



**Makale / Research Paper**

**2-Amino-tiyazol Grubu İçeren 5-Florourasil Dimerinin Klik Tepkimesi  
Yoluyla Sentezi**

Gizem ÖZTÜRKOĞLU<sup>1a</sup>, Emriye AY<sup>2b</sup>, Hüseyin ALP<sup>3c</sup>, Kadir AY<sup>1d\*</sup>

<sup>1</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Manisa, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tütün Ekspertiği Yüksekokulu, Tütün Teknolojisi Mühendisliği Bölümü,  
Akhisar, Manisa, TÜRKİYE

<sup>3</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Akhisar Meslek Yüksekokulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri  
Bölümü, Manisa, TÜRKİYE

[kadir.ay@cbu.edu.tr](mailto:kadir.ay@cbu.edu.tr)

**Received/Geliş:** 03.09.2020

**Accepted/Kabul:** 20.11.2020

**Öz:** Kanserin dünyada insan ölümlerinin nedeni olan hastalıkların başında olmasından dolayı, antikanser ya da daha az yan etkili yeni bileşiklerin sentezi oldukça önemlidir. 5-Florourasil (5-FU) kemoterapi için kullanılan bileşiklerin en eskilerinden biridir. Bu çalışmada, potansiyel antikanser özelliklerine sahip 1,2,3-triazol köprüsü içeren bileşik 4, moleküler hibridizasyon yaklaşımı kullanılarak 5-FU ve 2-aminotiyazolün klik tepkimesi yoluyla sentezlendi. Yeni bileğin yapı aydınlatması, FTIR, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F, COSY, HSQC, HMBC ve TOF-MS gibi modern spektroskopik yöntemler kullanılarak gerçekleştirildi.

**Anahtar Kelimeler:** 5-FU; klik tepkimesi; triazol; antikanser; moleküler hibridizasyon.

**Synthesis of 5-Fluorouracil Dimer Containing 2-Amino-thiazole  
Group via Click Reaction**

**Abstract:** Since cancer is one of the leading diseases that cause human deaths in the world, the synthesis of anticancer or new compounds with fewer side effects is important. 5-Fluorouracil (5-FU) is one of the oldest compounds used for chemotherapy. In this study, 1,2,3-triazole bridge containing compound 4, which could have potential anticancer properties, was synthesized via the click reaction from the 5-FU and 2-aminothiazole using the molecular hybridization approach. The structural elucidation of the new compound was carried out using modern spectroscopic methods such as FTIR, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F, COSY, HSQC, HMBC and TOF-MS.

**Keywords:** 5-FU; click reaction; triazole; anticancer; molecular hybridization.

**1. Giriş**

Kanser, DNA hasarı sonucu oluşan anormal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyüdüğünde, vücudun hemen hemen her organında veya dokusunda başlayabilen, vücudun bitişik kısımlarını istila etmek ve/veya diğer organlara yayılmak için olağan sınırlarının ötesine geçerek başlayabilen büyük bir hastalık grubudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2018 verilerine göre[1], akciğer, meme[2], mide, kolorektal, deri ve prostat gibi kanser türleri dünya çapında tahmini 9,6 milyon insanın ölümüne neden olduğunu göstermektedir[1].

Günümüzde kanser tedavisinde çok sayıda kemoterapötik ajan bulunmakla birlikte, kullanılan etkili ve en eski ilaçlardan biri 5-florourasil (5-FU) molekülüdür. Mide, pankreas, barsak, meme, boyun, baş, yumurtalık, idrar kesesi prostat gibi katı malignan tümörlerin tedavisinde kullanılan düşük

*Bu makaleye atıf yapmak için*

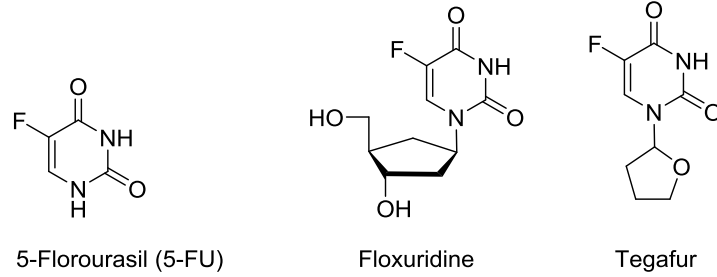
Öztürkoğlu, G., Ay, E., Alp, H., Ay, K., "2-Amino-tiyazol Grubu İçeren 5-Florourasil Dimerinin Klik Tepkimesi Yoluyla Sentezi" El-Cezeri Fen ve Mühendislik Dergisi 2021, 8(1); 315-332.

*How to cite this article*

Öztürkoğlu, G., Ay, E., Alp, H., Ay, K., "Synthesis of 5-Fluorouracil Dimer Containing 2-Amino-thiazole Group via Click Reaction" El-Cezeri Journal of Science and Engineering, 2021, 8(1); 315-332.

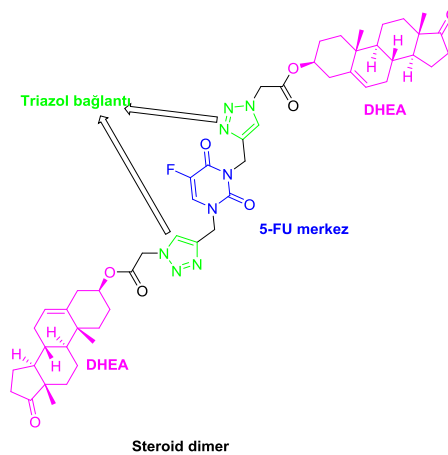
ORCID ID: <sup>a</sup>0000-0002-6714-2228, <sup>b</sup>0000-0003-4611-7530, <sup>c</sup>0000-0003-2524-2375, <sup>d</sup>0000-0003-0197-2779

molekül ağırlıklı ilaç olan 5-FU, DNA replikasyonun temeli olan pirimidin timidinin sentezini engelleyen timidilat sentaz inhibitörü olarak etkiyen bir spesifik bir antimetabolittir[3, 4]. 5-FU'in ilk olarak 1957 yılında sentezlendiğinden beri daha etkili ve çok daha az toksik olan çok sayıda 5-FU türevleri geliştirmeye çalışılmıştır[3, 5]. İki tipik 5-FU türevi örneği olan floxuridine ve tegafur düşük toksiklik ve yüksek kimyasal törepatik indekse sahip olmasından dolayı klinik olarak geniş miktarda kullanılmaktadır(Şekil 1).



Şekil 1. 5-FU türevi floxuridine ve tegafurun yapısı

Moleküler hibridizasyon, yeni molekülü oluşturan ana ilaçlarla karşılaştırıldığında geliştirilmiş afinite ve etkinlik ile yeni bir melez bileşik üretmek için farklı biyoaktif maddelerin farmakoforik parçalarının kombinasyonuna dayanan ilaç tasarımı ve geliştirilmesinde kullanılan bir kavramdır. İlaç keşif süreçlerinde ortaya konulan moleküler hibridizasyon kavramı son zamanlarda artan bir ilgi kazanmıştır[6-8]. İki aktif farmakoforu birleştirmek için kullanılan etkili ve kolay yöntemlerden birisi, 1,2,3-triazol köprüsü bağlayıcı olarak yapılan klik tepkimesidir[9]. Bakır katalizli 1,3-dipolar siklo katılma reaksiyonu (CuAAC) olarak da bilinen “klik reaksiyonu” sayesinde azit ve alkin türevlerinden kolayca sentezlenen 1,2,3-triazoller, tıbbi kimyadan malzeme kimyasına kadar geniş bir aralıkta yaygın kullanım alanı bulmaktadır [10-14]. 1,2,3-Triazol halkası asidik/bazik hidrolize, yükseltgenme/indirgenme koşullarına karşı kararlıdır, yüksek aromatik kararlılığa sahiptir, metabolik bozunmaya karşı da dirençlidir. Ayrıca peptitlerin amit kısımlarının klasik olmayan biyoizosteri olmasından dolayı ilaç kimyasında farmakofor grup olarak da kullanılmaktadır [9, 12]. Klik tepkimesiyle kolaylıkla sentezi yapılabilen 1,2,3-triazol ve türevlerinin antitüberküloz [15, 16], antifungal [17, 18], antiviral [19], anti-HIV [20], antibakteriyel [21, 22] ve antikanser [23, 24], karbonik anhidraz[25] gibi aktiviteleri biyolojik çeşitliliği nedeniyle büyük ilgi görmektedir.

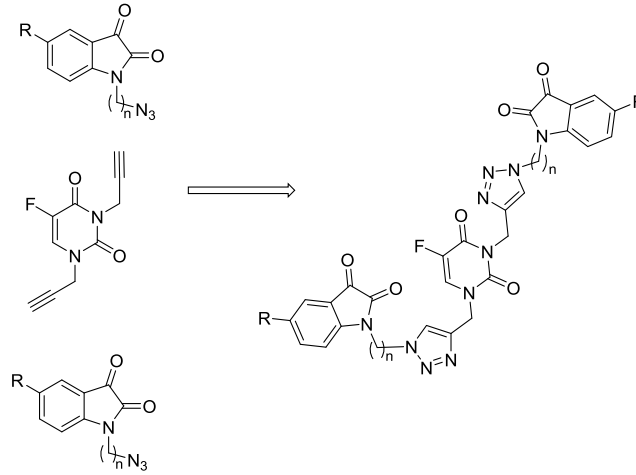


Şekil 2. 5-FU türevi steroid dimer

Antikanser aktivite için tasarlanmış 5-FU'in moleküler hibridizasyon yaklaşımıyla sentezlenmiş bir steroid dimeri Yu ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (Şekil 2)[6]. Bu dimer, adrenal korteks tarafından salgılanan endojen steroid olan, dehidroepiandrosteron (DHEA) *in vitro* ve *in vivo* insan

kanser hücrelerinin çoğalmasını engeller. Bu yeni steroid temelli potansiyel antikanser ajanlardan isatin türevi olan bileşiğin yüksek aktiviteye sahip olduğu raporlanmıştır[6].

Yukarıdaki stereoid dimerine benzer şekilde tasarlanmış, isatin türevi urasil ve 5-FU türevi içeren başka bir çalışmada ise iki isatin türevinin karaciğer kanser hücresi olan HeLa hücre hattına karşı yüksek aktiviteye sahip olduğu raporlanmıştır (Şekil 3) [26]. Her iki çalışmada da 5-FU'in proparjil bromür ile uç alkin dimerleri sentezlendikten sonra, hibritleşmede kullanılacak molekülün azit türevi ile CuAAC tepkimesi yoluyla (klik tepkimesi) elde edilmiştir[6, 26].



Şekil 3. İsatın Türevi Dimerin sentez şeması

Tipik bir heterosiklik amin olan 2-aminotiyazol, kükürt içeren ilaçlar dahil, biositler, fungusitler, boyalar ve kimyasal tepkime hızlandırıcılar ve antibiyotiklerin sentezinde ara ürün olarak çoğu bileşiğin sentezi için başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır. Biyolojik sistemlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmasından dolayı bu bileşiklerin türevleri farmakologların dikkatini çekmektedir [27]. Örneğin, çoğu makalede bu bileşiklerin antimikrobiyal [28, 29], antifungal ve antiinflammatuvar[30] aktivite, anestezi aktivite[31], antikanser özellikleri [32, 33] sergilediği de görülmektedir.

Bu çalışmada, biyolojik aktivitesi bilinen “2-aminotiyazol ve 5-FU”, farmakor grubunu içeren bileşikler, CuAAC klik tepkimesi yardımıyla dimer şeklinde birbirine bağlanarak 1,2,3-triazol köprülü hibrit bir molekül elde edildi. Moleküler hibritleşme yaklaşımı ile sentezlenen bu molekülün yapı tayinleri için FTIR, NMR, kütle spektroskopisi gibi modern yöntemler kullanıldı.

## 2. Materyal ve Metot

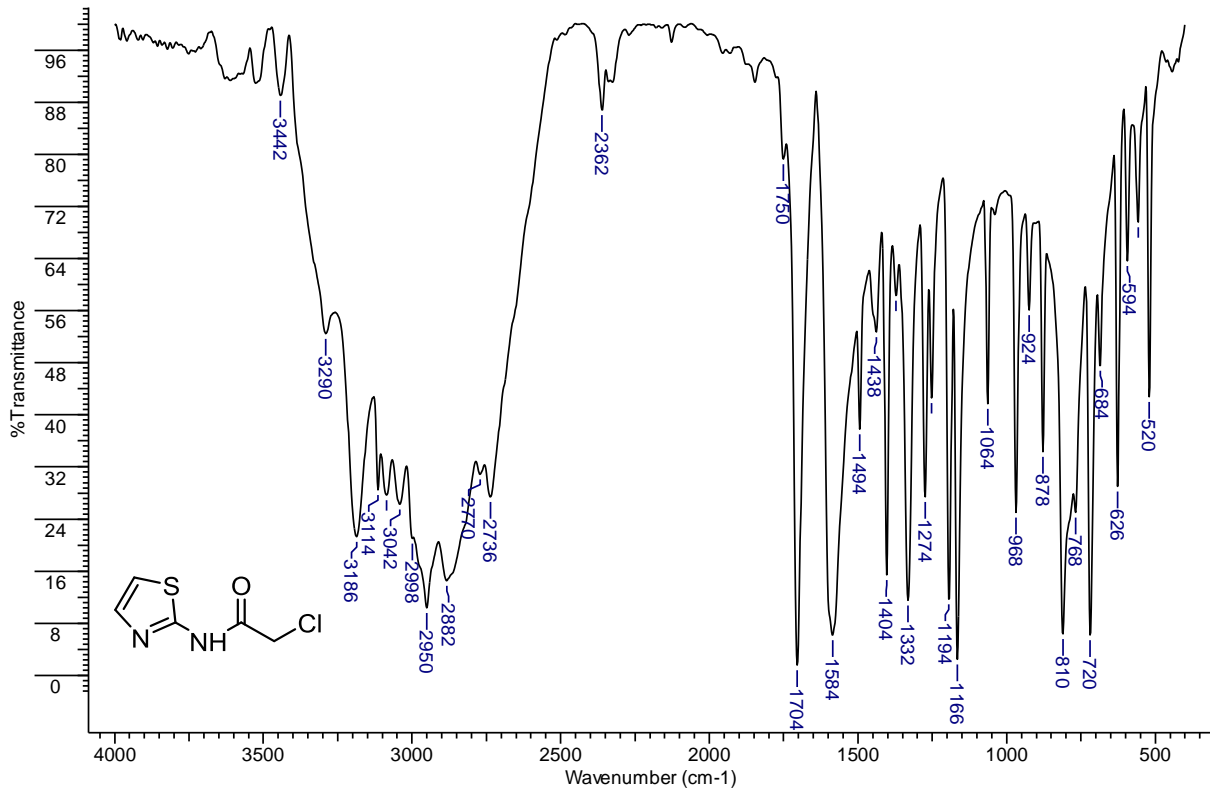
### 2.1. Uygulanan Teknikler

Düzeltilmemiş erime noktaları, BI 9200 Branstead Electrothermal cihazı kullanılarak açık kapiler tüpte ölçüldü. FTIR spektrumları, Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR cihazı KBr disk yöntemi kullanılarak geçirgenlikleri kaydedildi. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz), <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz) ve <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz) spektrumları, Varian AS 400 cihazıyla DMSO-*d*<sub>6</sub> çözücülerinde kaydedildi. Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumları, Jet Stream ESI kaynağı olan Agilent 6230 TOF-MS cihazı yardımıyla pozitif iyon modunda kaydedildi. İnce tabaka kromatografisi (i.t.k) için silika jel dolgu maddesi kaplı alüminyum tabakalar (Merck 5554) kullanılırken kullanıldı. İ.t.k. üzerindeki yürüyen

bileşiklere ait noktalar, tabakalara belirteç olarak %20'lik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisi püskürtülüp yaklaşık 120 °C'de ısıtılmaları suretiyle belirlendi. Ayrıca, i.t.k. da UV aktif bileşenler, UV lamba (254 nm) aracılığı ile gözlemlendi. Başlangıç maddeleri, çözücü ve diğer kimyasallar; Merck, Alfa Aesar ve Sigma-Aldrich markalarından sağlanmış olup, aseton, toluen (Tol), hekzan, etilasetat (EtOAc), metanol (MeOH), diklorometan (DCM), dimetil formamit (DMF) gibi teknik (endüstriyel) saflıkta temin edilen çözücüler damıtılarak saflaştırıldı. Gerek yüksek saflıktaki gerekse teknikten damıtılmış çözücüler, kullanılmadan önce 3 Å veya 4 Å tipteki moleküler elekler ile kurutuldu.

### 2.1.1. 2-Kloro-*N*-2-(1,3-tiyazol-2-il)asetamit (1) Sentezi

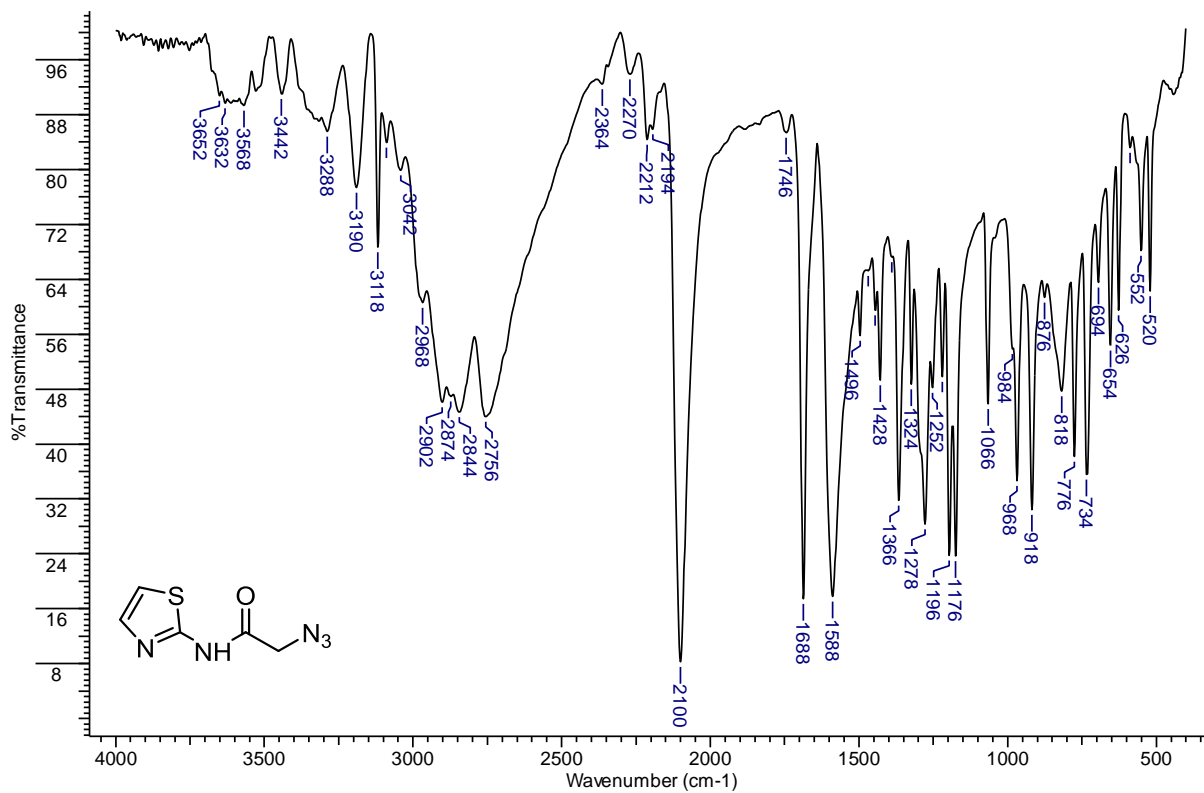
Guo ve arkadaşları tarafından verilen yöntemle yapıldı[34]. Krem renkli, parlak katı 2-kloro-*N*-2-(1,3-tiyazol-2-il)asetamit (1), verim %67, e.n. 173 °C; lit.[35]verim %51 e.n. 161-162 °C. IR cm<sup>-1</sup> (KBr disk içinde, Şekil 4); 3442 (N-H), 2882 ve 2950 (C-H), 1704 (C=O), 720 (C-Cl).



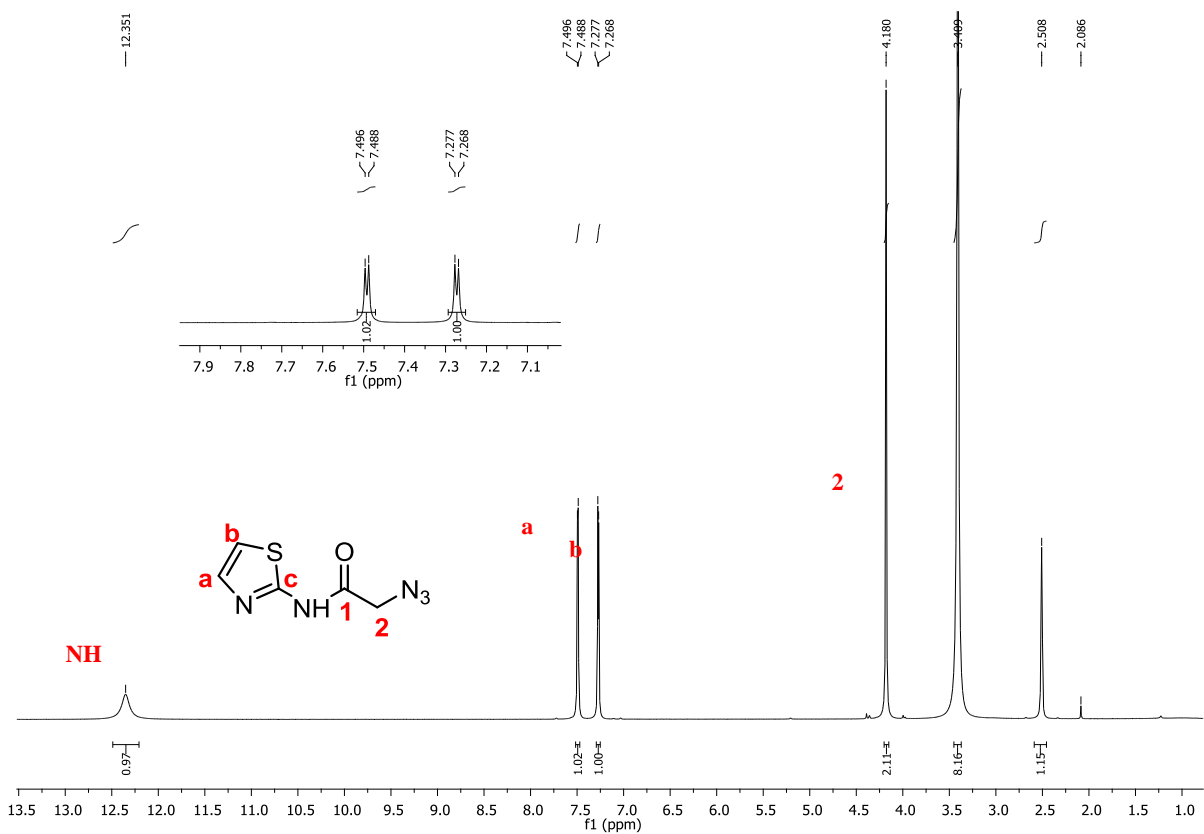
Şekil 4. Bileşik 1'in KBr disk içindeki FTIR spektrumu

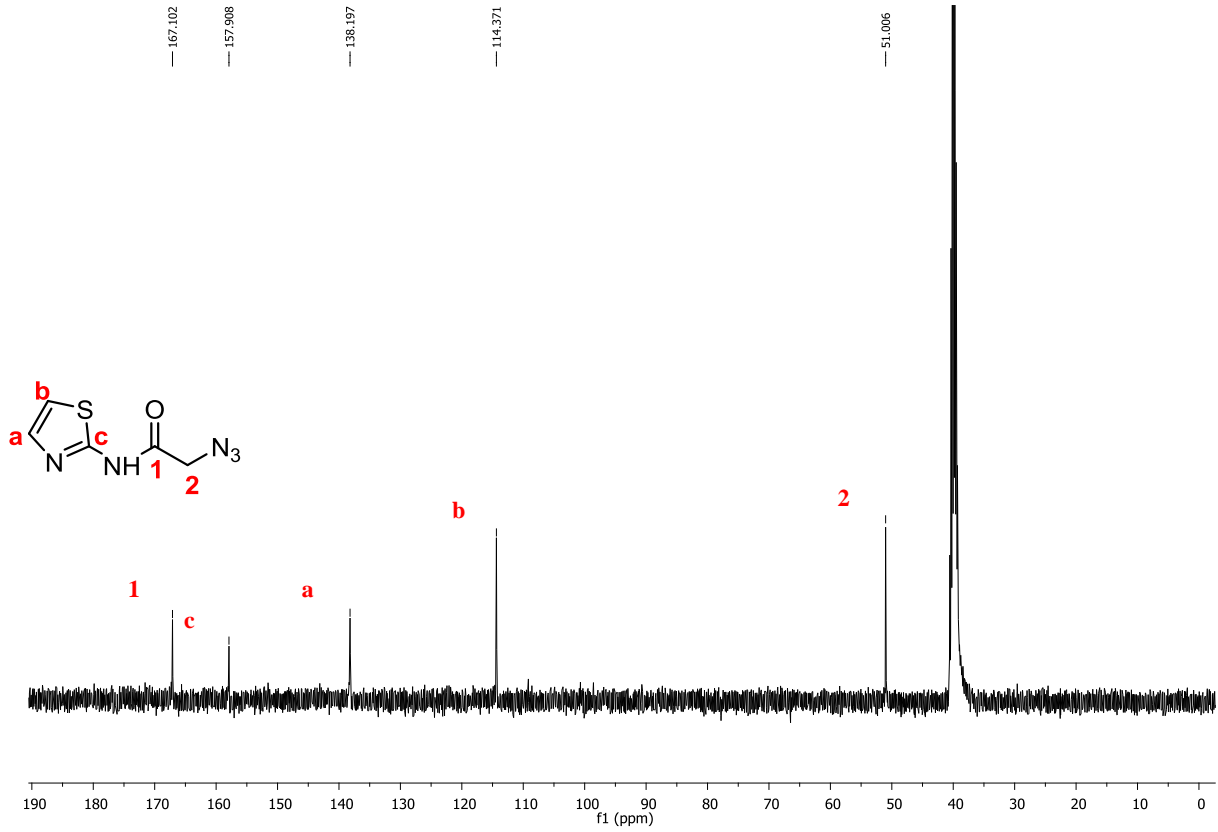
### 2.1.2. 2-Azido-*N*-2-(1,3-tiyazol-2-il)Asetamit (2) Sentezi

0,200 gr (0,01132 mol) 2-kloro-*N*-tiyazolasetamitin (1) 100 mL aseton içindeki çözeltisine, 1,482 gr NaN<sub>3</sub> in (0,0227 mol) 20 mL saf sudaki çözeltisi eklendi. Oluşan çözeltiye katalitik miktarda KI eklendikten sonra, 65°C'de 6 saat karıştırıldı, tepkime i.t.k. (DCM:EtOAc, 4:1) ile kontrol edilerek bitirildi. Oda sıcaklığına kadar soğutularak oluşan katı süzüldü, saf su ile yıkandı ve oda sıcaklığında açık havada kurumaya bırakıldı. 1,7339 gr beyaz renkli saf katı (2) elde edildi. Verim %85, e.n. 163,0-163,5 °C. IR cm<sup>-1</sup> (KBr disk içinde, Şekil 5); 2100 (-N<sub>3</sub>), 1688 (C=O). <sup>1</sup>H NMR spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz, Şekil 6), δ= 12,35 (bs, 2×NH), 7,49 (d, 1H, J<sub>a,b</sub>~3,6 Hz, H<sub>a</sub>), 7,27 (d, 2H, 2×H<sub>b</sub>), 4,18 (s, 2H, J<sub>CH2</sub>= 0 Hz, CH<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz, Şekil 7), δ= 167,1 (C=O), 157,9 (C-c), 138,2 (C-a), 114,4 (C-b), 51,0 (CH<sub>2</sub>) ppm. LC-MS m/z (ESI) (Şekil 9): C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>5</sub>OS [M+H] için hesaplanan 184,0293, bulunan 184,0274.

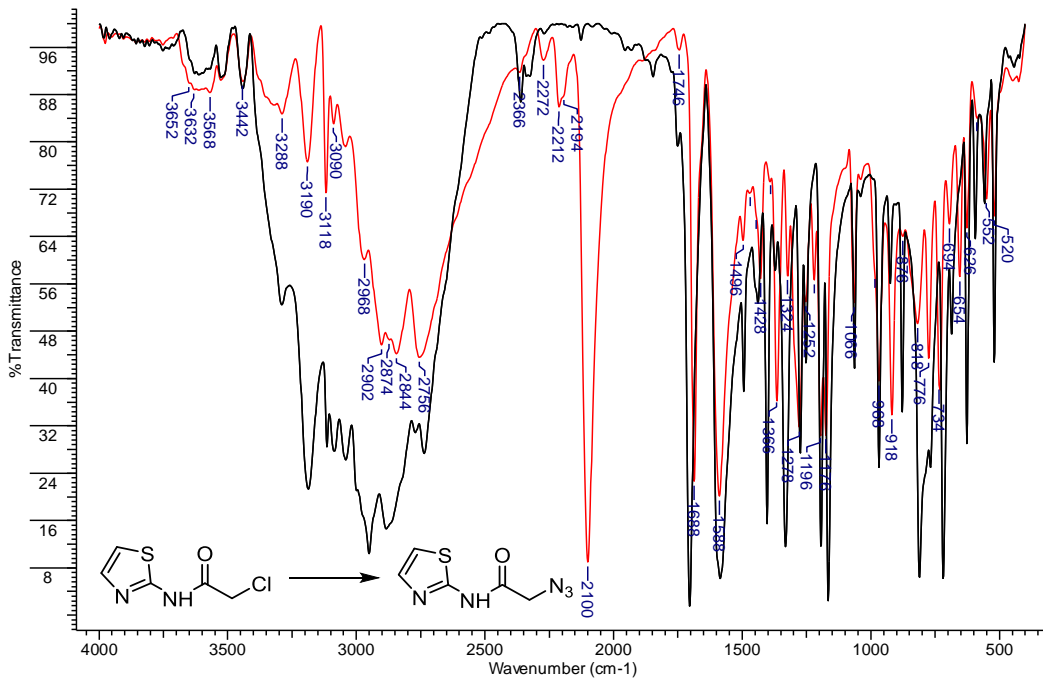


Şekil 5. Bileşik 2'nin KBr disk içindeki FTIR spektrumu

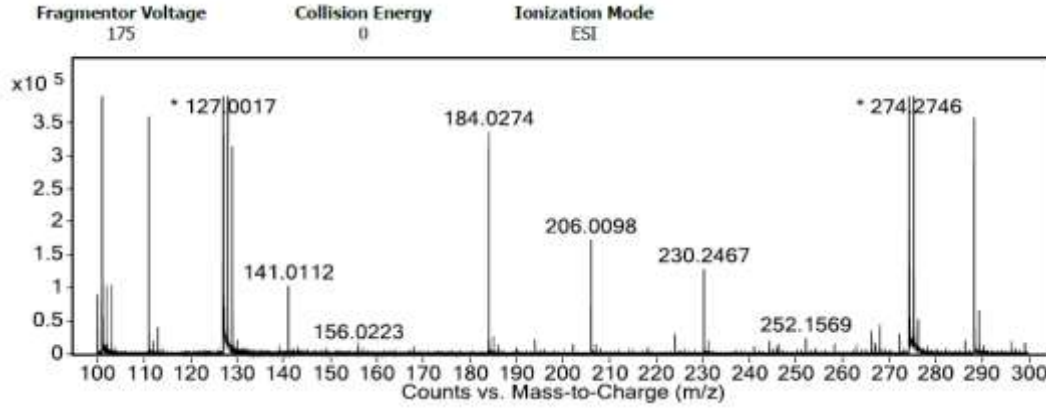
Şekil 6. Bileşik 2'nin DMSO-*d*<sub>6</sub> içindeki <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) spektrumu



Şekil 7. Bileşik 2'nin DMSO-*d*<sub>6</sub> içindeki <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) spektrumu



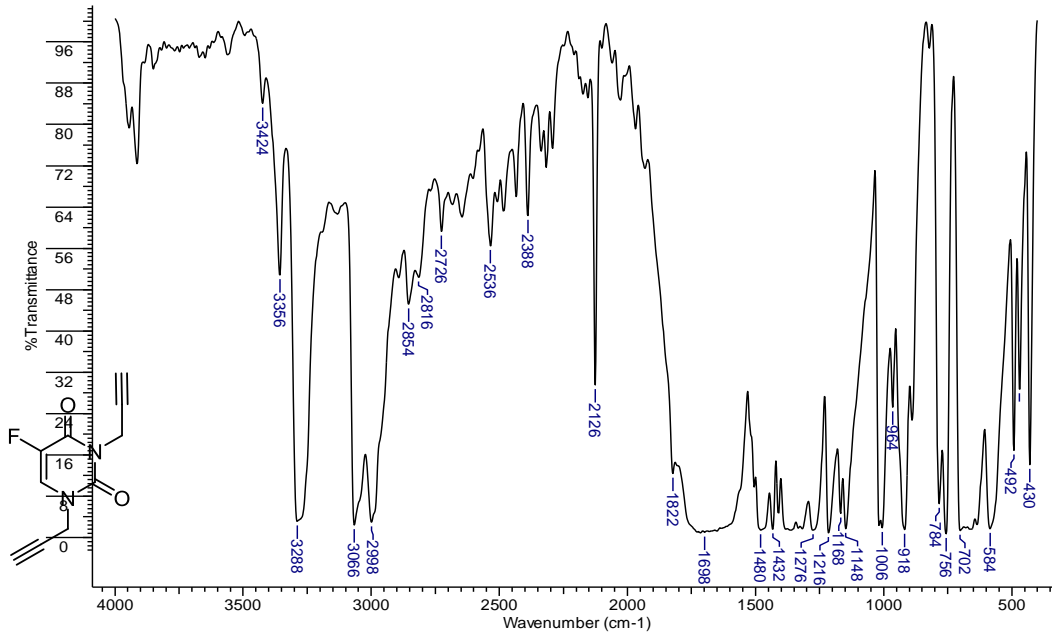
Şekil 8. Bileşik 1 ve 2 ye ait KBr disk içindeki örtüşürülmüş FTIR spektrumları



Şekil 9. Bileşik 2'nin TOF-MS spektrumu

### 2.1.3. 5-Floro-1,3-di(prop-2-in-1-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-dion (3) Sentezi

Yu ve arkadaşları tarafından raporlanan yöntemle göre 5-FU ve proparjil bromürden elde edildi[6]. Beyaz renkli katı bileşik 3, lit.[6] verim %51 bulunan %46; lit.[6] e.n. 96-98, bulunan 96-97 °C. IR  $\text{cm}^{-1}$  (KBr disk içinde, Şekil 10); 3288 ( $\equiv\text{C-H}$ ), 2126 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 2816 ve 2854 ( $\text{C-H}$ ), 1698 ve 1822 ( $\text{C=O}$ ).

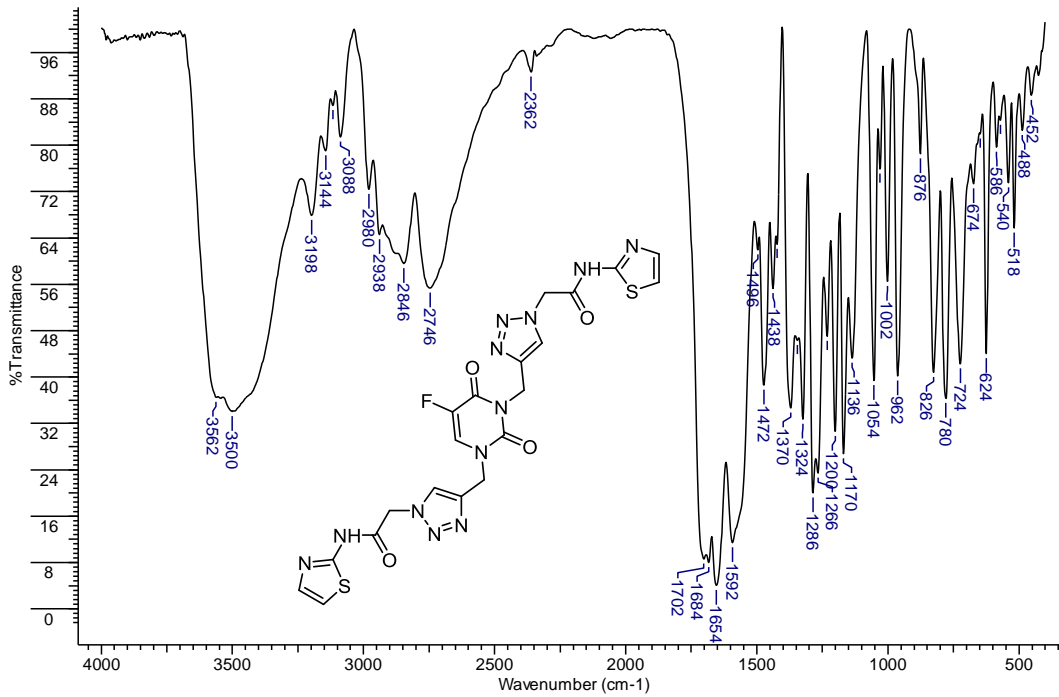


Şekil 10. Bileşik 3'nin KBr disk içindeki FTIR spektrumu

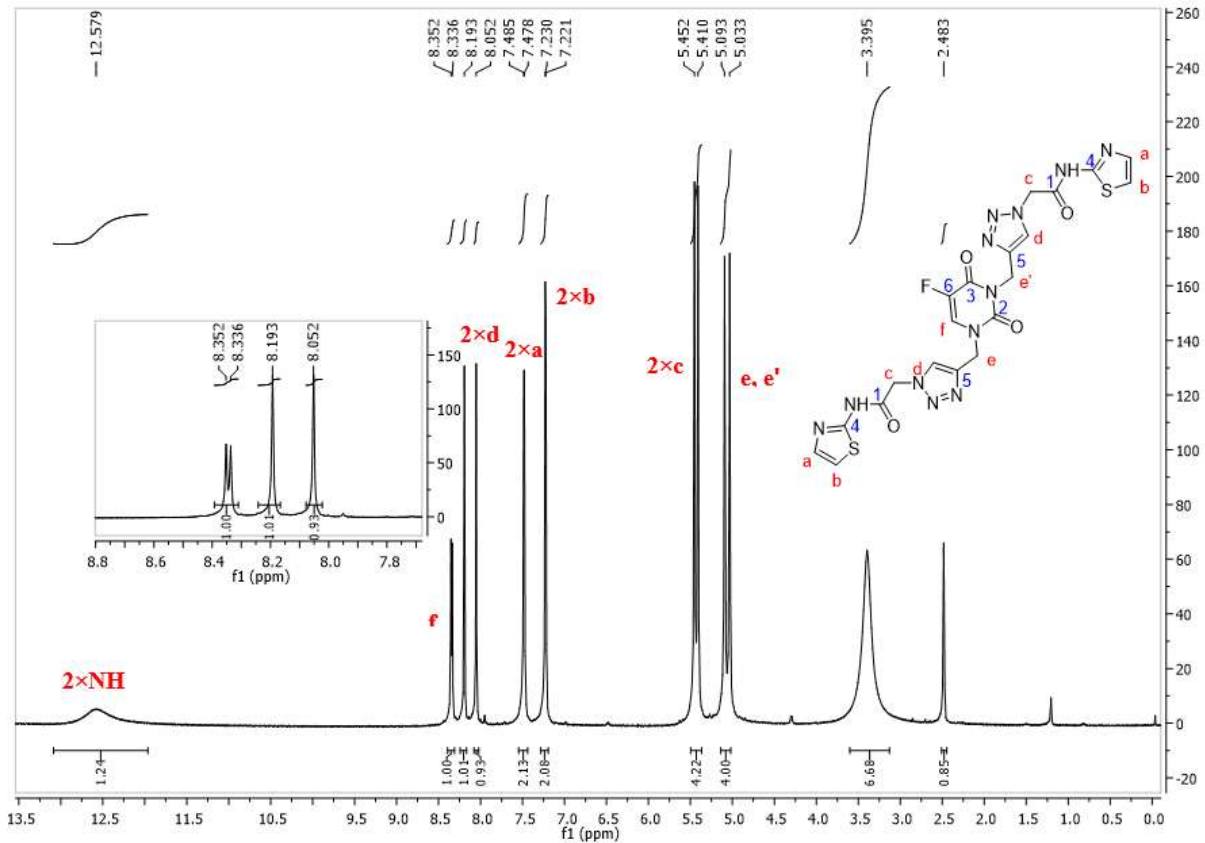
### 2.1.4. 2,2'-(((5-floro-2,4-dioksopirimidin-1,3(2H,4H)-diil)bis(metilen))bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil))bis(N-(1,3-tiyazol-2-il)asetamit) (4) Sentezi

0,178 gr (0,00097 mol) bileşik 2 ve 0,100 gr (0,00049 mol) bileşik 3 ün 6,75 mL DMF-0,75 mL saf su içindeki çözeltisine, 0,0243 gr (0,00015 mol)  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  ve 0,0594 gr (0,0003 mol) sodyum askorbat ( $\text{C}_6\text{H}_7\text{NaO}_6$ ) eklenerek 55 °C'de 5 saat ısıtılarak karıştırıldı. Tepkimenin ilerleyişi i.t.k. (Tol:MeOH, 4:1) ile kontrol edildi.

Tepkime karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve oluşan katı süzüldü, saf su ile yıkandı ve oda sıcaklığında açık havada kurutuldu. Elde edilen ürün kaynar sıcak sudan kristallendirilerek saflaştırıldı. 0,278 gr beyaz renkli katı ürün (4) elde edildi. Verim %50, e.n. 270 °C, 271-272 °C de bozundu.



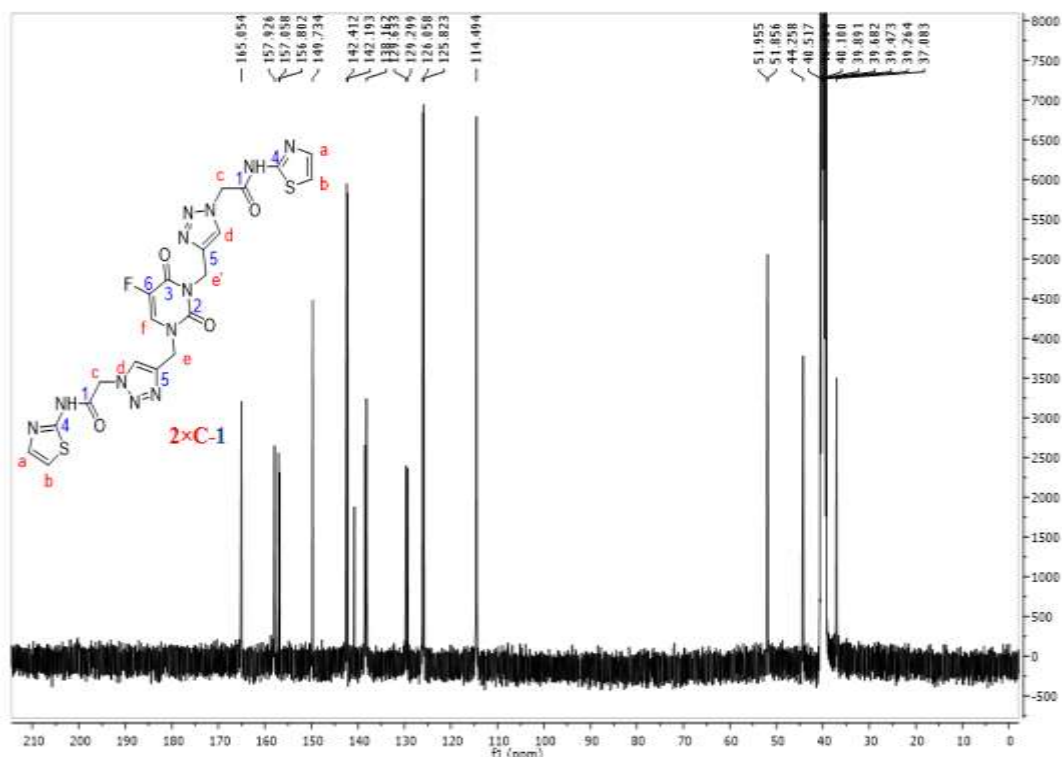
Şekil 11. Bileşik 4'ün KBr disk içindeki FTIR spektrumu



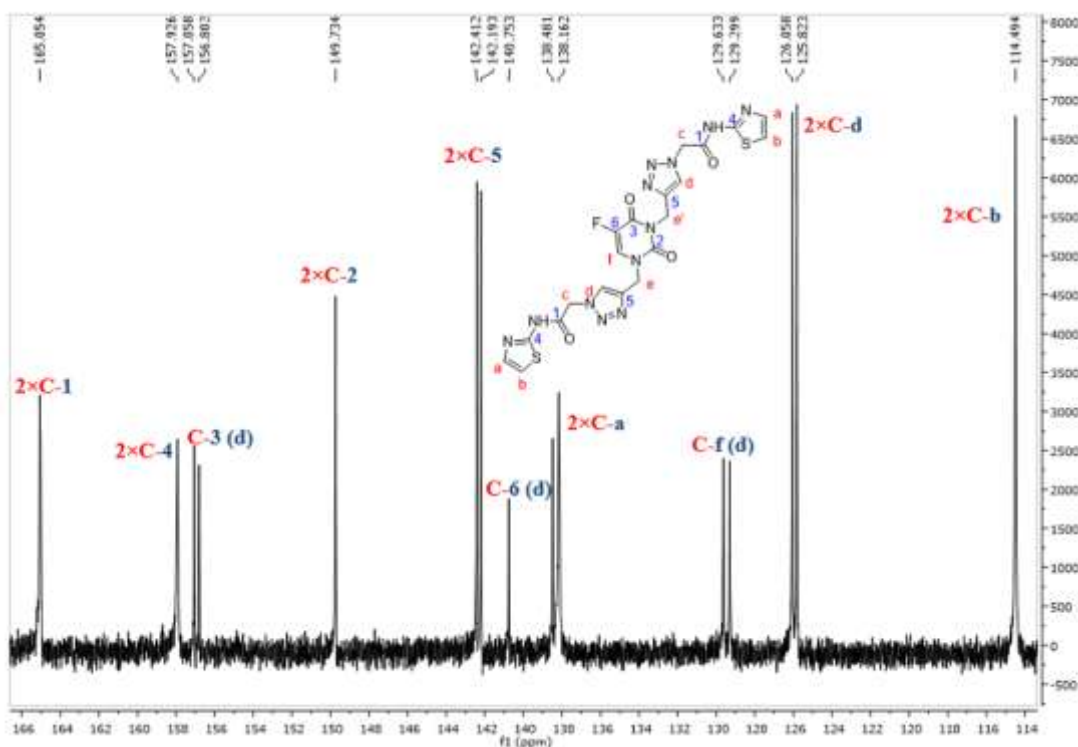
Şekil 12. Bileşik 4'ün DMSO-*d*<sub>6</sub> içindeki <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) spektrumu



IR  $\text{cm}^{-1}$  (KBr disk içinde, Şekil 11); 3500-3562 (N-H), 1654-1702 (C=O), 3198-3144 (C=C), 2980-2938 (C-H alifatik).  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, Şekil 12),  $\delta$ = 12,58 (bs,  $2\times\text{NH}$ ), 8,34 (1H, d, 1H,  $J_{f,F} = 6,4$  Hz,  $H_f$ ), 8,19 ve 8,05 (s,  $2\times\text{H}$ ,  $2\times\text{triazol-H}_d$ ), 7,48 (d, 2H,  $J_{a,b}\sim 3,6$  Hz,  $2\times\text{H}_a$ ), 7,23 (d, 2H,  $2\times\text{H}_b$ ), 5,43 (d, 4H,  $J_{\text{CH}_2\text{c}} = 16,8$  Hz,  $2\times\text{CH}_2\text{-c}$ ), 5,09 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-e}$ ), 5,03 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-e}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (DMSO- $d_6$ , 100 MHz, Şekil 13-15),

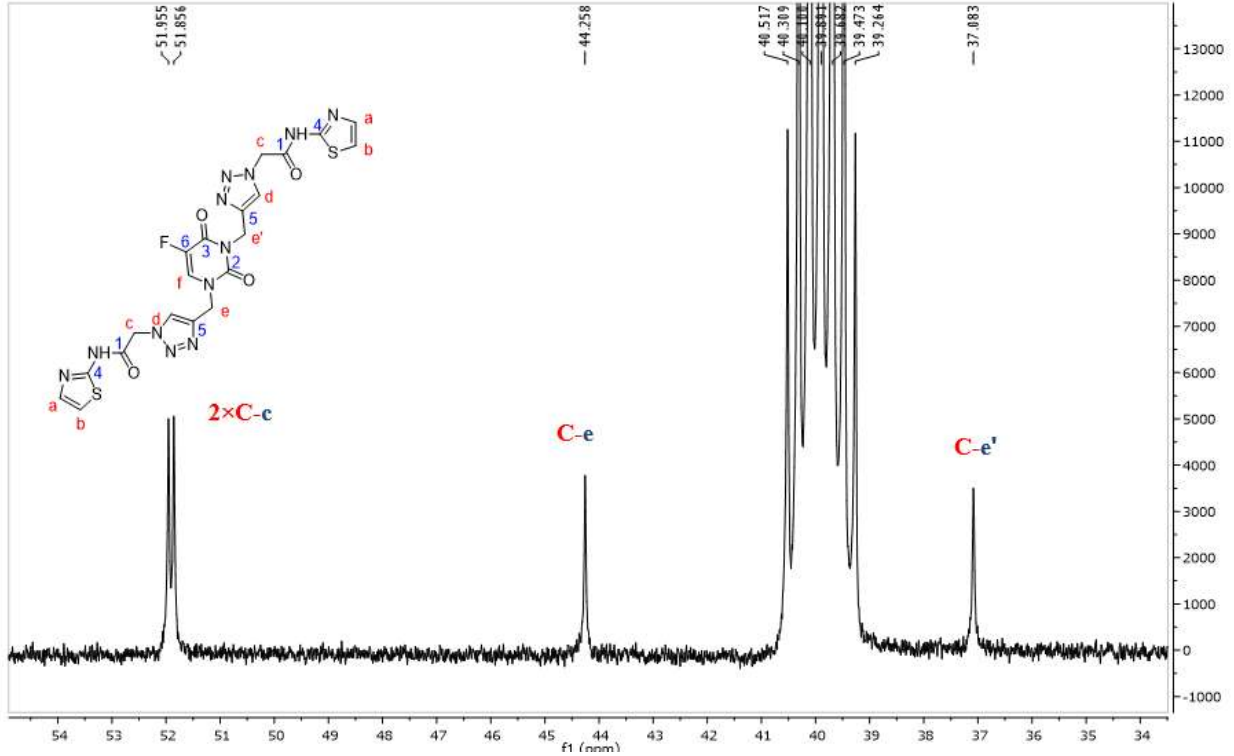


Şekil 13. Bileşik 4'ün DMSO- $d_6$  içindeki  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) spektrumu

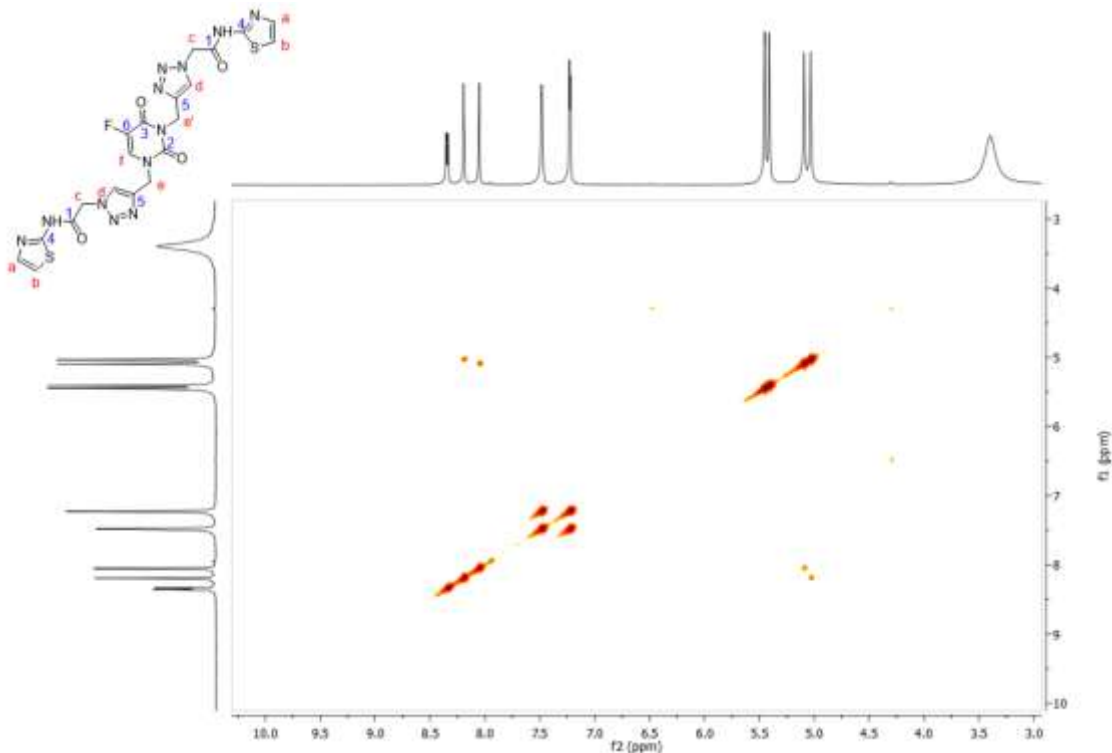


Şekil 14. Bileşik 4'ün DMSO- $d_6$  içindeki  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) spektrumunun genişletilmiş hali

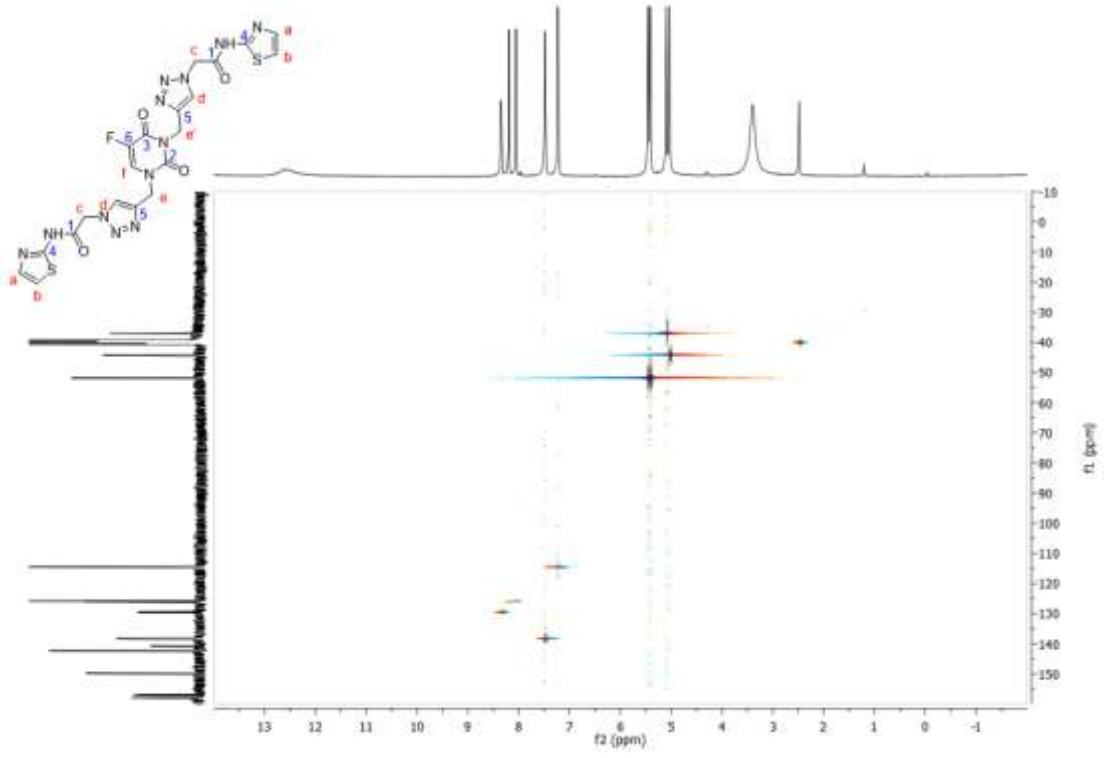
$\delta = 165,1$  (C-1 ya da C=O),  $157,9$  ( $2 \times \text{C-4}$ ),  $156,9$  (d,  $J_{\text{F-C3}} = 25,6$  Hz, C-3 ya da C=O),  $149,7$  ( $2 \times \text{C-2}$ ),  $142,4$  ve  $142,2$  ( $2 \times \text{C-5}$ ),  $139,6$  (d,  $J_{\text{F-C6}} = 227,2$  Hz, C-6),  $138,2$  ( $2 \times \text{C-a}$ ),  $129,5$  (d,  $J_{\text{F-Cf}} = 33,4$  Hz, C-f),  $126,1$  ve  $125,8$  ( $2 \times \text{C-d}$ ),  $114,5$  ( $2 \times \text{C-b}$ ),  $52,0$  ve  $51,9$  ( $2 \times \text{C-c}$ ),  $44,3$  (C-e),  $37,1$  (C-e') ppm. Ayrıca, H ve C atomları arasındaki etkileşimleri görmek için COSY (Şekil 16), HSQC (Şekil 17), HMBC (Şekil 18-19) 2-boyutlu NMR çalışmaları da yapıldı.  $^{19}\text{F}$  NMR spektrumu (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, Şekil 20),  $\delta = -167,3$  (1F, d,  $J_{\text{F,Hf}} = 6,4$  Hz) ppm. LC-MS m/z (ESI) (Şekil 21):  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_{12}\text{O}_4\text{S}_2$  [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan 573,0999, bulunan 573,0915.



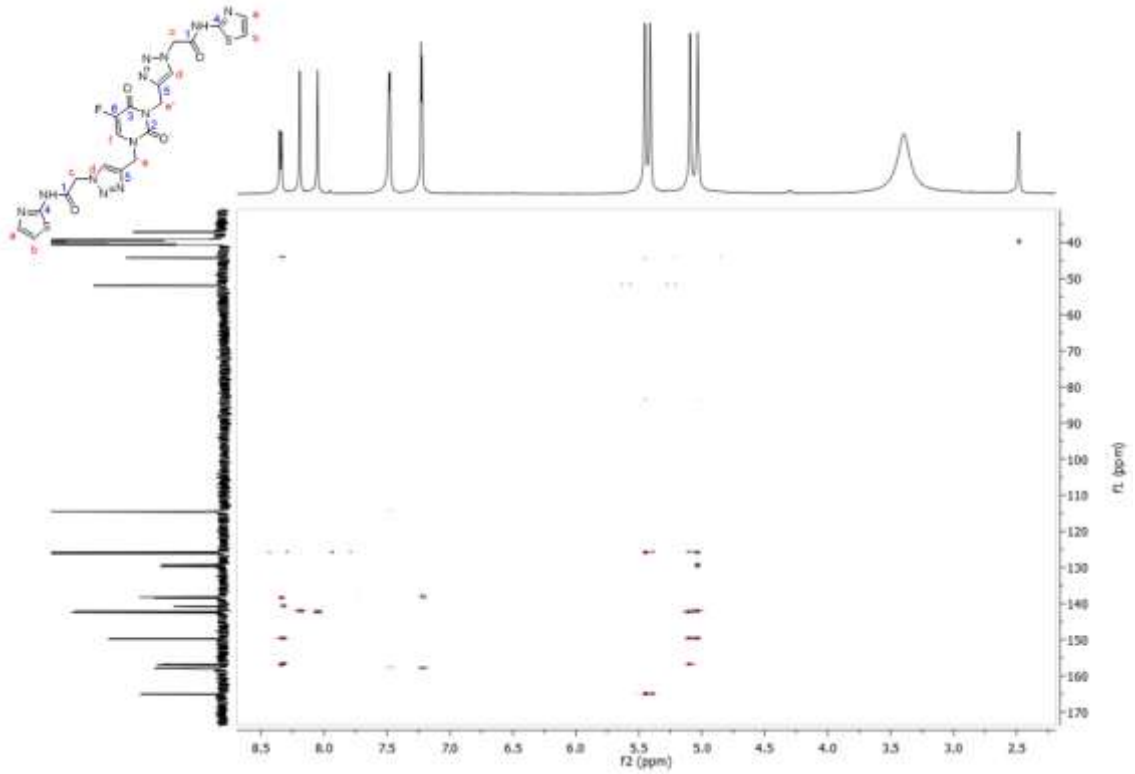
Şekil 15. Bileşik 4'ün DMSO-*d*<sub>6</sub> içindeki  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) spektrumunun genişletilmiş hali



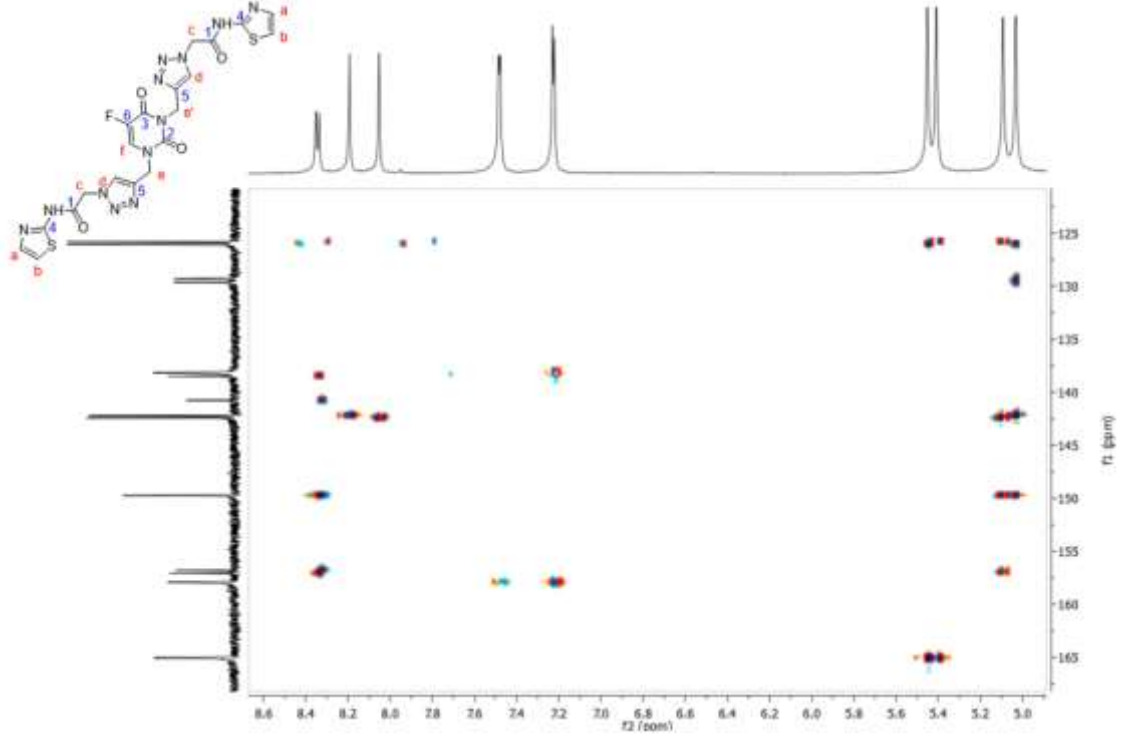
Şekil 16. Bileşik 4'ün DMSO-*d*<sub>6</sub> içindeki COSY spektrumu



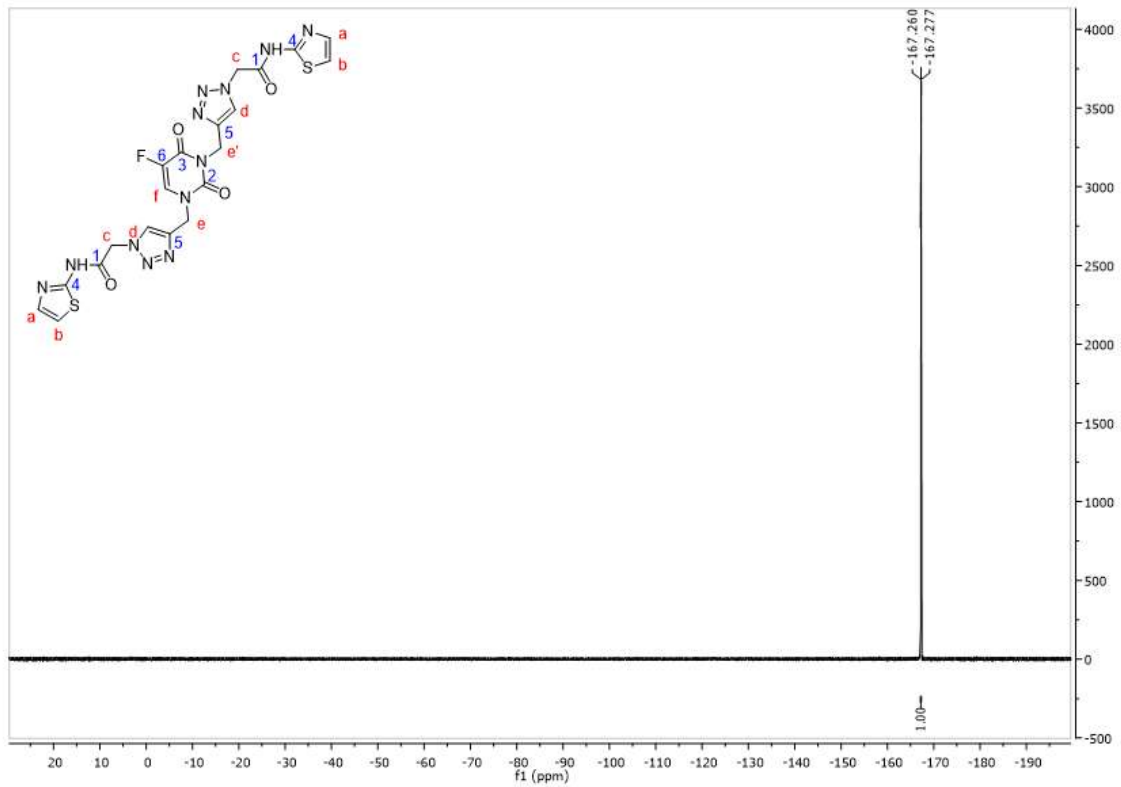
Şekil 17. Bileşik 4'ün DMSO-*d*<sub>6</sub> içindeki HSQC spektrumu



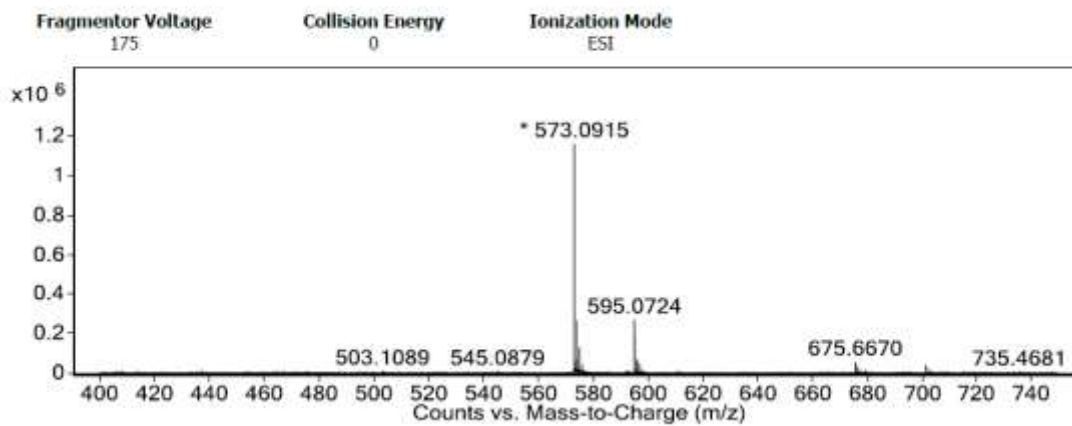
Şekil 18. Bileşik 4'ün DMSO-*d*<sub>6</sub> içindeki HMBC spektrumu



Şekil 19. Bileşik 4'ün DMSO-*d*6 içindeki HMBC spektrumunun genişletilmiş hali



Şekil 20. Bileşik 4'ün DMSO-*d*6 içindeki  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz) spektrumu



Şekil 21. Bileşik 4'ün TOF-MS spektrumu

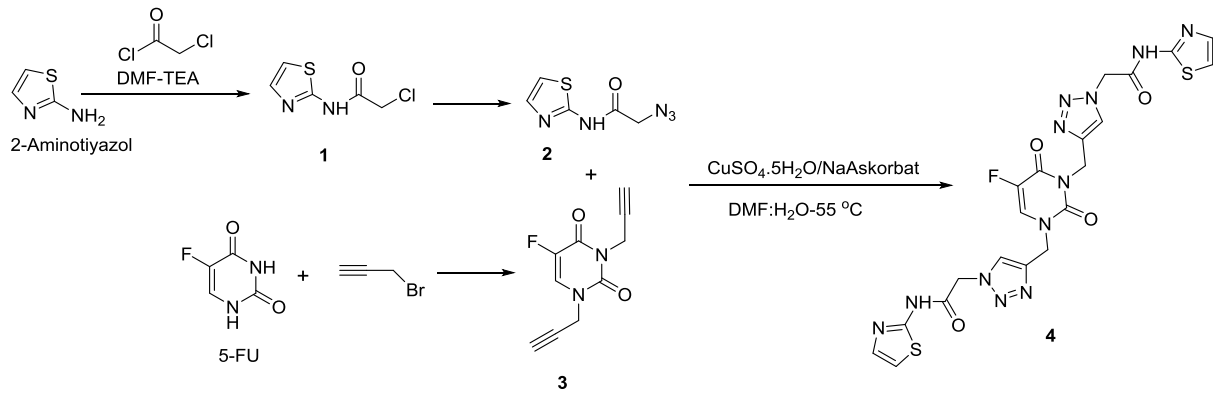
### 3. Sonuçlar ve Tartışma

Hedeflenen 5-FU bileşiğinin sentezi için, literatüre göre başlangıç maddesi olarak 2-kloro-*N*-2-(1,3-tiyazol-2-il)asetamit (1), 2-aminotiyazol ve kloroasetil klorürün amitleşme tepkimesinden %67 verimle sentezlendi (Şekil 22).

Bileşik 1'in FTIR spektrumu (Şekil 4) incelendiğinde  $1701\text{ cm}^{-1}$  deki keskin pikin karbonile ait gerilme piki olduğu görüldü. Elde edilen saf bileşik 1 aseton-su içinde sodyum azit ile azitleme tepkimesine sokuldu. Tepkimede su, sodyum azitin çözünürlüğünü artırmak için, katalitik miktardaki KI ise azitlemenin verimini artırmak için kullanıldı. İyot atomu ile azitin nükleofilik yer değiştirme tepkime hızı ve verimi klor ile yapılan yer değiştirmeye göre çok daha yüksektir. %85 verimle elde edilen ve kromatografik saflaştırmaya gerek kalmadan kristallenen bileşik 2, literatürde[36, 37] bulunan bir bileşik olmasına rağmen yapı tayini için FTIR yanında  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR ve TOF kütle spektrumlarına literatürde rastlanılmamıştır. FTIR spektrumunda (Şekil 5), en belirgin pik  $2100\text{ cm}^{-1}$  civarındaki keskin  $-\text{N}_3$  grubuna ait gerilme pikidir. Ayrıca bileşik 1'in çakıştırılmış spektrumu (Şekil 8) incelenirse, karbonil pikini  $1704\text{ cm}^{-1}$  den  $1688\text{ cm}^{-1}$  e kaydığı da gözlemlendi. Şekil 6'da verilen bileşik 2'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda ise,  $12,35\text{ ppm}$  de oldukça asidik özelliğe sahip geniş  $-\text{NH}-$  piki görülmektedir. Amit protonuna ait kimyasal kayma değerinin karboksilli asitlerde gözlenebilecek kadar aşağı alana kayması azota bağlı aromatik bir halkanın olması ve diğer tarafında ise karbonil grubunun olmasından kaynaklanmaktadır. Bu durumda yapıda oluşan manyetik anizotropik etkilerden dolayı beklenenden (yaklaşık  $7,0\text{-}8,0\text{ ppm}$  civarında) daha da aşağı alana kaydığı düşünülmektedir. Tiyazol halkasında bulunan iki aromatik proton  $7,49$  ve  $7,27\text{ ppm}$  de  $3,6\text{ Hz}$  lik yarıma sabiti vermiştir.  $4,18\text{ ppm}$  deki gözlenen  $-\text{CH}_2-$  grubu ise yarıma sabiti vermemiştir.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda (Şekil 7) ise  $167,1\text{ ppm}$  deki karbonil piki ve  $51,0\text{ ppm}$  deki  $\text{CH}_2$  karbonuna ait pikler yapının önerildiği gibi olduğunun en önemli kanıtıdır. Ayrıca, tiyazol halkasının üç karbon atomu  $157,9$ ,  $138,2$  ve  $114,4\text{ ppm}$  de rezonans olduğu belirlendi. Bileşik 2'nin TOF ile alınan yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda şekil 9'da  $184,0274$  teki pikin  $[\text{M}+\text{H}]$  yapısına ait olduğu görülmüştür.

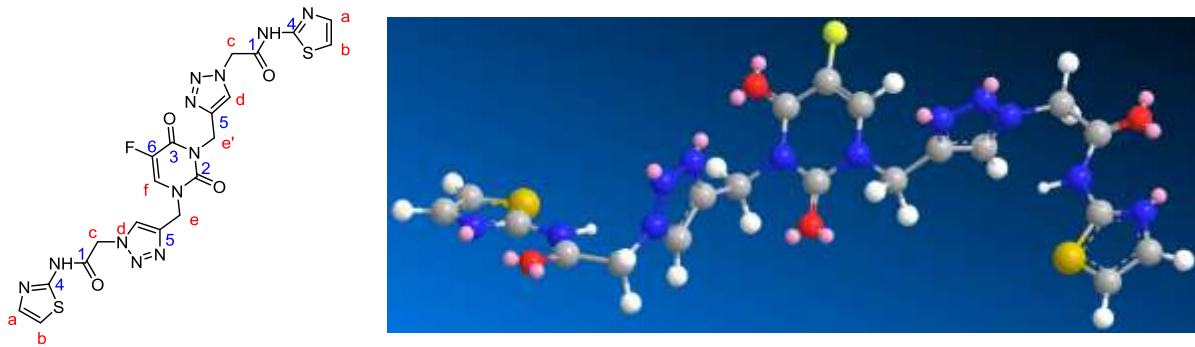
Literatüre göre sentezlenmiş uç alkin diproparjil türevi 5-FU[6] ile azit türevi olan bileşik 2 bakır sülfat-sodyum askorbat ile DMF- $\text{H}_2\text{O}$  içinde  $55\text{ }^\circ\text{C}$  de klik tepkimesine sokuldu. Tepkimede  $\text{Cu(I)}$  katalizörü  $\text{CuSO}_4$  in sodyum askorbat ile indirgenmesi sonucunda tepkime ortamında oluşturuldu. %50 verimle elde edilen 5-FU'nun hibrit dimeri olan yeni bileşik kaynar sudan kristallendirilerek saflaştırıldı. 5-FU türevi bileşik 4 ün literatürde bildirilen diğer 5-FU dimerleri gibi biyolojik aktivite potansiyelinin bulunması ihtimali oldukça yüksektir. Bileşik 4 ün FTIR spektrumunda (Şekil 11) en göze çarpan bölüm, bileşik 2'ye ait  $2100\text{ cm}^{-1}$ deki azit pikinin (Şekil 5) ve bileşik 3'e ait  $2126\text{ cm}^{-1}$ deki  $\text{C}\equiv\text{C}$  pikinin (Şekil 10) kaybolmasıdır. Karakteristik azit ve alkin fonksiyonel

grubu piklerinin üründe gözlenmemesi klik tepkimesinin tam olarak gerçekleştiğinin kısmen de olsa göstergesidir. Ancak, daha detaylı inceleme için aşağıda açıklanan NMR ve kütle spektroskopisi analizleri gerçekleştirilmiştir.



**Şekil 22.** 2-Amino-tiyazol grubu içeren 5-florourasil dimerinin sentez şeması

Bileşik 4'e ait NMR spektrumları (Şekil 12-20) incelendiğinde, ise öncelikle proton nmr spektrumlarında (Şekil 12) dimer yapısında olduğu proton sayılarından belirlendi. Yapıda 12,58 ppm de ki yayvan NH grubunun pikleri gözlemlendi. 8,34 ppm deki bir protonluk dublet 5-FU iskeletindeki flor atomuna yakın protonudur. H-f protonuna komşu karbondaki flor atomunun etkisinden dolayı ikiye yarılmıştır ve eşleme sabiti 6,4 Hz dir. Bu durum Şekil 20'de verilen  $^{19}\text{F}$  NMR spektrumunda, -167,3 ppm deki bir adet flor atomuna ait 6,4 Hz lik dublet H-F eşleşmesinin görülmesi, yapının doğru olduğunun kanıtıdır. Bileşik 4 ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 8,19 ve 8,05 ppm de görülen birer protonluk singlet ise iki adet 1,2,3-triazol halkasının protonlarını işaret etmektedir. İki triazol protonun farklı yerlerde gözlenmesi molekülde tam bir simetrisinin olmamasından kaynaklanmaktadır. 7,48 ppm de tiyazol halka protonları, 5,43, 5,09, 5,03 ppm de ise metilen grupları gözlemlendi.



**Şekil 23.** Bileşik 4'ün üç boyutlu mm2 ile minimize enerjili molekül modeli

Bileşik 4'ün karbon NMR spektrumunda (Şekil 13-15) ise, 165,1 ppm de yapıdaki tiyazol grubuna bağlı amit karbonil atomları, 157,9 ppm de ise tiyazol halkasındaki C-4 karbonu gözlemlendi. 156,9 ppm de ise 5-FU iskeletinde flor atomuna komşu karbonil karbonudur, florun etkisiyle çünkü ikiye yarılmıştır ve eşleşme sabiti yaklaşık 25,6 Hz dir. Benzer şekilde florun bağlı atom ise 139,6 ppm de 227,2 Hz lik oldukça yüksek eşleşme sabiti vermiştir. 129,5 ppm de ise 33,4 Hz lik C-f karbonu da görüldü. Triazol halkasındaki karbonlar ise proton içeren 126,1 ve 125,8 ppm de ayrı ayrı gözlenirken proton içermeyen C-5 atomu 142,2 ppm de belirlendi. Ayrıca,  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR ile

birlikte bileşikteki proton ve karbon atomlarını tam olarak belirleyebilmek için iki boyutlu COSY, HSQC ve HMBC korelasyon spektrumları da alındı.

COSY spektrumunda (Şekil 16) tiyazol halkasına ait *visinal* Ha/Hb arasındaki korelasyon açık bir biçimde görülmektedir. Spektrumda ilginç olan uzaydaki konformasyonundan dolayı triazol halkasındaki proton (H-d) ile 5-FU ya yakın metilen grupları (H-e ve H-e') arasında ayrı ayrı olarak H-d/H-e ve H-d/H-e' arasındaki çok az da olsa COSY etkileşimleri dahi gözlemlendi. Bu ilginç durum, molekülün uzaydaki geometrisinden kaynaklanmaktadır, molekülün uzaydaki konumundan dolayı H-d, H-e ve H-d, H-e' protonları birbirine çok yaklaştıklarından dolayı COSY spektrumunda zayıf da olsa etkileşim gözlemlendi. Şekil 23'de ChemBioDraw yazılımı kullanılarak enerjisi minimize edilmiş bileşik 4'ün moleküler modelinde H-d, H-e ve H-d, H-e' birbirlerine mesafesi çok daha açık bir şekilde gösterilmiştir.

HSQC (Heteronükleer Tekli Kuantum Korelasyon) spektrumunda (Şekil 17) ise yapıda bulunan CH<sub>2</sub> lerin karbon atomları olan 52,0 ve 51,9 ppm de 2×C-c, 44,3 ppm de C-e, 37,1 ppm lerde C-e' atomlarının pikleri net şekilde belirlenmiştir. Bu karbon atomları simetrik bir yapı olsaydı, aynı grupların atomları aynı yerlerde rezonansa gelmesi gerekirdi. Ayrıca, sırasıyla 138,2 ve 114,5 ppm de gözlenen karbon atomlarına ait piklerin tiyazol halkasındaki C-a ve C-b ye ait olduğu kanıtlanmıştır. 125,8 ppm de ise triazol halkasındaki C-d karbonuna ait pik, 8,05 ppm deki proton ile korelasyonu açıkça görülmektedir.

Hidrojen ve karbon atomları arasındaki ilişkileri daha ileri düzeyde çözümlenmemize yardım eden diğer spektroskopik yöntem HMBC (Heteronükleer Çoklu Bağ Korelasyon) NMR spektroskopisidir. Uzak bağ etkileşimlerin kullanıldığı bu yöntemde, 5,09 ve 5,03 ppm deki metilen gruplarına ait H-e ve H-e' protonları net bir şekilde birbirlerinden ayrı olarak tanımlandı. 129,5 ppm de pik veren C-f karbonuna 3 bağ yakın olan ve 5,03 ppm deki H-e protonu ile korelasyonu görülmektedir. Uzaklığı 4 bağ olan H-e' protonlarının ise etkileşimi görülmemektedir. Buna karşılık 5,09 H-e' protonları da yakın olduğu karbonil grubu içeren C-3 karbonuna ilişkin korelasyona sahiptir. Bu arada dublet gibi görülen proton NMR spektrumunun singlet olduğu HMBC korelasyonlarından (Şekil 18-19) gözlenerek ortaya çıkarıldı. Benzer şekilde HSQC spektrumunda C-e ve C-e' etkileşimleri ayrı ayrı görülmesi bu piklerin dublet olmadığını ayrı bir göstergesidir (Şekil 17). 5,43 ppm de gözlenen dublet CH<sub>2</sub>-c protonları triazol halkasındaki 125 ppm civarında pik veren C-d karbonları ile ve tiyazol halkasına bağlı amit karbonili (C-1) ile ilişkisi beklendiği gibi ortaya çıkmıştır. Moleküldeki tiyazol halkalarında bulunan 7,48 ppm deki H-a ve 7,23 ppm deki H-b protonları ise sırasıyla 114,5 ppm deki C-b ile, 138,2 ppm de ve 157,9 ppm deki C-a ve C-4 ile HMBC etkileşimleri gözlemlendi. 8,19 ve 8,05 ppm de ki triazol halkasına ait iki ayrı H-d protonlarının 142,4 ve 142,2 ppm deki C-5 ilişkisi, bu atomları belirlememize yardımcı oldu. 8,34 ppm deki dublete yarılan H-f protonunun yine flor etkisiyle dublete yarılmış olan 139,6 ppm deki C-6 atomuyla 149,7 ppm de C-2 ve 156,9 ppm deki C-3 karbonilleri ile ilişkisi belirgin bir şekilde ortaya çıktı. Şekil 21'de verilen bileşik 4'e kütle spektrumunda 573,0915'te [M+H]<sup>+</sup> piki görüldü. Kütle spektrumu yapısı önerilen saf bileşiğin moleküler pikini işaret etmektedir.

Özetle, bu çalışma sonunda literatüre kazandırılan potansiyel biyolojik aktivite olasılığı bulunan bileşik 4'ün sentezi moleküler hibritleşme yaklaşımıyla gerçekleştirildikten sonra molekülün yapı aydınlatması modern yöntemler kullanılarak detaylı olarak açıklandı.

## Kaynaklar

- [1]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. [Ziyaret tarihi 12.07.2020].
- [2]. Şentürk, A. and Şentürk, Z. K., "Yapay Sinir Ağları İle Göğüs Kanseri Tahmini", El-Cezeri Journal of Science and Engineering, 2016, 3 (2): 345-350.

- [3]. Pan, X., Wang, C., Wang, F., Li, P., Hu, Z., Shan, Y. and Zhang, J., "Development of 5-Fluorouracil derivatives as anticancer agents", *Current Medicinal Chemistry*, 2011, 18 (29): 4538-4556.
- [4]. Álvarez, P., Marchal, J. A., Boulaiz, H., Carrillo, E., Vélez, C., Rodríguez-Serrano, F., Melguizo, C., Prados, J., Madeddu, R. and Aranega, A., "5-Fluorouracil derivatives: a patent review", *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2012, 22 (2): 107-123.
- [5]. Semakov, A., Blinkov, A., Gaenko, G., Vostrova, A. and Molotkovsky, J., "Synthesis and properties of lipophilic derivatives of 5-fluorouracil", *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2013, 39 (3): 299-305.
- [6]. Yu, B., Qi, P.-P., Shi, X.-J., Huang, R., Guo, H., Zheng, Y.-C., Yu, D.-Q. and Liu, H.-M., "Efficient synthesis of new antiproliferative steroidal hybrids using the molecular hybridization approach", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, 117: 241-255.
- [7]. Decker, M., "Design of hybrid molecules for drug development", Elsevier, ISBN: 9780081010112, Chennai, India, (2017).
- [8]. Viegas-Junior, C., Danuello, A., Da Silva Bolzani, V., Barreiro, E. J. and Fraga, C. A. M., "Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes", *Current Medicinal Chemistry*, 2007, 14 (17): 1829-1852.
- [9]. Awolade, P., Cele, N., Kerru, N. and Singh, P., "Synthesis, antimicrobial evaluation, and in silico studies of quinoline-1H-1,2,3-triazole molecular hybrids", *Molecular diversity*, 2020: 1-18.
- [10]. Halay, E., Ay, E., Şalva, E., Ay, K. and Karayıldırım, T., "Synthesis of triazolymethyl-linked nucleoside analogs via combination of azidofuranoses with propargylated nucleobases and study on their cytotoxicity", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2018, 54 (2): 158-166.
- [11]. Halay, E., Ay, E., Şalva, E., Ay, K. and Karayıldırım, T., "Syntheses of 1,2,3-triazole-bridged pyranose sugars with purine and pyrimidine nucleobases and evaluation of their anticancer potential", *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 2017, 36 (9): 598-619.
- [12]. Ay, K., İspartaloğlu, B., Halay, E., Ay, E., Yaşa, İ. and Karayıldırım, T., "Synthesis and antimicrobial evaluation of sulfanilamide- and carbohydrate-derived 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles via click chemistry", *Medicinal Chemistry Research*, 2017, 26 (7): 1497-1505.
- [13]. Halay, E., "1,4-disubstitü-e-1,2,3-triazol halkası içeren pürin ve pirimidin esaslı yeni nükleozitlerin klik reaksiyonu yoluyla sentezi", *Doktora Tezi, Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, (2014).
- [14]. Tan, A., "Novel 1, 2, 3-triazole compounds: Synthesis, In vitro xanthine oxidase inhibitory activity, and molecular docking studies", *Journal of Molecular Structure*, 2020: 128060.
- [15]. Shmalenyuk, E. R., Chernousova, L. N., Karpenko, I. L., Kochetkov, S. N., Smirnova, T. G., Andreevskaya, S. N., Chizhov, A. O., Efremenkova, O. V. and Alexandrova, L. A., "Inhibition of Mycobacterium tuberculosis strains H37Rv and MDR MS-115 by a new set of C5 modified pyrimidine nucleosides", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2013, 21 (17): 4874-4884.
- [16]. Horn, C.-M., Aucamp, J., Smit, F. J., Seldon, R., Jordaan, A., Warner, D. F. and N'da, D. D., "Synthesis and in vitro antimycobacterial and antileishmanial activities of hydroquinone-triazole hybrids", *Medicinal Chemistry Research*, 2020.
- [17]. De Souza, T. B., Raimundo, P. O. B., Andrade, S. F., Hipólito, T. M. M., Silva, N. C., Dias, A. L. T., Ikegaki, M., Rocha, R. P., Coelho, L. F. L. and Veloso, M. P., "Synthesis and antimicrobial activity of 6-triazolo-6-deoxy eugenol glucosides", *Carbohydrate Research*, 2015, 410: 1-8.
- [18]. Aher, N. G., Pore, V. S., Mishra, N. N., Kumar, A., Shukla, P. K., Sharma, A. and Bhat, M. K., "Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009, 19 (3): 759-763.
- [19]. Lu, Y. and Gervay-Hague, J., "Synthesis of C-4 and C-7 triazole analogs of zanamivir as multivalent sialic acid containing scaffolds", *Carbohydrate Research*, 2007, 342 (12-13): 1636-1650.



- [20]. Giffin, M. J., Heaslet, H., Brik, A., Lin, Y.-C., Cauvi, G., Wong, C.-H., Mcree, D. E., Elder, J. H., Stout, C. D. and Torbett, B. E., "A copper (I)-catalyzed 1,2,3-triazole azide-alkyne click compound is a potent inhibitor of a multidrug-resistant HIV-1 protease variant", *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51 (20): 6263-6270.
- [21]. Vatmurge, N. S., Hazra, B. G., Pore, V. S., Shirazi, F., Chavan, P. S. and Deshpande, M. V., "Synthesis and antimicrobial activity of  $\beta$ -lactam-bile acid conjugates linked via triazole", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2008, 18 (6): 2043-2047.
- [22]. Raj, R., Sharma, V., Hopper, M. J., Patel, N., Hall, D., Wrischnik, L. A., Land, K. M. and Kumar, V., "Synthesis and preliminary in vitro activity of mono-and bis-1H-1,2,3-triazole-tethered  $\beta$ -lactam-isatin conjugates against the human protozoal pathogen *Trichomonas vaginalis*", *Medicinal Chemistry Research*, 2014, 23 (8): 3671-3680.
- [23]. Singh, J., Sharma, S., Saxena, A., Nepali, K. and Bedi, P. M. S., "Synthesis of 1,2,3-triazole tethered bifunctional hybrids by click chemistry and their cytotoxic studies", *Medicinal Chemistry Research*, 2013, 22 (7): 3160-3169.
- [24]. Altimari, J. M., Niranjana, B., Risbridger, G. P., Schweiker, S. S., Lohning, A. E. and Henderson, L. C., "Synthesis and preliminary investigations into novel 1,2,3-triazole-derived androgen receptor antagonists inspired by bicalutamide", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, 24 (21): 4948-4953.
- [25]. Wilkinson, B. L., Bornaghi, L. F., Houston, T. A., Innocenti, A., Supuran, C. T. and Poulsen, S.-A., "A novel class of carbonic anhydrase inhibitors: glycoconjugate benzene sulfonamides prepared by "click-tailing"", *Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, 49 (22): 6539-6548.
- [26]. Kumar, K., Sagar, S., Esau, L., Kaur, M. and Kumar, V., "Synthesis of novel 1H-1,2,3-triazole tethered C-5 substituted uracil-isatin conjugates and their cytotoxic evaluation", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 58: 153-159.
- [27]. Khalifa, M. E., "Recent developments and biological activities of 2-aminothiazole derivatives", *Acta Chimica Slovenica*, 2018, 65 (1): 1-22.
- [28]. Göblyös, A., Santiago, S. N., Pietra, D., Mulder-Krieger, T., Künzel, J. v. F. D., Brussee, J. and Ijzerman, A. P., "Synthesis and biological evaluation of 2-aminothiazoles and their amide derivatives on human adenosine receptors. Lack of effect of 2-aminothiazoles as allosteric enhancers", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2005, 13 (6): 2079-2087.
- [29]. Hang, P. C. and Honek, J. F., "Electronic structure calculations on the thiazole-containing antibiotic thiostrepton: molecular mechanics, semi-empirical and ab initio analyses", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2005, 15 (5): 1471-1474.
- [30]. Beuchet, P., Varache-Lembège, M., Neveu, A., Léger, J.-M., Vercauteren, J., Larrouture, S., Deffieux, G. and Nuhrich, A., "New 2-sulfonamidothiazoles substituted at C-4: synthesis of polyoxygenated aryl derivatives and in vitro evaluation of antifungal activity", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1999, 34 (9): 773-779.
- [31]. Geronikaki, A. and Theophilidis, G., "Synthesis of 2-(aminoacetyl-amino) thiazole derivatives and comparison of their local anaesthetic activity by the method of action potential", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1992, 27 (7): 709-716.
- [32]. Prasanna, D., Kavitha, C., Vinaya, K., Ranganatha, S., Raghavan, S. C. and Rangappa, K., "Synthesis and Identification of a new class of antileukemic agents containing 2-(arylcaboxamide)-(S)-6-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo [d] thiazole", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 45 (11): 5331-5336.
- [33]. Bolos, C., Papazisis, K., Kortsaris, A., Voyatzi, S., Zambouli, D. and Kyriakidis, D., "Antiproliferative activity of mixed-ligand dien-Cu (II) complexes with thiazole, thiazoline and imidazole derivatives", *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2002, 88 (1): 25-36.
- [34]. Guo, X., Ma, X., Yang, Q., Xu, J., Huang, L., Jia, J., Shan, J., Liu, L., Chen, W. and Chu, H., "Discovery of 1-aryloxyethyl piperazine derivatives as Kv1.5 potassium channel inhibitors (part I)", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 81: 89-94.

- [35]. Deb, P. K., Kaur, R., Chandrasekaran, B., Bala, M., Gill, D., Kaki, V. R., Akkinipalli, R. R. and Mailavaram, R., "Synthesis, anti-inflammatory evaluation, and docking studies of some new thiazole derivatives", *Medicinal Chemistry Research*, 2014, 23 (6): 2780-2792.
- [36]. He, Y., Zeng, L.-F., Yu, Z.-H., He, R., Liu, S. and Zhang, Z.-Y., "Bicyclic benzofuran and indole-based salicylic acids as protein tyrosine phosphatase inhibitors", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2012, 20 (6): 1940-1946.
- [37]. Green Samuel, A. and Jebasingh, B., "Facile Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles Using Tetraaza-coordinated Copper (II) Complexes as Efficient Catalysts", *ChemistrySelect*, 2020, 5 (2): 645-648.