

**YENİ BİR SINIF  
(2-(2-STİRİLSİKLOPENTİL)BENZO[d]TİYAZOL)  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE  
IN VITRO ANTİKANSER (ANTİPROLİFERATİF)  
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

**Nuray AKDOĞAN**

**Yüksek Lisans Tezi  
Kimya Anabilim Dalı  
Prof. Dr. Mustafa CEYLAN  
2013  
Her Hakkı Saklıdır**

T.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**YENİ BİR SINIF  
(2-(2-STİRİLSİKLOPENTİL)BENZO[d]TİYAZOL)  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE *IN VITRO* ANTİKANSER  
(ANTİPROLİFERATİF) AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Nuray AKDOĞAN

TOKAT

2013

Her Hakkı Saklıdır

Prof. Dr. Mustafa CEYLAN danışmanlığında, Nuray AKDOĞAN tarafından hazırlanan bu çalışma 06/08/2013 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Ferhan TÜMER

Üye: Prof. Dr. Mustafa CEYLAN

Üye: Doç. Dr. Ramazan ERENLER

İmza:

İmza:

İmza:



**Yukarıdaki sonucu onaylarım**



Doç. Dr. Naim ÇAĞMAN

Enstitü Müdürü

15./08/2013

## **TEZ BEYANI**

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Nuray AKDOĞAN

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

YENİ BİR SINIF (2-(2-STİRİLSİKLOPENTİL)BENZO[*d*]TİYAZOL)  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE *IN VITRO* ANTİKANSER (ANTİPROLİFERATİF)  
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Nuray AKDOĞAN

Gaziosmanpaşa Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa CEYLAN

Bu çalışmada, 2-(stirilsiklopentil) grubu içeren yeni bir sınıf benzotiyazol türevleri dört basamakta sentezlendi. Bunun için siklopenten'e (7) diklor keten katılarak 7,7-diklorobisiklo[3.2.0]heptan-6-on (8) elde edildi ve Zn/Asetik asit yardımıyla indirgenerek başlangıç maddesi olan bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (9) sentezlendi. Bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (9), ilgili aldehit türevleri ile bazik ortamda muamele edilerek  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşikleri (10a-g, 11a-g, 12a-g, 13a-g) sentezlendi.  $\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşikleri (10a-g, 11a-g), 2-aminobenzotiyazol ile etanol içerisinde *p*-TsOH varlığında reaksiyona sokularak yeni 2-süstitüe benzotiyazoller (16a-g) hazırlandı. Sentezlenen benzotiyazol türevleri (16a-g) kromatografik yöntemler ile saflaştırıldı ve spektroskopik metotlar (NMR, IR) kullanılarak yapıları aydınlatıldı ve C6 ve HeLa hücrelerine karşı *in vitro* anti-tümör aktivite testleri yapıldı.

**2013, 118 Sayfa**

**Anahtar Kelimeler:** 2-Substitüe Benzotiyazol, Tiyazol, Antikanser, *In vitro*, C6, HeLa

## ABSTRACT

M.Sc. Thesis

SYNTHESIS AND INVESTIGATION  
*IN VITRO* ANTICANCER (ANTIPROLIFERATIVE) ACTIVITIES OF  
A NEW CLASS OF (2-(2-STYRYLCYCLOPENTYL)BENZO[*d*]THIAZOLE)  
DERIVATIVES

Nuray AKDOĞAN

Gaziosmanpasa University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Mustafa CEYLAN

In this study, a new class of benzothiazole derivatives containing 2-(styrylcyclopentyl) group was synthesized in four steps. Thus, 7,7-dichlorobicyclo[3.2.0]heptan-6-one (**8**) was prepared with addition of ketene to cyclopentene (**7**). Reduction of 7,7-dichlorobicyclo[3.2.0]heptan-6-one (**8**) with Zn in acetic acid gave the starting material bicyclo[3.2.0]heptan-6-one (**9**). Treatment of bicyclo[3.2.0]heptan-6-one (**9**) with the corresponding benzaldehyde derivatives in alkaline medium afforded the  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds (**10a-g**, **11a-g**, **12a-g**, **13a-g**).  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds (**10a-g**, **11a-g**) was reacted with 2-aminobenzothiazole and in the presence of *p*-TsOH in ethanol and prepared the novel 2-substituted benzothiazoles (**16a-g**). Synthesized benzothiazole derivatives (**16a-g**) were purified by chromatographic methods and their structures elucidated using spectroscopic methods (NMR, IR). Finally, *in vitro* antitumor activities of benzothiazole derivatives (**16a-g**) were tested against C6 and HeLa cell.

**2013, 118 Pages**

**Keywords:** 2-Substituted Benzothiazole, Thiazole, Anticancer, In vitro, C6, HeLa

## ÖNSÖZ

Yüksek Lisans eğitimim süresince desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini tüm samimiyeti ile paylaşan danışman hocam Prof. Dr. Mustafa CEYLAN'a,

Yüksek Lisans laboratuvar çalışmalarım boyunca bilgi, deneyimi ve sabrı ile bana her zaman yardımcı olan, desteğini esirgemeyen ve karşılaştığım zorlukların üstesinden gelmemde yardımcı olan Arş. Gör. Dr. Hayreddin GEZEĞEN'e ve Öğr. Gör. Dr. Esra FINDIK'a,

Bu çalışmayı proje olarak destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK Proje No:111T111) ve personeline,

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu (BAP Proje No: 2011/106) ve personeline,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, varlıklarından güç aldığım, hayatlarını çocuklarına adayan anneme, babama ve hayatım boyunca her konuda desteğini gördüğüm, fikirlerine önem verdiğim ablama desteklerinden dolayı sonsuz teşekkürler...

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>ÖZET</b> .....	i
<b>ABSTRACT</b> .....	ii
<b>ÖNSÖZ</b> .....	iii
<b>SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	vii
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	viii
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b> .....	x
<b>ŞEMALAR DİZİNİ</b> .....	xi
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. LİTERATÜR ÖZETİ</b> .....	6
<b>3. MATERYAL ve YÖNTEM</b> .....	12
3.1    Kullanılan Materyaller .....	12
3.1.1    Araç ve Malzemeler.....	12
3.1.2    Kimyasallar .....	12
3.1.3    Saflaştırma .....	12
3.1.4    Cihazlar .....	13
3.2    7,7-diklorobisiklo[3.2.0]heptan-6-on Sentezi .....	13
3.3    Bisiklo[3.2.0]heptan-6-on Bileşiğinin Sentezi İçin Genel Bir Yöntem .....	15
3.4    (E/Z)-7-Arilidenbisiklo[3.2.0]hepta-6-on Sentezi.....	16
3.5    Benzotiyazol Türevlerinin Sentezi .....	21
3.6    Antitümör Test Çalışmaları.....	25
3.6.1    Kanser Hücre Hatları ve Hücre Kültürü: .....	25
3.6.2 <i>In vitro</i> Antikanser Aktivite (Antiproliferatif Aktivite) Testi Dizayını .....	26
3.6.3    BrdU Cell ELİZA Hücre Proliferasyon Deneyi .....	27
<b>4. BULGULAR VE TARTIŞMA</b> .....	28
4.1    7,7-Diklorobisiklo[3.2.0]hepta-6-on (8) Sentezi.....	28
4.1.1    7,7-diklorobisiklo[3.2.0]heptan-6-on (8) .....	29
4.2    Bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (9) Sentezi.....	31
4.2.1    Bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (9) .....	32

4.3	( <i>E/Z</i> )-7-Arilidenbisiklo[3.2.0]hepta-6-on Türevleri.....	35
4.3.1	( <i>E</i> )-7-(4-bromobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10e) .....	37
4.3.2	(7 <i>E</i> )-7-(4-metilbenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10a) .....	39
4.3.3	(7 <i>E</i> )-7-(4-metoksibenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10b).....	40
4.3.4	(7 <i>E</i> )-7-(4-florobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10c).....	40
4.3.5	(7 <i>E</i> )-7-(3,5-diklorobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10f).....	40
4.3.6	(7 <i>E</i> )-7-(4-nitrobeniyliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10g).....	41
4.3.7	( <i>Z</i> )-7-(4-bromobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11e) .....	42
4.3.8	(7 <i>Z</i> )-7-(4-metilbenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11a) .....	44
4.3.9	(7 <i>Z</i> )-7-(4-metoksibenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11b).....	44
4.3.10	(7 <i>Z</i> )-7-(4-florobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11c).....	44
4.3.11	(7 <i>Z</i> )-7-(4-klorobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11d).....	45
4.3.12	(7 <i>Z</i> )-7-(4-nitrobeniyliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11g).....	45
4.3.13	( <i>E</i> )-7-(4-bromobenziliden)-5-((4-bromofenil)(hidroksi)metil)bisiklo[3.2.0] heptan-6-on (12e) .....	46
4.3.14	(7 <i>E</i> )-5-[hidroksi(4-metilfenil)metil]-7-(4-metilbenziliden) bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (12a).....	49
4.3.15	(7 <i>E</i> )-7-(3,5-diklorobenziliden)-5-[(3,5-diklorofenil)(hidroksi)metil] bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (12f) .....	49
4.4	( <i>E</i> )-7-Arilidenbisiklo[3.2.0]hept-2-en-6-on (15) Türevleri.....	50
4.4.1	( <i>E</i> )-7-(4-florobenziliden)bisiklo[3.2.0]hept-2-en-6-on (15b).....	51
4.4.2	( <i>E</i> )-7-(4-Nitrobenziliden)bisiklo[3.2.0]hept-2-en-6-on (15a).....	53
4.4.3	( <i>E</i> )-7-(3,5-Diklorobenziliden)bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on (15c).....	53
4.5	( <i>E</i> )-2-(2-sitirilsiklopentil)benzo[ <i>d</i> ]tiyazol (16) Türevleri .....	54
4.5.1	2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-(( <i>E</i> )-4-metilstiril)siklopentil)benzo[ <i>d</i> ]tiyazol (16b) .....	56
4.5.2	{2-[( <i>E</i> )-2-(4-metilfenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (16a).....	59
4.5.3	{2-[( <i>E</i> )-2-(4-Florofenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (16c) .....	60
4.5.4	{2-[( <i>E</i> )-2-(4-Klorofenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (16d) .....	60
4.5.5	{2-[( <i>E</i> )-2-(4-Bromofenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (16e).....	61
4.5.6	{2-[( <i>E</i> )-2-(3,5-Diklorofenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (16f).....	61
4.6	( <i>E</i> )-2-(2-stirilsiklopent-3-en-1-il)benzo[ <i>d</i> ]thiazole Türevleri.....	62
4.6.1	2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-(( <i>E</i> )-4-florostiril)siklopent-3-en-1-il)benzo[ <i>d</i> ]tiyazol (17b) 63	
4.6.2	2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-(4-Nitrostiril)siklopent-3-enil)benzo[ <i>d</i> ]-tiyazol (17a).....	66

4.6.3	2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-(3,5-Diklorostiril)siklopent-3-enil)benzo[ <i>d</i> ]-tiyazol (17c)..	66
4.7	Antiproliferatif Testler .....	67
4.7.1	2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-[( <i>E</i> )-2-Arilvinil]siklopentil)-1,3-benzotiyazol Serisi.....	67
4.7.2	2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-(4-Metilstiril)siklopent-3-enil)benzo[ <i>d</i> ]-tiyazol Serisi .....	70
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	<b>72</b>
	<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>76</b>
	<b>EKLER</b> .....	<b>79</b>
	<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>119</b>

## SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

<b>Simgeler</b>	<b>Açıklama</b>
J	Etkileşme Sabiti
$\delta$	Kimyasal Kayma

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
$\text{CDCl}_3$	Dötorokloroform
DMSO	Dimetilsülfoksit
d	Dublet
m	Multiplet
s	Singlet
t	Triplet
dd	Dubletin dubleti
ddd	Dubletin dubletin dubleti
dt	Dubletin tripleti
E. N.	Erime Noktası
IR	Infrared
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
ppm	Milyonda bir kısım (NMR spektrumunda ölçü birimi)

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

Şekil 4.1. 7,7-Diklorobisiklo[3.2.0]heptan-6-on (8) bileşiğine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	29
Şekil 4.2. 7,7-Diklorobisiklo[3.2.0]heptan-6-on (8) bileşiğine ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	30
Şekil 4.3. Bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (9) bileşiğine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	32
Şekil 4.4. Bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (9) bileşiğine ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	33
Şekil 4.5. Bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (9) bileşiğine ait IR spektrumu.....	34
Şekil 4.6. ( <i>E</i> )-7-(4-bromobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10e) bileşiğine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	37
Şekil 4.7. ( <i>E</i> )-7-(4-bromobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10e) bileşiğine ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	38
Şekil 4.8. ( <i>E</i> )-7-(4-bromobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10e) bileşiğine ait IR spektrumu.....	39
Şekil 4.9. ( <i>Z</i> )-7-(4-bromobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11e) bileşiğine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	42
Şekil 4.10. ( <i>Z</i> )-7-(4-bromobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11e) bileşiğine ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	43
Şekil 4.11. ( <i>E</i> )-7-(4-bromobenziliden)-5-((4-bromofenil)(hidroksi)metil)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (12e) bileşiğine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	46
Şekil 4.12. ( <i>E</i> )-7-(4-bromobenziliden)-5-((4-bromofenil)(hidroksi)metil)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (12e) bileşiğine ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	47
Şekil 4.13. ( <i>E</i> )-7-(4-bromobenziliden)-5-((4-bromofenil)(hidroksi)metil)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (12e) bileşiğine ait IR spektrumu .....	48

Şekil 4.14. ( <i>E</i> )-7-(4-fluorobenziliden)bisiklo[3.2.0]hept-2-en-6-on (15b) bileşiğine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	51
Şekil 4.15. ( <i>E</i> )-7-(4-fluorobenziliden)bisiklo[3.2.0]hept-2-en-6-on (15b) bileşiğine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	52
Şekil 4.16. 2-(( <i>1S,2S</i> )-2-(( <i>E</i> )-4-metoksistiril)siklopentil)benzo[ <i>d</i> ]tiyazol (16a) bileşiğine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	57
Şekil 4.17. 2-(( <i>1S,2S</i> )-2-(( <i>E</i> )-4-metoksistiril)siklopentil)benzo[ <i>d</i> ]tiyazol (16a) bileşiğine ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	58
Şekil 4.18. 2-(( <i>1S,2S</i> )-2-(( <i>E</i> )-4-metoksistiril)siklopentil)benzo[ <i>d</i> ]tiyazol (16b) bileşiğine ait IR spektrumu.....	59
Şekil 4.19. 2-(( <i>1S,2S</i> )-2-(( <i>E</i> )-4-florostiril)siklopent-3-en-1-il)benzo[ <i>d</i> ]tiyazol (17b) bileşiğine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	64
Şekil 4.20. 2-(( <i>1S,2S</i> )-2-(( <i>E</i> )-4-florostiril)siklopent-3-en-1-il)benzo[ <i>d</i> ]tiyazol (17b) bileşiğine ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	65
Şekil 4.21. Antiproliferatif aktivitesi incelenen benzotiyazol türevleri.....	67
Şekil 4.22. C6 Antiproliferatif test sonuçları sütun grafiği.....	68
Şekil 4.23. HeLa Antiproliferatif test sonuçları sütun grafiği .....	69

## ÇİZELGELER DİZİNİ

### Sayfa

Çizelge 3.1. Sentezlenen edilen $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşikleri.....	19
Çizelge 3.2. Saf olarak elde edilen $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşikleri .....	20
Çizelge 3.3. Sentezlenen benzotiyazol türevleri .....	23
Çizelge 3.4. Sentezlenen benzotiyazol türevleri .....	25
Çizelge 3.5. Antikanser testi örnek deney dizaynı (250 ve 500 $\mu\text{g/ml}$ ) .....	26
Çizelge 4.1. Sentezlenen edilen $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşikleri.....	36
Çizelge 4.2. Saf olarak elde edilen $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşikleri .....	50
Çizelge 4.3. Sentezlenen benzotiyazol türevleri .....	55
Çizelge 4.4. Sentezlenen benzotiyazol türevleri .....	62
Çizelge 4.5. C6 Antiproliferatif test sonuçları tablo çizelgesi .....	68
Çizelge 4.6. HeLa Antiproliferatif test sonuçları tablo çizelgesi.....	69
Çizelge 4.7. C6 Antiproliferatif test sonuçları tablo çizelgesi .....	70
Çizelge 4.8. HeLa Antiproliferatif test sonuçları tablo çizelgesi.....	71

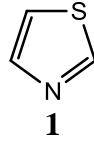
## ŞEMALAR DİZİNİ

### Sayfa

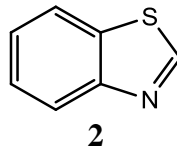
Şema 1.1. Keten katılma reaksiyonu .....	3
Şema 1.2. İndirgenme reaksiyonu.....	3
Şema 1.3. $\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşiklerinin sentezlenmesi.....	3
Şema 1.4. $\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşiklerinin sentezlenmesi.....	4
Şema 1.5. BenzoTiyazol türevlerinin sentezlenmesi .....	4
Şema 1.6. BenzoTiyazol türevlerinin sentezlenmesi .....	5
Şema 3.1. $\alpha,\alpha$ -Diklorsiklobütanon türevinin sentez mekanizması .....	14
Şema 3.2. Siklobütanon türevi sentez mekanizması.....	16
Şema 3.3. $\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşiği sentezinde oluşan ürünler.....	18
Şema 3.4. $\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşiği sentez mekanizması .....	18
Şema 3.5. Benzotiyazol türevlerinin sentezi.....	21
Şema 3.6. Benzotiyazol türevinin sentez mekanizması .....	22
Şema 4.1. $\alpha,\alpha$ -Diklorsiklobütanon türevinin sentezi .....	28
Şema 4.2. Siklobütanon türevinin sentezi.....	31
Şema 4.3. $\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşiği sentezinde oluşan ürünler.....	35
Şema 4.4. $\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşiklerinin sentezi .....	50
Şema 4.5. Benzotiyazol türevlerinin sentezi .....	54
Şema 5.1. Genel reaksiyon şeması.....	73
Şema 5.2. Genel reaksiyon şeması.....	74

## 1. GİRİŞ

Tiyazol, bir azot ve bir kükürt atomu bulunduran beşli halka yapısına sahip heterosiklik bileşiklerin ortak adıdır. Tiyamin (B<sub>1</sub> vitamini), basitrasın ve penisilinler gibi biyolojik aktif tabii bileşiklerin yanı sıra sentez yoluyla elde edilen birçok ilaç aktif maddesi, boya ve sanayide kullanılan bazı kimyasal maddeler tiyazol halkası ihtiva eder. Tiyazoller bazı organizmalarda da bulunurlar. Örneğin, bir feromon bileşiği olan 2-sec-butil-4,5-dihidrotiyazol erkek fare, *Mus musculus*, idrarından izole edilmiştir. (Tashiro ve ark., 2008) Dikkate değer bir başka erkek fare feromonu da 2-isopropil-4,5-dihidrotiyazol'dur. (Tashiro ve ark., 2008)

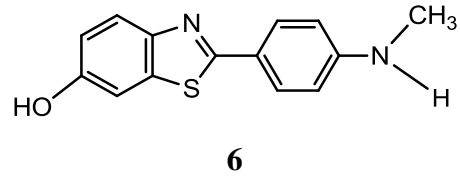
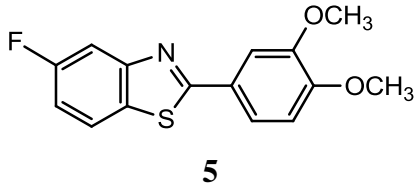
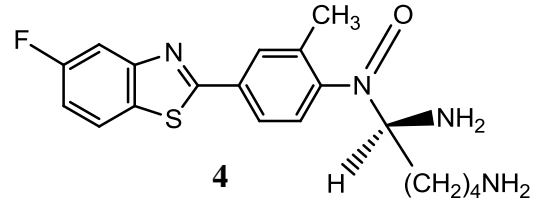
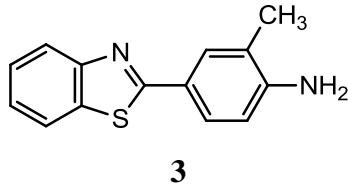


Benzotiyazol (**2**) halka sistemi biyolojik aktiviteye sahip birçok molekülde bulunan önemli bir yapıdır. Benzotiyazol halkası lusiferaz enzimi gibi doğal bileşiklerin yanı sıra antitümör (Hotchinson ve ark., 2003) ve antikanser (Huang ve ark., 2006) gibi önemli biyolojik ve farmakolojik aktiviteye sahip oldukları bilinen heterohalkalı bileşiklerin yapısında bulunur.



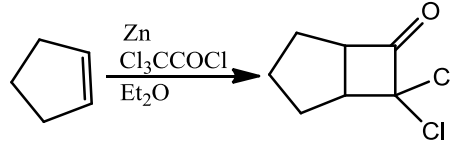
Yapılan çalışmalarda, heterosiklik yapı olarak benzotiyazol çekirdeği taşıyan türevlerin antimikrobiyal etki açısından kayda değer sonuçlar veren bileşikler olduğu saptanmıştır (Mayer, 1941; Cossey ve ark., 1963, 1965 ve 1966; Haskell ve ark., 1970; Yalçın ve ark., 1992; Yıldız-Ören ve ark., 2004). Ayrıca, bu bileşiklerin bazıları nonlinear optik (Costa ve ark., 2006) ve luminesans (Day ve ark., 2004), floresans (Batista ve ark., 2004) özelliklerini gösterdikleri tespit edilmiştir.

Günümüze kadar yapılan araştırmalar, benzotiyazol halka sisteminin en fazla 2 konumundan süstitüe edildiğini ortaya koymaktadır (Yalçın ve ark., 1992; Ören ve ark., 1998). Özellikle, 2-substituebenzo-tiyazoller, antitümör, antiviral ve antimikrobiyal ilaç gibi tıbbi özelliklerinden dolayı organik ve tıbbi kimyada yoğun bir şekilde araştırılmaktadırlar (Bradshaw ve ark., 2001; Bradshaw ve ark., 2004). Örneğin, 2-(4-amino-3-methylphenyl) benzotiyazol (**3**) (DF 203)'un insan kanser (Hutchinson ve ark.,2002; Westwell, 2004) hücre hatları panellerine karşı güçlü ve seçici antitümör aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiş ve florlu türevi (**4**) (Phortress)'nin kanser için ön ilaç olarak klinik çalışmalarına başlanmıştır. Benzer bir yapıya sahip olan 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-fluorobenzothiazole (**5**) (PMX 610) ünde in vitro güçlü ve seçici olarak antitümör (Mortimer ve ark., 2006) aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, 2-phenylbenzothiazole türevi (**6**) olan (Pittsburgh bileşik-B) Alzheimer hastalığının potansiyel tanısı için klinik uygulamalarında büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. (Mathis ve ark., 2003; Henriksen ve ark., 2007)



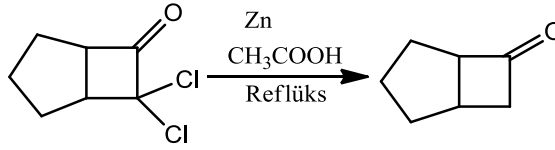
Bu çalışmada, 2-pozisyonunda aromatik olmayan doymuş halka içeren yeni bir sınıf benzotiyazol türevlerinin sentezi, temel çıkış maddelerinden başlanarak dört basamakta gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın ilk aşamasında, siklopenten ve çinko tozu karışımı dietil eter varlığında karıştırılmasıyla oluşan süspansiyon'a trikloroasetiklorür ilave edilerek keten katılma reaksiyonu gerçekleştirilerek 7,7-diklorobisiklo[3.2.0]heptan-6-on sentezlendi.



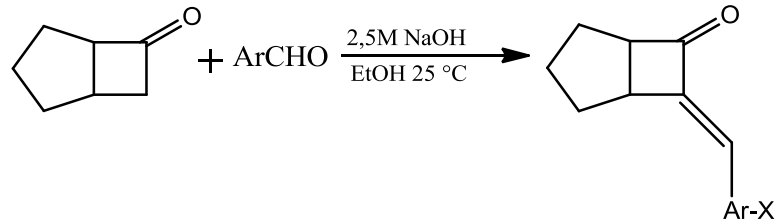
**Şema 1.1.** Keten katılma reaksiyonu

İkinci aşamada, keten katılma ürünü olan 7,7-diklorobisiklo[3.2.0]heptan-6-on'un klor atomlarının asit varlığında metalik çinko (Zn) ile indirgenmesiyle bisiklo[3.2.0]heptan-6-on elde edildi.



**Şema 1.2.** İndirgenme reaksiyonu

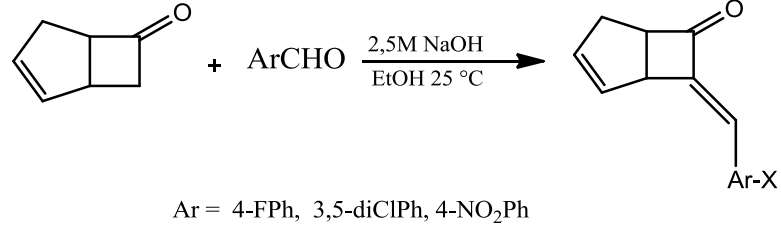
Çalışmanın sonraki aşamasında,  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiklerinin sentezlenmesi için bisiklo[3.2.0]heptan-6-on'un ve aldehit'in etanol içerisindeki çözeltisine NaOH ilave edilerek 7 tane  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiği sentezi gerçekleştirildi.



Ar = 4-CH<sub>3</sub>Ph, 4-CH<sub>3</sub>OPh, 4-FPh, 4-ClPh, 4-BrPh, 3,5-diClPh, 4-NO<sub>2</sub>Ph

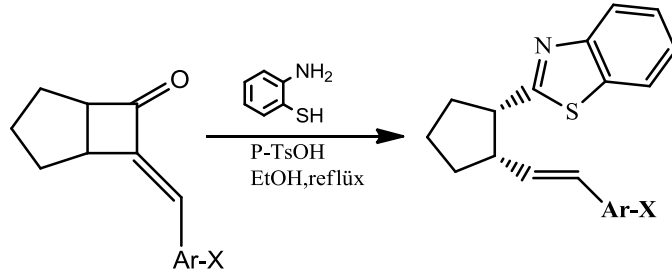
**Şema 1.3.**  $\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşiklerinin sentezlenmesi

Ayrıca doymamış keton bileşiği olan bisiklo[3.2.0]hept-2-en-6-on ve aldehit'in etanol içerisindeki çözeltisine NaOH ilave edilerek 3 tane farklı  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiği sentezi gerçekleştirildi.



**Şema 1.4.**  $\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşiklerinin sentezlenmesi

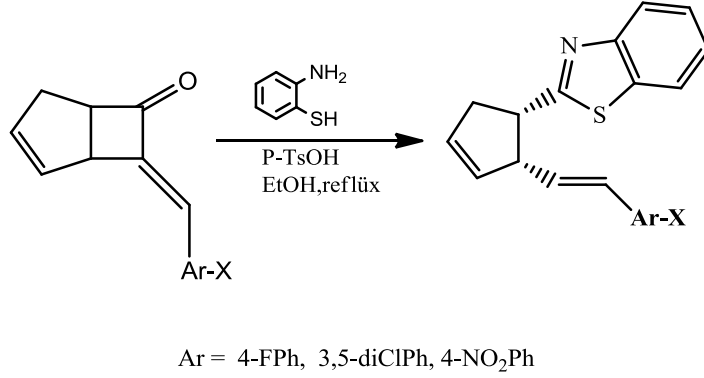
Son basamakta ise  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiği, 2-aminotiyofenol ve katalitik miktarda alınan para-toluensülfonik asit ile muamele edilerek benzo tiyazol türevlerinin sentezi gerçekleştirildi.



Ar = 4-CH<sub>3</sub>Ph, 4-CH<sub>3</sub>OPh, 4-FPh, 4-ClPh, 4-BrPh, 3,5-diClPh, 4-NO<sub>2</sub>Ph

**Şema 1.5.** BenzoTiyazol türevlerinin sentezlenmesi

Ayrıca doymamış keton bileşiği olan bisiklo[3.2.0]hept-2-en-6-on'dan elde edilen  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiği ile 2-aminotiyofenol'e aynı işlemler uygulanarak 3 farklı benzotiyazol türevinin sentezi gerçekleştirildi.

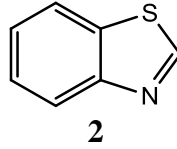


**Şema 1.6.** BenzoTiyazol türevlerinin sentezlenmesi

Yapılan çalışmada toplamda 10 yeni benzotiyazol türevi sentezlenerek yapıları <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, IR spektroskopisi ile aydınlatıldı. Bileşiklerin HeLa (İnsan Servical Kanseri Hücre) ve C6 (Sıçan Beyin Tümörü) kanser hücrelerine karşı *in vitro* aktiviteleri incelendi.

## 2. LİTERATÜR ÖZETİ

Benzotiyazol halkası (2) yapısında kükürt ve azot grupları taşıyan önemli bir aromatik heterosiklik bir bileşiktir.



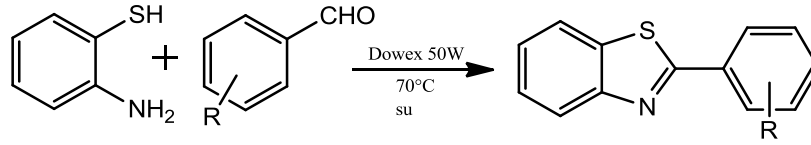
Benzotiyazol türevleri organik kimya ve tıp alanında, yüksek oranda seçici ve biyolojik aktivite göstermesi açısından büyük öneme sahiptir.

Benzotiyazol birimi seçici olarak gram-pozitif antibakteriyel, antimikrobiyal, antiHIV, antibiyotik, antikanser ve antiparazit ajanları (Sondhi ve ark., 2006; Gong ve ark., 2004; Pınar ve ark., 2004; Rida ve ark., 2005; Sum ve ark., 2003) içeren çok çeşitli biyolojik aktif ve tedavi edici bileşiklerde bulunur.

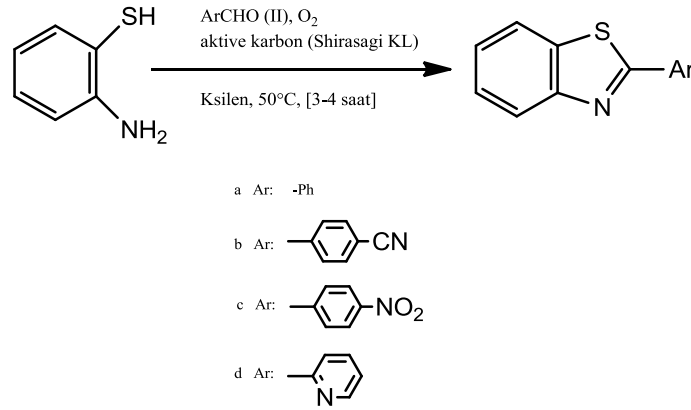
Bu bileşikler aynı zamanda sıvı kristaller, organik ışık yayan diyotlar, ısıya dayanıklı elyaf, beyazlatıcı maddeler ve siyanin boya gibi gelişmiş malzemelerin bileşenlerinde de bulunurlar.

Benzotiyazol halkası yüksek oranda antitümör potansiyeline sahip bir bileşiktir. Bunun bir örneği 2-(4-aminofenil)-benzotiyazol bileşiğidir. Bu bileşik in vitro ortamda insanda bulunan meme, yumurtalık, kolon ve böbrek kanser hücrelerine karşı büyük oranda engelleyici özellik göstermiştir (Bradshaw ve ark., 1998). Başka bir örnek olarak da; akciğer, kolon ve meme kanser hücrelerine karşı seçici engelleyici özellik gösteren 2-(3,4-dimetoksifenil)-5-florobenzotiyazol bileşiği verilebilir (Mortimer ve ark., 2006). Ayrıca 2-(4-dimetilaminofenil)-benzotiyazol bileşiği Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılmıştır (Mathis ve ark., 2003).

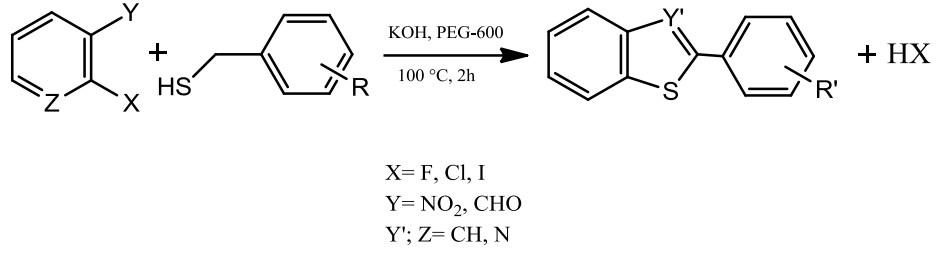
Mukhopadhyay ve Datta (2007) yaptıkları çalışmada 2-Aminotiofenol ve bir dizi aril aldehit bileşiklerinden 70 °C ve Dowex 50W varlığında hiçbir yan ürün oluşmadan çok yüksek verimli olarak 2-aril-benzotiyazol bileşiğini elde etmişlerdir.



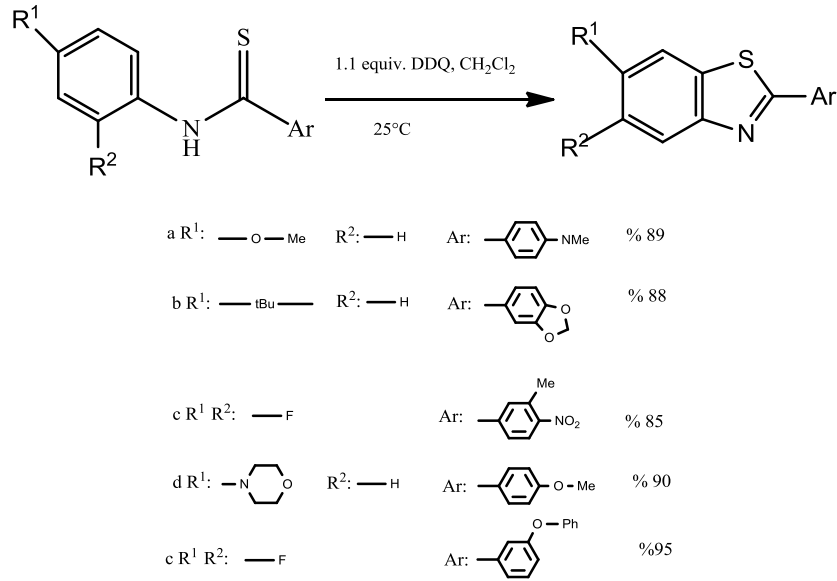
Hayashi ve grubu 2-aminobenzenetiyol ve aril aldehitlerin O<sub>2</sub> atmosferi altında aktifleşmiş karbon aracılığıyla gerçekleştirdiği reaksiyondan bir seri 2-arilbenzotiyazol'ü sentezlemişlerdir. Bu yolla sentezlenen 2-Pyridilbenzotiyazolün, paladyumla katalizlenen Mizoroki–Heck reaksiyonunda etkili bir ligant olarak görev aldığını kanıtlamışlardır.



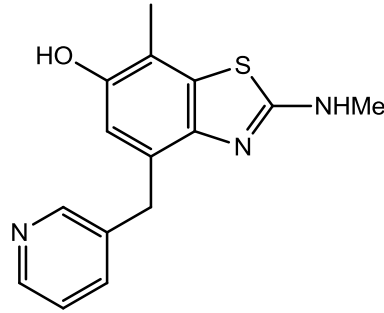
Liu ve grubu (2010) bir seri benzotiyazol bileşiğini, C-S çapraz bağlanması ve nitro grubunun indirgenmesi ile gerçekleşen bir reaksiyonla oluşturmuşlardır. Bu çalışmada aril halojenürler ile benziltiyoller polietilenglikol içinde yüksek verimli ürün oluşturacak şekilde nitro ve aldehit bağlı çapraz bağlanma reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.



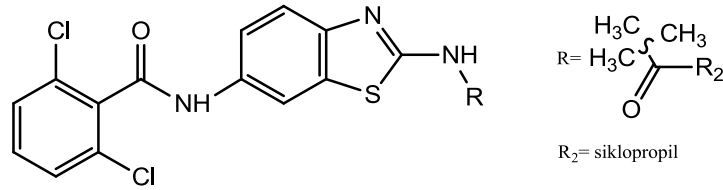
Bose ve Idrees (2007), oda sıcaklığında DDQ ve  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  kullanarak tiyoformanilidlerin moleküller arası siklizasyonu aracılığıyla sübtitüe olmuş benzotiyazollerin sentezi için yeni ve özel bir metot geliştirmişlerdir. Yapılan çalışmada benzotiyazol çekirdeğine bağlı fonksiyonel grupların yüksek esnekliğe sahip olduğu ve ürünün yüksek verimle gerçekleştiği tespit edilmiştir.



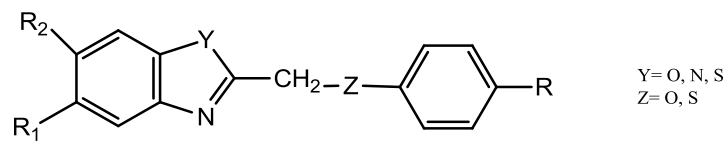
Oketani ve grubu (2001) faredeki lösemili hücrelerin 5-lipooksigenaz aktivitesine karşı 6-hidroksi-5,7-dimetil-2-(metilamino)-4-(3-piridilmetil)benzotiyazol bileşiğinin farmakolojik özelliğini incelemişlerdir. Bu çalışma sonunda benzotiyazol bileşiğinin 5-lipooksigenaz A<sub>2</sub> ve fare ve insan kan hücrelerinde bulunan tromboksin B<sub>2</sub> sentezini büyük oranda engellediği tespit edilmiştir.



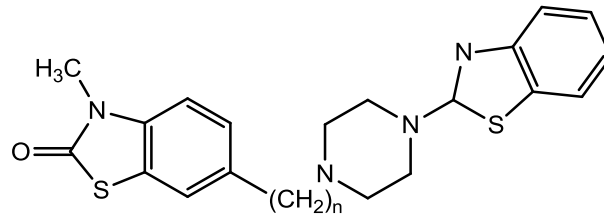
Yoshida ve grubu tarafından (2005) 2,6-dikloro-N-[2-(siklopropankarbonilamino) benzotiyazol-6-il]benzamid türevleri sentezlenmiştir. Çalışma sonunda bu benzotiyazol türevlerinin antitümör aktivitesi incelenmiş ve *in vivo* ortamda tümör büyümesini mükemmel bir şekilde engellediği görülmüştür.



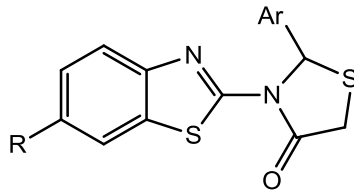
Yıldız ve grubu (2004) nükleozid olmayan isosterik heterosiklik bileşikler kullanarak bir dizi benzotiyazol grubu sentezlemiştir. Daha sonra bu bileşikler gram pozitif bakteri olarak *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, gram negatif bakteri olarak *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans* mayasına karşı antibakteriyal etkileri test edilmiştir. Bu sentezlenen bileşiklerin test edilen mikroorganizmalara karşı geniş bir spektrumda aktivite gösterdikleri ve özellikle *Staphylococcus aureus*'a karşı antimikrobiyal etkinin arttığı tespit edilmiştir.



Diouf ve grubu (1995) 2-piperazinil benzotiyazol türevlerini sentezlemiş ve serotoninerjik 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerinin karışık ligantları olarak çalışmışlardır. Çalışılan bu bileşikler bu iki serotoninerjik reseptör için büyük afinite göstermiştir. Sentezlenen bileşikler farmakolojide anksiyeti, depresyon ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıkların tedavisinde klinik açıdan uygunluğa sahip oldukları tespit edilmiştir.



Pareek ve grubu (2010), 2-aminobenzotiyazol ile aromatik aldehitin (benzaldehit, anisaldehit, salisilaldehit) reaksiyonundan 2-aril-3-(substitue benzotiyazol)-1,3-tiyazolidin-4-on' u sentezlemiştir. Sentezlenen bileşiklerin elementel analiz, IR, <sup>1</sup>H-NMR, kütle analizleri inceleyerek yapı analizi yapılmıştır. Ayrıca bu bileşiklerin entomolojik ve antibakteriyal etkileri incelenmiş ve yüksek aktiviteye sahip oldukları tespit edilmiştir.

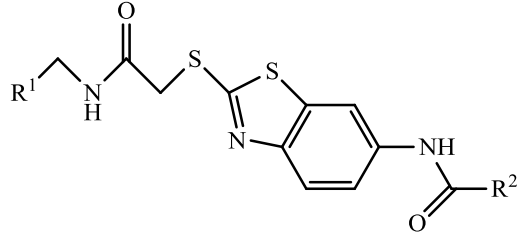


R= Cl, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>

Ar= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, o-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH, p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl

Yu ve grubu (2011) bir seri benzotiyazol-2-tiyol bileşiği sentezlemiş ve bileşiklerin HEPG2 ve MCF-7 hücrelerine karşı çoğalmayı engelleyici özelliğini incelemiştir. Bileşiklerin çoğunun engelleyici etkiye sahip olduğunu ve bazılarının tümör ilacı olan cisplatin'den daha etkili olduğunu gözlemlemişlerdir. 1a ve 1b bileşiklerinin düşük

mikromolar aralıkta farklı tipte insan kanser hücrelerinin büyümesini önemli ölçüde engellediğini de gözlemlemişlerdir.



1a R<sup>1</sup>: 4-klorofenil R<sup>2</sup>: 2-metoksifenil

1b R<sup>1</sup>: fenil R<sup>2</sup>: klorometil

### **3. MATERYAL ve YÖNTEM**

Yüksek lisans tez projesi kapsamında gerçekleştirilen çalışmalar Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kimya Bölümü Organik Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

#### **3.1 Kullanılan Materyaller**

##### **3.1.1 Araç ve Malzemeler**

Manyetik karıştırıcı, döner buharlaştırıcı, termometre, cam malzemeler.

##### **3.1.2 Kimyasallar**

###### **3.1.2.1 Reaktifler**

Aldehit Türevleri, Trikloroasetilklorür, Çinko, Asetik asit, 2-Amino benzotiyazol, *p*-TsOH ve NaOH.

###### **3.1.2.2 Çözücü ve Kurutucular**

Çözücü olarak Etanol, kloroform, eter, hegzan ve asetik asit ve kurutucu olarak sodyum sülfat kullanıldı.

###### **3.1.2.3 Kolon Dolgu Maddeleri**

Silika Jel 60 (0,063-0,200 mm) (Merck).25

##### **3.1.3 Saflaştırma**

Elde edilen siklobütanon türevi 4 µbar basınç altında destilasyon yöntemiyle saflaştırıldı. Ayrıca kalkon ve benzotiyazol türevleri etil asetat/hekzan çözücü karışımında kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

### 3.1.4 Cihazlar

<sup>1</sup>H-NMR Bruker 400 MHz Spektrometre.

<sup>13</sup>C-NMR Bruker 100 MHz Spektrometre.

IR Jasco 430 FT/IR Spektrometre.

Erime Noktası Elektrotermal 9100 Erime Noktası Tayin Cihazı.

UV Spektrometresi.

ELİSA (Rayto RT-2100C microplate reader).

İnkubator CO2 Water-jacketed (Nuair US Autoflow).

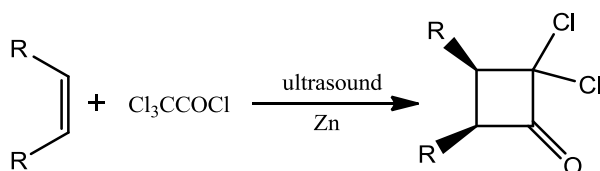
Steril kabin (Esco class II type A2).

Santrifüj (Hettich EBA20).

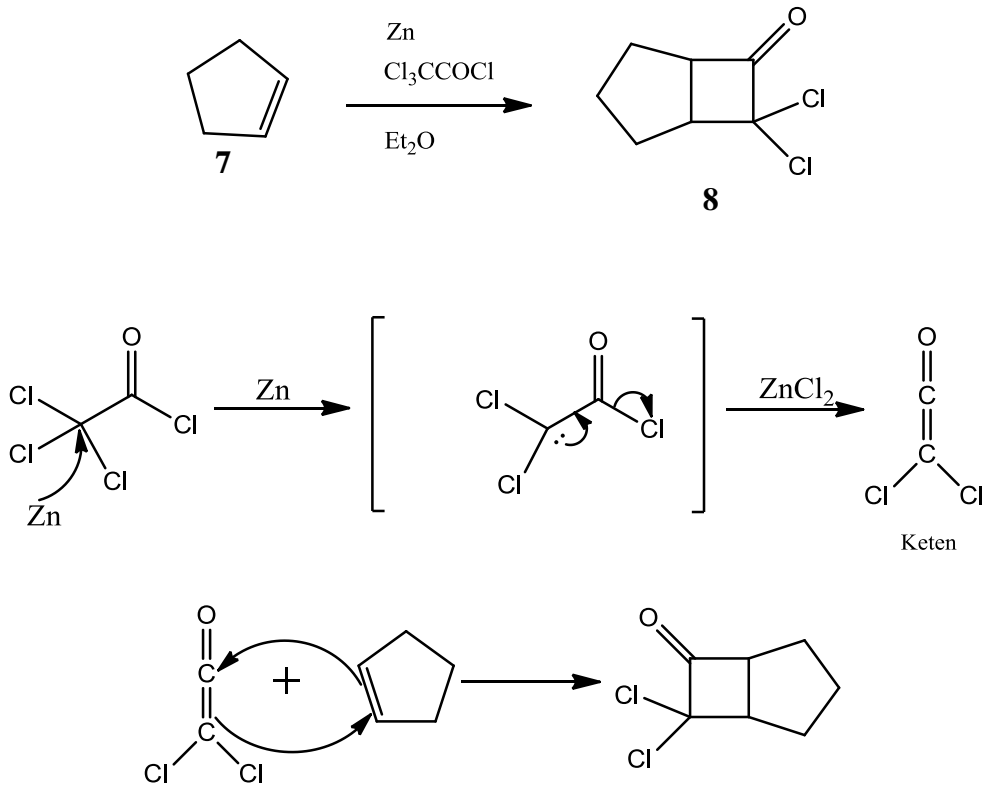
Mikroskop (Olympus CX21).

### 3.2 7,7-diklorobisiklo[3.2.0]heptan-6-on Sentezi

Meha ve Rao (1985) ultrasonik banyoda olefin-dikloroketenin [2+2] katılmasını hızlandırdığını gözlemlemiştir. Reaksiyonun kısa süreli, yüksek verimli gerçekleştiğini ve aktifleşmiş Zn-Cu yerine çinko kullanımının bu prosedürü geliştirdiğini göstermişlerdir.



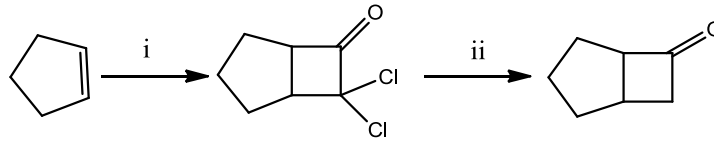
Literatürdeki dikloroketen katılma yöntemi referans alınarak, siklopenten (**7**) ve çinko tozu karışımı dietil eter içinde karıştırılmasıyla oluşan süspansiyon su banyosunda 15 °C'ye kadar soğutuldu. Dietil eterde çözülmüş olan trikloro asetilklorür karışıma damla damla yarım saat içinde ilave edildi. Reaksiyon 4 saatte tamamlandıktan sonra kloroform ile ekstraksiyon (2 x 25 ml) edildi. Daha sonra organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak sıvı 7,7-diklorobisiklo[3.2.0]heptan-6-on bileşiği (**8**) % 75 verimle elde edildi.



**Şema 3.1.**  $\alpha,\alpha$ -Diklorsiklobütanon türevinin sentez mekanizması

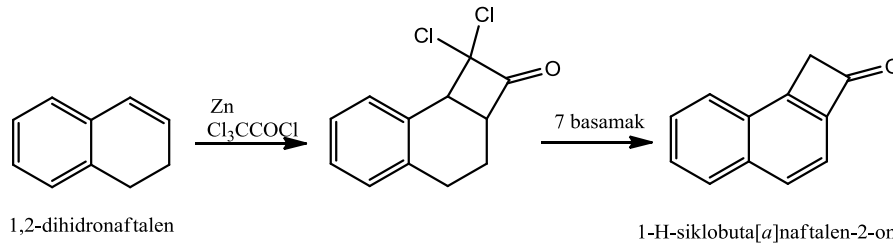
### 3.3 Bisiklo[3.2.0]heptan-6-on Bileşiğinin Sentezi İçin Genel Bir Yöntem

Lee-Ruff ve Wells (2008) bir dizi siklik alken bileşiği ile dikloro asetilklorür'den yararlanarak oluşturulan klorlanmış ketenin [2+2] katılması ile siklobütanon türevlerini oluşturmuşlardır.



i. DCAC, TEA/Hekzan ; ii. Zn, NH<sub>4</sub>Cl/MeOH

Brinker U. ve Neudeck H. (2005) 1-H-siklobuta[α]naftalen-2-on bileşiğini sekiz basamakta sentezlemişlerdir. İlk basamak 1,2-dihidronaftalen ve dikloroasetone bileşiklerinin [2+2] katılması ile gerçekleştirilmiştir.

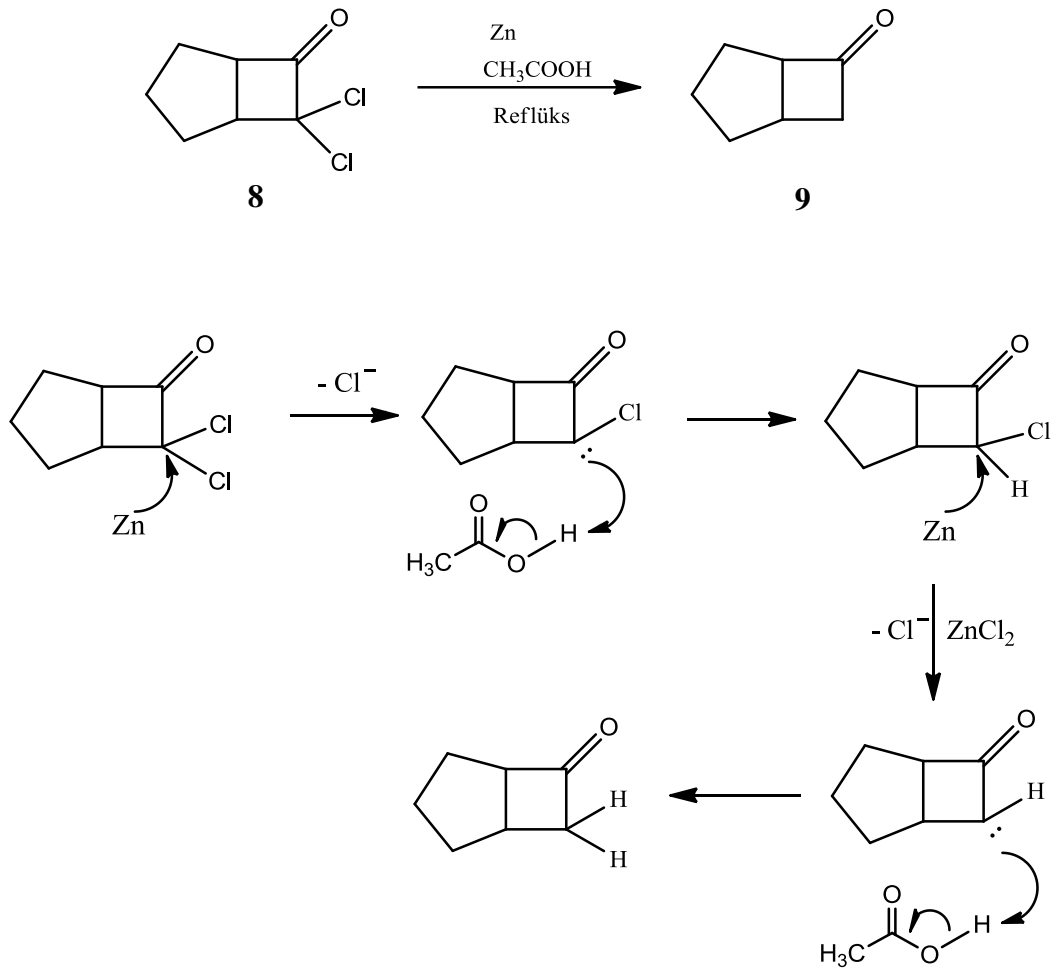


1,2-dihidronaftalen

1-H-siklobuta[α]naftalen-2-on

Bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (**9**) literatürde bilinen bir yöntem olan klor atomlarının asit varlığında metalik çinko (Zn) ile indirgenmesiyle sentezlendi. Çinko tozu asetik asite ilave edildikten sonra reflüks edildi. Reflüks'ün başlamasını takiben asetik asit içinde çözülen 7,7-diklorobisiklo[3.2.0]heptan-6-on (**8**), çinko süspansiyonuna yarım saat içerisinde damla damla ilave edildi. 20 saat reflüks edildikten sonra çinko tuzu oluşması için reaksiyon oda sıcaklığında 6-7 saat karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon sonunda oluşan çinko tuzlarına su eklendikten sonra çözünmeyen kısımlar süzüldü. Süzüntü kloroform ile ekstraksiyon (2 x 25 ml) edildikten sonra organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı.

Ham ürün 4 µbar basınç altında 53 °C’de destillenerek saflaştırıldı ve % 60 verimle bisiklo[3.2.0]heptan-6-on bileşiği (**9**) elde edildi.

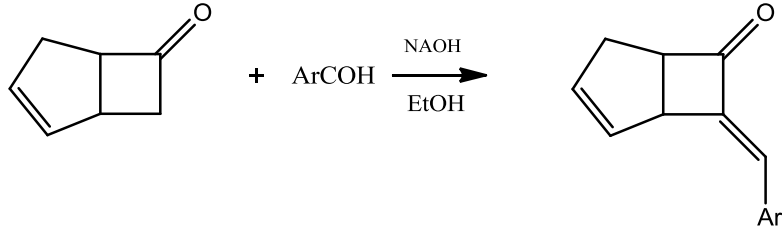


Şema 3.2. Siklobütanon türevi sentez mekanizması

### 3.4 (E/Z)-7-Arilidenbisiklo[3.2.0]hepta-6-on Sentezi

Ceylan ve Fındık, (2009), genellikle kalkon olarak bilinen bir dizi  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonları sentezlemişlerdir. Kalkonlar, cis-bisiklo[3.2.0]hept-2-en-6-on ve arilaldehit türevlerinin reaksiyonuyla hazırlanmıştır. Keton türevleri, bazik ortamda ilgili aldehit türevleri ile muamele edilerek aldol kondenzasyonu ile  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil

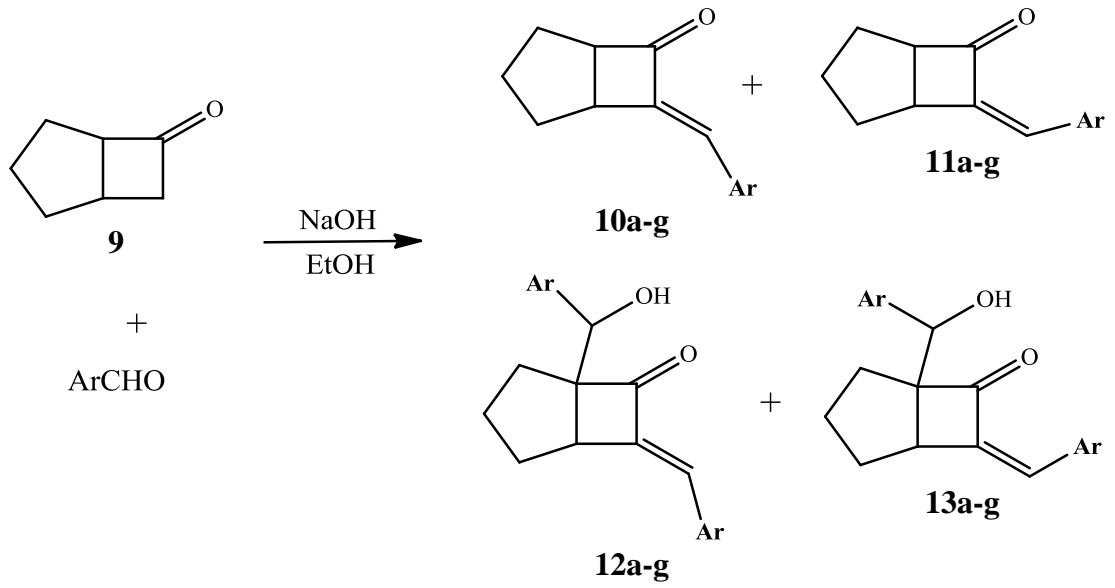
bileşikleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları Fourier dönüşüm infrared (FT-IR),  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve elementel analizle aydınlatılmıştır.



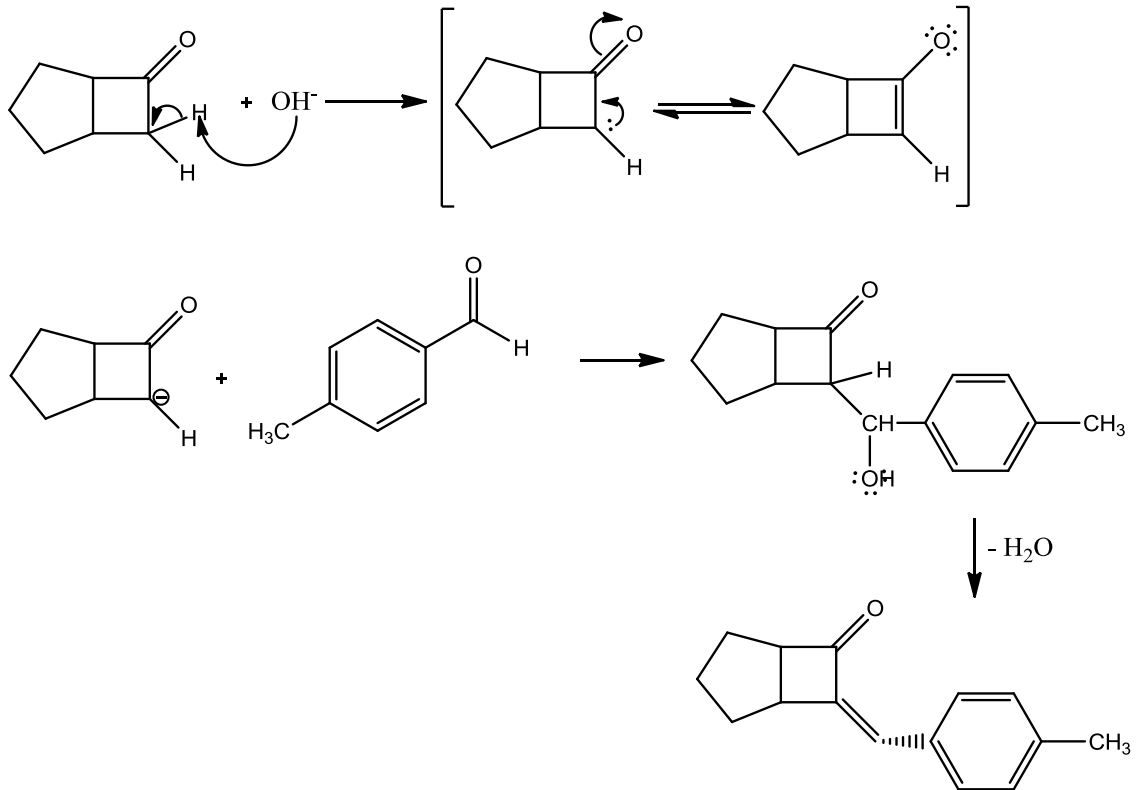
Ar = Ph, 4-BrPh, 4-ClPh, 4-MeOPh, 4-MePh, 3-MePh, 3-ClPh, 3-BrPh, Thienyl

5'li doymuş keton bileşiği olan bisiklo[3.2.0]hepta-6-on (**9**) ile (*E/Z*)-7-arilidenbisiklo[3.2.0]hepta-6-on türevleri sentezlendi. Ekvivalent miktarda keton ve aldehit etanolde çözülerek katalitik miktarda NaOH varlığında 4,5 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra kloroform ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı. Organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutulurak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı.

Bu reaksiyonda bisiklo[3.2.0]heptan-6-on'dan farklı olarak 4 ürünün oluştuğu görüldü (**Şema 3.3**). Ürün karışımı silika jel kolonda 19:1 hekzan/etil asetat ile yürütülerek saflaştırıldı. Kolondan saf olarak ayrılan ürünler Çizelge 3.1'de verilmiştir. Kolondan ürünlerin ayrılma sırası: Cis-ürün (**10a-g**), Trans-ürün (**11a-g**), Trans-ikili katılma (**12a-g**) ve Cis-ikili katılma (**13a-g**) şeklindedir. Ancak Cis-ikili katılma ürünlerinin hiçbiri izole edilemedi.

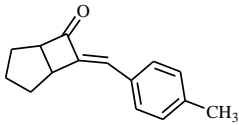
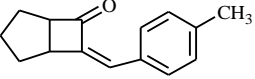
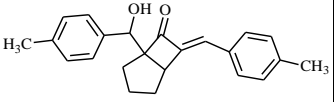
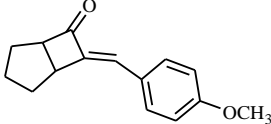
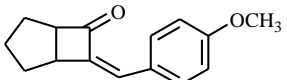
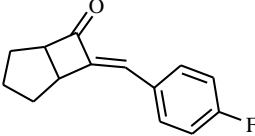
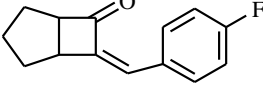
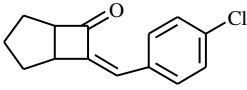
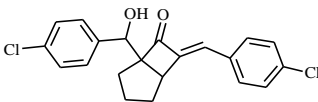
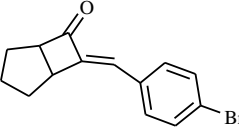
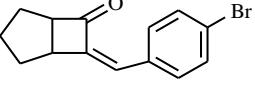
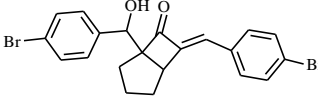
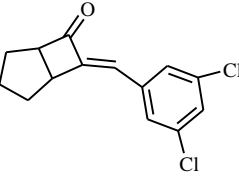
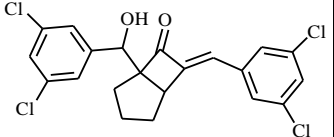
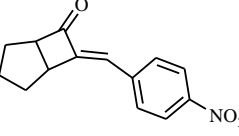
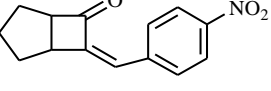


**Şema 3.3.**  $\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşiği sentezinde oluşan ürünler



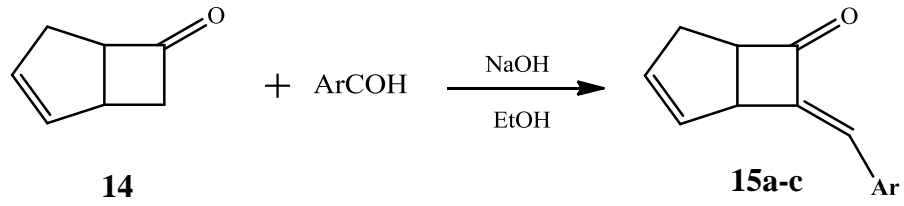
**Şema 3.4.**  $\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşiği sentez mekanizması

Çizelge 3.1. Sentezlenen edilen  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşikleri

10a-g	11a-g	12a-g	13a-g
 <p>Verim= %67 E.N.= 54-60°C</p>	 <p>Verim= %9</p>	 <p>Verim= %16 E.N.= 130-138°C</p>	Eser miktarda saflaştırılmadı
 <p>Verim= %64 E.N.= 78-82°C</p>	 <p>Verim= %8</p>	-	-
 <p>Verim= %63 E.N.= 55-61°C</p>	 <p>Verim= %10 E.N.= 43-47°C</p>	-	-
Saflaştırılmadı	 <p>Verim= %8</p>	 <p>Verim= %14 E.N.= 196-200°C</p>	Eser miktarda saflaştırılmadı
 <p>Verim= %59 E.N.= 82-87°C</p>	 <p>Verim= %8</p>	 <p>Verim= %15 E.N.= 189-194°C</p>	Eser miktarda saflaştırılmadı
 <p>Verim= %61 E.N.= 95-99°C</p>	Saflaştırılmadı	 <p>Verim= %13 E.N.= 235-240°C</p>	Eser miktarda saflaştırılmadı
 <p>Verim= %62 E.N.= 145-150°C</p>	 <p>Verim= %9 E.N.= 104-109°C</p>	-	-

Ayrıca doymamış keton bileşiği olan bisiklo[3.2.0]hept-2-en-6-on (14) ile aromatik aldehitler aynı prosedür uygulanarak 3 farklı  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiği sentezlendi (15). Kolon kromatografisi ile saflaştırılan ürünler

Çizelge 3.2’de verilmiştir.



**Çizelge 3.2.** Saf olarak elde edilen  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşikleri

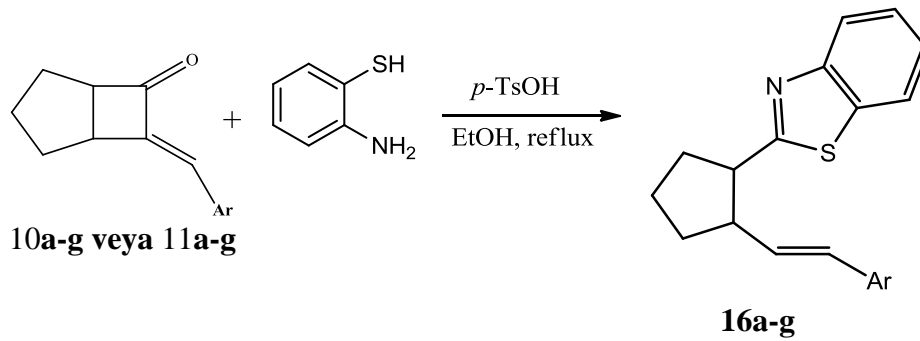
Ar	Ürün 15a-c	Verim	E.N
4-NO <sub>2</sub> Ph		%87	166-170 °C
4-FPh		%82	80-84 °C
3,5-diClPh		%81	99-103 °C

### 3.5 Benzotiyazol Türevlerinin Sentezi

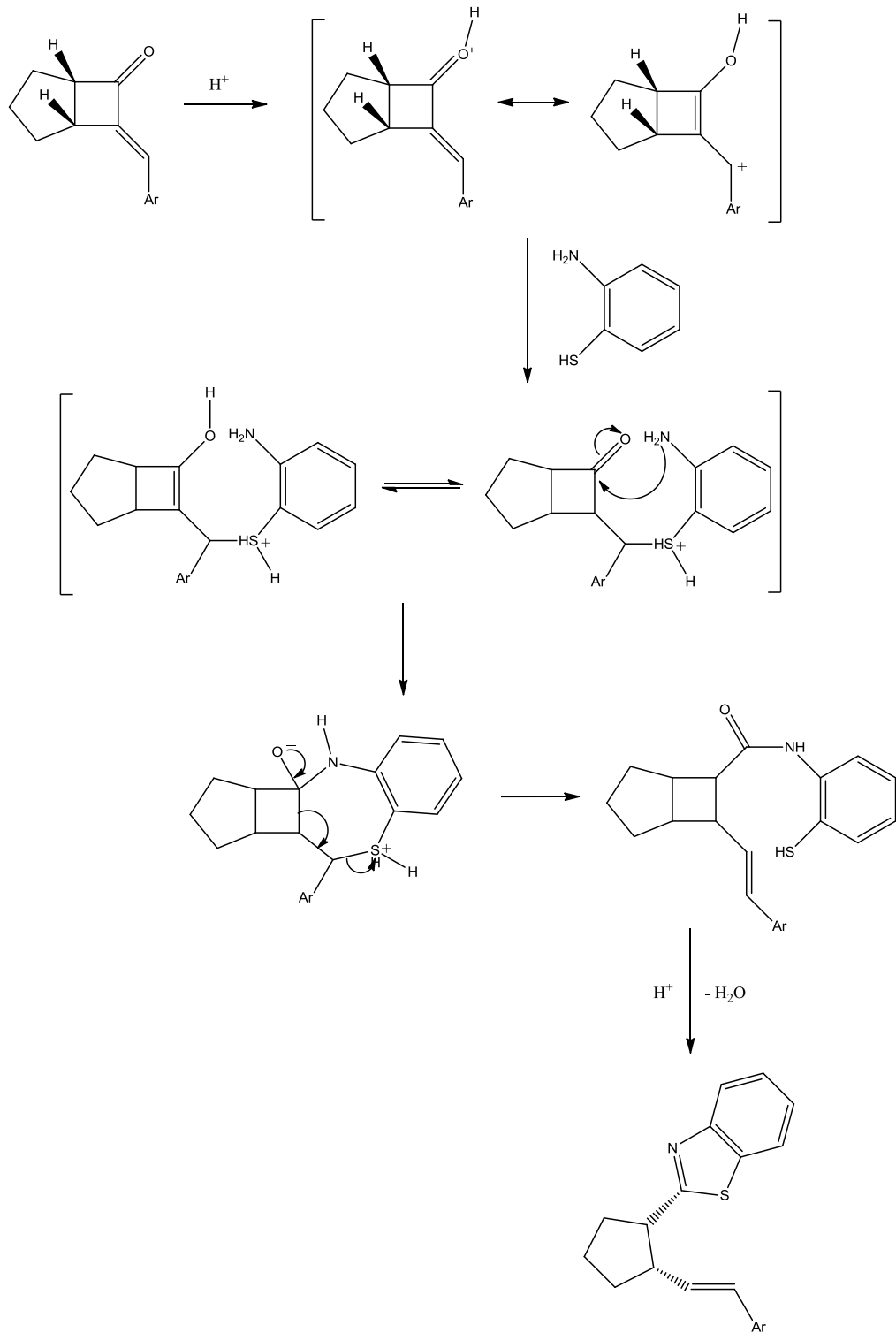
$\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşiklerinin sentezlenmesinin ardından son basamak olan benzotiyazol türevlerinin sentezine geçildi (Şema 3.5).

Eş molar miktarlarda alınan  $\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşiği (**10a-g** veya **11a-g**), 2-aminotiyofenol ve katalitik miktarda alınan para-toluensülfonik asit, etanol içerisinde çözüldükten sonra 10 saat reflüks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım 2x20 mL kloroform ile ekstrakte edilip  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı..

Elde edilen ham ürün, 19:1 hekzan/etil asetat ile silika jel kolon'dan yürütülerek benzotiyazol türevleri (**16a-g**) saflaştırıldı.

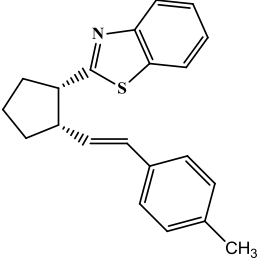
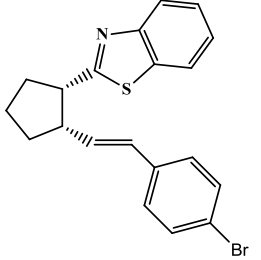
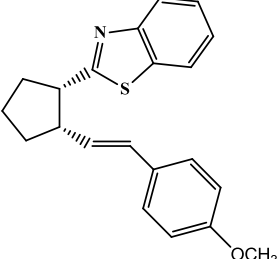
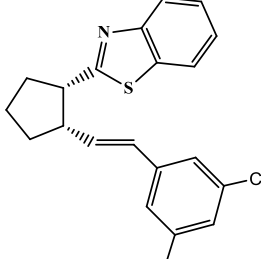
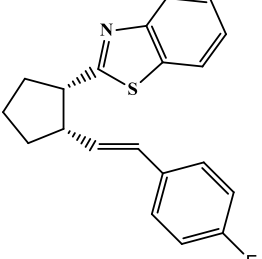
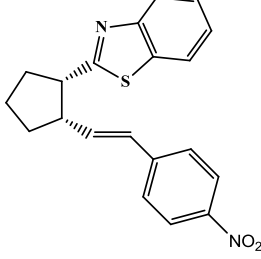
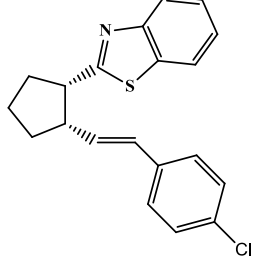


Şema 3.5. Benzotiyazol türevlerinin sentezi



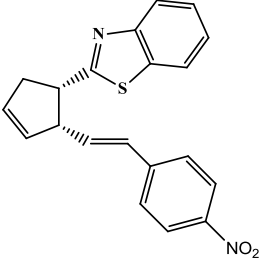
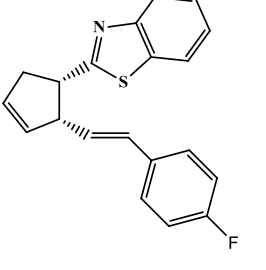
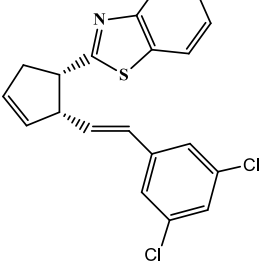
Şema 3.6. Benzotiyazol türevinin sentez mekanizması

Çizelge 3.3. Sentezlenen benzotiyazol türevleri

Ar	Ürün 16a-d	Ar	Ürün 16e-g
4-CH <sub>3</sub> Ph	 Verim= %79	4-BrPh	 Verim= %62
4-CH <sub>3</sub> OPh	 Verim= %67	3,5-diClPh	 Verim= %58
4-FPh	 Verim= %78	4-NO <sub>2</sub> Ph	 Verim= %76
4-ClPh	 Verim= %68		



**Çizelge 3.4.** Sentezlenen benzotiyazol türevleri

Ar	Ürün 17a-c	Verim
4-NO <sub>2</sub> Ph		% 82
4-FPh		% 80
3,5-diClPh		% 81

### 3.6 Antitümör Test Çalışmaları

#### 3.6.1 Kanser Hücre Hatları ve Hücre Kültürü:

Bu çalışmada HeLa (İnsan Servikal Kanser Hücresi) ve C6 (Sıçan Beyin Tümörü) Kanser hücre hatları kullanılacaktır. Hücreler %10 FBS ve %2 PenStrep (Penisilin-Streptomisin) solusyonu içeren DMEM (Sigma, Germany)+ (Fetal Bovine Serum) besi yerinde kültüre edilecektir. Hücreler, steril T75 hücre kültür flasklarında 37°C de %5 CO<sub>2</sub> ortamında 4-5 gün inkübe edilip konfluent hale geldiğinde, flasklardaki besi yeri 10 ml Tripsin-EDTA solusyonu ile değiştirilerek, 5 dakika inkübe edilir. Inkübasyon sonrasında flask hafifçe çalkalanarak hücrelerin yüzeyden ayrılması sağlanır, oluşan hücre süspansiyonu 50 ml steril falkon tüplere aktarılır, hücreler üzerine 10 ml taze besi yeri eklenir ve hücreler 1500xg de 10 dakika santrifüj edilir. Süpernatant kısım aspire



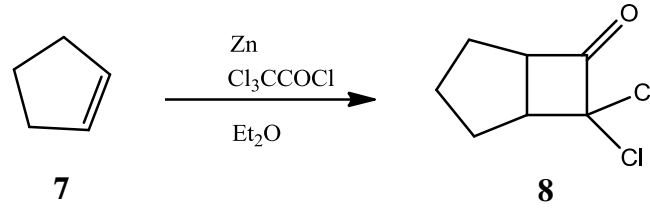
### 3.6.3 BrdU Cell ELİZA Hücre Proliferasyon Deneyi

Test maddelerinin antikanser (antiproliferatif) aktivitesi BrdU Cell Proliferation ELISA Kiti (Roche 11 647 229 001, Germany) kullanılarak üretici firmanın prosedürüne göre test edilecektir. Kısaca, inkübasyon sonrasında tüm kuyucuklara 20 µl BrdU eklenecek, 4 saat inkübe edilecek. İnkübasyon süresi sonunda kuyucuklardaki çözelti ters çevrilerek boşaltılacak ve 200 µl FixDenat eklenerek 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakılacak. Daha sonra FixDenat solüsyonu uzaklaştırıldıktan sonra tüm kuyucuklara 200 µl anti-BrdU-POD solüsyonu eklenecek, 90 dakika inkübe edilecek ve sonunda kuyucuklardaki çözelti ters çevrilerek boşaltılacak. Bu işlem sonunda bütün kuyucuklar 3 x 200 µl yıkama solüsyonu ile yıkanacak ve 100 µl substrat solüsyonu eklenerek, 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakılacak. Daha sonra reaksiyon 25 µl 1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eklenerek durdurulacaktır. Plakalar uygun bir mikropilaka okuyucu (Rayto, RT-2100C, India) kullanılarak 450 ve 650 nm dalga boyunda okutulacak ve absorbans değerleri elde edilecektir.

#### 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

##### 4.1 7,7-Diklorobisiklo[3.2.0]hepta-6-on (8) Sentezi

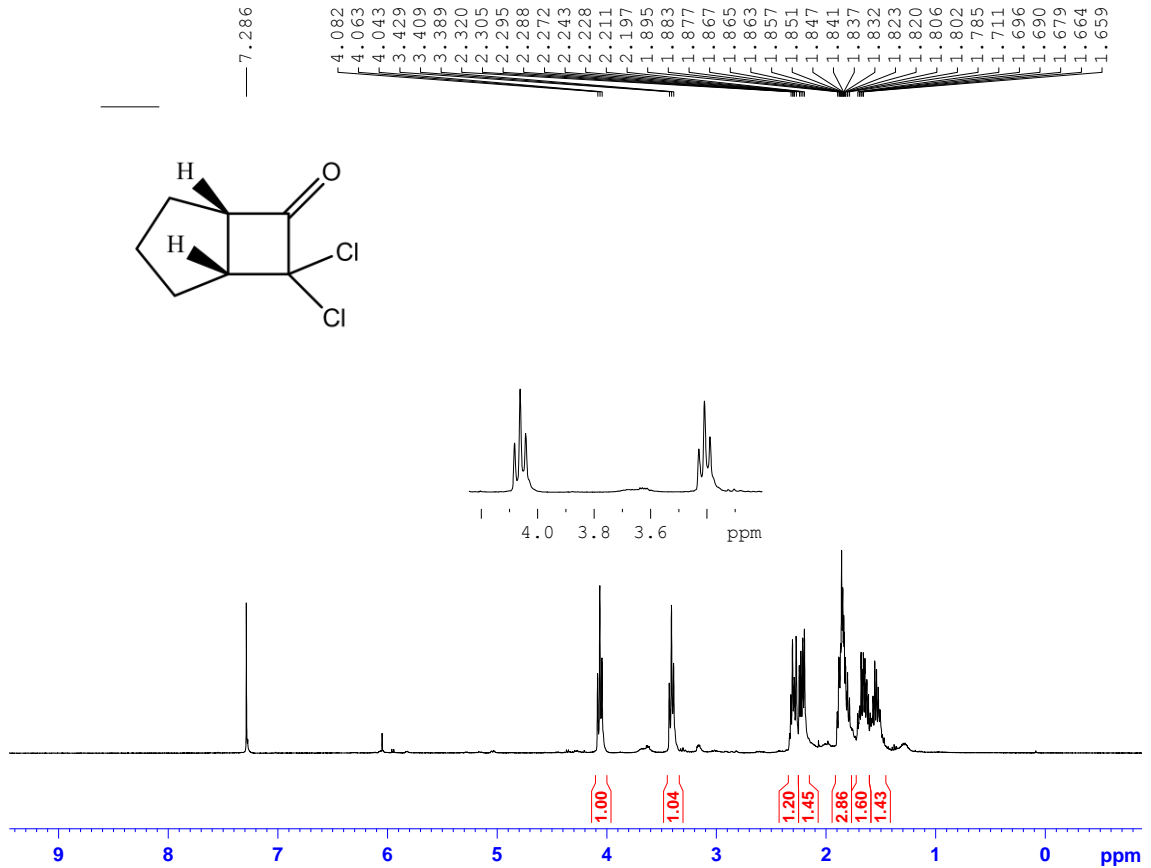
Dietil eter içinde siklopenten (7) ve çinko tozu karışımı trikloro asetilklorür ile 15 °C'ye kadar soğutulan su banyosunda 4 saat reaksiyona tabi tutuldu. Reaksiyon sonunda oluşan 7,7-diklorobisiklo[3.2.0]heptan-6-on bileşiği (8) % 75 verimle elde edildi (Şema 4.1). Elde edilen bileşiğin yapı analizi <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektroskopisi ile gerçekleştirildi.



Şema 4.1.  $\alpha,\alpha$ -Diklorsiklobütanon türevinin sentezi

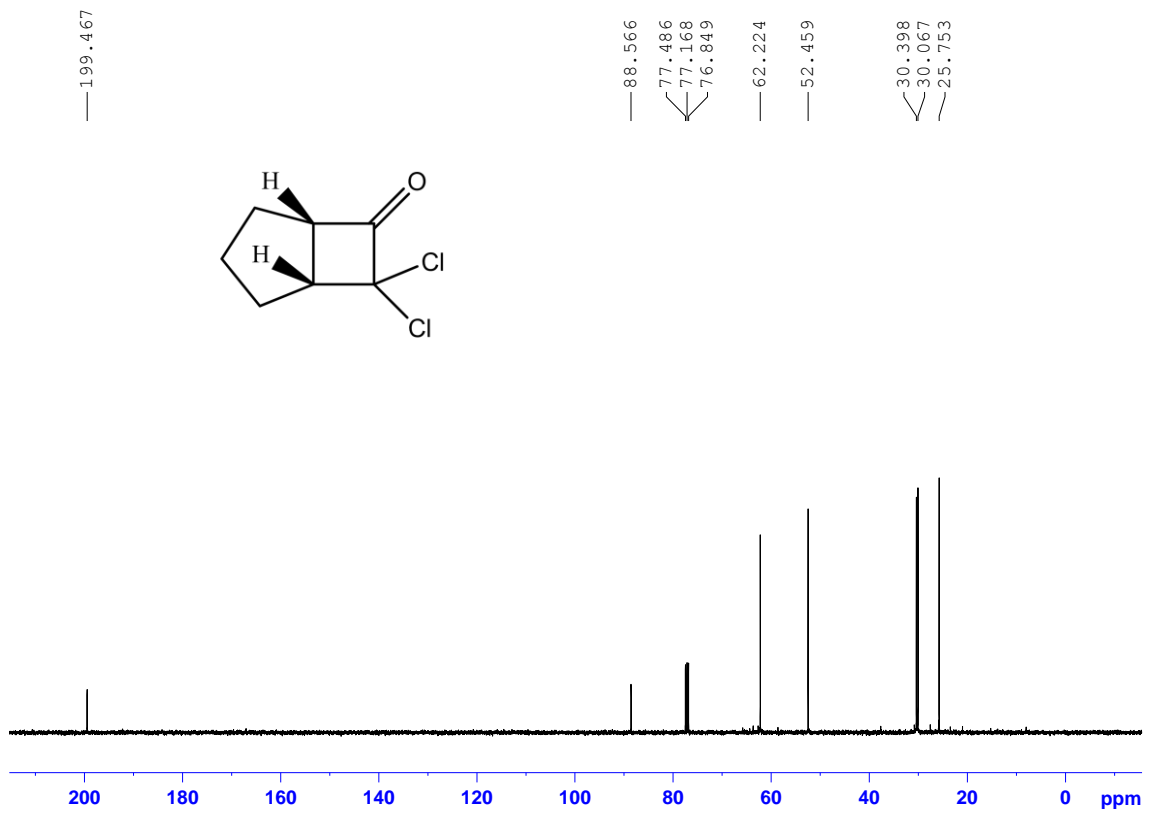
#### 4.1.1 7,7-diklorobisiklo[3.2.0]heptan-6-on (8)

7,7-diklorobisiklo[3.2.0]heptan-6-on (8) bileşiğine ait 400 MHz  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu Şekil 4.1’de görülmektedir. Spektruma bakıldığında beşli halkada ki  $\text{CH}_2$  protonlarının sırasıyla  $\delta = 2,25$  ppm’de,  $\delta = 1,86$  ppm’de ve  $\delta = 1,62$  ppm’de multipler sinyaller verdiği görülmektedir. Karbonil grubuna komşu olan protonun  $\delta = 3,41$  ppm’de triplet ( $J = 8$  Hz) sinyal verdiği ve klor atomlarının bağlı olduğu karbona komşu olan protonun  $\delta = 4,06$  ppm’de triplet ( $J = 8$  Hz) olarak sinyal verdiği görülmektedir. Köprü başı protonlarının birbirleriyle etkileşme vermemesi cis konumda olduklarını göstermektedir.



Şekil 4.1. 7,7-Diklorobisiklo[3.2.0]heptan-6-on (8) bileşiğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

7,7-diklorobisiklo[3.2.0]heptan-6-on (**8**) bileşiğine ait 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu Şekil 4.2’de görülmektedir. Spektruma bakıldığında yapıda bulunan karbonil karbonunun  $\delta = 199,4$  ppm’de rezonans olduğu gözlenirken, klor atomlarının bağlı olduğu karbon atomu  $\delta = 88,5$  ppm’de rezonans olmaktadır. Beşli halkadaki toplam 5 karbon atomun ise sırasıyla  $\delta = 62,2$  ppm’de,  $\delta = 52,4$  ppm’de,  $\delta = 30,3$  ppm’de,  $\delta = 30,0$  ppm’de ve  $\delta = 25,7$  ppm’de sinyaller vermektedir.



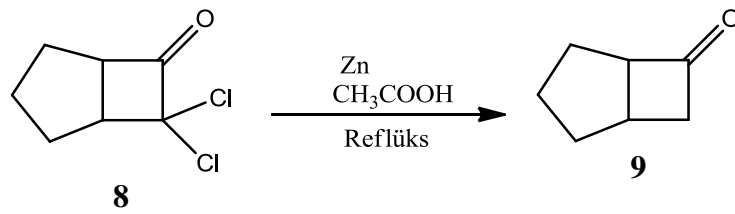
Şekil 4.2. 7,7-Diklorobisiklo[3.2.0]heptan-6-on (**8**) bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.06$  (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H),  $3.41$  (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H),  $2.32$ - $2.27$  (m, 1H),  $2.24$ - $2.19$  (m, 1H),  $1.89$ - $1.72$  (m, 2H),  $1.70$ - $1.61$  (m, 1H),  $1.59$ - $1.51$  (m, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 199.5$ ,  $88.6$ ,  $62.2$ ,  $52.5$ ,  $30.4$ ,  $30.1$ ,  $25.7$ .

#### 4.2 Bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (9) Sentezi

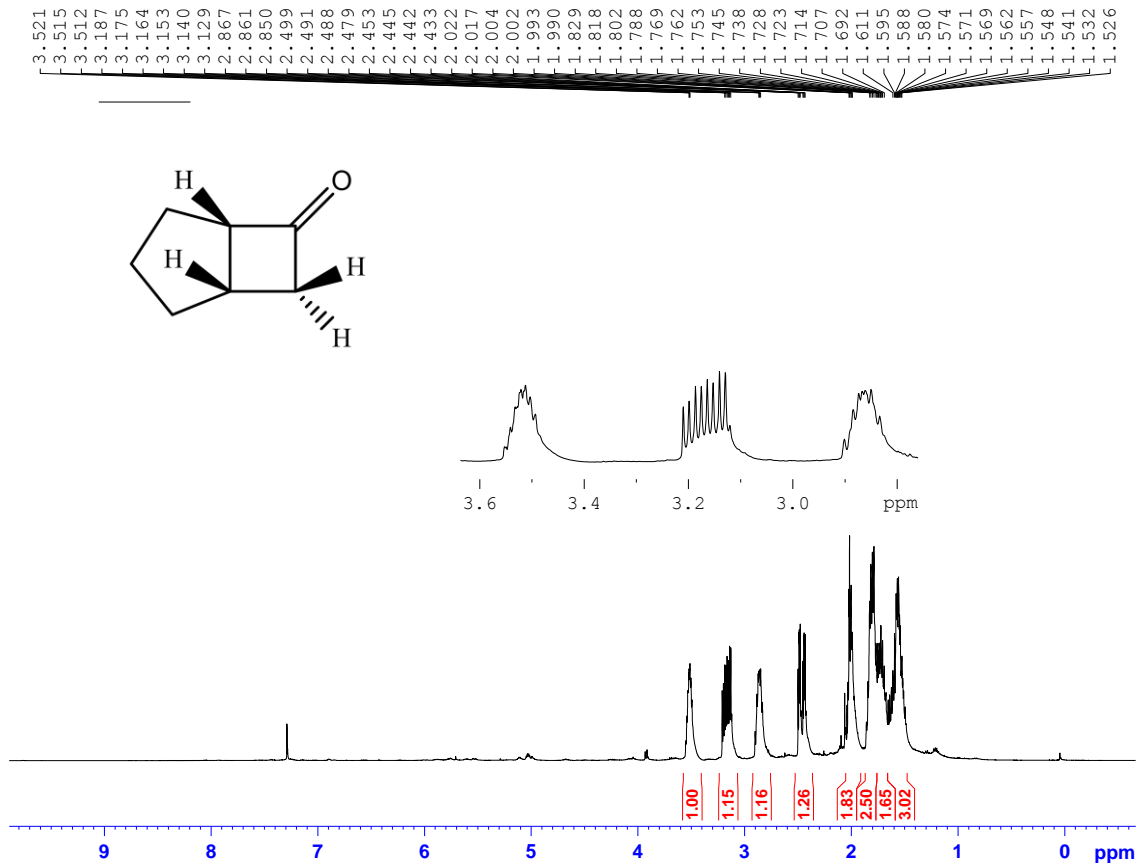
Bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (9) literatürde bilinen bir yöntem olan klor atomlarının asit varlığında metalik çinko (Zn) ile indirgenmesiyle sentezlendi. 7,7-diklorobisiklo[3.2.0]heptan-6-on bileşiği (8) asetik asit varlığında Zn ile indirgenerek %60 verimle elde edildi. (Şema 4.2). Bileşiğin yapı analizi  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve IR spektroskopisi ile gerçekleştirildi.



Şema 4.2. Siklobütanon türevinin sentezi

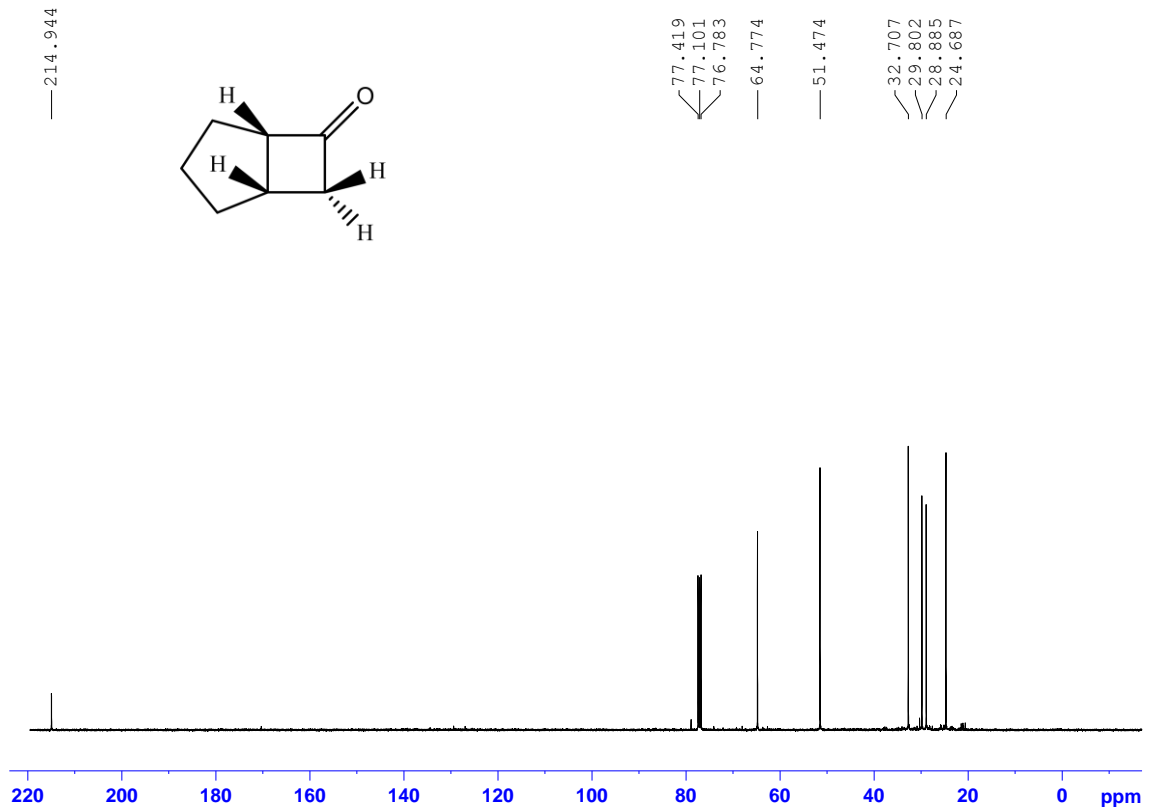
#### 4.2.1 Bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (9)

Bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (9) bileşğine ait 400 MHz  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu Şekil 4.3'de görülmektedir. Spektruma bakıldığında indirgeme sonrası karbonil grubuna komşu  $\text{CH}_2$ 'ye ait olan protonların  $\delta = 3.51$  ppm'de ve  $\delta = 2,86$  ppm'de multipler olarak rezonans olduğu görülmektedir. Karbonil grubuna komşu olan  $\text{CH}$ 'a ait proton ise  $\delta = 3,16$  ppm'de dubletin dubletinin dubleti ( $J= 18.4, 9.4, 4.5$  Hz) olarak rezonans olmaktadır. Siklopentan halkasındaki diğer protonlar ise sırasıyla  $\delta = 2,46$  ppm,  $\delta = 2,01$  ppm,  $\delta = 1,80$  ppm,  $\delta = 1,56$  ppm'de multipler olarak rezonans olmuştur. Ayrıca 7,7-diklorobisiklo[3.2.0]heptan-6-on (8) bileşğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda  $\delta = 4,06$  ppm ve  $\delta = 3,41$  ppm'de gözlenen sinyallerin olmaması bileşğın indirgenmiş olduğunu göstermektedir.

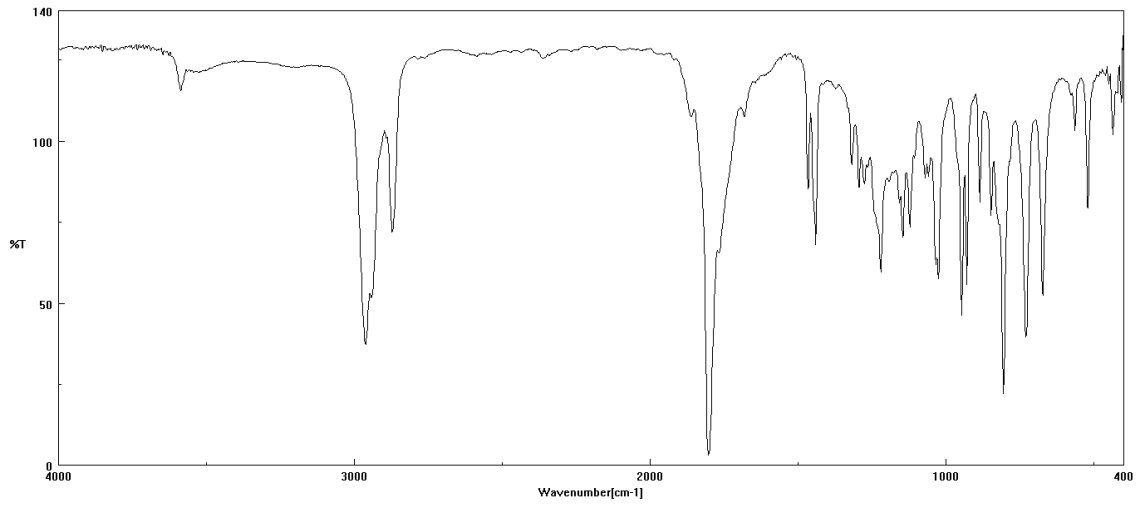


Şekil 4.3. Bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (9) bileşğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (**9**) bileşiğine ait 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu Şekil 4.4'de görülmektedir. Bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda, karbonil karbonunun  $\delta = 214,9$  ppm'de rezonans olduğu gözlenirken, karbonil grubuna komşu  $\text{CH}_2$ 'ye ait olan karbon atomunun  $\delta = 64,7$  ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. Ayrıca karbonil grubuna komşu  $\text{CH}$ 'a ait karbon atomu  $\delta = 52,4$  ppm'de rezonans olmaktadır. Beşli halkadaki diğer dört karbonun sırasıyla  $\delta = 32,7$  ppm'de,  $\delta = 29,8$  ppm'de,  $\delta = 28,8$  ppm'de,  $\delta = 24,6$  ppm'de sinyaller vermesi yapıyı doğrulamaktadır.



**Şekil 4.4.** Bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (**9**) bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



**Şekil 4.5.** Bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (**9**) bileşiğine ait IR spektrumu

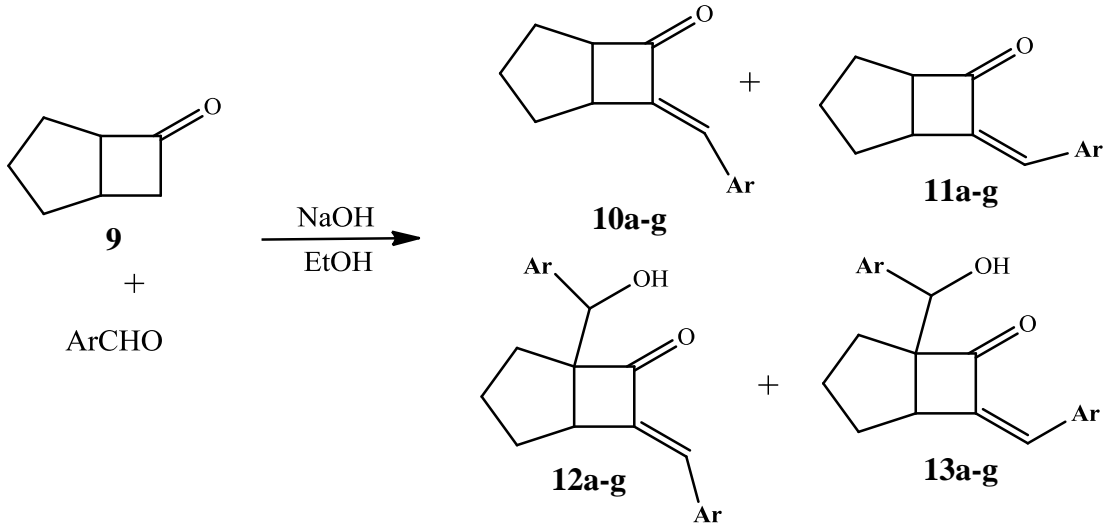
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 3.52–3.50 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.82-1.51 (m, 5H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 214.9, 64.8, 51.5, 32.7, 29.8, 28.9, 24.7.

**IR Spektrumu (KCl, cm<sup>-1</sup>):** 2962; 2873; 1803; 1440; 1220; 1025; 948; 929; 806; 730; 673; 520.

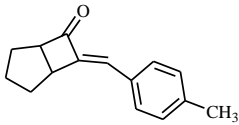
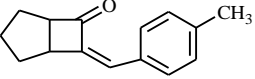
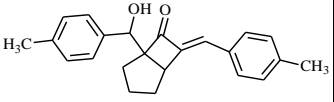
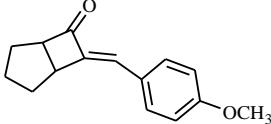
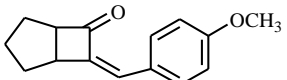
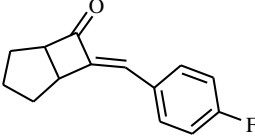
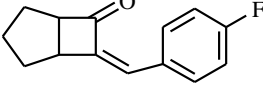
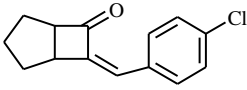
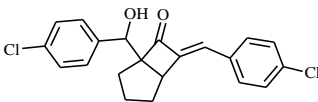
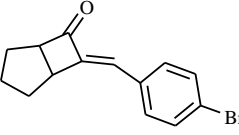
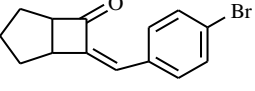
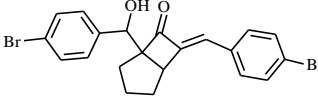
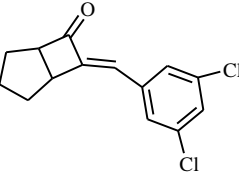
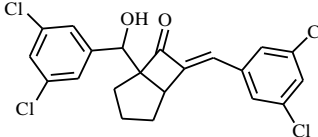
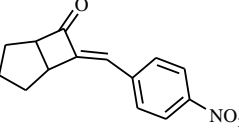
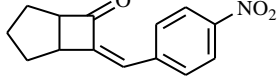
### 4.3 (*E/Z*)-7-Arilidenbisiklo[3.2.0]hepta-6-on Türevleri

Eş molar oranda keton (**9**) ve ilgili benzaldehit türevleri etanolde çözülerek katalitik miktarda NaOH varlığında 4,5 saat oda sıcaklığında karıştırılarak  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiklerinin türevleri sentezlendi. Doymuş ketonun (**9**); 4-CH<sub>3</sub>, 4-Cl, 4-Br ve 3,5-diklorbenzaldehit ile reaksiyonunda ikisi mono katılma ve ikisi di katılma olmak üzere 4 ürünün oluştuğu görüldü. Diğer aldehitler ile sadece mono katılma ürünlerinin oluştuğu tespit edildi (Şema 4.3).



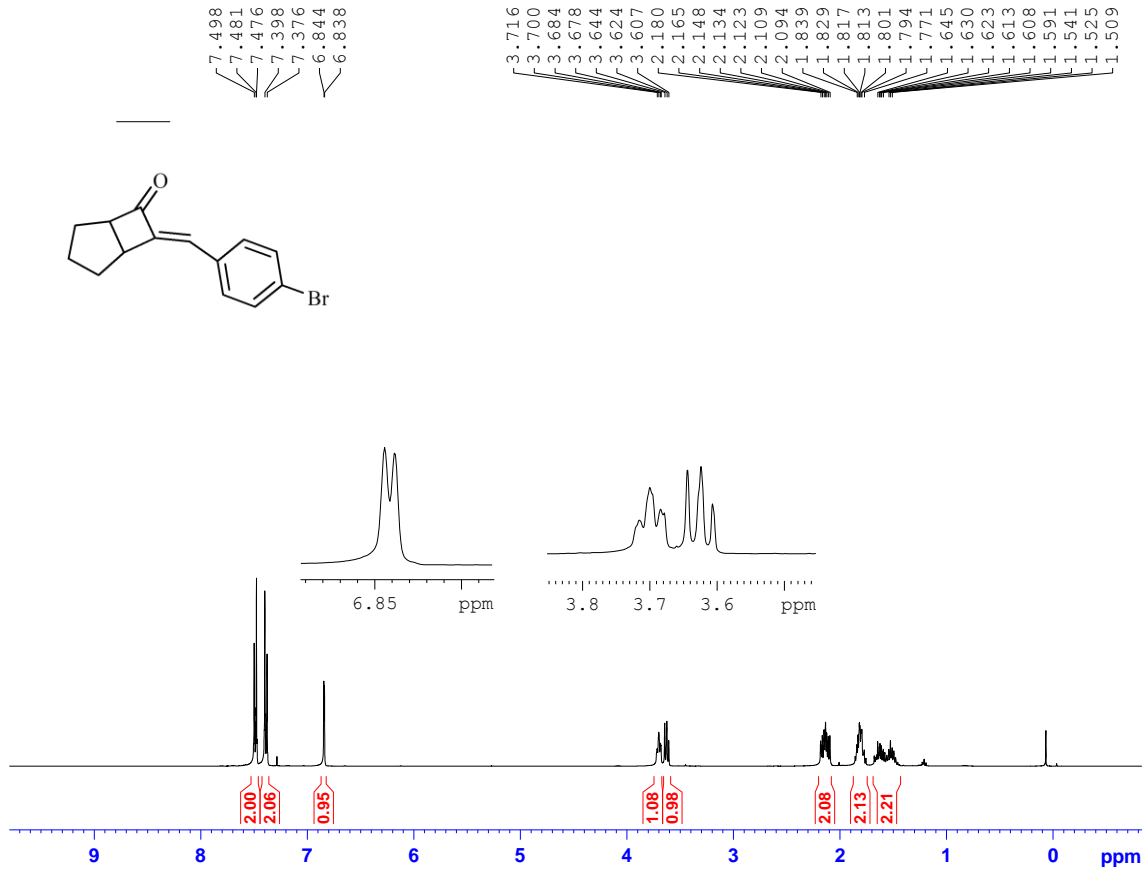
Şema 4.3.  $\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşiği sentezinde oluşan ürünler

Çizelge 4.1. Sentezlenen edilen  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşikleri

10a-g	11a-g	12a-g	13a-g
 <p>Verim= %67 E.N.= 54-60 °C</p>	 <p>Verim= %9</p>	 <p>Verim= %16 E.N.= 130-138 °C</p>	Eser miktarda saflaştırılmadı
 <p>Verim= %64 E.N.= 78-82 °C</p>	 <p>Verim= %8</p>	-	-
 <p>Verim= %63 E.N.= 55-61 °C</p>	 <p>Verim= %10 E.N.= 43-47 °C</p>	-	-
Saflaştırılmadı	 <p>Verim= %8</p>	 <p>Verim= %14 E.N.= 196-200 °C</p>	Eser miktarda saflaştırılmadı
 <p>Verim= %59 E.N.= 82-87 °C</p>	 <p>Verim= %8</p>	 <p>Verim= %15 E.N.= 189-194 °C</p>	Eser miktarda saflaştırılmadı
 <p>Verim= %61 E.N.= 95-99 °C</p>	Saflaştırılmadı	 <p>Verim= %13 E.N.= 235-240 °C</p>	Eser miktarda saflaştırılmadı
 <p>Verim= %62 E.N.= 145-150 °C</p>	 <p>Verim= %9 E.N.= 104-109 °C</p>	-	-

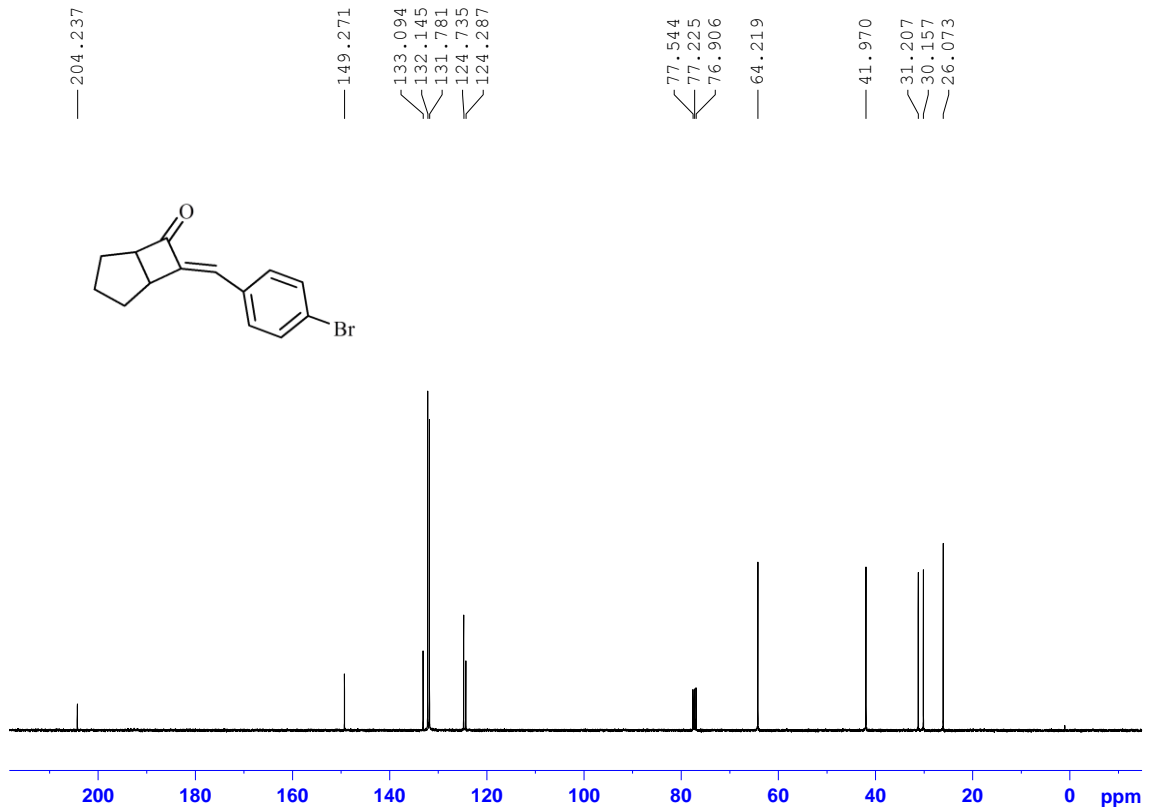
### 4.3.1 (*E*)-7-(4-bromobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (**10e**)

(*E*)-7-(4-bromobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (**10e**) bileşiğine ait 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu Şekil 4.6’de görülmektedir. Spektruma bakıldığında siklopentan halkasındaki 3  $\text{CH}_2$  protonunun  $\delta = 2,14$  ppm’de,  $\delta = 1,80$  ppm’de,  $\delta = 1,57$  ppm’de multipler olarak sinyal verdiği görülmektedir. Çift bağa komşu olan CH protonunun  $\delta = 3,71$  ppm’de dubletin dubleti ( $J = 10,8, 2,4$  Hz) olarak ve karbonile komşu olan CH protonunun  $\delta = 3,63$  ppm’de multipler olarak sinyal verdiği gözlenmektedir. Çift bağ protonunun  $\delta = 6,85$  ppm’de dublet ( $J = 2,4$  Hz) vererek rezonans olduğu görülmektedir. Aromatik halkadaki 4 proton ise geniş dublet olarak AA’BB’ sistemi vermektedir. Sistemin AA’ kısmı  $\delta = 7,48$  ppm’de ( $J = 8,4$  Hz), BB’ kısmı  $\delta = 7,38$  ppm’de ( $J = 8,4$  Hz) rezonans olmaktadır.

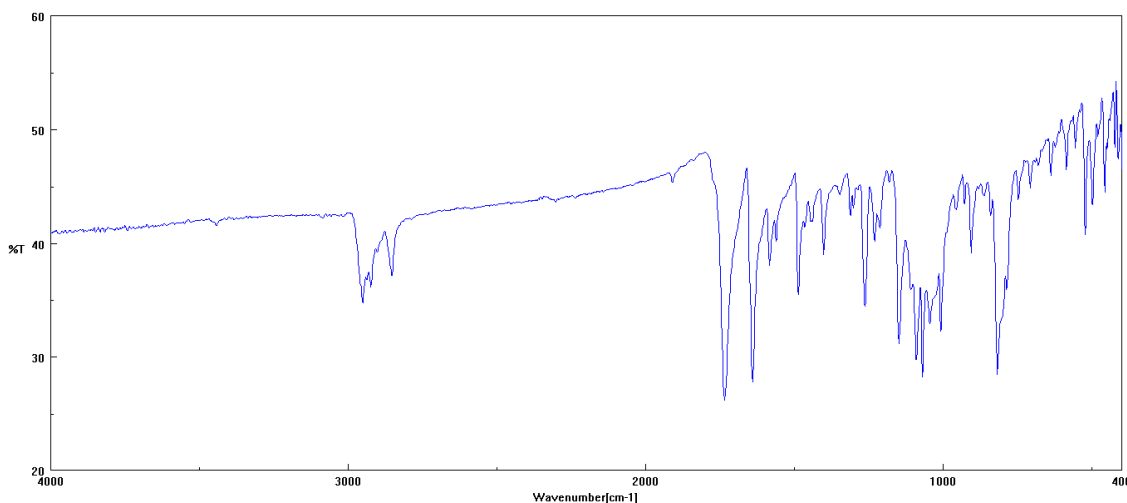


Şekil 4.6. (*E*)-7-(4-bromobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (**10e**) bileşiğine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

(*E*)-7-(4-bromobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (**10e**) bileşiğine ait 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu Şekil 4.7’de görülmektedir. Spektruma bakıldığında yapıda bulunan karbonil grubunun  $\delta = 204,9$  ppm’de rezonans olduğu görülmektedir. Karbonile komşu olan çift bağ karbonunun  $\delta = 149,2$  ppm’de ve aromatik halkaya komşu olan çift bağ karbonu  $\delta = 133,09$  ppm’de rezonans olmuştur. Aromatik halkada bulunan çift bağa komşu karbon  $\delta = 124,7$  ppm’de, broma komşu olan karbon  $\delta = 124,2$  ve diğer CH karbonları ise  $\delta = 132,14$  ppm’de ve  $\delta = 131,7$  ppm’de rezonans olmaktadır. Ayrıca siklopentan halkasındaki beş karbon sırası ile  $\delta = 64,2$  ppm,  $\delta = 41,9$  ppm,  $\delta = 31,2$  ppm,  $\delta = 30,1$  ppm,  $\delta = 26,0$  ppm’de sinyal vermektedir.



Şekil 4.7. (*E*)-7-(4-bromobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (**10e**) bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



**Şekil 4.8.** (*E*)-7-(4-bromobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (**10e**) bileşiğine ait IR spektrumu

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.48 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 1H), 1.57-1.45 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 204.2, 149.3, 133.1, 132.1, 131.7, 124.7, 124.3, 77.5, 77.2, 76.9, 64.2, 41.9, 31.2, 30.7, 26.1.

**IR Spektrumu (KCl, cm<sup>-1</sup>):** 2950; 2923; 2854; 1733; 1641; 1486; 1263; 1149; 1089; 1070; 1045; 1008; 817.

#### 4.3.2 (7E)-7-(4-metilbenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (**10a**)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.49 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 6.96 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 1H), 3.69 – 3.62 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 3H), 1.89 – 1.78 (m, 3H), 1.73 – 1.51 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 204.68, 147.39, 140.47, 131.44, 130.61, 129.71, 126.33, 77.44, 77.12, 76.81, 63.86, 41.91, 31.11, 30.03, 25.97, 21.57, -12.57.

**IR Spektrumu (KCl, cm<sup>-1</sup>):** 2948; 2859; 1735; 1639; 1606; 1511; 1444; 1147; 1087; 1043; 811.

#### **4.3.3 (7E)-7-(4-metoksibenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10b)**

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.54 (m, 2H), 6,94 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 3H), 1.89-1.78 (m, 3H), 1.73-1.51 (m, 3H).

**IR Spektrumu (KCl, cm<sup>-1</sup>):** 2950; 2857; 2838; 1731; 1637; 1598; 1511; 1303; 1257; 1174; 1147; 1089; 1029; 829.

#### **4.3.4 (7E)-7-(4-florobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10c)**

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.54 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.66-3.58 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.70-1.46 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 204.37, 164.73, 162.22, 148.00, 132.44, 132.36, 130.46, 130.42, 124.88, 116.21, 115.99, 77.49, 77.17, 76.85, 64.04, 41.92, 41.75, 31.12, 30.05, 25.99.

**IR Spektrumu (KCl, cm<sup>-1</sup>):** 2954; 2867; 2852; 1731; 1643; 1598; 1508; 1224; 1149; 1085; 1043; 921; 831; 809.

#### **4.3.5 (7E)-7-(3,5-diklorobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10f)**

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.43 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.91-3.70 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,72-1,69 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 204.1, 151.5, 137.1, 135.5, 129.4, 128.3, 123.0, 64.6, 42.1, 31.4, 30.3, 26.2.

**IR Spektrumu (KCl, cm<sup>-1</sup>):** 3068; 2950; 2861; 1747; 1641; 1558; 1417; 1245; 1147; 1085; 1043; 937; 852; 802.

**4.3.6 (7E)-7-(4-nitrobenzylidene)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10g)**

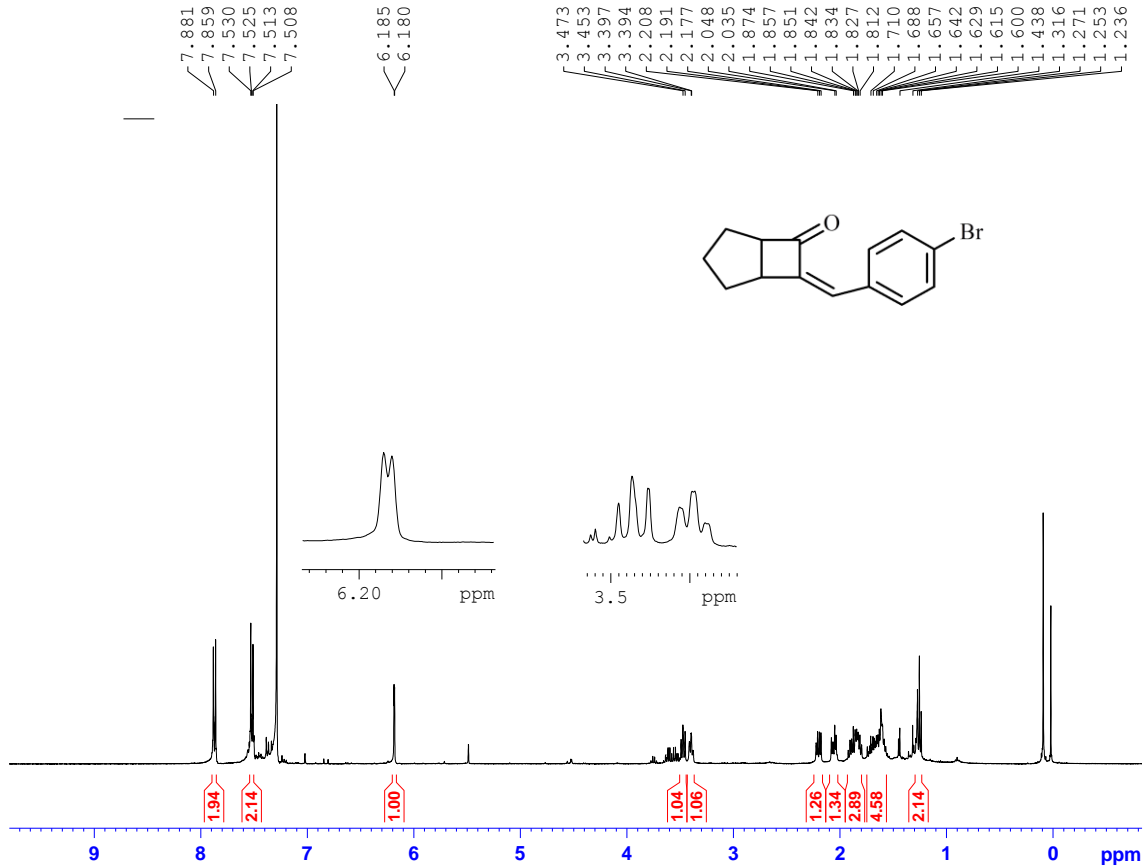
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.29 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.75 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.01 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.02-1.88 (m, 3H), 1.82-1.67 (m, 1H), 1.67-1.50 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 204.13, 153.04, 147.91, 140.55, 130.79, 124.11, 123.12, 77.34, 77.02, 76.71, 64.81, 42.40, 31.70, 30.50, 26.26.

**IR Spektrumu (KCl, cm<sup>-1</sup>):** 2958; 2933; 2861; 2358; 1745; 1637; 1592; 1508; 1344; 1149; 1087; 904; 848.

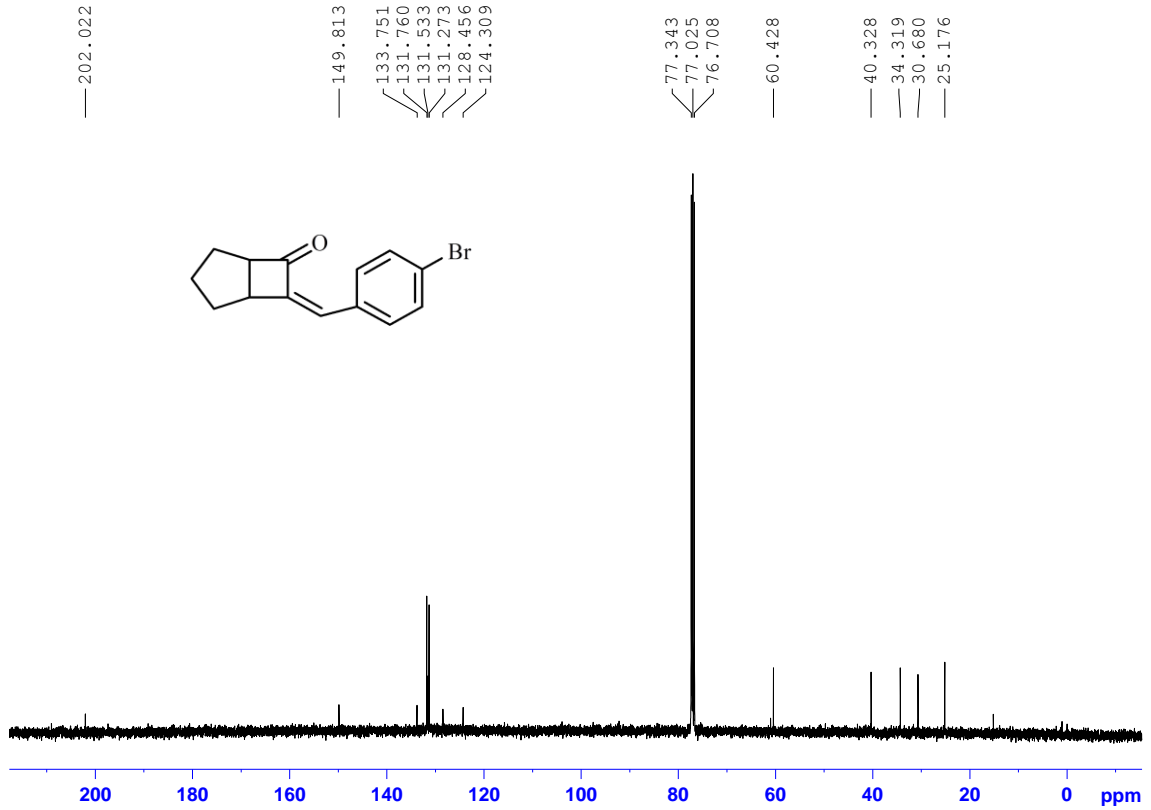
#### 4.3.7 (Z)-7-(4-bromobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11e)

(Z)-7-(4-bromobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (**11e**) bileşiğine ait 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu Şekil 4.9’de görülmektedir. Spektruma bakıldığında çift bağ protonunun  $\delta = 6,18$  ppm’de dublet ( $J = 2,0$  Hz) şeklinde rezonans olduğu gözlenmektedir. Karbonile komşu olan CH protonunun  $\delta = 3,48$  ppm’de triplet olarak ( $J = 6,8$  Hz) ve çift bağa komşu olan CH protonu ise  $\delta = 3,39$  ppm’de triplet olarak ( $J = 6,7$  Hz) rezonans vermiştir. Aromatik halkadaki 4 proton geniş dublet olarak AA’BB’ sistemi vermektedir. Sistemin AA’ kısmı  $\delta = 7,86$  ppm’de ( $J = 8,6$  Hz), BB’ kısmı  $\delta = 7,52$  ppm’de ( $J = 8,4$  Hz) rezonans vermiştir.



Şekil 4.9. (Z)-7-(4-bromobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (**11e**) bileşiğine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

(Z)-7-(4-bromobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (**11e**) bileşiğine ait 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu Şekil 4.10'de görülmektedir. Spektruma bakıldığında yapıda bulunan karbonil grubunun  $\delta = 202,0$  ppm'de rezonans verdiği görülmektedir. Karbonile komşu olan çift bağ karbonunun  $\delta = 149,8$  ppm'de ve aromatik halkaya komşu olan çift bağ karbonu  $\delta = 133,7$  ppm'de rezonans olmuştur. Aromatik halkada bulunan broma komşu karbon  $\delta = 124,3$  ppm'de ve  $\text{CH}_2$  karbonları ise  $\delta = 131,7$  ppm'de ve  $\delta = 131,5$  ppm'de rezonans olmuştur. Ayrıca siklopentan halkasındaki beş karbon sırası ile  $\delta = 60,4$  ppm,  $\delta = 40,3$  ppm,  $\delta = 34,3$  ppm,  $\delta = 30,6$  ppm,  $\delta = 25,1$  ppm'de sinyal vermesi yapıyla uyum içindedir.



Şekil 4.10. (Z)-7-(4-bromobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (**11e**) bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.87 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.18 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 3.50 – 3.44 (m, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 2.24 – 2.16 (m, 1H), 2.06 (dd,  $J$  = 12.3, 5.9 Hz, 1H), 1.94 – 1.77 (m, 3H), 1.77 – 1.53 (m, 5H), 1.30 – 1.23 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 202.01, 149.80, 133.74, 131.75, 131.52, 131.26, 128.45, 124.30, 77.34, 77.22, 77.07, 77.02, 76.70, 60.42, 40.33, 34.32, 30.68, 25.18.

#### 4.3.8 (7Z)-7-(4-metilbenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11a)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.90 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 6.23 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.91-1.76 (m, 3H), 1.72-1.56 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 201.94, 192.06, 147.75, 140.45, 133.16, 132.41, 129.88, 129.73, 129.29, 128.92, 77.39, 77.07, 76.76, 60.12, 40.11, 34.24, 30.54, 25.07, 21.60.

**IR Spektrumu (KCl, cm<sup>-1</sup>):** 2948; 2861; 1725; 1623; 1604; 1513; 1220; 1145; 1078; 1037; 811.

#### 4.3.9 (7Z)-7-(4-metoksibenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11b)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 7.99 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.17 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.43 – 3.37 (m, 1H), 3.37 – 3.31 (m, 1H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.87 – 1.71 (m, 3H), 1.70 – 1.56 (m, 3H).

#### 4.3.10 (7Z)-7-(4-florobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11c)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.02 (dd,  $J$  = 8.5, 5.4 Hz, 2H), 7.08 (td,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.21 (d, 1H), 3.46 (t, 1H), 3.40 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 2.19 (dd,  $J$  = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 3H), 1.75-1.53 (m, 4H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 202.1, 164.8, 162.3, 148.4, 132.0, 131.9, 131.7, 115.7, 115.5, 60.3, 40.2, 34.3, 30.6, 25.1$ .

**IR Spektrumu (KCl,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2933; 2852; 2360; 1720; 1625; 1598; 1509; 1363; 1236; 1147; 1076; 838; 524.

#### 4.3.11 (7Z)-7-(4-klorobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11d)

**$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.95$  (d,  $J = 11.1$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.20 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.52 – 3.44 (m, 1H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 2.28 – 2.16 (m, 1H), 2.13 – 1.97 (m, 2H), 1.97 – 1.76 (m, 3H), 1.76 – 1.53 (m, 4H), 1.36 – 1.21 (m, 1H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 202.01, 149.57, 135.81, 133.37, 131.47, 131.08, 128.77, 77.34, 77.02, 76.70, 60.40, 40.29, 34.33, 30.67, 25.17$ .

**IR Spektrumu (KCl,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2952; 2937; 2857; 2358; 1718; 1621; 1490; 1359; 1145; 1091; 1079; 1018; 827; 512.

#### 4.3.12 (7Z)-7-(4-nitrobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11g)

**$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.24$  (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 8.13 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.31 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.52 – 3.44 (m, 1H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.82 (m, 2H), 1.81 – 1.68 (m, 1H), 1.68 – 1.55 (m, 2H).

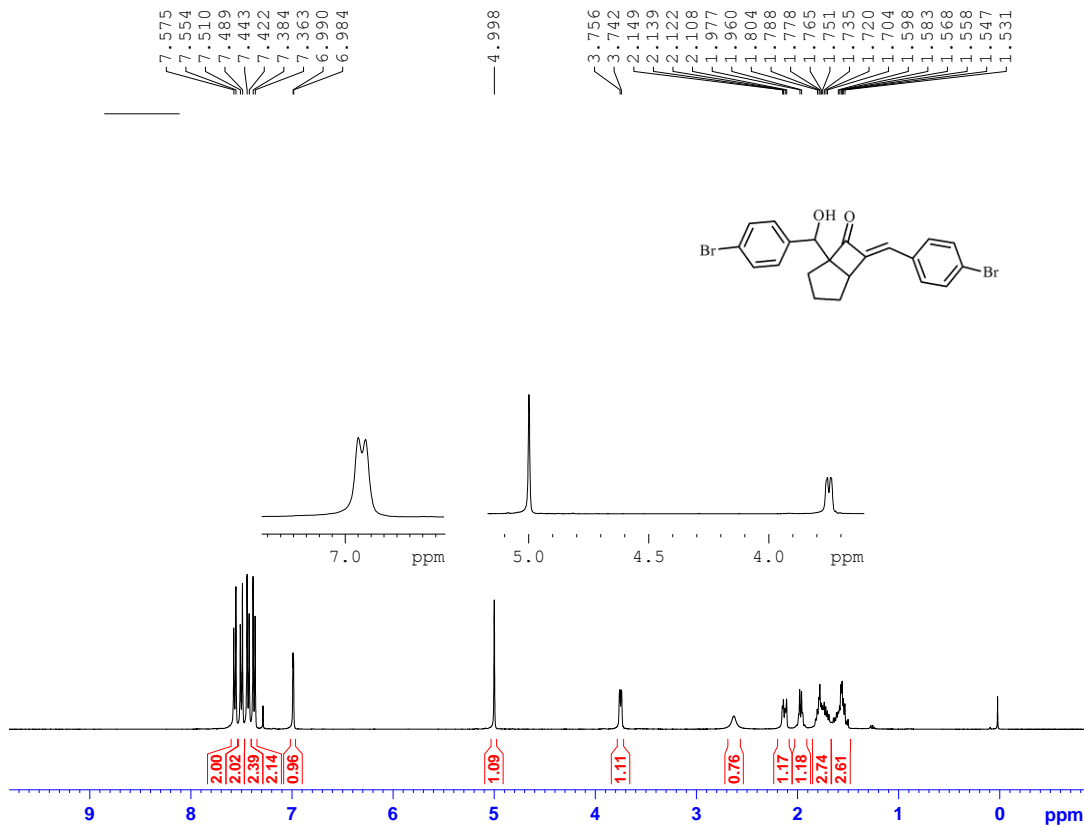
**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 201.98, 153.97, 140.37, 130.33, 129.60, 123.81, 77.34, 77.02, 76.70, 60.96, 40.85, 34.62, 30.97, 25.39$ .

**IR Spektrumu (KCl,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2954; 2859; 1722; 1629; 1594; 1515; 1348; 1147; 910; 850; 694.

### 4.3.13 (*E*)-7-(4-bromobenziliden)-5-((4-bromofenil)(hidroksi)metil)bisiklo[3.2.0]

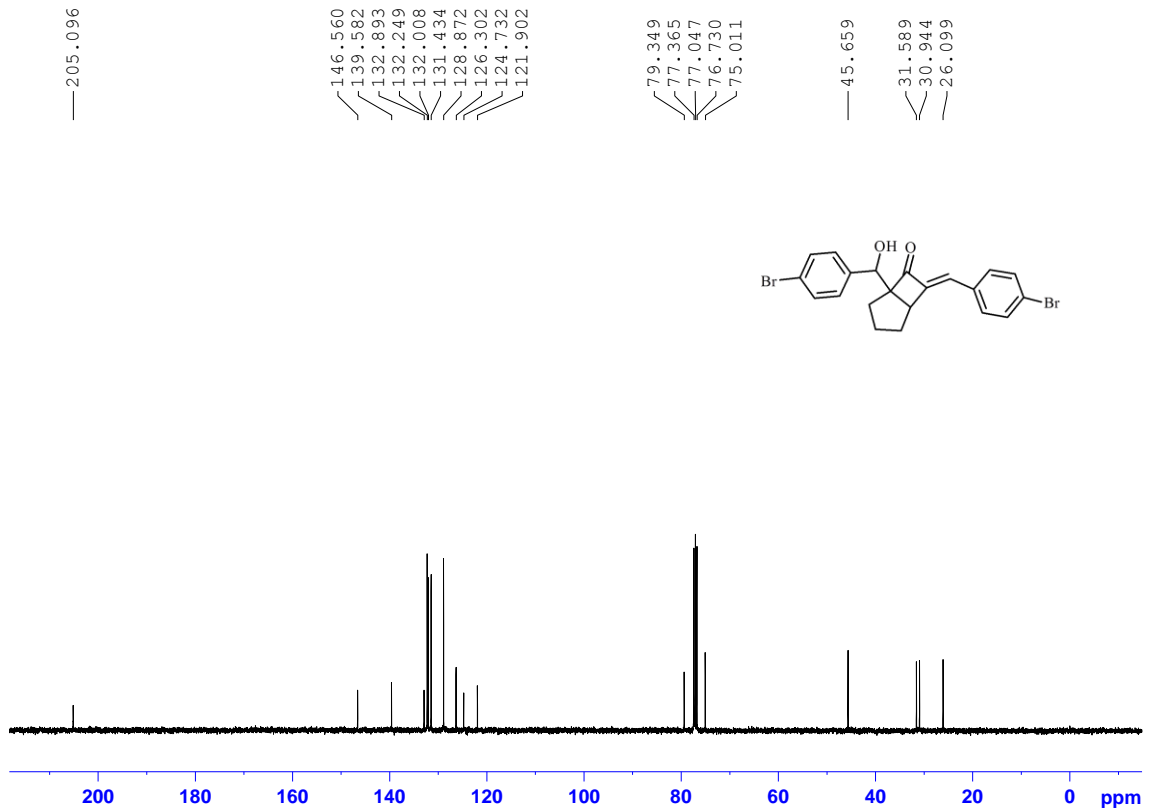
#### heptan-6-on (12e)

(*E*)-7-(4-bromobenziliden)-5-((4-bromofenil)(hidroksi)metil)bisiklo[3.2.0] heptan-6-on (12e) bileşiğine ait 400 MHz  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu Şekil 4.11'de görülmektedir. Spektruma bakıldığında çift bağ protonunun  $\delta = 6,95$  ppm'de geniş dublet ( $J = 2,4$  Hz) olarak rezonans verdiği gözlenmiştir. Hidroksil grubunun protonu  $\delta = 2,67$  ppm'de singlet olarak ve hidroksil grubuna komşu proton  $\delta = 4,99$  ppm'de singlet olarak rezonans vermiştir. Siklopentan halkasındaki çift bağa komşu proton  $\delta = 3,74$  ppm'de dublet olarak ( $J = 5,6$  Hz) ve halkadaki diğer  $\text{CH}_2$  protonları ise  $\delta = 2,10$  ppm, ise  $\delta = 1,96$  ppm, ise  $\delta = 1,74$  ppm ve ise  $\delta = 1,56$  ppm'de rezonans olmuştur. Bileşikte iki tane aromatik halka bulunmasından dolayı iki adet AA'BB' sistemi görülmektedir. Sistemin AA' kısmı sırasıyla  $\delta = 7,56$  ppm ve  $\delta = 7,43$  ppm'de, BB' kısmı sırasıyla  $\delta = 7,49$  ppm ve  $\delta = 7,37$  ppm'de sinyal vermiştir.

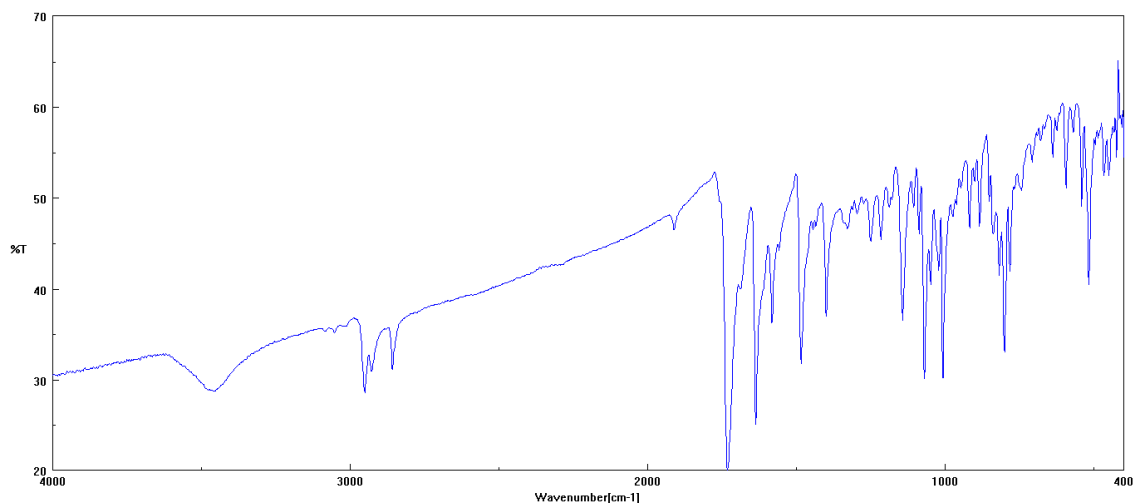


Şekil 4.11. (*E*)-7-(4-bromobenziliden)-5-((4-bromofenil)(hidroksi)metil)bisiklo[3.2.0] heptan-6-on (12e) bileşiğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

(*E*)-7-(4-bromobenziliden)-5-((4-bromofenil)(hidroksi)metil)bisiklo[3.2.0] heptan-6-on (**12e**) bileşiğine ait 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu Şekil 4.12’de görülmektedir. Spektruma bakıldığında yapıda bulunan karbonil grubunun  $\delta = 205,0$  ppm’de rezonans verdiği görülmektedir. Karbonile komşu olan çift bağ karbonunun  $\delta = 146,5$  ppm’de ve aromatik halkaya komşu olan çift bağ karbonu  $\delta = 132,8$  ppm’de rezonans olmuştur. Hidroksil grubunun bağlı olduğu karbonun  $\delta = 79,3$  ppm’de rezonans olduğu görülmüştür. Siklopentan halkasındaki hidroksil grubuna komşu olan karbon  $\delta = 75,0$  ppm’de ve halkadaki diğer dört karbon sırası ile  $\delta = 45,6$  ppm,  $\delta = 31,5$  ppm,  $\delta = 30,9$  ppm,  $\delta = 26,0$  ppm’de sinyal vermiştir. Hidroksile komşu olan aromatik halka karbonunun  $\delta = 139,5$  ppm’de ve çift bağa komşu aromatik halka karbonunun ise  $\delta = 132,8$  ppm’de rezonans olmuştur. Gözlemlenen 17 sinyal yapı ile uyum içerisindedir.



Şekil 4.12. (*E*)-7-(4-bromobenziliden)-5-((4-bromofenil)(hidroksi)metil)bisiklo[3.2.0] heptan-6-on (**12e**) bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



**Şekil 4.13.** (*E*)-7-(4-bromobenziliden)-5-((4-bromofenil)(hidroksi)metil)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (**12e**) bileşiğine ait IR spektrumu

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.56 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.75 (dd,  $J$  = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 2.00 – 1.93 (m, 1H), 1.84 – 1.67 (m, 3H), 1.65 – 1.52 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 205.08, 146.55, 139.57, 132.88, 132.24, 132.00, 131.43, 128.86, 126.29, 124.72, 121.89, 79.34, 77.36, 77.04, 76.72, 75.01, 45.66, 31.59, 30.94, 26.10.

**IR Spektrumu (KCl, cm<sup>-1</sup>):** 3455; 2950; 2929; 2857; 1731; 1637; 1583; 1484; 1400; 1143; 1070; 1008; 800; 516.

#### 4.3.14 (7E)-5-[hidroksi(4-metilfenil)metil]-7-(4-metilbenziliden)bisiklo[3.2.0]

##### heptan-6-on (12a)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): = δ 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.78 (dd, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.77-1.54 (m, 5H).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): = δ 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.78 (dd, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.77-1.54 (m, 5H).

IR Spektrumu (KCl, cm<sup>-1</sup>): 3457; 2940; 2923; 2861; 1733; 1637; 1604; 1509; 1141; 1025; 811; 798; 526; 485.

#### 4.3.15 (7E)-7-(3,5-diklorobenziliden)-5-[(3,5-diklorofenil)(hidroksi)metil]

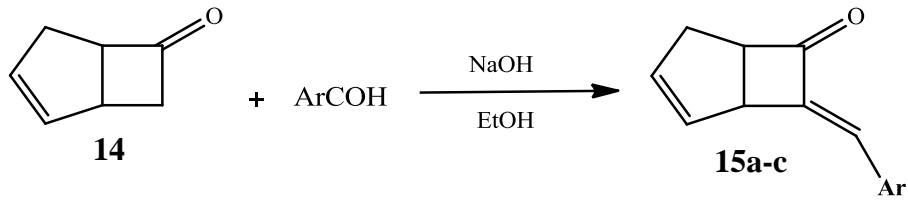
##### bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (12f)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.75 (dd, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.83 – 1.67 (m, 3H), 1.65 – 1.48 (m, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 205.06, 146.56, 139.57, 132.89, 132.24, 131.99, 131.43, 128.86, 126.29, 124.72, 121.90, 79.34, 75.01, 45.66, 31.58, 30.95, 26.10.

#### 4.4 (E)-7-Arilidenbisiklo[3.2.0]hept-2-en-6-on (15) Türevleri

(E)-7-Arilidenbisiklo[3.2.0]hept-2-en-6-on (**15a-c**) bileşiği aynı prosedür ile her basamakta tek ürün olarak elde edildi (Şema 4.4). Bileşiğin 3 türevi sentezlendi. (Çizelge 4.2). Sentezlenen  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiklerinin analizi  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve FT-IR spektroskopisi ile gerçekleştirildi.



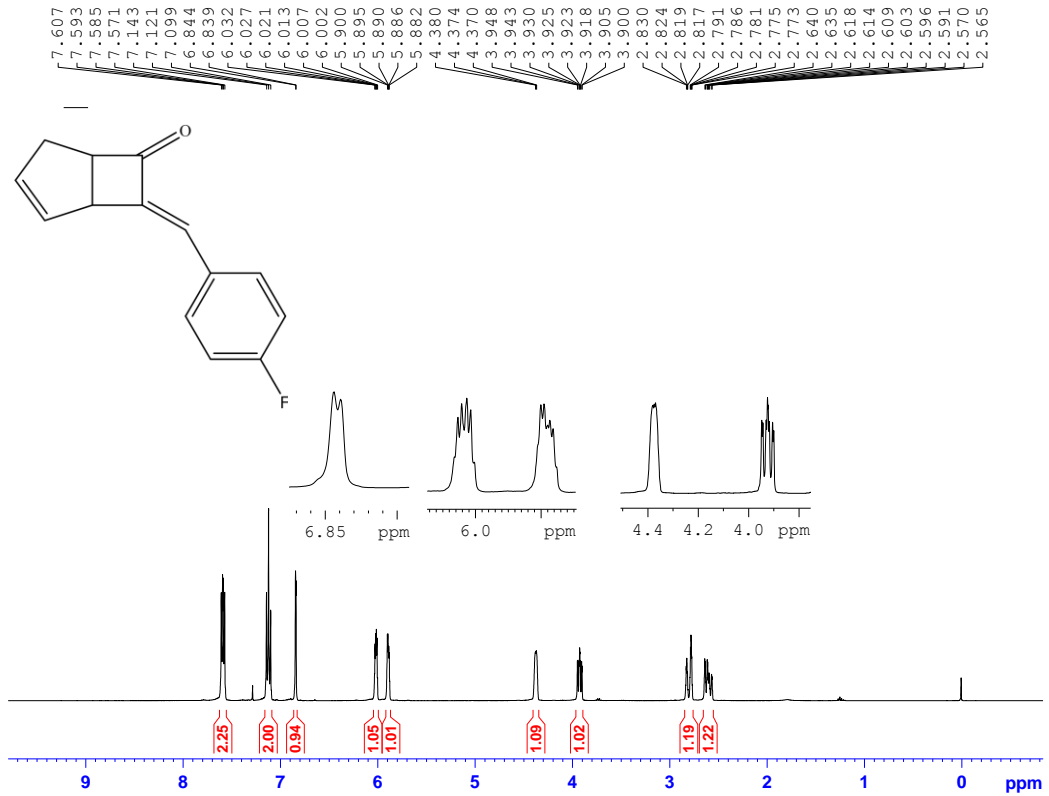
Şema 4.4.  $\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşiklerinin sentezi

Çizelge 4.2. Saf olarak elde edilen  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşikleri

Ar	Ürün (15a-c)	Verim	E.N.
4-NO <sub>2</sub> Ph		%87	166-170 °C
4-FPh		%82	80-84 °C
3,5-diClPh		%81	99-103 °C

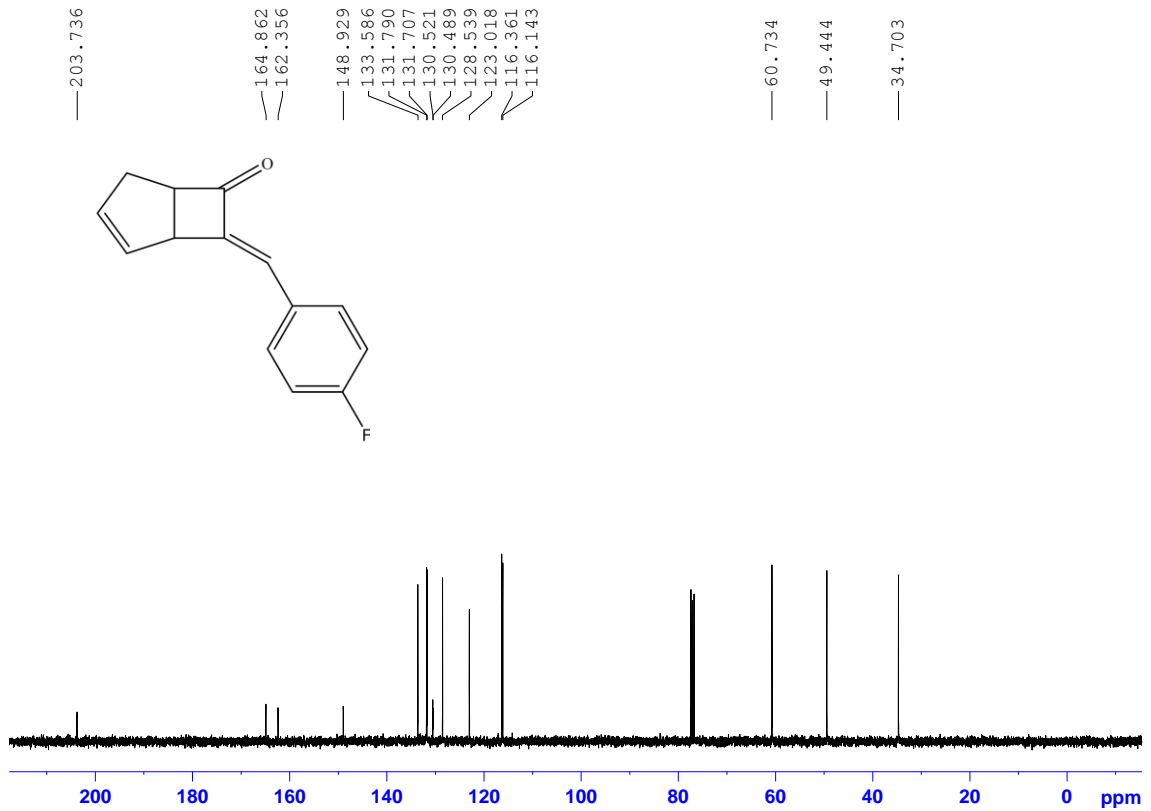
#### 4.4.1 (*E*)-7-(4-florobenziliden)bisiklo[3.2.0]hept-2-en-6-on (**15b**)

(*E*)-7-(4-florobenziliden)bisiklo[3.2.0]hept-2-en-6-on (**15b**) bileşiğine ait 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu Şekil 4.14'de görülmektedir. Spektruma bakıldığında karbonile komşu çift bağ protonlarının  $\delta = 6,85$  ppm'de dublet ( $J = 2,0$  Hz) olarak rezonans verdiği gözlenmiştir. Karbonile komşu olan CH protonunun  $\delta = 3,98$  ppm'de dubletin dubletin dubleti ( $J = 10,0, 7,0, 1,9$  Hz) olarak ve çift bağa komşu olan CH protonu ise  $\delta = 4,37$  ppm'de multipler olarak rezonans vermiştir. Beşli halkadaki çift bağ protonları sırası ile  $\delta = 6,02$  ppm'de tripletin dubleti ( $J = 4,5, 2,2$  Hz) olarak ve  $\delta = 5,89$  ppm'de multipler olarak rezonans olmuştur. Ayrıca aromatik halkadaki 4 proton AA'BB' sistemi vermektedir. Sistemin AA' kısmı  $\delta = 7,58$  ppm'de, BB' kısmı  $\delta = 7,15$  ppm'de rezonans vermiştir.



Şekil 4.14. (*E*)-7-(4-fluorobenziliden)bisiklo[3.2.0]hept-2-en-6-on (**15b**) bileşiğine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

(*E*)-7-(4-fluorobenziliden)bisiklo[3.2.0]hept-2-en-6-on (**15b**) bileşiğine 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu Şekil 4.15’de görülmektedir. Spektruma bakıldığında yapıda bulunan karbonil grubunun  $\delta = 203,7$  ppm’de rezonans verdiği görülmektedir. Karbonile komşu olan çift bağ karbonunun  $\delta = 148,9$  ppm’de ve aromatik halkaya komşu olan çift bağ karbonu  $\delta = 116,3$  ppm’de rezonans olmuştur. Aromatik halkaya ait  $\text{CH}_2$  karbonları sırasıyla  $\delta = 131,7$  ppm’de ve  $\delta = 116,1$  ppm’de sinyal vermiştir. Ayrıca beşli halkadaki çift bağ karbonları  $\delta = 128,5$  ppm ve  $\delta = 123,0$  ppm’de, halkadaki diğer üç karbon ise sırasıyla  $\delta = 60,7$  ppm ve  $\delta = 49,4$  ppm,  $\delta = 34,7$  ppm’de rezonans olması yapıyı doğrulamaktadır. Spektrumda, 12 sinyal beklenmesine rağmen 16 sinyal gözükmektedir. Bu durum flor atomunun aromatik halkadaki karbon atomlarıyla etkileşmesi sonucu çift sinyallerin oluşmasıyla açıklanabilir.



Şekil 4.15. (*E*)-7-(4-fluorobenziliden)bisiklo[3.2.0]hept-2-en-6-on (**15b**) bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.59 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.03-6.00 (m, 1H), 5.90-5.88 (m, 1H), 4.38-4.37 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 2.83-2.77 (dm, J = 15.2 Hz, 1H), 2.64-2.56 (ddd, J = 15.2, 8.8, 2.9 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 203.7, 164.8, 162.3, 148.9, 133.6, 131.8, 131.7, 130.5, 130.4, 128.5, 123.0, 116.4, 116.1, 60.7, 49.4, 34.7.

#### 4.4.2 (*E*)-7-(4-Nitrobenziliden)bisiklo[3.2.0]hept-2-en-6-on (15a)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.00-5.94 (m, 2H), 4.48-4.46 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H); 2.78 (bd, J = 17.6 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 17.6, 10.4 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 203.3, 153.1, 147.9, 140.6, 134.4, 130.2 (2 C), 127.7, 124.2 (2 C), 121.2, 61.3, 49.9, 35.1.

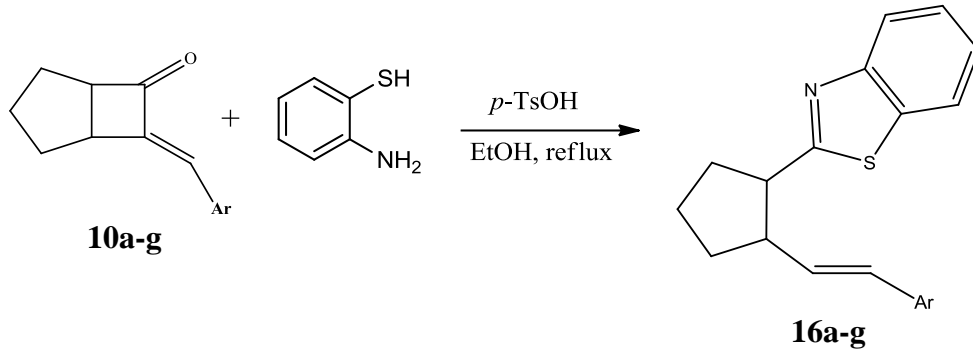
#### 4.4.3 (*E*)-7-(3,5-Diklorobenziliden)bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on (15c)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.43 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.01-5.98 (m, 2H), 5.94-5.92 (m, 1H), 4.43-4.41 (m, 1H), 3.99-3.94 (m, 1H), 2.85-2.79 (bd, J = 17.6 Hz, 1H), 2.66-2.58 (dd, J = 17.6, 10.2 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 203.3, 151.7, 137.2, 1335.6, 134.1, 129.5, 127.9, 127.7, 121.1, 61.2, 49.7, 34.9.

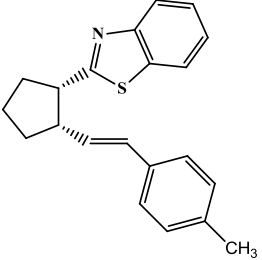
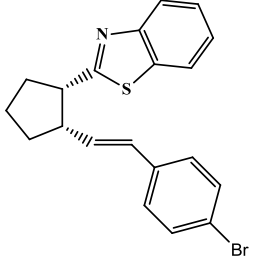
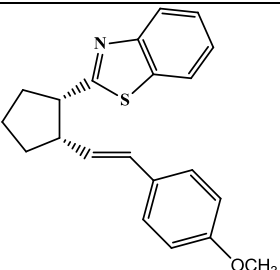
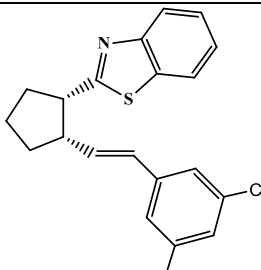
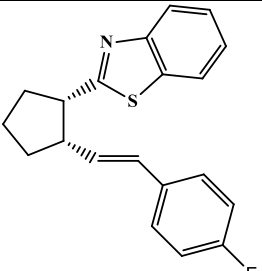
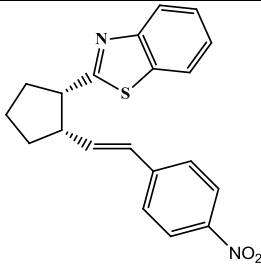
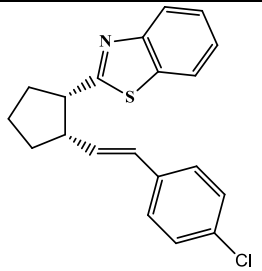
#### 4.5 (*E*)-2-(2-sitirilsiklopentil)benzo[*d*]tiyazol (**16**) Türevleri

Eş molar miktarlarda alınan  $\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşiği (**15**) ve 2-aminotiyofenol etanol içinde çözülüp katalitik miktarda para-toluensülfonik asit ilave edilerek 10 saat reflüks edildi (**Şema 4.5**). Reaksiyon tamamlandıktan sonra ham ürün silika jel kolonda heksan/etil asetat (19:1) ile yürütülerek saflaştırıldı. Ürünlerin tamamı yoğun kıvamlı sıvı olarak izole edildi. (Çizelge 4.3).



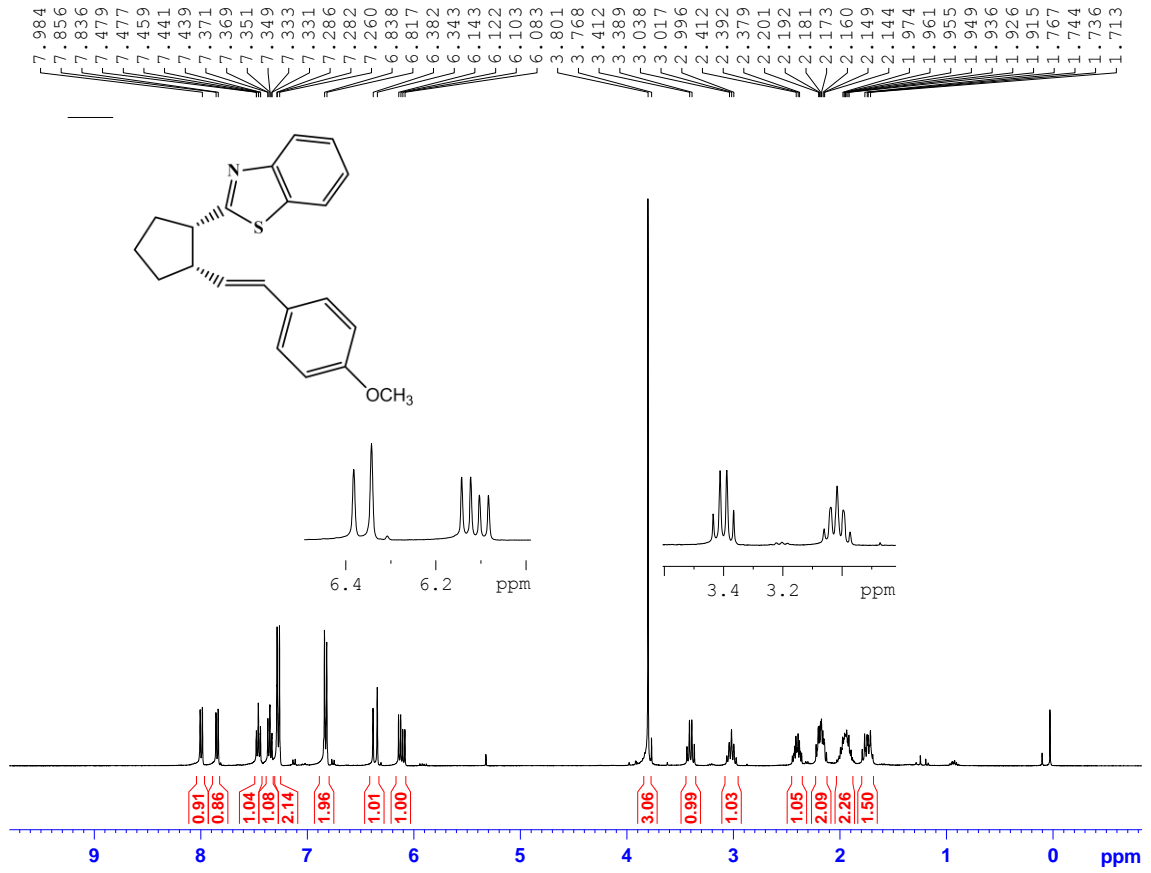
**Şema 4.5.** Benzatiyazol türevlerinin sentezi

Çizelge 4.3. Sentezlenen benzotiyazol türevleri

Ar	Ürün 16a-d	Ar	Ürün 16e-g
4-CH <sub>3</sub> Ph	 Verim= %79	4-BrPh	 Verim= %62
4-CH <sub>3</sub> OPh	 Verim= %67	3,5-diClPh	 Verim= %58
4-FPh	 Verim= %78	4-NO <sub>2</sub> Ph	 Verim= %76
4-ClPh	 Verim= %68		

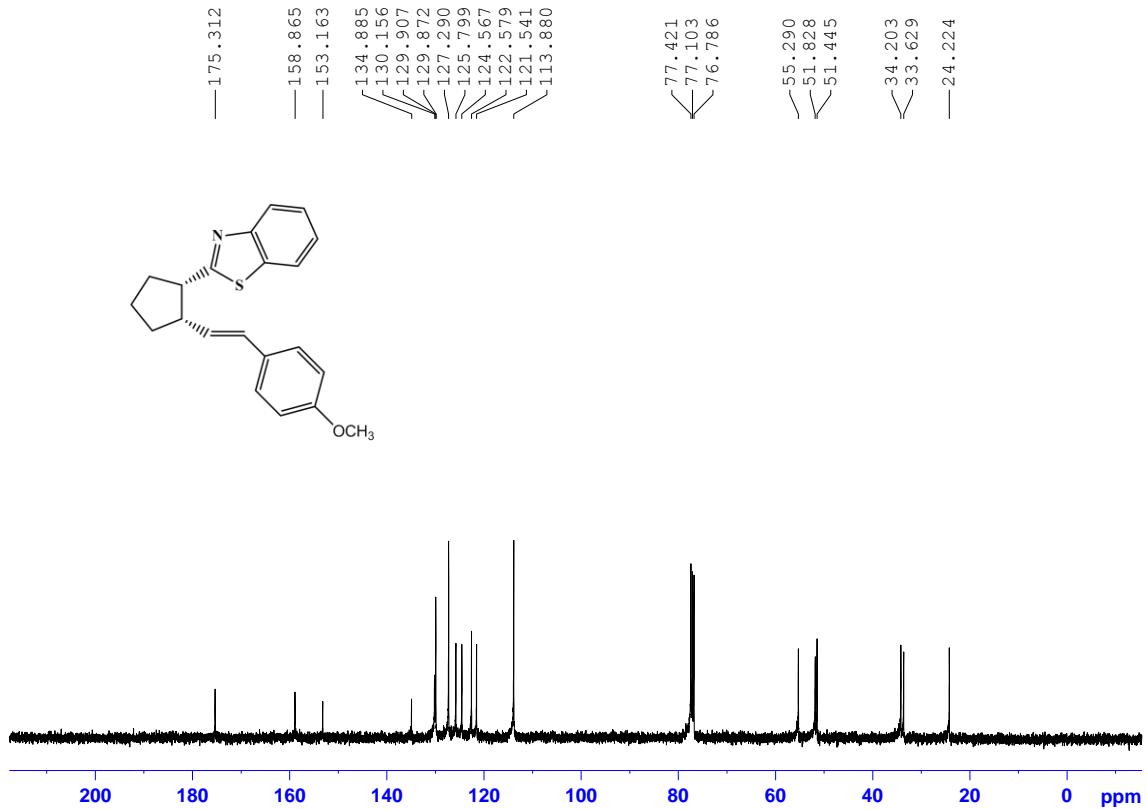
#### 4.5.1 2-((1*S*,2*S*)-2-((*E*)-4-metilstiril)siklopentil)benzo[*d*]tiyazol (**16b**)

2-((1*S*,2*S*)-2-((*E*)-4-metoksistiril)siklopentil)benzo[*d*]tiyazol (**16b**) bileşiğine ait 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 4.16'de görülmektedir. Spektrumda, tiyazol birimindeki benzen halkasının N'a komşu olan proton  $\delta = 7.98$  ppm'de ( $J = 8,0$  Hz), S'a komşu olan proton ise  $\delta = 7,85$  ppm'de dublet ( $J = 8,0$  Hz) olarak rezonans olurken, diğer iki proton ise sırası ile  $\delta = 7,46$  ppm'de ve  $\delta = 7,35$  ppm'de triplet ( $J = 7,2$  Hz) vererek rezonans olmaktadır. Metoksi grubunun bağlı olduğu fenil halkasının protonları beklenildiği gibi  $\delta = 7,27$  ppm'de ( $J = 8,8$  Hz) ve  $\delta = 6,83$  ppm'de ( $J = 8,8$  Hz) AA'BB' sistemi vermektedir ve sistemin her bir parçası geniş dublet verecek şekilde rezonans olmaktadır. Fenil'e bağlı vinil grubunun protonları AB sistemi vermektedir ve sistemin A kısmı  $\delta = 6.36$  ppm'de dublet ( $J = 15,6$  Hz), B kısmı ise  $\delta = 6,11$  ppm'de dubletin dubleti ( $J = 15.6, 8.0$  Hz) vererek rezonans olmaktadır. Siklopentan halkasındaki tersiyer protonlardan biri  $\delta = 3,40$  ppm'de dubletin dubleti ( $J = 18.1, 9.5$  Hz) olarak sinyal vermektedir, diğeri ise  $\delta = 3,13$  ppm'de pentet görünümlü dubletin tripleti olarak rezonans olmaktadır. Diğer metilenik protonlar  $\delta = 2,41; 2,18; 1,95$  ve  $1,75$  ppm'de multipler verirken,  $\delta = 3,81$  ppm'deki singlet ise metoksi protonlarına aittir.

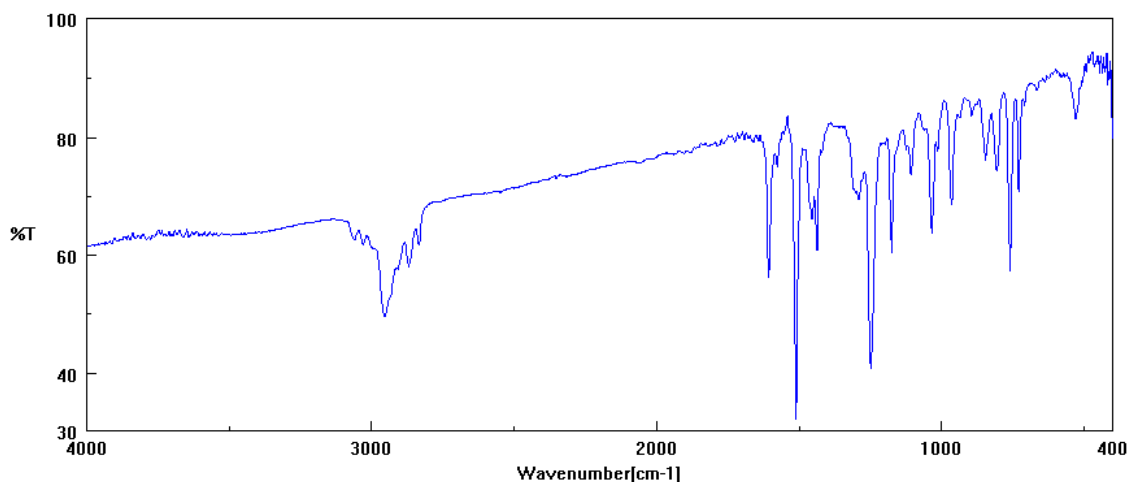


**Şekil 4.16.** 2-((1*S*,2*S*)-2-((*E*)-4-metoksistiril)siklopentil)benzo[*d*]tiyazol (**16a**) bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2-((1*S*,2*S*)-2-((*E*)-4-metoksistiril)siklopentil)benzo[*d*]tiyazol (**16b**) bileşiğine ait 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu Şekil 4.17'da görülmektedir. Spektrumunda, benzotiyazol birimindeki N ve S'e komşu olan karbon  $\delta = 175,3$  ppm'de; tiyazol halkasındaki N'a komşu olan karbonun ise  $\delta = 153,1$  ppm'de, S'e komşu olan karbon  $\delta = 134,8$  ppm'de rezonans olmaktadır. Metoksi grubunun karbonu  $\delta = 55,2$  ppm'de rezonans olurken Fenil halkasında metoksi grubunun bağlı olduğu karbon atomu  $\delta = 158,8$  ppm'de ve fenil'e bağlı vinil grubunun karbonlarına ait rezonans  $\delta = 129,9$  ppm ve  $\delta = 125,7$  ppm'de gerçekleşmektedir. Siklopentan halkasındaki tersiyer karbonlardan biri  $\delta = 34,2$  ppm'de diğeri ise  $\delta = 33,6$  ppm'de rezonans olmaktadır.  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumundaki 17 sinyal yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.17. 2-((1*S*,2*S*)-2-((*E*)-4-metoksistiril)siklopentil)benzo[*d*]tiyazol (**16a**) bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



**Şekil 4.18.** 2-((1*S*,2*S*)-2-((*E*)-4-metoksistiril)siklopentil)benzo[*d*]tiazol (**16b**) bileşiğine ait IR spektrumu

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) :  $\delta$  = 8,00-7,98 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H); 7,85-7,83 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H); 7,47-7,43 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1H); 7,37-7,33 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1H); 7,28-7,26 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 6,83-6,81 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H); 6,38-6,34 (d,  $J$  = 16,0 Hz 1H); 6,14-6,08 (dd,  $J$  = 15,8 Hz; 8,4 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,43-3,36 (dd,  $J$  = 18,4 Hz; 9,2 Hz, 1H); 3,03-2,99 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H); 2,42-2,37 (m, 1H); 2,22-2,14 (m, 2H); 1,99-1,91 (m, 2H); 1,76-1,75 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  = 175,3; 158,8; 153,1; 134,8; 130,1; 129,9; 129,8; 127,2; 125,7; 124,5; 122,5; 121,5; 113,8; 55,2; 51,8; 51,4; 34,2; 33,6; 24,2.

**IR Spektrumu (KCl, cm<sup>-1</sup>):** 3031; 2954; 2869; 1606; 1509; 1436; 1249; 1174; 1033; 964; 759; 728; 530.

#### 4.5.2 {2-[(*E*)-2-(4-metilfenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (**16a**)

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) :  $\delta$  = 8,00-7,98 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H); 7,85-7,83 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H); 7,47-7,44 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H); 7,36-7,33 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1H); 7,24-7,22 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 2H); 7,10-7,08 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H); 6,40-6,36 (d,  $J$  = 15,6 Hz 1H); 6,23-6,17 (dd,  $J$  = 15,6 Hz; 8,0 Hz, 1H); 3,44-3,37 (dd,  $J$  = 18,2 Hz; 9,2 Hz, 1H); 3,05-3,00

(t,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 2,44-2,38 (m, 1H); 2,32 (s, 3H); 2,23-2,13 (m, 2H); 2,07-1,83 (m, 2H); 1,79-1,72 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta = 175,2; 136,8; 134,5; 130,9; 130,6; 129,7; 129,3; 129,0; 126,0; 125,7; 124,5; 122,5; 121,5; 51,7; 51,3; 34,1; 33,5; 24,2; 21,1$ .

**IR Spektrumu ( $\text{KCl}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3023; 2952; 2867; 1735; 1639; 1513; 1436; 1313; 1147; 966; 798; 759; 728; 516.

#### 4.5.3 {2-[(*E*)-2-(4-Florofenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (16c)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) :  $\delta = 8,00-7,98$  (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,86-7,84 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,48-7,44 (m, 1H); 7,37-7,33 (m, 1H); 7,31-7,26 (m, 2H); 6,99-6,94 (m, 2H); 6,39-6,35 (d,  $J = 15,6$  Hz 1H); 6,19-6,13 (dd,  $J = 16,0$  Hz ; 8,0 Hz, 1H); 3,44-3,37 (dd,  $J = 18,0$  Hz ; 9,6 Hz, 1H); 3,05-3,01 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 1H); 2,43-2,39 (m, 1H); 2,21-2,12 (m, 2H); 2,00-1,90 (m, 2H); 1,79-1,70 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta = 175,0; 163,2; 160,8; 153,1; 134,8; 133,4; 131,7; 129,3; 129,1; 127,6; 127,5; 125,8; 124,6; 122,6; 121,5; 115,4; 115,2; 51,7; 51,3; 34,2; 33,5; 24,2$ .

**IR Spektrumu ( $\text{KCl}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3062; 3035; 2956; 2869; 1602; 1508; 1436; 1226; 1157; 966; 850; 808; 759; 728; 520.

#### 4.5.4 {2-[(*E*)-2-(4-Klorofenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (16d)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) :  $\delta = 8,00-7,98$  (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,86-7,84 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 7,48-7,44 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 7,37-7,34 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 7,24 (s, 4H); 6,38-6,34 (d,  $J = 15,6$  Hz 1H); 6,26-6,20 (dd,  $J = 15,8$  Hz; 8,0 Hz, 1H); 3,44-3,37 (dd,  $J = 18,2$  Hz; 8,8 Hz, 1H); 3,06-3,02 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 2,43-2,38 (m, 1H); 2,22-2,14 (m, 2H); 2,00-1,90 (m, 2H); 1,77-1,71 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  = 175,0; 153,1; 135,7; 134,8; 132,7; 132,6; 129,3; 128,5; 127,3; 125,8; 124,6; 122,6; 121,5; 51,7; 51,3; 34,2; 33,4; 24,2.

#### 4.5.5 {2-[(*E*)-2-(4-Bromofenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (16e)

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) :  $\delta$  = 8,00-7,98 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H); 7,86-7,84 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H); 7,48-7,44 (m, 1H); 7,41-7,30 (m, 3H); 7,20-7,18 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 2H); 6,36-6,32 (d,  $J$  = 16,0 Hz 1H); 6,27-6,21 (dd,  $J$  = 15,8 Hz; 8,0 Hz, 1H); 3,44-3,37 (dd,  $J$  = 18,0 Hz; 9,6 Hz, 1H); 3,06-3,01 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1H); 2,43-2,36 (m, 1H); 2,23-2,12 (m, 2H); 2,00-1,90 (m, 2H); 1,79-1,67 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  = 174,9; 153,1; 136,2; 134,8; 132,9; 131,5; 131,4; 129,3; 127,7; 125,8; 124,6; 122,6; 121,5; 120,8; 51,6; 51,3; 34,2; 33,4; 24,2.

**IR Spektrumu (KCl, cm<sup>-1</sup>):** 3424; 3060; 3025; 2956; 2869; 1513; 1486; 1436; 1311; 1072; 1008; 966; 800; 759; 728; 511.

#### 4.5.6 {2-[(*E*)-2-(3,5-Diklorofenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (16f)

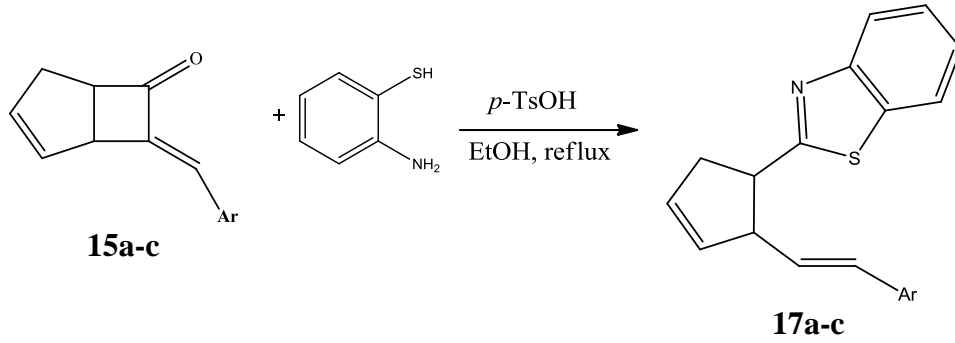
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) :  $\delta$  = 8,00-7,98 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H); 7,87-7,85 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H); 7,49-7,45 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H); 7,38-7,34 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H); 7,18 (s, 3H); 6,29-6,28 (m, 2H); 3,44-3,37 (dd,  $J$  = 18,0 Hz; 9,2 Hz, 1H); 3,07-3,03 (m, 1H); 2,43-2,38 (m, 1H); 2,21-2,14 (m, 2H); 2,01-1,90 (m, 2H); 1,78-1,68 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  = 174,6; 153,1; 140,3; 135,2; 134,9; 134,7; 128,1; 126,8; 125,9; 124,7; 124,5; 122,6; 121,5; 51,5; 51,2; 34,3; 33,3; 24,2.

**IR Spektrumu (KCl, cm<sup>-1</sup>):** 3062; 3035; 2956; 2869; 1602; 1508; 1436; 1226; 1157; 966; 850; 808; 759; 728; 520.

#### 4.6 (E)-2-(2-stirilsiklopent-3-en-1-il)benzo[d]tiyazol Türevleri

Doymamış keton bileşiği olan bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (14)'dan yola çıkılarak sentezlenen  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiği (**15a-c**) ile 2-aminotiyofenol'e aynı prosedür uygulanarak 3 yeni benzotiyazol türevi sentezlendi.

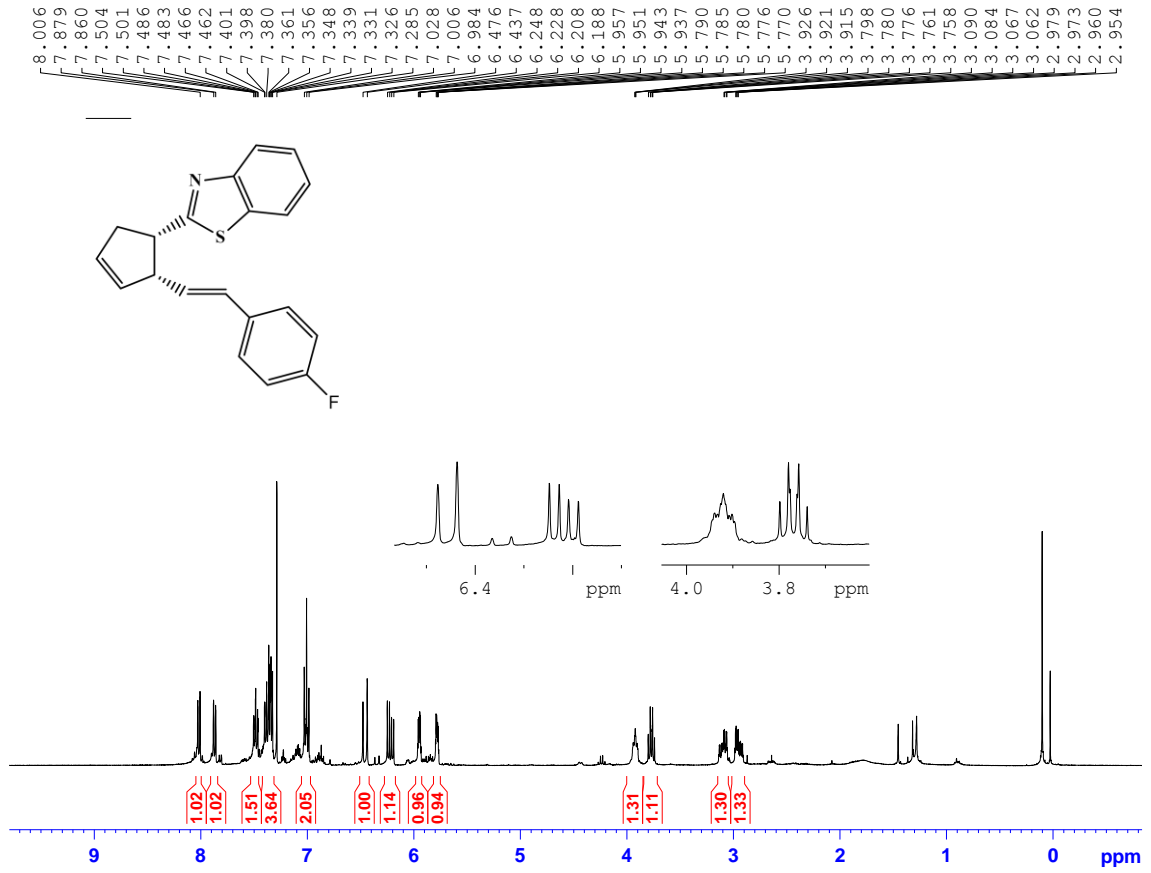


**Çizelge 4.4.** Sentezlenen benzotiyazol türevleri

Ar	Ürün 17a-c	Verim
4-NO <sub>2</sub> Ph		%82
4-FPh		%80
3,5-diClPh		%81

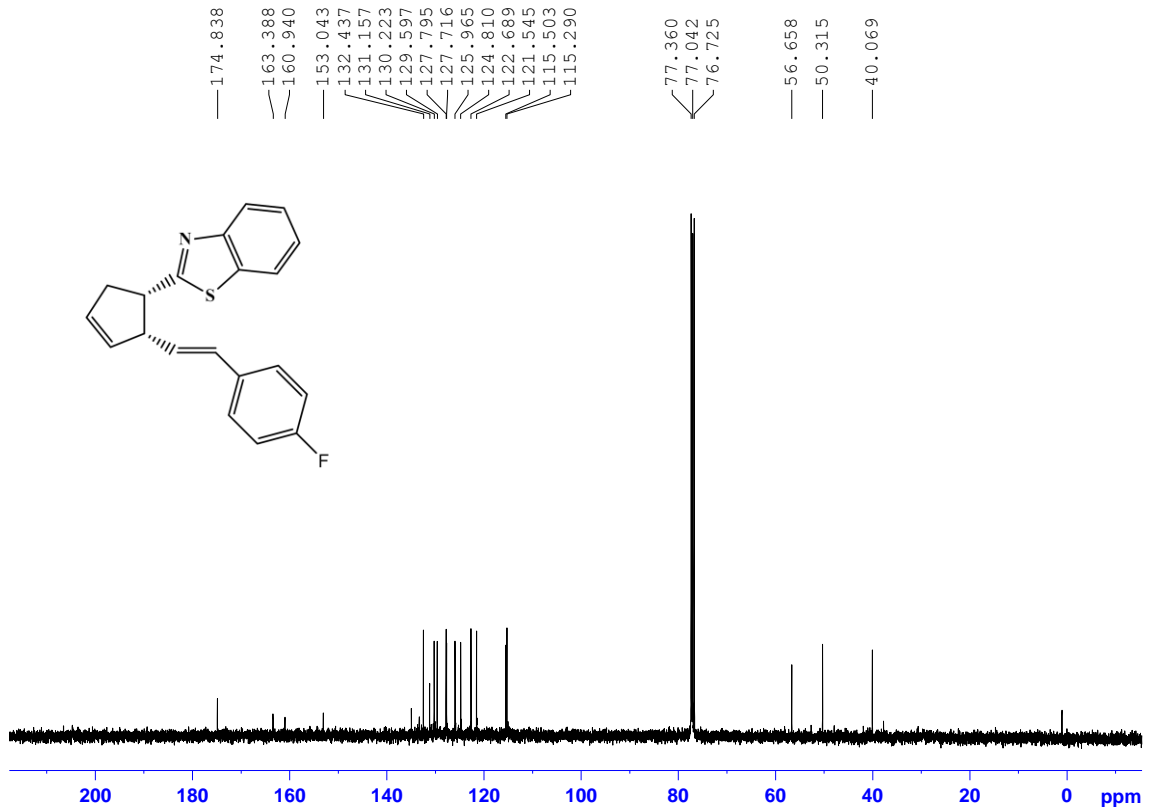
#### 4.6.1 2-((1S,2S)-2-((E)-4-florostiril)siklopent-3-en-1-il)benzo[d]tiyazol (17b)

2-((1S,2S)-2-((E)-4-florostiril)siklopent-3-en-1-il)benzo[d]tiyazol (17b) 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 4.19'de görülmektedir. Spektrumunda, tiyazol birimindeki benzen halkasının N'a komşu olan proton  $\delta = 8,01$  ppm'de dublet ( $J = 8,2$  Hz) , S'a komşu olan proton ise  $\delta = 7,87$  ppm'de dubletin dubleti ( $J = 7,9, 0,5$  Hz) olarak rezonans olurken, diğer iki proton ise sırası ile  $\delta = 7,49$  ve  $\delta = 7,38$  ppm'de triplet ( $J = 7,2$  Hz) vererek rezonans olmaktadır. Flor grubunun bağlı olduğu fenil halkasının protonları beklenildiği gibi  $\delta = 7,36$  ppm'de ve  $\delta = 7,01$  ppm'de multipler olarak AA'BB' sistemi vermektedir.  $\delta = 6,46$  ppm'de ve  $\delta = 6,21$  ppm'de görülen AB sistemi fenil'e bağlı vinil grubunun protonlarına ait olup, sistemin A kısmı  $\delta = 6,46$  ppm'de dublet ( $J = 15,8$  Hz), B kısmı ise  $\delta = 6,21$  ppm'de dubletin dubletini ( $J = 15,8, 8,1$  Hz) vererek rezonans olmaktadır. Siklopenten halkasındaki tersiyer protonlardan biri  $\delta = 3,92$  ppm'de multipler olarak sinyal verirken, diğeri ise  $\delta = 3,77$  ppm'de multipler olarak rezonans olmaktadır. Diğer metilenik protonlar  $\delta = 3,10$  ve  $\delta = 2,95$  ppm'de multipler verirken, çift bağ protonları  $\delta = 5,95$  ppm'deki dubletin tripleti ( $J = 8,0, 2,4$  Hz) ve  $\delta = 5,78$  ppm'deki dubletin dubletinin dubleti ( $J = 5,9, 4,1, 2,0$  Hz) olarak rezonans olmuştur.



**Şekil 4.19.** 2-((1S,2S)-2-((E)-4-florostiril)siklopent-3-en-1-il)benzo[d]tiyazol (17b) bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2-((1*S*,2*S*)-2-((*E*)-4-florostiril)siklopent-3-en-1-il)benzo[*d*]tiyazol (**17b**) bileşğine ait 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu Şekil 4.20'de görülmektedir. Spektrumunda, benzotiyazol birimindeki N ve S'e komşu olan karbon  $\delta = 174,8$  ppm'de; tiyazol halkasındaki N'a komşu olan karbonun ise  $\delta = 153,0$  ppm'de, S'e komşu olan karbon  $\delta = 132,4$  ppm'de rezonans olmaktadır. Fenil halkasında florun bağlı olduğu karbon atomu  $\delta = 163,3$  ppm'de ve fenil'e bağlı vinil grubunun karbonlarına ait rezonans  $\delta = 121,5$  ppm ve  $\delta = 115,5$  ppm'de gerçekleşmektedir. Siklopenten halkasındaki tersiyer karbonlardan biri  $\delta = 56,6$  ppm'de diğeri ise  $\delta = 50,3$  ppm'de rezonans olurken, çift bağ karbonları biri  $\delta = 131,1$  ppm'de ve biri  $\delta = 129,5$  ppm'de rezonans göstermiştir. Bileşğin  $^1\text{H}$ -NMR verileri ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumundaki yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.20. 2-((1*S*,2*S*)-2-((*E*)-4-florostiril)siklopent-3-en-1-il)benzo[*d*]tiyazol (**17b**) bileşğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.02 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (ddd,  $J$  = 8.3, 7.2, 1.3 Hz, 2H), 7.43-7.31 (m, 4H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.46 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 6.22 (dd,  $J$  = 15.8, 8.0 Hz, 1H), 5.98 – 5.92 (m, 1H), 5.82- 5.76 (m, 1H), 3.99- 3.87 (m, 1H), 3.77 (dt,  $J$  = 8.8, 7.3 Hz, 1H), 3.16- 3.03 (m, 1H), 3.00-2.89 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 174.82, 153.03, 134.91, 132.43, 131.17, 131.15, 130.21, 129.59, 127.79, 127.71, 125.96, 124.80, 122.68, 121.54, 115.50, 115.28, 77.36, 77.04, 76.72, 56.66, 50.31, 40.07.

#### 4.6.2 2-((1S,2S)-2-(4-Nitrostiril)siklopent-3-enil)benzo[d]-tiyazol (17a)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8,18 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 8.01 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.44 (m, 3H), 7.39 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.64 – 6.47 (m, 2H), 6.06 – 5.95 (m, 1H), 5.85 – 5.76 (m, 1H), 4.01 (ddt,  $J$  = 6.9, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 3.80 (dt,  $J$  = 8.8, 7.4 Hz, 1H), 3.12 (ddt,  $J$  = 13.3, 6.7, 2.2 Hz, 1H), 3.02 – 2.89 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 174.31, 153.01, 146.73, 143.60, 136.59, 134.87, 131.62, 130.91, 128.87, 126.78, 126.07, 124.95, 123.98, 122.74, 121.58, 77.37, 77.06, 76.74, 56.61, 50.08, 40.22.

#### 4.6.3 2-((1S,2S)-2-(3,5-Diklorostiril)siklopent-3-enil)benzo[d]-tiyazol (17c)

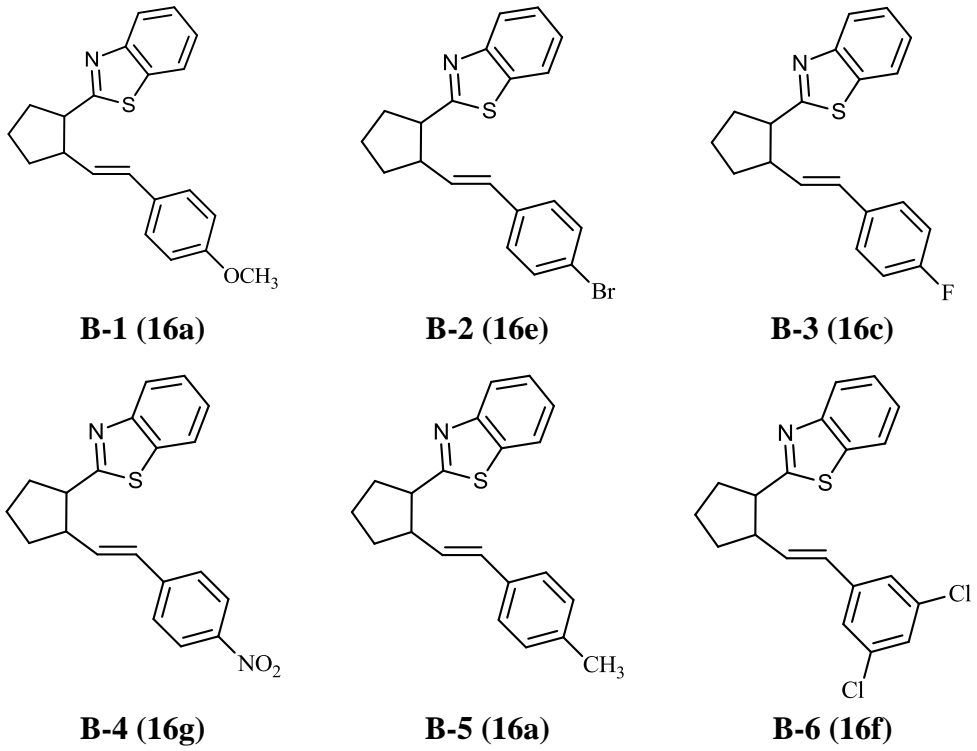
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.02 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (td,  $J$  = 7.6, 3.2 Hz, 2H), 7.39 (td,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 3H), 6.36 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 5.99 – 5.93 (m, 1H), 5.79 – 5.73 (m, 1H), 3.94 (q,  $J$  = 3.3, 2.8 Hz, 1H), 3.76 (q,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 3.15 – 3.04 (m, 1H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 1.69 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 174.37, 140.13, 135.03, 134.56, 132.23, 130.70, 128.36, 127.05, 126.03, 124.89, 124.66, 122.73, 121.57, 77.38, 77.06, 76.75, 56.46, 50.13, 40.10.

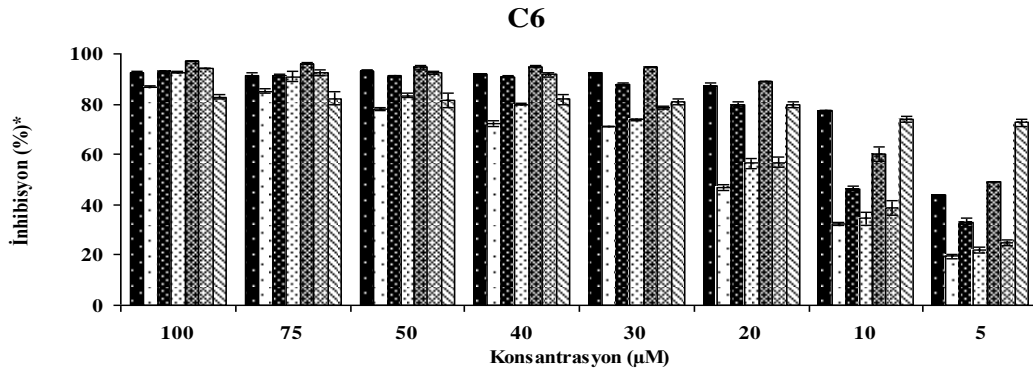
## 4.7 Antiproliferatif Testler

Sentezlenen benzotiyazol türevleri, C6 (fare beyin kanser hücreleri) ve HeLa'ya (insan rahim kanser hücreleri) karşı antiproliferatif testleri incelendi. Testler sırasında pozitif kontrol olarak 5-FU (5-florouracil), çözücü olarak ise DMSO (Dimetil Sülfoksit) kullanıldı.

### 4.7.1 2- $\{(1S,2S)\}$ -2-[(*E*)-2-Arilvinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol Serisi



Şekil 4.21. Antiproliferatif aktivitesi incelenen benzotiyazol türevleri



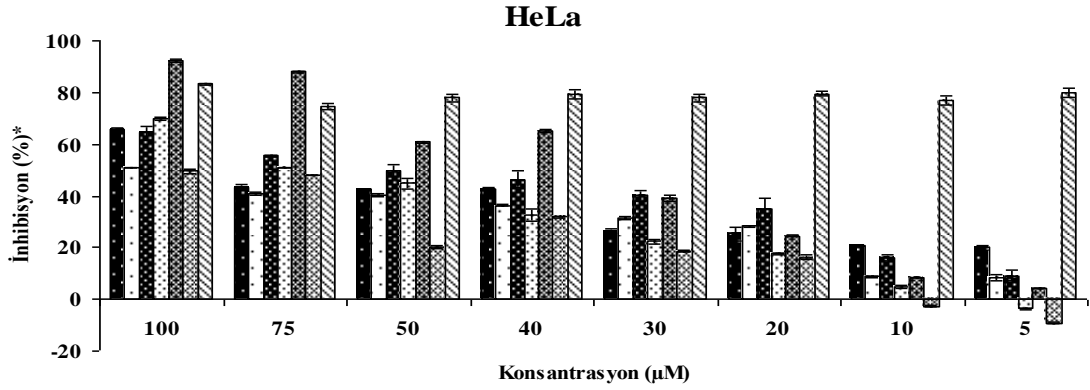
Şekil 4.22. C6 Antiproliferatif test sonuçları sütun grafiği

Çizelge 4.5. C6 Antiproliferatif test sonuçları tablo çizelgesi

Kons (µM)	B-1	B-2	B-3	B-4	B-5	B-6	5-FU
100	92.60 ± 0.37	86.96 ± 0.34	92.88 ± 0.37	92.76 ± 0.16	96.93 ± 0.10	94.34 ± 0.10	82.89 ± 0.71
75	91.60 ± 0.96	85.07 ± 0.82	91.44 ± 0.57	90.82 ± 2.05	96.10 ± 0.24	92.32 ± 1.20	82.15 ± 2.66
50	93.33 ± 0.55	78.04 ± 0.73	91.23 ± 0.23	83.42 ± 0.73	94.54 ± 0.63	92.37 ± 0.56	81.61 ± 2.89
40	91.74 ± 0.41	72.26 ± 1.16	90.82 ± 0.27	79.91 ± 0.18	95.00 ± 0.12	91.63 ± 0.71	81.84 ± 2.19
30	92.35 ± 0.25	71.12 ± 0.02	87.88 ± 0.43	73.77 ± 0.07	94.63 ± 0.00	78.66 ± 0.41	80.90 ± 1.06
20	87.33 ± 1.39	46.82 ± 1.39	79.84 ± 0.84	56.42 ± 2.12	88.80 ± 0.02	56.90 ± 2.12	79.79 ± 1.35
10	77.57 ± 0.01	32.53 ± 0.66	46.48 ± 1.10	34.43 ± 2.83	59.98 ± 2.80	38.80 ± 2.90	74.22 ± 1.21
5	43.88 ± 0.05	19.42 ± 0.77	32.88 ± 1.55	22.12 ± 1.16	49.03 ± 0.06	24.81 ± 1.16	72.56 ± 1.21

Bileşiklerin C6 (fare beyin kanser hücreleri)'ya karşı aktiviteleri incelendiğinde oldukça yüksek aktiviteye sahip oldukları görüldü. Bileşiklerin artan konsantrasyonlarının (5, 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100 µM) hücreler üzerinde test edilmesi sonrasında elde edilen inhibisyon değerlerinden **B-1** bileşiğinin 100-10 µM, **B-2** bileşiğinin 100-30 µM, **B-3** bileşiğinin 100-20 µM, **B-4** bileşiğinin 100-30 µM, **B-5** bileşiğinin 100-20 µM ve **B-6** bileşiği ise 100-30 µM konsantrasyonda yüksek aktivite gösterdikleri görülmektedir.

Bileşiklerin konsantrasyonları arttıkça kanser hücrelerine karşı olan etkinliğinin de arttığı gözlemlendi.



Şekil 4.23. HeLa Antiproliferatif test sonuçları sütun grafiği

Çizelge 4.6. HeLa Antiproliferatif test sonuçları tablo çizelgesi

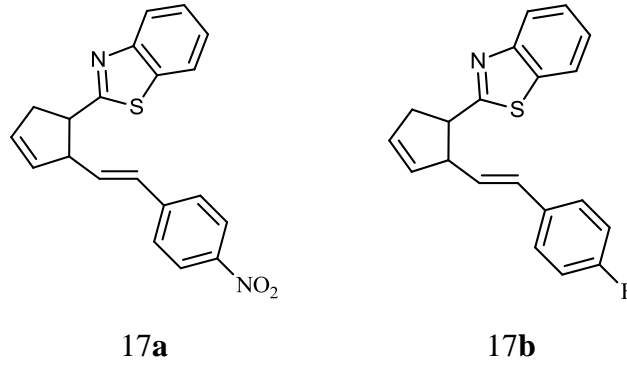
Kons (µM)	B-1	B-2	B-3	B-4	B-5	B-6	5-FU
100	65,83 ± 0,56	51,07 ± 0,05	64,40 ± 2,72	69,99 ± 0,51	92,52 ± 0,66	49,55 ± 0,84	83,34 ± 0,35
75	43,54 ± 0,90	40,80 ± 0,77	55,45 ± 0,31	50,91 ± 0,09	88,00 ± 0,16	48,11 ± 0,02	74,54 ± 1,02
50	42,40 ± 0,02	40,30 ± 0,47	49,71 ± 2,53	44,96 ± 2,11	60,75 ± 0,16	20,25 ± 0,67	78,02 ± 1,42
40	42,69 ± 0,48	36,22 ± 0,23	46,45 ± 3,37	32,72 ± 2,46	65,10 ± 0,61	31,90 ± 0,39	79,33 ± 1,67
30	26,28 ± 0,87	31,35 ± 0,57	40,15 ± 1,98	22,50 ± 0,87	39,04 ± 1,13	18,63 ± 0,40	77,89 ± 1,26
20	25,23 ± 2,53	28,33 ± 0,25	34,68 ± 4,48	17,67 ± 0,37	24,51 ± 0,41	16,30 ± 0,92	79,51 ± 1,00
10	21,05 ± 0,02	8,73 ± 0,21	16,12 ± 1,06	4,67 ± 0,51	8,25 ± 0,04	-2,64 ± 0,11	77,02 ± 1,56
5	20,05 ± 0,80	8,37 ± 1,28	9,26 ± 2,14	-3,72 ± 0,08	4,49 ± 0,03	-9,14 ± 0,39	79,87 ± 1,91

Bileşiklerin HeLa (insan rahim kanser hücreleri)'ya karşı aktiviteleri incelendi ve bileşiklerin artan konsantrasyonlarının (5, 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100 µM) hücreler

üzerinde test edilmesi sonrasında elde edilen inhibisyon değerlerinden **B-1**, **B-3** ve **B-4** bileşiklerinin yüksek konsantrasyonlarda aktivite gösterdikleri, **B-2** ve **B-6** bileşiklerinin ise düşük aktivite gösterdikleri görülmektedir. Bileşikler arasında **B-5** bileşiğinin aktivitesi ise dikkat çekici şekilde farklılık gösterdi. Bu bileşik 100-75  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda standarttan daha yüksek aktivite göstermektedir (Çizelge 4.6).

Sonuç olarak sentezlenen benzotiyazol bileşiklerinin C6'ya karşı daha yüksek aktiviteye sahip oldukları gözlemlendi.

#### 4.7.2 2-((1S,2S)-2-(4-Metilstiril)siklopent-3-enil)benzo[d]-tiyazol Serisi



**Çizelge 4.7.** C6 Antiproliferatif test sonuçları tablo çizelgesi

Konsantrasyon ( $\mu\text{M}$ )	<b>17a</b>	<b>17b</b>	<b>5-FU</b>
<b>100</b>	93,94 $\pm$ 0,27	93,62 $\pm$ 0,32	82,89 $\pm$ 0,71
<b>75</b>	91,81 $\pm$ 0,41	94,89 $\pm$ 1,00	82,15 $\pm$ 2,66
<b>50</b>	89,16 $\pm$ 1,15	94,34 $\pm$ 0,54	81,61 $\pm$ 2,89
<b>40</b>	85,72 $\pm$ 0,57	94,46 $\pm$ 0,34	81,84 $\pm$ 2,19
<b>30</b>	83,37 $\pm$ 1,11	91,90 $\pm$ 0,18	80,90 $\pm$ 1,06
<b>20</b>	83,97 $\pm$ 0,17	88,05 $\pm$ 0,72	79,79 $\pm$ 1,35
<b>10</b>	78,55 $\pm$ 1,40	74,82 $\pm$ 0,38	74,22 $\pm$ 1,21
<b>5</b>	78,60 $\pm$ 0,32	59,07 $\pm$ 0,07	72,56 $\pm$ 1,21

Bileşiklerin C6 (fare beyin kanser hücreleri)'ya karşı aktiviteleri incelendiğinde oldukça yüksek aktiviteye sahip oldukları gözlemlendi. Bileşiklerin artan konsantrasyonlarının (5, 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100  $\mu\text{M}$ ) hücreler üzerinde test edilmesi sonrasında elde edilen inhibisyon değerlerinden **17a** bileşiğinin tüm konsantrasyonlarda standarttan daha yüksek aktivite gösterdiği görülmektedir. **17b** bileşiği ise 100-10  $\mu\text{M}$  konsantrasyona kadar standarda göre daha etkin olduğu belirlendi. Bileşiklerin konsantrasyonları arttıkça kanser hücrelerine karşı olan etkinliğinin de arttığı görülmektedir (Çizelge 4.7).

**Çizelge 4.8.** HeLa Antiproliferatif test sonuçları tablo çizelgesi

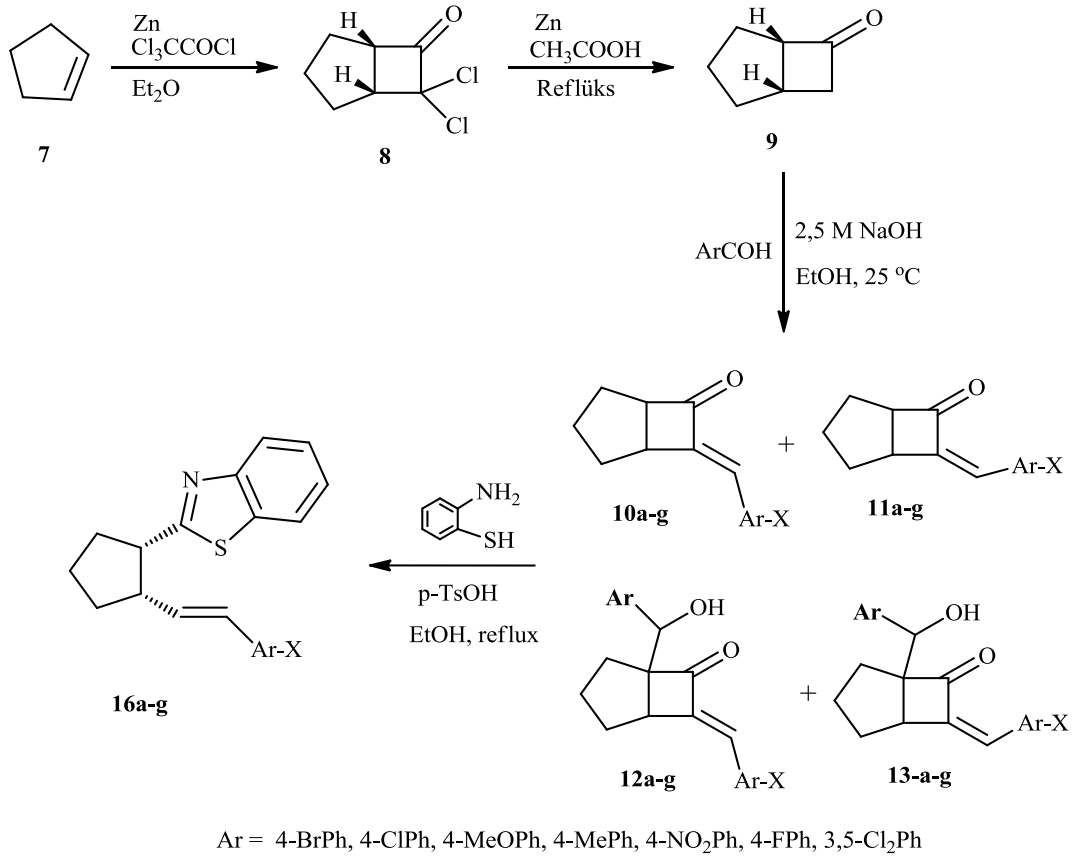
Konsantrasyon ( $\mu\text{M}$ )	<b>17a</b>	<b>17b</b>	<b>5-FU</b>
<b>100</b>	68,08 $\pm$ 0,32	95,22 $\pm$ 1,11	83,34 $\pm$ 0,35
<b>75</b>	58,15 $\pm$ 0,78	95,05 $\pm$ 0,56	74,54 $\pm$ 1,02
<b>50</b>	42,24 $\pm$ 0,24	83,65 $\pm$ 3,09	78,02 $\pm$ 1,42
<b>40</b>	35,73 $\pm$ 0,74	79,69 $\pm$ 1,97	79,33 $\pm$ 1,67
<b>30</b>	32,84 $\pm$ 1,01	59,22 $\pm$ 3,54	77,89 $\pm$ 1,26
<b>20</b>	21,38 $\pm$ 0,03	28,93 $\pm$ 0,85	79,51 $\pm$ 1,00
<b>10</b>	20,49 $\pm$ 0,33	26,39 $\pm$ 0,57	77,02 $\pm$ 1,56
<b>5</b>	20,51 $\pm$ 0,13	14,70 $\pm$ 1,29	79,87 $\pm$ 1,91

Bileşiklerin HeLa (insan rahim kanser hücreleri)'ya karşı aktiviteleri incelendi ve bileşiklerin artan konsantrasyonlarının (5, 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100  $\mu\text{M}$ ) hücreler üzerinde test edilmesi sonrasında elde edilen inhibisyon değerlerinden **17a** bileşiğinin tüm konsantrasyonlarda düşük aktivite gösterdiği, **17b** bileşiği ise yaklaşık 100-40  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda standarttan daha yüksek aktivite gösterdiği görülmektedir (Çizelge 4.8).Sonuç olarak sentezlenen benzotiyazol bileşiklerinin C6'ya karşı daha yüksek aktiviteye sahip oldukları belirlendi.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

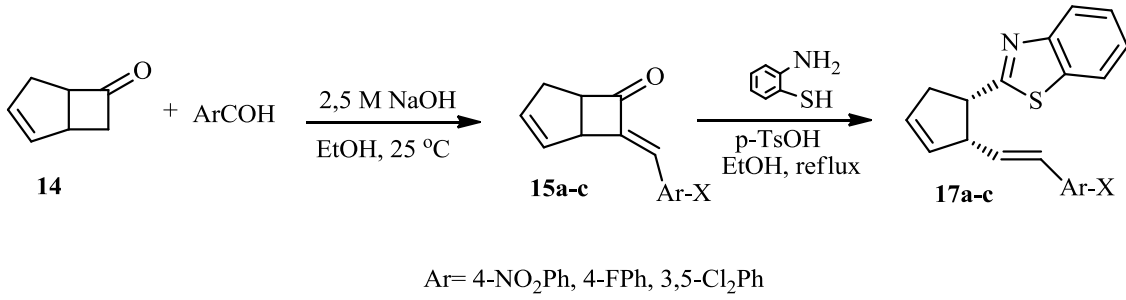
Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) ve Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu (BAP) tarafından desteklenen bu çalışmada siklopenten'den yola çıkılarak yeni bir sınıf 2-süstitüe benzotiyazol sentezi gerçekleştirildi ve bu bileşiklerin antitümör aktiviteleri incelendi.

Siklopentenden yola çıkılarak elde edilen 7 benzotiyazol bileşiği dört basamakta sentezlendi (**Şema 5.1**). İlk basamakta keten katılma, ikinci basamakta indirgenme, üçüncü basamakta  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiği elde edildi ve son basamakta ise benzotiyazol türevleri sentezlendi. Çalışmanın ilk iki basamağında elde edilen ürünler (**8,9**) 4µbar basınç altında destile edilerek saflaştırıldı. Üçüncü basamakta elde edilen 7 adet  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiğinden mono katılma ve dikatılma ürünleri oluştu (**10a-g, 11a-g, 12a-g, 13a-g**). Ürünlerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda, **10a-g** ve **11a-g** bileşiklerinin çift bağ protonları yaklaşık 7 ve 6,2 ppm'de rezonans olmaktadır. Doymamış halka içeren bisiklo[3.2.0]hept-2-en-6-on'a (**14**) aldehitlerin katılma reaksiyonunda tek ürün elde edildi (**15a-c**) ve ayrıca çift bağ protonun yaklaşık 7 ppm'de rezonans olduğu görüldü. Buradan hareketle yaklaşık 7 ppm'de sinyal veren bileşiğin trans yapıda olduğu söylenebilir. Ürün dağılımına bakıldığında bu bileşiğin diğerlerinden daha yüksek verimde olması da yapının trans olduğunu göstermektedir. Ürünlerin verimleri göz önüne alındığında mono katılma trans ürününün % 63-75 verim aralığıyla en yüksek verime sahip olduğu görüldü. Daha sonra bunu % 10-14 verimle di katılma trans ürünü takip etmektedir. Di katılma cis ikili ürün <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda gözlenmesine rağmen eser miktarda olduğu için izole edilemedi. Çalışmanın son basamağında elde edilen (*E*)-2-(2-stirilsiklopentil)benzo[*d*]tiyazol (**16a-g**) türevleri heksan/etilasetat (19:1) çözücü karışımı ile silika jel kolonda saflaştırılarak % 72-79 verim aralığıyla elde edildi.



**Şema 5.1.** Genel reaksiyon şeması

Doymamış keton bileşiğinden yola çıkılarak elde edilen 3 benzotiyazol bileşiği ise iki basamakta sentezlendi (**Şema 5.2**). Birinci basamakta  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiği (**15a-c**) ve ikinci basamakta benzotiyazol türevleri sentezlendi (**17a-c**). Çalışmanın ilk basamağında elde edilen  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşikleri kristallendirme yöntemi ile saflaştırılırken, ikinci basamağında elde edilen benzotiyazol türevleri heksan/etilasetat (19:1) çözücü karışımı ile silika jel kolonda saflaştırıldı. Bileşikler %80-82 aralığında değişen yüksek verimlerle elde edildi.



**Şema 5.2.** Genel reaksiyon şeması

Yapılan çalışmalarda sentezlenen benzotiyazol türevlerinin HeLa (İnsan Servikal Kanser Hücresi) ve C6 (Sıçan Beyin Tümörü) kanser hücrelerine karşı *in vitro* aktiviteleri incelendi. Bileşiklerin özellikle C6 (Sıçan Beyin Tümörü) kanser hücrelerine karşı yüksek anti tümör aktiviteye sahip oldukları gözlemlendi. Küçük ve basit heterosiklik bir yapıya sahip olan benzotiyazol halkası içeren bu bileşiklerin biyolojik özelliklere sahip olduğu anlaşıldı. Buna karşın, sentezlenen benzotiyazol türevlerinin HeLa'ya karşı düşük aktivite gösterdiği belirlendi. Ancak sadece metil içeren benzotiyazol türevinin en yüksek aktivite gösterdiği anlaşıldı. Diğer türevlerle ve standartla kıyaslandığında metil içeren benzotiyazol türevinin hem C6 hem de HeLa'ya karşı en yüksek aktiviteye sahip olması oldukça dikkat çekicidir.

Çift bağın biyolojik aktiviteye etkisinin araştırılması ve kıyas yapılması amacı ile doymuş halka içeren benzotiyazol türevlerinin yanısıra doymamış halka içeren benzotiyazol türevlerinin sentezi de gerçekleştirildi. Aktiviteler karşılaştırıldığında C6 kanser hücrelerine karşı yaklaşık olarak aynı aktivite gözlenmesine rağmen HeLa kanser hücrelerine karşı farklı aktivite gözlemlendi. Özellikle doymamış halkaya sahip flor türevinin (**17b**) HeLa'ya karşı oldukça aktif olduğu görüldü.

Sonuç olarak, yapılan çalışmalarda sentezlenen benzotiyazol türevi bileşikler anti kanser aktiviteye sahip olduklarından kanser tedavisi için ilaç sentezinde yeni bir alternatif sunmaktadır.

Ayrıca elde edilecek olan bileşikler, halka dışında çift bağ içerdiklerinden, çift bağlara özellikle hidroksil gruplarının bağlanması ve hidroksil amin türevleri ile

halkalaştırılmasıyla biyolojik aktivitesi daha yüksek olabilecek yeni türevlerin sentezlenmesinde kullanılabilir kapasiteye sahip yeni bileşikler olduklarından yeni projelerin oluşturulmasına imkan tanınacaktır. Böylece, disiplinler arası (biyoloji, eczacılık ve tıp gibi) işbirliği ile yeni projelerin oluşturularak yeni araştırmaların yapılması imkânı ortaya çıkacaktır.

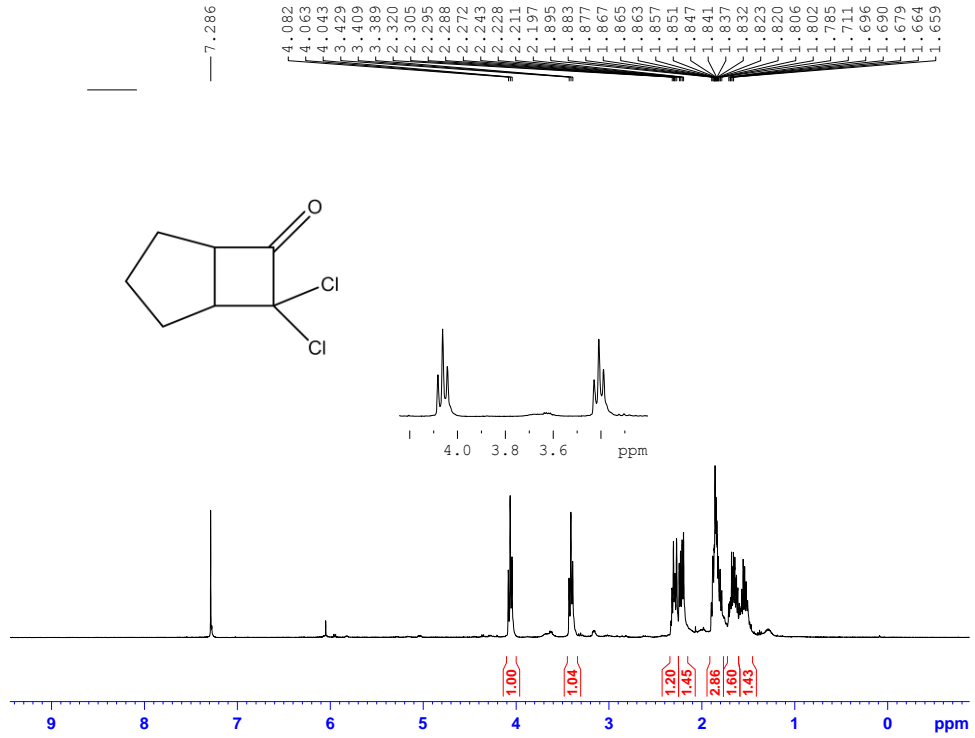
**KAYNAKLAR**

- Bolelli, K., 2007. Bazı Yeni 2-[4-(4-Süstitüebenzamido/ Fenilasetamido)Fenil] Benzotiyazol Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Mikrobiyolojik Aktivite Çalışmaları. (Y.Lisans Tezi), Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara Üniversitesi.
- Bose, D., Idrees, M., 2007. Synthesis of 2-Arylbenzothiazoles by DDQ-Promoted Cyclization of Thioformanilides: A Solution-Phase Strategy for Library Synthesis. *Tetrahedron Letters* 48, 669–672
- Bradshaw, T.D., Stevens, M.F.G., Westwell, A.D. 2001. The Discovery of The Potent and Selective Antitumour Agent 2-(4-amino-3-methylphenyl)benzothiazole (DF 203) and Related Compounds. *Curr. Med. Chem.*, 8, 203.
- Bradshaw, T.D., Westwell, A.D., The Development of The Antitumour Benzothiazole Prodrug, Phortress, As A Clinical Candidate. *Curr. Med. Chem.*, 11, 1009.
- Bradshaw, T.D., Wrigley, S., Shi, D.F., Schulz, R.J., Paull, K.D., Stevens, M.F.G., 1998. *J Cancer*, 77, 745.
- Ceylan, M. ve Fındık, E., 2009. Synthesis and Characterization of New Chalcone Derivatives from cis-Bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-one. *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, 39 (6), 1046-1054.
- Cossey, H.D., Gartside, R.N., Stephens, F.F. 1966. The Antimicrobial Activity of Benzothiazole Basic Ethers and Related Compounds. *Arzneim.-Forsch.*, 16(1): 33-40.
- Cossey, H.D., Judd, J., Stephens, F.F. 1965. Some Antimicrobial Compounds in the Heterocyclic Series. Part IV. Non-photosensitizing Basic Ethers in the Benzothiazole Series. *J. Chem. Soc.*, 954-973.
- Cossey, H.D., Sharpe, C.J., Stephens, F.F. 1963. Some Antimicrobial Compounds in the Heterocyclic Series. Part III. Basic Ethers of the Benzothiazole and Benzoxazole Series. *J. Chem. Soc.*, 4322-4330.
- Haskell, T.H., Peterson, F.E., Watson, D., Plessas, N.R., Culbertson, T. 1970. Neuraminidase Inhibition and Viral Chemotherapy. *J. Med. Chem.*, 13(4): 697-704.
- Hayashi, M., Kawashita, Y., ve Ueba, C., 2006. A Simple Synthesis of 2-Arylbenzothiazoles and Its Application To Palladium-Catalyzed Mizoroki–Heck Reaction. *Tetrahedron Letters*, 47, 4231–4233
- Henriksen, G., Hauser, A.I., Westwell, A D., Yousefi, B.H., Schwaiger, M., Drzezga, A., Wester, H., 2007. J. Metabolically Stabilized Benzothiazoles for Imaging of Amyloid Plaques. *J. Med. Chem.*, 50, 1087.
- Hotchinson, I., Bradshaw, T.D., Matthews, C.S., Stevens, M.F.G., Westwell, A.D., 2003. Antitumour Benzothiazoles. Part 20: 3'-Cyano and 3'-Alkynyl-Substituted 2-(4'-Aminophenyl)Benzothiazoles As New Potent And Selective Analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 472–474.

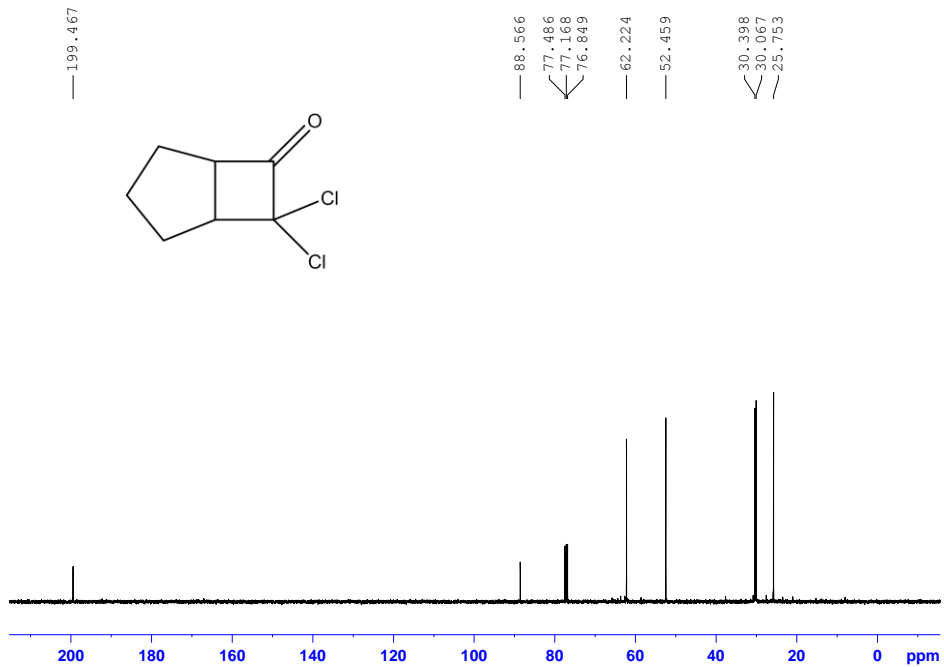
- Huang, S.T., Hesi, I.J., Chen, C., 2006. Synthesis and Anticancer Evaluation of Bis(Benzimidazoles), Bis(Benzoxazoles), and Benzothiazoles. *Bioorg. Med. Chem.* 14, 6106–6119
- Hutchinson, I., Jennings, S.A., Vishnuvajjala, B.R., Westwell, A.D., Stevens, M.F.G., 2002. Antitumor benzothiazoles, 16: Synthesis and Pharmaceutical Properties of Antitumor 2-(4-Aminophenyl)Benzothiazole Amino Acid Prodrugs. *J. Med. Chem.*, 45, 744.
- Lee-Ruff, E., Wells, D., 2008. Bicyclic Nucleoside Synthesis-A Photochemical Approach. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 27, 484–494.
- Liu, X., Duan, Z. ve Ranjit, S., 2010. One-Pot Synthesis of Amine-Substituted Aryl Sulfides and Benzo[b]thiophene Derivatives. *Organic Letter*, 12 (10), 2430-2433.
- Mathis, C.A., Wang, Y., Holt, D.P., Huang, G-F., Debnath, M.L., Klunk, W.E., 2003 *J Med Chem.*, 46, 2740.
- Mathis, C.A.; Wang, Y., Holt, D.P., Huang, G.-F., Debnath, M.L., Klunk, W.E., 2003. Synthesis and Evaluation Of C-11-Labeled 6-Substituted 2-Arylbenzothiazoles As Amyloid Imaging Agents. *J. Med. Chem.*, 46, 2740.
- Mayer, R. L., 1942. Investigations on the Chemotherapy of Mycoses and of Tuberculosis. *Rev. Me'dicale France*, 3-19, Ref: CA: 36: 51993,
- Mehta, G. ve Rao, H., 1985. Ultrasound Promoted Dichloroketene-Olefin Cycloadditions. *Synthetic Communications*, 15( 11) , 991-1000
- Mortimer, C.G., Wells, G., Crochard, J.-P., Stone, E.L., Bradshaw, T.D., Stevens, M.F. G., Westwell, A. D., 2000. Antitumor benzothiazoles, 26: 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-Fluorobenzothiazole (GW 610, NSC 721648), A Simple Fluorinated 2-Arylbenzothiazole, Shows Potent and Selective Inhibitory Activity Against Lung, Colon, and Breast Cancer Cell Lines. *J. Med. Chem.*, 49, 179.
- Mortimer, C.G., Wells, G., Crochard, J-P., Stone, E.L., Bradshaw, T.D., Stevens, M.F. G., Westwell, A D., 2006. *J Med Chem*, 49, 179.
- Ören, İ., Temiz, Ö., Yalçın, İ., Şener, E., Altanlar, N. 1998. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel 2-, 5- and/or 6-Substituted Benzoxazole and Benzimidazole Derivatives. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 7: 153-160.
- Pareek, D., Chaudhary, M., Pareek, P., Kant, R., Ojha, K., Pareek, R., Iraqi, S.M.U. ve Pareek, A., 2010 Synthesis of Some Bioactive 4-Thiazolidinone Derivatives Incorporating Benzothiazole Moiety. *Der Chemica Sinica*, 1 (3): 22-35
- Racane, L., Tralic-Kulenovic, V., Fiser-Jakic, L., Boykin, D.W. and Karminski-Zamola, G., 2001. *Heterocycles*, 55, 2085.
- Supuran, C.T., 2002. *Main Group Met. Chem.*, 25, 291
- Tashiro, T., Osada, K., Mori, K., (2008). Syntheses of 2-Isopropyl-4,5-dihydrothiazole and 6-Hydroxy-6- methyl-3-heptanone, Pheromone Components of the Male Mouse, *Mus Musculus*. 72(9), 2398-2402.
- Ul-Hassan, M., Chohan, Z.H. ve Westwell, A.D., 2004. The Therapeutic Potential of Aryl Hydrocarbon Receptor (Ahr) Agonists In Anticancer Drug Development. *Drugs Future*, 29, 479.
- Yıldız-Ören, İ., Yalçın, İ., AkıI-Şener, E., Uçartürk, N. 2004. Synthesis and Structure-Activity Relationships of New Antimicrobial Active Multisubstituted-benzazole Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 39: 291-298.

- Yıldız-Ören, İ., Yalçın, İ., Akı-Şener, E., Uçartürk,, N. 1992. The Synthesis and the Structure-Activity Relationships of Some Substituted-benzoxazoles, Oxazolo(4,5-b)pyridines, Benzothiazoles and Benzimidazoles as Antimicrobial Agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 27: 401-406.
- Yoshida, M., Hayakawa, I., Hyashi, N., Agatsuma, T., Oda, Y., Tanzawa, F., 2005. *Bioorg Med Chem Letters*, 15, 3328.
- Z .Wang., XH Shi., J Wang, T Zhou., YZ Xu., TT Huang., YF Li, YL Zhao, L Yang, SY Yang, LT Yu, YQ Wei. 2011. Synthesis, Structure–activity Relationships and Preliminary Antitumor Evaluation of Benzothiazole-2-thiol Derivatives as Novel Apoptosis Inducers, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 21, 1097–1101.

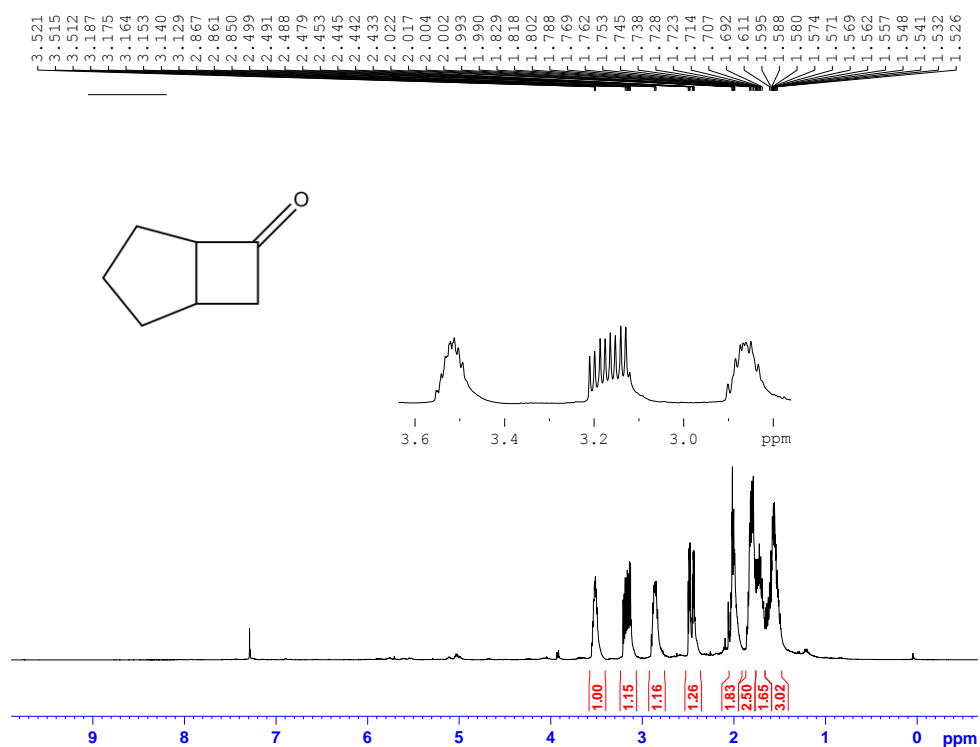
**EKLER**



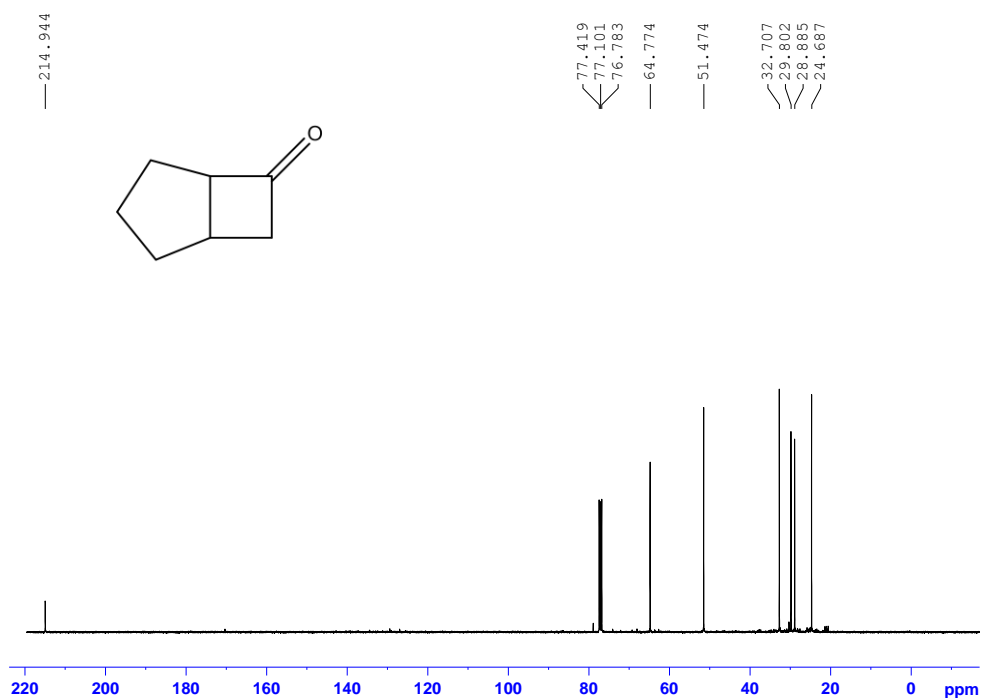
Şekil 1. a. 7,7-Diklorobisiklo[3.2.0]heptan-6-on (8) bileşiğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



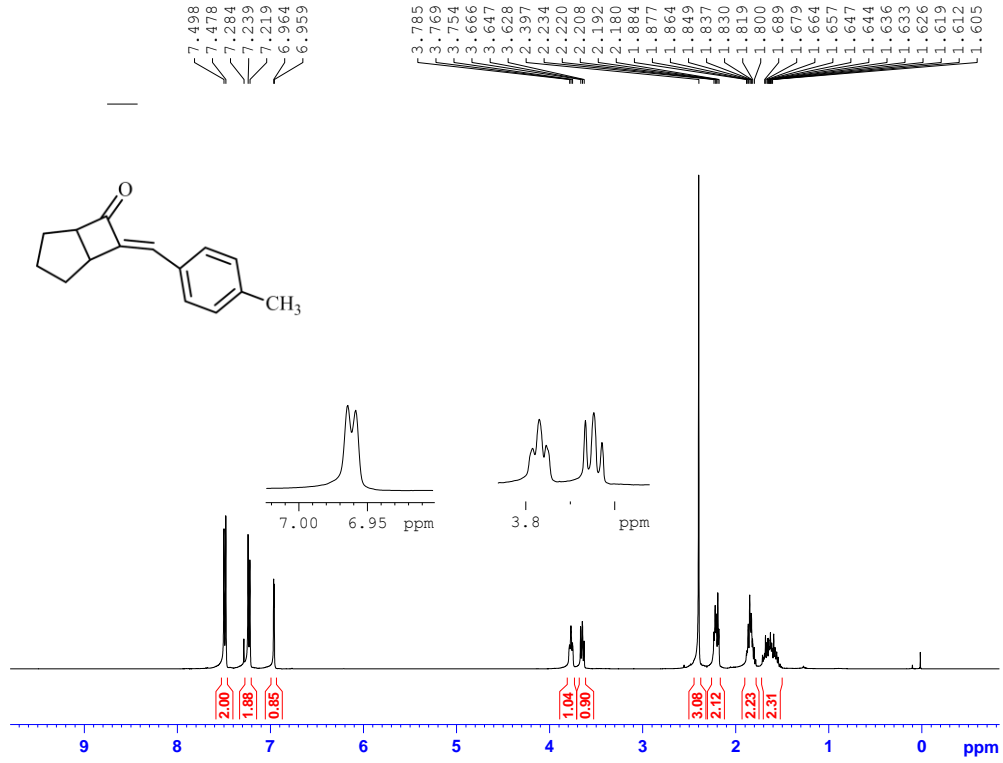
Şekil 1. b. 7,7-Diklorobisiklo[3.2.0]heptan-6-on (8) bileşiğine ait  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



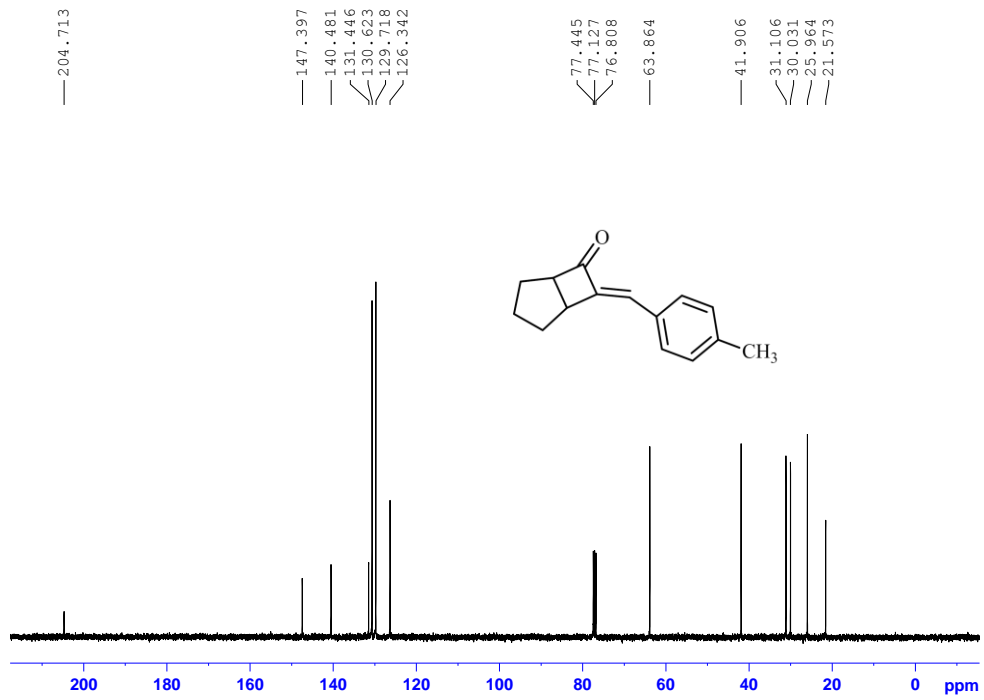
Şekil 2. a. Bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (9) bileşiğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



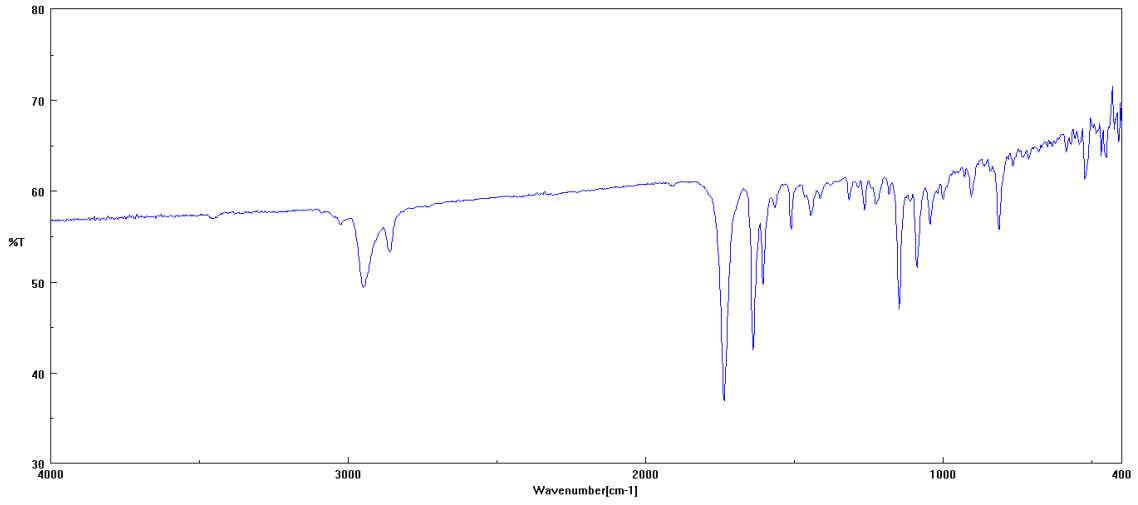
Şekil 2. b. Bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (9) bileşiğine ait  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



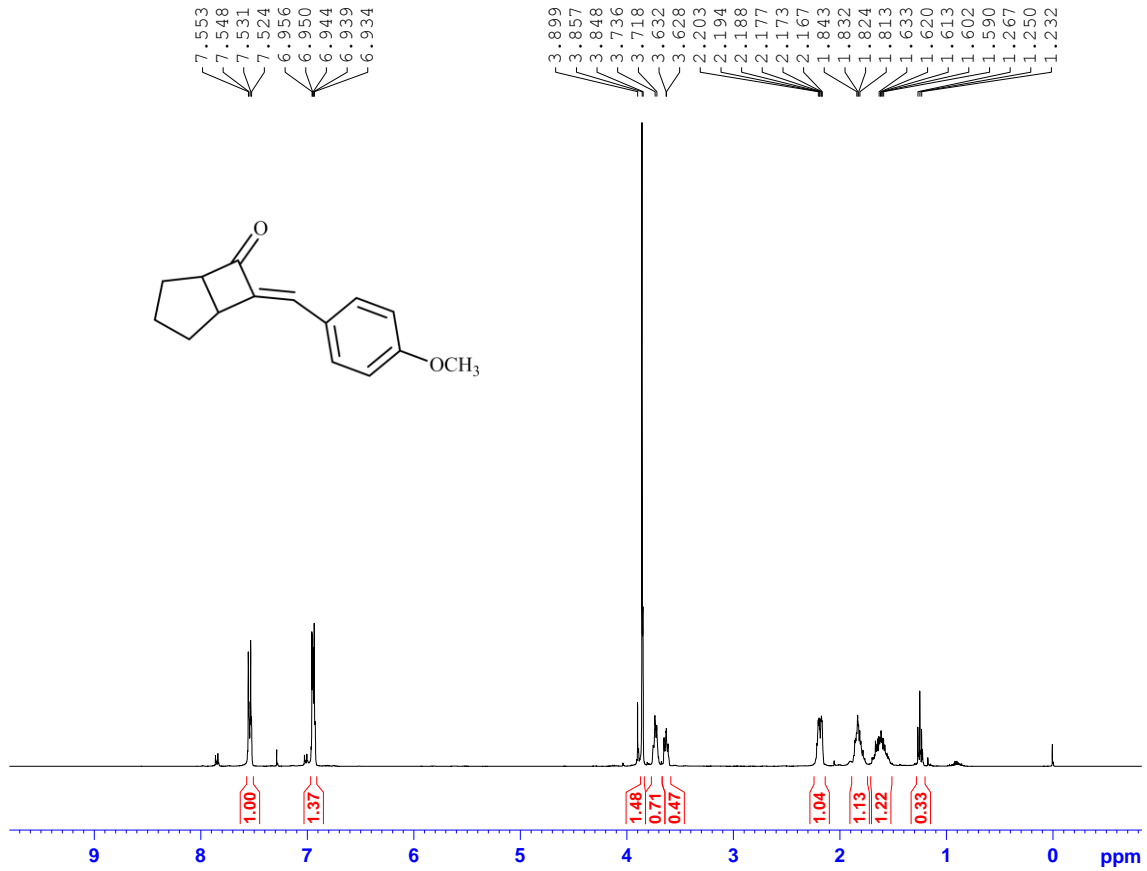
Şekil 3. a. (7E)-7-(4-metilbenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10a) bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



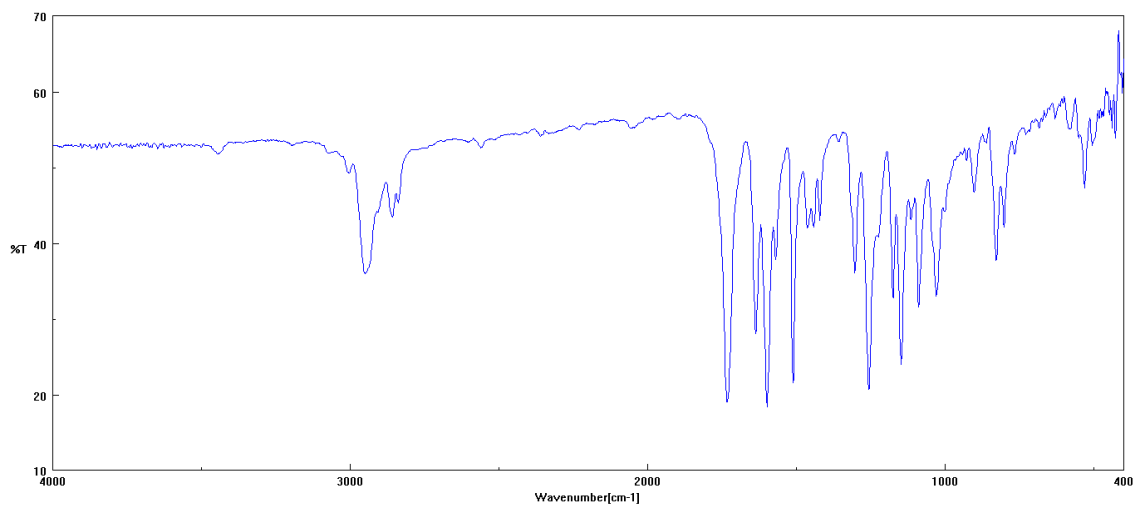
Şekil 3. b. (7E)-7-(4-metilbenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10a) bileşiğine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



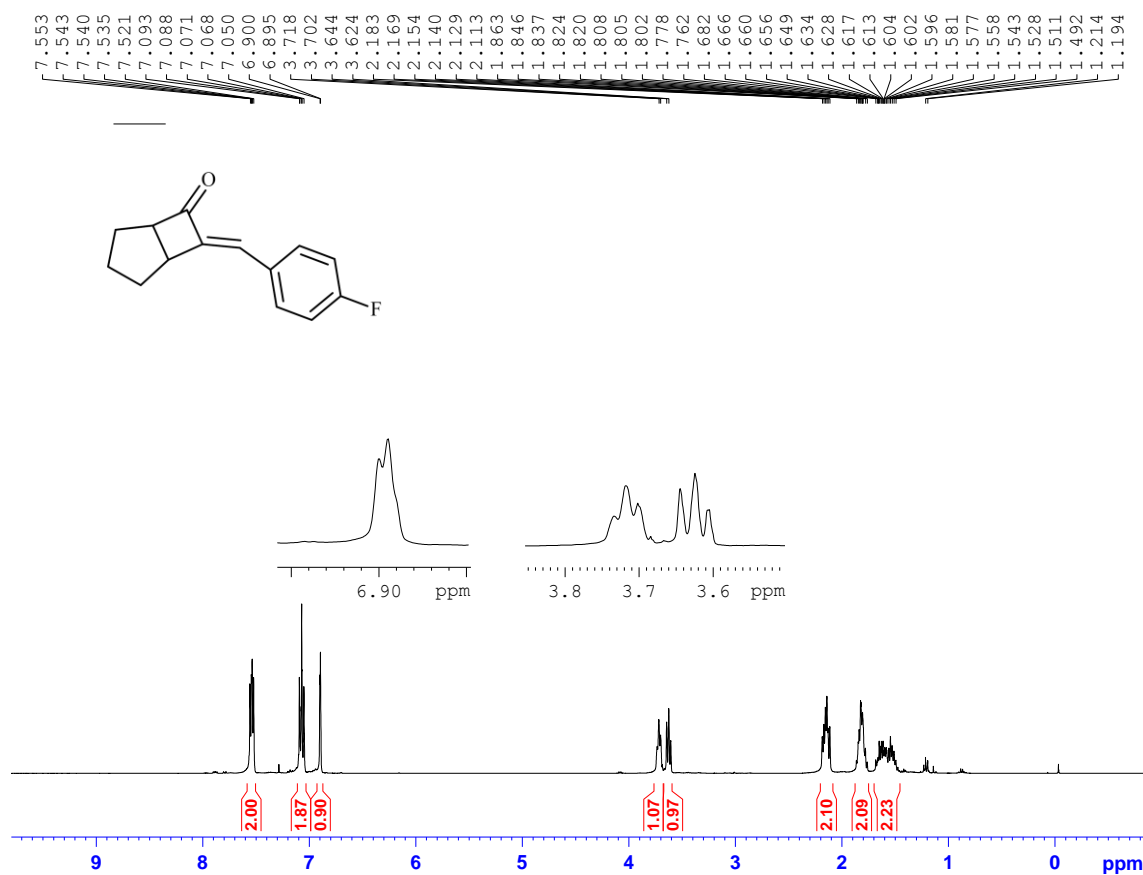
Şekil 3. c. (7E)-7-(4-metilbenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10a) bileşiğine ait IR spektrumu



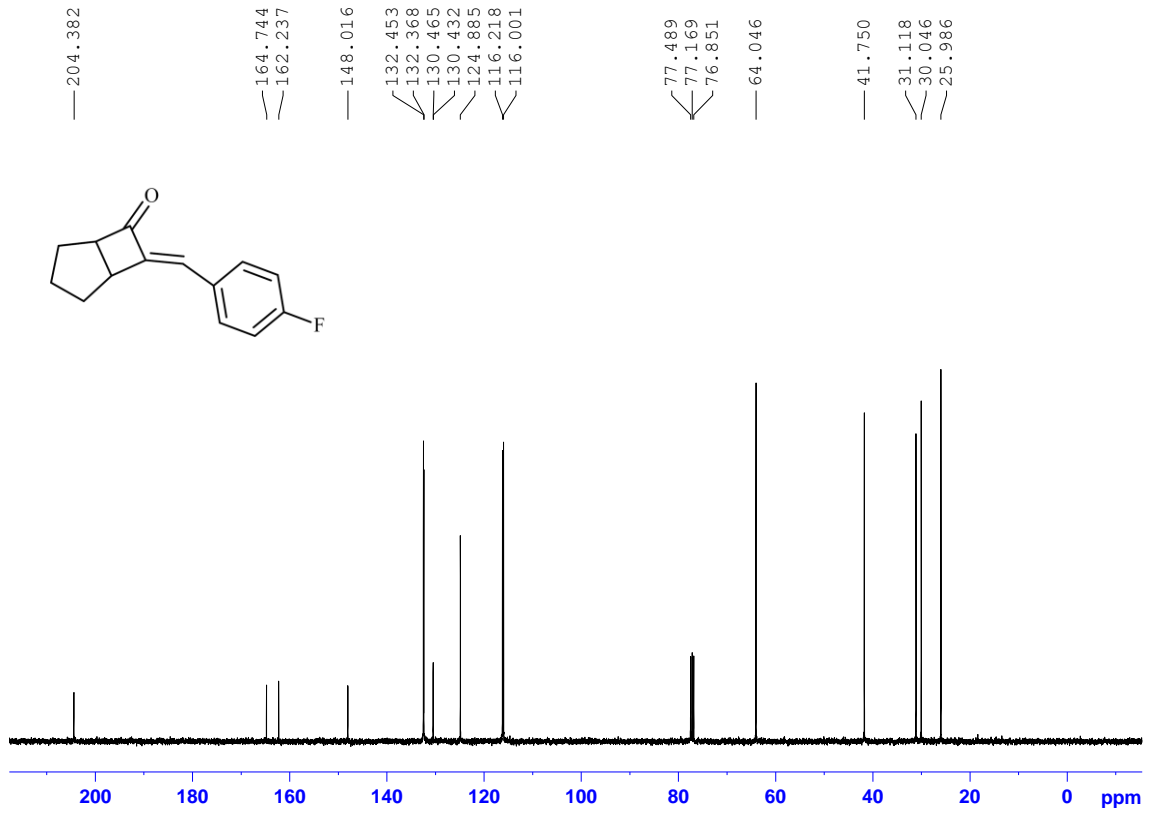
Şekil 4. a. (7E)-7-(4-metoksibenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10b) bileşiğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



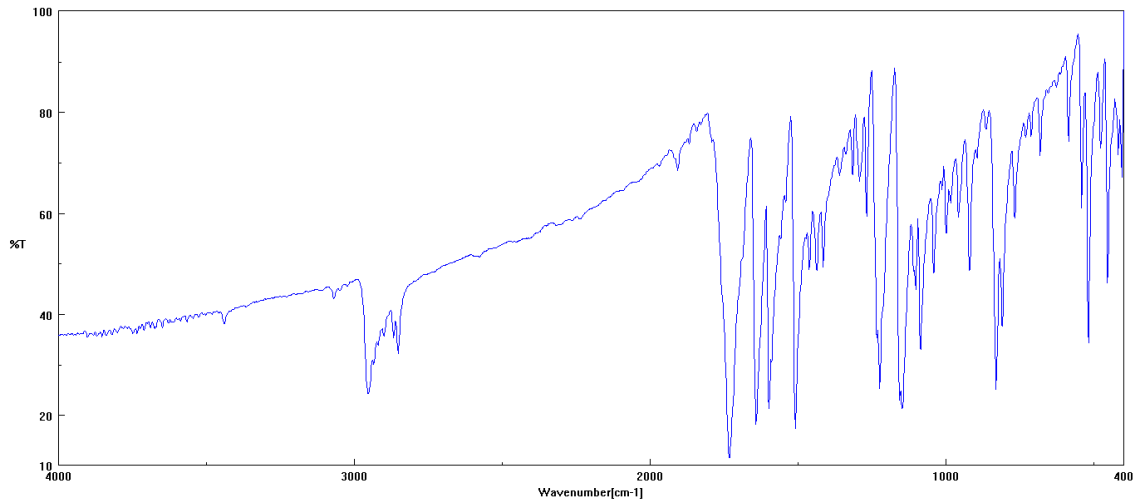
Şekil 4. c. (7E)-7-(4-metoksibenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10b) bileşiğine ait IR spektrumu



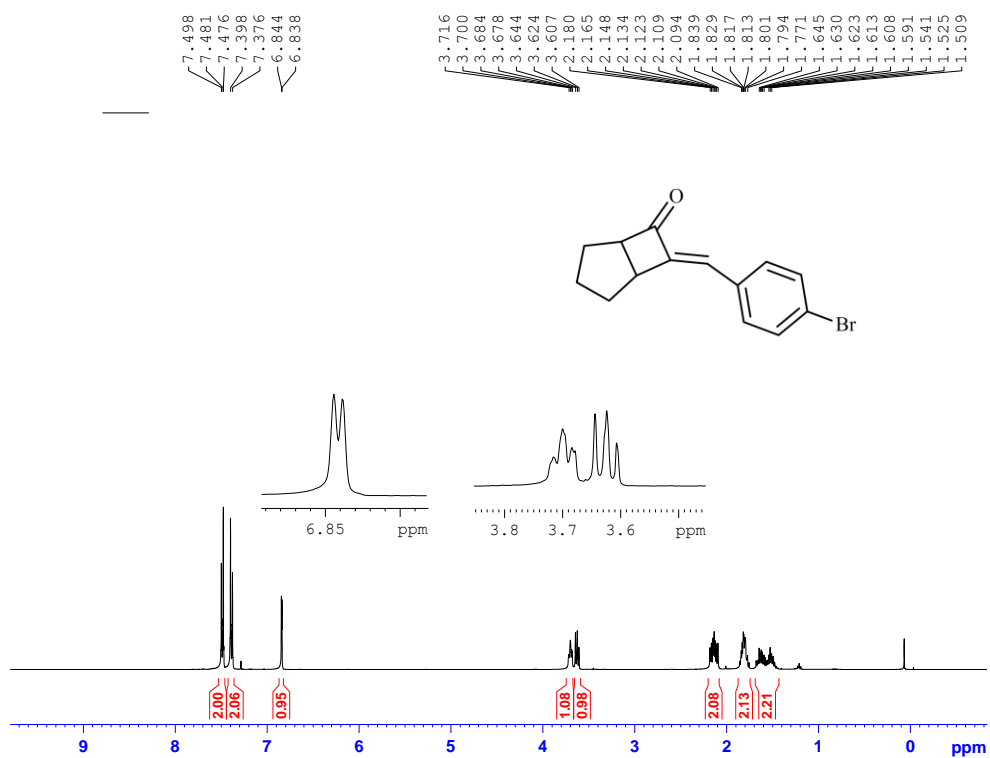
Şekil 5. a. (7E)-7-(4-florobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10c) bileşiğine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



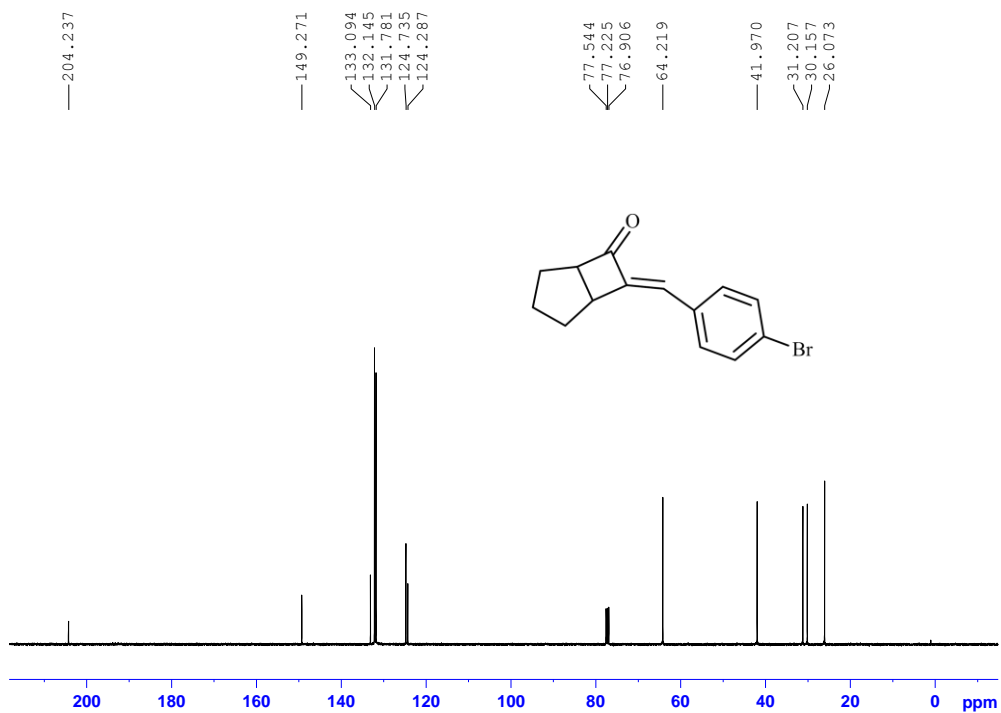
Şekil 5. b. (7E)-7-(4-florobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10c) bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



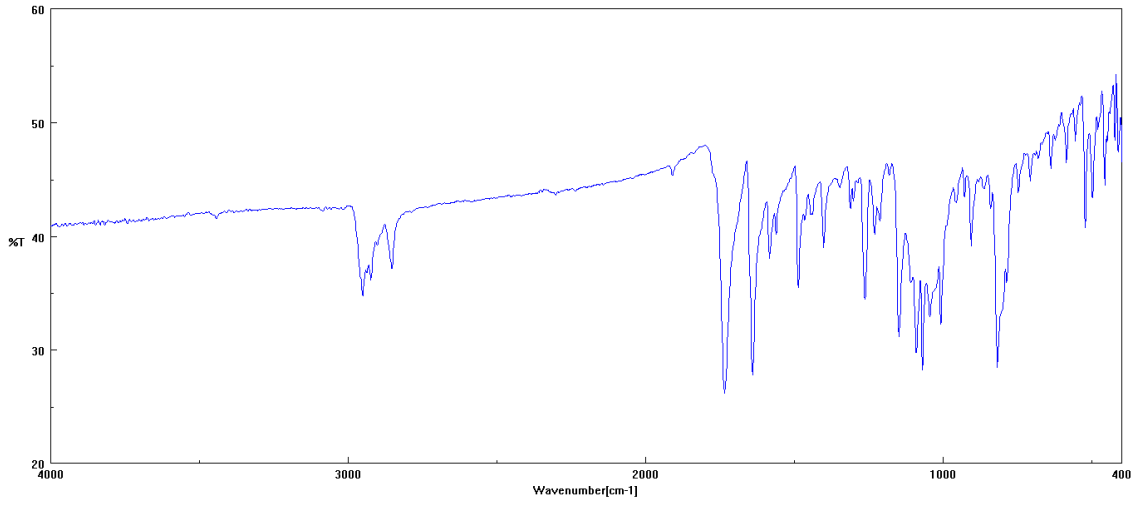
Şekil 5. c. (7E)-7-(4-florobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10c) bileşiğine ait IR spektrumu



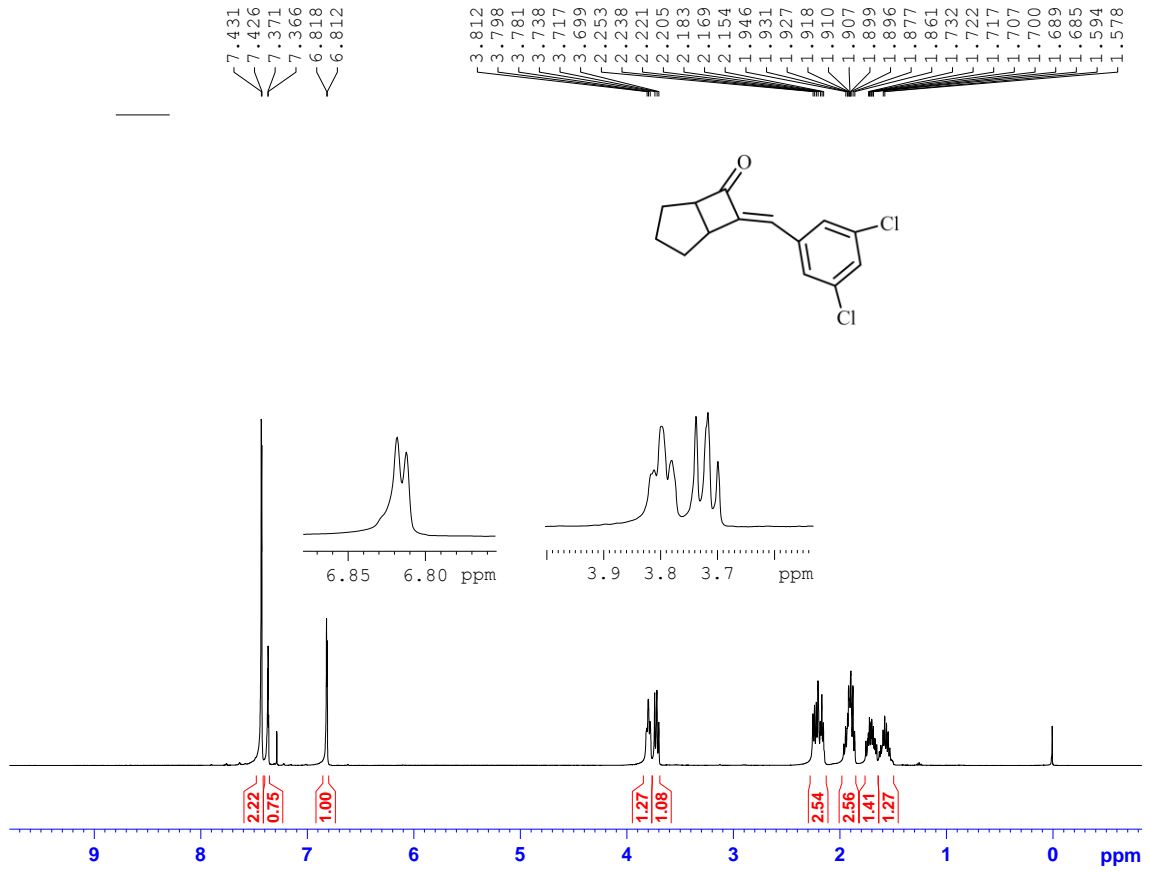
Şekil 6. a. (E)-7-(4-bromobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10e) bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



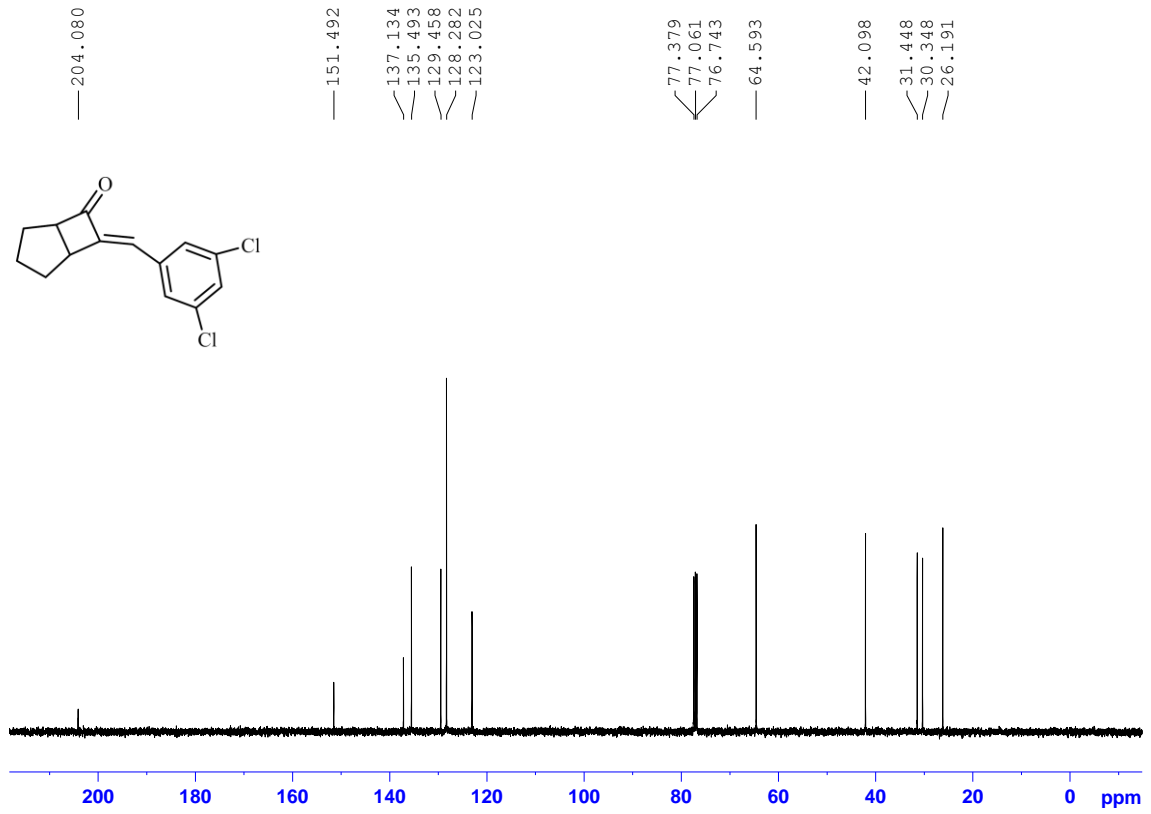
Şekil 6. b. (E)-7-(4-bromobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10e) bileşiğine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



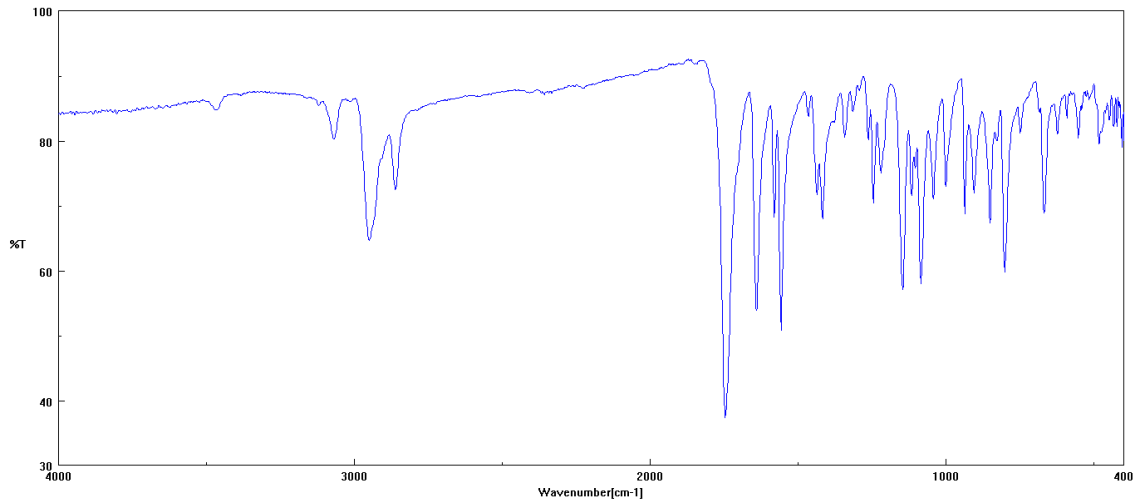
Şekil 6. c. (E)-7-(4-bromobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10e) bileşiğine ait IR spektrumu



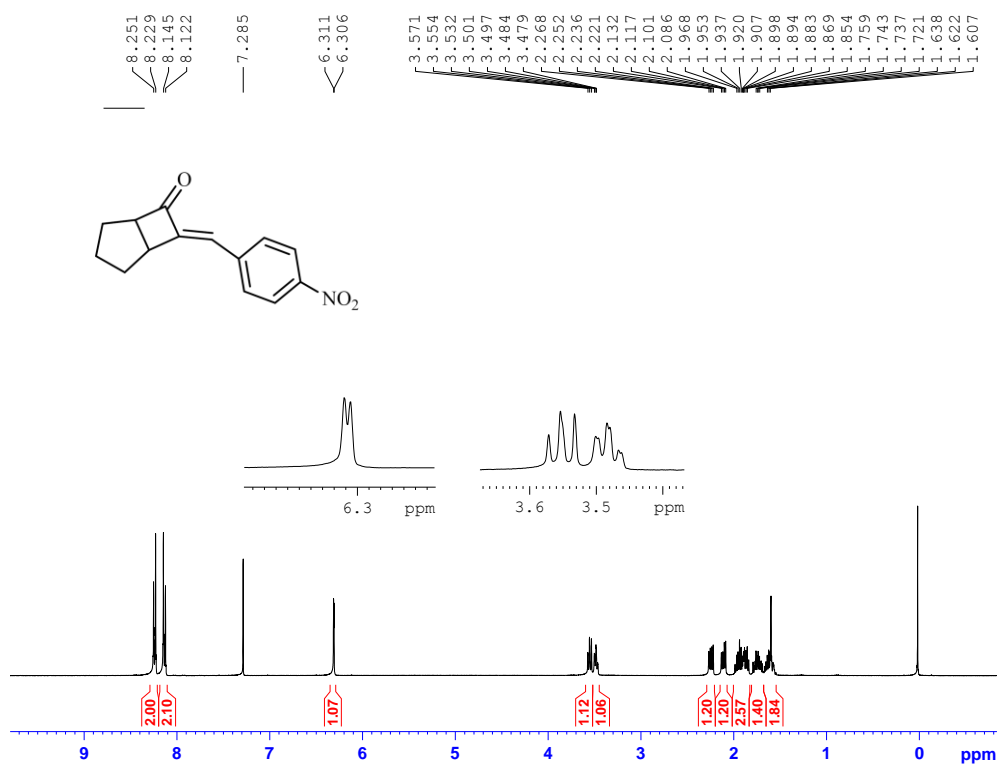
Şekil 7. a. (7E)-7-(3,5-diklorobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10f) bileşiğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



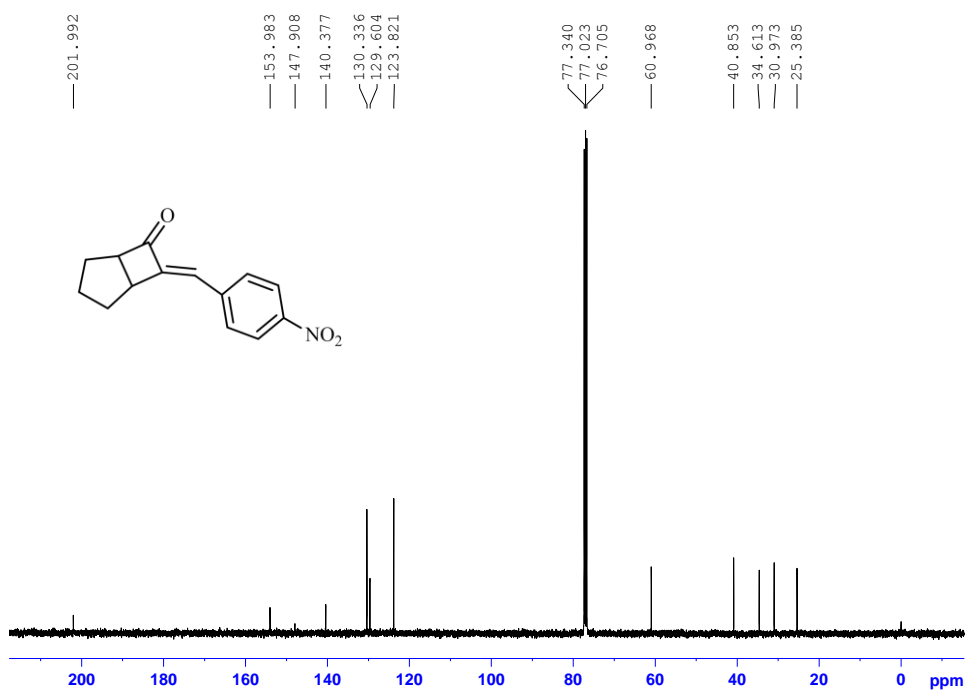
Şekil 7. b. (7E)-7-(3,5-diklorobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10f) bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



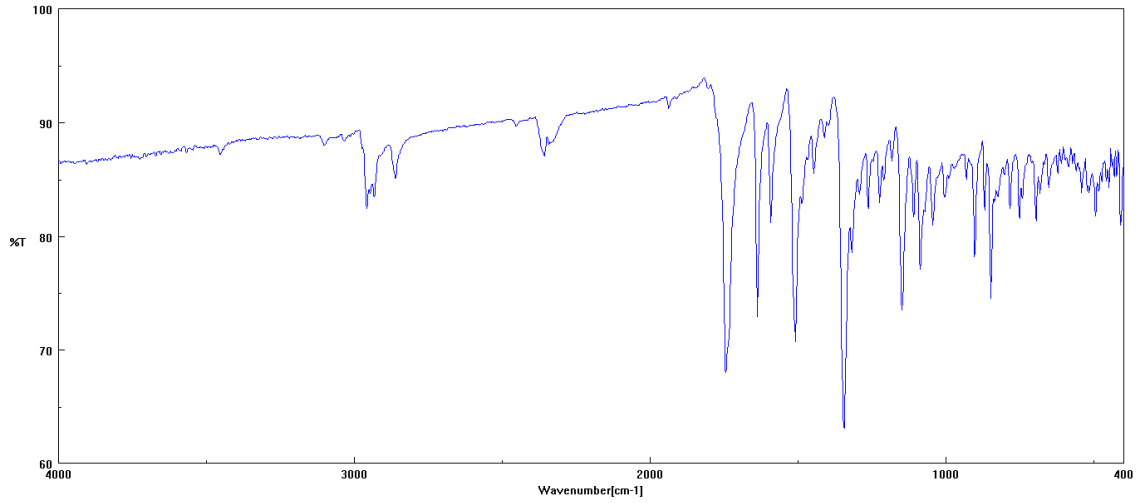
Şekil 7. c. (7E)-7-(3,5-diklorobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10f) bileşiğine ait IR spektrumu



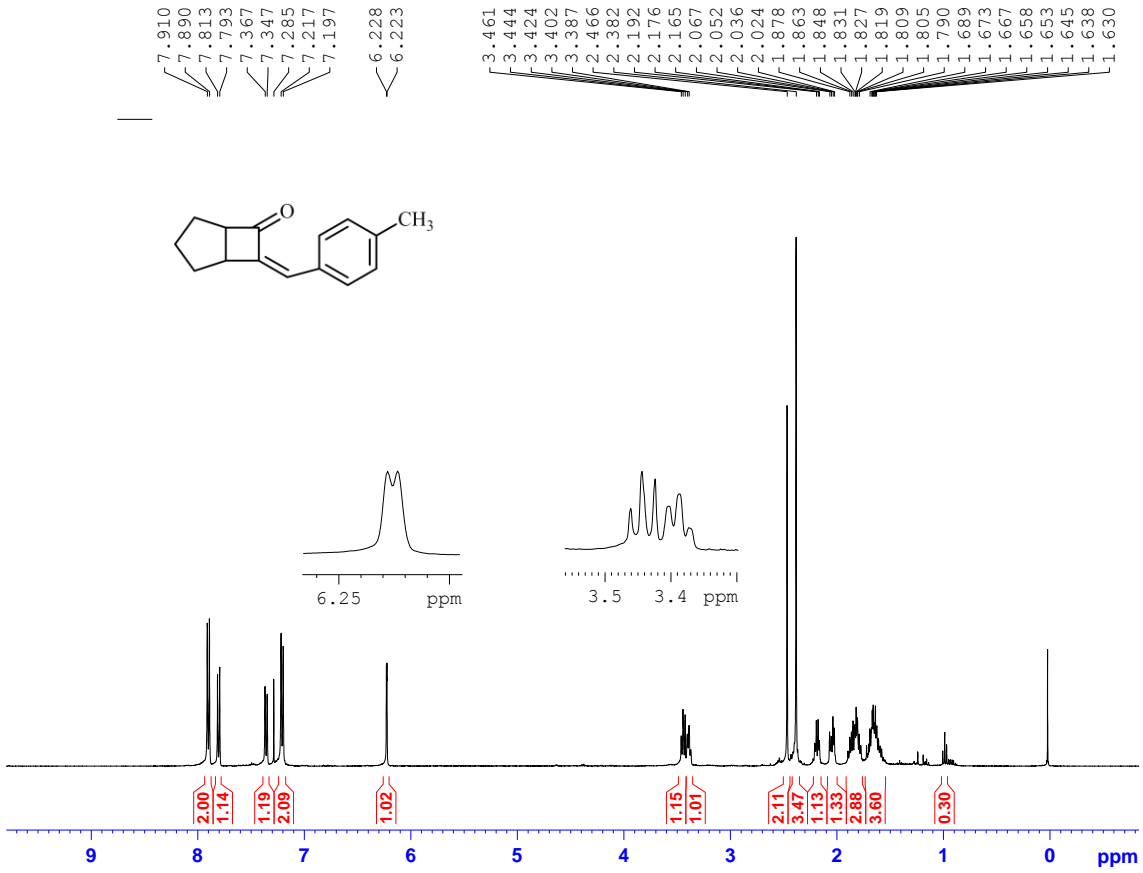
Şekil 8. a. (7E)-7-(4-nitrobenzyliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10g) bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



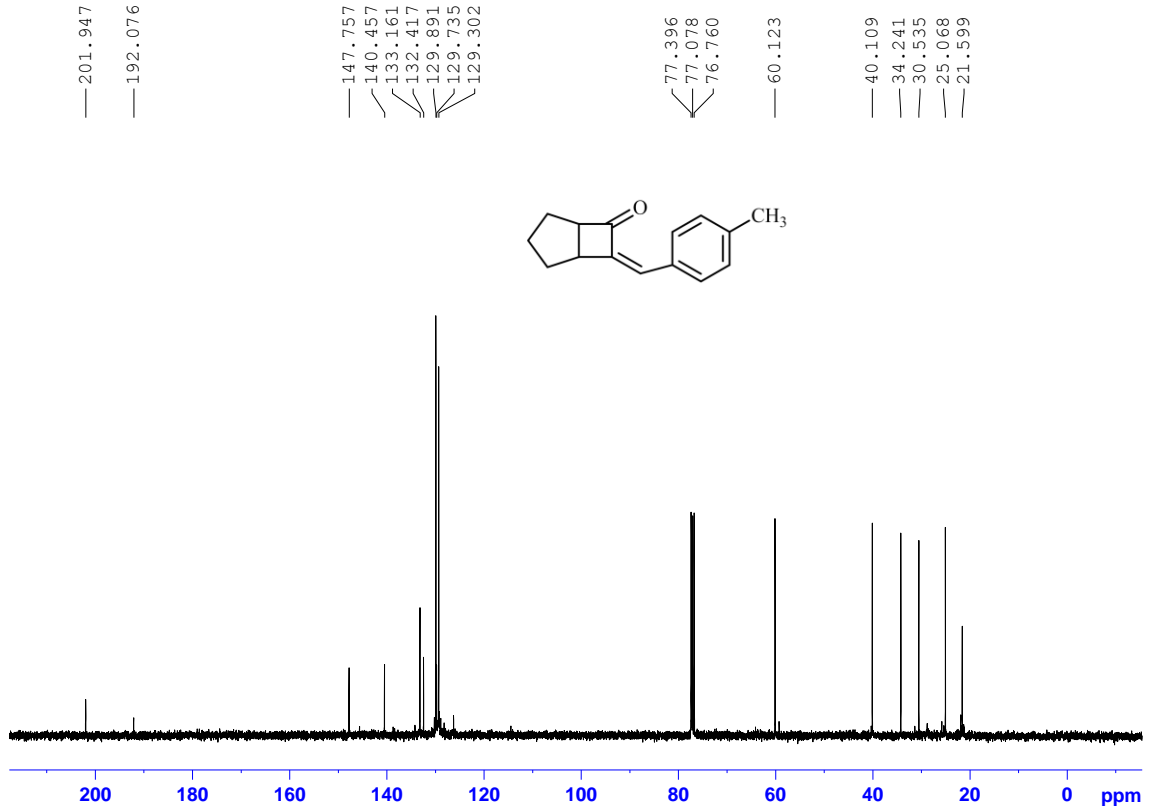
Şekil 8. b. (7E)-7-(4-nitrobenzyliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10g) bileşiğine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



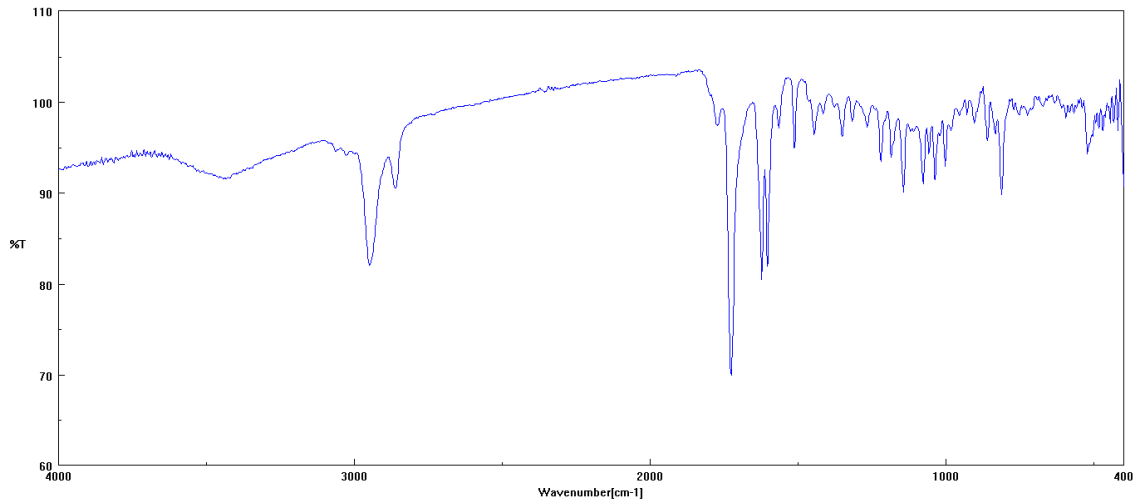
Şekil 8. c. (7E)-7-(4-nitrobenzyliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (10g) bileşiğine ait IR spektrumu



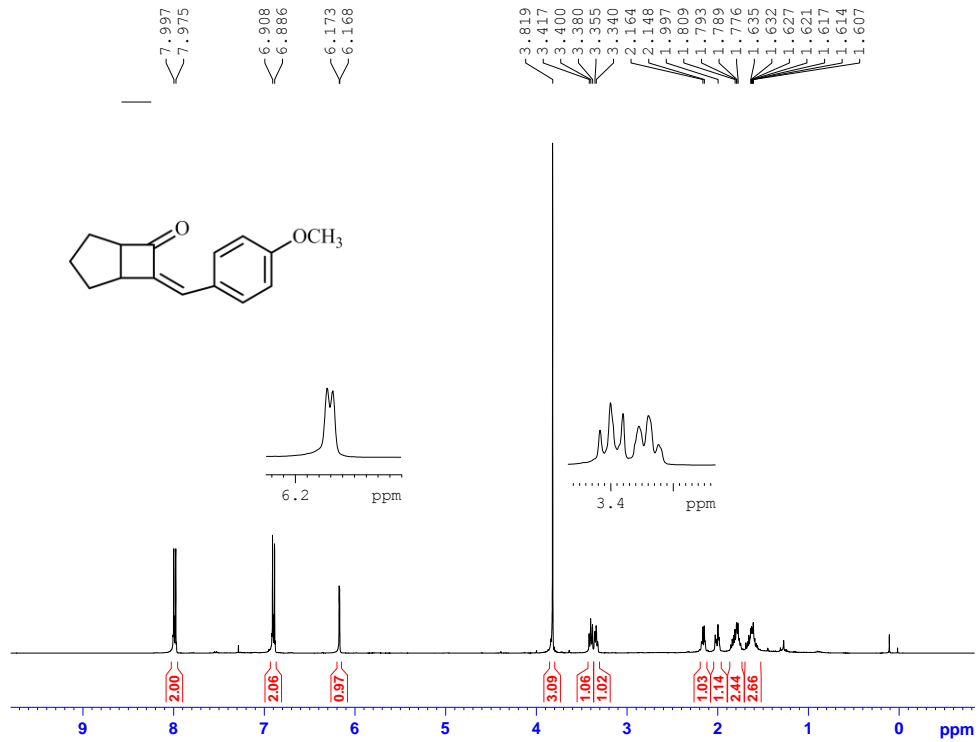
Şekil 9. a. (7Z)-7-(4-metilbenzyliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11a) bileşiğine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



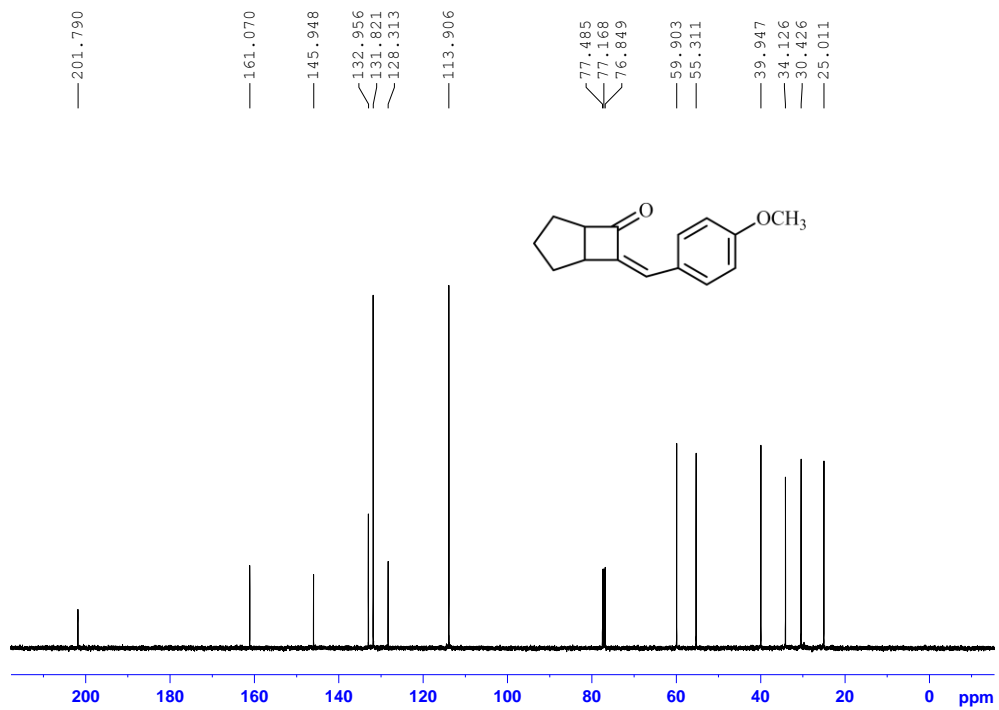
Şekil 9. b. (7Z)-7-(4-metilbenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11a) bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



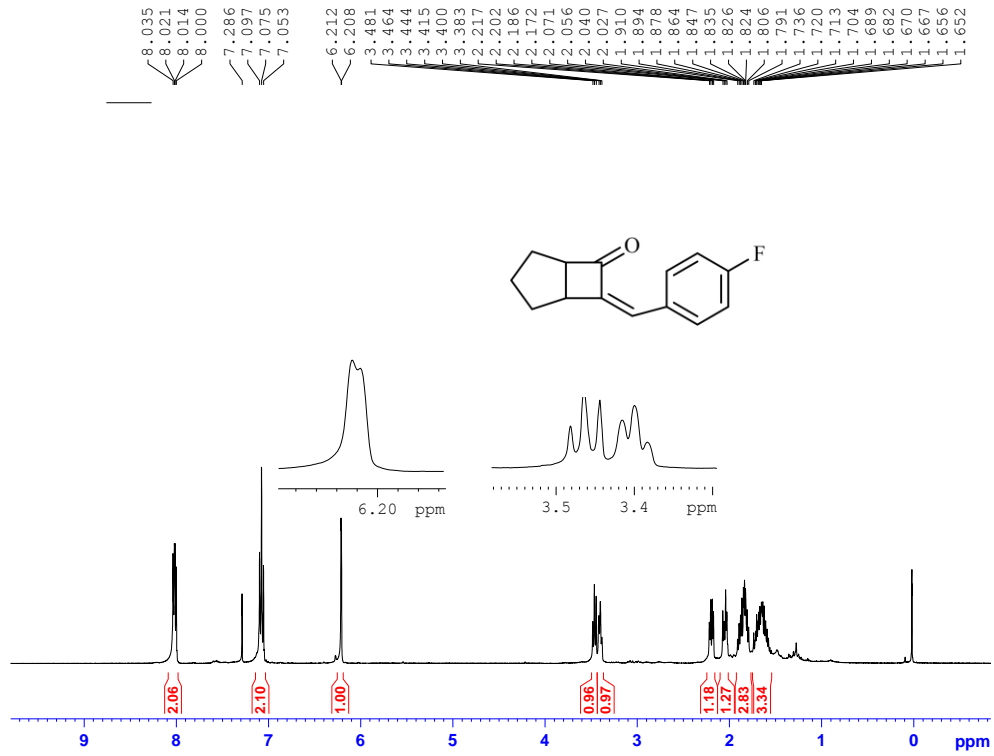
Şekil 9. c. (7Z)-7-(4-metilbenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11a) bileşiğine ait IR spektrumu



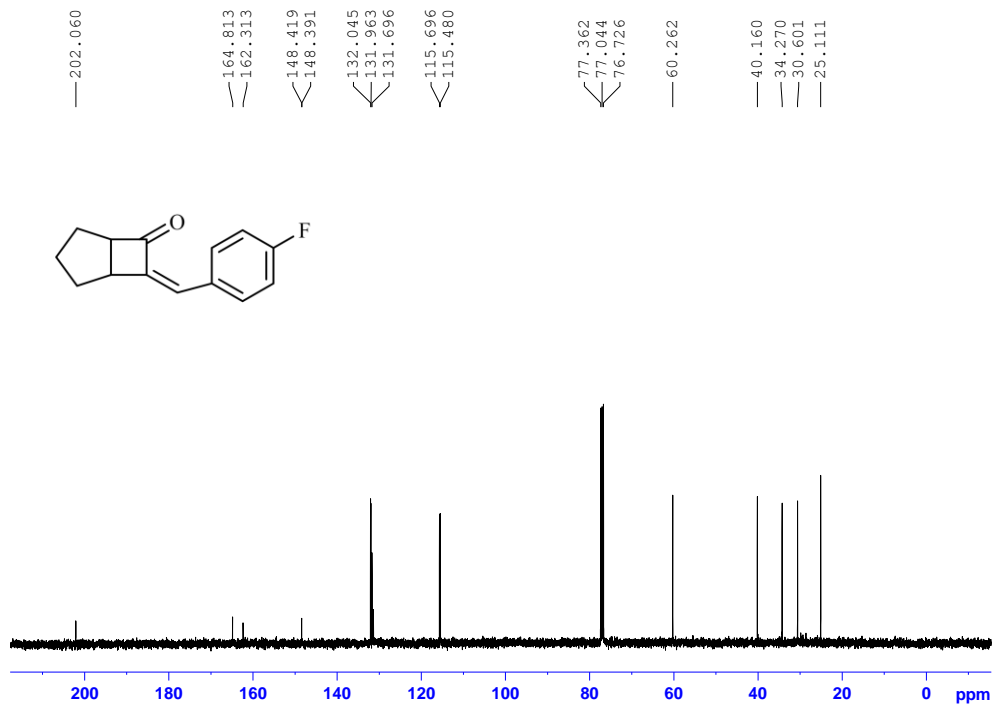
Şekil 10. a. (7Z)-7-(4-metoksibenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11b) bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



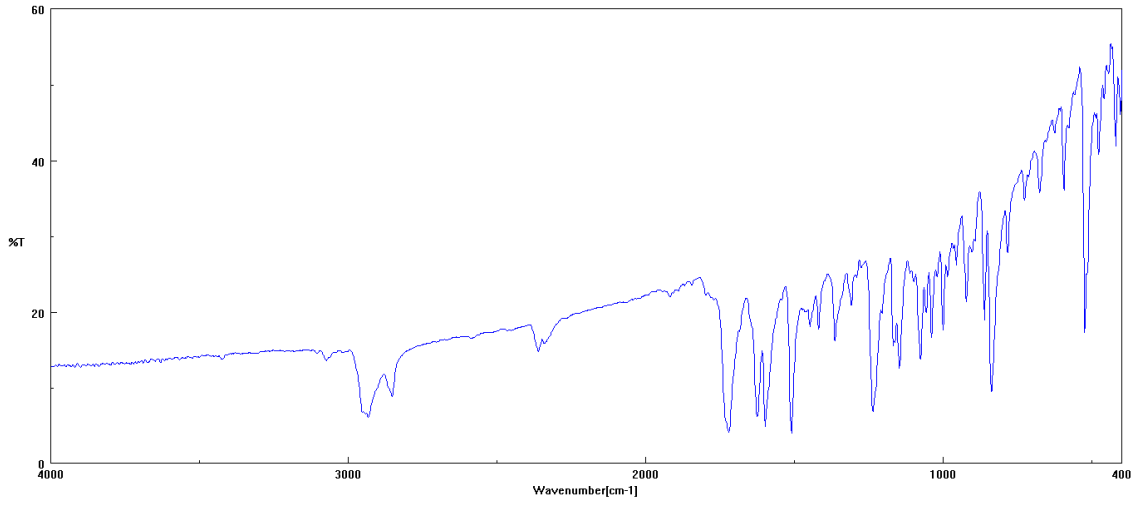
Şekil 10. b. (7Z)-7-(4-metoksibenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11b) bileşiğine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



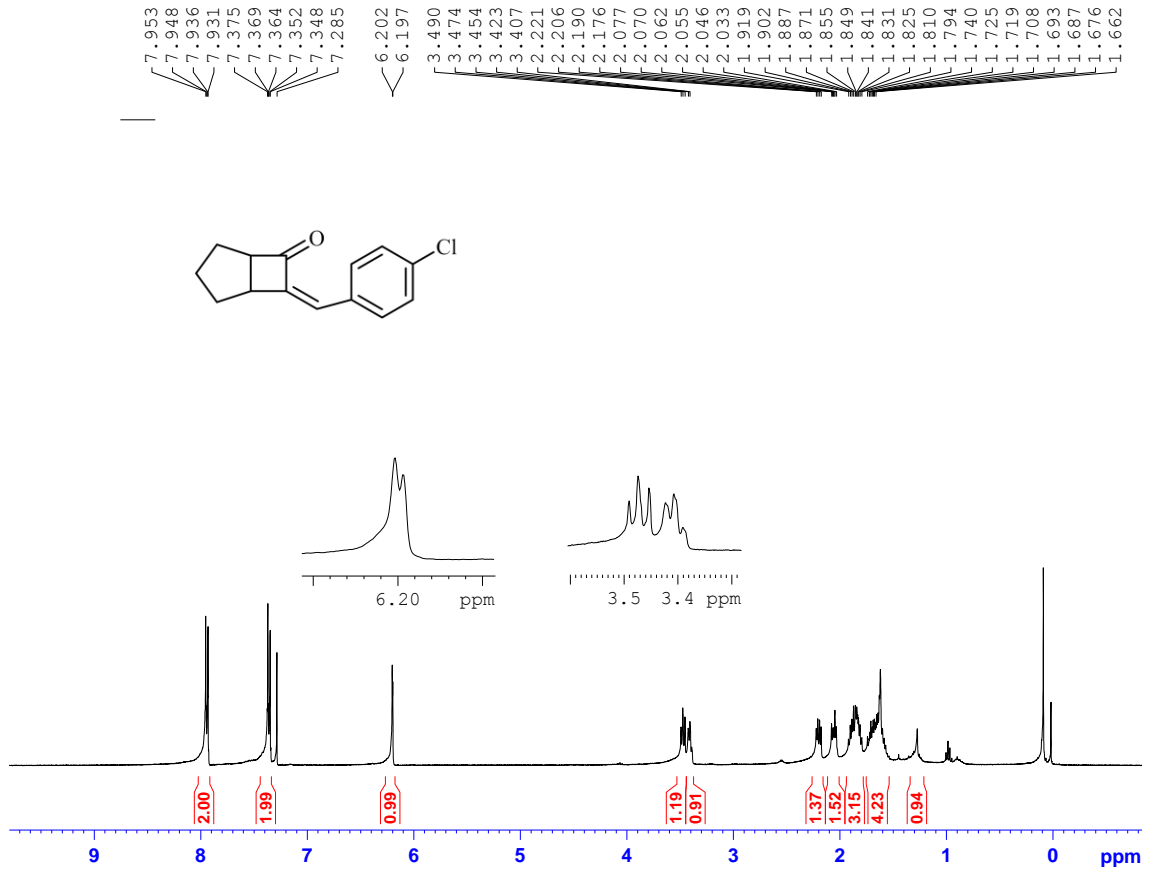
Şekil 11. a. (7Z)-7-(4-florobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11c) bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



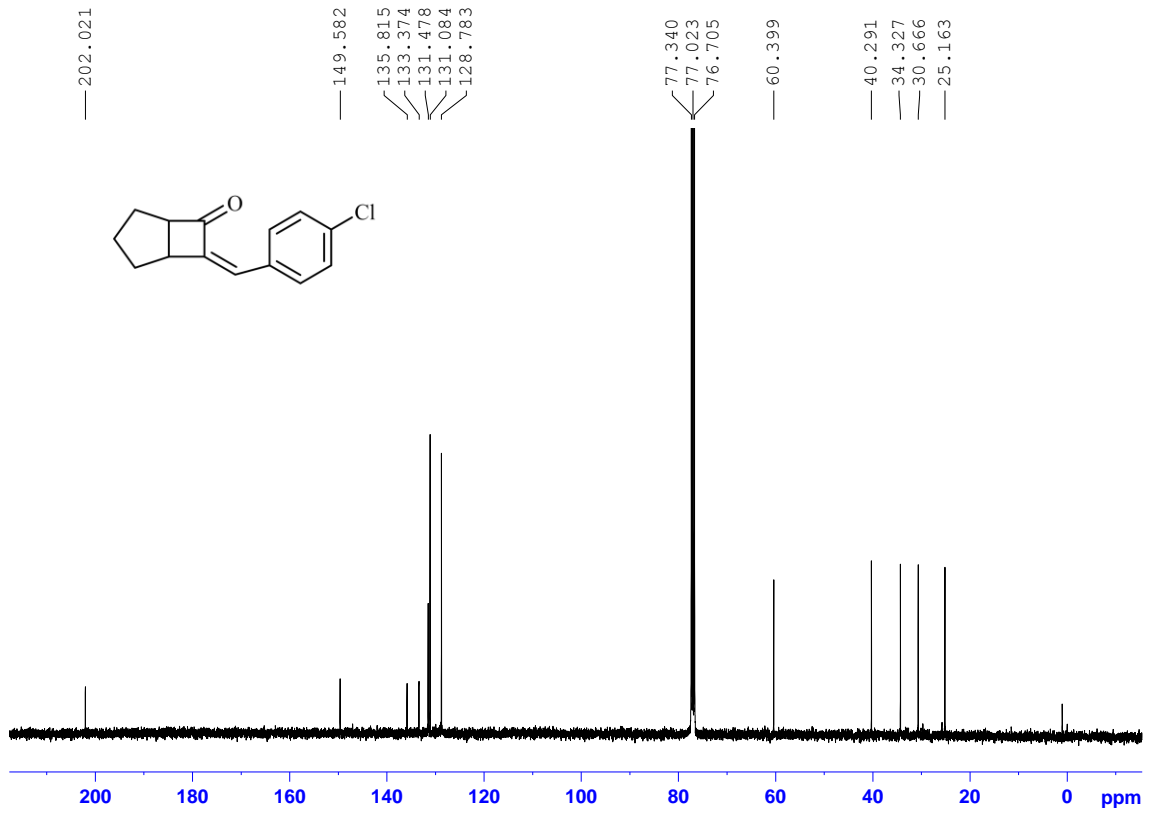
Şekil 11. b. (7Z)-7-(4-florobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11c) bileşiğine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



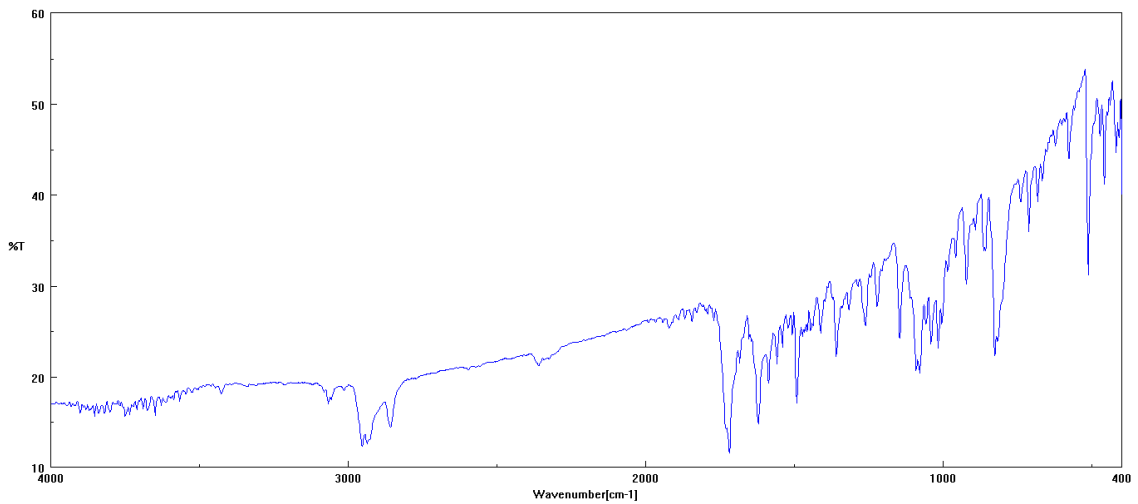
Şekil 11. c. (7Z)-7-(4-florobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11c) bileşiğine ait IR spektrumu



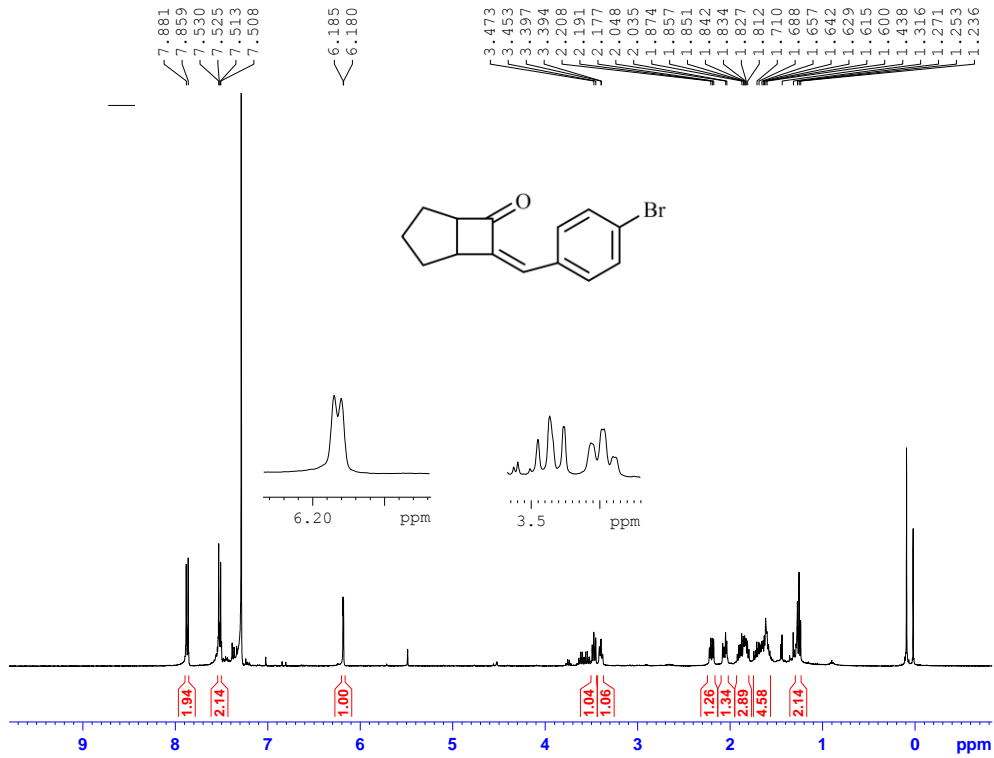
Şekil 12. a. (7Z)-7-(4-klorobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11d) bileşiğine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



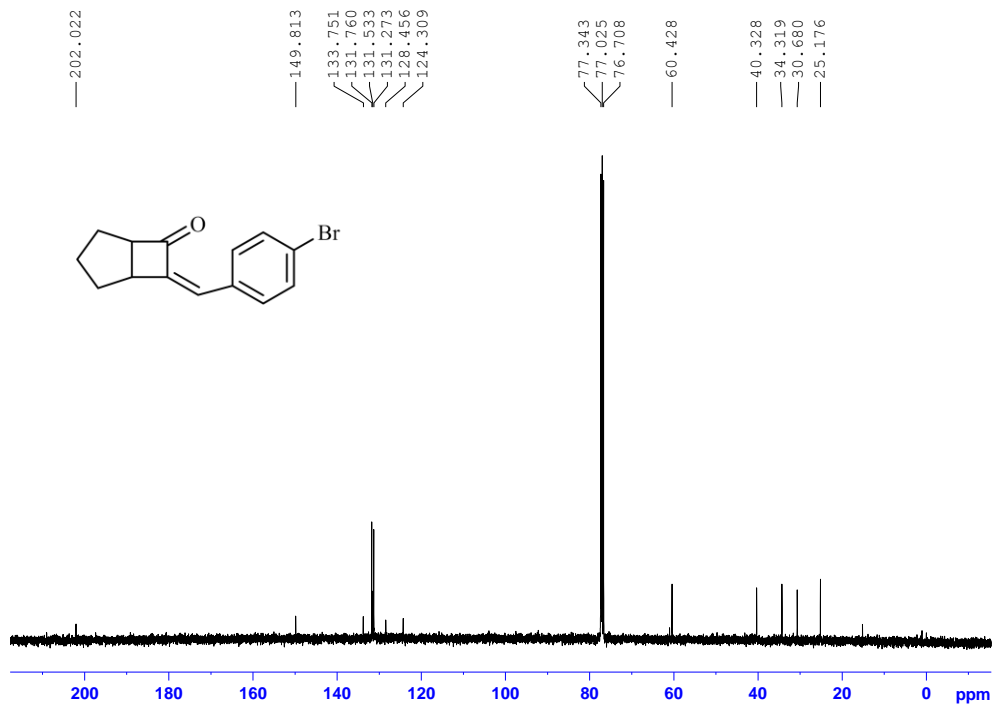
Şekil 12. b. (7Z)-7-(4-klorobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11d) bileşiğine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



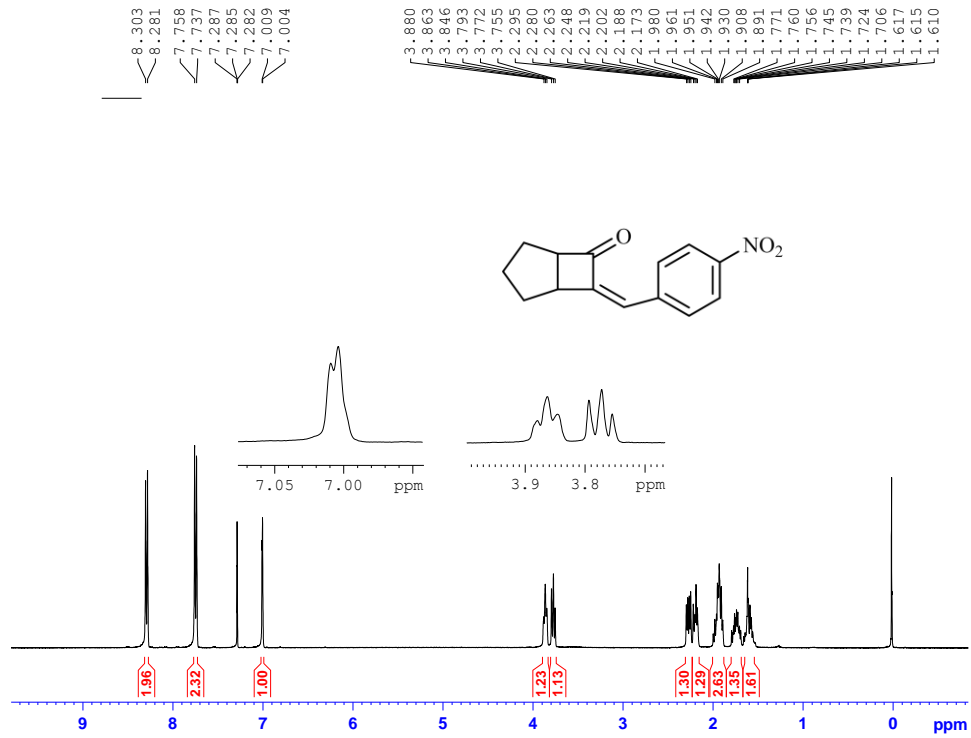
Şekil 12. c. (7Z)-7-(4-klorobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11d) bileşiğine ait IR spektrumu



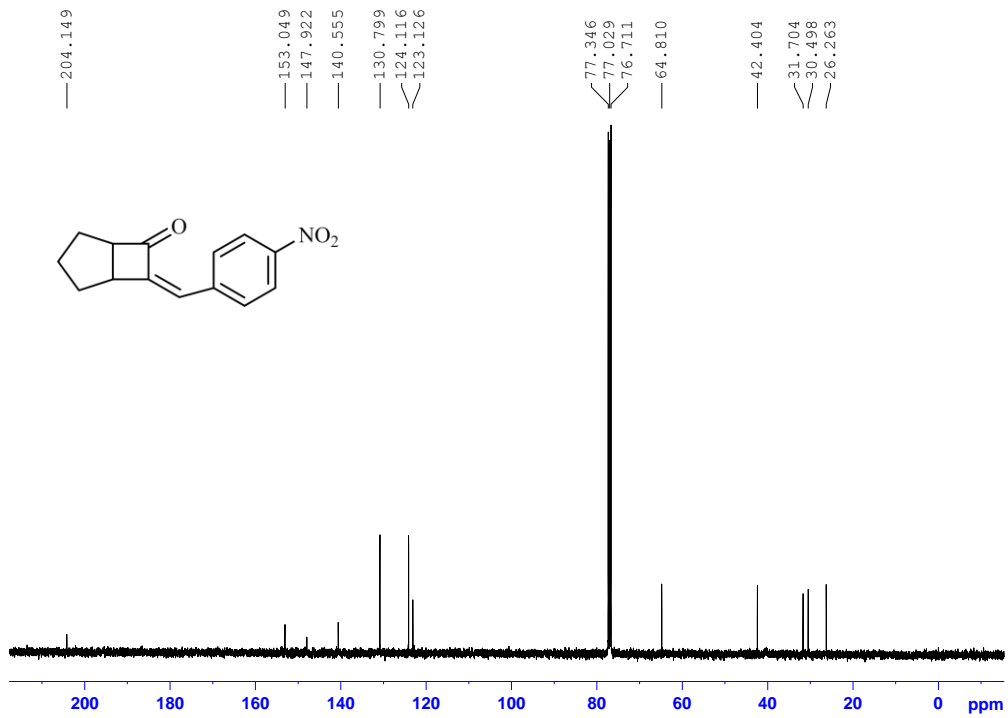
Şekil 13. a. (Z)-7-(4-bromobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11e) bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



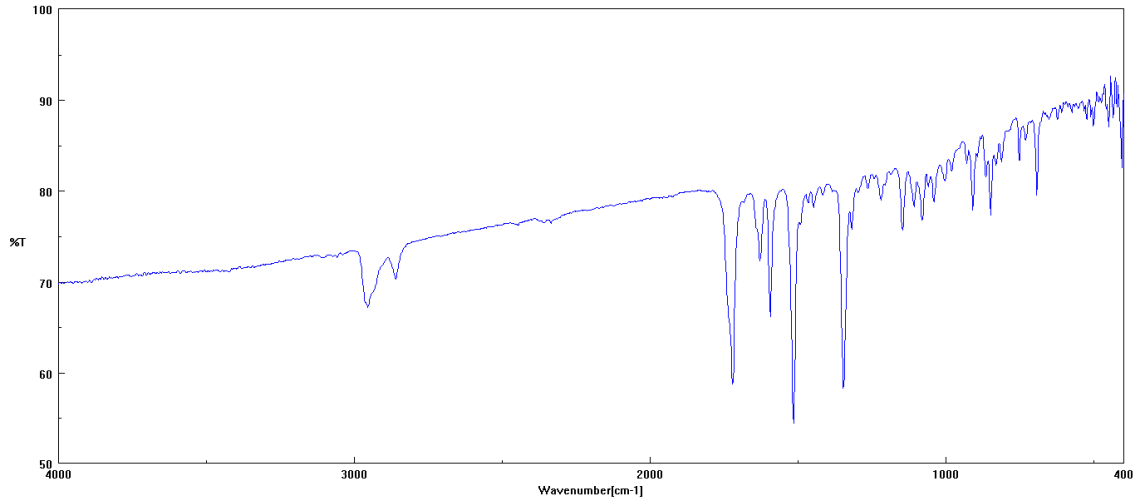
Şekil 13. b. (Z)-7-(4-bromobenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11e) bileşiğine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



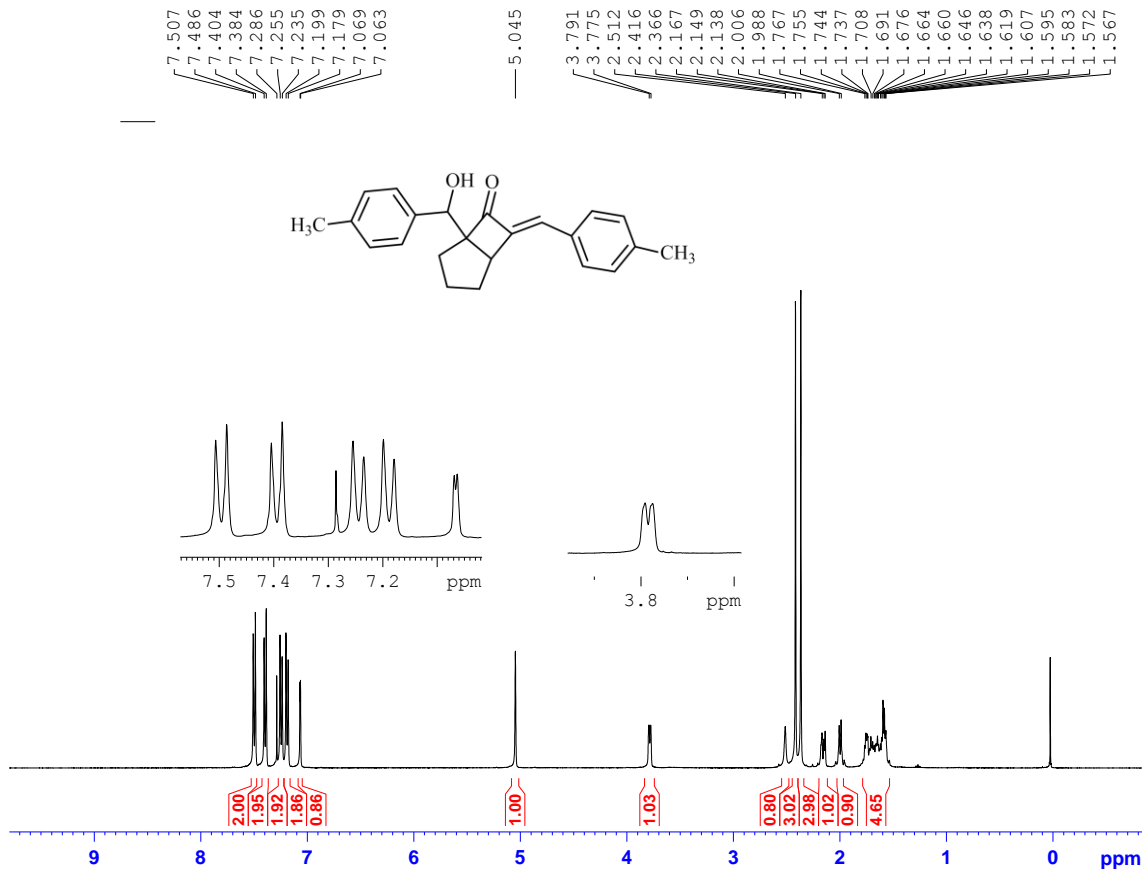
Şekil 14. a. (7Z)-7-(4-nitrobenzyliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11g) bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



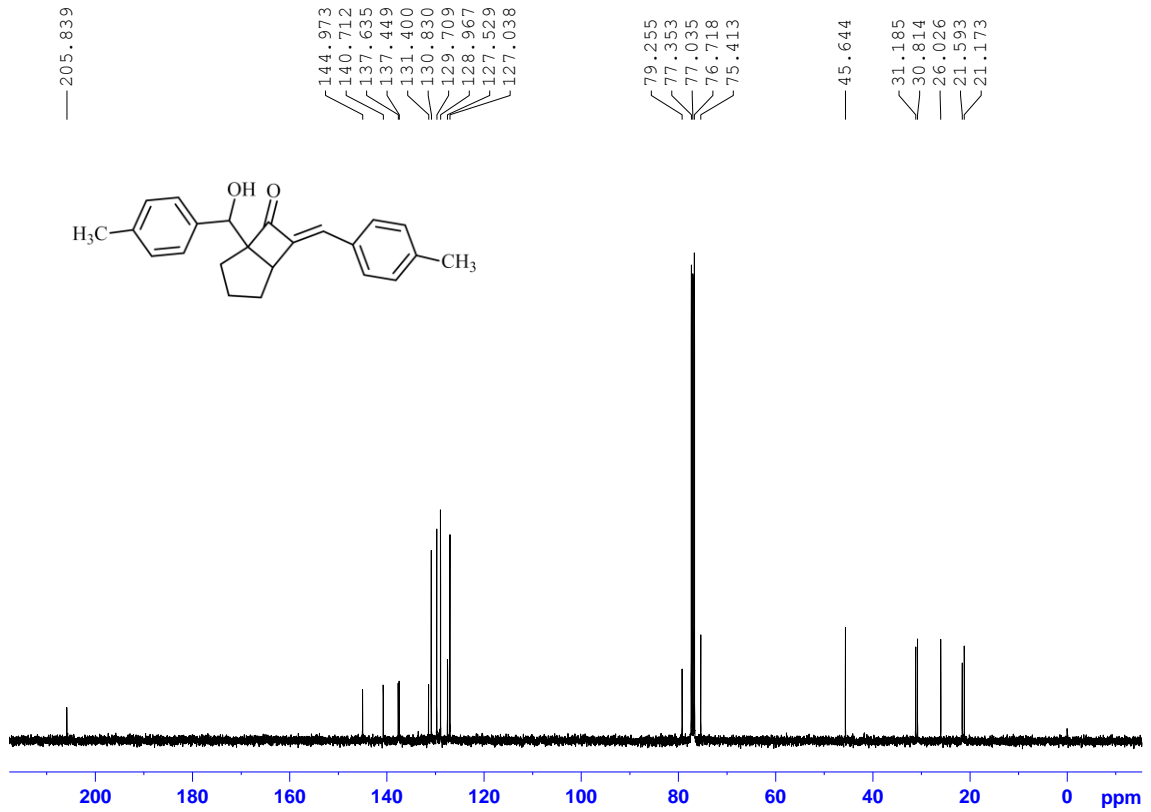
Şekil 14. b. (7Z)-7-(4-nitrobenzyliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11g) bileşiğine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



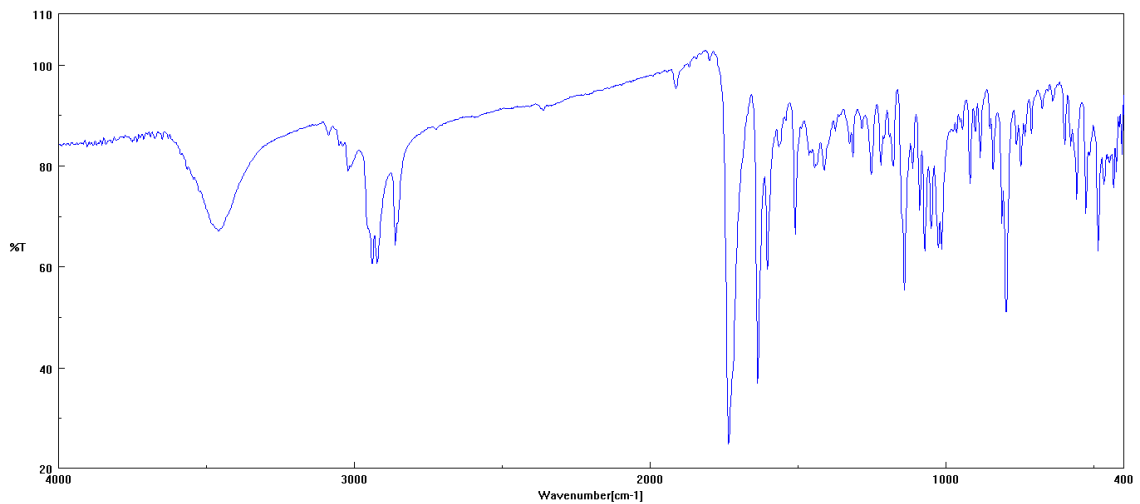
Şekil 14. c. (7Z)-7-(4-nitrobenzyliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (11g) bileşiğine ait IR spektrumu



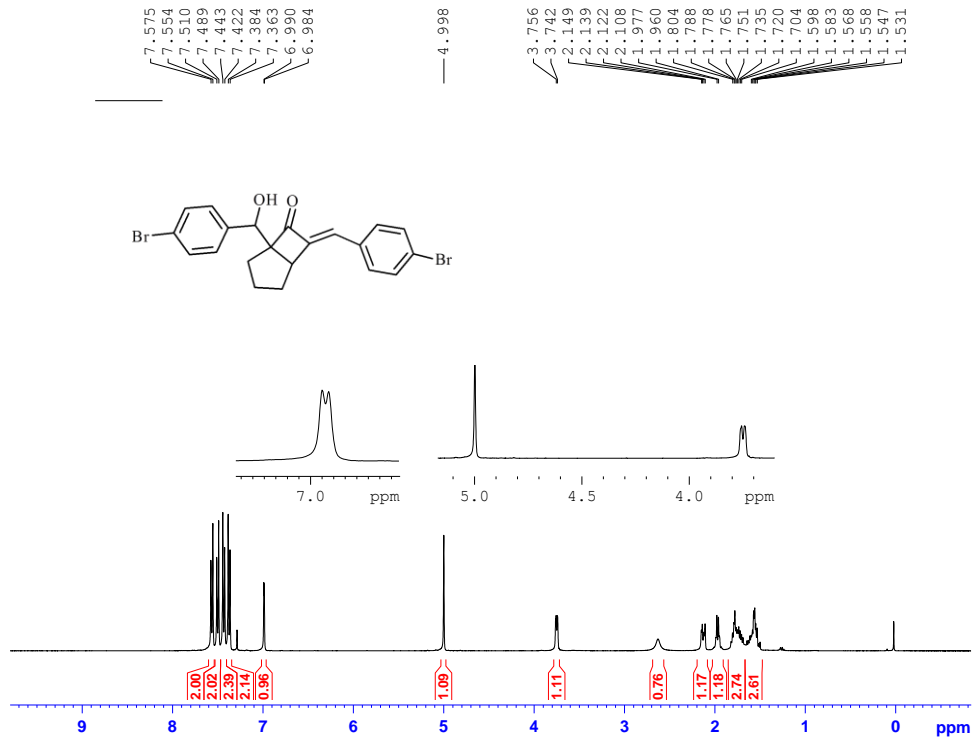
Şekil 15. a. (7E)-5-[hidroksi(4-metilfenil)metil]-7-(4-metilbenziliden)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (12a) bileşiğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



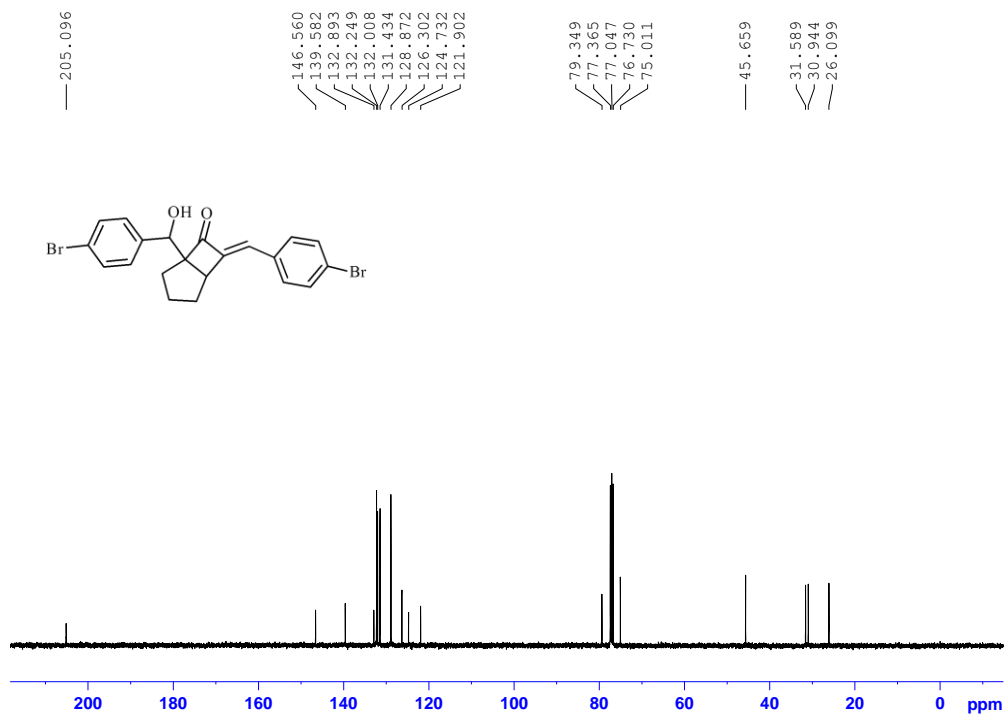
**Şekil 15. b.** (7E)-5-[hidroksi(4-metilfenil)metil]-7-(4-metilbenziliden) bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (12a) bileşiğine ait  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



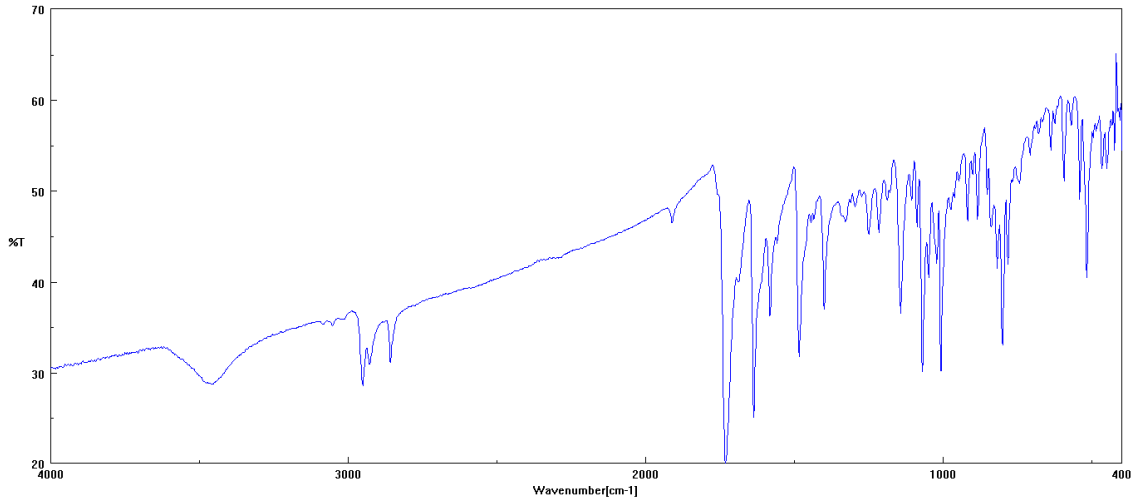
**Şekil 15. c.** (7E)-5-[hidroksi(4-metilfenil)metil]-7-(4-metilbenziliden) bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (12a) bileşiğine ait IR spektrumu



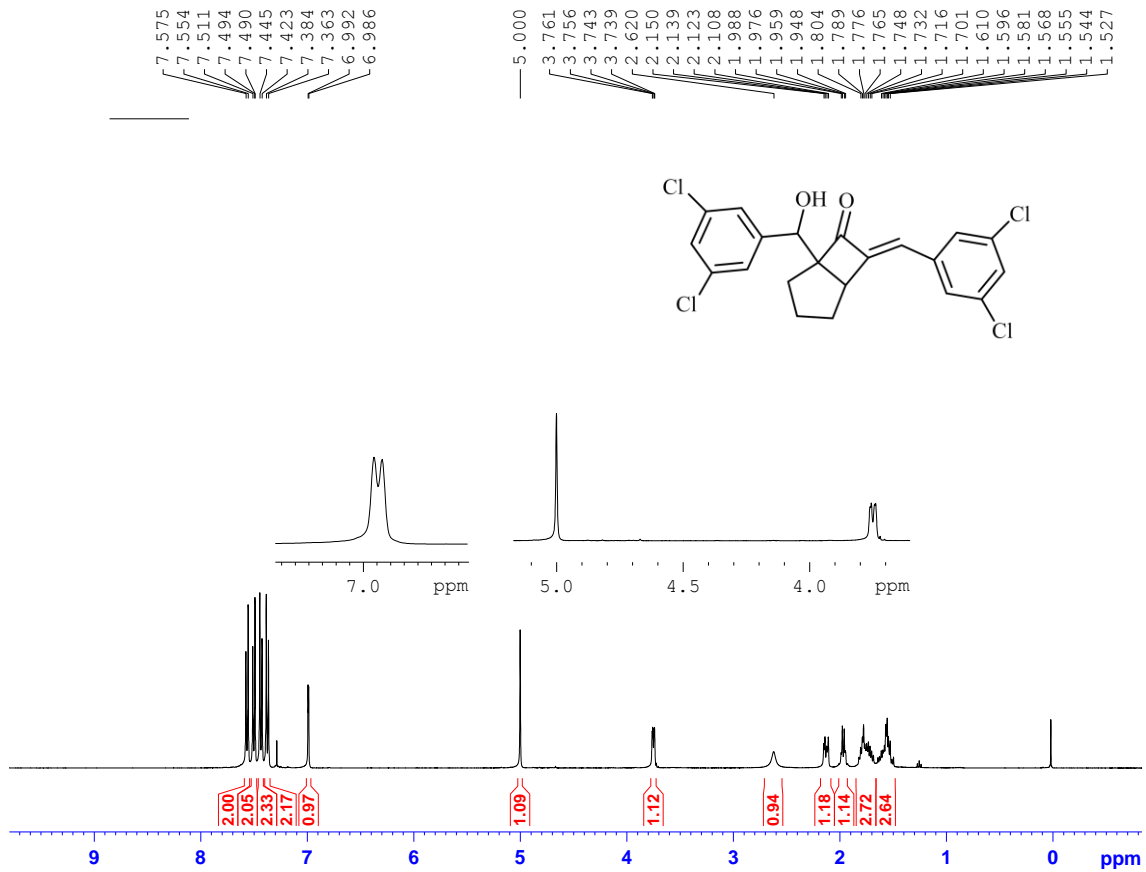
Şekil 16. a. (*E*)-7-(4-bromobenziliden)-5-((4-bromofenil)(hidroksi)metil)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (12e) bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



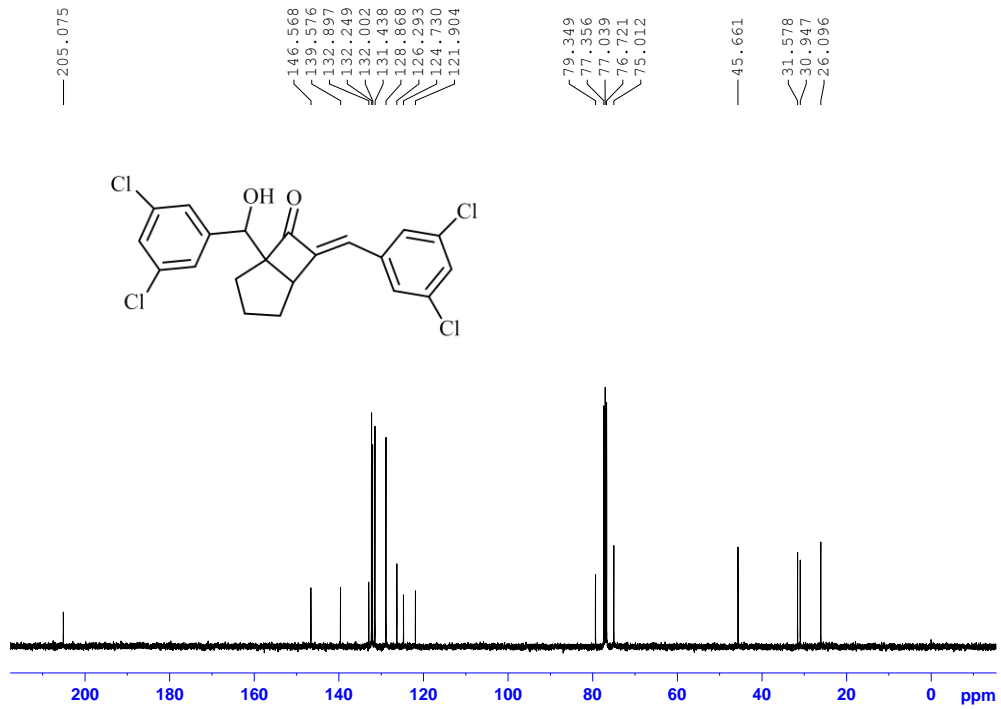
Şekil 16. b. (*E*)-7-(4-bromobenziliden)-5-((4-bromofenil)(hidroksi)metil)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (12e) bileşiğine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



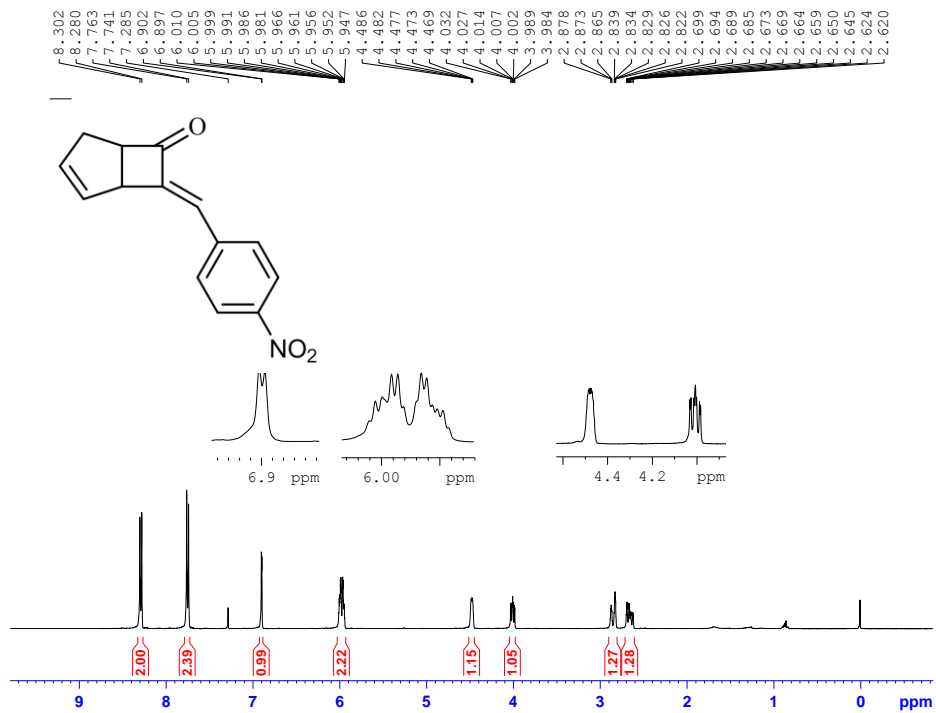
Şekil 16. c. (*E*)-7-(4-bromobenziliden)-5-((4-bromofenil)(hidroksi)metil)bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (12e) bileşiğine ait IR spektrumu



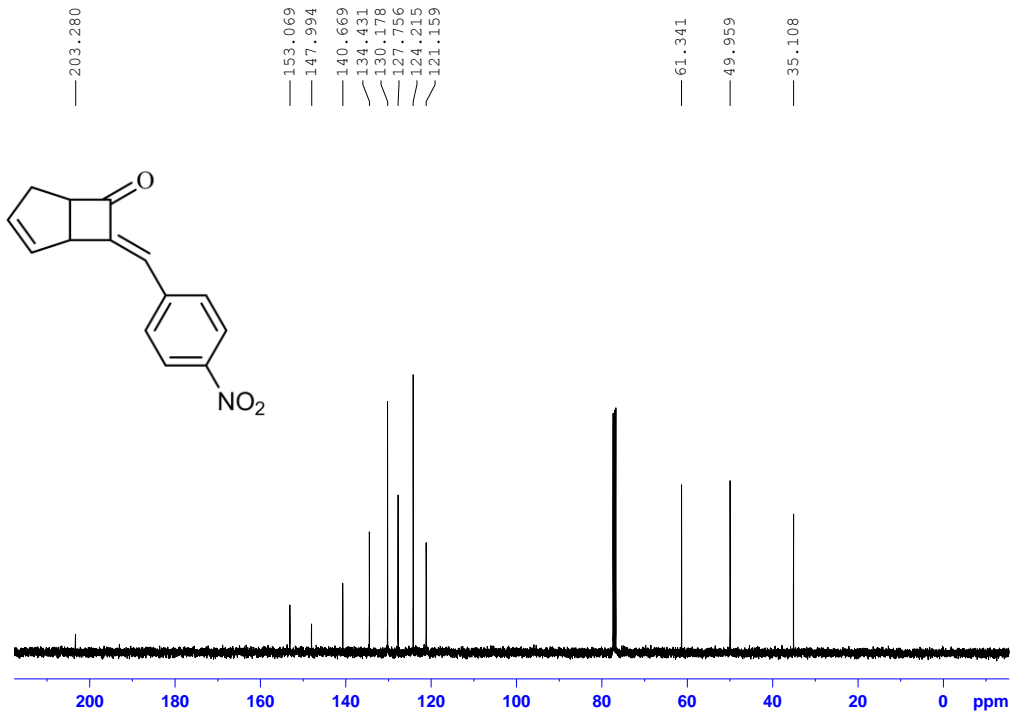
Şekil 17. a. (*7E*)-7-(3,5-diklorobenziliden)-5-[(3,5-diklorofenil)(hidroksi)metil]bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (12f) bileşiğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



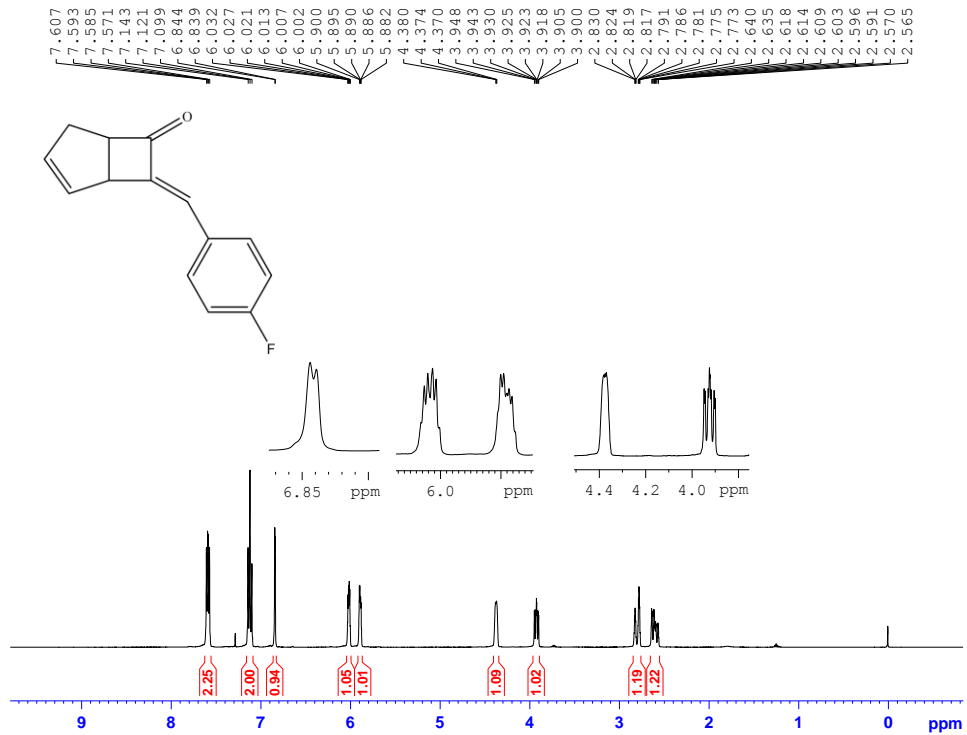
**Şekil 17. b.** *(7E)-7-(3,5-diklorobenziliden)-5-[(3,5-diklorofenil)(hidroksi)metil] bisiklo[3.2.0]heptan-6-on (12f)* bileşiğine ait  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



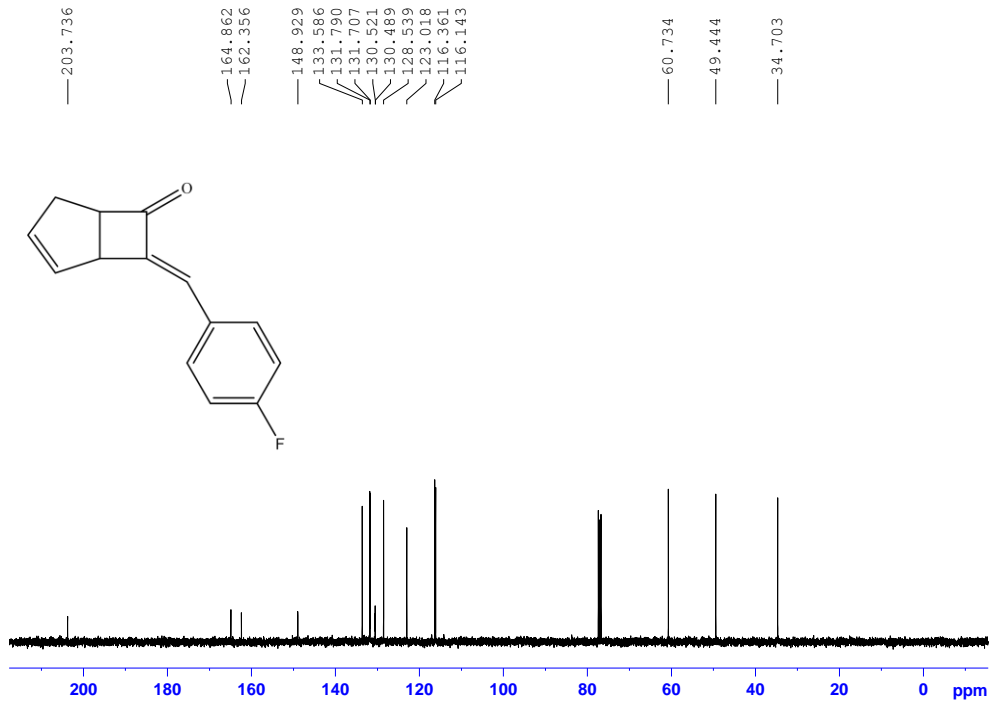
**Şekil 18. a.** *(E)-7-(4-Nitrobenziliden)bisiklo[3.2.0]hept-2-en-6-on (15a)* bileşiğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



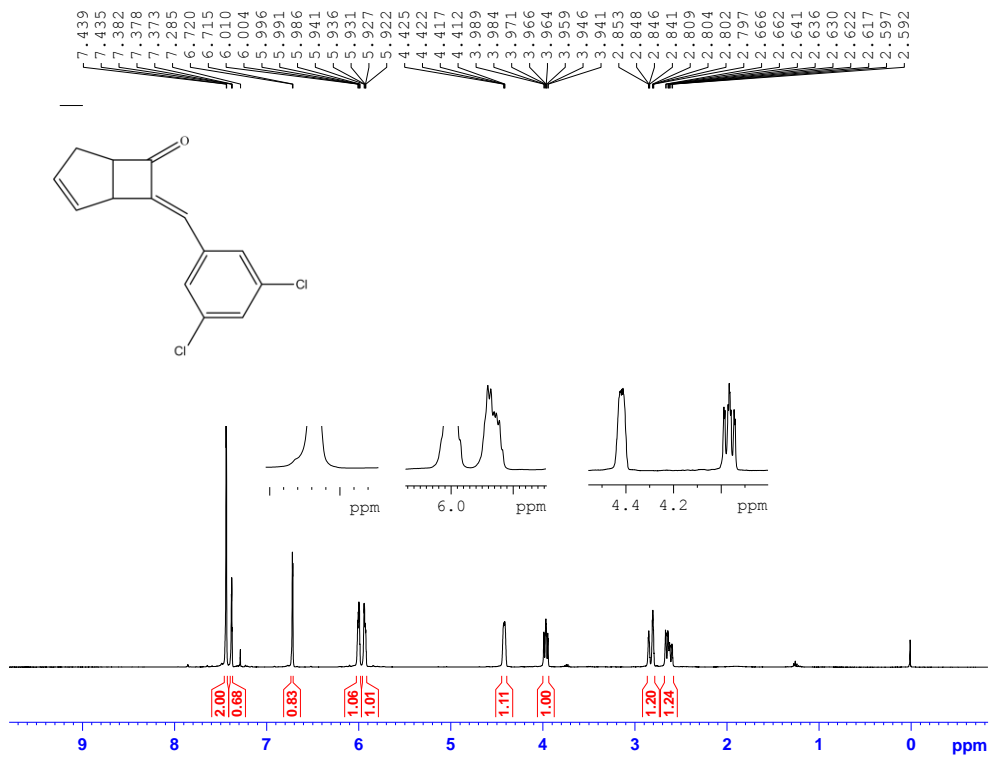
Şekil 18. b. *(E)*-7-(4-Nitrobenziliden)bisiklo[3.2.0]hept-2-en-6-on (**15a**) bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



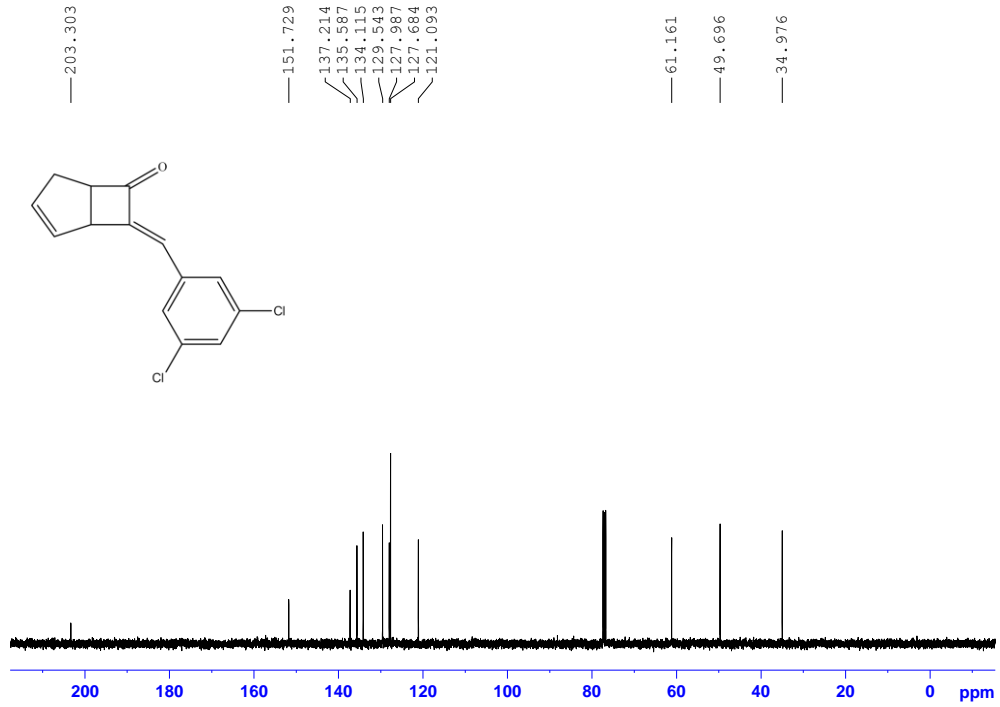
Şekil 19. a. *(E)*-7-(4-fluorobenziliden)bisiklo[3.2.0]hept-2-en-6-on (**15b**) bileşiğine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



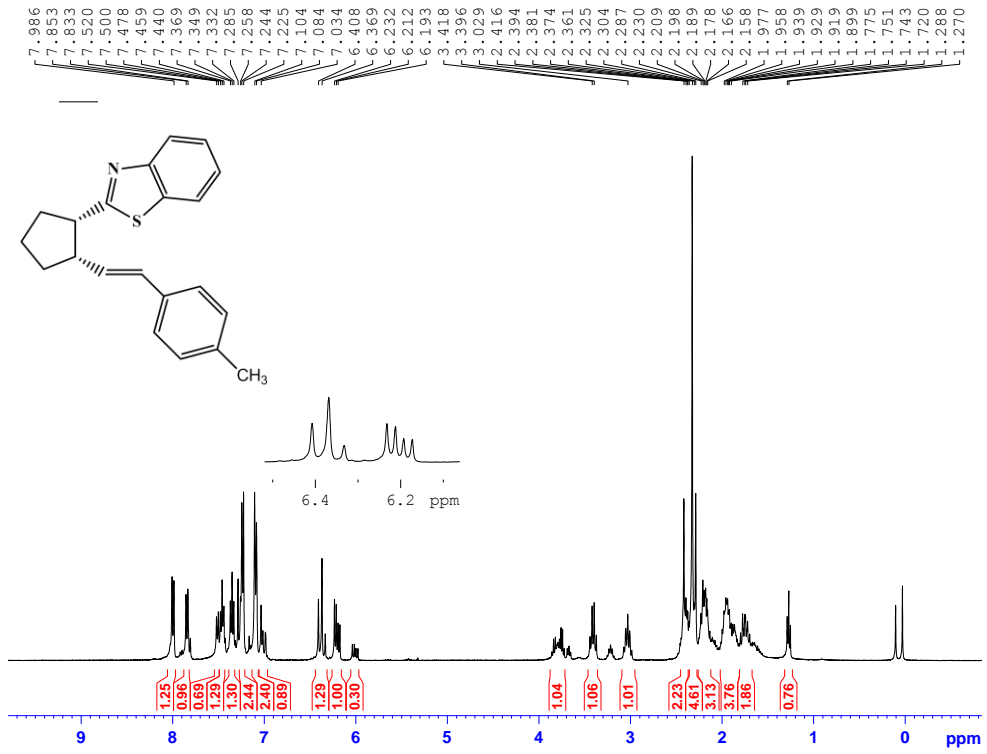
Şekil 19. b. (E)-7-(4-fluorobenziliden)bisiklo[3.2.0]hept-2-en-6-on (15b) bileşiğine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



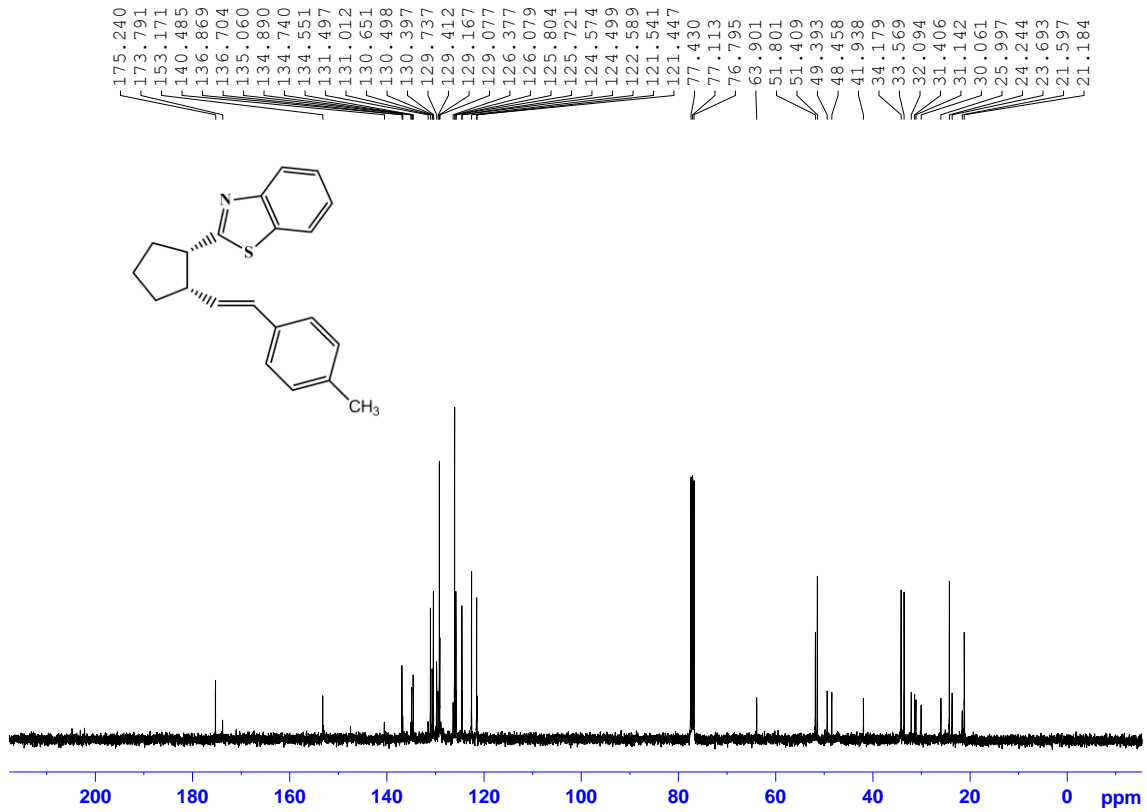
Şekil 20. a. (E)-7-(3,5-Diklorobenziliden)bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on (15c) bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



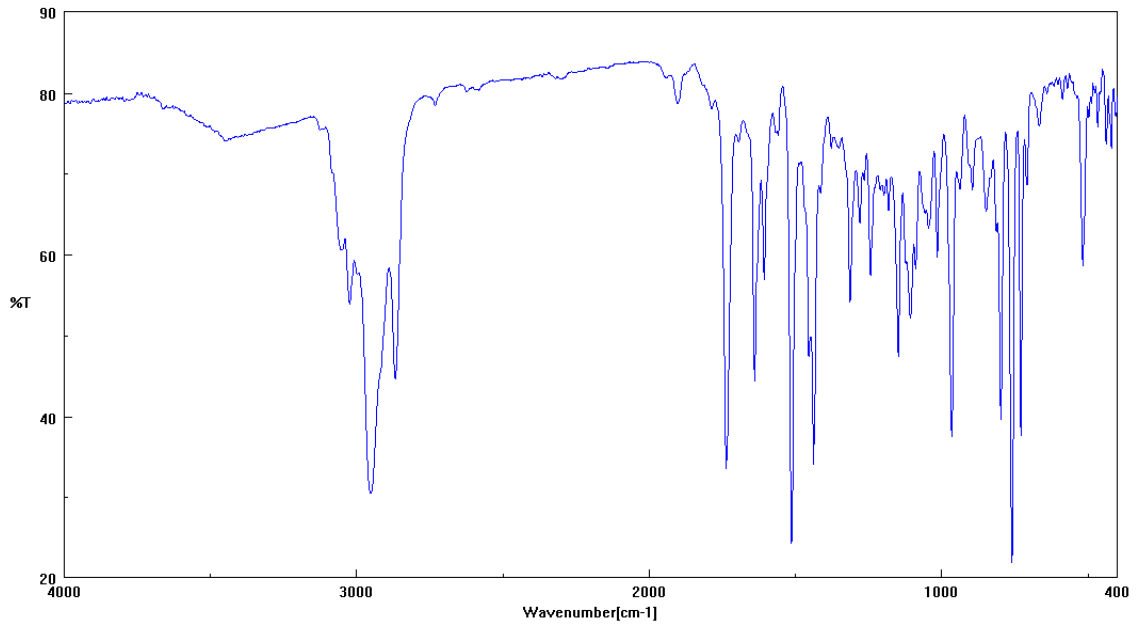
Şekil 20. b. *(E)*-7-(3,5-Diklorobenziliden)bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on (**15c**) bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



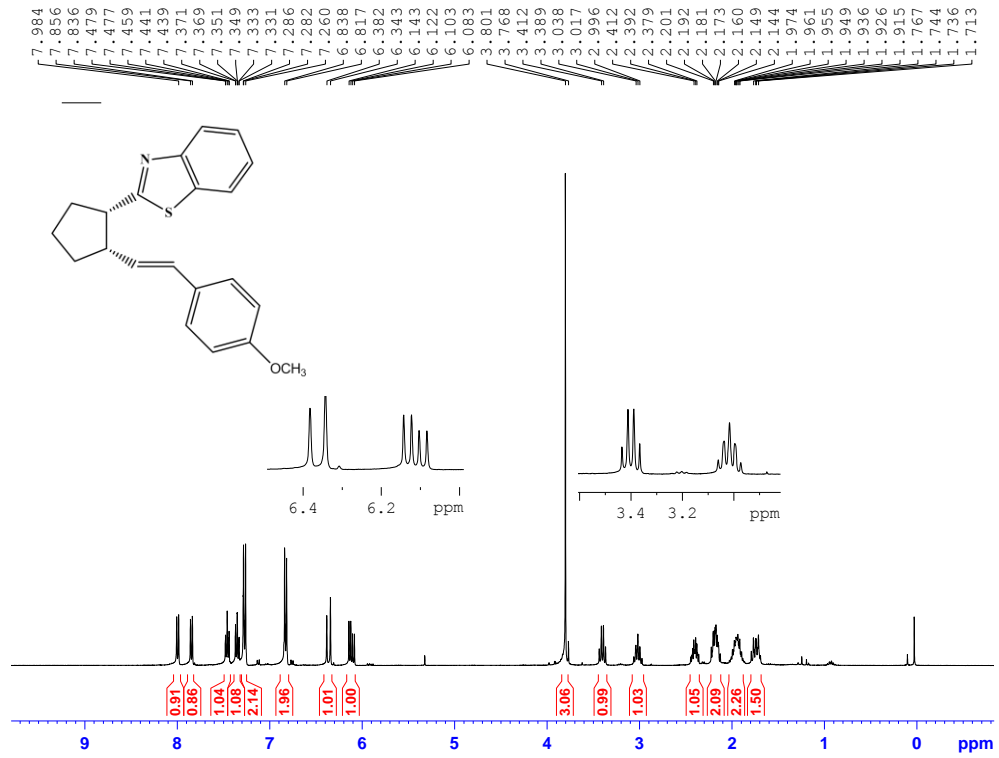
Şekil 21. a. 2-((1S,2S)-2-((*E*)-4-metilstilril)siklopentil)benzo[d]tiyazol (**16a**) bileşiğine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



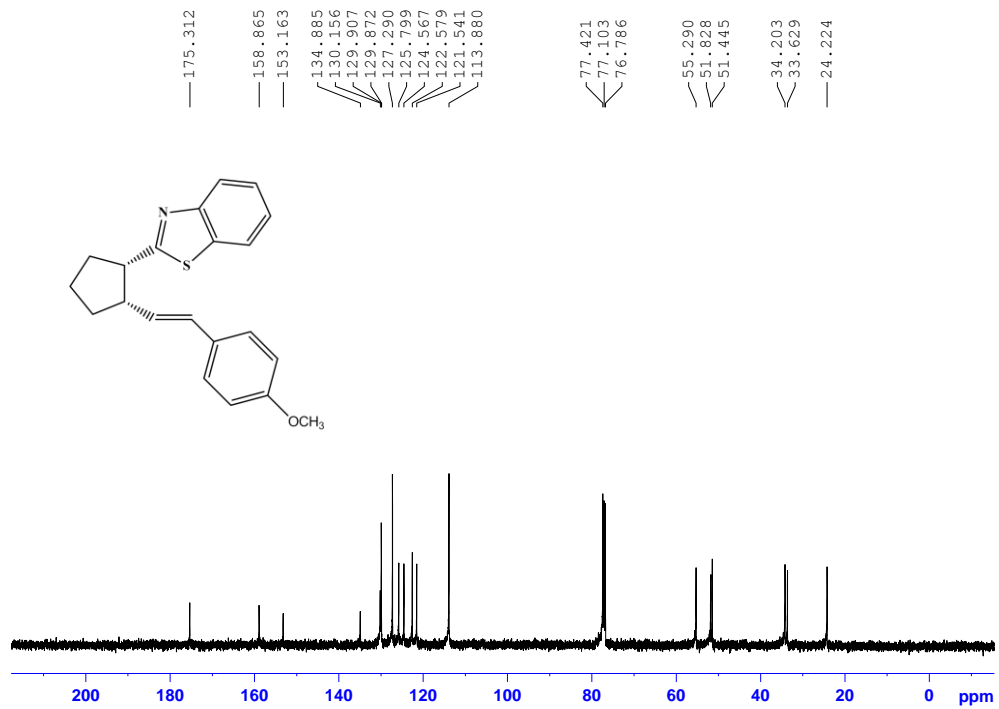
Şekil 21. b. 2-((1*S*,2*S*)-2-((*E*)-4-metilstiril)siklopentil)benzo[*d*]tiyazol (**16a**) bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



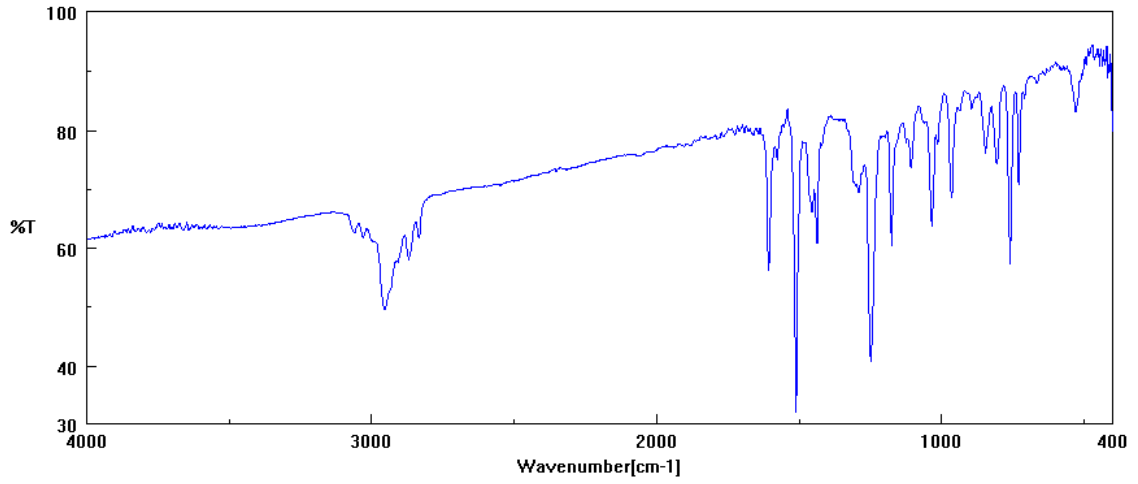
Şekil 21. c. 2-((1*S*,2*S*)-2-((*E*)-4-metilstiril)siklopentil)benzo[*d*]tiyazol (**16a**) bileşiğine ait IR spektrumu



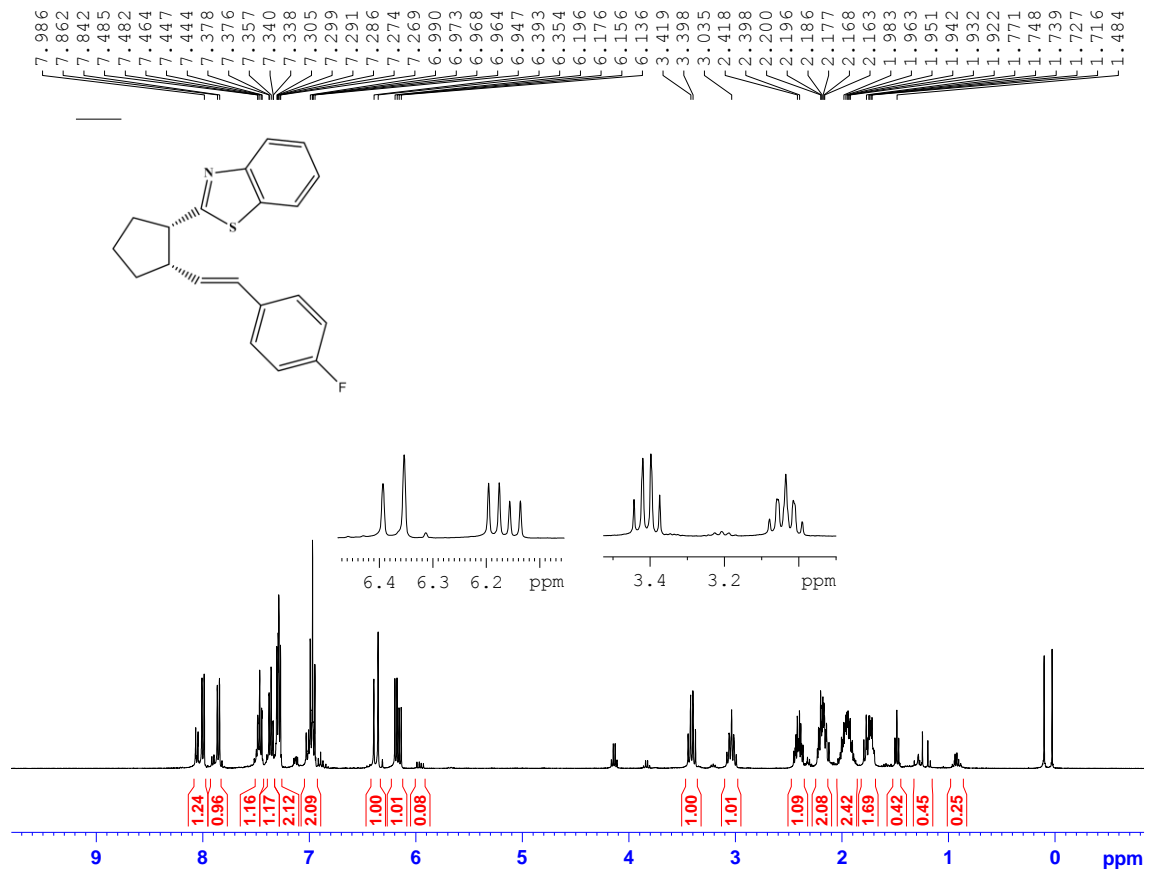
Şekil 22. a. {2-[(E)-2-(4-metoksifenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (**16b**) bileşiğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



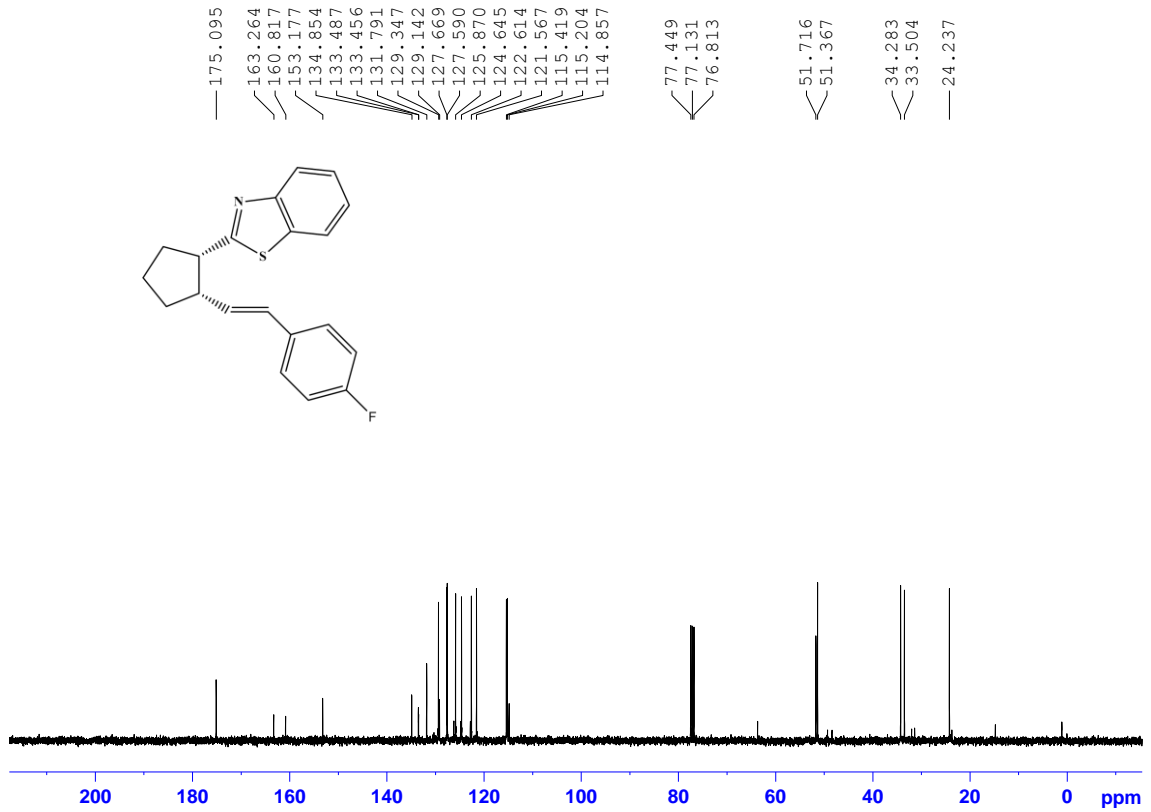
Şekil 22. b. {2-[(E)-2-(4-metoksifenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (**16b**) bileşiğine ait  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



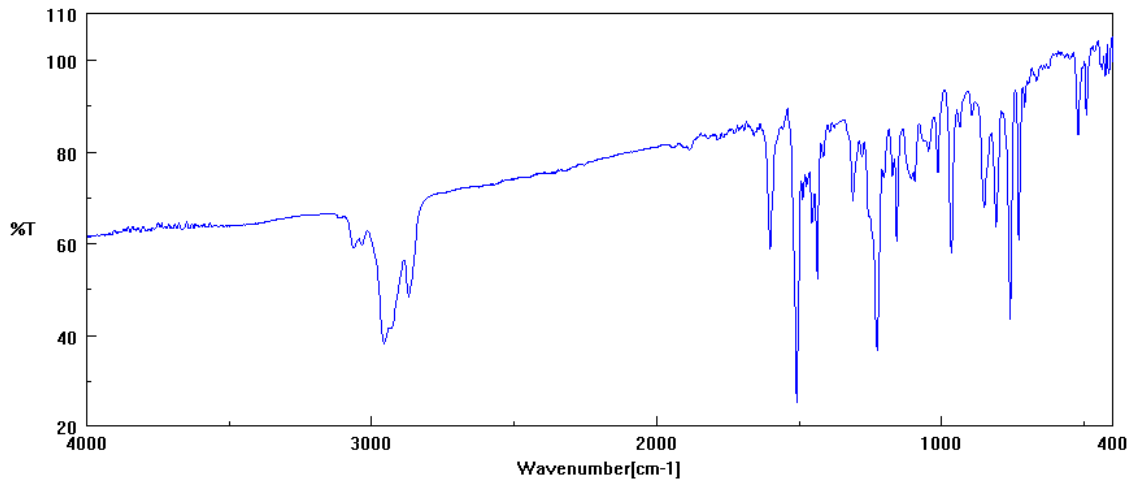
Şekil 22. c. {2-[(*E*)-2-(4-metoksifenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (16b) bileşiğine ait IR spektrumu



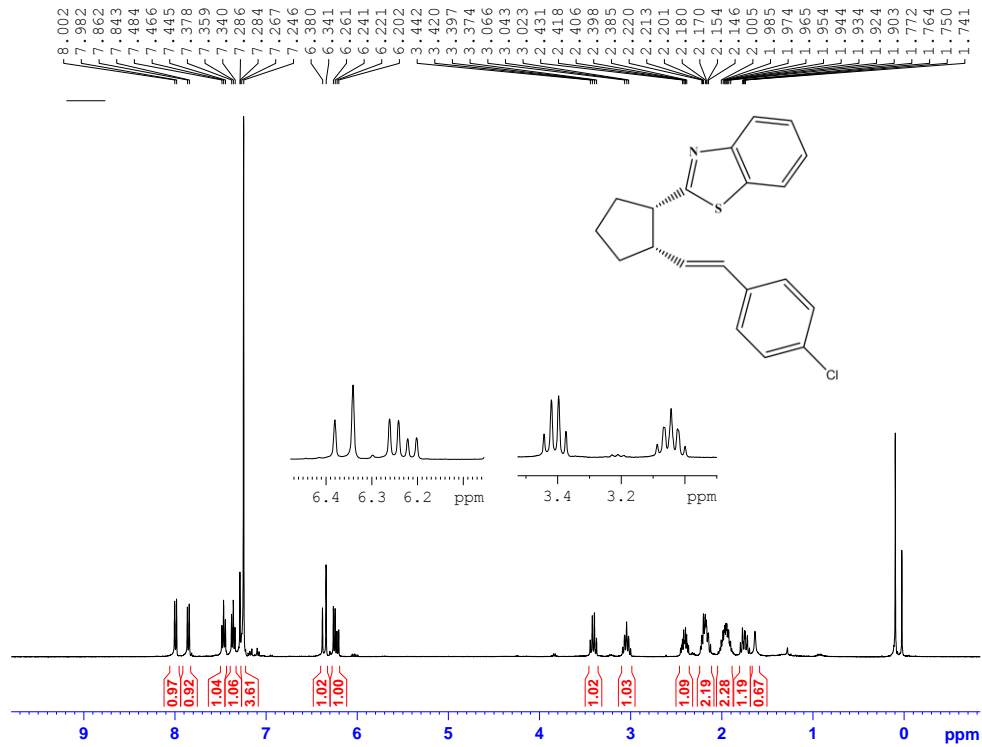
Şekil 23. a. {2-[(*E*)-2-(4-Florofenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (16c) bileşiğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



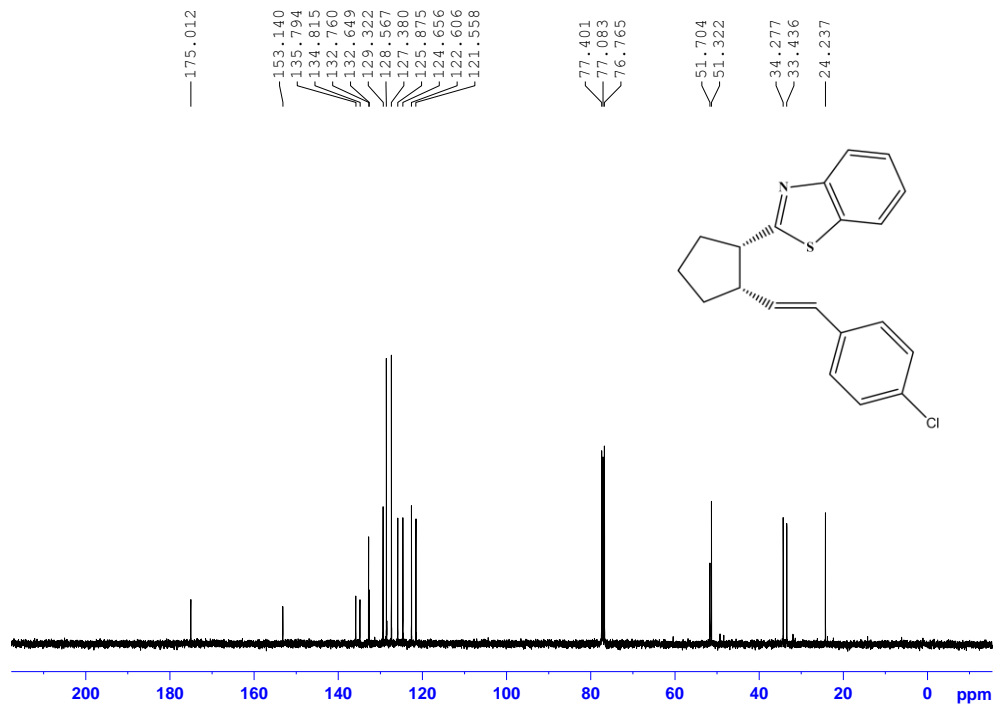
Şekil 23. b. {2-[(E)-2-(4-Florofenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (**16c**) bileşiğine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



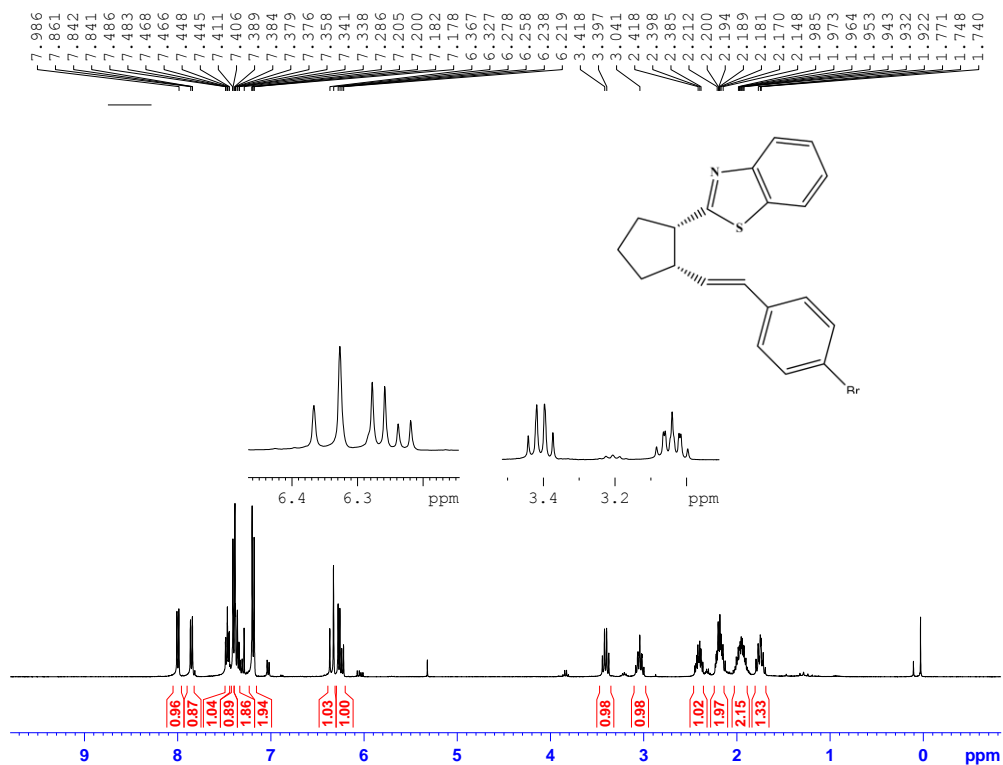
Şekil 23. c. {2-[(E)-2-(4-Florofenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (**16c**) bileşiğine ait IR spektrumu



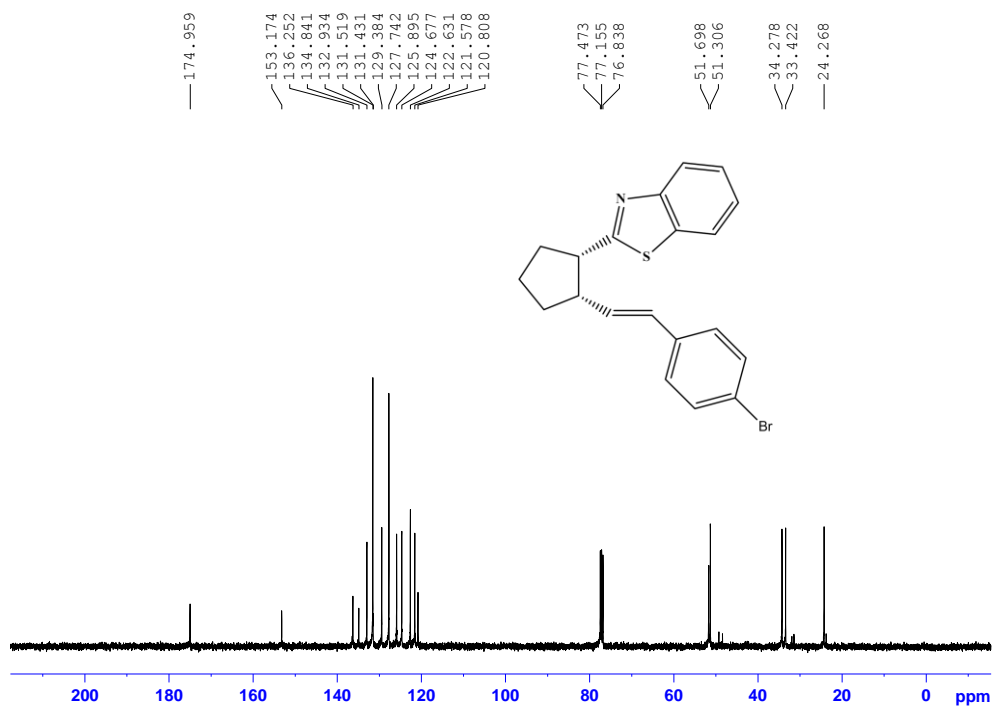
Şekil 24. a. {2-[(*E*)-2-(4-Klorofenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (**16d**) bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



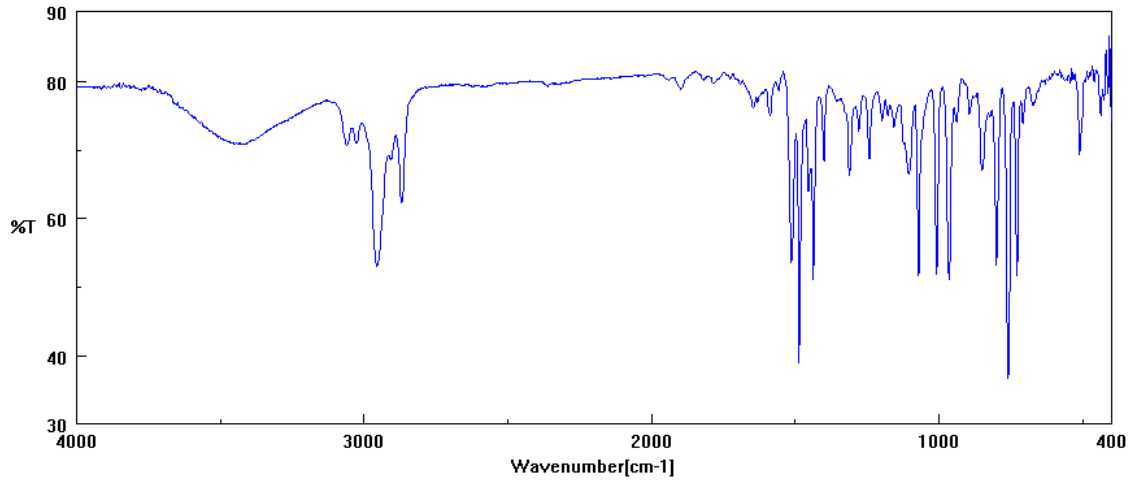
Şekil 24. b. {2-[(*E*)-2-(4-Klorofenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (**16d**) bileşiğine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



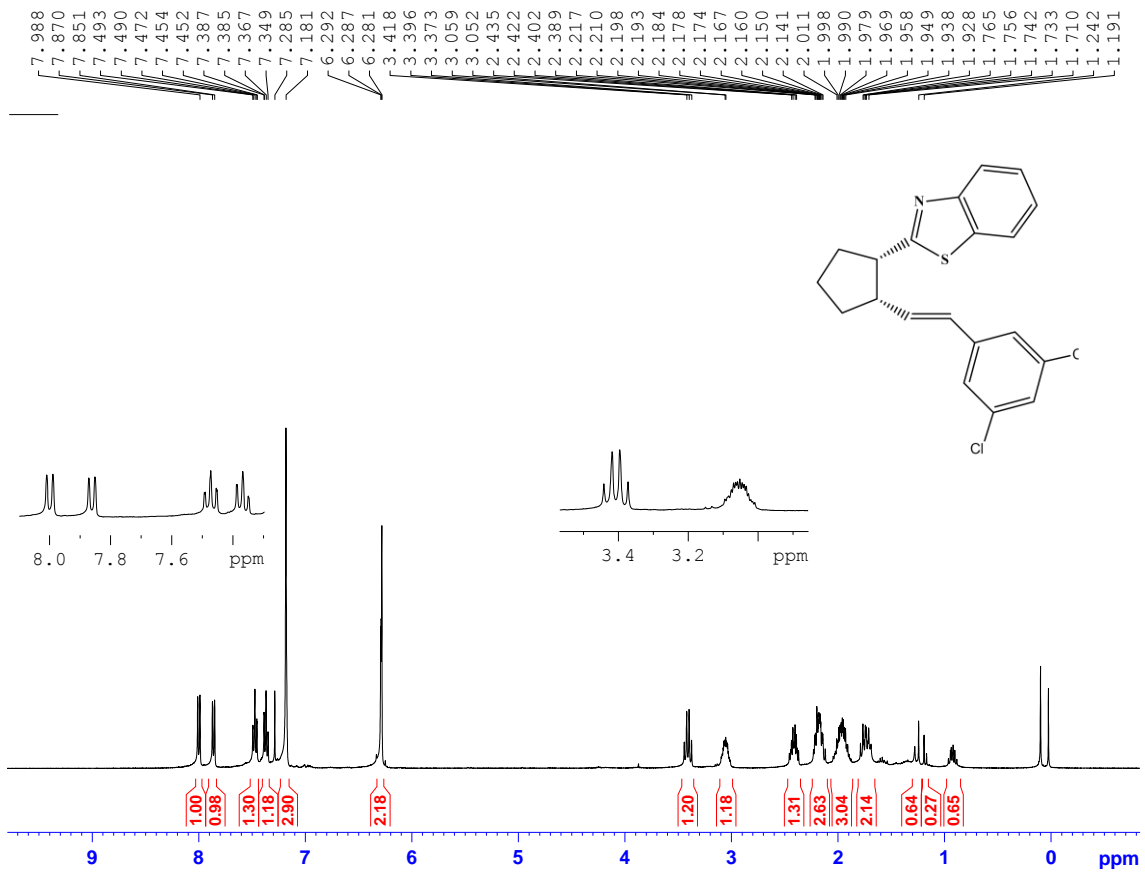
Şekil 25. a. {2-[(E)-2-(4-Bromofenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (**16e**) bileşiğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



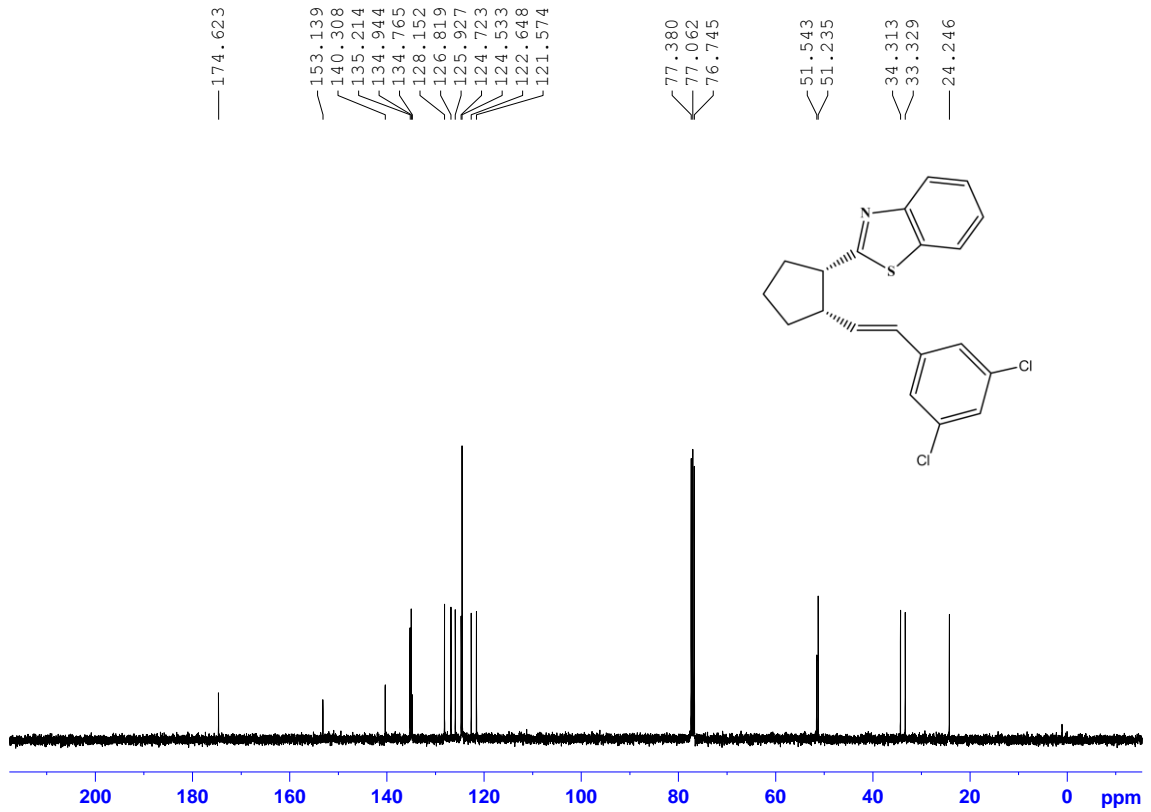
Şekil 25. b. {2-[(E)-2-(4-Bromofenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (**16e**) bileşiğine ait  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



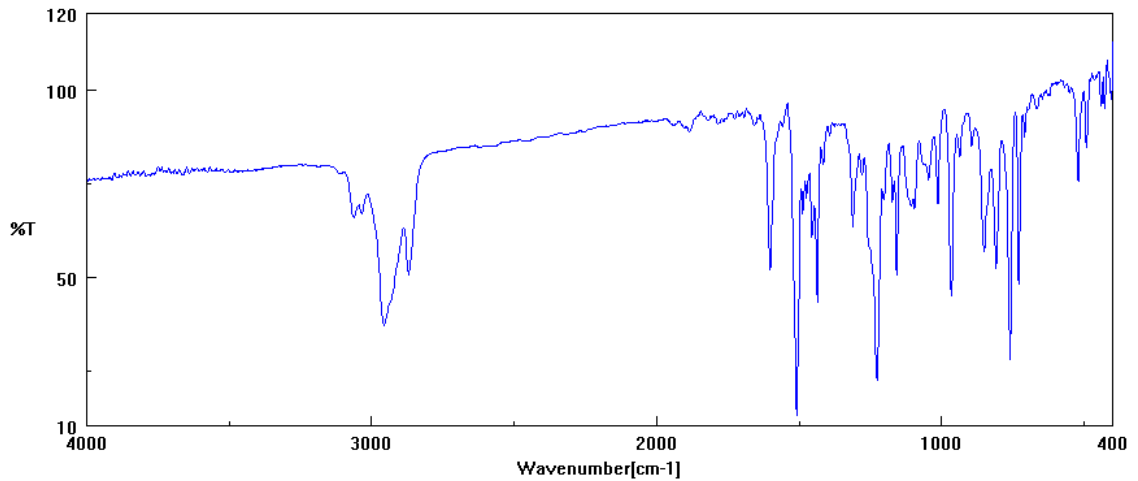
Şekil 25. c. {2-[(*E*)-2-(4-Bromofenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (**16e**) bileşiğine ait IR spektrumu



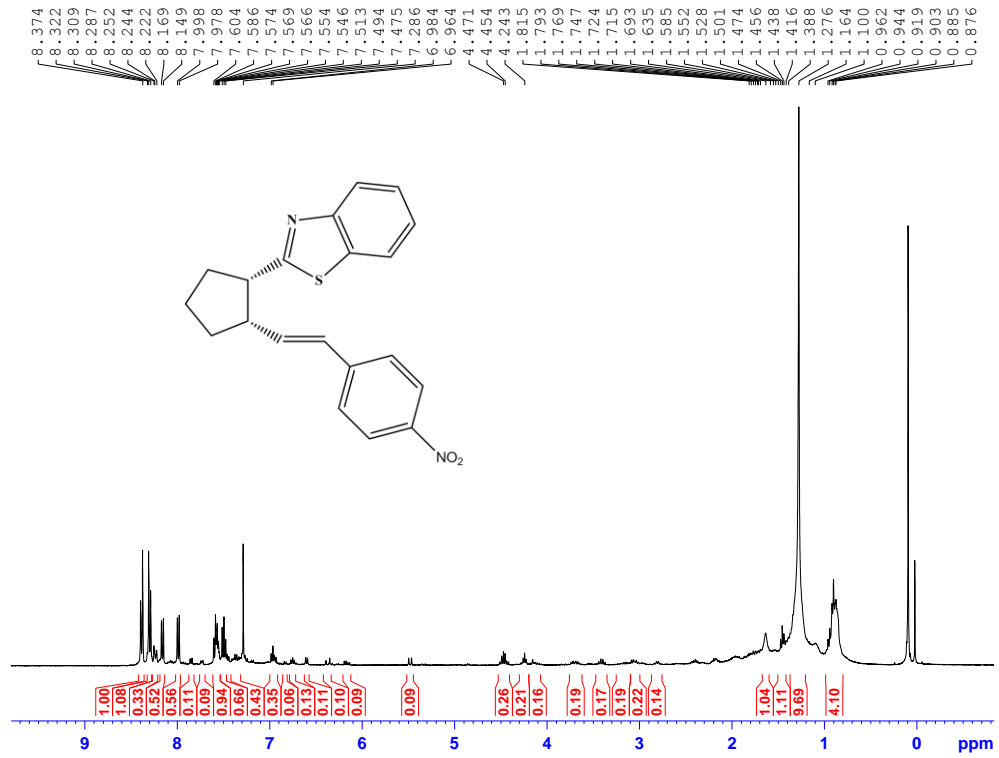
Şekil 26. a. {2-[(*E*)-2-(3,5-Diklorofenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (**16f**) bileşiğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



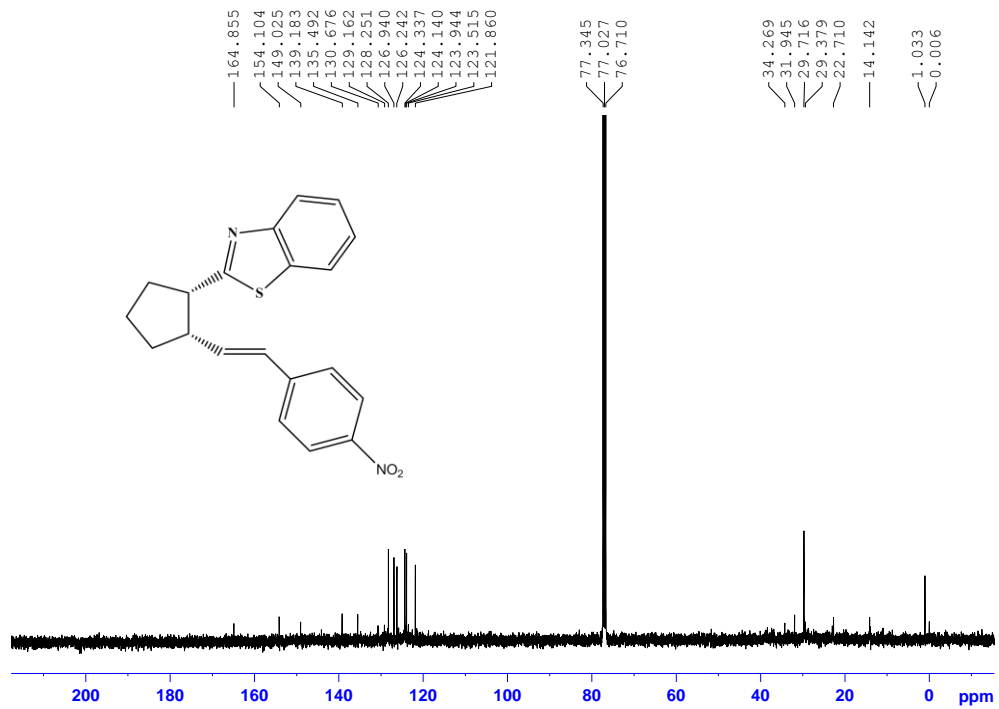
Şekil 26. b. {2-[(*E*)-2-(3,5-Diklorofenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (**16f**) bileşiğine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



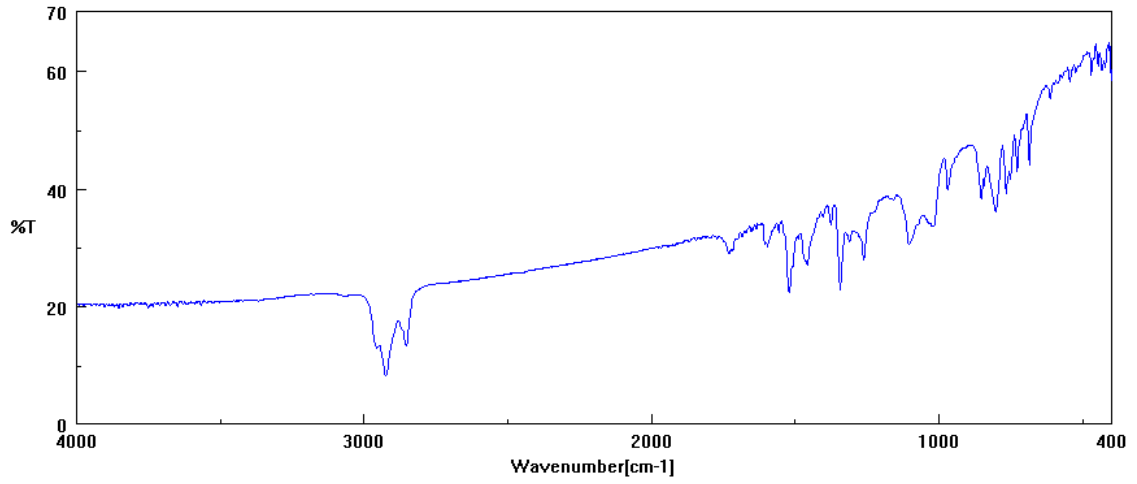
Şekil 26. c. {2-[(*E*)-2-(3,5-Diklorofenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (**16f**) bileşiğine ait IR spektrumu



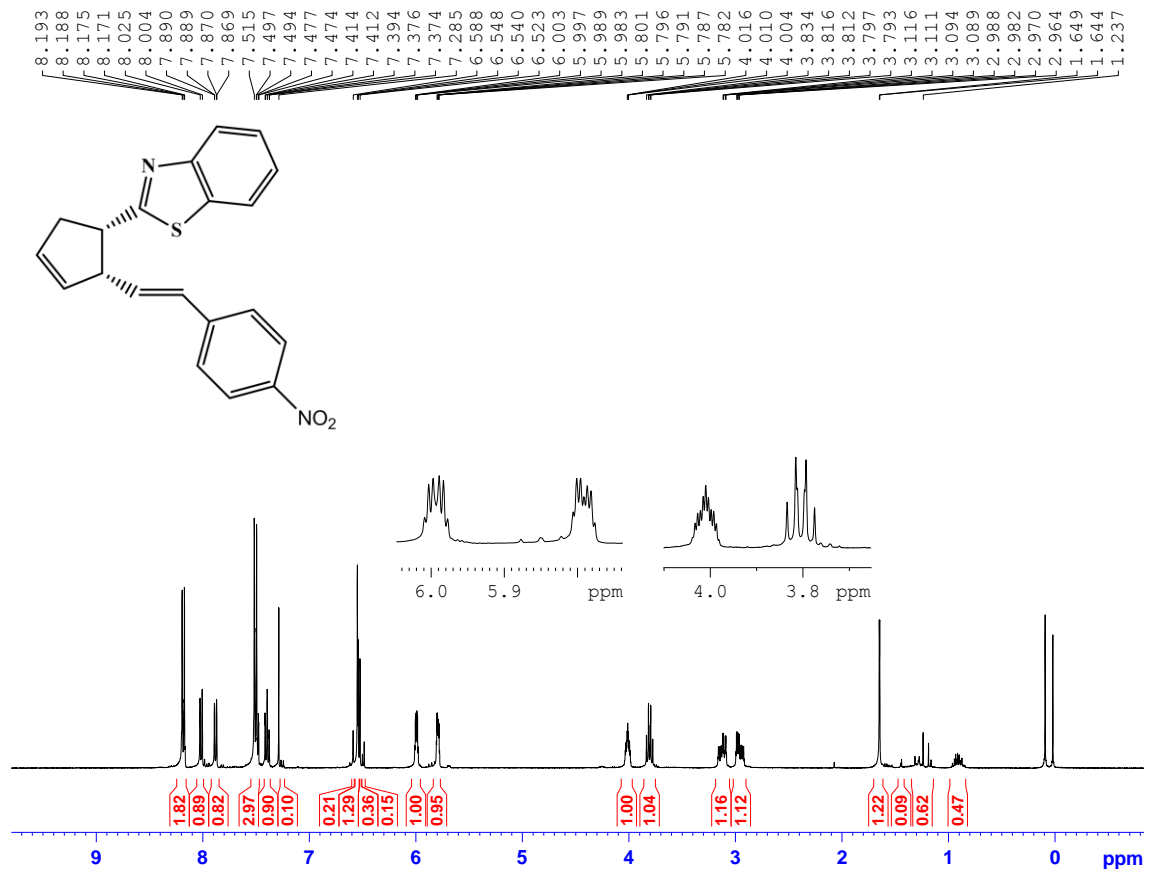
Şekil 27. a. {2-[(*E*)-2-(4-Nitrofenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (**16g**) bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



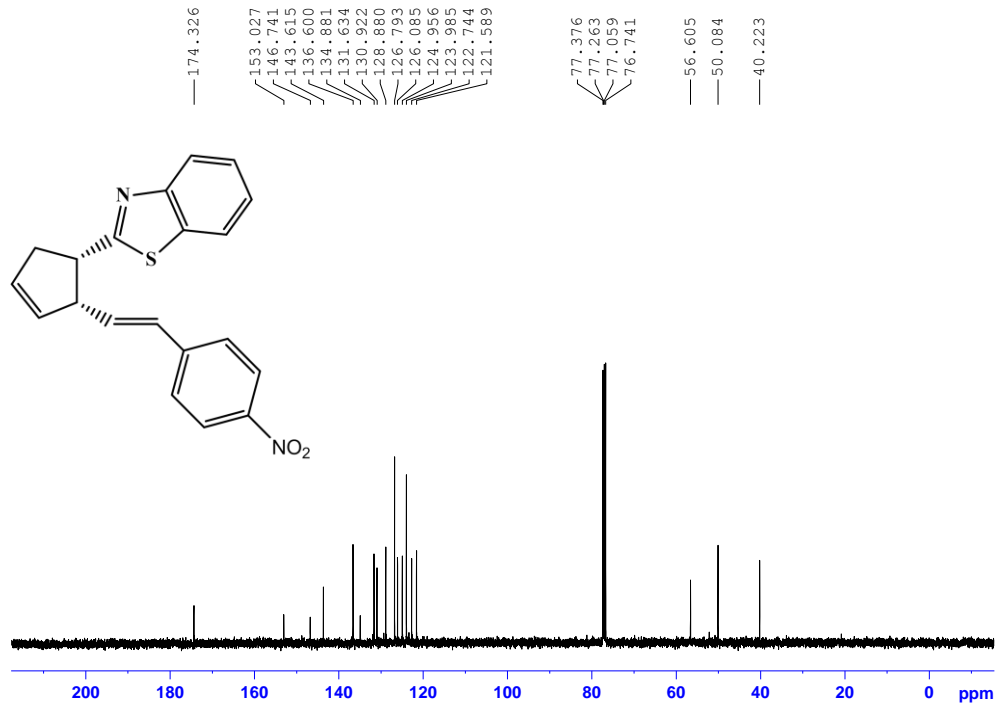
Şekil 27. b. {2-[(*E*)-2-(4-Nitrofenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (**16g**) bileşiğine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



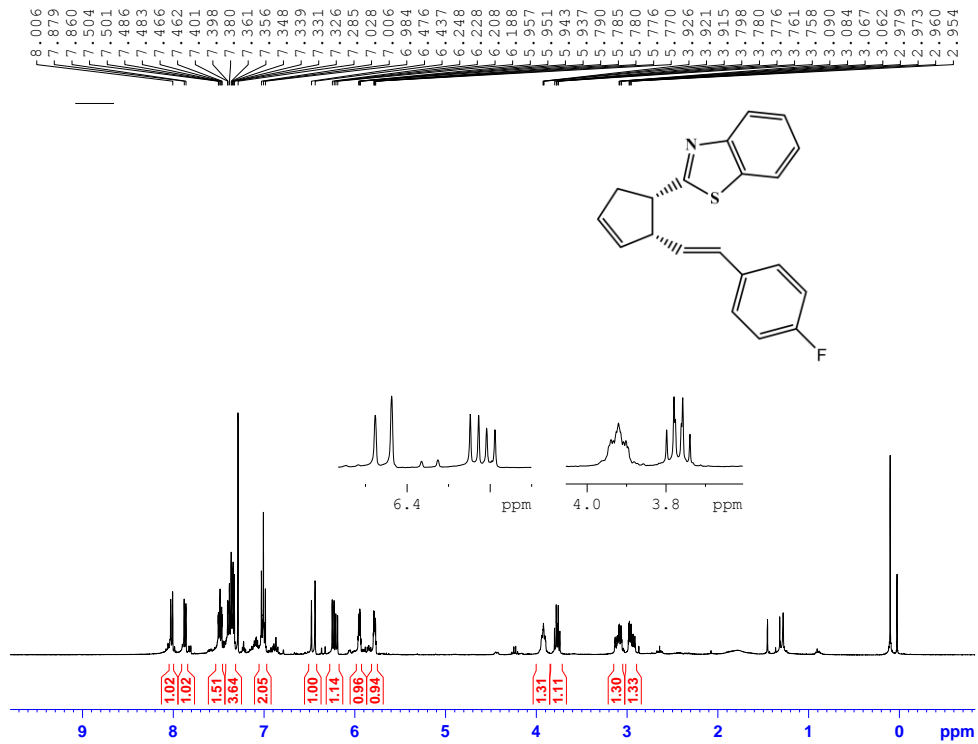
Şekil 27. c. {2-[(*E*)-2-(4-Nitrofenil)vinil]siklopentil}-1,3-benzotiyazol (**16g**) bileşiğine ait IR spektrumu



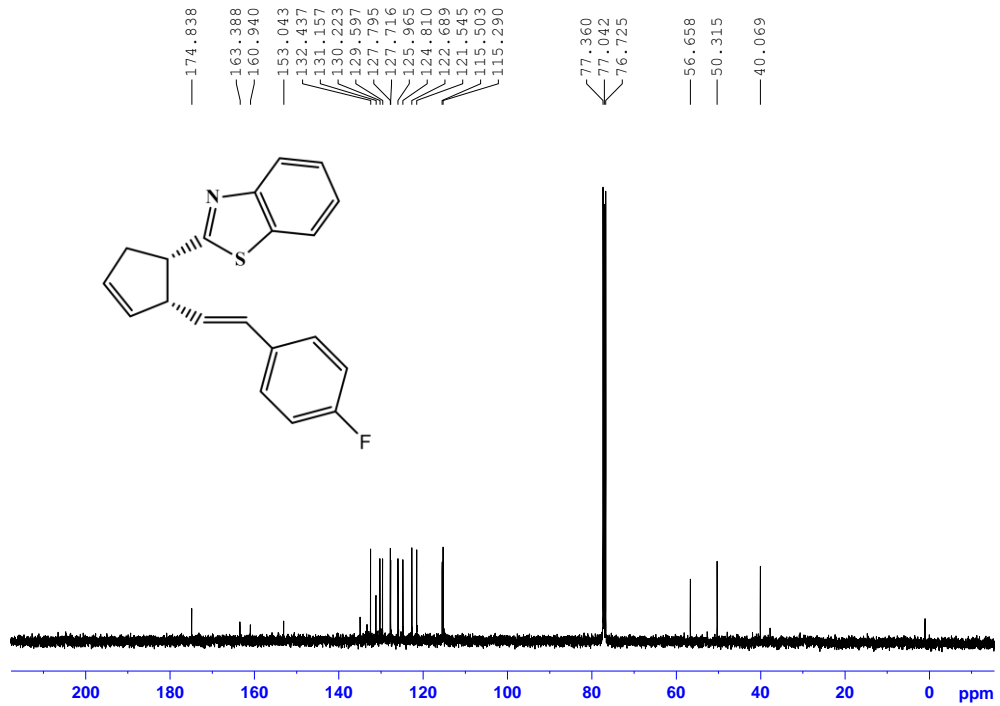
Şekil 28. a. 2-((1*S*,2*S*)-2-(4-Nitrostiril)siklopent-3-enil)benzo[*d*]-tiyazol (**17a**) bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



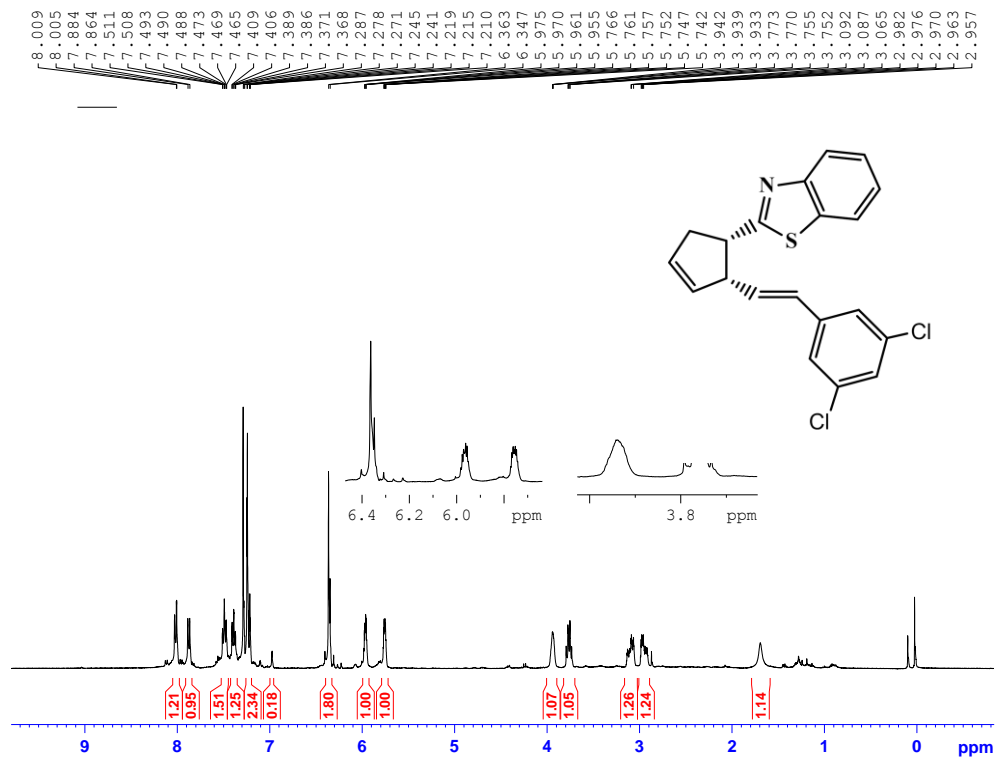
Şekil 28. b. 2-((1*S*,2*S*)-2-(4-Nitrostiril)siklopent-3-enil)benzo[*d*]-tiyazol (17a) bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



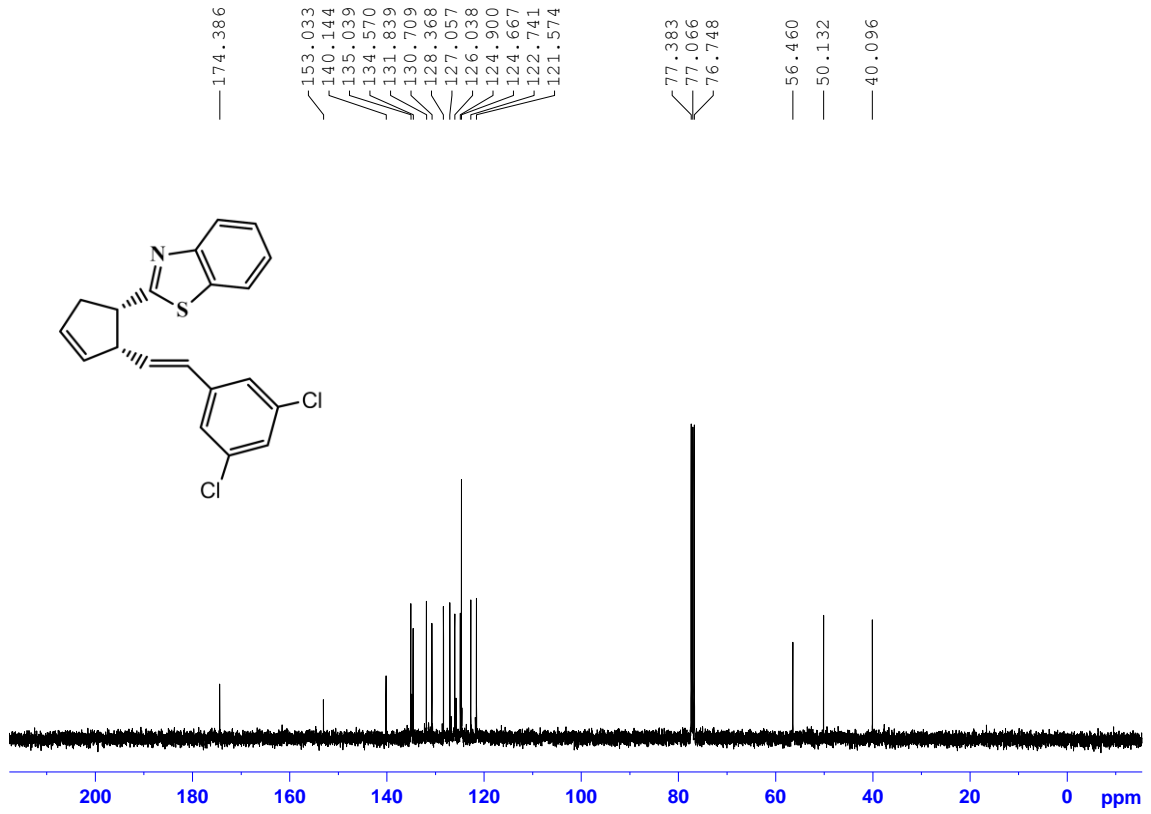
Şekil 29. a. 2-((1*S*,2*S*)-2-((*E*)-4-florostiril)siklopent-3-en-1-il)benzo[*d*]tiyazol (17b) bileşiğine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Şekil 29. b. 2-((1S,2S)-2-((E)-4-florostiril)siklopent-3-en-1-il)benzo[d]tiyazol (17b) bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Şekil 30. a. 2-((1S,2S)-2-(3,5-Diklorostiril)siklopent-3-enil)benzo[d]tiyazol (17c) bileşiğine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



**Şekil 30. b.** 2-((1S,2S)-2-(3,5-Diklorostiril)siklopent-3-enil)benzo[d]-tiyazol (17c) bileşiğine ait  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

**ÖZGEÇMİŞ**

Adı Soyadı: Nuray AKDOĞAN

Doğum Tarihi ve Yeri: 01.12.1987 / Siirt

Medeni Hali: Bekâr

Yabancı Dili: İngilizce

Telefon: 0536 443 13 66

E-mail: nuray\_smile@hotmail.com

**Eğitim**

<b>Derece</b>	<b>Eğitim Birimi</b>	<b>Yılı</b>
Yüksek Lisans	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı	2013
Lisans	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü	2010
Lise	Antalya Lisesi	2004