

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

BAZI YENİ HİDRAZON BİLEŞİKLERİ ÜZERİNDE
ÇALIŞMALAR

HALİL ŞENOL

DANIŞMAN
NURAY ULUSOY GÜZELDEMİRCİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK KİMYA TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL-2022

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 33670

Tez çalışmasının planlanmasında, yürütülmesinde ve sonuçlandırılmasında her zaman yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım çok kıymetli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Nuray Ulusoy Güzeldemirci'ye sonsuz şükranlarımı sunarım.

Tez kapsamındaki çalışmaları yürüttüğüm ve altyapı ve imkânlarından çokça istifade ettiğim Bezmialem Vakıf Üniversitesine ve her zaman desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Hocam Prof. Dr. Gülaçtı Topçu'ya teşekkür ederim.

Tez çalışmalarına vermiş oldukları katkılarından dolayı öncelikle değerli eşim Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Merve Şenol'a, Arş. Gör. Dr. Sezen Atasoy'a, Arş. Gör. Berre Mercüme ve Ecz. Rabia Büşra Şahin'e ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Halil ŞENOL

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XII
ÖZET	XIV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kanser ve Tedavi	3
2.2. Hibrit Bileşikler	6
2.3. Biyoaktif 1,2,3-Trizol, Arilidenhidrazid ve 4-Tiyazolidinon Bileşikleri.....	7
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
3.1. Çalışmalarda Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler.....	13
3.2. Çalışmalarda Kullanılan Cihazlar ve Aletler	14
3.3. Sentez Çalışmaları ve Deneysel Yöntem	15
3.3.1. Benzil alkol sentezi (43)	16
3.3.2. Benzil Klorür Sentezi (44)	17
3.3.3. Benzil Azid Sentezi (45)	17
3.3.4. Metil Paraben Sentezi (47)	17
3.3.5. Metil Parabenin Propargil Eter Türevinin Sentezi (48)	18
3.3.6. Klık Reaksiyonu ile 1,2,3-Triazol Bileşiğinin Sentezi (49)	18
3.3.7. Hidrazid Bileşiğinin Sentezi (50)	18
3.3.8. Arilidenhidrazid Bileşiklerinin Genel Sentezi (51a-h)	19
3.3.9. 4-Tiyazolidinon Bileşiklerinin Genel Sentezi (52a-h)	19
3.4. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	19
3.4.1. Hücrelerin Kültüre Edilmesi	19
3.4.2. MTT Testi (Sitotoksik inceleme)	20
4. BULGULAR.....	21

4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektral Veriler	21
4.1.1. Benzil Alkol (43)	21
4.1.2. Benzil Klorür (44)	21
4.1.3. Benzil Azid (45)	22
4.1.4. Metil Paraben (47)	23
4.1.5. Metil Parabenin Propargil Eter Türevi (48)	23
4.1.6. Metil 4-((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzoate (49)	26
4.1.7. 4-((1-Benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzohidrazid (50)	30
4.1.8. Benziliden Benzohidrazid Türevi Bileşik 51a	35
4.1.9. 4-Klorobenziliden Benzohidrazid Türevi Bileşik 51b	39
4.1.10. 4-Metilbenziliden Benzohidrazid Türevi Bileşik 51c	44
4.1.11. 4-Metoksibenziliden Benzohidrazid Türevi Bileşik 51d	49
4.1.12. 4-Nitrobenziliden Benzohidrazid Türevi Bileşik 51e	53
4.1.13. 4- <i>N,N</i> -Dimetilaminobenziliden Benzohidrazid Türevi Bileşik 51f	57
4.1.14. 4-Hidroksi-3-metoksibenziliden Benzohidrazid Türevi Bileşik 51g	62
4.1.15. 2-Metoksibenziliden Benzohidrazid Türevi Bileşik 51h	67
4.1.16. Fenil-tiyazolidinon Türevi Bileşik 52a	72
4.1.17. 4-Klorofenil-tiyazolidinon Türevi Bileşik 52b	76
4.1.18. 4-Metilfenil-tiyazolidinon Türevi Bileşik 52c	80
4.1.19. 4-Metoksifenil-tiyazolidinon Türevi Bileşik 52d	86
4.1.20. 4-Nitrofenil-tiyazolidinon Türevi Bileşik 52e	90
4.1.21. 4-Dimetilaminofenil-tiyazolidinon Türevi Bileşik 52f	96
4.1.22. 4-Hidroksi-3-metoksifenil-tiyazolidinon Türevi Bileşik 52g	100
4.1.23. 2-Metoksifenil-tiyazolidinon Türevi Bileşik 52h	105
4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmalarından Elde Edilen Bulgular	111
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	115
5.1. Sentez Çalışmaları ve Yapı Tayini	115
5.1.1. NMR Analizleri	115
5.1.2. Kütle Analizleri	120
5.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	121
KAYNAKLAR	124
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	131

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3.1: Çalışmalarda kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler	13
Tablo 3.2: Çalışmalarda kullanılan cihazlar ve aletler.....	14
Tablo 4.1: 51(a-h) Bileşiklerinin MCF10A ve MCF7 hücrelerinin canlılığı üzerindeki sitotoksik etkilerine ait IC ₅₀ değerleri	111
Tablo 4.2: 52(a-h) Bileşiklerinin MCF10A ve MCF7 hücrelerinin canlılığı üzerindeki sitotoksik etkilerine ait IC ₅₀ değerleri	113



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Türkiye’de 2015 yılında cinsiyete göre ilk 10 kanser türündeki insidans	4
Şekil 4.1: Benzil alkole ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, CDCl_3)	21
Şekil 4.2: Benzil alkole ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, CDCl_3)	21
Şekil 4.3: Bileşik 44 ve 45’e ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, CDCl_3)	22
Şekil 4.4: Bileşik 44 ve 45’e ait ^{13}C APT NMR Spektrumları (125 MHz, CDCl_3)	22
Şekil 4.5: Bileşik 47’ye ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları (500-125MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ..	23
Şekil 4.6: Bileşik 48’e ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, CDCl_3)	24
Şekil 4.7: Bileşik 48’e ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, CDCl_3)	24
Şekil 4.8: Bileşik 48’e ait ESI-HRMS Spektrumu	25
Şekil 4.9: Bileşik 48’e ait FT-IR Spektrumu	26
Şekil 4.10: Bileşik 49’a ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, CDCl_3)	27
Şekil 4.11: Bileşik 49’a ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, CDCl_3)	27
Şekil 4.12: Bileşik 49’a ait HSQC NMR Spektrumu	28
Şekil 4.13: Bileşik 49’a ait HMBC NMR Spektrumu	28
Şekil 4.14: Bileşik 49’a ait ESI-HRMS Spektrumu	29
Şekil 4.15: Bileşik 49’a ait FT-IR Spektrumu	30
Şekil 4.16: Bileşik 50’ye ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)	31
Şekil 4.17: Bileşik 50’ye ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)	31
Şekil 4.18: Bileşik 50’ye ait HSQC NMR Spektrumu	32
Şekil 4.19: Bileşik 50’ye ait Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu	32
Şekil 4.20: Bileşik 50’ye ait HMBC NMR Spektrumu	33
Şekil 4.21: Bileşik 50’ye ait Genişletilmiş HMBC NMR Spektrumu	33
Şekil 4.22: Bileşik 50’ye ait ESI-HRMS Spektrumu	34
Şekil 4.23: Bileşik 50’ye ait FT-IR Spektrumu	35
Şekil 4.24: Bileşik 51a’ya ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)	36
Şekil 4.25: Bileşik 51a’ya ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)	36
Şekil 4.26: Bileşik 51a’ya ait HSQC NMR Spektrumu	37
Şekil 4.27: Bileşik 51a’ya ait HMBC NMR Spektrumu	37
Şekil 4.28: Bileşik 51a’ya ait ESI-HRMS Spektrumu	38
Şekil 4.29: Bileşik 51a’ya ait FT-IR Spektrumu	39
Şekil 4.30: Bileşik 51b’ye ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)	40

Şekil 4.31: Bileşik 51b 'ye ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO- d_6)	40
Şekil 4.32: Bileşik 51b 'ye ait HSQC NMR Spektrumu.....	41
Şekil 4.33: Bileşik 51b 'ye ait Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu	41
Şekil 4.34: Bileşik 51b 'ye ait HMBC NMR Spektrumu.....	42
Şekil 4.35: Bileşik 51b 'ye ait Genişletilmiş HMBC NMR Spektrumu	42
Şekil 4.36: Bileşik 51b 'ye ait ESI-HRMS Spektrumu.....	43
Şekil 4.37: Bileşik 51b 'ye ait FT-IR Spektrumu	44
Şekil 4.38: Bileşik 51c 'ye ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO- d_6)	45
Şekil 4.39: Bileşik 51c 'ye ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO- d_6).....	45
Şekil 4.40: Bileşik 51c 'ye ait HSQC NMR Spektrumu	46
Şekil 4.41: Bileşik 51c 'ye ait Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu.....	46
Şekil 4.42: Bileşik 51c 'ye ait HMBC NMR Spektrumu	47
Şekil 4.43: Bileşik 51c 'ye ait Genişletilmiş HMBC NMR Spektrumu.....	47
Şekil 4.44: Bileşik 51c 'ye ait ESI-HRMS Spektrumu	48
Şekil 4.45: Bileşik 51c 'ye ait FT-IR Spektrumu	49
Şekil 4.46: Bileşik 51d 'ye ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO- d_6).....	50
Şekil 4.47: Bileşik 51d 'ye ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO- d_6)	50
Şekil 4.48: Bileşik 51d 'ye ait HSQC NMR Spektrumu.....	51
Şekil 4.49: Bileşik 51d 'ye ait HMBC NMR Spektrumu.....	51
Şekil 4.50: Bileşik 51d 'ye ait ESI-HRMS Spektrumu.....	52
Şekil 4.51: Bileşik 51d 'ye ait FT-IR Spektrumu	53
Şekil 4.52: Bileşik 51e 'ye ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO- d_6)	54
Şekil 4.53: Bileşik 51e 'ye ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO- d_6).....	54
Şekil 4.54: Bileşik 51e 'ye ait HSQC NMR Spektrumu	55
Şekil 4.55: Bileşik 51e 'ye ait Genişletilmiş HMBC NMR Spektrumu.....	55
Şekil 4.56: Bileşik 51e 'ye ait ESI-HRMS Spektrumu	56
Şekil 4.57: Bileşik 51e 'ye ait FT-IR Spektrumu	57
Şekil 4.58: Bileşik 51f 'ye ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO- d_6).....	58
Şekil 4.59: Bileşik 51f 'ye ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO- d_6)	58
Şekil 4.60: Bileşik 51f 'ye ait HSQC NMR Spektrumu.....	59
Şekil 4.61: Bileşik 51f 'ye ait Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu	59
Şekil 4.62: Bileşik 51f 'ye ait HMBC NMR Spektrumu	60
Şekil 4.63: Bileşik 51f 'ye ait Genişletilmiş HMBC NMR Spektrumu	60

Şekil 4.64: Bileşik 51f 'ye ait ESI-HRMS Spektrumu.....	61
Şekil 4.65: Bileşik 51g 'ye ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO- d_6)	63
Şekil 4.66: Bileşik 51g 'ye ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO- d_6).....	63
Şekil 4.67: Bileşik 51g 'ye ait HSQC NMR Spektrumu	64
Şekil 4.68: Bileşik 51f 'ye ait Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu	64
Şekil 4.69: Bileşik 51f 'ye ait HMBC NMR Spektrumu	65
Şekil 4.70: Bileşik 51f 'ye ait Genişletilmiş HMBC NMR Spektrumu	65
Şekil 4.71: Bileşik 51g 'ye ait ESI-HRMS Spektrumu	66
Şekil 4.72: Bileşik 51g 'ye ait FT-IR Spektrumu.....	67
Şekil 4.73: Bileşik 51h 'ye ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO- d_6).....	68
Şekil 4.74: Bileşik 51h 'ye ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO- d_6)	68
Şekil 4.75: Bileşik 51h 'ye ait HSQC Spektrumu.....	69
Şekil 4.76: Bileşik 51h 'ye ait Genişletilmiş HSQC Spektrumu	69
Şekil 4.77: Bileşik 51h 'ye ait HMBC Spektrumu.....	70
Şekil 4.78: Bileşik 51h 'ye ait Genişletilmiş HMBC Spektrumu	70
Şekil 4.79: Bileşik 51h 'ye ait ESI-HRMS Spektrumu.....	71
Şekil 4.80: Bileşik 51h 'ye ait FT-IR Spektrumu	72
Şekil 4.81: Bileşik 52a 'ya ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO- d_6)	73
Şekil 4.82: Bileşik 52a 'ya ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO- d_6).....	73
Şekil 4.83: Bileşik 52a 'ya ait HSQC NMR Spektrumu.....	74
Şekil 4.84: Bileşik 52a 'ya ait HMBC NMR Spektrumu.....	74
Şekil 4.85: Bileşik 52a 'ya ait Genişletilmiş HMBC NMR Spektrumu	75
Şekil 4.86: Bileşik 52a 'ya ait ESI-HRMS Spektrumu	75
Şekil 4.87: Bileşik 52a 'ya ait FT-IR Spektrumu.....	76
Şekil 4.88: Bileşik 52b 'ye ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, CDCl_3).....	77
Şekil 4.89: Bileşik 52b 'ye ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO- d_6)	77
Şekil 4.90: Bileşik 52b 'ye ait HSQC NMR Spektrumu.....	78
Şekil 4.91: Bileşik 52b 'ye ait HMBC NMR Spektrumu.....	78
Şekil 4.92: Bileşik 52b 'ye ait Genişletilmiş HMBC NMR Spektrumu	79
Şekil 4.93: Bileşik 52b 'ye ait ESI-HRMS Spektrumu.....	79
Şekil 4.94: Bileşik 52b 'ye ait FT-IR Spektrumu	80
Şekil 4.95: Bileşik 52c 'ye ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO- d_6).....	81
Şekil 4.96: Bileşik 52c 'ye ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO- d_6)	81

Şekil 4.97: Bileşik 52c'ye ait HCQC NMR Spektrumu.....	82
Şekil 4.98: Bileşik 52c'ye ait Genişletilmiş HCQC NMR Spektrumu	82
Şekil 4.99: Bileşik 52c'ye ait HMBC NMR Spektrumu	83
Şekil 4.100: Bileşik 52c'ye ait Genişletilmiş HMBC NMR Spektrumu.....	83
Şekil 4.101: Bileşik 52c'ye ait Genişletilmiş HMBC NMR Spektrumu.....	84
Şekil 4.102: Bileşik 52c'ye ait ESI-HRMS Spektrumu (negatif)	84
Şekil 4.103: Bileşik 52c'ye ait ESI-HRMS Spektrumu (pozitif)	85
Şekil 4.104: Bileşik 52c'ye ait FT-IR Spektrumu	85
Şekil 4.105: Bileşik 52d'ye ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	86
Şekil 4.106: Bileşik 52d'ye ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	87
Şekil 4.107: Bileşik 52d'ye ait HSQC NMR Spektrumu.....	87
Şekil 4.108: Bileşik 52d'ye ait Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu	88
Şekil 4.109: Bileşik 52d'ye ait HMBC NMR Spektrumu.....	88
Şekil 4.110: Bileşik 52d'ye ait ESI-HRMS Spektrumu (negatif)	89
Şekil 4.111: Bileşik 52d'ye ait ESI-HRMS Spektrumu (pozitif).....	89
Şekil 4.112: Bileşik 52d'ye ait FT-IR Spektrumu	90
Şekil 4.113: Bileşik 52e'ye ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	91
Şekil 4.114: Bileşik 52e'ye ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	91
Şekil 4.115: Bileşik 52e'ye ait NOESY NMR Spektrumu	92
Şekil 4.116: Bileşik 52e'ye ait Genişletilmiş NOESY NMR Spektrumu	92
Şekil 4.117: Bileşik 52e'ye ait HSQC NMR Spektrumu	93
Şekil 4.118: Bileşik 52e'ye ait Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu.....	93
Şekil 4.119: Bileşik 52e'ye ait Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu.....	94
Şekil 4.120: Bileşik 52e'ye ait HMBC Spektrumu	94
Şekil 4.121: Bileşik 52e'ye ait Genişletilmiş HMBC NMR Spektrumu.....	95
Şekil 4.122: Bileşik 52e'ye ait ESI-HRMS Spektrumu	95
Şekil 4.123: Bileşik 52e'ye ait FT-IR Spektrumu	96
Şekil 4.124: Bileşik 52f'ye ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	97
Şekil 4.125: Bileşik 52f'ye ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	97
Şekil 4.126: Bileşik 52f'ye ait HSQC Spektrumu.....	98
Şekil 4.127: Bileşik 52f'ye ait HMBC Spektrumu.....	98
Şekil 4.128: Bileşik 52f'ye ait ESI-HRMS Spektrumu.....	99
Şekil 4.129: Bileşik 52f'ye ait FT-IR Spektrumu	99

Şekil 4.130: Bileşik 52g'ye ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, CDCl_3).....	101
Şekil 4.131: Bileşik 52g'ye ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, CDCl_3)	101
Şekil 4.132: Bileşik 52g'ye ait HSQC NMR Spektrumu	102
Şekil 4.133: Bileşik 52g'ye it Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu	102
Şekil 4.134: Bileşik 52g'ye ait Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu.....	103
Şekil 4.135: Bileşik 52g'ye ait HMBC NMR Spektrumu.....	103
Şekil 4.136: Bileşik 52g'ye ait Genişletilmiş HMBC NMR Spektrumu	104
Şekil 4.137: Bileşik 52g'ye ait ESI-HRMS Spektrumu	104
Şekil 4.138: Bileşik 52g'ye ait ESI-HRMS Spektrumu	105
Şekil 4.139: Bileşik 52h'ye ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).....	106
Şekil 4.140: Bileşik 52h'ye ait ^{13}C -APT NMR Spektrumu (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)....	106
Şekil 4.141: Bileşik 52h'ye ait HSQC NMR Spektrumu.....	107
Şekil 4.142: Bileşik 52h'ye ait Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu	107
Şekil 4.143: Bileşik 52h'ye ait Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu	108
Şekil 4.144: Bileşik 52h'ye ait HMBC NMR Spektrumu.....	108
Şekil 4.145: Bileşik 52h'ye ait Genişletilmiş HMBC NMR Spektrumu	109
Şekil 4.146: Bileşik 52h'ye ait ESI-HRMS Spektrumu (negatif)	109
Şekil 4.147: Bileşik 52h'ye ait ESI-HRMS Spektrumu (pozitif).....	110
Şekil 4.148: Bileşik 52h'ye ait FT-IR Spektrumu	110
Şekil 4.149: 51(a-h) Bileşiklerinin MCF10A hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri	112
Şekil 4.150: 51(a-h) Bileşiklerinin MCF7 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri	112
Şekil 4.151: 52(a-h) Bileşiklerinin MCF10A hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri	113
Şekil 4.152: 52(a-h) Bileşiklerinin MCF7 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri	114

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

$^{\circ}\text{C}$	Santigrat Derece
δ	Kimyasal Kayma Değeri
ϵ	Molar Absrobtivite Katsayısı
λ	Dalga Boyu
%	Yüzdelik Dilim
μg	Mikrogram
μL	Mikrolitre
μM	Mikromolar
APT	Attached Proton Test – Bağlanmış Proton Testi
d (NMR)	Dublet
DCM	Diklorometan
dd (NMR)	Dubletin Dubleti
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DOX	Doksorubisin
E.N.	Erime Noktası
ED ₅₀	Yarı Maksimum Efektif Doz
EDTA	Etilendiamin Tetra Asetik Asit
ekv.	Eşdeğer Miktar
ESI	Elektrosprey İyonizasyon
FBS	Fetal Sığır Serum
FT-IR	Fourier Dönüşümü Kızılötesi
g	Gram
HEK293	İnsan Embriyonik Böbrek Hücresi
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HMBC	Heteronükleer Çoklu Bağ Korelasyonu

HRMS	Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi
HSQC	Heteronükleer Tek Çekirdek Korelasyonu
IC₅₀	Yarı Maksimum İnhibitör Konsantrasyon
J	Jiromagnetik Etkileşim Sabiti
m (NMR)	Multiplet
m/z	Kütle/yük
MCF10A	Tümörojenik Olmayan Meme Epitel Hücre Hattı
MCF7	Meme Kanseri Hücre Hattı
MHz	Megahertz
mL	Mililitre
mmol	Milimol
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5 difenil tetrazolyum bromür
nm	Nanometre
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
NOESY	Aynı Uzayı Paylaşan Çekirdeklerin Etkileşim Spektroskopisi
PBS	Fosfat Tamponlu Tuzlu Su
s (NMR)	Singlet
s	Saat
t (NMR)	Triplet
TD₅₀	Yarı Maksimum Toksik Doz
THF	Tetrahidrofuran
TI	Terapötik indeks
TLC	İnce tabaka kromatografisi
UV	Ultraviyole
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Şenol, H. (2022). Bazı Yeni Hidrazon Bileşikleri Üzerinde Çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Bu tez çalışmasında 4-hidroksibenzoik asitten hareketle hepsi yeni olmak üzere 8 adet 1,2,3-triazol-arilidenhidrazid (**51a-h**) ve 8 adet 1,2,3-triazol-4-tiyazolidinon (**52a-h**) yapısında olmak üzere toplam 16 adet hibrit bileşik sentezlendi. Hibrit bileşiklerin sentezlendiği hidrazid ve ester bileşikler de bu tez çalışması kapsamında ilk defa sentezlendiler. Arilidenhidrazid bileşiklerinin sentezi için ilgili hidrazid bileşiği 8 farklı aromatik aldehit ile kondanse edildi. Ele geçen arilidenhidrazid bileşiklerindeki imin grupları tiyoglikolik asit ile 4-tiyazolidinon türevlerine dönüştürüldü. Bileşiklerin yapı tayinleri NMR, HRMS, IR ve UV analizleri ile yapıldı. Sentezlenen bileşiklerin insan sağlıklı meme epitel hücreleri MCF10A ve insan meme kanseri hücreleri MCF7 üzerindeki sitotoksik etkileri MTT testleri ile *in vitro* olarak belirlendi. Elde edilen bulgular standart antikanser ilaç doksorubisin ile kıyaslandı. Doksorubisin için MCF7 ve MCF10A hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisine ilişkin IC₅₀ değerleri sırasıyla 8,01 ve 32,32 µM iken bu değerler **51d** için 10,10 ve 96,88 µM, **51g** için sırasıyla 8,48 ve 114,80 µM'dır. **52g** için ise aynı hücre hatlarına karşı IC₅₀ değerleri sırasıyla 4,38 ve 170,60 µM'dır. Biyolojik aktivite sonuçlarına göre OH ve OCH₃ grubu taşıyan **51d**, **51g** ve **52g** numaralı bileşiklerin MCF7 ve MCF10A hücrelerine karşı doksorubisine göre çok daha yüksek seçicilik gösterdiği tespit edildi. Bu kapsamda elde edilen sonuçlar, **51d**, **51g** ve **52g** numaralı bileşiklerin yeni potansiyel antikanser ilaçlar olması için umut vadedicidir.

Anahtar Kelimeler: Hibrit Molekül, Hidrazon, 4-Tiyazolidinon, MCF7, Sitotoksiste

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 33670

ABSTRACT

Şenol, H. (2022). Studies on Some New Hydrazone Compounds. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmaceutical Chemistry. M.Sc. Thesis. İstanbul.

In this thesis, totally 16 hybrid compounds which all of are new including substituted-1,2,3-triazole-arylidenehydrazide (**51a-h**) and substituted-1,2,3-triazole-4-thiazolidinone (**52a-h**) derivatives were synthesized starting from 4-hydroxybenzoic acid. Also hydrazide and ester compounds, which are starting molecules for the synthesis of the hybrid compounds, were synthesized for the first time in this thesis. For the synthesis of arylidenehydrazide compounds, the related hydrazide compound was reacted with 8 different aromatic aldehydes. The imine groups in the arylidenehydrazide compounds were converted to 4-thiazolidinone ring through the reaction with thioglycolic acid. Structure determinations of the compounds were performed by NMR, HRMS, IR and UV analyzes. The cytotoxic effects of the synthesized compounds on the human healthy breast epithelial cells MCF10A and human breast cancer cells MCF7 were determined by *in vitro* MTT assays. The biological activity results of the hybrid compounds were compared with the standard anticancer drug doxorubicin. The IC₅₀ values for the cytotoxic effect of doxorubicin on MCF7 and MCF10A cells are 8.01 and 32.32 µM, respectively, while these values are 10.10 and 96.88 µM for **51d** and 8.48 and 114.80 µM for **51g**, respectively. For **52g**, the IC₅₀ values against the same cell lines are 4.38 and 170.60 µM, respectively. According to the biological activity results, it was determined that the OH and OCH₃ substituted compounds **51d**, **51g** and **52g** showed much higher selectivity than doxorubicin against MCF7 and MCF10A cell lines. As a result, **51d**, **51g** and **52g** are promising candidate compounds as new potential anticancer drugs.

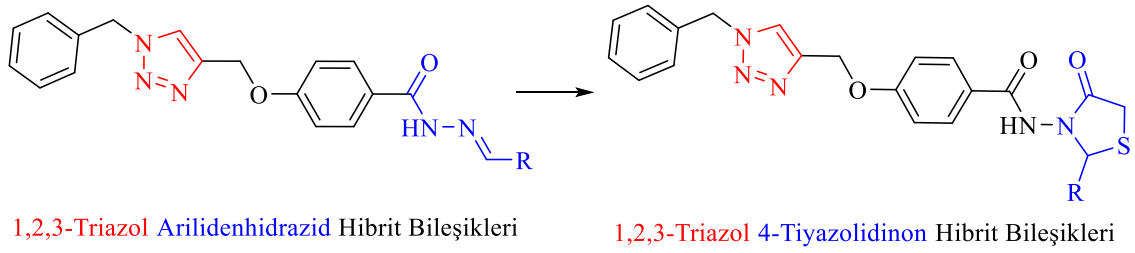
Key Words: Hybrid Molecule, Hydrazone, 4-Thiazolidinone, MCF7, Cytotoxicity

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 33670

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde hali hazırda kanser tanısı ile yaşayan yaklaşık 75 milyon insan mevcut olup bu sayının 2030 yılında yılda 21 milyona ulaşması tahmin edilmektedir. Ayrıca her yıl 17 milyon hasta kanser hastalığından dolayı hayatını kaybetmektedir [1]. Günümüzde kansere karşı kullanılan ilaçların pek çoğunun biyoyararlanımının düşük olması ve başta toksisite gibi yan etkilerinden dolayı tedavide yeni antikanser ilaçların varlığına ihtiyaç duyulmaktadır. Her gün artan sayıda antikanser ajanları geliştirilmesine rağmen, seçiciliklerinin düşük olması ve çoklu ilaç direncinin kazanılması, başarılı bir kanser tedavisine önemli engeller teşkil etmektedir [2]. Bu nedenle, tümör hücrelerini yok etmek veya en azından çoğalmasını durdurmak için yeni, güçlü ve seçici antikanser ajanlarının keşfine önemli ölçüde ihtiyaç duyulmaktadır. 4-Tiyazolidinon ve türevlerinin antikanser, antiinflamatuvar, analjezik, antikonvülsan, antimikrobiyal, lokal ve spinal anestezipler, merkezi sinir sistemi uyarıcıları, hipnotikler, anti HIV, antidiyabetik, folikül uyarıcı hormon reseptör antagonisti gibi geniş bir yelpazede farmakolojik aktivitelere sahiptir [3].

Meme kanseri dünya çapında kadınlarda en sık görülen kanser türleri arasında yer almaktadır. 1,2,3-Triazol bileşiklerinin ve 4-tiyazolidinon türevlerinin antikanser etkinlikleri dahil çok çeşitli biyolojik aktiviteleri göz önüne alındığında, bu tez çalışması kapsamında bu iki bileşik yapısını bir hibrit molekül üzerinde birleştirerek biyolojik etkinlik bakımından her iki fonksiyonel grubun da etkisinin bir molekülde taşındığı yeni çok fonksiyonlu potansiyel antikanser etkili toplam 16 yeni hibrit bileşiğin sentezlenmesi ve bu bileşiklerin MCF7 insan meme kanseri hücreleri üzerinde ve MCF10A insan sağlıklı meme dokusundaki sitotoksik etkilerinin incelenmesi hedeflendi. Bu amaçla yüksek antiinflamatuvar, antikanser, antiromatizmal, antimikrobiyal vb. etkilere sahip 1,2,3-triazol bileşikleri ile yine yüksek antiinflamatuvar, antikanser, antimikrobiyal vb. etkilere sahip hidrazid/hidrazon (ariliden hidrazid) ve 4-tiyazolidinon bileşiklerinin hibrit ürünleri sentezlendi. Hedef bileşiklerde süstitüe 1,2,3-triazol halkası ve *p*-hidroksi benzoik asit hidrazidinden türemiş hidrazonların yanı sıra hidrazonlardan hareketle elde edilen 4-tiyazolidinon türevleri yer almaktadır. Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin iskelet yapıları Şema 1’de gösterildiği şekildedir.



Şema 1

Çalışma kapsamında sentezlenen Şema 1'deki bileşiklerde R gruplarını temsil eden aldehit bileşikleri benzaldehit, 4-klorobenzaldehit, 4-metilbenzaldehyt, 4-metoksibenzaldehit, 4-nitrobenzaldehyt, 4-dimetilaminobenzaldehit, vanilin ve 2-metoksibenzaldehit şeklindedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser ve Tedavi

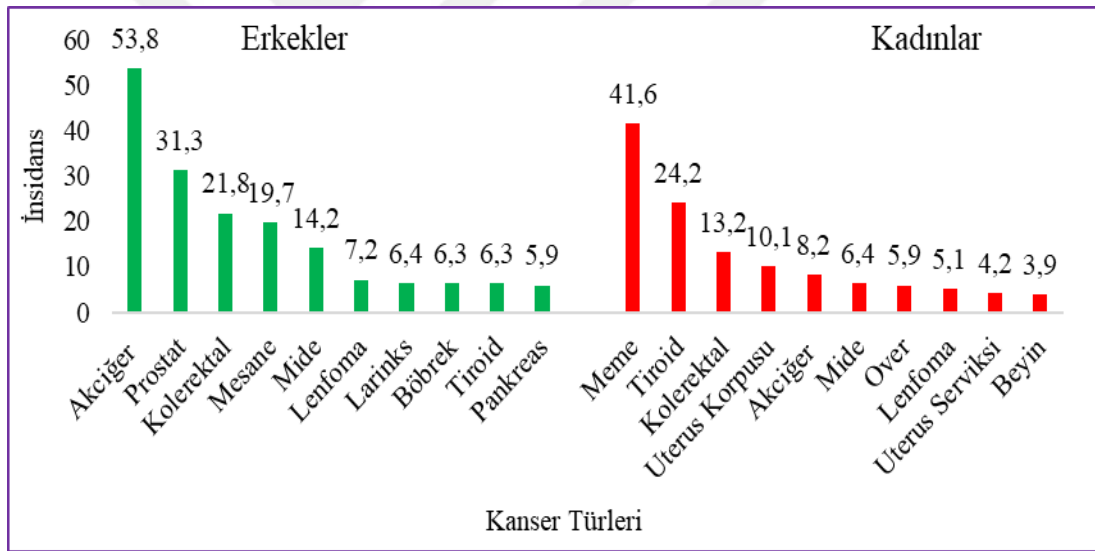
Kanser, bir organ veya dokudaki hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünüp çoğalmasıyla meydana gelen bir hastalıktır. Kanser teriminin ilk olarak Hipokrat tarafından milattan önce IV. yüzyılda organizmada tedavi edilemeyen yeni oluşumları anlatmak için kullanıldığı bildirilmektedir. Hipokrat; dokularda gelişen, normal olanlardan daha farklı karakterde olan, kırmızı renkli ve daha yavaş büyüyen şişlikleri “Karsinos” ya da “Karsinoma” olarak tanımlamıştır [4-6].

Kanser, olağan sınırlarının ötesinde büyüyen ve daha sonra vücutta bitişik organlara veya diğer organlara yayılabilen bir hastalıktır. Hücrelerin çoğalması, yaşam döngüsü ve farklılaşması organizmanın genel gereksinimlerine göre düzenlenmektedir. Kanser hücrelerinde bu olayların gerçekleşmesinde etkili olan mekanizmalarda aksaklık veya ortadan kalkma durumları görülür. Böylelikle hücreler kontrolsüz bir şekilde bölünerek çoğalmaya başlar. Hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile ortaya çıkan hastalıklı doku iyi huylu veya kötü huylu olabilmektedir. İyi huylu tümörler çevredeki dokuya yayılmadan olduğu bölgede kalabilir. Ancak kötü huylu tümörler ilerleyen aşamalarda kan veya lenf sistem aracılığıyla vücuda yayılarak organizmadaki normal doku ve organların işlevlerini de etkilemektedirler [7-11].

Kanserli hücreler vücudun kan dolaşımı veya lenf damarları aracılığıyla vücudun diğer kısımlarına yayılabilirler, bu olaya metastaz adı verilir. Kanser türlerinin çeşitlerine bağlı olarak, hücrelerin büyüme oranları veya tedavilere yanıtları çok farklı olabilir. Bu nedenle, kanserin adlandırılması, metastazın konumuna bakılmaksızın, vücutta kanserin kaynaklandığı kısma dayanmaktadır. Örneğin, akciğerden kaynaklanan ve mideye yayılan kansere mide kanseri değil, metastatik akciğer kanseri adı verilir. Kanser dünya çapında önemli bir sağlık problemi olup ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Kanser, 2019 yılında yaklaşık 10 milyon ölüme neden olmuştur. Küresel olarak, 6 ölümden yaklaşık biri kanserden kaynaklanmaktadır. 2015 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tahminlerine göre, kanser, 172 ülkenin 91'inde 70

yaşından önce ilk veya ikinci ölüm nedenidir ve buna ek olarak 22 ülkede üçüncü veya dördüncü sırada yer almaktadır [12-15].

Kanser; insidans, ölüm oranı (mortalite) ve yaygınlık (morbidite) olarak üç ölçümle ifade edilebilir. İnsidans, bir toplulukta bir yılda meydana gelen yeni kanser vakaların sayısıdır. Mutlak sayı veya 100.000 kişi başına bir oran olarak ifade edilebilir. Ölüm oranı, meydana gelen ölümlerin sayısıdır ve ayrıca her yıl her 100.000 kişide bir oran olarak ifade edilebilir. Yaygınlık ise belirli bir zaman aralığında hastalığı olan canlı sayısıdır [14]. Türkiye’de 2015 yılında cinsiyete göre ilk 10 kanser türündeki insidans Şekil 1.1’de verilmiştir. Kanser vakalarının görülme sıklığı ve kansere bağlı ölüm oranları her geçen gün hızla artış göstermektedir. Coğrafi konumdan insan ırklarına ve cinsiyete varana kadar çeşitlilik gösteren kanserin, pek çok türü vardır [16-20].



Şekil 2.1: Türkiye’de 2015 yılında cinsiyete göre ilk 10 kanser türündeki insidans

2020 yılındaki dünya kanser verilerine bakıldığında kadınlarda görülen ve ölüme neden olan en yaygın kanserler meme kanseri, akciğer kanseri ve serviks kanserleridir [21]. Meme kanseri, kadınlarda görülen kanser türlerinin %30’unu oluşturmakta ve %15 oranında ölüme sebep olmaktadır [22-26] Meme kanseri 2020 yılında dünya çapında en çok tanı konulan kanser türü olarak tespit edilmiştir [21].

Meme kanseri, progesteron veya östrojen reseptör ekspresyonuna ve ERBB2 gen amplifikasyonuna göre sınıflandırılan 3 tür ana tümörden oluşmaktadır. Bu alt türlerin farklı

risk profilleri ve tedavi yaklaşımları bulunmaktadır. Meme kanseri için iki ana moleküler hedef belirlenmiştir. Bunlardan birincisi olan östrojen reseptörü alfa (ERa), meme kanseri vakalarının %70'inde görülen bir reseptördür. İkinci moleküler hedef ise epidermal büyüme faktörü-2 (ERBB2, HER2) olup meme kanserlerinin %20'sinde yüksek ekspresyon gösteren bir tirozin kinaz reseptörüdür. ERa, steroid yapısında bir hormon reseptörü olup meme kanseri hücrelerinde, östrojen tarafından aktive edildiğinde aynı anda onkojenik büyüme yollarının da aktive olduğu bir transkripsiyon faktörüdür [27].

Östrojen reseptörleri ERa ve ERb olarak iki sınıfa ayrılırlar. Bu reseptörler, hücre çoğalmasında yer alan genleri uyarmaktadırlar. ERa; meme, prostat rahim, yumurtalık ve karaciğerde yüksek oranda görülmektedir. ERa'nın ekspresyonu tümörlerin gelişimi ile yakından ilişkilidir ve ERa ekspresyonu olmayan meme kanser hücreleri genellikle daha agresif fenotipler meydana getirmektedir. MCF7 hücre hattında sadece ERa bulunmaktadır. ERb ise prostat epiteli, testis, yumurtalık granüloz hücreleri, kemik iliği ve beyinde yüksek oranda eksprese edilmektedir [28]. Meme ve yumurtalık kanserinin görülme riskini arttıran BRCA1 ve BRCA2 tümör baskılayıcı genlerindeki spesifik mutasyonların varlığı 1994 yılında tespit edilmiştir. Böyle bir gen mutasyonu taşıyan bireylerde meme kanseri görülme riski %40-80 arasında değişmektedir. Meme ve yumurtalık kanserleri için aile öyküsü olan kişilerde genellikle kalıtsal BRCA1 mutasyonları görülmekte olup, meme kanseri vakaları görülen erkek hastalarda ise BRCA2 mutasyonları izlenmektedir [29]. Kanser tedavilerinde geleneksel standart prosedürler benimsenmiş olsa da farklı kanser türlerine ve evrelerine göre farklı tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır.

Bazı kalıtsal genetik mutasyonlar, hormonlar veya bağışıklık sistemi hastalıkları kansere neden olabilir. Bununla birlikte DNA, normal bir hücrenin çoğalması sırasında olabileceği gibi tütün, bulaşıcı organizmalar, sağlıksız beslenme ve oksidatif stres gibi dış faktörlere maruz kaldığında ağırlıklı olarak zarar görür. Bu faktörler kanseri indüklemek için tek veya çoklu sebepler olabilir [30-32].

Kanser tedavisinde uygulanan başlıca modern tıp teknikleri cerrahi operasyonlar, radyoterapi ve kemoterapi gibi yöntemlerdir. Geleneksel tedavi yöntemleri ise bitkilerle tedavi veya koruyucu tıp önlemleri şeklindedir. Kemoterapide kullanılan ilaçlar ile kanserli hücrelerin çoğalmasını yavaşlatmak, durdurmak ya da öldürmek amaçlanır. Klasik kemoterapötik ilaçlar vücutta hedefe yönelik hareket etmediğinden kanser

hücrelerini etkilediği gibi sağlıklı hücreleri de fazlasıyla etkilemektedir. Ayrıca ilaçlar kanser hücrelerine, tedavi için gereken dozlarda taşınmadığından biyoyararlanımları düşük kalmaktadır. Kanser tedavisinde kemoterapi ilaçlarının mümkün olduğunca tümörleri hedef alması ve sağlıklı dokular üzerinde etkisinin sınırlı olması, tedavideki başarı bakımından çok önemlidir. Bu durum ayrıca hastanın yaşam süresi ve kalitesinin artması bakımından da oldukça önemlidir. Bu yüzden kemoterapötik bir ilaç çoğunlukla yardımcı bir ilaç ile veya uygun bir taşıyıcı ile hastaya verilebilmektedir [33-35].

2.2. Hibrit Bileşikler

İlaç keşfi, yeni ilaçların bulunması esnasındaki bilimsel ve ekonomik nedenler açısından oldukça zordur. Bir ilacı geliştirmek için geçen süre, 1960'larda ortalama 8 yıl iken günümüzde bu süre 12 ila 15 yıl arasında değişmektedir [36-39]. İlaç pazarına hala küçük moleküller egemendir ve ilk 20 ilaç firmasında yer alan ilaç adaylarının klinik gelişiminin %80'inden fazlası hala küçük moleküllere dayanmaktadır [40-44]. Biyolojik ilaçların geliştirilmesinin ve üretilmesinin yüksek maliyeti, ucuz ve küçük moleküllere dayalı ilaçların daha çok talep edilmesine neden olmaktadır. Uygun fiyatlı ve verimli ilaçların tasarlanması için aşağıdaki dört konu üzerine odaklanılması gerekmektedir [45].

- Biyolojik ilaçların üretim maliyetlerini önemli ölçüde azaltmak
- Bilgisayar destekli kombinatoriyal yöntemler ile ilaç tasarımı ve keşfi yapmak
- Doğal ürünleri kapsamlı bir şekilde araştırmak
- Rastgele ve insan ilhamını içerecek şekilde akılcı ilaç tasarımı yapmak

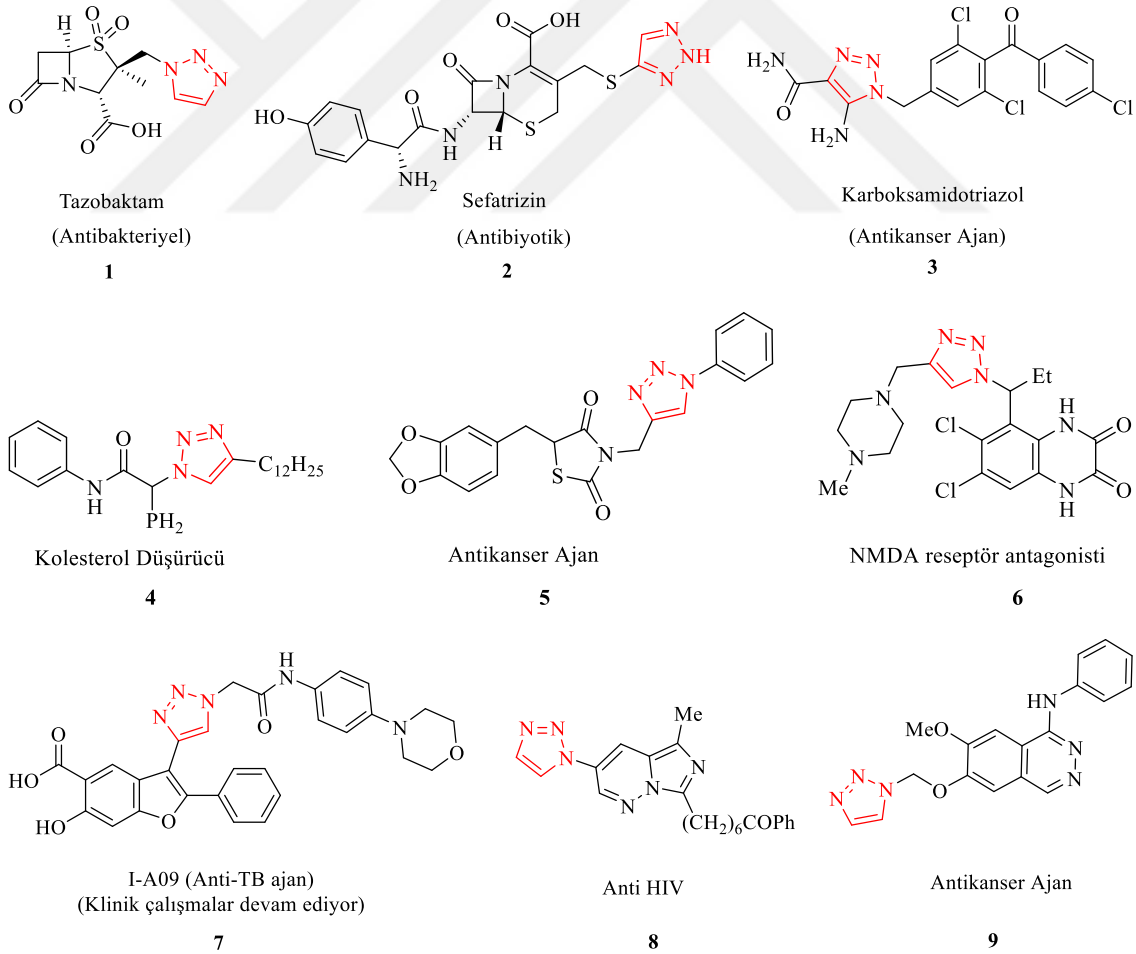
Biyo-ilhamlı tasarım ve rasyonel tasarım arasındaki sınırda, yüksek etkinlik gösteren yeni ilaçlar keşfetmek için ikili bir etki modu ile hibrit moleküllerin tasarımı düşünülebilir. Bu bağlamda hibrit moleküller, farklı biyolojik fonksiyonlara ve ikili aktivite gösterebilecek iki veya daha fazla yapısal alana sahip kimyasal bileşikler olarak tanımlanabilir ve bu tanım bir hibrit molekülün iki farklı farmakofor olarak işlev gördüğünü gösterir [45].

Hibrit molekülün her iki farmakoforu da aynı biyolojik hedef üzerinde etki etmek zorunda değildir. İlaç tasarımıdaki bu yaklaşım, aktif bölgenin bitişik

bölgelerine de bağlanabilen grupların eklenmesiyle bir molekül fragmanının biyolojik aktivitesinin belirlenmesi ve iyileştirilmesidir. Moleküler Hibridizasyon ana ilaçlara kıyasla geliştirilmiş afinite ve etkinliğe sahip yeni bir bileşik üretmek için farklı biyoaktif moleküllerin farmakofor kısımlarının birleştirilmesini içeren ilaç tasarımı ve geliştirilmesinde bir strateji olarak da kabul edilebilir. [46-50].

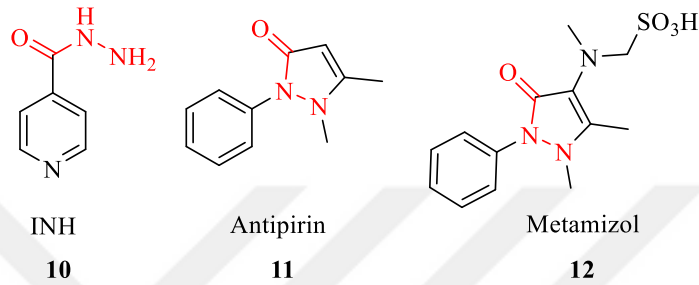
2.3. Biyoaktif 1,2,3-Trizol, Arilidenhidrazid ve 4-Tiyazolidinon Bileşikleri

Triazoller, üç azot ve iki karbon atomu taşıyan beş üyeli halka yapısında ve geniş kapsamlı biyolojik aktiveleri ile öne çıkan heterosiklik organik bileşiklerdir. Literatüre bakıldığında 1,2,3-triazol halkası taşıyan bileşiklerin geçmiş yıllardan beridir başlıca antiinflamatuvar, antikanser, antiromatizmal ve antimikrobiyal etkiler gösterdiği yapılan çalışmalardan görülmektedir [51-63]. 1,2,3-triazol yapısı taşıyan Şema 2'deki 1-9 numaralı ilaç molekülleri bu bileşiklere örnek olarak verilebilir.



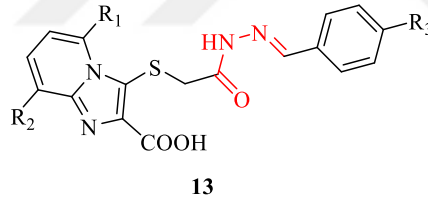
Şema 2

1,2,3-Triazollere benzer şekilde hidrazid-hidrazon (arilidenhidrazid) farmakofor grubunu taşıyan bileşikler de çok çeşitli biyolojik aktivite profiline sahiptirler. Bu aktiviteler arasında antibakteriyel, antifungal, antitüberküler, antiviral, antikanser vb. gibi yer almaktadır. Hidrazid yapısındaki ilaçlara verilebilecek en önemli örnek antimikobakteriyel etkili izonikotinik asit hidrazididir (INH). Halkalı hidrazid yapısı taşıyan ve güçlü antipiretik etki gösteren antipirin ve metamizol sodyum da bu bileşiklere örnek verilebilir (Şema 3) [64-72].



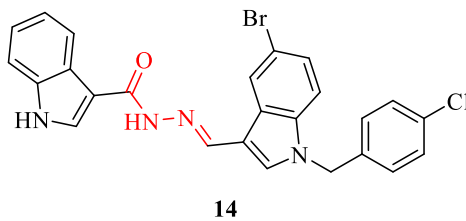
Şema 3

Kaplancıklı ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Şema 4'te gösterilen hidrazid-hidrazon (arilidenhidrazid) yapısındaki bir seri bileşik sentezlenip antimikobakteriyel aktiviteleri test edilmiştir [73].



Şema 4

2012 yılında Kumar ve arkadaşları Şema 5'te gösterilen bir seri bis(indolil)hidrazid-hidrazon bileşiğini sentezlemişler ve çeşitli kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivitelerini tayin etmişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında N-(p-klorobenzil) ve brom süstitüenti içeren bileşik çoklu kanser hücre hatlarına karşı en etkin bileşik olarak tespit edilmiştir [74].

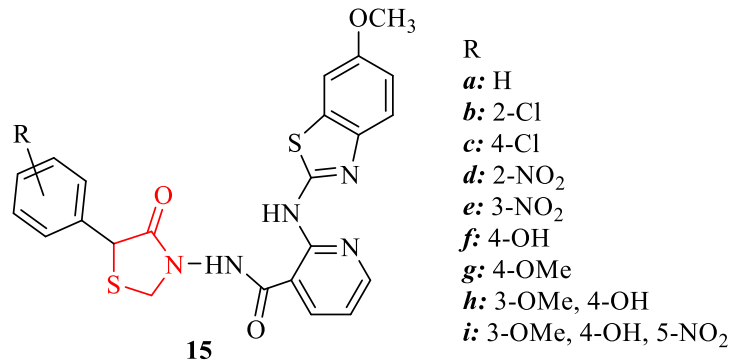


Şema 5

Hidrazidler üzerinden aldehitler ile hazırlanan hidrazon yapılarındaki imin grupları, başlıca 4-tiyazolidinon halkası olmak üzere değişik heterosiklik yapılara dönüştürülerek hidrazid-hidrazon yapılarından daha kararlı ve çeşitli biyoaktiviteye sahip yeni türevler de elde edilebilmektedir [64, 75-82].

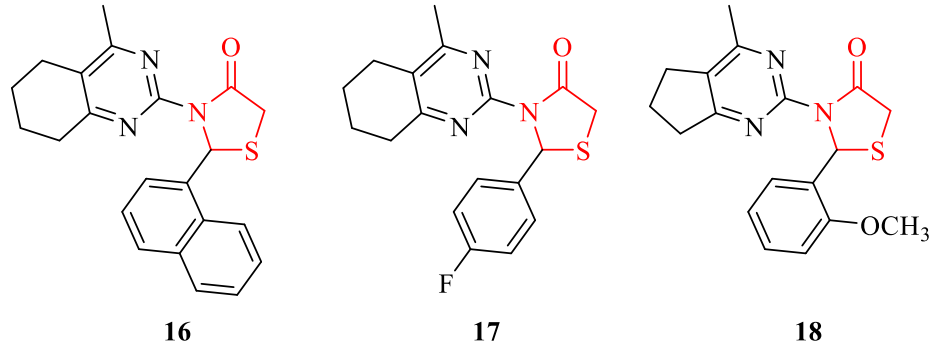
Kauthale ve arkadaşları çeşitli tiyazolil hidrazon bileşiklerini sentezlemiş, antioksidan ve antifungal aktivite çalışmaları yapmışlardır [83]. Rawat ve arkadaşlarının bu konu ile ilgili literatürde yer alan 2017 yılına ait son çalışmalarından birinde, dipirometan türevi bir seri hidrazon türevi sentezlenmiş ve elde edilen bileşiklerde antimikobakteriyel aktivite tayin çalışmaları yapılmış, bazı türevlerde *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı yüksek oranda inhibitör etkinlik saptandığı bildirilmiştir [84]. Haghighijoo ve arkadaşları kinazolinon hidrazon türevi bir seri bileşiği sentezlemiş ve elde ettikleri bileşiklerin Alzheimer hastalığında kullanıma potansiyellerine ilişkin çalışmalar yapmışlardır [85].

Patel ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada antimikrobiyal etkilerini incelemek üzere Şema 6'daki bir seri 4-tiyazolidinon türevi bileşik sentezlenmiştir [75].



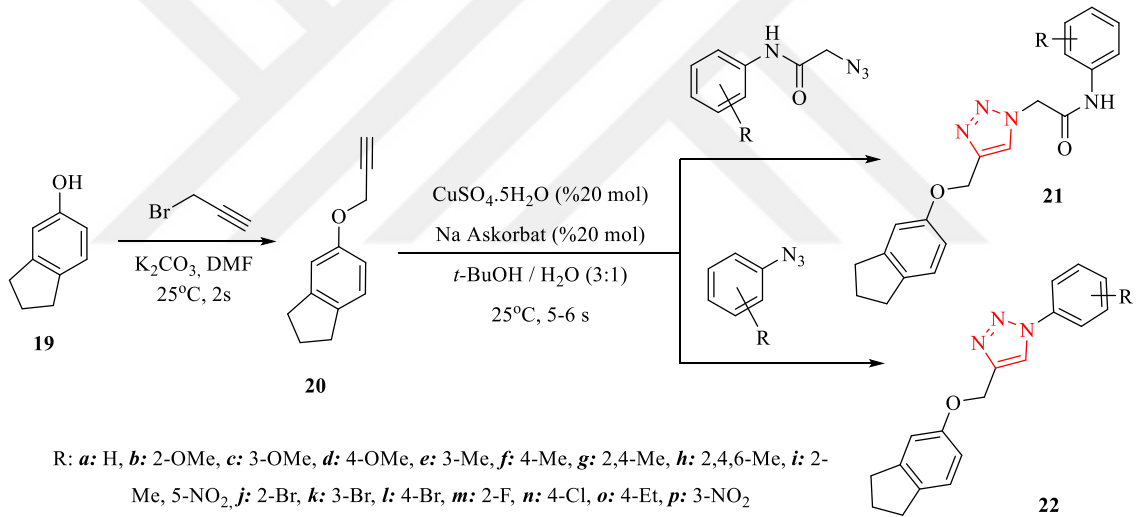
Şema 6

Gupta ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bir seri 4-tiyazolidinon halkası içeren bileşik sentezlenerek 5 gram pozitif ile 2 gram negatif bakteri ve 2 mantar türüne karşı antimikrobiyal etkileri yönünden incelenmiştir. Çalışmada *P. fluorescens* ve *S. aureus* türlerine karşı yüksek inhibisyon gösteren bileşikler Şema 7'deki gibi belirlenmiştir [76].



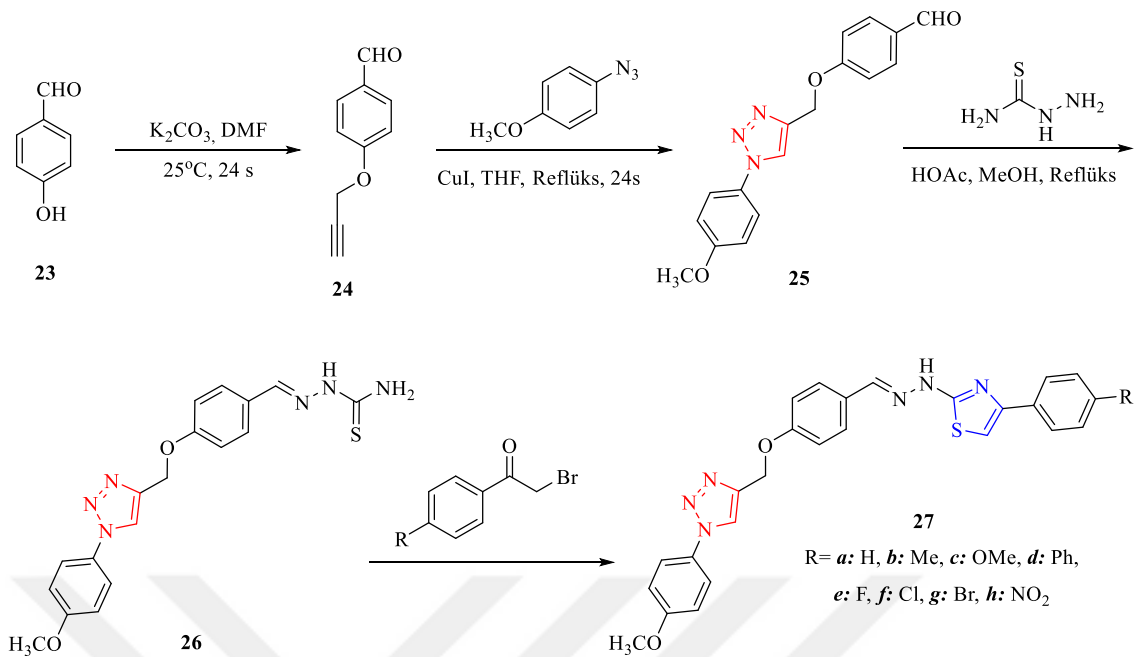
Şema 7

Phatak ve arkadaşları Şema 8’de gösterilen iki seri 1,2,3-triazol türevi bileşik sentezleyerek antitüberküloz etkilerini incelemişlerdir. Ayrıca bileşiklerin HEK293 hücrelerine karşı sitotoksiteleri oldukça düşük bulunmuştur [86]. Çalışmada elde edilen hedef bileşikler alkin azid klik reaksiyonu ile hazırlanmıştır.



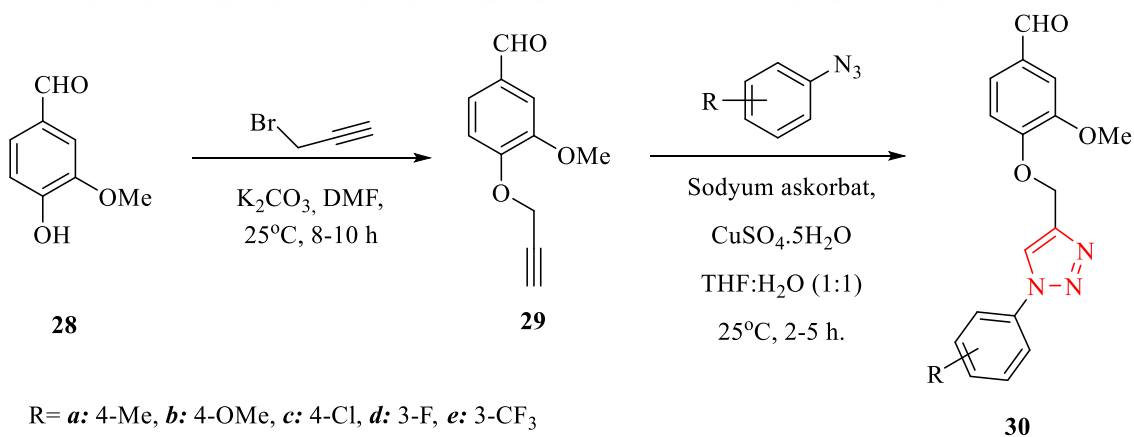
Şema 8

Gondru ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Şema 8’de verilen çalışmaya benzer şekilde bir seri 1,2,3-triazol bileşiği klik reaksiyonuyla sentezlenmiş ve bileşiklerin çeşitli *Candida* türlerinin yanı sıra *Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus aureus* türleri üzerinde antimikrobiyal etkileri incelenmiştir (Şema 9) [87].



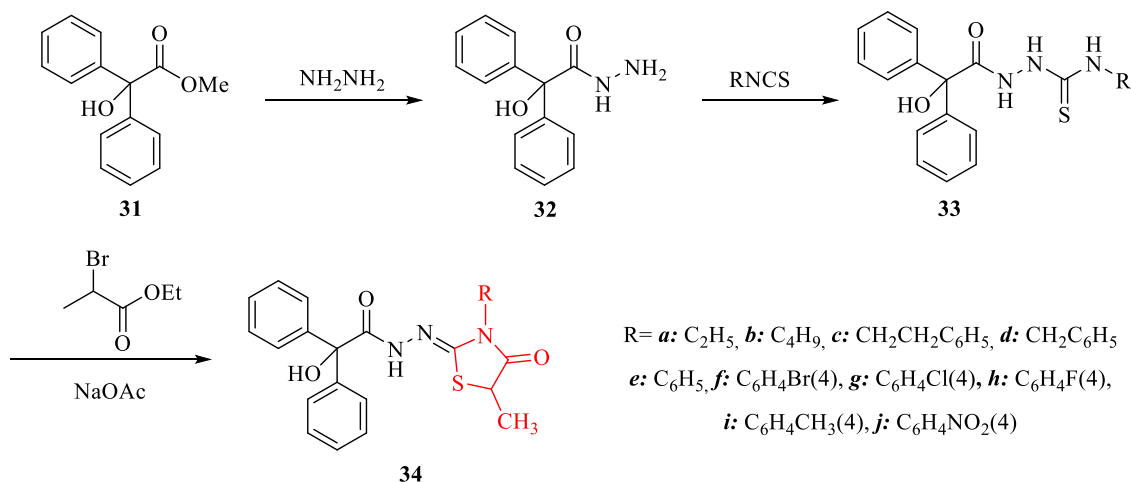
Şema 9

Settypalli ve arkadaşları da klik reaksiyonun bir uygulaması olarak Şema 10'da verilen bir seri 1,2,3-triazol bileşiği sentezleyerek bileşiklerin *in vitro* α -glukozidaz ve antioksidan aktivitelerini incelemiştir [88].



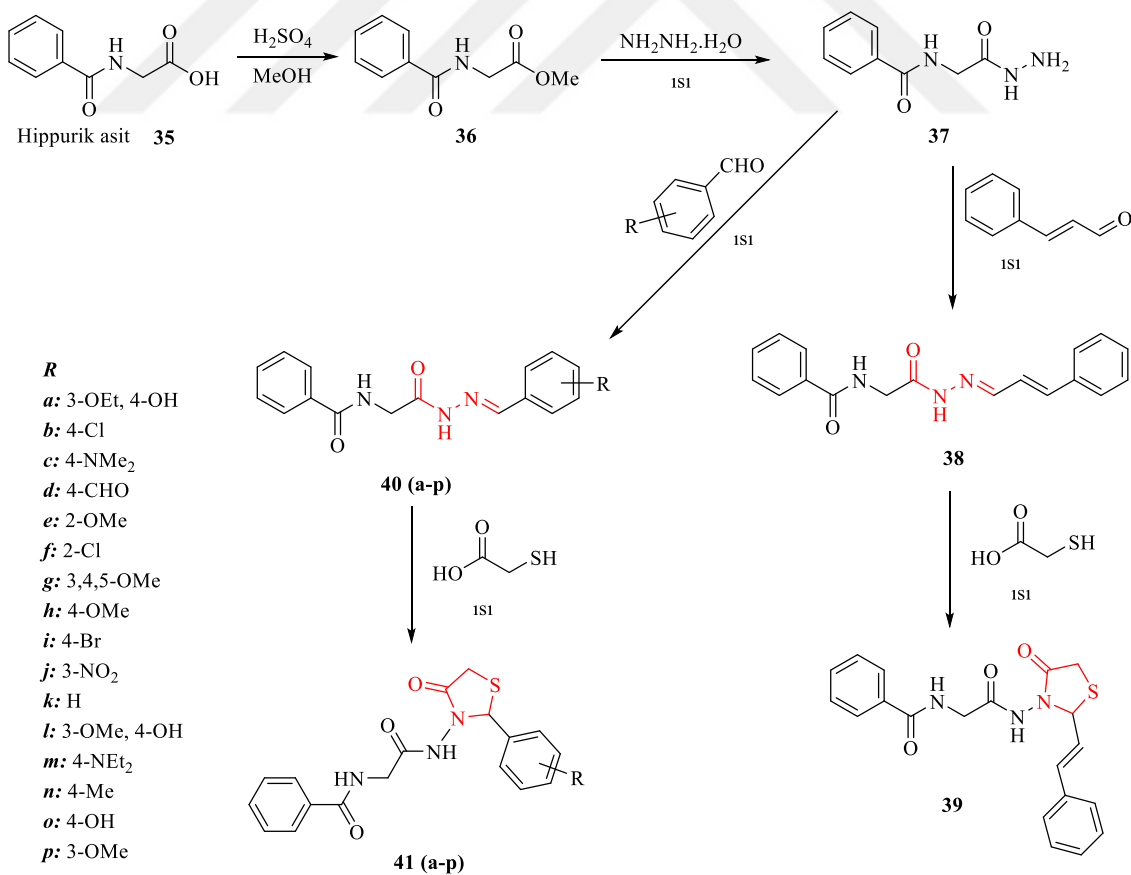
Şema10

Güzeldemirci ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Şema 11'de verilen bir seri 4-tiyazolidinon bileşiği tiyosemikarbazidler üzerinden sentezlenerek antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri araştırılmıştır [89].



Şema 11

Deep ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan bir çalışmada hippurik asit hidrazidinin hareketle elde edilen 4-tiyazolidinon türevlerinin antimikrobiyal ve MCF-7 meme kanseri hücrelerine karşı antikanser özellikleri incelenmiştir [90].



Şema 12

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Deneylerde kullanılan çözücüler, kimyasal maddeler ve diğer tüm sarf malzemeler ticari olarak temin edildi. Ticari olarak alınan kimyasal maddeler ve çözücüler genellikle yüksek saflıkta olmasına rağmen gerektiği durumlarda saflaştırma işlemleri literatürde [91-93] açıklandığı gibi yapıldı. Gerekli bazı kimyasallar ise sentezlenerek kullanıldı.

Kromatografik ayrımlarda kolon kromatografisi uygulandı ve bazı durumlarda madde uygun çözücüler kullanılarak kristallendirildi. Değişik uzunlukta ve kalınlıktaki cam kolonlarda sabit faz olarak silika jel, yürütücü faz olarak belirli oranlarda etil asetat ve hekzan karışımları kullanıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile deneylerin ve kolon kromatografisinin takibi yapıldı. Yapı tayini için nükleer manyetik rezonans (NMR), yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi (HRMS), kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) ve ultraviyole spektroskopisi (UV) analizleri kullanıldı.

3.1. Çalışmalarda Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler

Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler ile ticari kaynakları Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1: Çalışmalarda kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler

Kimyasalın Adı	Ticari Kaynak
2-Metoksibenzaldehit	Sigma Aldrich
4-Dimetilaminobenzaldehit	Sigma Aldrich
4-Klorobenzaldehit	Sigma Aldrich
4-Metoksibenzaldehit	Sigma Aldrich
4-Nitrobenzaldehit	Sigma Aldrich
Asetik Asit	Merck
Benzaldehit	Merck
Benzil Alkol	Sentezlendi
Benzil Azid	Sentezlendi
Benzil Klorür	Sentezlendi
Bakır(II)sülfat Pentahidrat	Sigma Aldrich

Etanol	Merck
Etil Asetat	Merck
Hekzan	Merck
Hidrazin Hidrat	Merck
Kloroform	Merck
L-Askorbik Asit Sodyum Tuzu	Sigma Aldrich
Metanol	Merck
Metil Paraben	Sentezlendi
<i>p</i> -Hidroksi Benzoik Asit	Sigma Aldrich
Propargil Bromür	Sigma Aldrich
Sodyum Azid	Sigma Aldrich
Sodyum Bor Hidrür	Merck
Sodyum Hidrür	Sigma Aldrich
Sodyum Karbonat	Merck
Sülfürik Asit	Merck
Tetrahidrofuran	Merck
Tiyoglikolik Asit	Sigma Aldrich
Tiyonil Klorür	Sigma Aldrich
Toluen	Merck
Vanilin	Sigma Aldrich

3.2. Çalışmalarda Kullanılan Cihazlar ve Aletler

Deneyssel çalışmalar ve yapı analizlerinde kullanılan cihaz ve aletlerin markası, modeli Tablo 3.2’de verilmiştir.

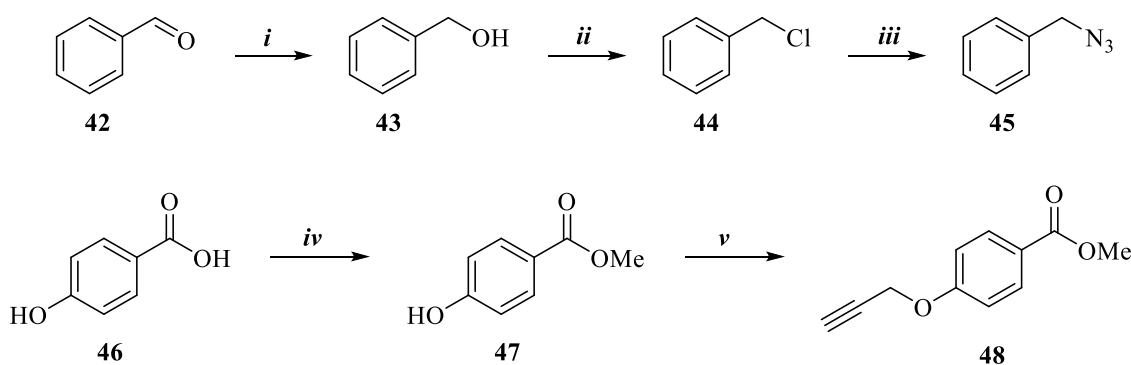
Tablo 3.2: Çalışmalarda kullanılan cihazlar ve aletler

Cihaz Adı	Markası ve Modeli
Döner buharlaştırıcı	Heidolph - Precision
Erime noktası tayin cihazı	STUART SMP 30
Eslissa Reader	BioTech

IR Termometre	TFA 31.1115
Manyetik karıştırıcılı ceket ısıtıcı	MTOPS MS-ES 303
Manyetik karıştırıcılı elektrikli ısıtıcı	Heidolph - Hei Tech
Manyetik karıştırıcılı elektrikli ısıtıcı	Heidolph - Hei Std
Manyetik karıştırıcılı elektrikli ısıtıcı	IKA RCT Basic
NMR Spektrometre 500 MHz Avance NEO	Bruker
Soğutuculu sirkülatör	Heidolph 591-00220-00
TLC plaka kaplayıcı (manuel)	CAMAG
Vakum pompası	İlmvac - MPC302Z
Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi	Thermo Fischer Sci.

3.3. Sentez Çalışmaları ve Deneysel Yöntem

Orijinal bileşiklerin sentezi için sentez çalışmalarına benzaldehit ve 4-hidroksibenzoik asit bileşiklerinden başlandı ve Şema 13 ve 14'te gösterildiği şekilde tamamlandı. Öncelikle benzaldehit benzil alkole indirgendi ve ardından tıyonil klorür ile klorlanarak benzil klorür bileşiği sentezlendi. Daha sonra benzil klorürün sodyum azid ile reaksiyonundan benzil azid (**45**) bileşiği hazırlandı. Diğer taraftan 4-hidroksibenzoik asit bileşiği Fischer esterleşmesi ile metil parabene (**47**) dönüştürüldü ve metil parabenin sodyum hidrür varlığında propargil bromür ile reaksiyonundan alkin türevi bileşik **48** hazırlandı (Şema 13).

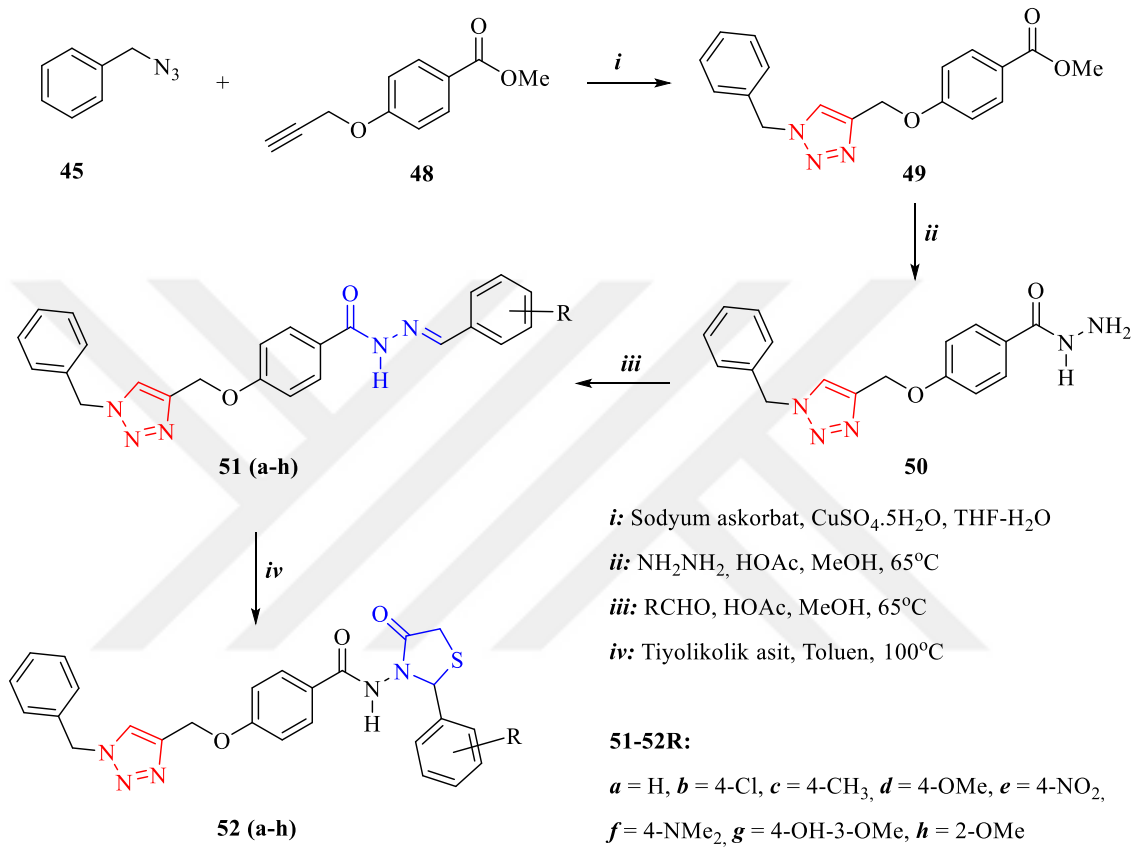


i: NaBH₄, THF, 25°C; *ii*: SOCl₂, DCM, 25°C; *iii*: NaN₃, THF-H₂O, 65°C

iv: MeOH, H₂SO₄, 65°C; *v*: NaH, Propargil Bromür, THF, 65°C

Şema 13

Şema 14'te gösterilen öncü bileşikler ticari olarak temin edilebilecek bileşikler olmasına rağmen maddi kaynakların sarf edilmemesi adına kimyasal depomuzda bulunan bileşikler kullanılarak hazırlandılar. Çalışmanın devamında azid ve alkin bileşikleri klik reaksiyonu ile birleştirilerek 1,2,3-triazol türevi bileşik **49** elde edildi. Bu aşamadan sonra Şema 14'te görüleceği şekliyle hedef bileşiklerin sentezine geçildi.



Şema 14

Bileşik **49**'da bulunan ester grubu hidrazin hidrat ile hidrazid yapısına dönüştürüldükten sonra asetik asit katalizörlüğünde 8 farklı benzaldehit türevi ile kondenzasyon reaksiyonu yapılarak arilidenhidrazid yapısındaki **51(a-h)** bileşikler elde edildi. **51(a-h)** bileşiklerindeki imin grupları tiyoglikolik asit ile 4-tiyazolidinon halkasına dönüştürülerek **52(a-h)** bileşikler sentezlendi ve sentez çalışmaları tamamlandı.

3.3.1. Benzil alkol sentezi (43)

Yuvarlak dipli bir balona (250 mL) susuz tetrahidrofuran (150 mL) konuldu ve sodyum borhidrür (14 g, 375 mmol, 2 ekv.) eklendi. Son olarak benzaldehit (20 g, 187 mmol, 1 ekv.) ilave edilerek 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra sodyum borhidrürün fazlası NaHCO_3 kullanılarak nötralize

edildi. THF düşük basınçta uzaklaştırıldıktan sonra balonda kalan kısım su ile yıkanarak kloroform ile ekstrakte edildi. Organik faz ayrılarak Na_2SO_4 üzerinden kurtuldu ve süzüldü. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve benzil alkol **(43)** berrak sıvı (19 g, %93 verim) olarak elde edildi.

3.3.2. Benzil Klorür Sentezi (44)

Yuvarlak dipli bir balona (250 mL) benzil alkol (15g, 138 mmol, 1 ekv.) konuldu ve diklorometan (150 mL) ile çözüldü. Tiyonil klorür (30 mL, 416 mmol, 3 ekv.) ilave edilerek oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Tiyonil klorürün fazlası NaHCO_3 kullanılarak nötralize edildikten sonra reaksiyon karışımı su ile yıkanarak DCM ile ekstrakte edildi. Organik faz ayrılarak Na_2SO_4 üzerinden kurtuldu ve süzüldü. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve benzil klorür **(44)** açık sarı renkli sıvı (17 g, %96 verim) olarak elde edildi.

3.3.3. Benzil Azid Sentezi (45)

Yuvarlak dipli bir balona (250 mL) benzil klorür (15g, 118 mmol, 1 ekv.) konuldu ve THF (75 mL) ile çözüldü. Sodyum azid (23 g, 354 mmol, 3 ekv.) suda (50 mL) çözülerek balona eklendi. Faz transfer katalizörü (BnEt_3NCl) kullanılarak bir gece geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon durdurulduktan sonra meydana gelen faz ayrımı ile organik faz sulu fazdan ayrılarak organik fazın çözücüsü düşük basınçta buharlaştırıldı. Kalan ham ürün su ile yıkanarak kloroform ile ekstrakte edildi. Organik faz ayrılarak Na_2SO_4 üzerinden kurtuldu ve süzüldü. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve benzil azid **(45)** açık sarı renkli sıvı (15 g, %95 verim) olarak elde edildi.

3.3.4. Metil Paraben Sentezi (47)

Yuvarlak dipli bir balona (500 mL) 4-hidroksibenzoik asit (25 g, 180 mmol, 1 ekv.) konularak metanol (250 mL) ile çözüldü. Sülfürik asit (3 mL) katalizörlüğünde geri çeviren soğutucu altında 2 saat kaynatıldıktan sonra reaksiyon tamamlandı. Sülfürik asit Na_2CO_3 kullanılarak nötralize edildikten sonra reaksiyon çözücüsü düşük basınçta buharlaştırıldı. Kalan ham ürün su ile yıkanarak kloroform ile ekstrakte edildi. Organik faz ayrılarak Na_2SO_4 üzerinden kurtuldu ve süzüldü. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve metil paraben **(47)** beyaz renkli katı (24 g, %97 verim) olarak elde edildi.

3.3.5. Metil Parabenin Propargil Eter Türevinin Sentezi (48)

Yuvarlak dipli bir balona (500 mL) THF (250 mL) konularak inert atmosferde NaH (16 g, %60, 400 mmol, 4 ekv.) eklendi. Metil paraben (15 g, 100 mmol, 1 ekv.) ve propargil bromür (24 g, 200 mmol, 2 ekv.) ilave edilerek inert atmosferde geri çeviren soğutucu altında bir gece kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra sodyum hidrürün fazlası su (20 mL) kullanılarak kontrollü bir şekilde nötralize edildi. Reaksiyon çözücüsü düşük basınçta buharlaştırıldı. Kalan ham ürün su ile yıkanarak kloroform ile ekstrakte edildi. Organik faz ayrılarak Na₂SO₄ üzerinden kurtuldu ve süzüldü. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve bileşik **48** kloroform-hekzan üzerinden kristallendirilerek saflaştırıldı. (Beyaz renkli katı, 16.50 g, %88 verim).

3.3.6. Klik Reaksiyonu ile 1,2,3-Triazol Bileşiğinin Sentezi (49)

Yuvarlak dipli bir balona (250 mL) bileşik **45** (10 g, 78 mmol, 1 ekv.) ve bileşik **48** (15 g, 78 mmol, 1 ekv.) konularak THF (50 mL) içerisinde çözüldü. Bakır(II)sülfat pentahidrat (2 g, 8 mmol, 0,1 ekv.) ve L-askorbik asit sodyum tuzu (1,5 g, 8 mmol, 0,1 ekv.) ayrı ayrı 25 mL su içinde çözüldü. Bu çözeltiler hızlı bir şekilde birleştirilerek alkin ve azid bileşiklerinin oda sıcaklığında karışan çözeltisinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında bir gece karıştırıldıktan sonra sonlandırıldı ve THF düşük basınçta buharlaştırıldı. Ham ürün su ile yıkanarak etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz ayrılarak Na₂SO₄ üzerinden kurtuldu ve süzüldü. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Bileşik **49** kolon kromatografisi ile etil asetat hekzan (1:5) kullanılarak saflaştırıldı (Beyaz renkli katı, 23 g, %90 verim).

3.3.7. Hidrazid Bileşiğinin Sentezi (50)

Yuvarlak dipli bir balona (500 mL) bileşik ester bileşiği **49** (17,75 g, 55 mmol, 1 ekv.) konularak metanol (250 mL) ile çözüldü. Hidrazin hidrat (11 mL, %80, 275 mmol, 5 ekv.) ve katalitik miktarda asetik asit (3 mL) ilave edilerek bir gece geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü düşük basınçta buharlaştırıldı. Ham ürün su ile yıkanarak etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz ayrılarak Na₂SO₄ üzerinden kurtuldu ve süzüldü. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Bileşik **50** kloroform-hekzan üzerinden kristallendirilerek saflaştırıldı (Beyaz renkli katı, 16 g, %90 verim).

3.3.8. Arilidenhidrazid Bileşiklerinin Genel Sentezi (51a-h)

Yuvarlak dipli bir balona (250 mL) hidrazid bileşiği **50** (1 g, 3 mmol, 1 ekv.) konularak etanol (75 mL) içerisinde çözüldü. İlgili aldehit bileşikleri (30 mmol, 5 ekv.) ve katalitik miktarda asetik asit (1 mL) ilave edilerek bir gece geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon durdurulduktan sonra çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Balonda kalan madde kloroform-metanol üzerinden kristallendirildi. Kristaller vakumda süzülerek kloroform ile yıkandıktan sonra arilidenhidrazid bileşikleri **51(a-h)** saf olarak elde edildiler.

3.3.9. 4-Tiyazolidinon Bileşiklerinin Genel Sentezi (52a-h)

Yuvarlak dipli bir balona (100 mL) arilidenhidrazid bileşikleri **51(a-h)** (250 mg, 0,5 mmol, 1 ekv.) konularak toluen (50 mL) içerisinde çözüldü. Tiyoglikolik asit (0,2 mL, 2,5 mmol, 5 ekv.) ilave edilerek bir gece geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon durdurulduktan sonra çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Balonda kalan madde doymuş sodyum karbonat çözeltisi ile yıkarak etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz ayrılarak Na₂SO₄ üzerinden kurtuldu ve süzüldü. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Balonda kalan madde kloroform-hekzan üzerinden kristallendirildi. Kristaller vakumda süzülerek hekzan ile yıkandıktan sonra 4-tiyazolidinon bileşikleri (**52a-h**) saf olarak elde edildiler.

3.4. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

3.4.1. Hücrelerin Kültüre Edilmesi

Hücre kültürü çalışmaları, rutin olarak uygulanan aseptik koşullar (37°C, %5 CO₂'li ortam), altında %10 FBS, 100 ünite/mL penisilin ve 100 mg/mL streptomisin içeren uygun besi ortamı kullanılarak yapıldı. MCF10A insan sağlıklı meme doku hücreleri ve MCF7 meme kanseri hücrelerinin büyütülmesi için besiyeri olarak 1xDMEM kullanıldı. Hücreler T-flasklarda %96 nemli inkübatörde büyütüldü. Hücrelerin gelişimi her gün mikroskop ile gözlemlendi ve besiyerleri yenilendi. Steril kültür flasklarında büyütülen hücreler %80 yoğunluğa ulaşınca önce 1xPBS ile yıkanarak Tripsin-Etilen diamin tetraasetik asit (Tripsin-EDTA) kullanılarak flaskın yüzeyinden kaldırıldı ve yeni flaska aktarıldı. Böylelikle hücrelerin çoğalması sağlandı. Hücrelerin sayımı için tripan mavisi solüsyonu kullanıldı. Hücrelerin dondurulması için, hücrelerin yapıştıkları yüzeyden kaldırılmasıyla elde edilen hücre peleti dondurma

medyumu (DMEM,1x+%20 FBS+%10 DMSO) ile karıştırıldı, 2 mL'lik steril cryo tüplere aktararak kademeli olarak donduruldu ve sıvı azot tankının içinde saklandı.

3.4.2. MTT Testi (Sitotoksik inceleme)

Bir tetrazolyum tuzu olan MTT ile hücre canlılığının ölçümü yapılmaktadır. MTT bileşiği canlı hücrelerin mitokondrilerinde bulunan süksinat dehidrogenaz enzimine spesifiktir ve bu enzim MTT boyasının tetrazolyum halkasını parçalayarak su ile çözünmeyen formazon tuzları oluşturmaktadır. Bu durum sadece aktif mitokondrisi olan canlı hücrelerde görülür. Suda çözünmeyen formazan kristalleri DMSO ile çözüldükten sonra spektrofotometrede ölçüm yapılarak bulunan sonuç canlı hücre sayısını ifade etmektedir. MTT belirteci ışığa duyarlı bir madde olduğundan dolayı bu tez çalışmasındaki deneyler doğrudan ışık almayacak şekilde yapıldı [94-96].

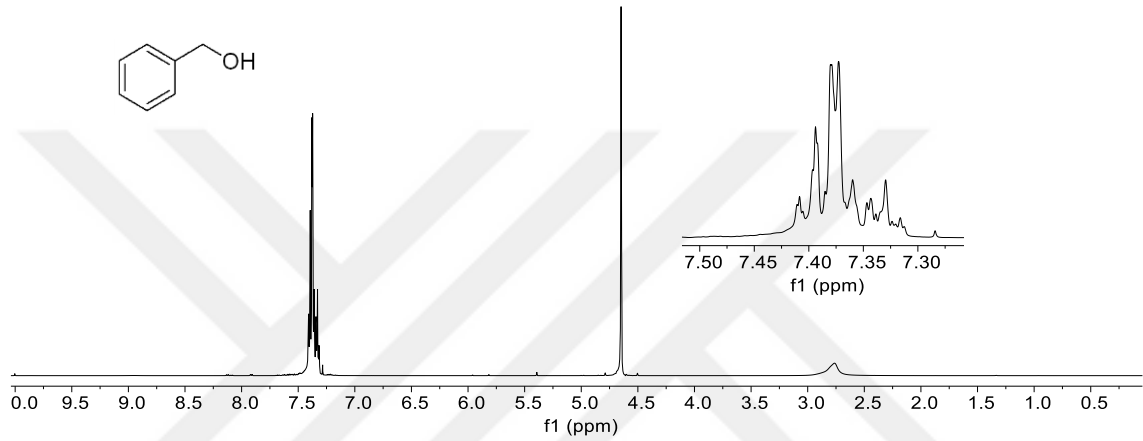
Hücreler bulundukları flasksın yüzeyinden kaldırıldıktan sonra meydana gelen hücre süspansiyonu santrifüj edilerek ele geçen pelet toplandı. Pelet 1x DMEM'de resüspanse edilerek, 96 kuyucuklu plakaya 5000 hücre/kuyucuk olacak şekilde ekim yapıldı ve 37°C'de gece boyu inkübe edildi. Deneyler için her kuyucukta bulunan hücreler 200 µL besiyerinde süspanse edildi. İkinci gün 96 kuyucuklu plakalar 100 µL besiyeri ve 5 farklı konsantrasyondaki **51(a-h)** ve **52(a-h)** maddelerinden 100 µL hacimde eklenerek 24 saat daha inkübe edildi. Üçüncü gün 96 kuyucuklu plakaların her kuyucuğuna 5 mg/mL olacak şekilde PBS içerisinde hazırlanan toz MTT'den 50 µL eklenerek 4 saat daha inkübatörde inkübe edildikten sonra üzerlerine 100 µL DMSO eklenerek formazan kristalleri çözülerek, spektrofotometre ile 540 nm'de ölçümü yapıldı.

4. BULGULAR

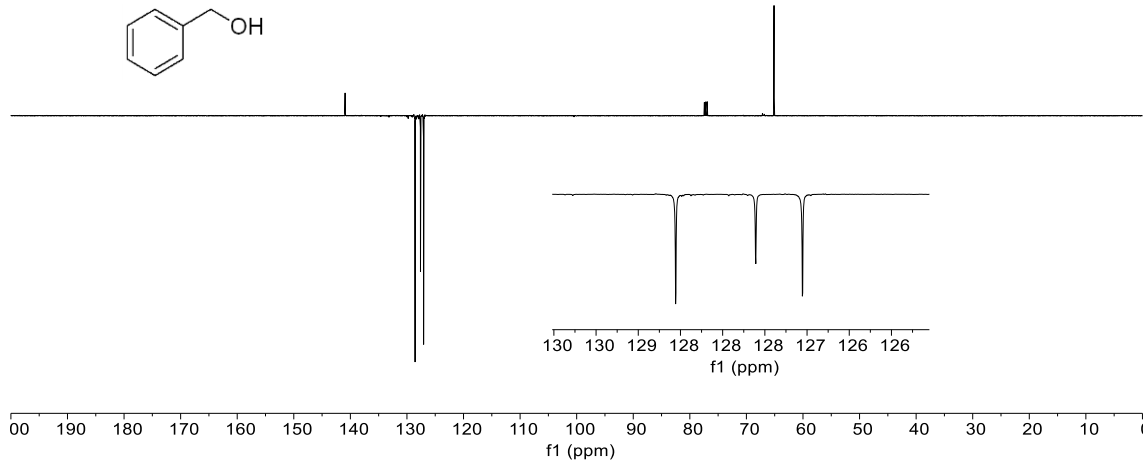
4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektral Veriler

4.1.1. Benzil Alkol (43)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55 – 7.19 (m, 5H), 4.65 (s, 2H), 2.76 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 140.93, 128.56, 127.61, 127.05, 65.12.



Şekil 4.1: Benzil alkole ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, CDCl_3)



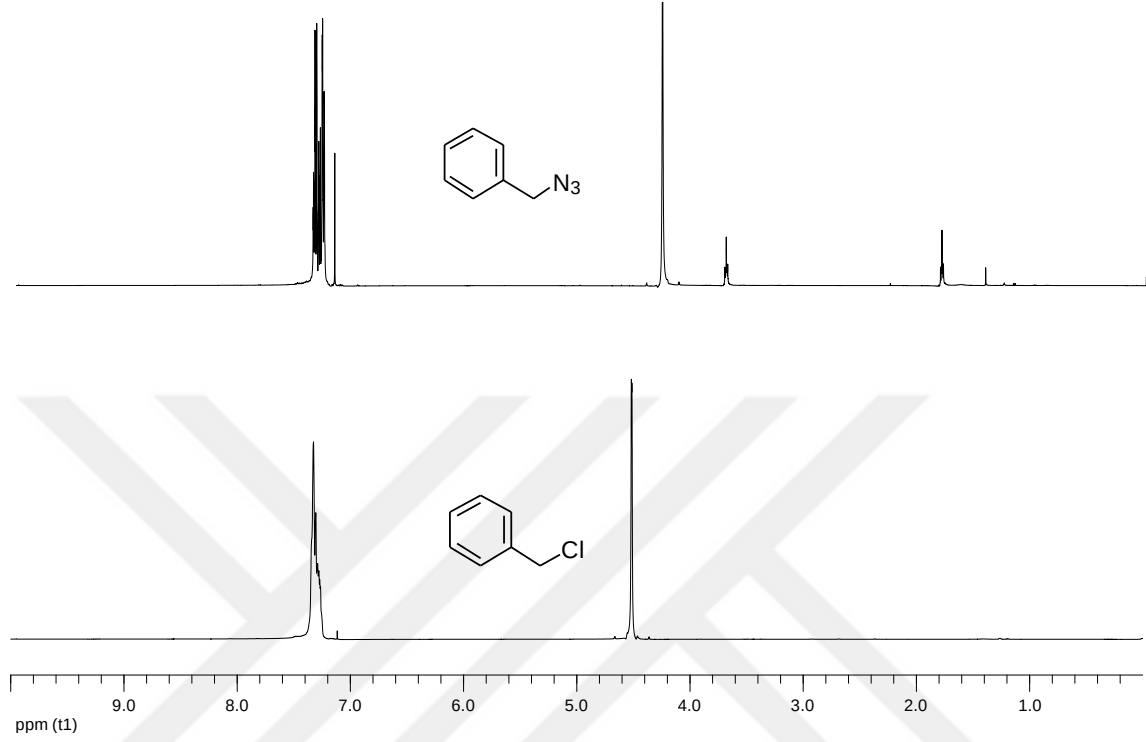
Şekil 4.2: Benzil alkole ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, CDCl_3)

4.1.2. Benzil Klorür (44)

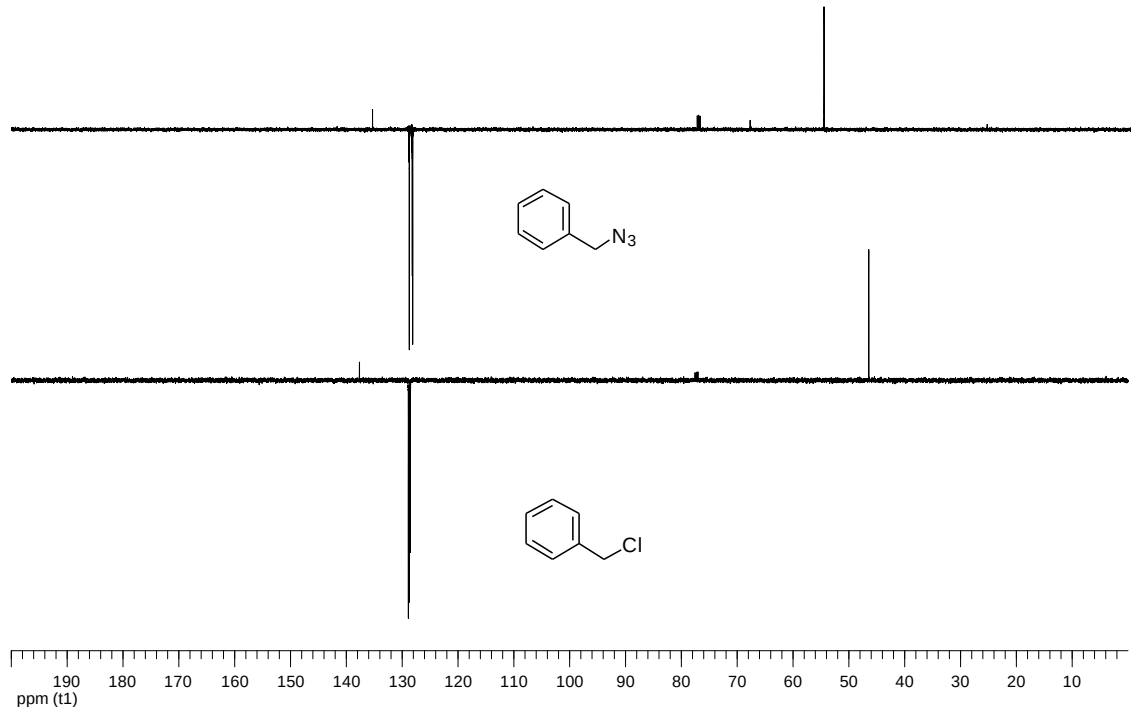
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.83 – 6.79 (m, 5H), 4.51 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 137.64, 128.88, 128.74, 128.53, 46.42.

4.1.3. Benzil Azid (45)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.13 (m, 5H), 4.17 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 135.50, 128.93, 128.39, 128.32, 54.84.



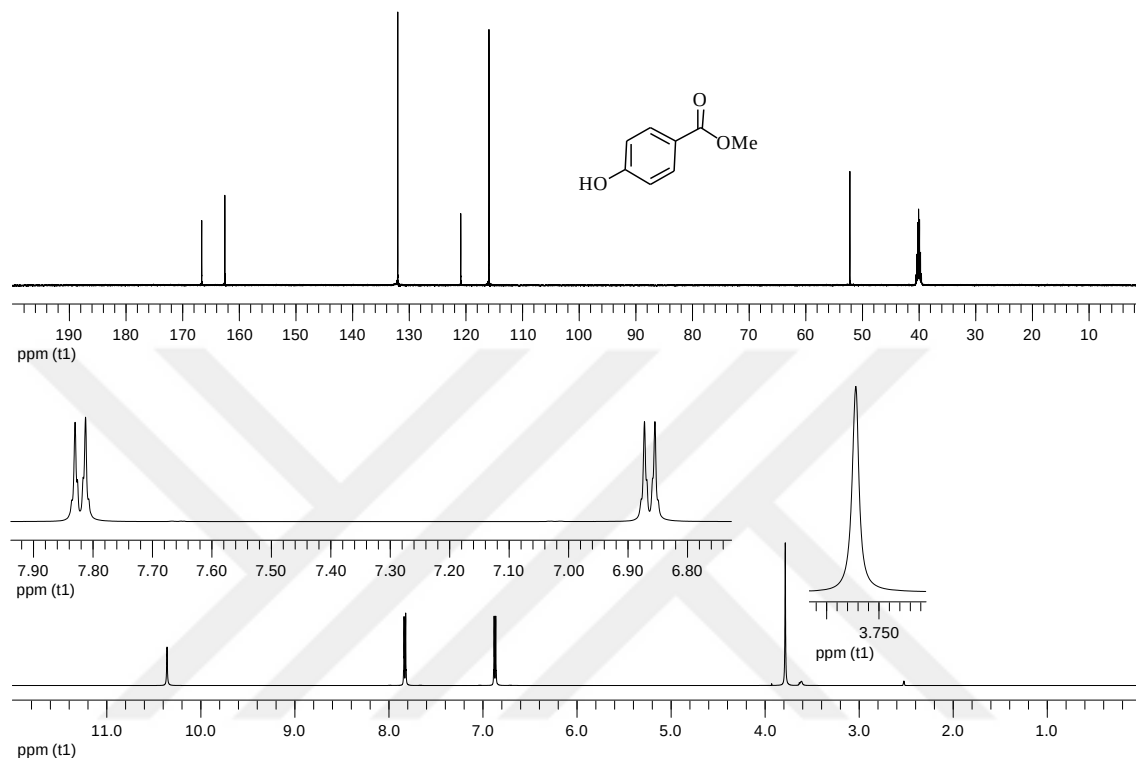
Şekil 4.3: Bileşik 44 ve 45'e ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, CDCl_3)



Şekil 4.4: Bileşik 44 ve 45'e ait ^{13}C APT NMR Spektrumları (125 MHz, CDCl_3)

4.1.4. Metil Paraben (47)

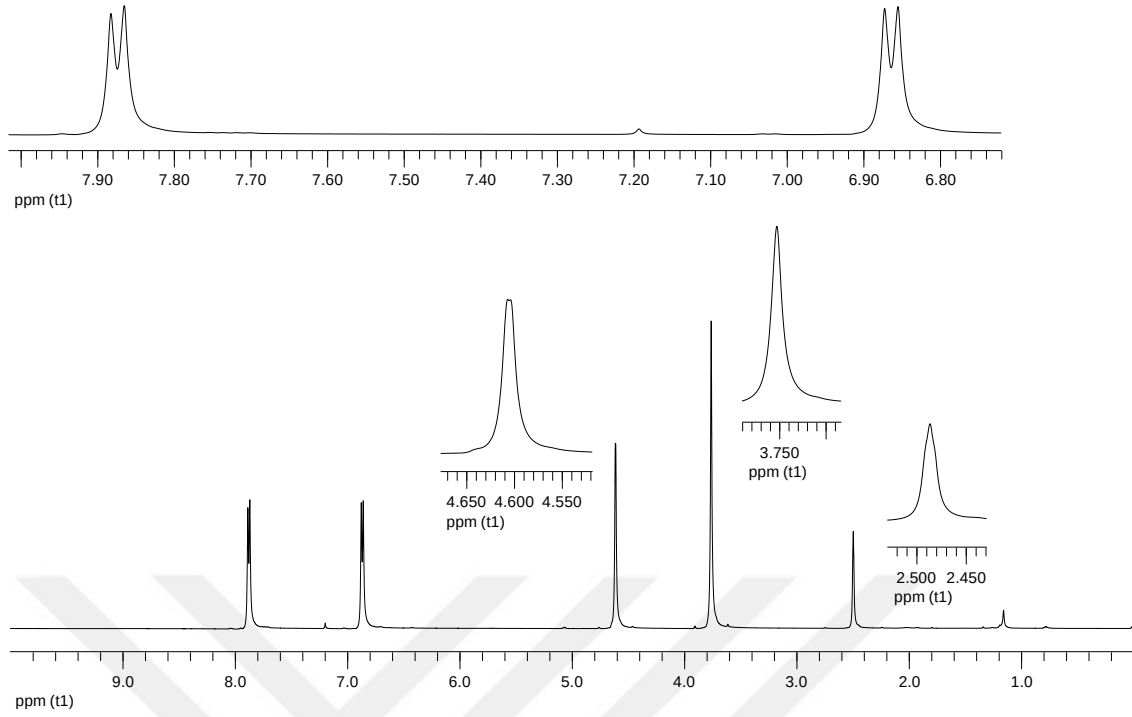
Metil 4-hidroksibenzoat, ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.35 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 166.52, 162.43, 131.86, 120.73, 115.74, 51.96.



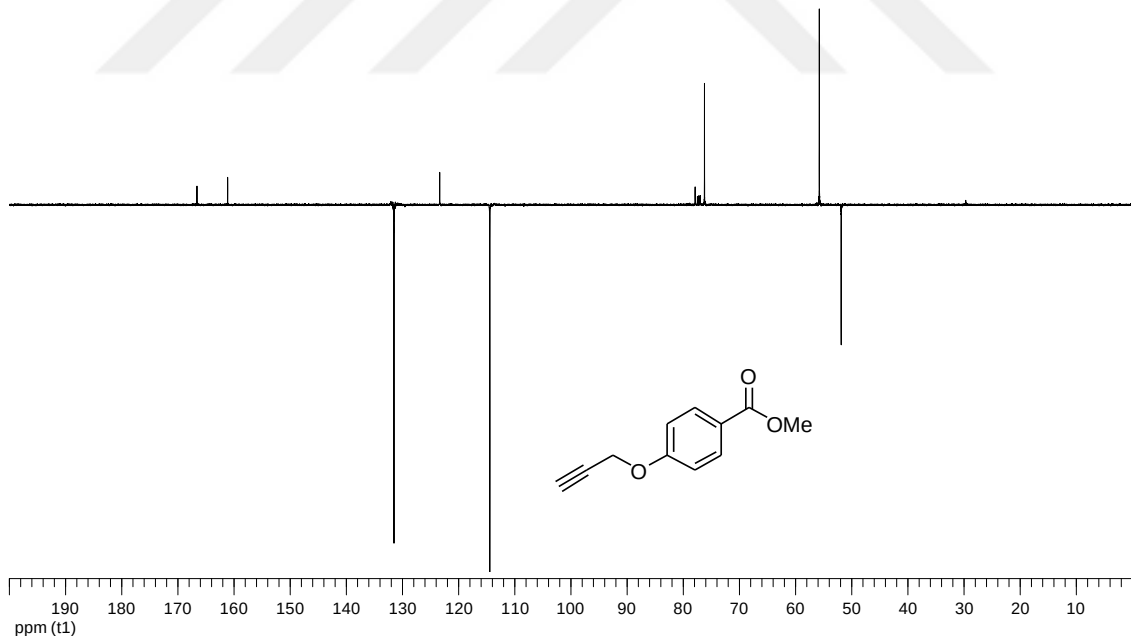
Şekil 4.5: Bileşik 47'ye ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları (500-125MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

4.1.5. Metil Parabenin Propargil Eter Türevi (48)

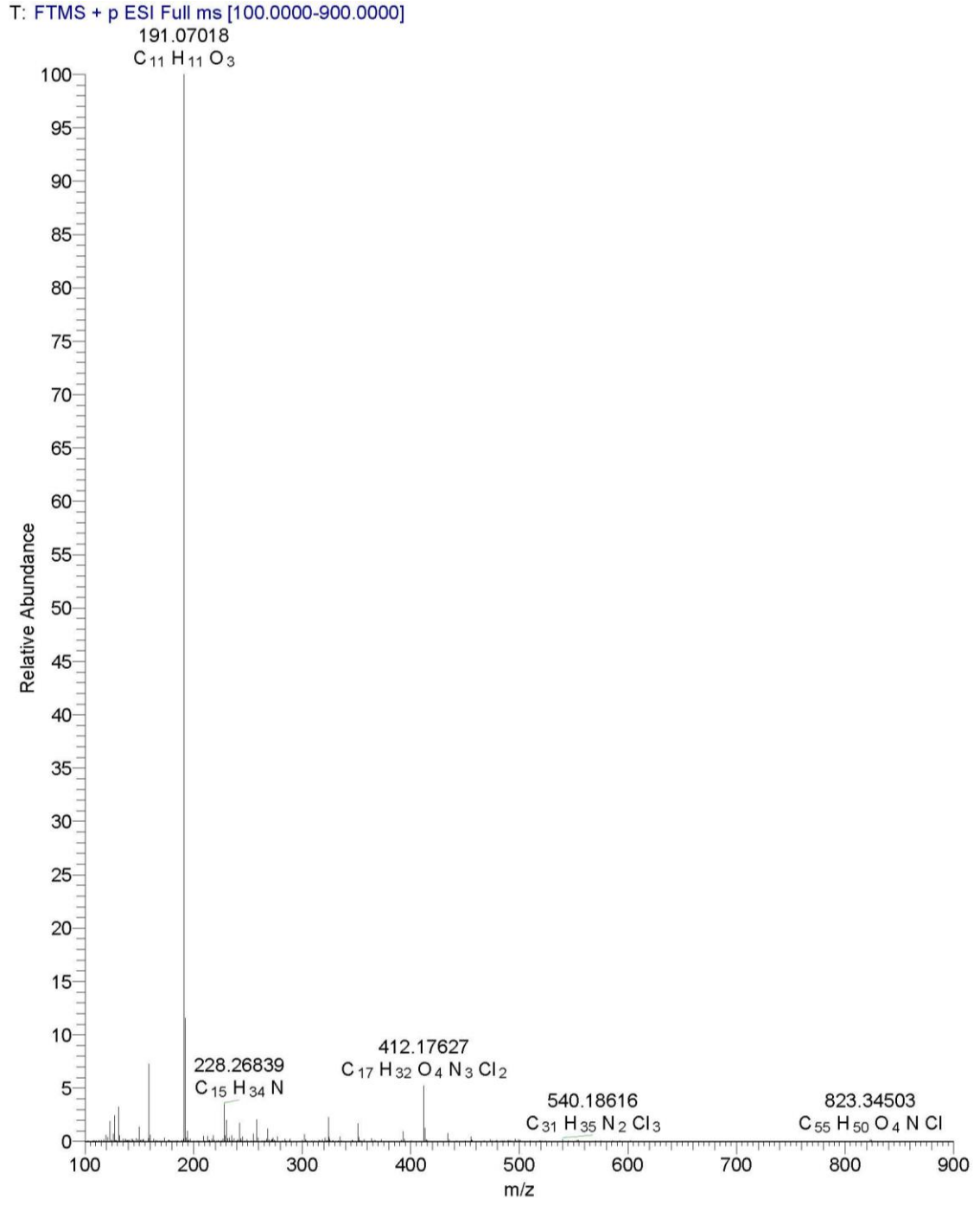
Metil 4-(prop-2-in-1-iloksi)benzoat, E.N.: 140 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.60 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.49 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.59, 161.13, 131.51, 123.37, 114.44, 76.21, 55.77, 51.87, **FT-IR:** cm^{-1} 3243, 2958, 2128, 1747, 1603, 1427, 1252, 1168, **ESI-HRMS:** m/z Formül: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$, Hesaplanan $[\text{M}+\text{H}]^+$: 191.07082, Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+$: 190.07018;



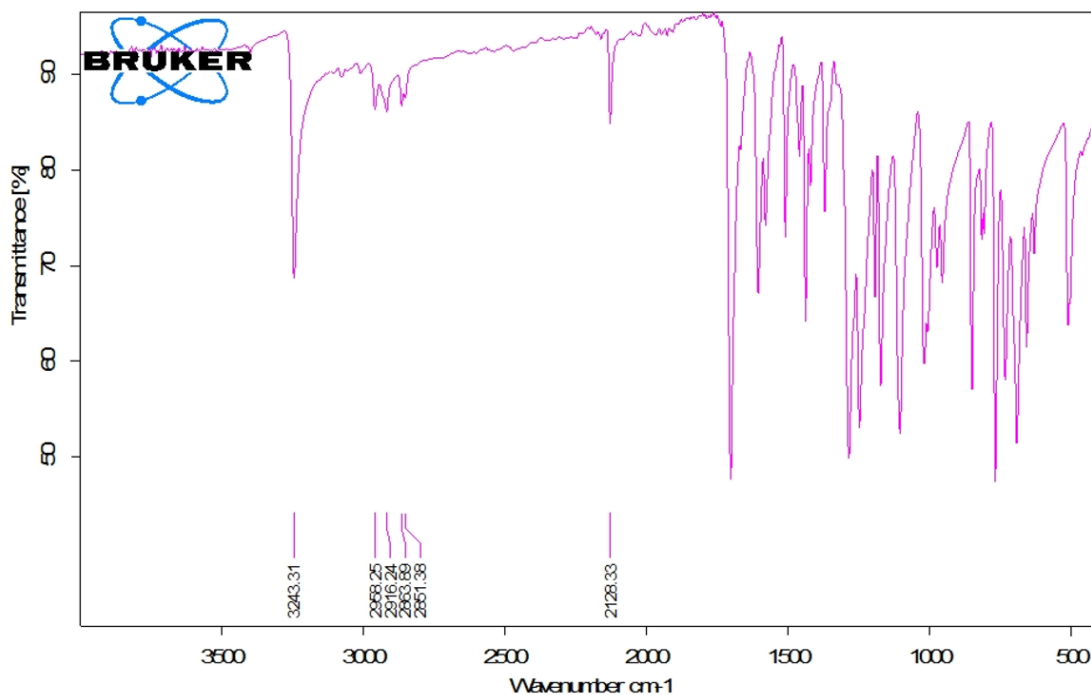
Şekil 4.6: Bileşik 48'e ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, CDCl_3)



Şekil 4.7: Bileşik 48'e ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, CDCl_3)



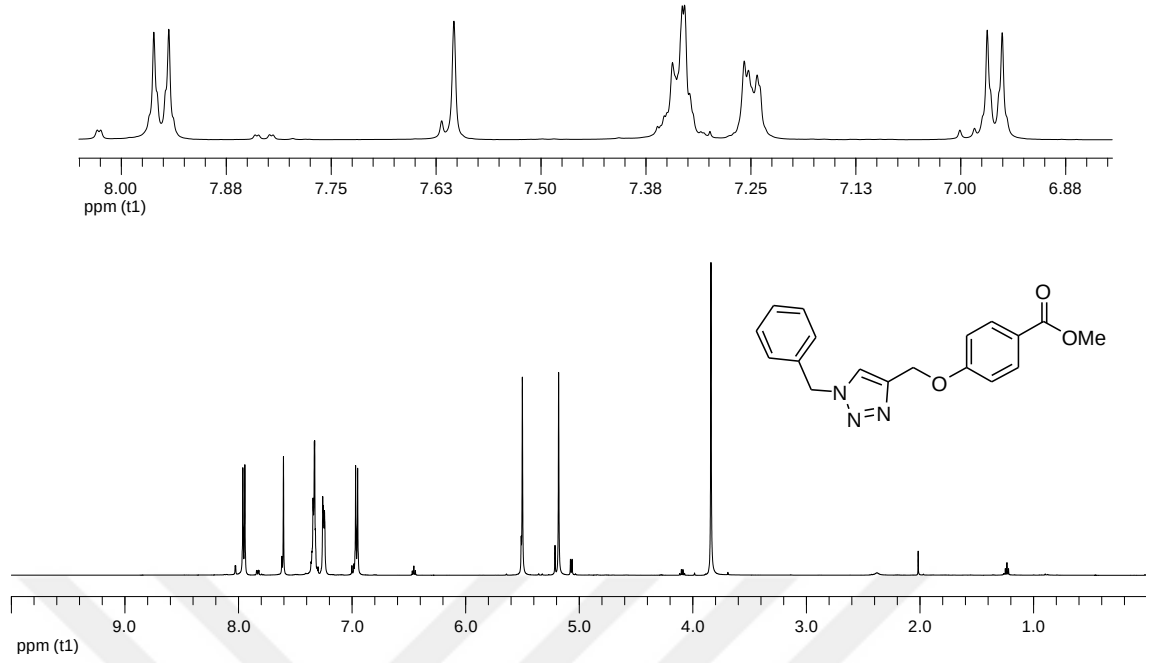
Şekil 4.8: Bileşik 48'e ait ESI-HRMS Spektrumu



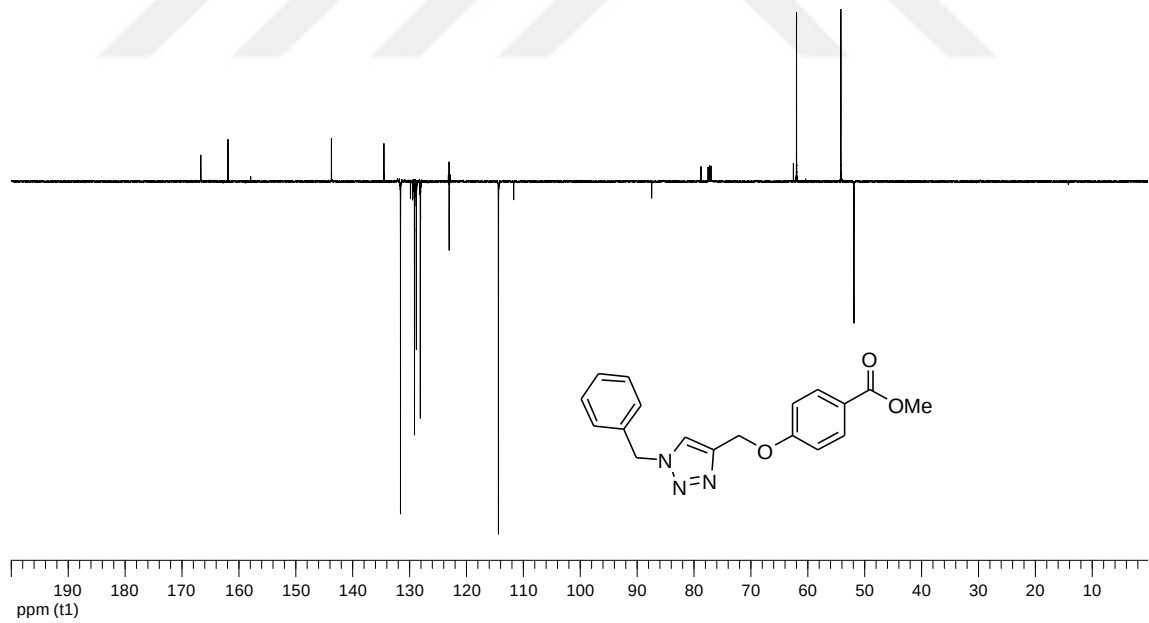
Şekil 4.9: Bileşik 48'e ait FT-IR Spektrumu

4.1.6. Metil 4-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzoate (49)

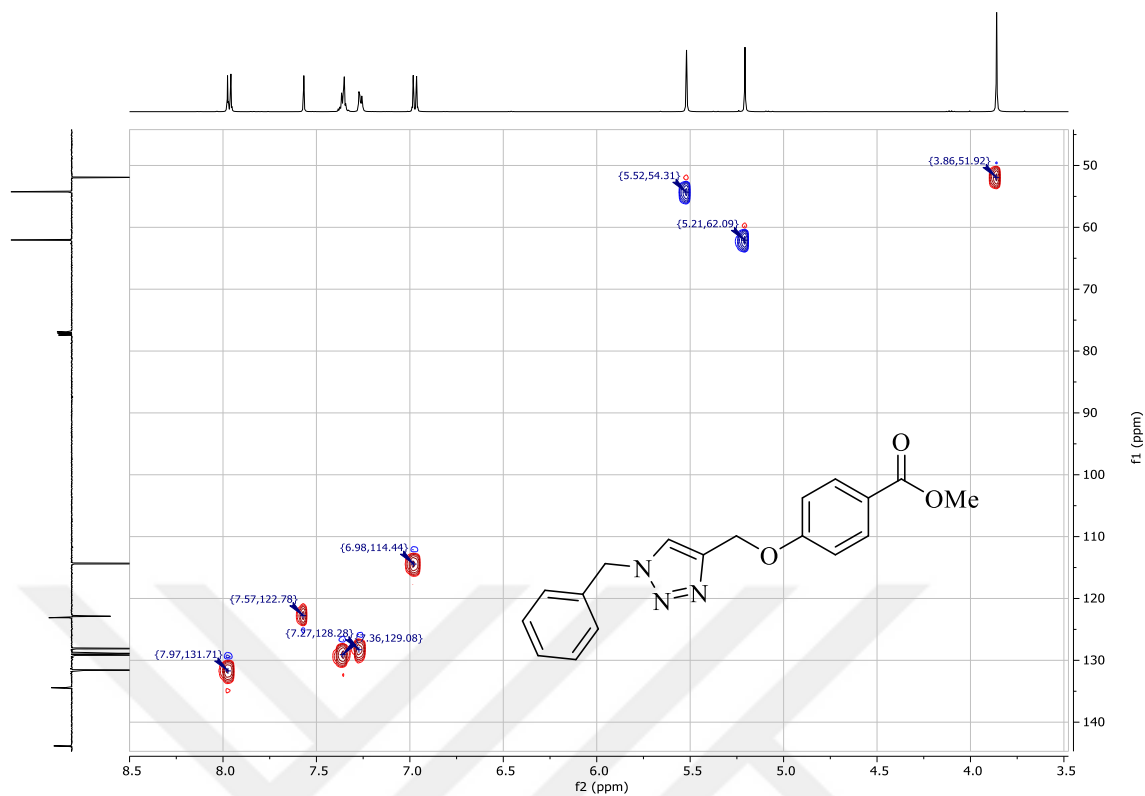
E.N.: 148 °C; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 3H), 7.25 (dd, *J* = 7.4, 2.3 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)** δ 166.68, 161.90, 143.72, 134.49, 131.58, 129.12, 128.79, 128.10, 123.03, 114.37, 61.98, 54.18, 51.88; **HSQC NMR (¹³C-¹H, CDCl₃)** δ 131.68-7.94, 129.94-7.82, 122.9-27.58, 129.03-7.31, 128.25-7.24, 114.43-6.94, 54.24-5.48, 62.28-5.16, 51.89-3.82; **UV** [λ_{max} (ε)] **nm** 255 (ε 47268.6); **FTIR (cm⁻¹)** 3153, 2948, 1701, 1603, 1509, 1455, 1427, 1252, 1169, 1102, 1055, 855, 812, 767; **ESI-HRMS: m/z** Formül: C₁₈H₁₇O₃N₃, Hesaplanan [M+H]⁺: 324.13482, Bulunan [M+H]⁺: 324.13394



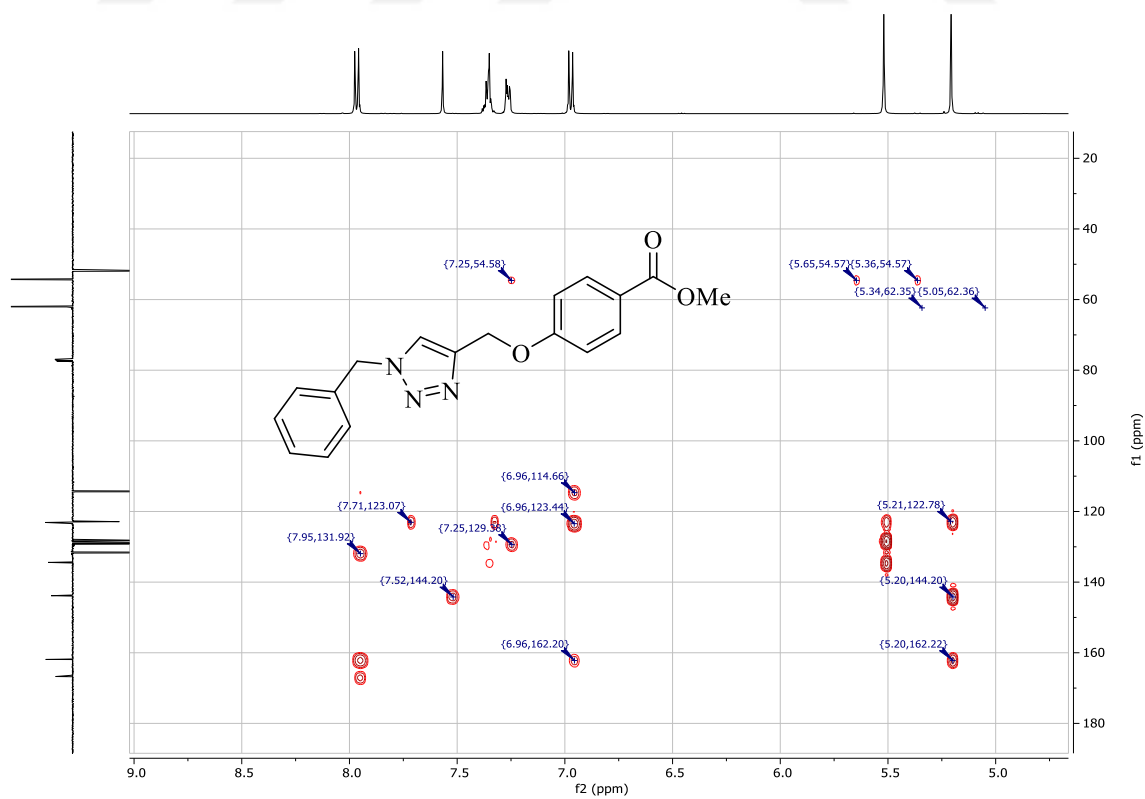
Şekil 4.10: Bileşik 49'a ait ¹H NMR Spektrumu (500 MHz, CDCl₃)



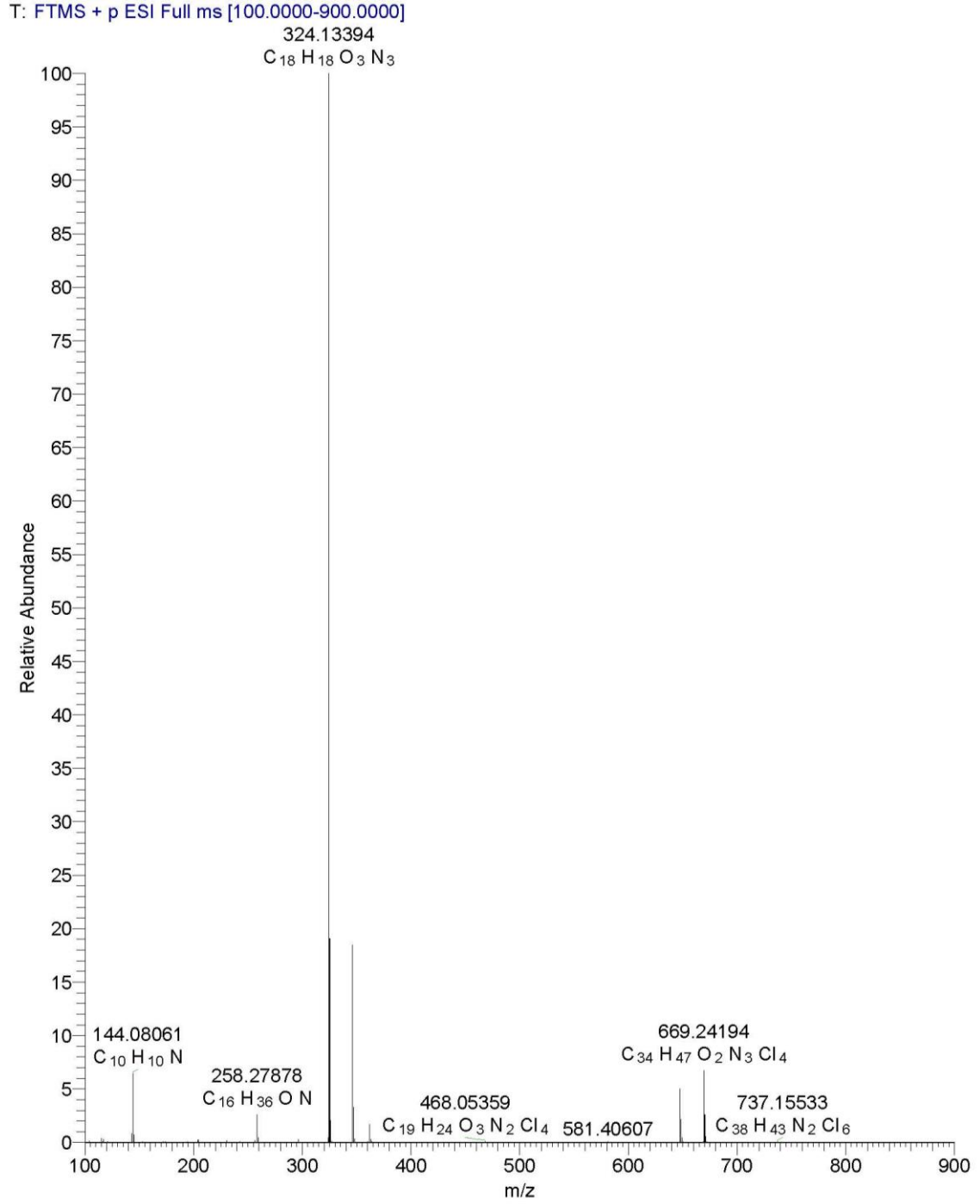
Şekil 4.11: Bileşik 49'a ait ¹³C APT NMR Spektrumu (125 MHz, CDCl₃)



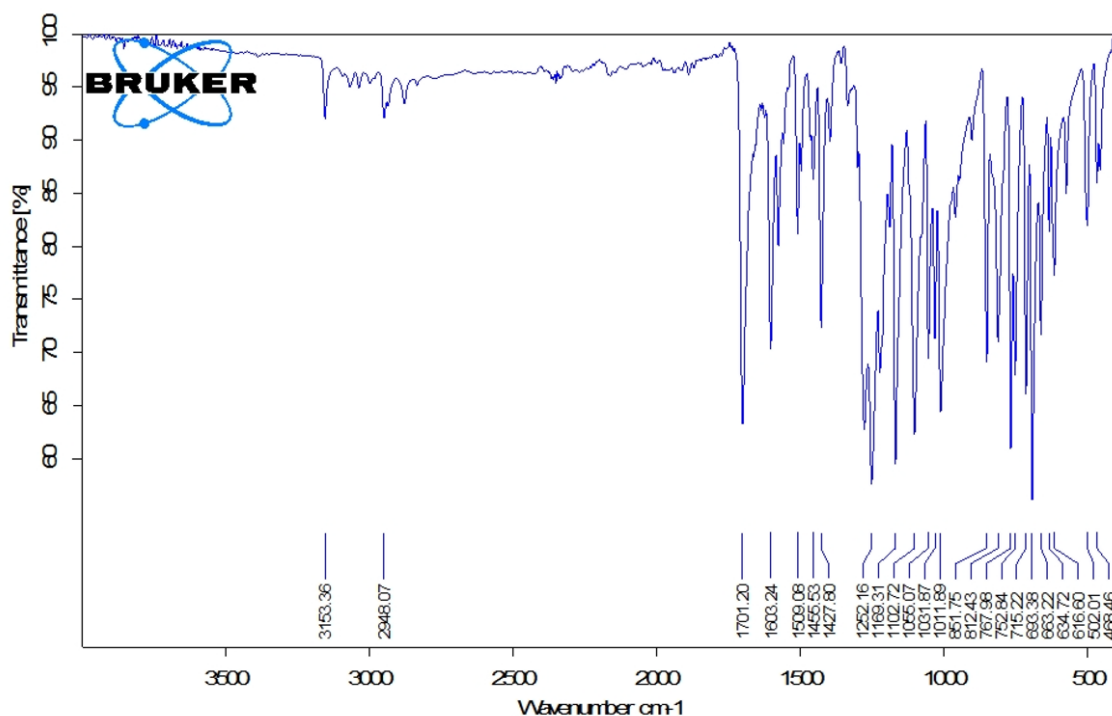
Şekil 4.12: Bileşik 49'a ait HSQC NMR Spektrumu



Şekil 4.13: Bileşik 49'a ait HMBC NMR Spektrumu



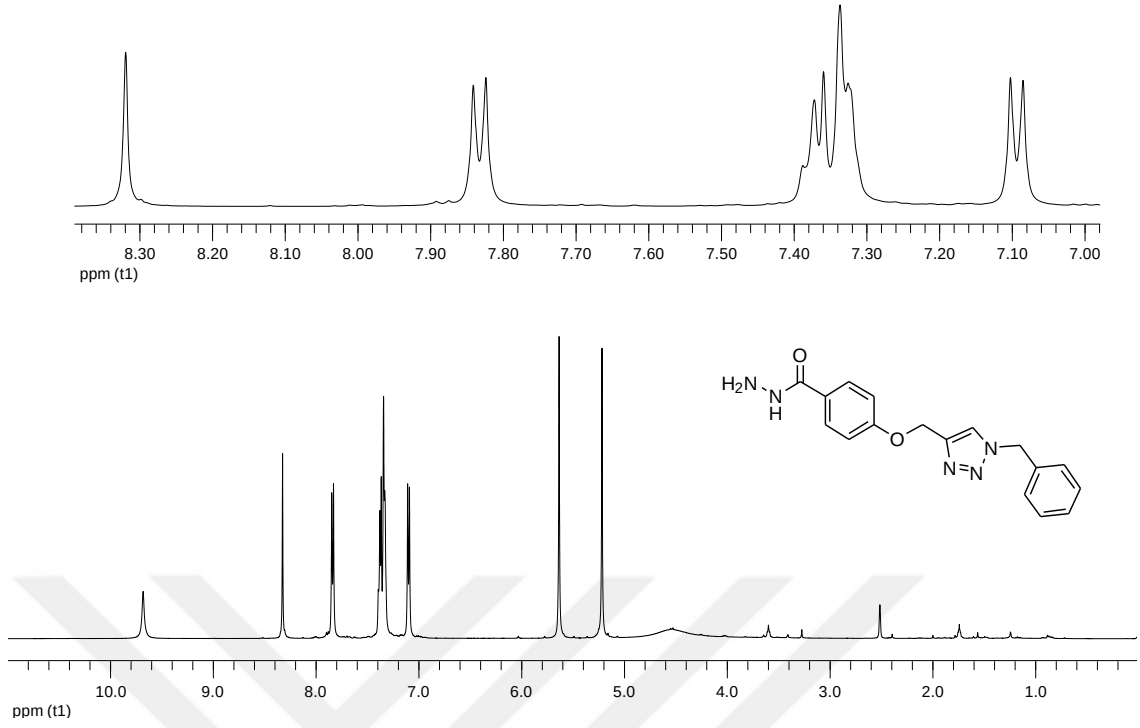
Şekil 4.14: Bileşik 49'a ait ESI-HRMS Spektrumu



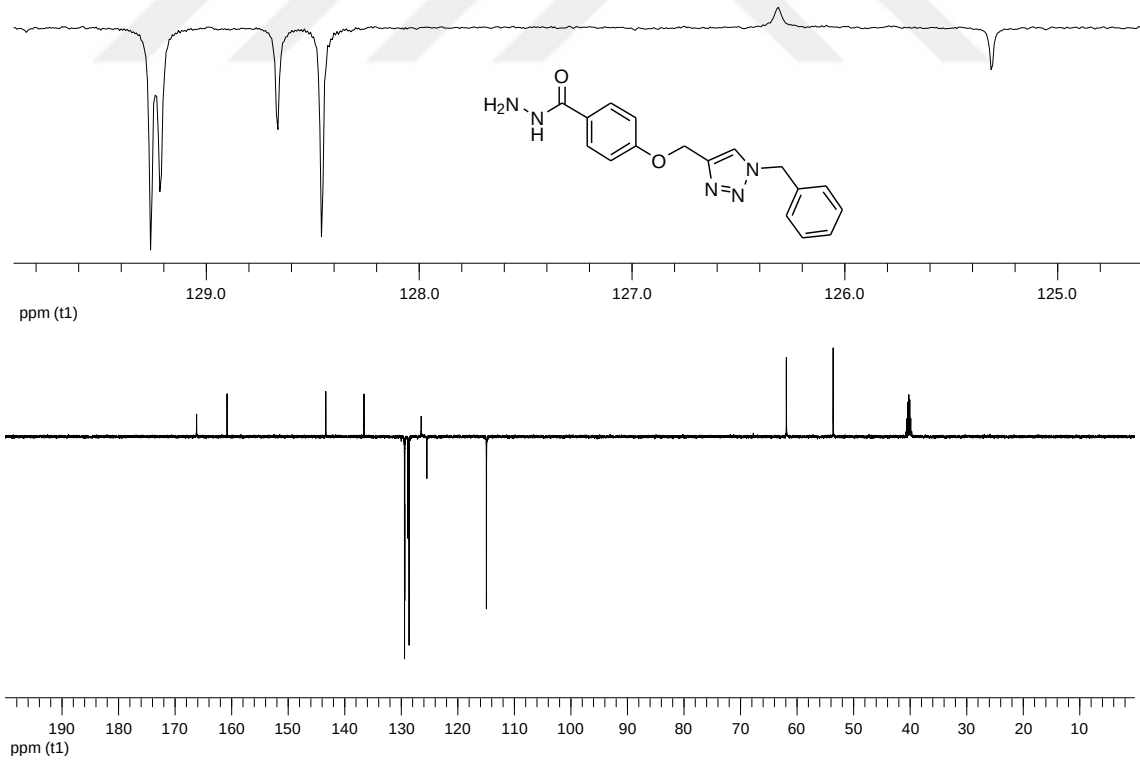
Şekil 4.15: Bileşik 49'a ait FT-IR Spektrumu

4.1.7. 4-((1-Benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzohidrazid (50)

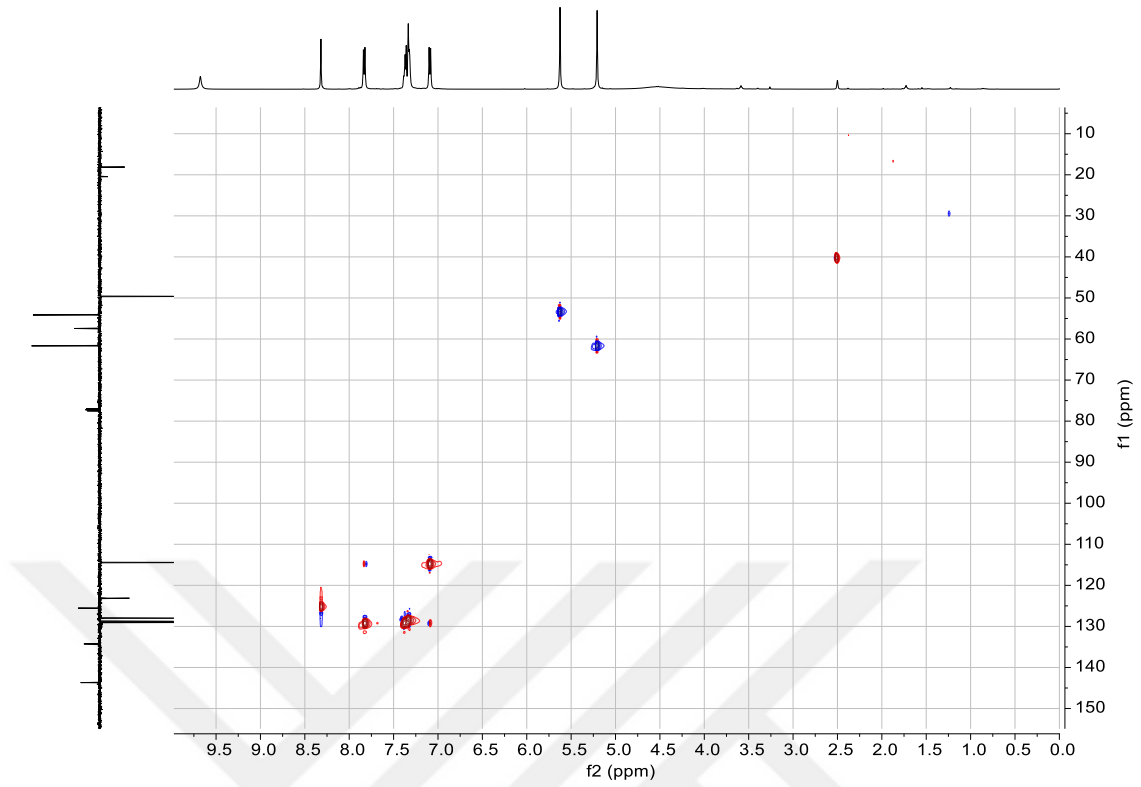
E.N.: 156 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.68 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 – 7.25 (m, 5H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.52 (bs, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 166.08, 160.68, 143.20, 136.44, 129.26, 129.21, 128.66, 128.45, 126.31, 125.30, 114.76, 61.64, 53.36, **HSQC NMR** ($^{13}\text{C-}^1\text{H}$, CDCl_3) δ 125.22-8.32, 129.22-7.82, 129.14-7.38, 128.61-7.34, 114.77-7.09, 53.36-5.63, 61.64-5.21; **UV** [λ_{max} (ϵ)] nm 263 (ϵ 28798.6); **FT-IR** (cm^{-1}) 3243, 2958, 2128, 1040, 1603, 1580, 1420, 1120 ; **ESI-HRMS**: m/z Formül: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_5$, Hesaplanan $[\text{M}+\text{H}]^+$: 324.14605, Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+$: 324.14529.



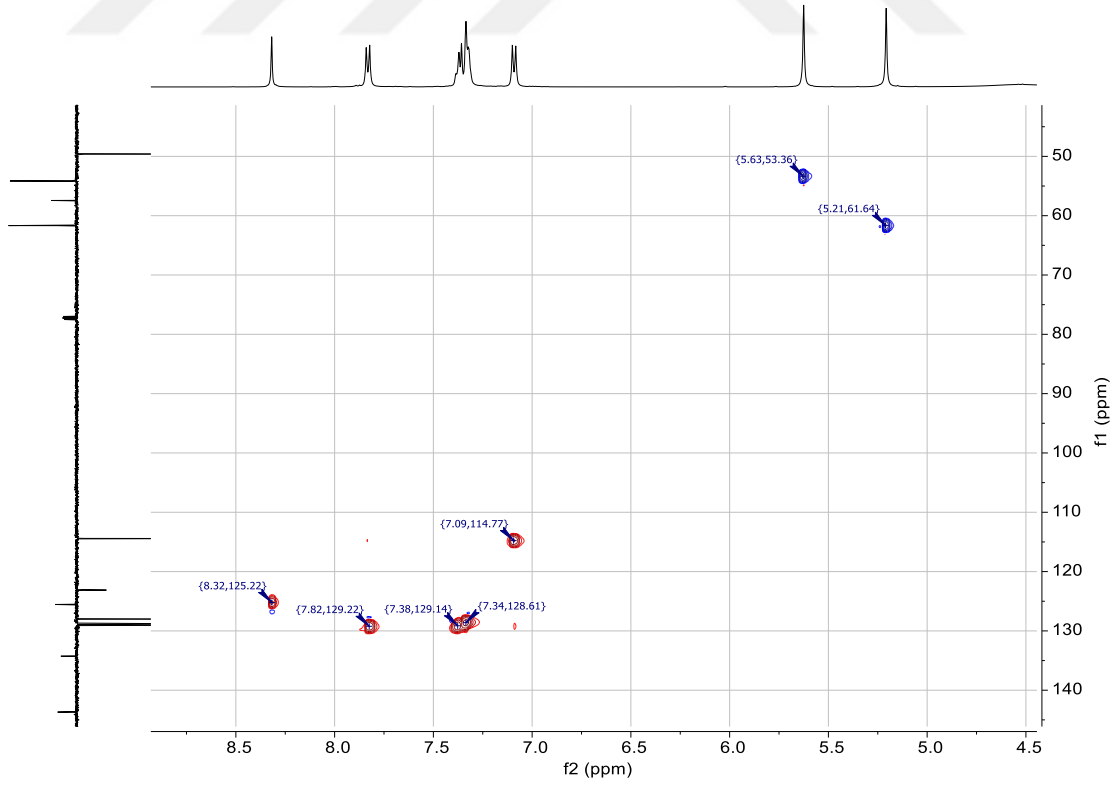
Şekil 4.16: Bileşik 50'ye ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



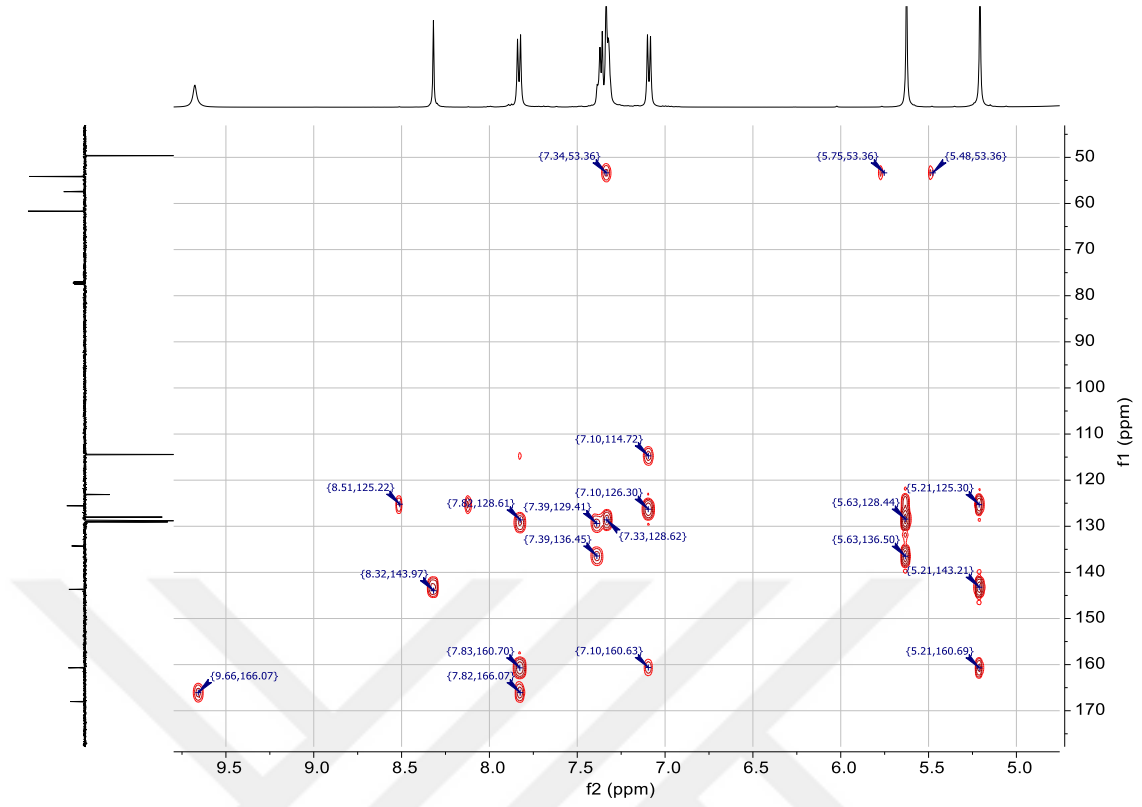
Şekil 4.17: Bileşik 50'ye ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



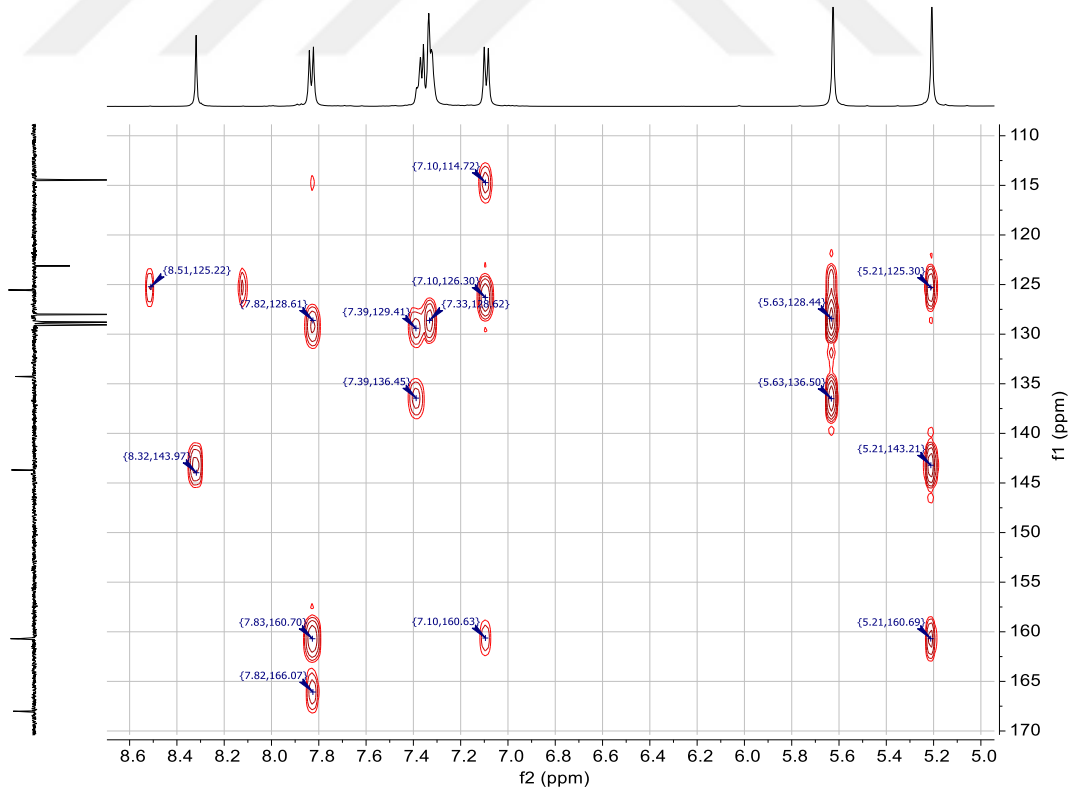
Şekil 4.18: Bileşik 50'ye ait HSQC NMR Spektrumu



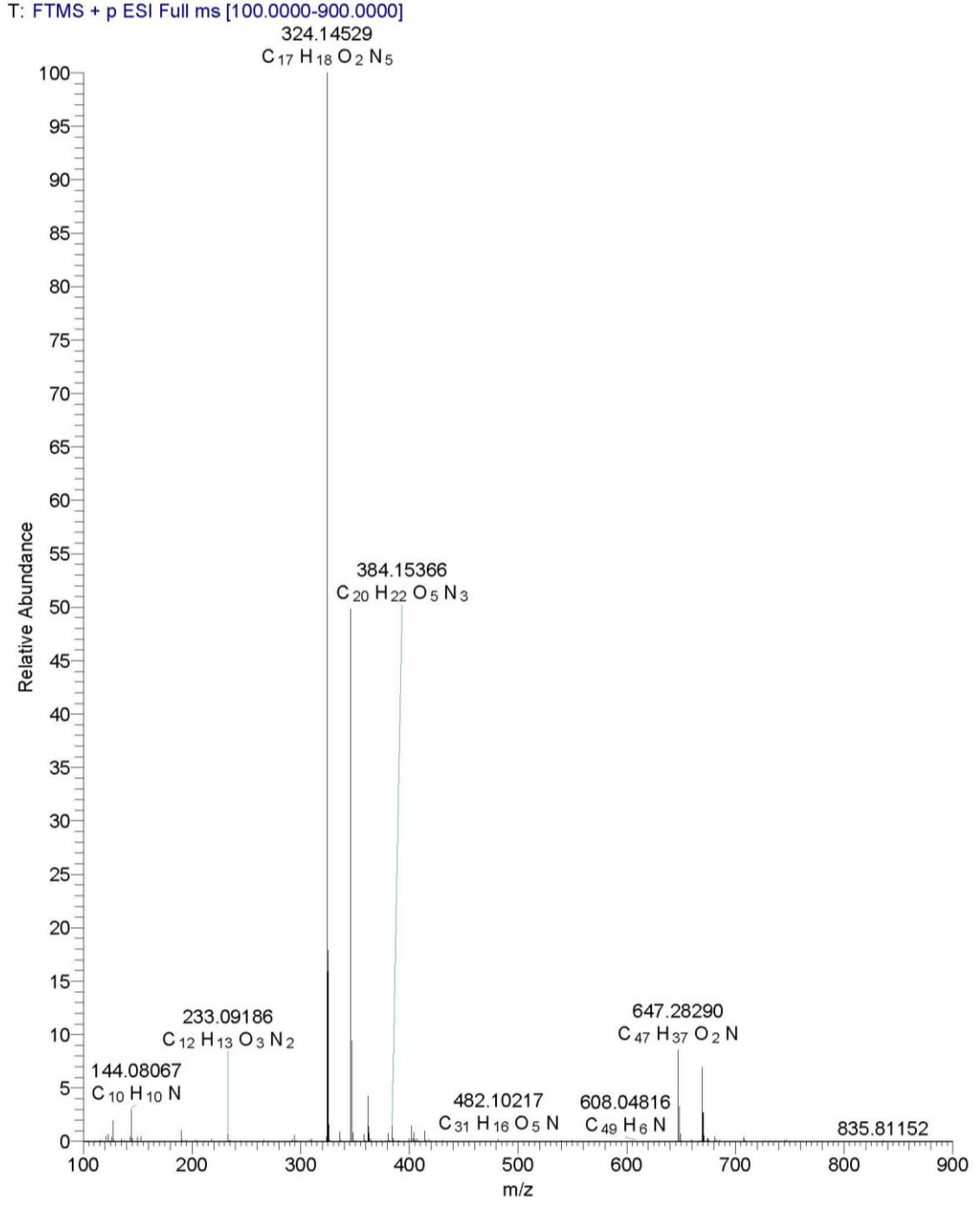
Şekil 4.19: Bileşik 50'ye ait Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu



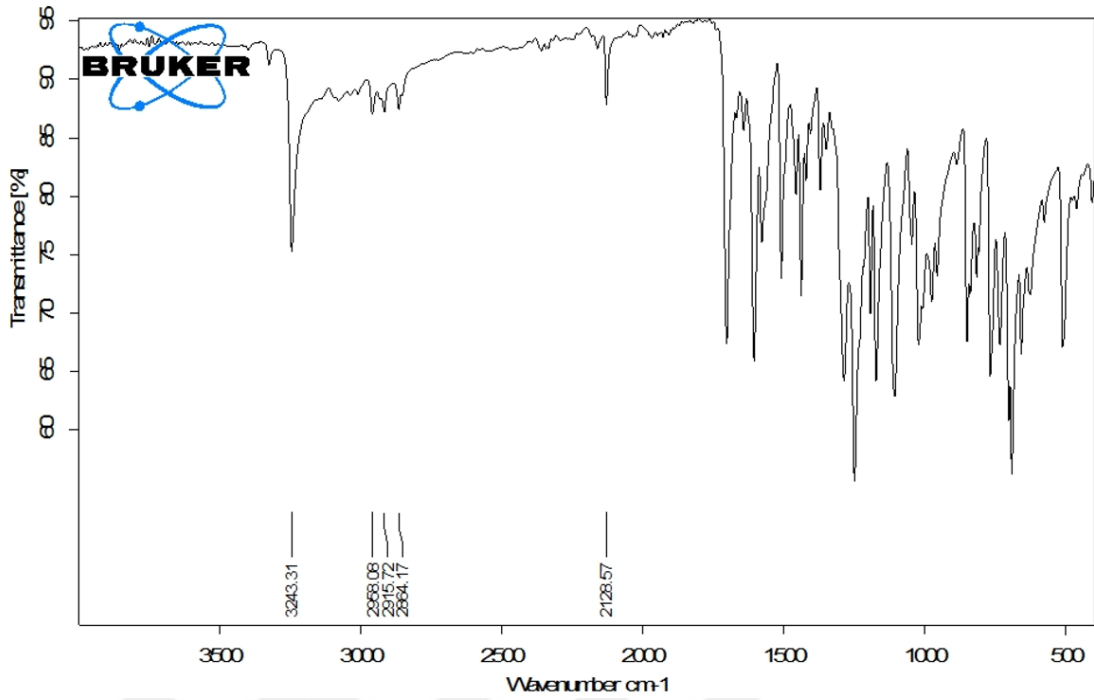
Şekil 4.20: Bileşik 50'ye ait HMBC NMR Spektrumu



Şekil 4.21: Bileşik 50'ye ait Genişletilmiş HMBC NMR Spektrumu

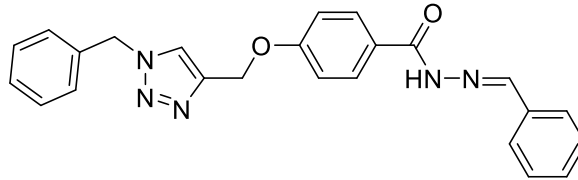


Şekil 4.22: Bileşik 50'ye ait ESI-HRMS Spektrumu

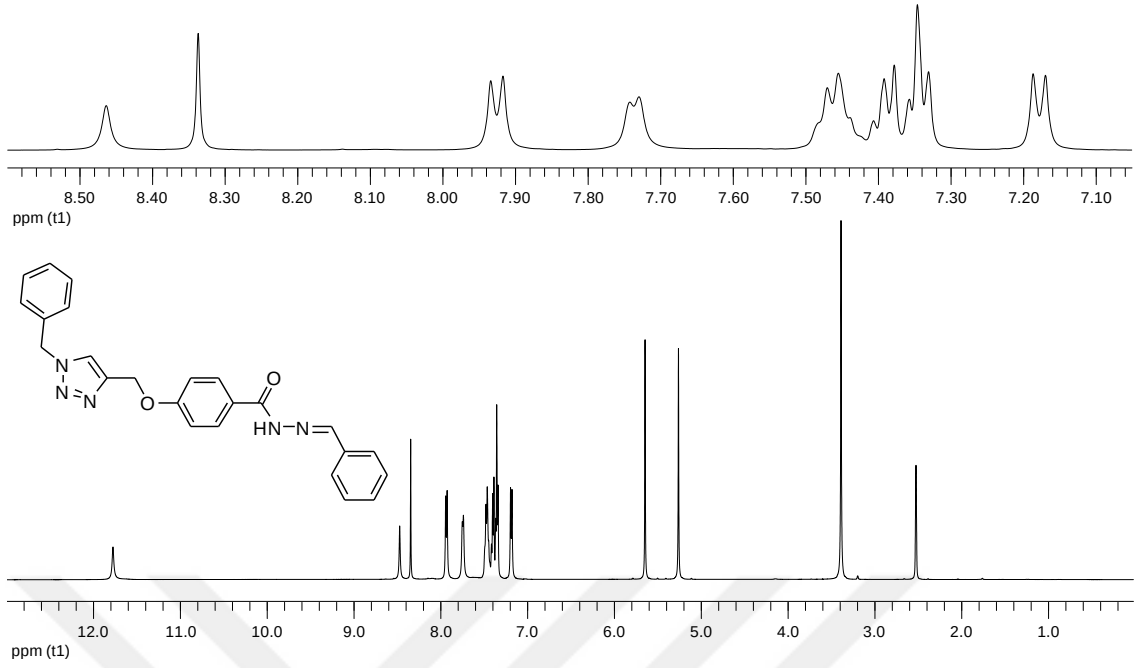


Şekil 4.23: Bileşik 50'ye ait FT-IR Spektrumu

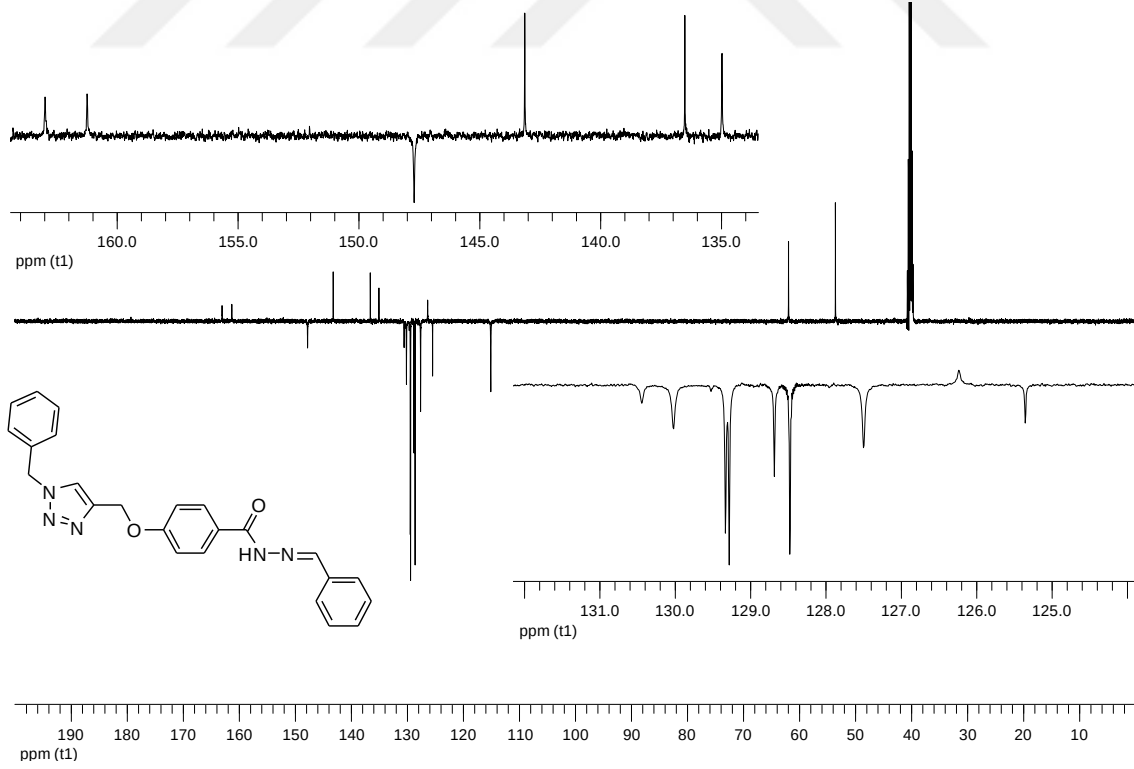
4.1.8. Benziliden Benzohidrazid Türevi Bileşik 51a



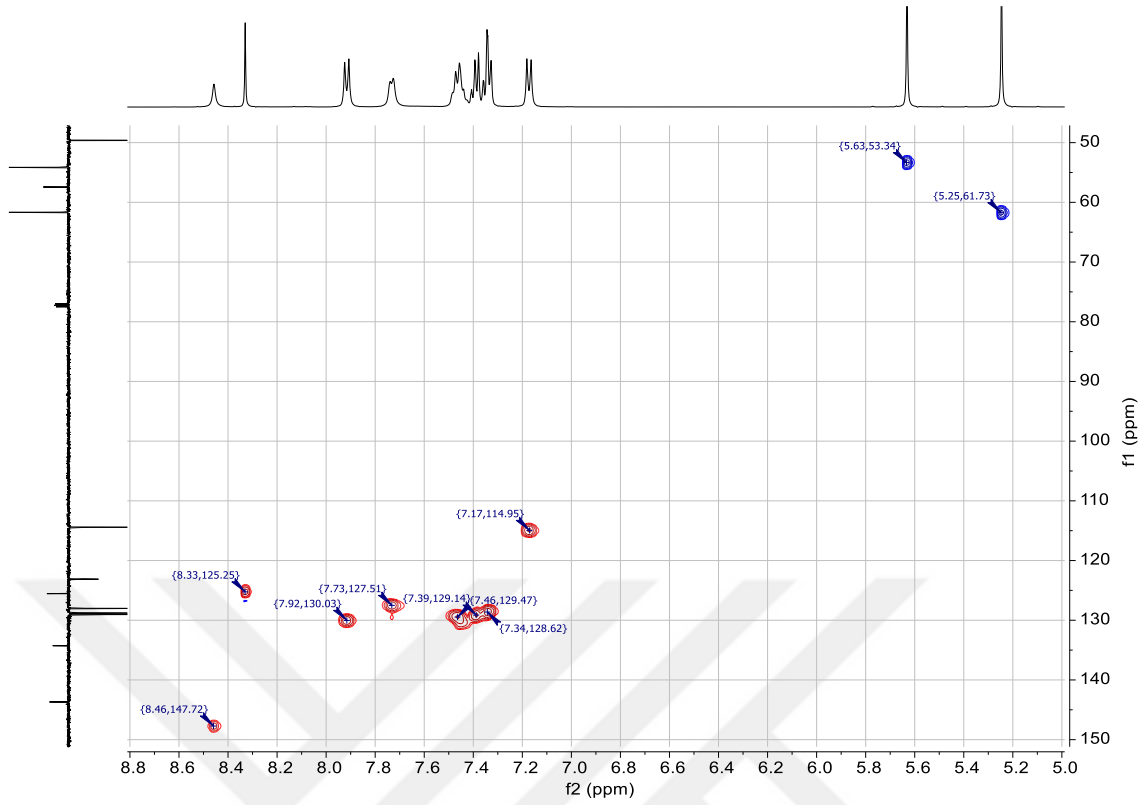
4-((1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-N'-benzilidenbenzohidrazit. Bu bileşik 3.3.8'de tanımlanan ariliden hidrazid bileşiklerinin genel sentez metoduna uygun olarak bileşik **50** (1 g, 3 mmol, 1 ekv.) ve benzaldehit (1.60 g, 30 mmol, 5 ekv.) kullanılarak sentezlendi. Ele geçen ürün **51a** beyaz renkli katı şeklindedir (1.2 g, %94 verim). **E.N.:** 219 °C; **¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 8.48 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.55 – 7.25 (m, 8H), 7.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 5.24 (s, 2H); **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 162.96, 161.22, 147.68, 143.10, 136.46, 130.43, 130.01, 129.32, 129.27, 128.67, 128.46, 127.48, 126.21, 125.33, 114.94, 61.72, 53.34; **UV [λ_{max} (ϵ)] nm** 302 (ϵ 36933.3); **FT-IR (cm⁻¹)** 3268, 3143, 2953, 2160, 1740, 1603, 1580, 1420, 1375, 1150; **ESI-HRMS: m/z** Formül: C₂₄H₂₁O₂N₅, Hesaplanan [M+H]⁺: 412.17735, Bulunan [M+H]⁺: 412.17645.



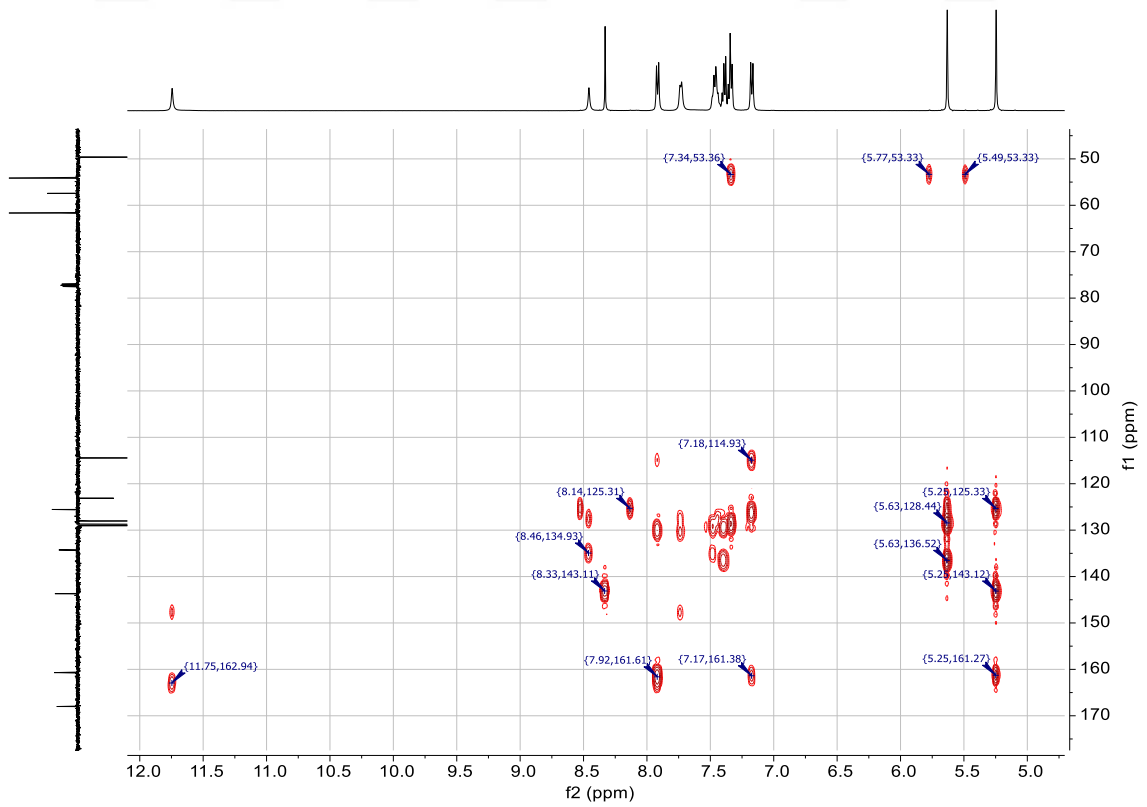
Şekil 4.24: Bileşik 51a'ya ait ¹H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*₆)



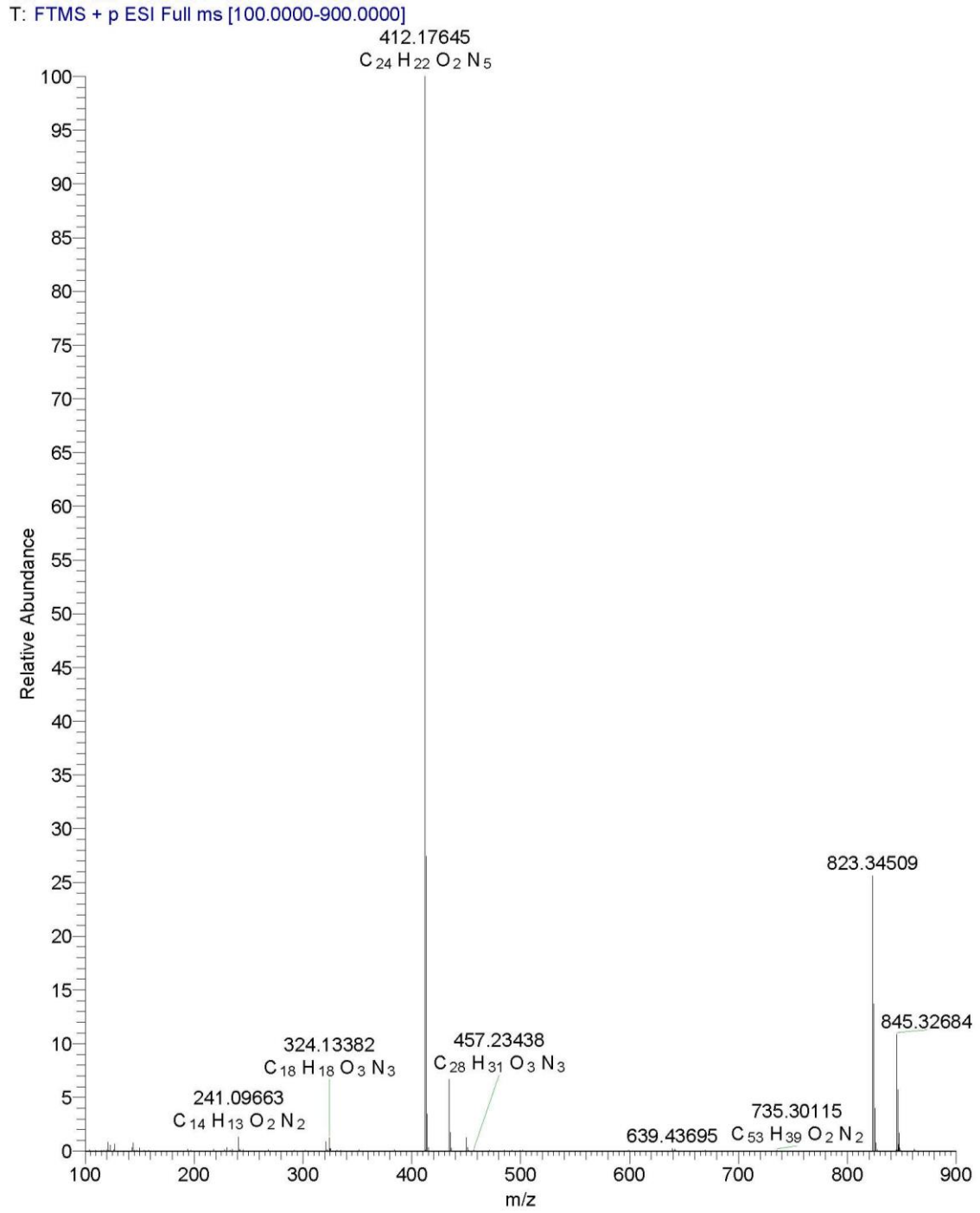
Şekil 4.25: Bileşik 51a'ya ait ¹³C APT NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*₆)



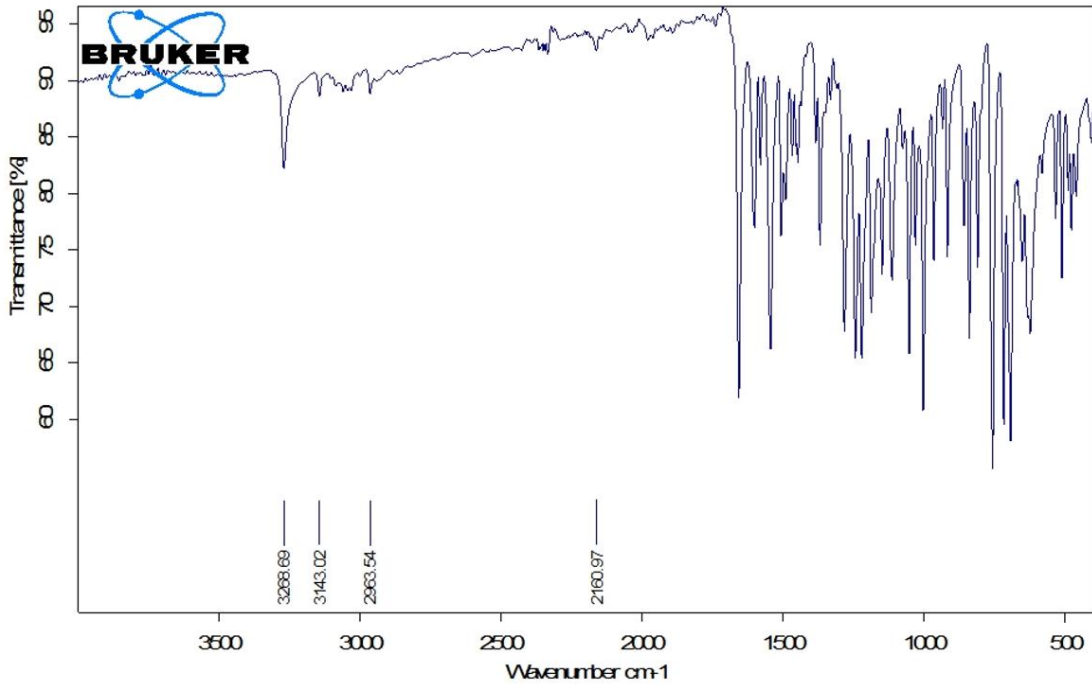
Şekil 4.26: Bileşik 51a'ya ait HSQC NMR Spektrumu



Şekil 4.27: Bileşik 51a'ya ait HMBC NMR Spektrumu

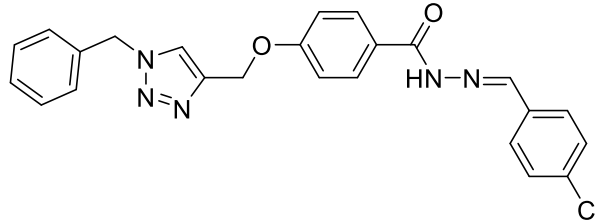


Şekil 4.28: Bileşik 51a'ya ait ESI-HRMS Spektrumu

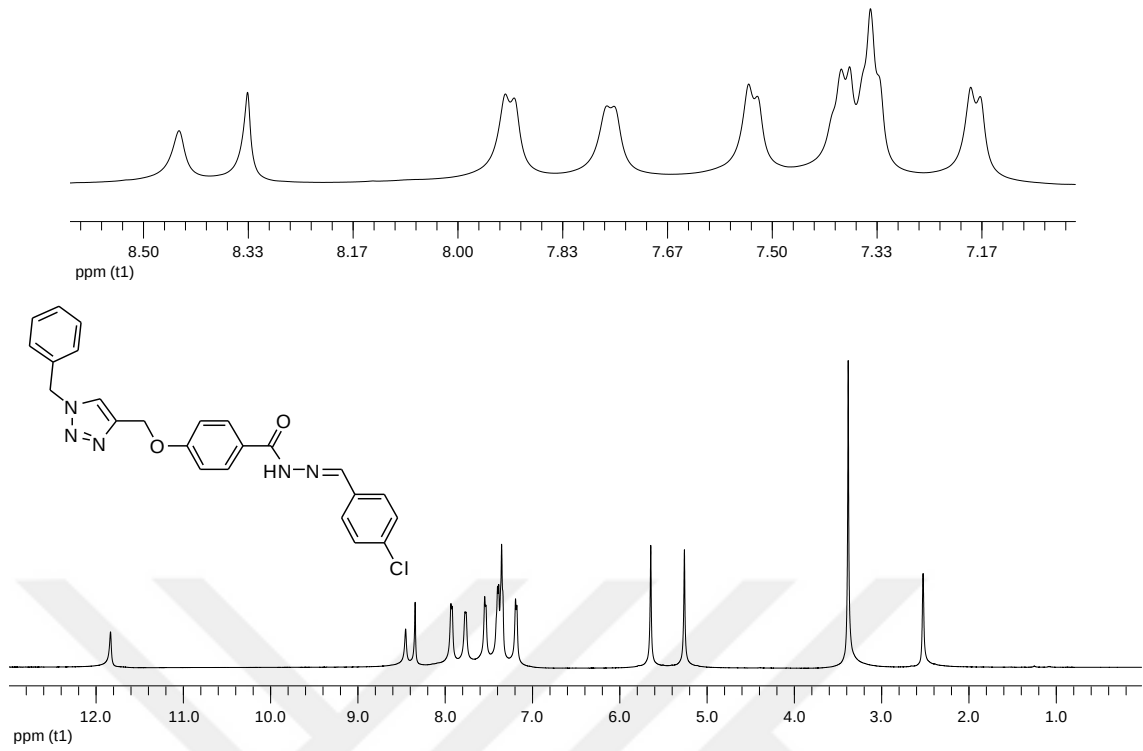


Şekil 4.29: Bileşik 51a'ya ait FT-IR Spektrumu

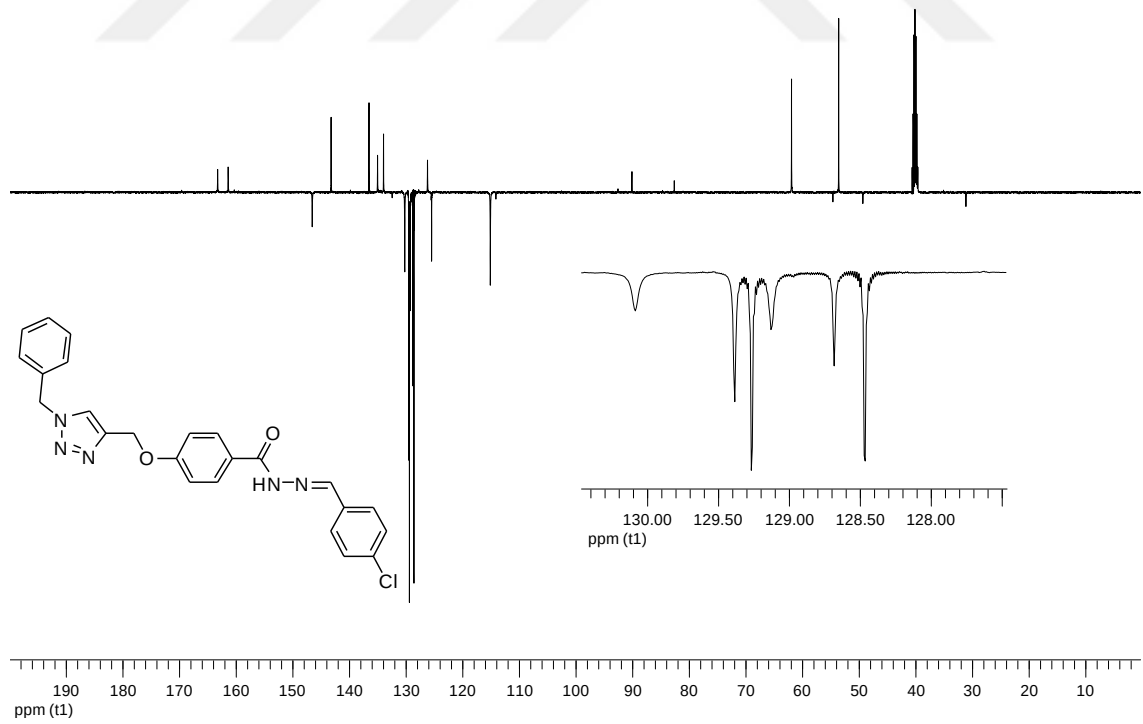
4.1.9. 4-Klorobenziliden Benzohidrazid Türevi Bileşik 51b



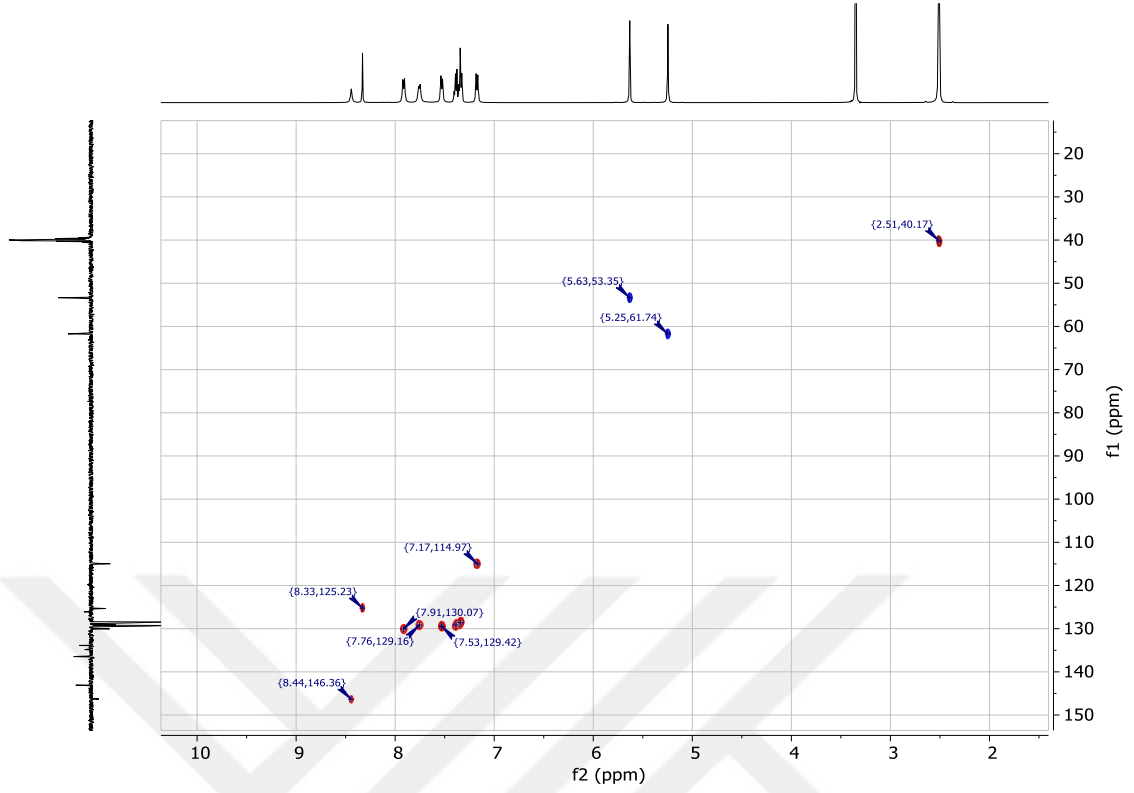
4-((1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-N'-(4-klorobenziliden)benzohidrazit. Bu bileşik 3.3.8'de tanımlanan ariliden hidrazid bileşiklerinin genel sentez metoduna uygun olarak bileşik **50** (1 g, 3 mmol, 1 ekv.) ve 4-klorobenzaldehit (2.17 g, 30 mmol, 5 ekv.) kullanılarak sentezlendi. Ele geçen ürün **51b** beyaz renkli katı şeklindedir (1.25 g, %90 verim). **E.N.:** 212 °C; **¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 11.83 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 – 7.29 (m, 5H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 5.25 (s, 2H); **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 163.01, 163.00, 146.30, 143.08, 136.46, 134.85, 133.88, 130.03, 129.41, 129.27, 129.11, 128.67, 128.46, 126.10, 125.33, 114.96, 61.72, 53.34; **UV** [λ_{max} (ϵ)] nm 309 (ϵ 96625,3); **FT-IR (cm⁻¹)** ; **ESI-HRMS: m/z** Formül: C₂₄H₂₁O₂N₅, Hesaplanan [M+H]⁺: 412.17735, Bulunan [M+H]⁺: 412.17645.



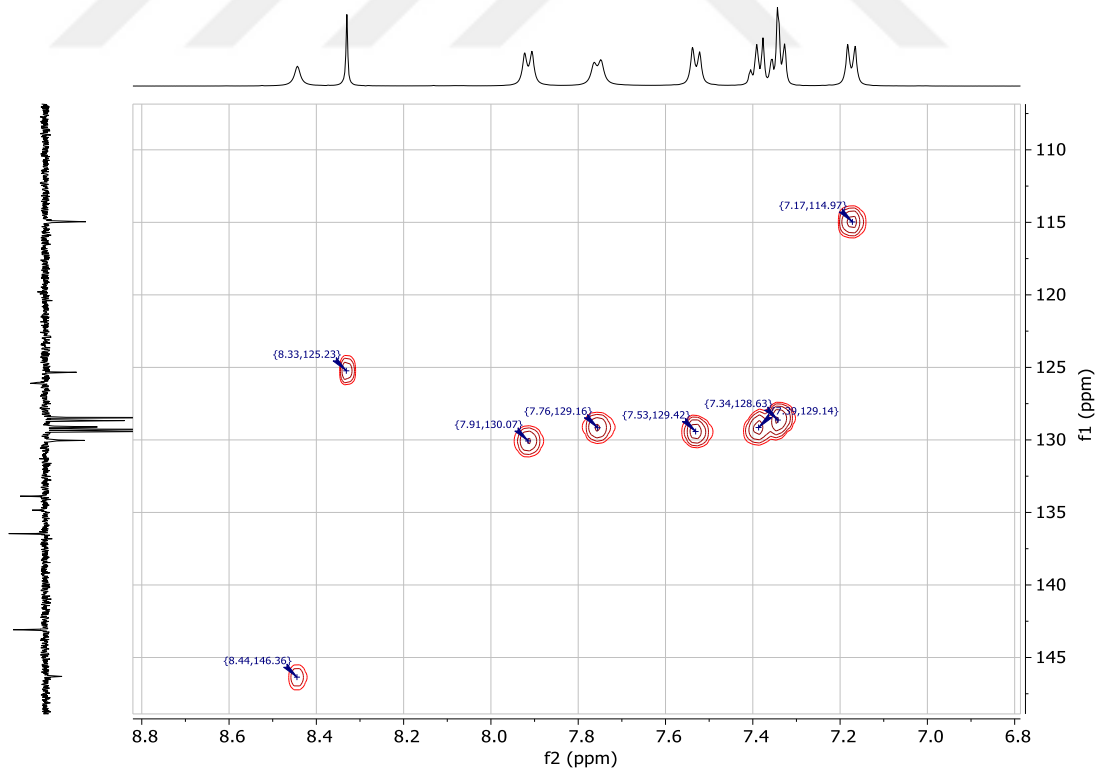
Şekil 4.30: Bileşik 51b'ye ait ¹H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*₆)



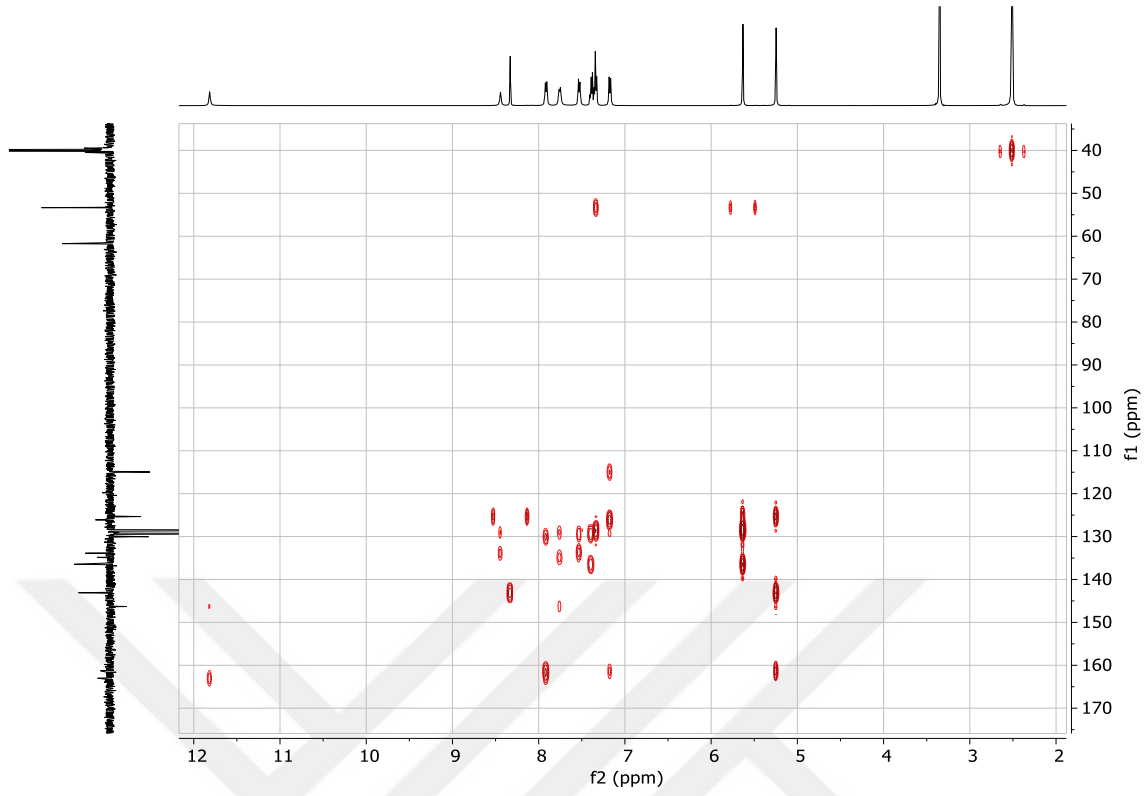
Şekil 4.31: Bileşik 51b'ye ait ¹³C APT NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*₆)



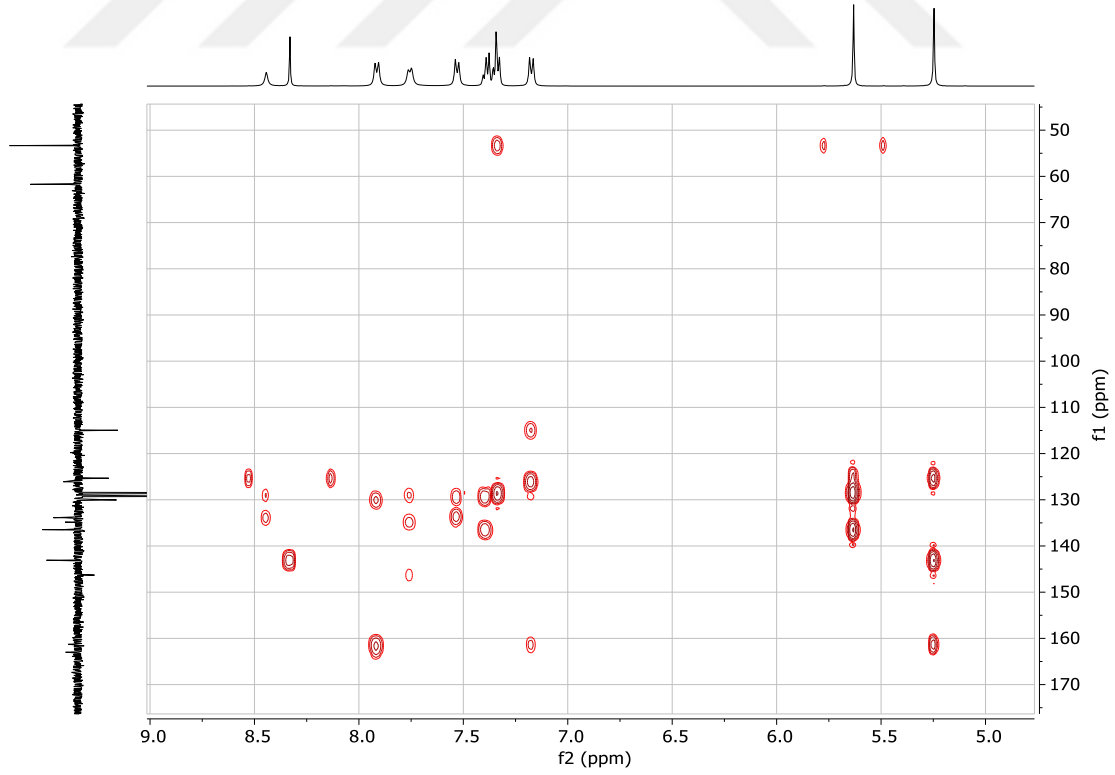
Şekil 4.32: Bileşik 51b'ye ait HSQC NMR Spektrumu



Şekil 4.33: Bileşik 51b'ye ait Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu

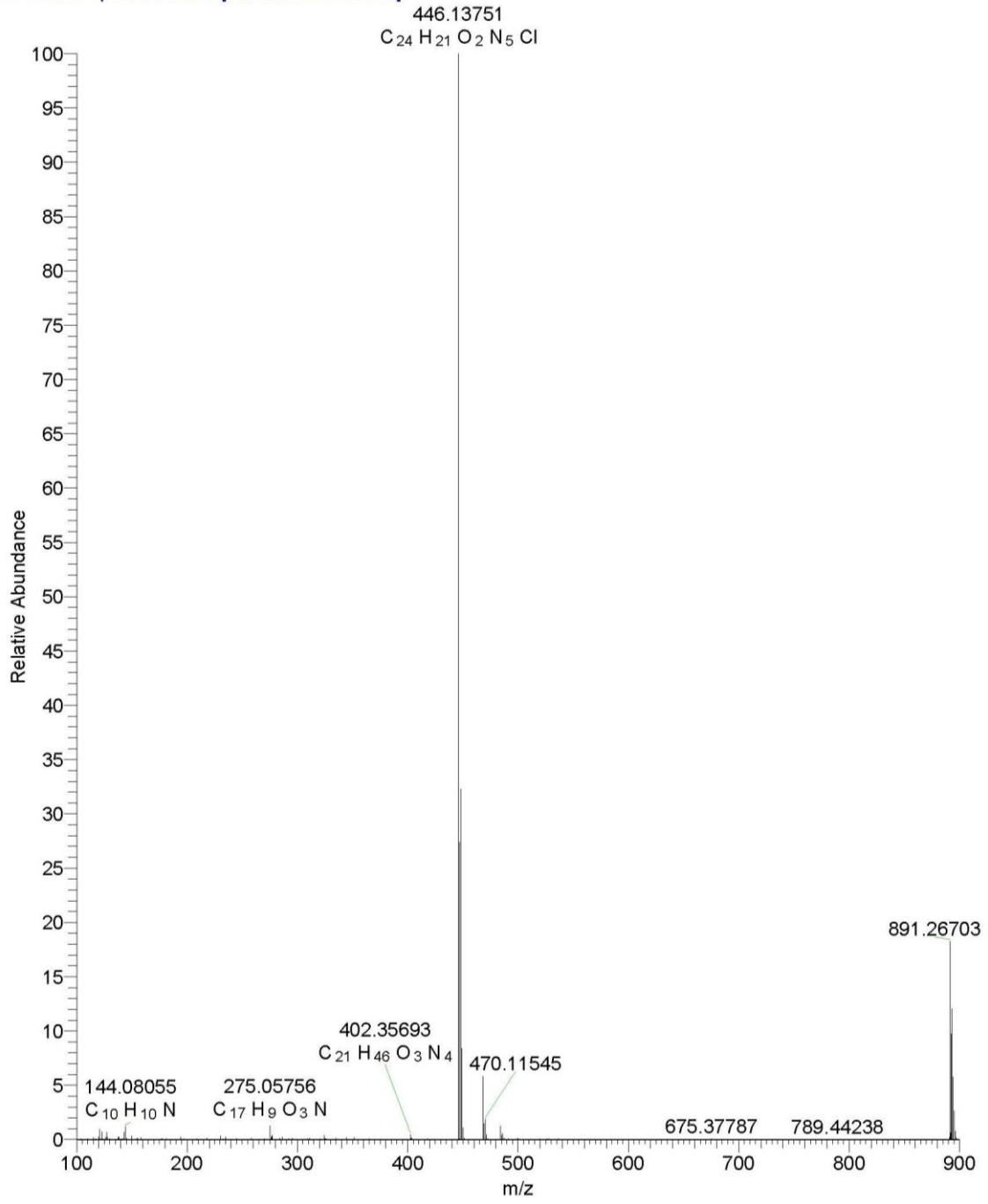


Şekil 4.34: Bileşik 51b'ye ait HMBC NMR Spektrumu

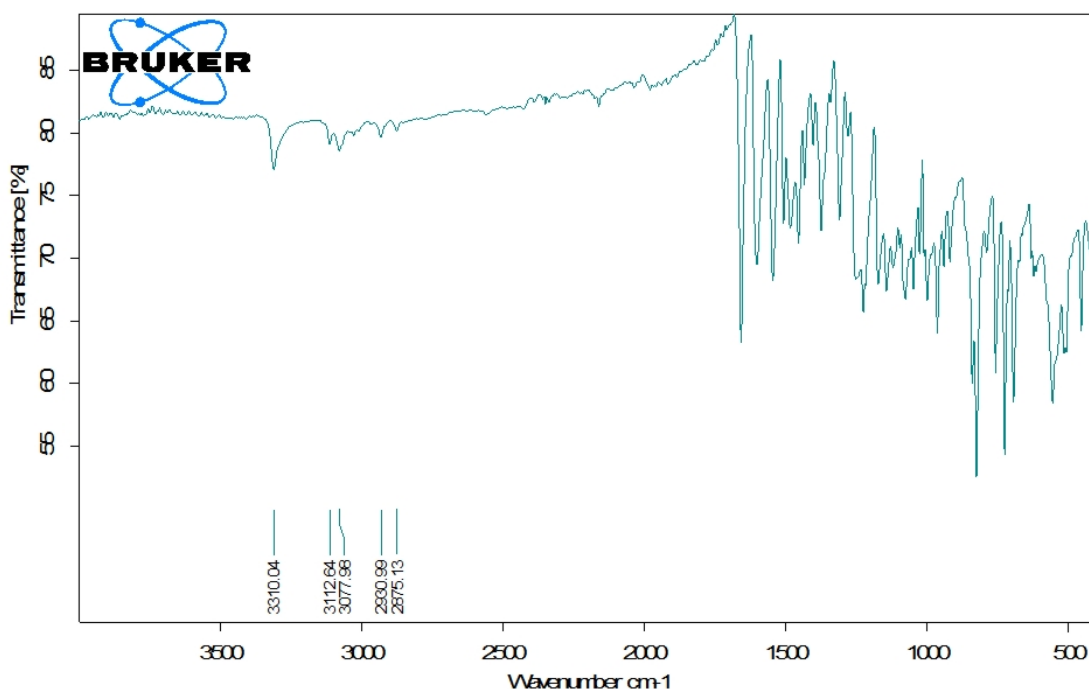


Şekil 4.35: Bileşik 51b'ye ait Genişletilmiş HMBC NMR Spektrumu

T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-900.0000]

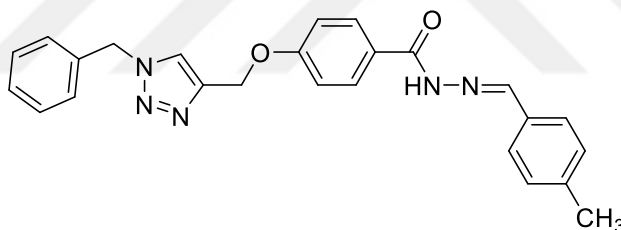


Şekil 4.36: Bileşik 51b'ye ait ESI-HRMS Spektrumu

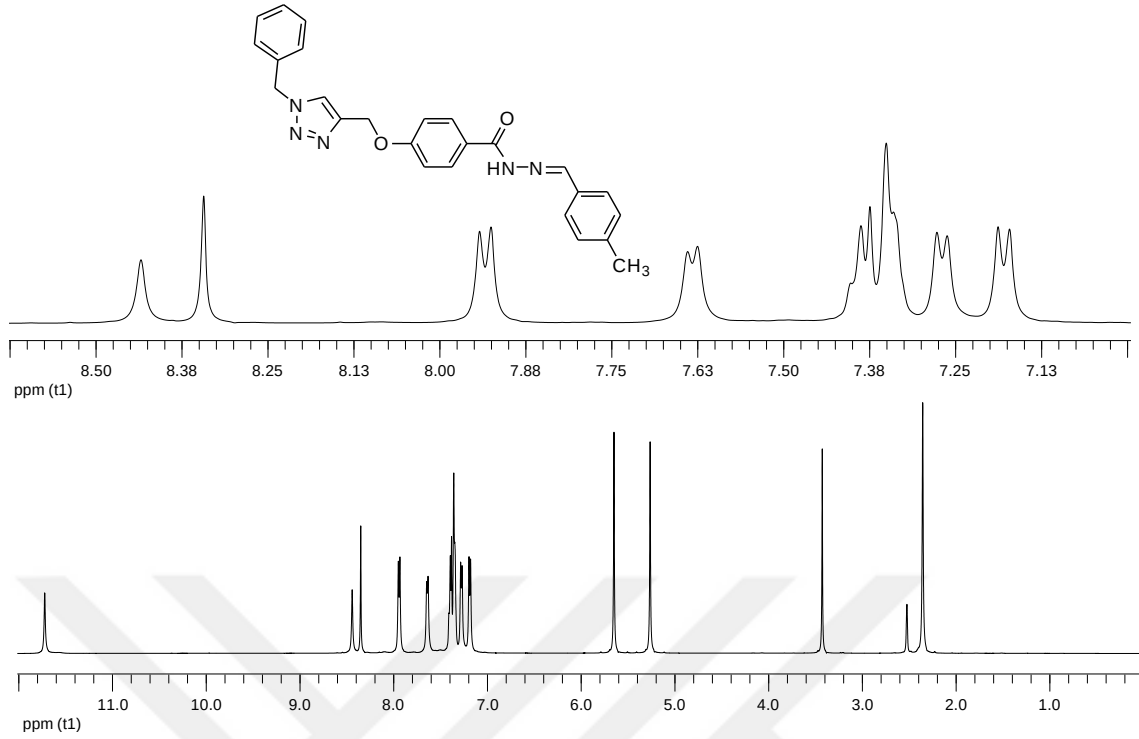


Şekil 4.37: Bileşik 51b'ye ait FT-IR Spektrumu

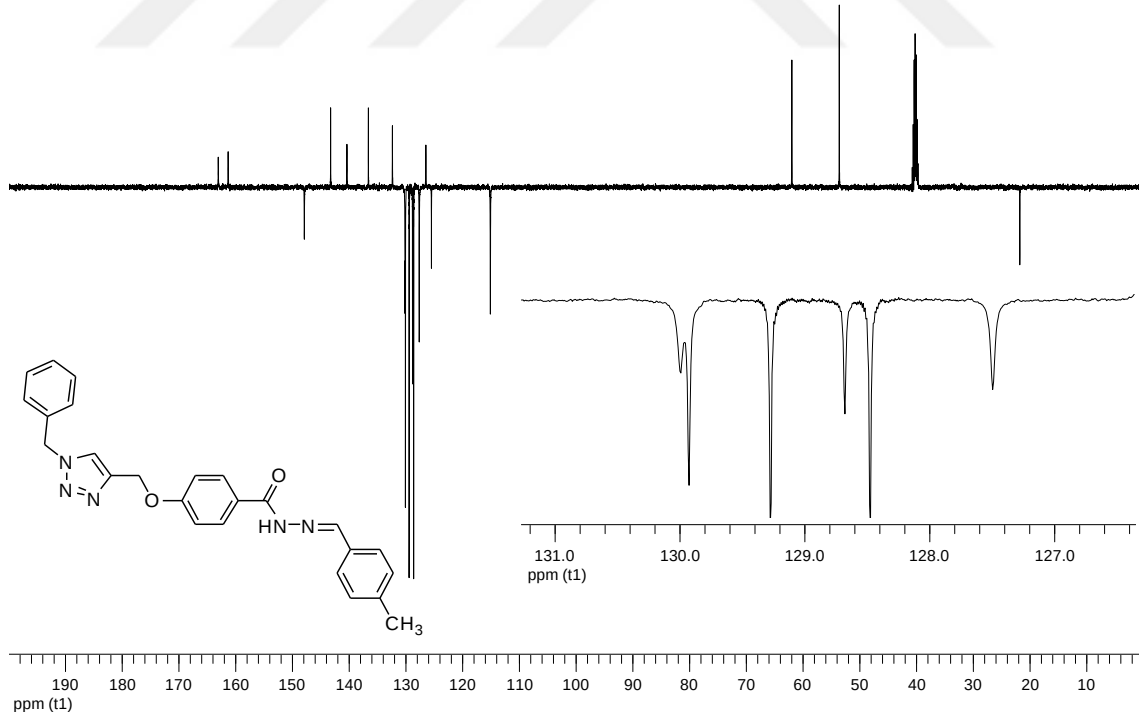
4.1.10. 4-Metilbenziliden Benzohidrazid Türevi Bileşik 51c



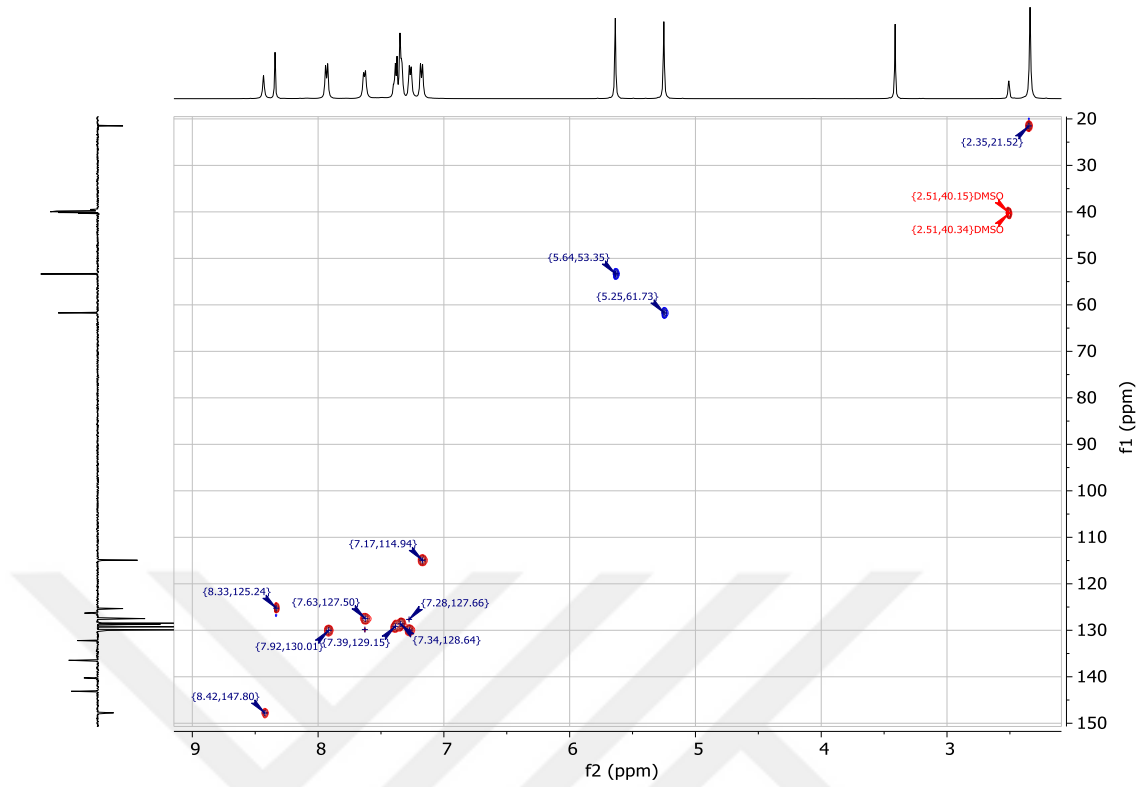
4-((1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-N'-(4-metilbenziliden)benzohidrazit. Bu bileşik 3.3.8'de tanımlanan ariliden hidrazid bileşiklerinin genel sentez metoduna uygun olarak bileşik 50 (1 g, 3 mmol, 1 ekv.) ve 4-metilbenzaldehit (1.86 g, 30 mmol, 5 ekv.) kullanılarak sentezlendi. Ele geçen ürün 51c beyaz renkli katı şeklindedir (1.27 g, %96 verim). **E.N.:** 228 °C; **¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 11.72 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.46 – 7.31 (m, 5H), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.64 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 2.34 (s, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 162.94, 161.20, 147.76, 143.12, 140.24, 136.46, 132.22, 129.99, 129.92, 129.26, 128.67, 128.47, 127.48, 126.31, 125.33, 114.93, 61.73, 53.36, 21.50; **UV** [λ_{max} (ϵ)] nm 306 (ϵ 41465,4); **FT-IR (cm⁻¹)** 3310, 3112, 3077, 2930, 2875, 1735, 1605, 1430, 1155; **ESI-HRMS:** *m/z* Formül: C₂₅H₂₃O₂N₅, Hesaplanan [M+H]⁺: 426.19300, Bulunan [M+H]⁺: 426.19244.



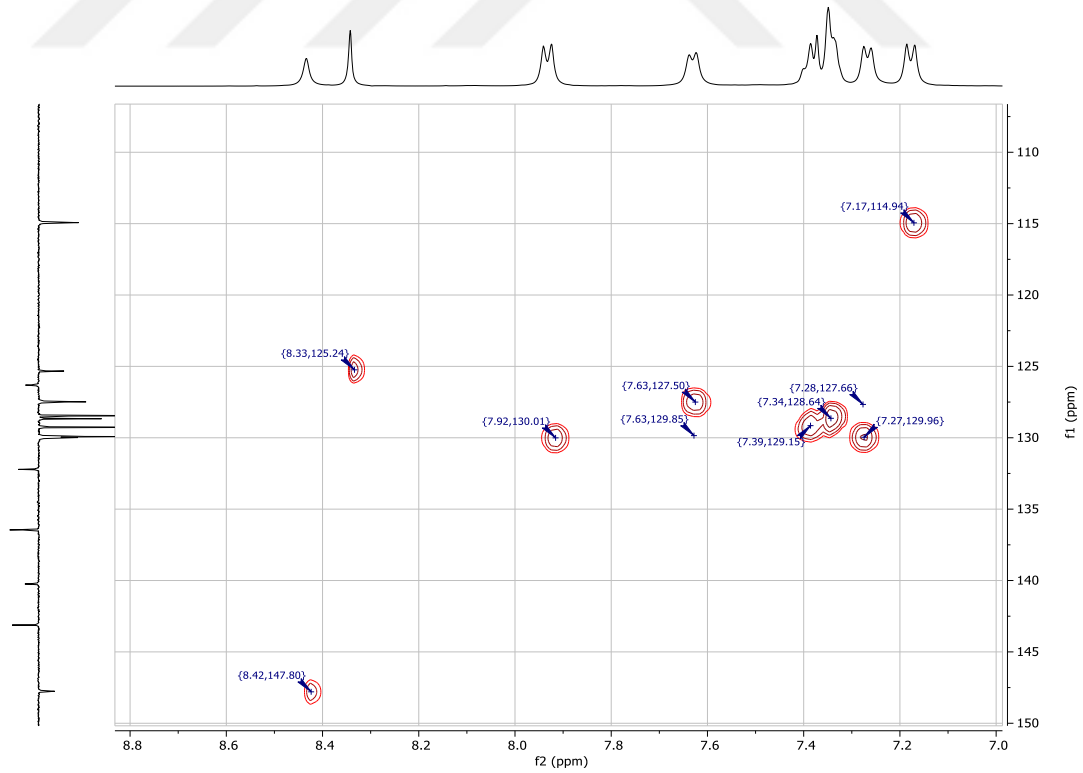
Şekil 4.38: Bileşik 51c'ye ait ¹H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*₆)



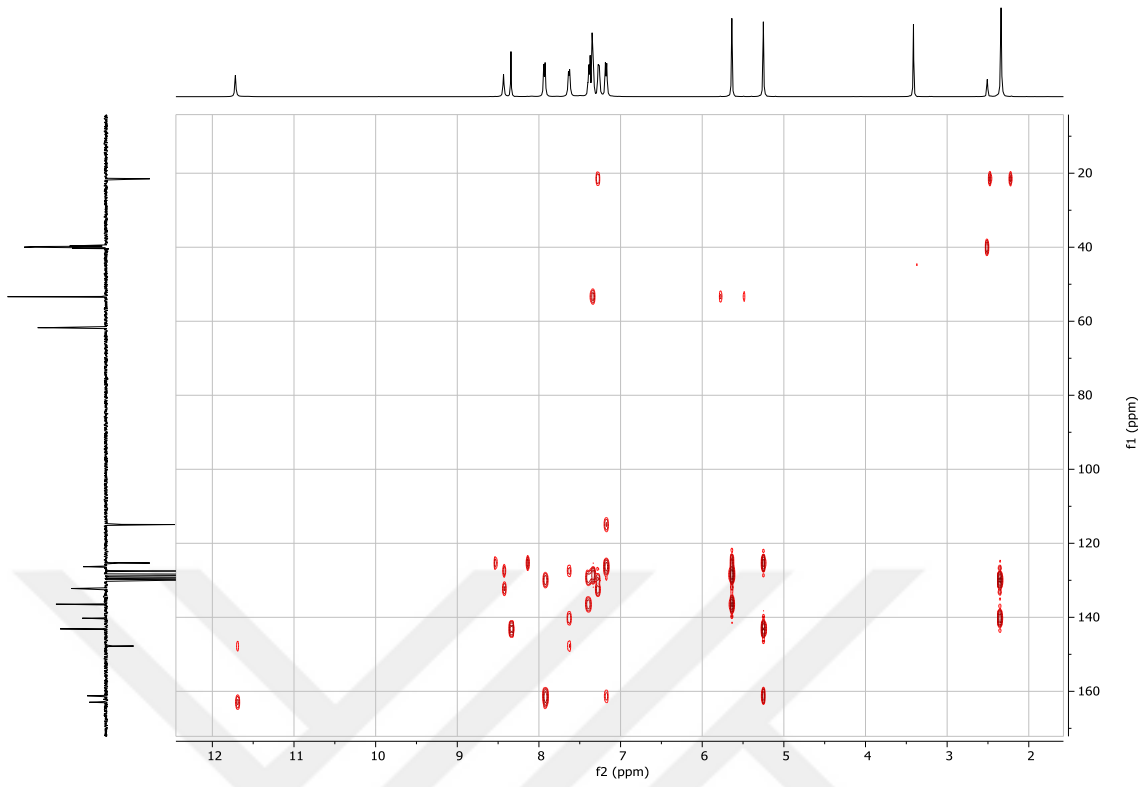
Şekil 4.39: Bileşik 51c'ye ait ¹³C APT NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*₆)



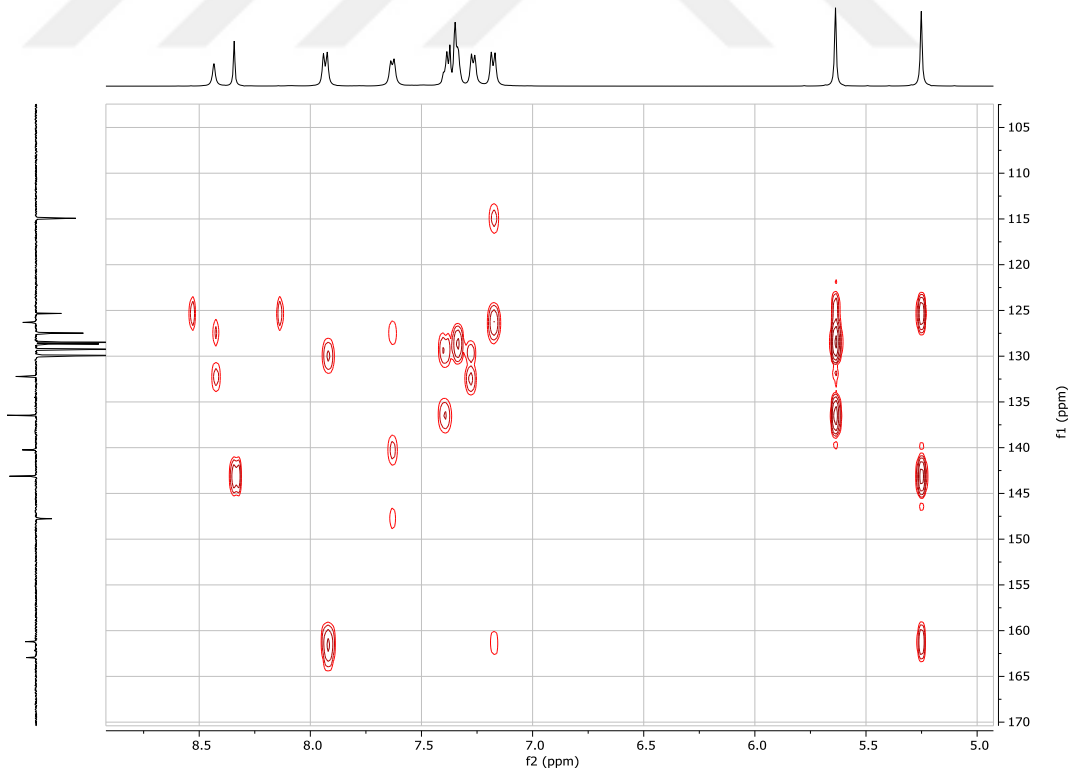
Şekil 4.40: Bileşik 51c'ye ait HSQC NMR Spektrumu



Şekil 4.41: Bileşik 51c'ye ait Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu

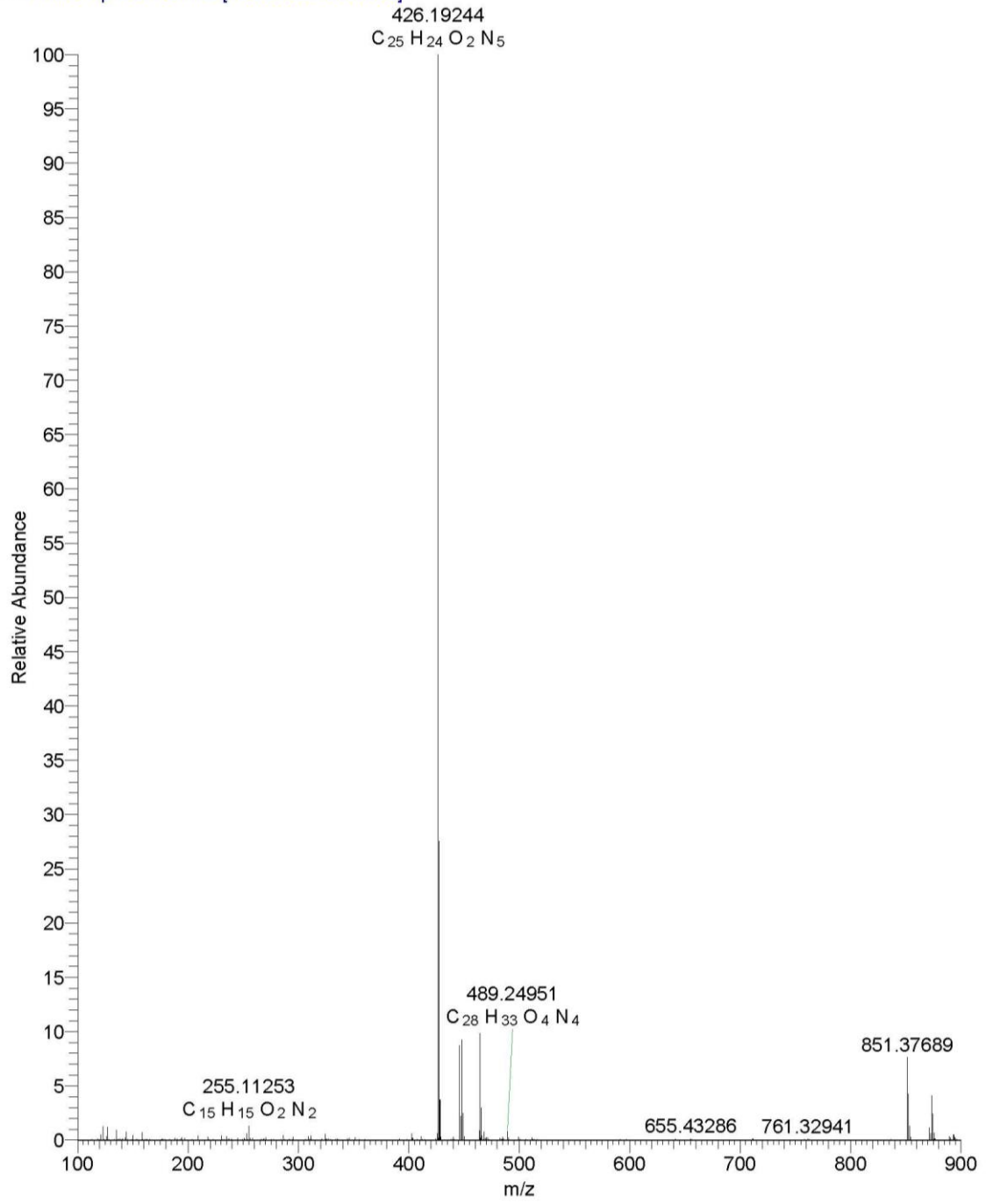


Şekil 4.42: Bileşik 51c'ye ait HMBC NMR Spektrumu

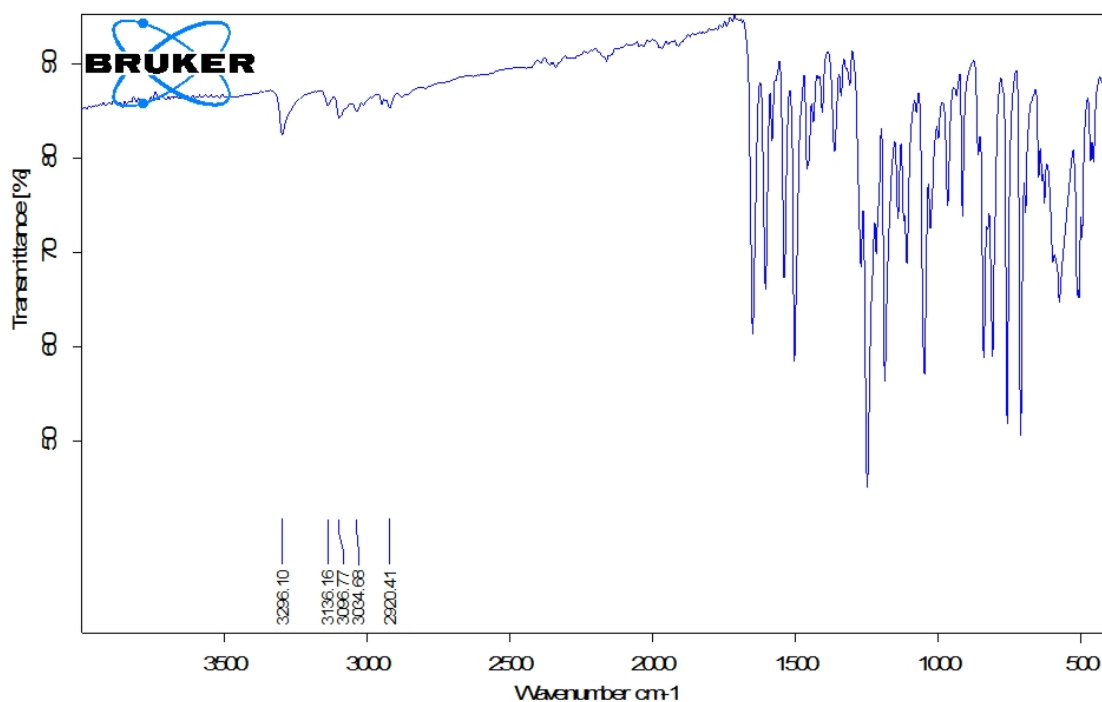


Şekil 4.43: Bileşik 51c'ye ait Genişletilmiş HMBC NMR Spektrumu

T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-900.0000]

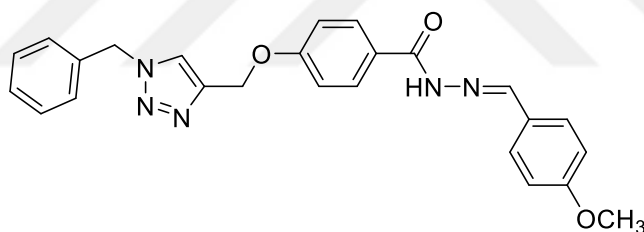


Şekil 4.44: Bileşik 51c'ye ait ESI-HRMS Spektrumu



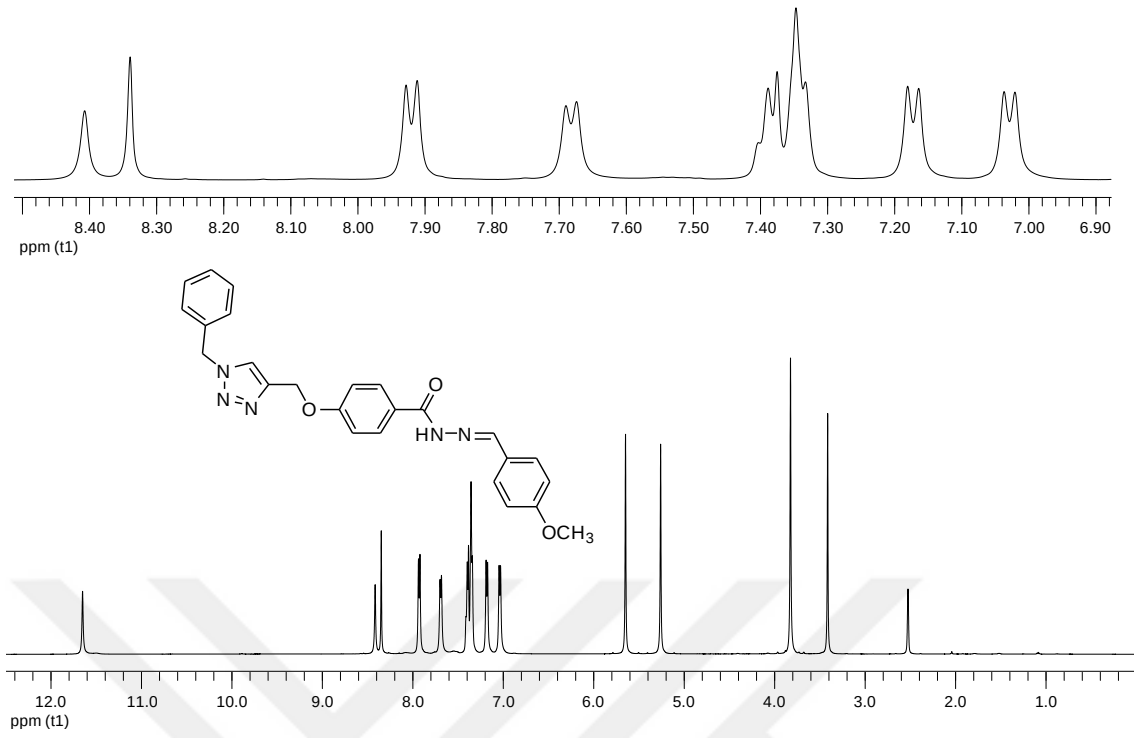
Şekil 4.45: Bileşik 51c'ye ait FT-IR Spektrumu

4.1.11. 4-Metoksibenziliden Benzohidrazid Türevi Bileşik 51d

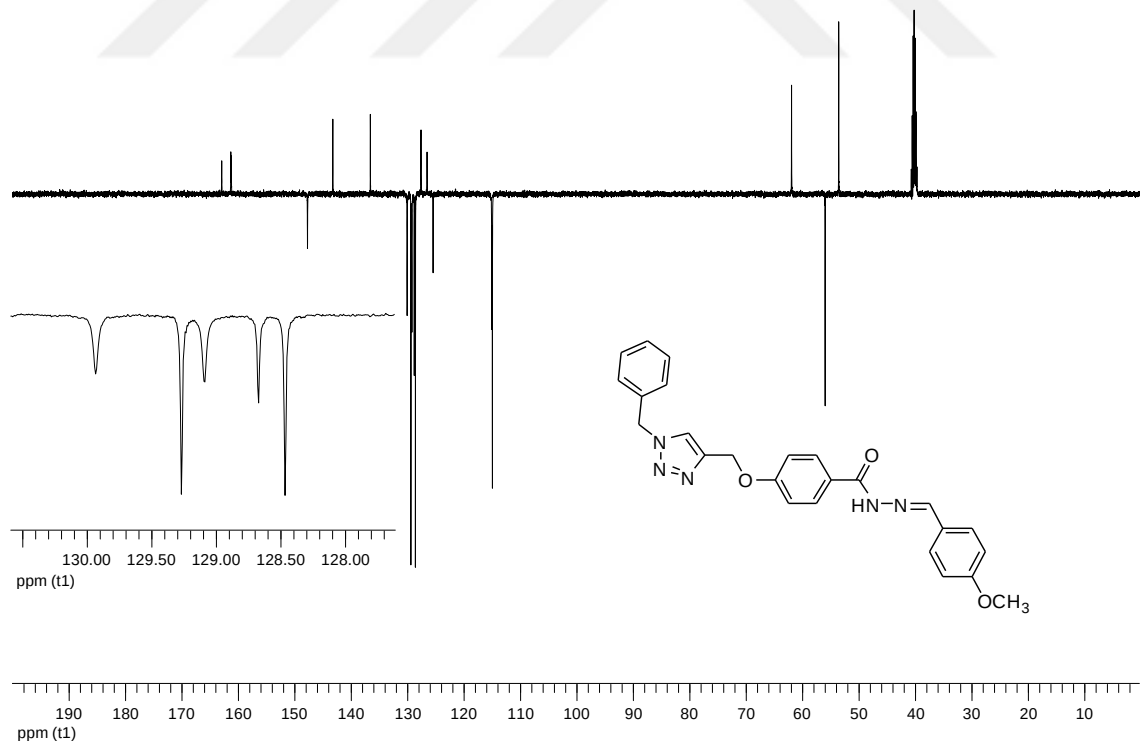


4-((1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-N'-(4-metoksibenziliden)benzohidrazit.

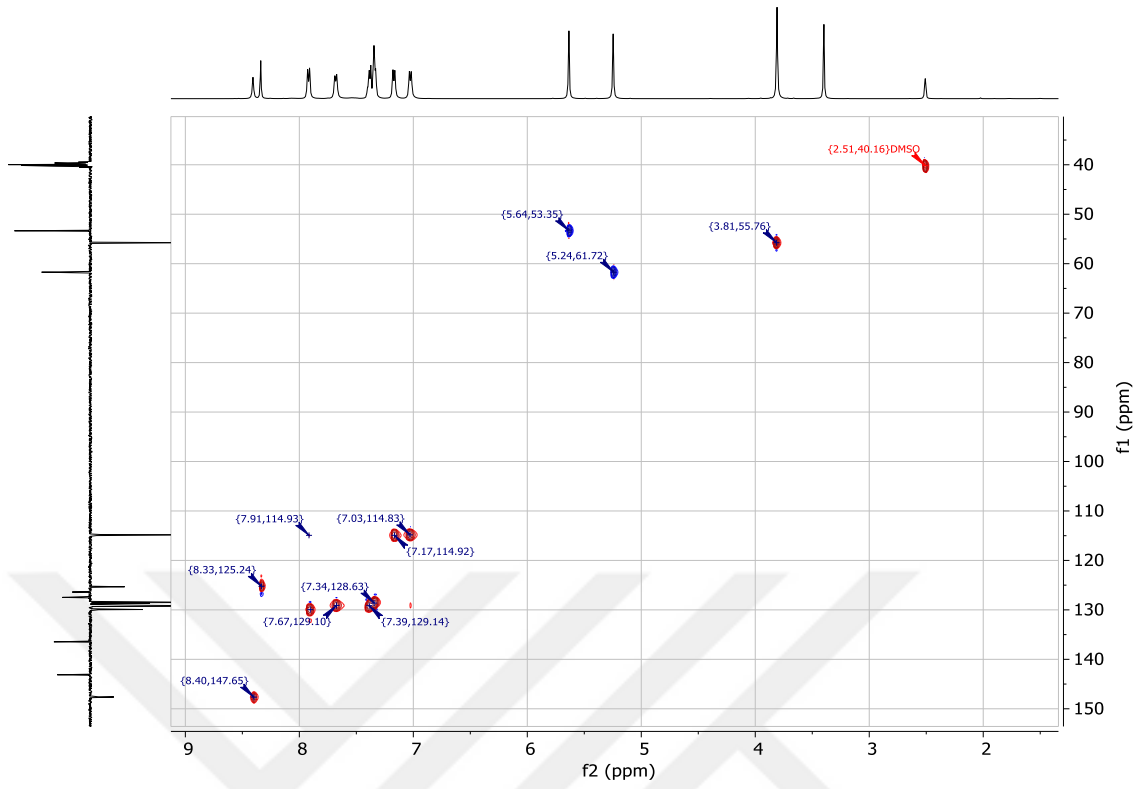
Bu bileşik 3.3.8'de tanımlanan ariliden hidrazid bileşiklerinin genel sentez metoduna uygun olarak bileşik **50** (1 g, 3 mmol, 1 ekv.) ve 4-metoksibenzaldehit (2.11 g, 30 mmol, 5 ekv.) kullanılarak sentezlendi. Ele geçen ürün **51d** beyaz renkli katı şeklindedir (1.20 g, %88 verim). **E.N.:** 217 °C; **¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 11.64 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.50 – 7.23 (m, 5H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.64 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 162.84, 161.22, 161.14, 147.61, 143.12, 136.46, 129.93, 129.27, 129.09, 128.67, 128.46, 127.48, 126.40, 125.33, 114.91, 114.80, 61.72, 55.75, 53.35; **UV [λ_{max} (ϵ)] nm** 315 (ϵ 44834,9); **FT-IR (cm⁻¹)** 3282, 3054 2954, 2930, 2159, 1745, 1610, 1520, 1480, 1380, 1140; **ESI-HRMS: m/z** Formül: C₂₅H₂₃O₃N₅, Hesaplanan [M+H]⁺: 442.18791, Bulunan [M+H]⁺: 442.18729.



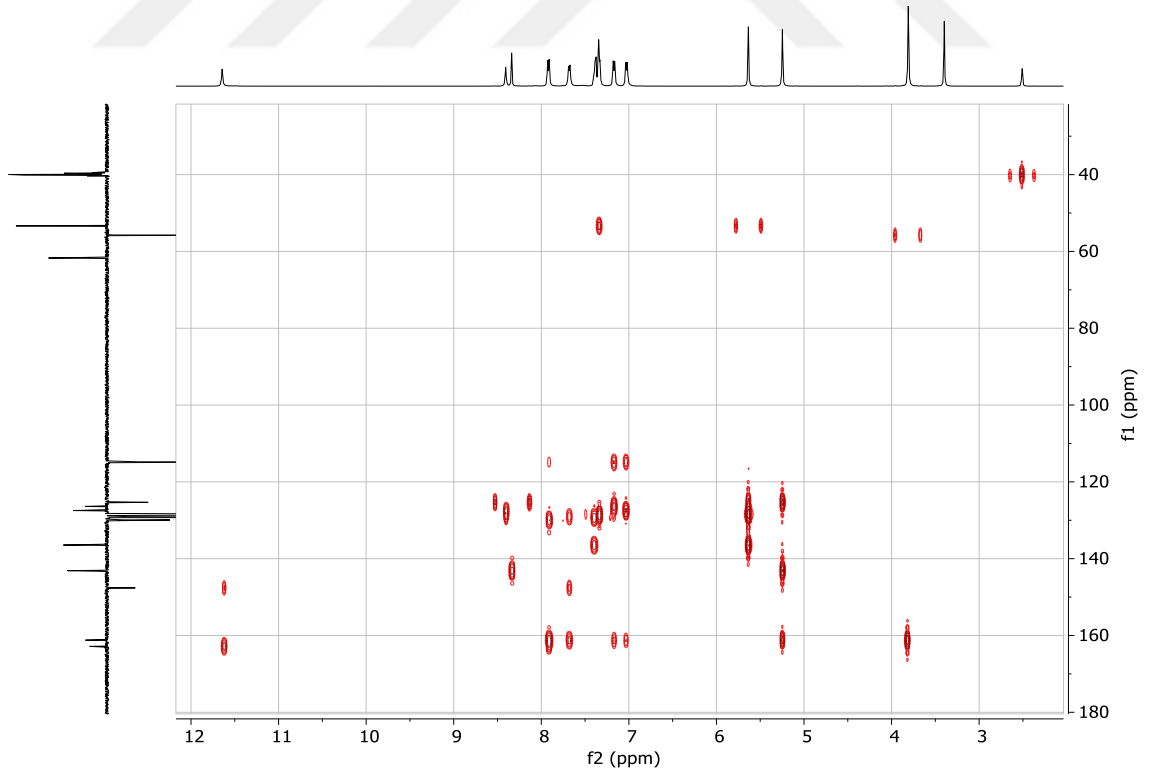
Şekil 4.46: Bileşik 51d'ye ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 4.47: Bileşik 51d'ye ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

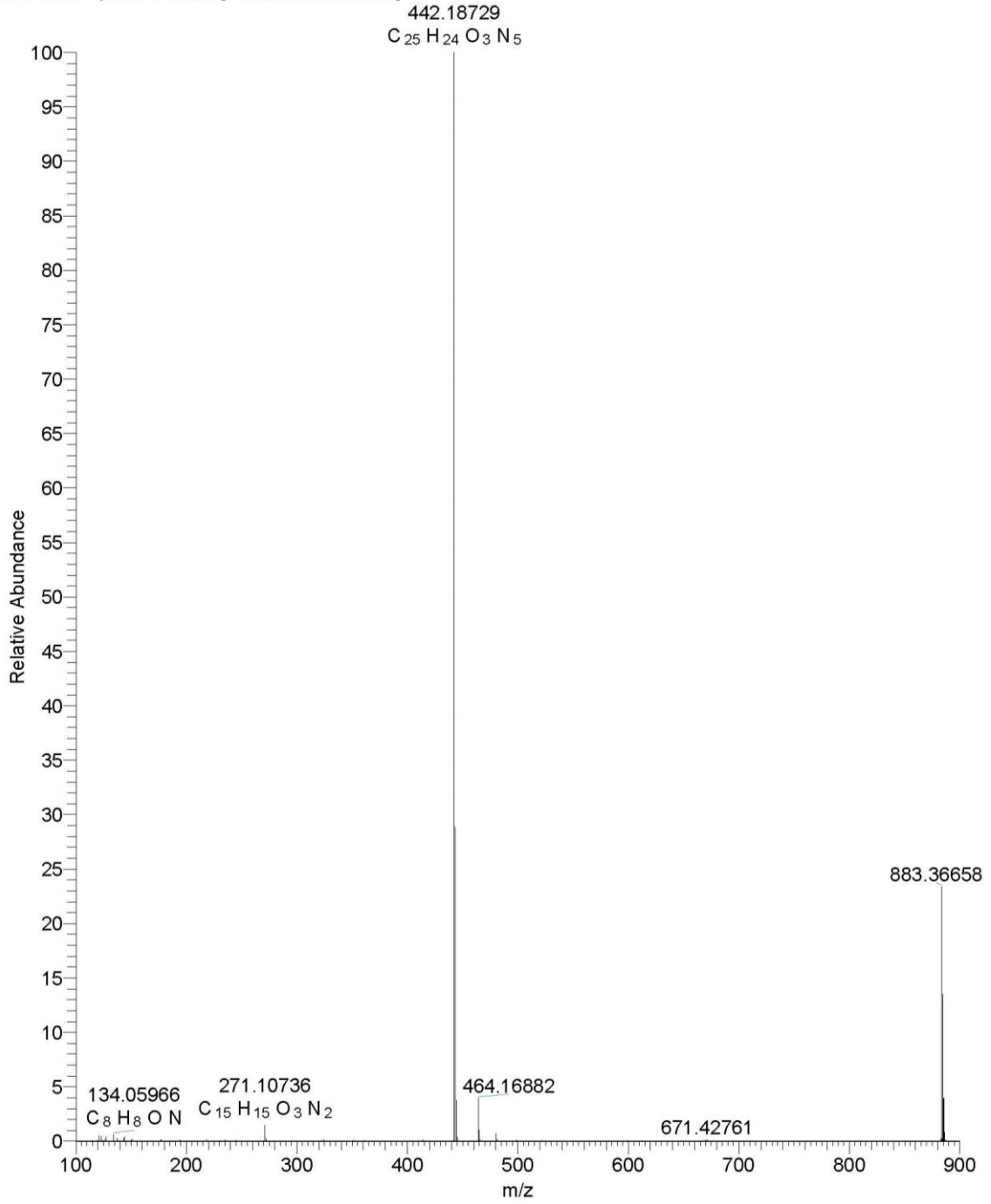


Şekil 4.48: Bileşik 51d'ye ait HSQC NMR Spektrumu

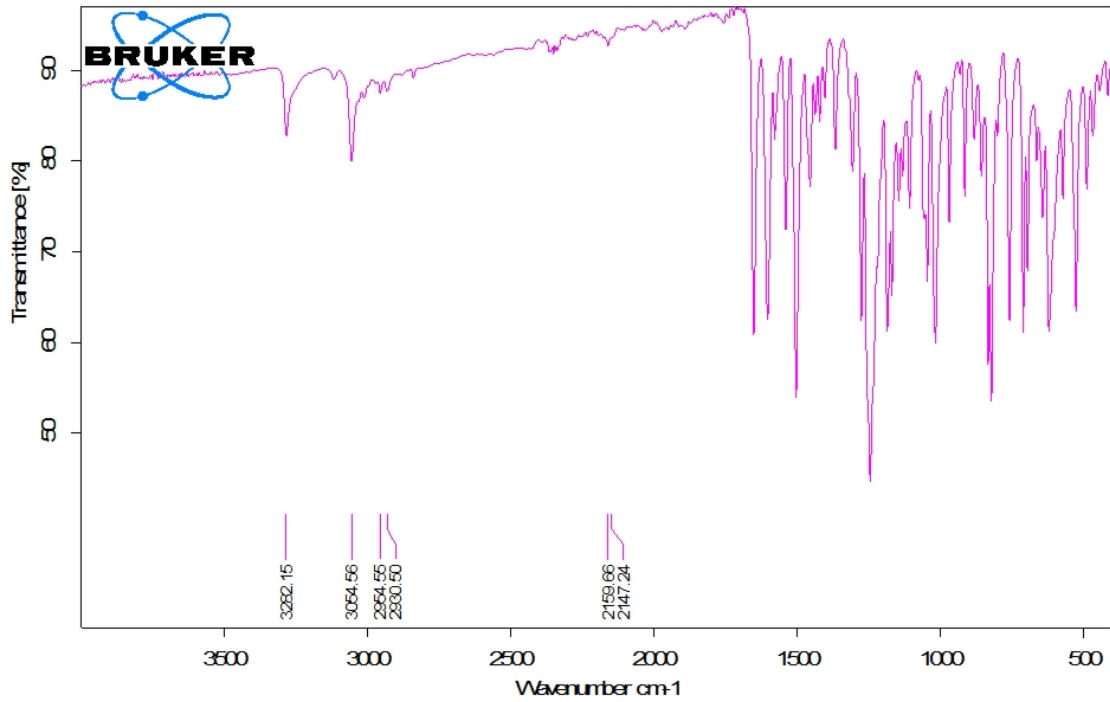


Şekil 4.49: Bileşik 51d'ye ait HMBC NMR Spektrumu

T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-900.0000]

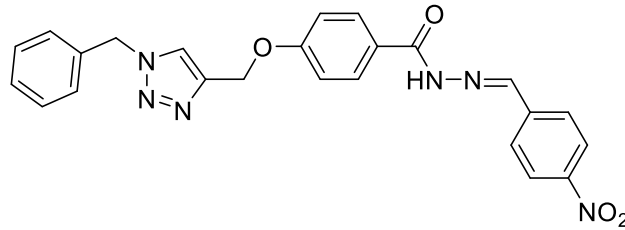


Şekil 4.50: Bileşik 51d'ye ait ESI-HRMS Spektrumu

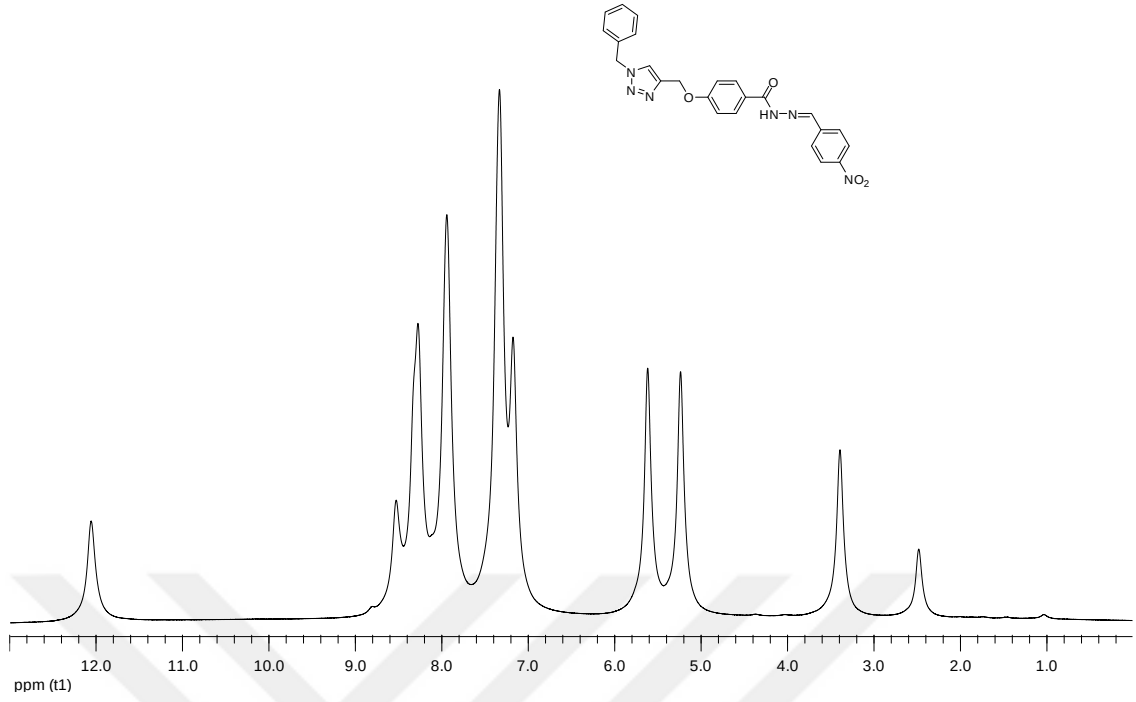


Şekil 4.51: Bileşik 51d'ye ait FT-IR Spektrumu

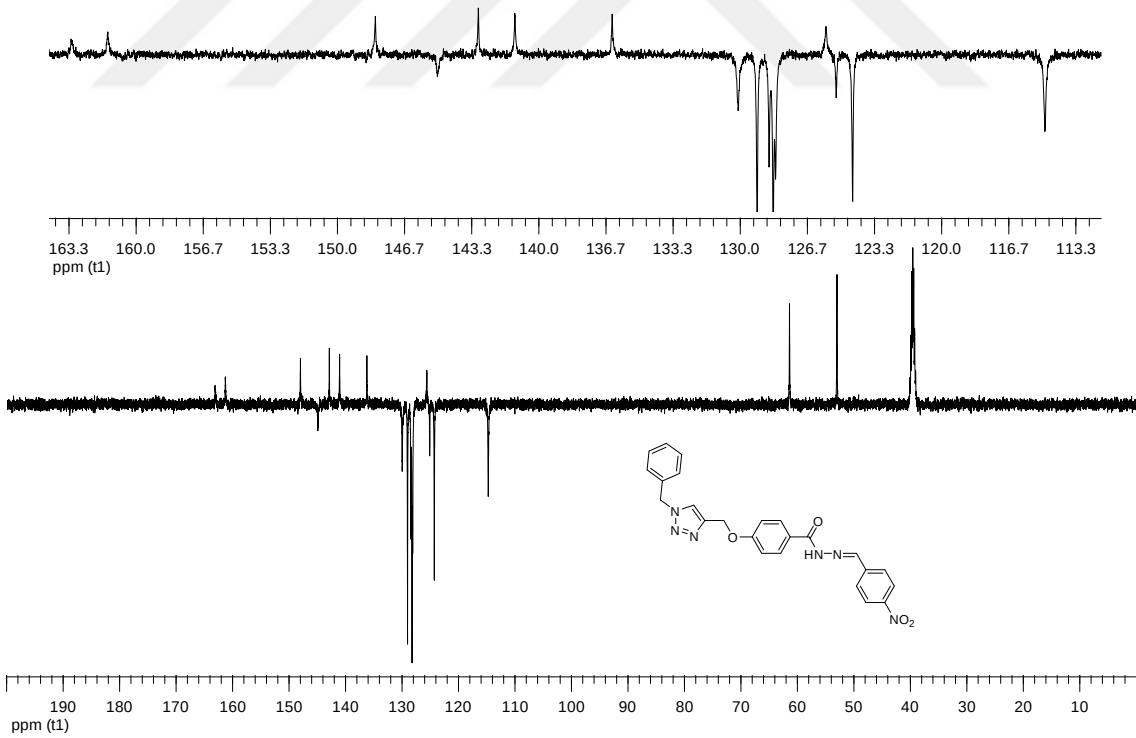
4.1.12. 4-Nitrobenziliden Benzohidrazid Türevi Bileşik 51e



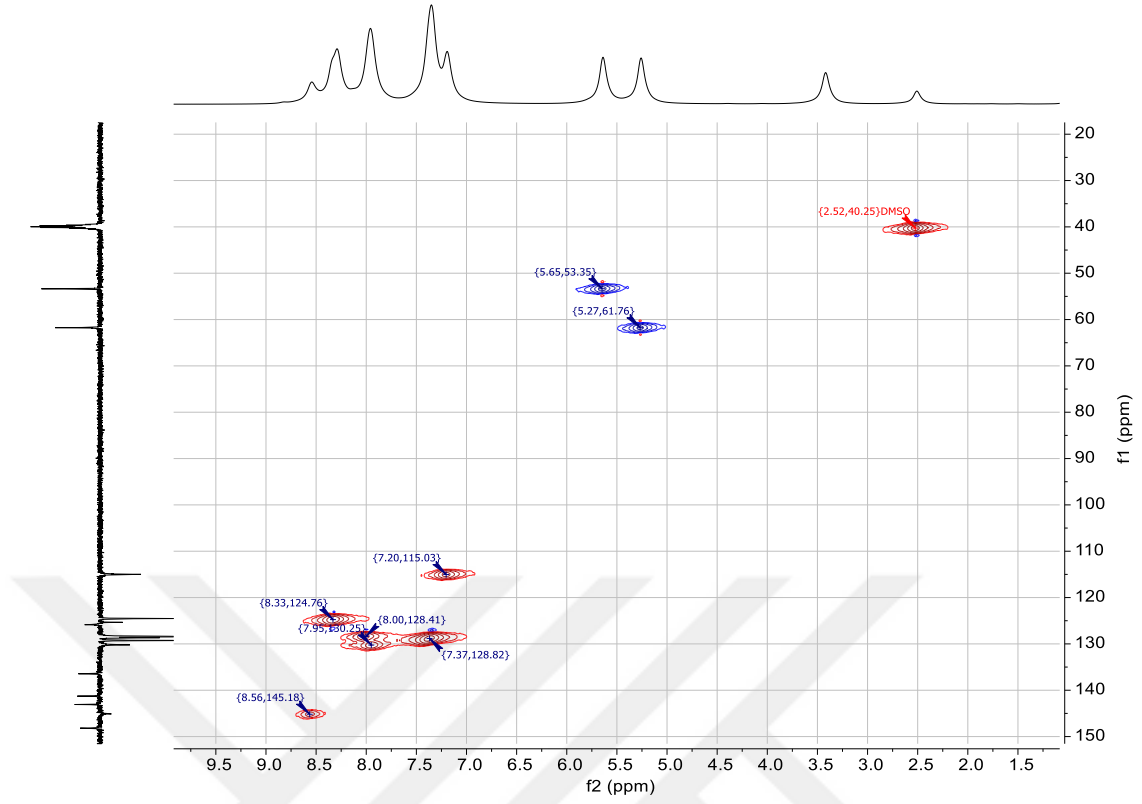
4-((1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-N'-(4-nitrobenziliden)benzohidrazit. Bu bileşik 3.3.8'de tanımlanan ariliden hidrazid bileşiklerinin genel sentez metoduna uygun olarak bileşik 50 (1 g, 3 mmol, 1 ekv.) ve 4-nitrobenzaldehit (2.34 g, 30 mmol, 5 ekv.) kullanılarak sentezlendi. Ele geçen ürün **51e** açık sarı renki katı şeklindedir (1.3 g, %92 verim). **E.N.:** 218 °C; **¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 12.07 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 – 7.72 (m, 7H), 7.56 – 6.80 (m, 7H), 5.64 (s, 2H), 5.26 (s, 2H); **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 163.21, 161.46, 148.18, 145.11, 143.08, 141.27, 136.44, 130.18, 129.26, 128.67, 128.46, 128.34, 125.84, 125.34, 124.53, 114.99, 61.75, 53.36; **UV** [λ_{max} (ϵ)] nm 332 (ϵ 33499,1); **FT-IR (cm⁻¹)** 3226, 3088, 1750, 1680, 1540, 1500, 1470, 1382, 1150; **ESI-HRMS:** m/z Formül: C₂₄H₂₀O₄N₆, Hesaplanan [M+H]⁺: 457.16243, Bulunan [M+H]⁺: 457.16156.



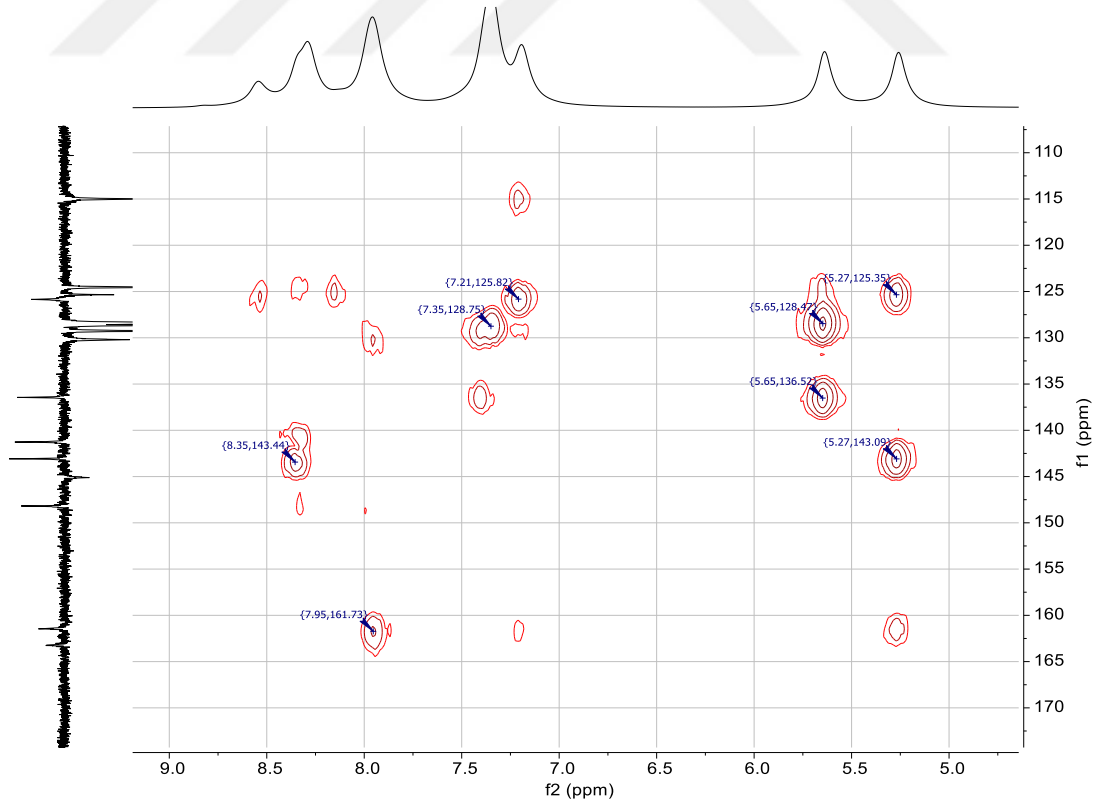
Şekil 4.52: Bileşik 51e'ye ait ¹H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*₆)



Şekil 4.53: Bileşik 51e'ye ait ¹³C APT NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*₆)

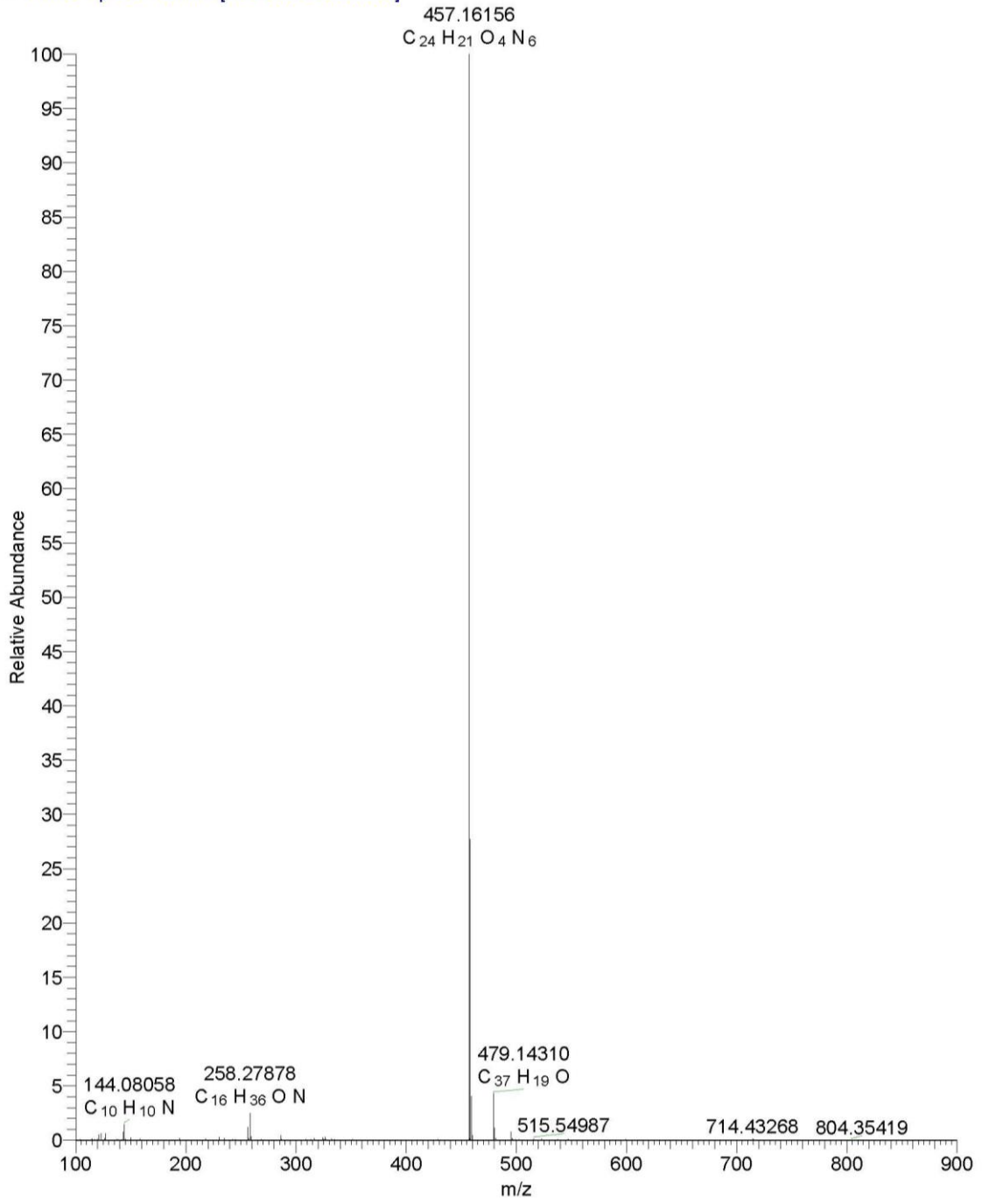


Şekil 4.54: Bileşik 51e'ye ait HSQC NMR Spektrumu

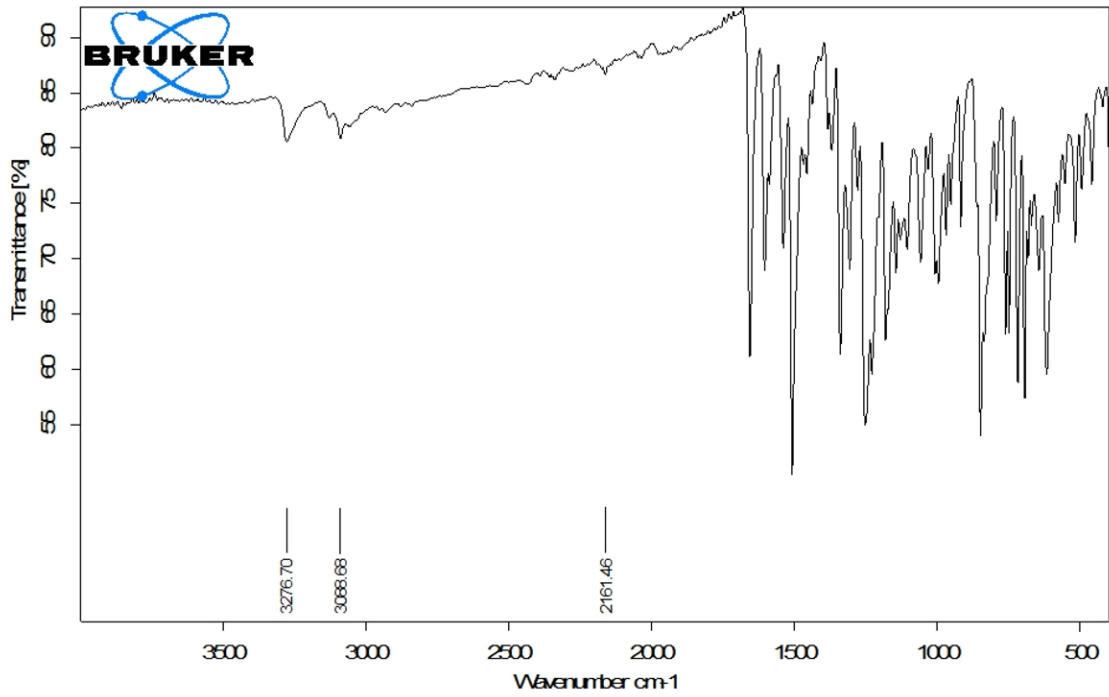


Şekil 4.55: Bileşik 51e'ye ait Genişletilmiş HMBC NMR Spektrumu

T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-900.0000]

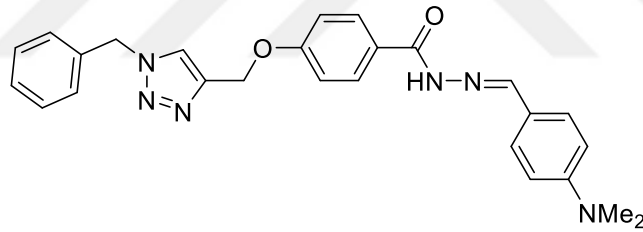


Şekil 4.56: Bileşik 51e'ye ait ESI-HRMS Spektrumu



Şekil 4.57: Bileşik 51e'ye ait FT-IR Spektrumu

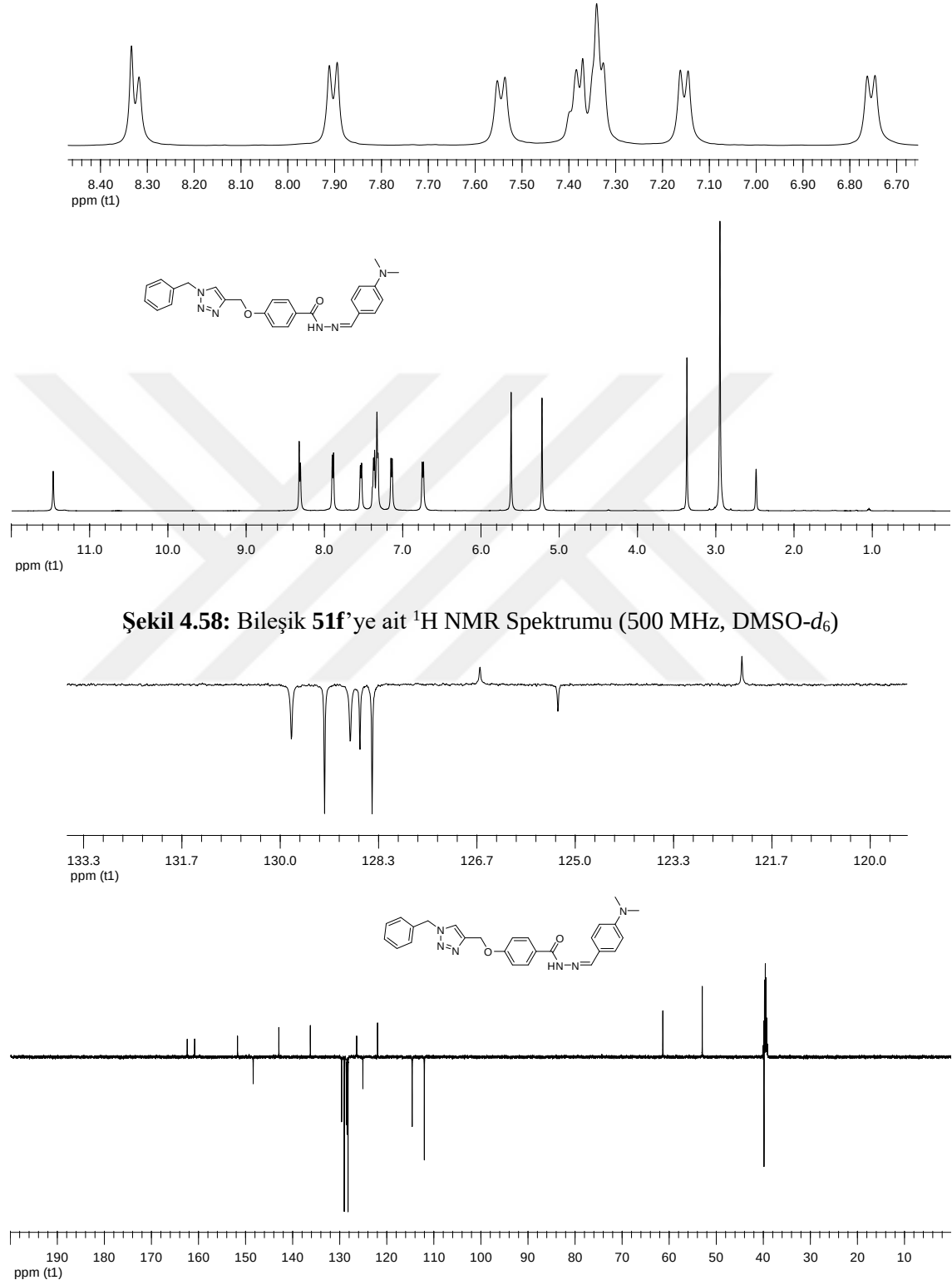
4.1.13. 4-*N,N*-Dimetilaminobenziliden Benzohidrazid Türevi Bileşik 51f

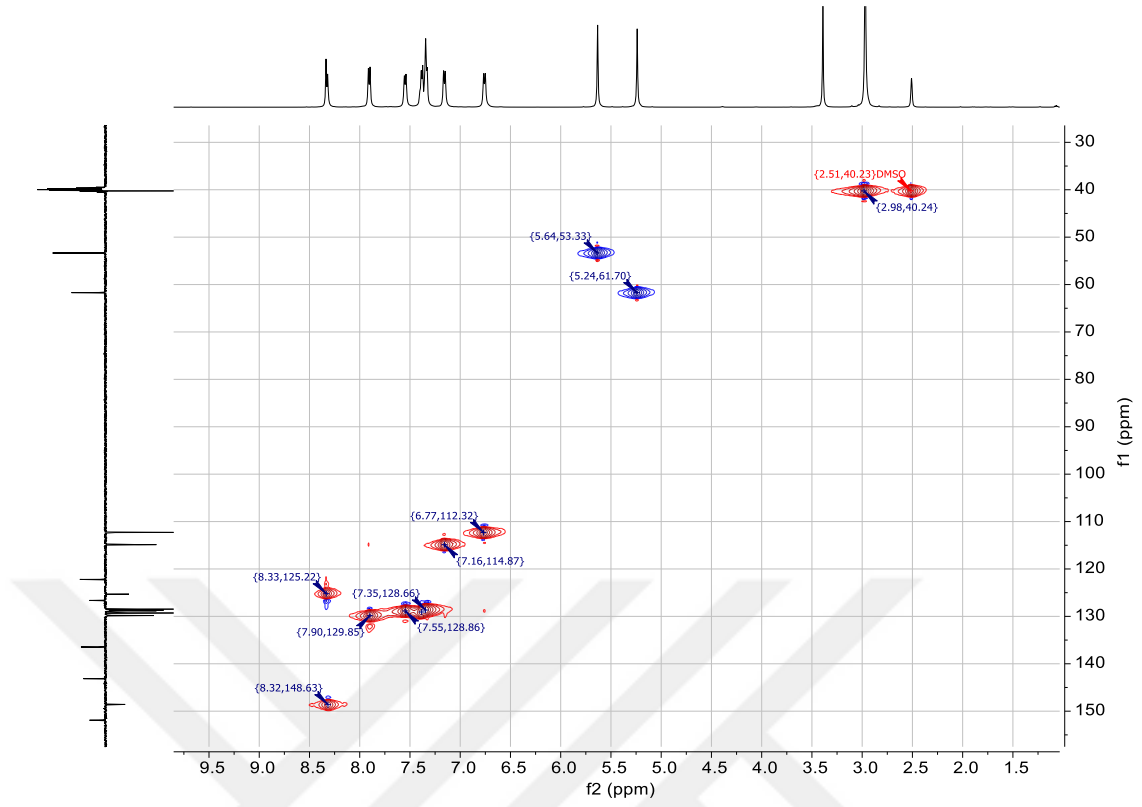


4-((1-Benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-*N'*-(4-(dimetilamino)benziliden)

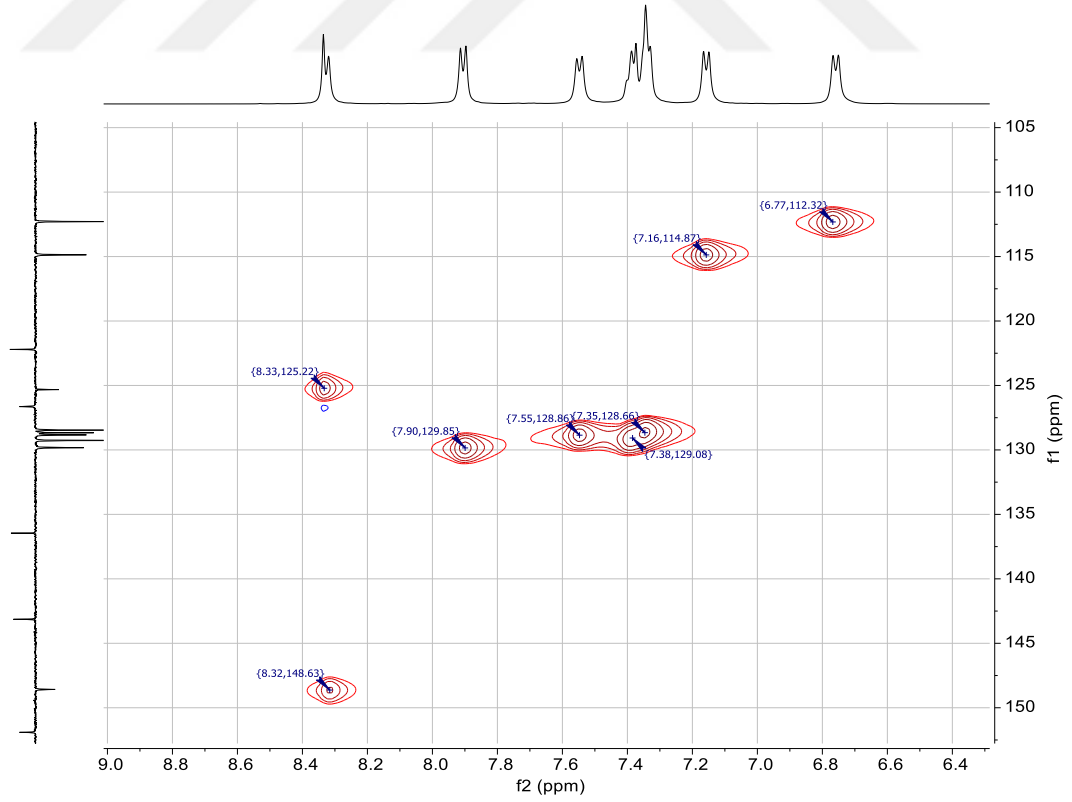
benzohidrazit. Bu bileşik 3.3.8'de tanımlanan ariliden hidrazid bileşiklerinin genel sentez metoduna uygun olarak bileşik **50** (1 g, 3 mmol, 1 ekv.) ve 4-dimetilamino benzaldehit (2.31 g, 30 mmol, 5 ekv.) kullanılarak sentezlendi. Ele geçen ürün **51f** turuncu renkli katı şeklindedir (1.1 g, %78 verim). **E.N.:** 247 °C; **¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 11.47 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (dt, *J* = 22.3, 7.6 Hz, 5H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 2.97 (s, 6H); **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 162.57, 161.00, 151.91, 148.58, 143.14, 136.46, 129.83, 129.27, 128.83, 128.67, 128.46, 126.64, 125.32, 122.21, 114.86, 112.29, 61.70, 53.35, 40.25; **UV [λ_{max} (ϵ)] nm** 354 (ϵ 34027,2); **FT-IR (cm⁻¹)** 3257, 2802, 2160, 1735, 1650, 1510, 1500, 1375, 1100;

ESI-HRMS: m/z Formül: $C_{26}H_{26}O_2N_6$, Hesaplanan $[M+H]^+$: 455.21955, Bulunan $[M+H]^+$: 455.21872.

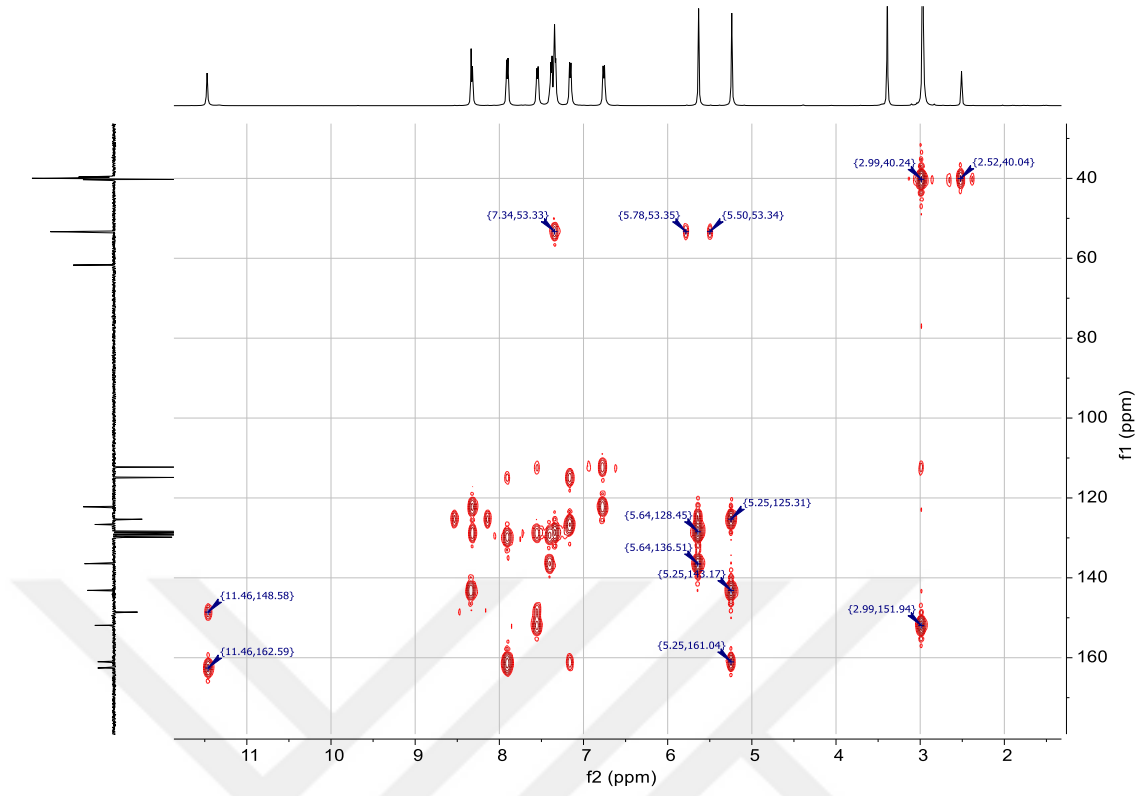




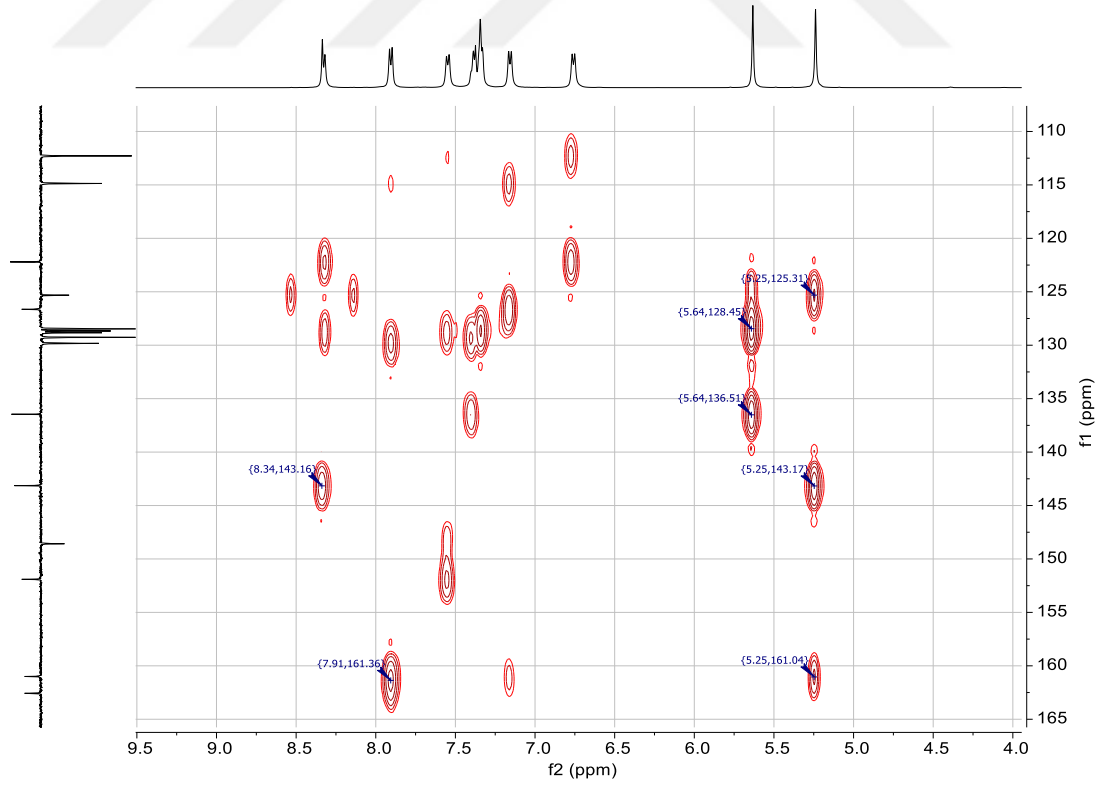
Şekil 4.60: Bileşik 51f'ye ait HSQC NMR Spektrumu



Şekil 4.61: Bileşik 51f'ye ait Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu

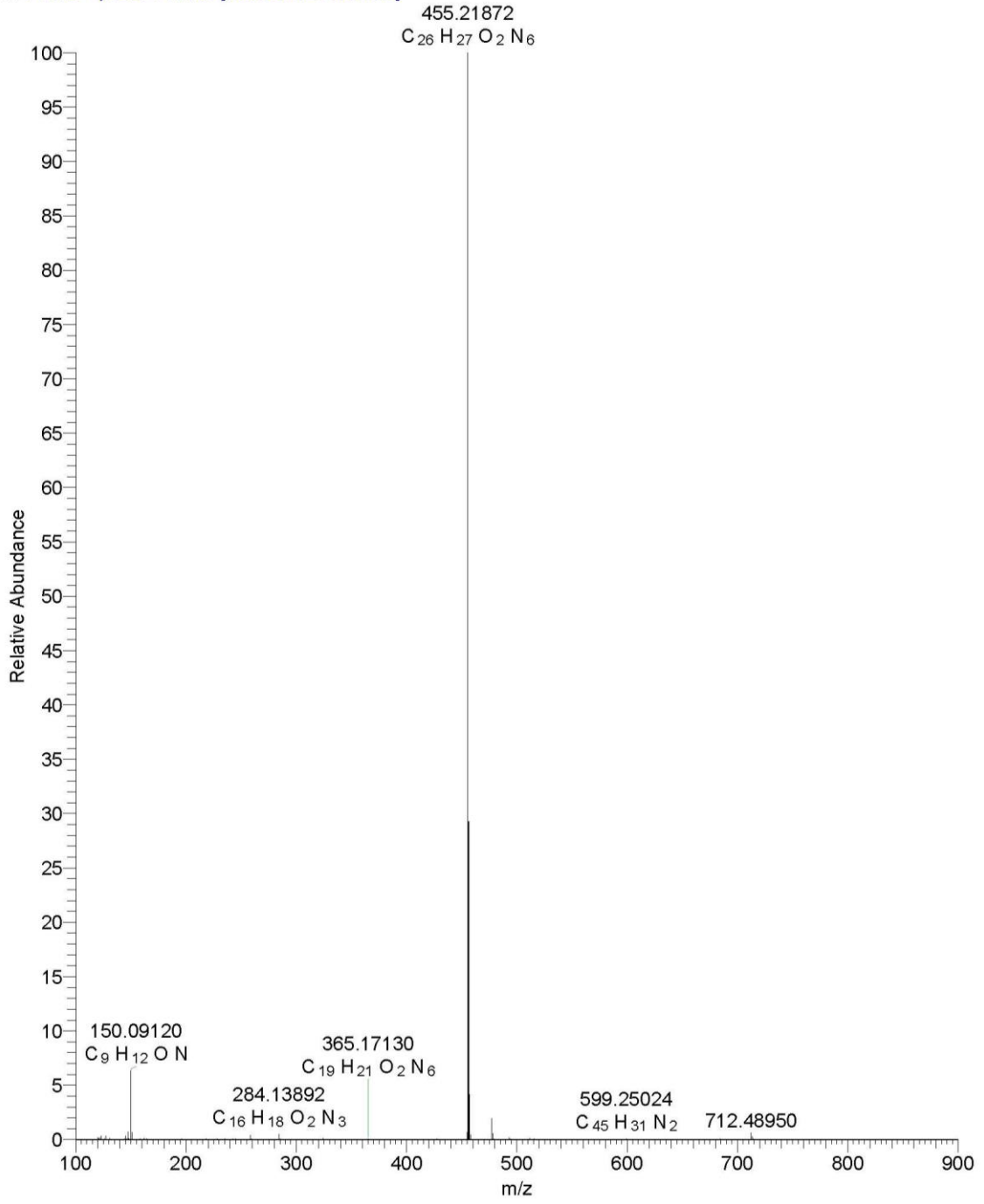


Şekil 4.62: Bileşik 51f'ye ait HMBC NMR Spektrumu

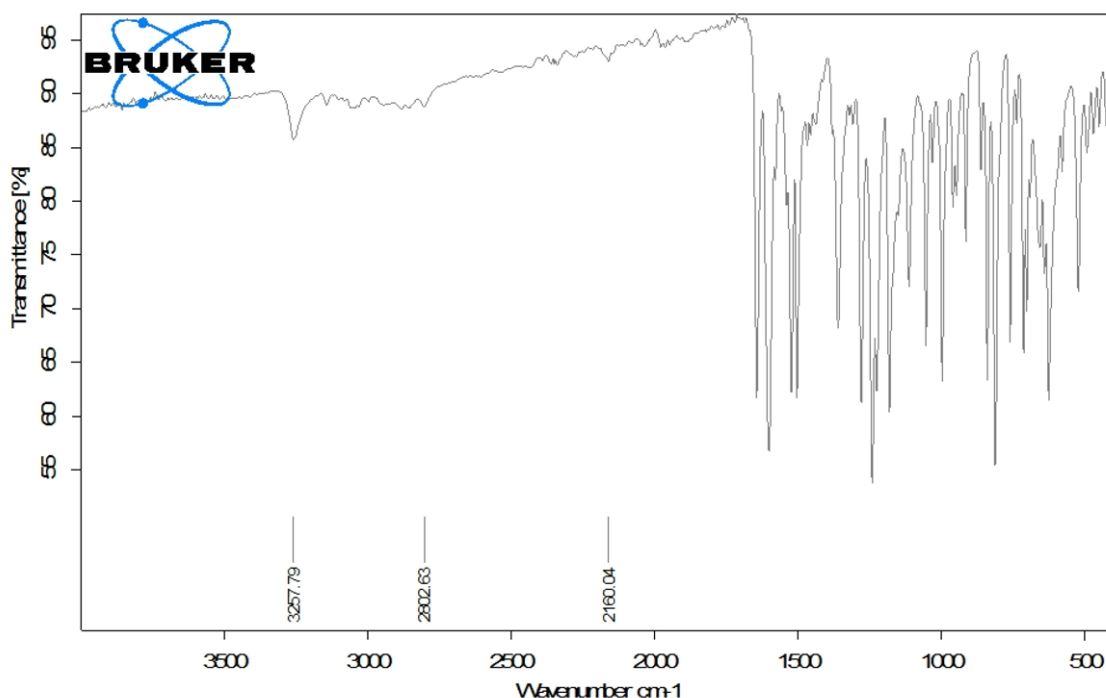


Şekil 4.63: Bileşik 51f'ye ait Genişletilmiş HMBC NMR Spektrumu

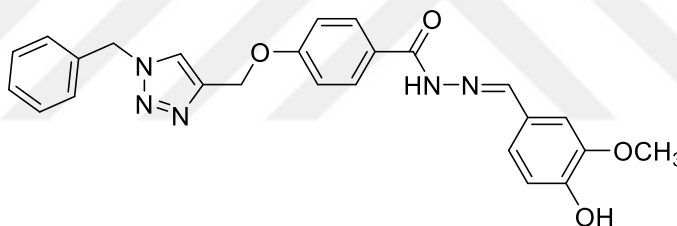
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-900.0000]



Şekil 4.64: Bileşik 51f'ye ait ESI-HRMS Spektrumu

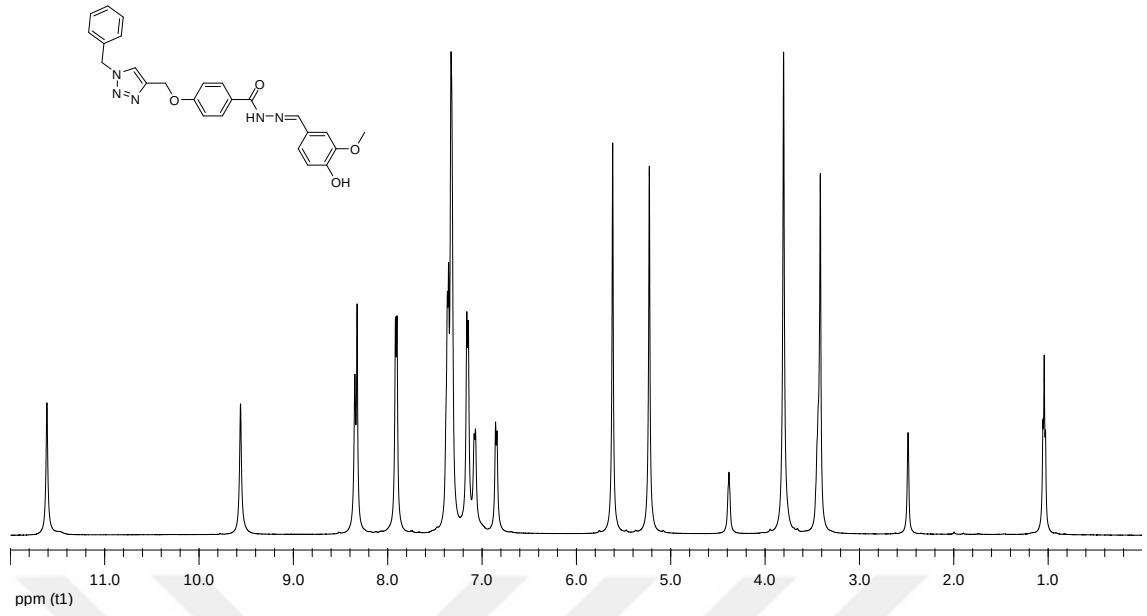


4.1.14. 4-Hidroksi-3-metoksibenziliden Benzohidrazid Türevi Bileşik 51g

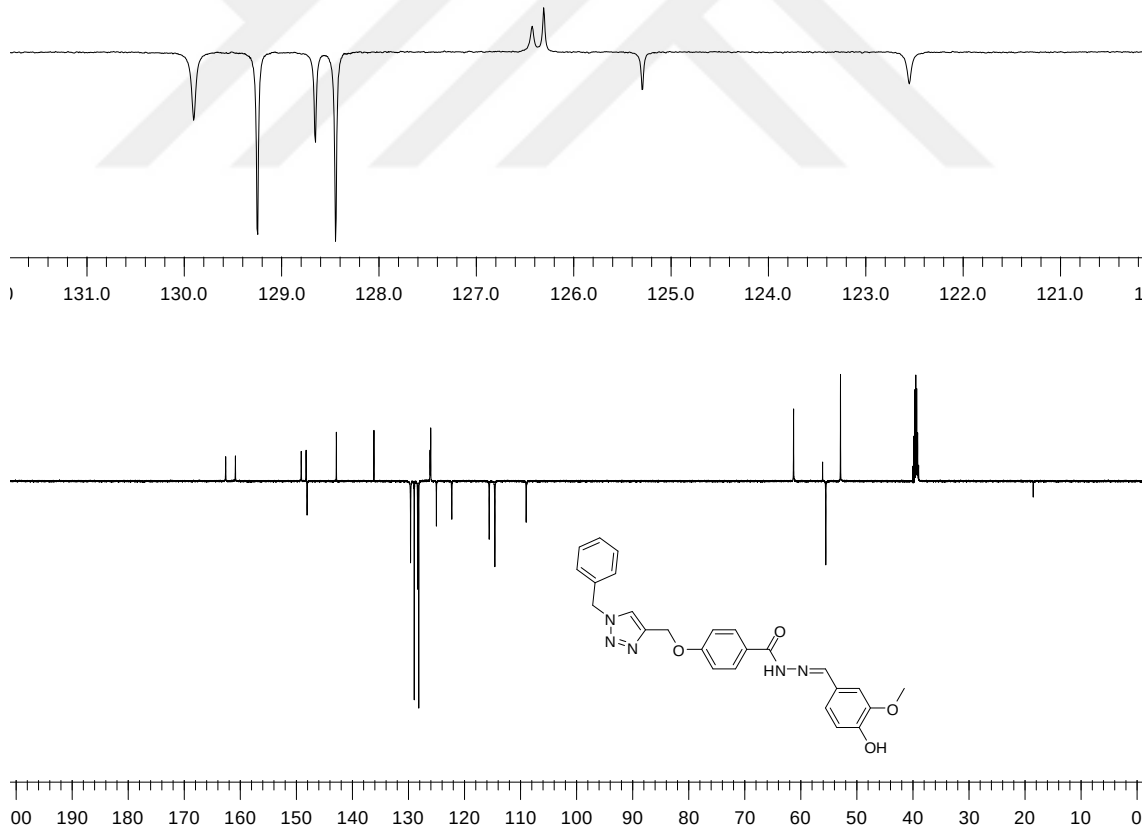


4-((1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)

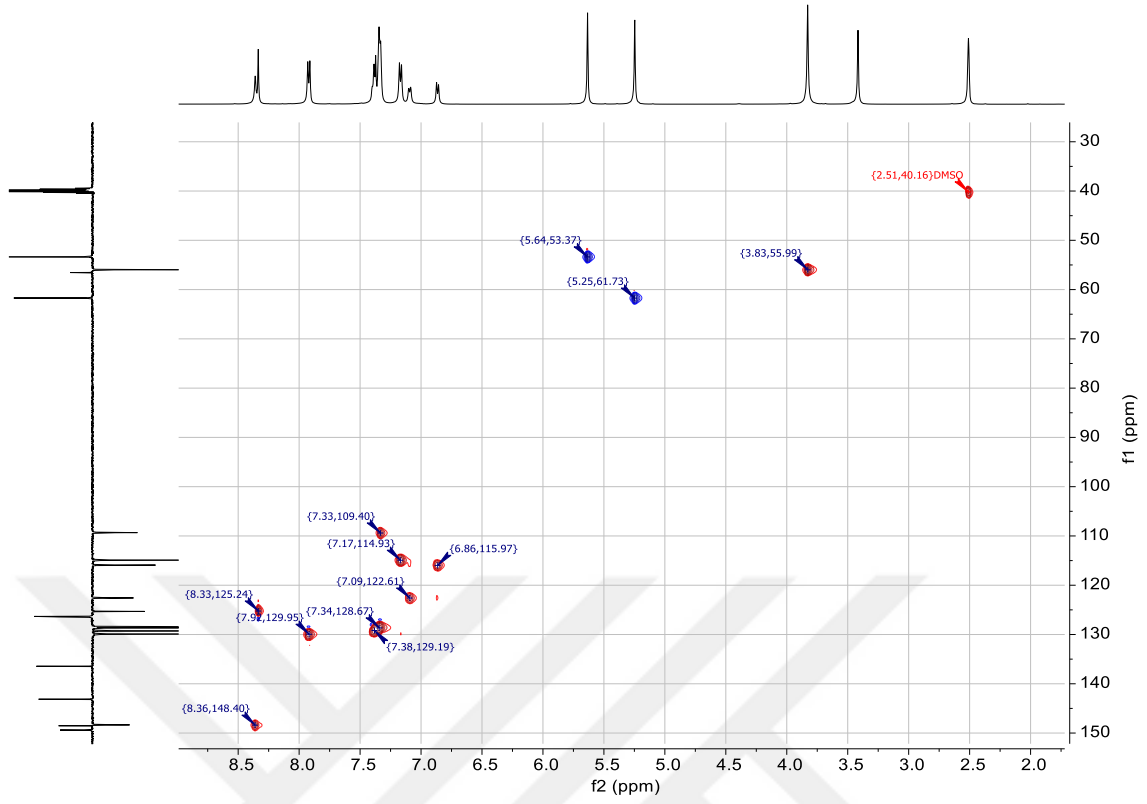
benzohidrazit. Bu bileşik 3.3.8'de tanımlanan ariliden hidrazid bileşiklerinin genel sentez metoduna uygun olarak bileşik **50** (1 g, 3 mmol, 1 ekv.) ve 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehyt (2.35 g, 30 mmol, 5 ekv.) kullanılarak sentezlendi. Ele geçen ürün **51g** beyaz katı şeklindedir (1.24 g, %87 verim). **E.N.:** 156 °C; **¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 11.62 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.45-7.25 (m, 6H), 7.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 162.84, 161.11, 149.39, 148.52, 148.34, 143.13, 136.44, 129.92, 129.26, 128.67, 128.46, 126.45, 126.33, 125.32, 122.58, 115.91, 114.91, 109.33, 61.71, 55.98, 53.36; **UV** [λ_{max} (ϵ)] nm 327 (ϵ 27700,4); **FT-IR (cm⁻¹)** 3250, 3150, 2936, 1730, 1690, 1510, 1480, 1250, 1155; **ESI-HRMS:** *m/z* Formül: C₂₅H₂₃O₄N₅, Hesaplanan [M+H]⁺: 458.18283, Bulunan [M+H]⁺: 458.18219.



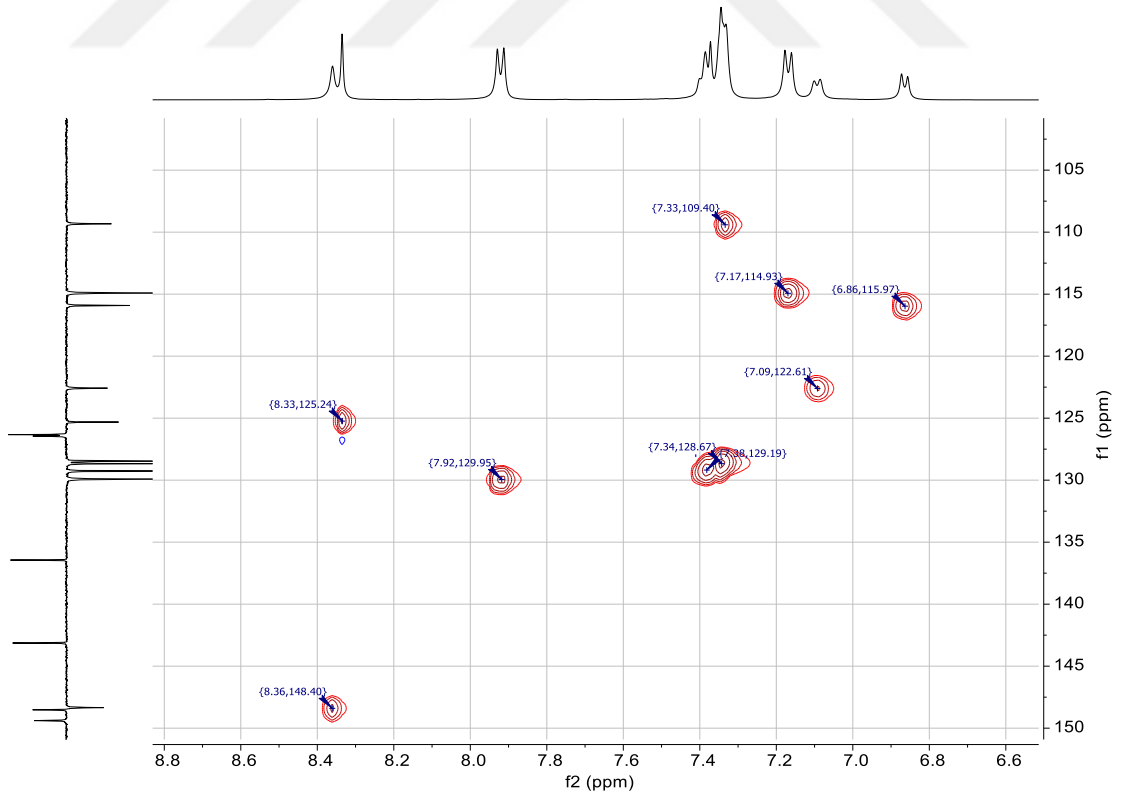
Şekil 4.65: Bileşik 51g'ye ait ¹H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*₆)



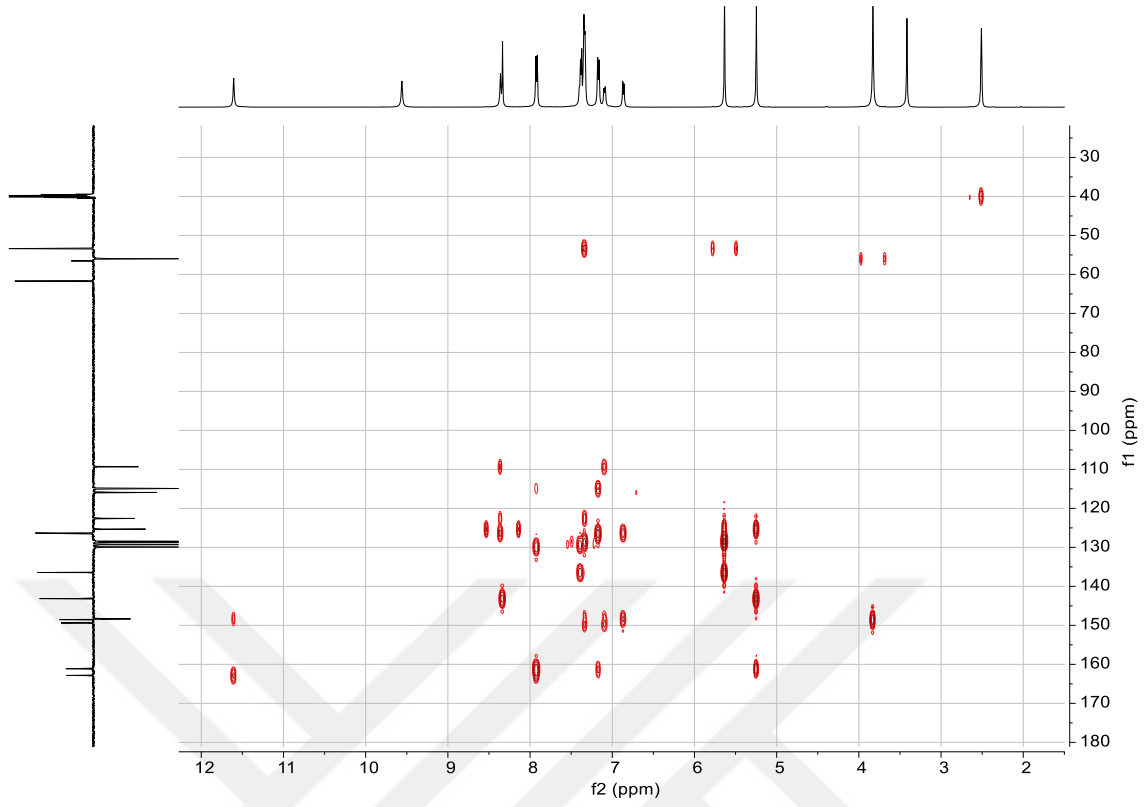
Şekil 4.66: Bileşik 51g'ye ait ¹³C APT NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*₆)



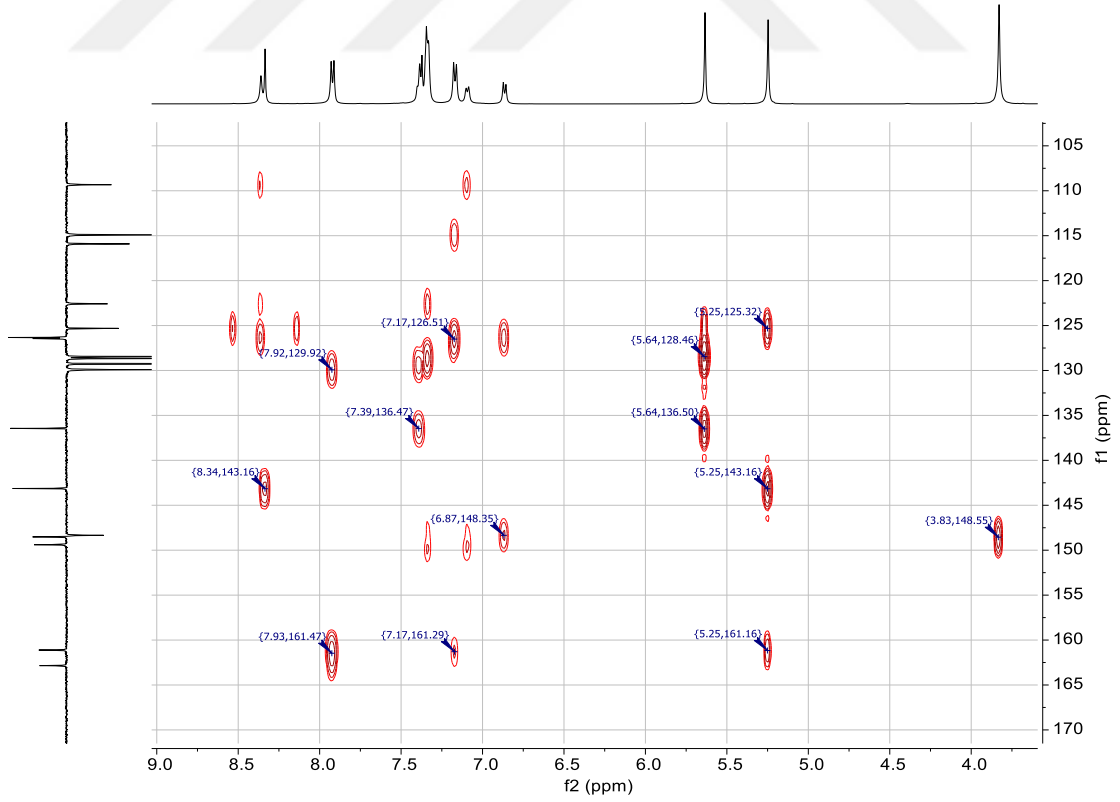
Şekil 4.67: Bileşik 51g'ye ait HSQC NMR Spektrumu



Şekil 4.68: Bileşik 51f'ye ait Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu

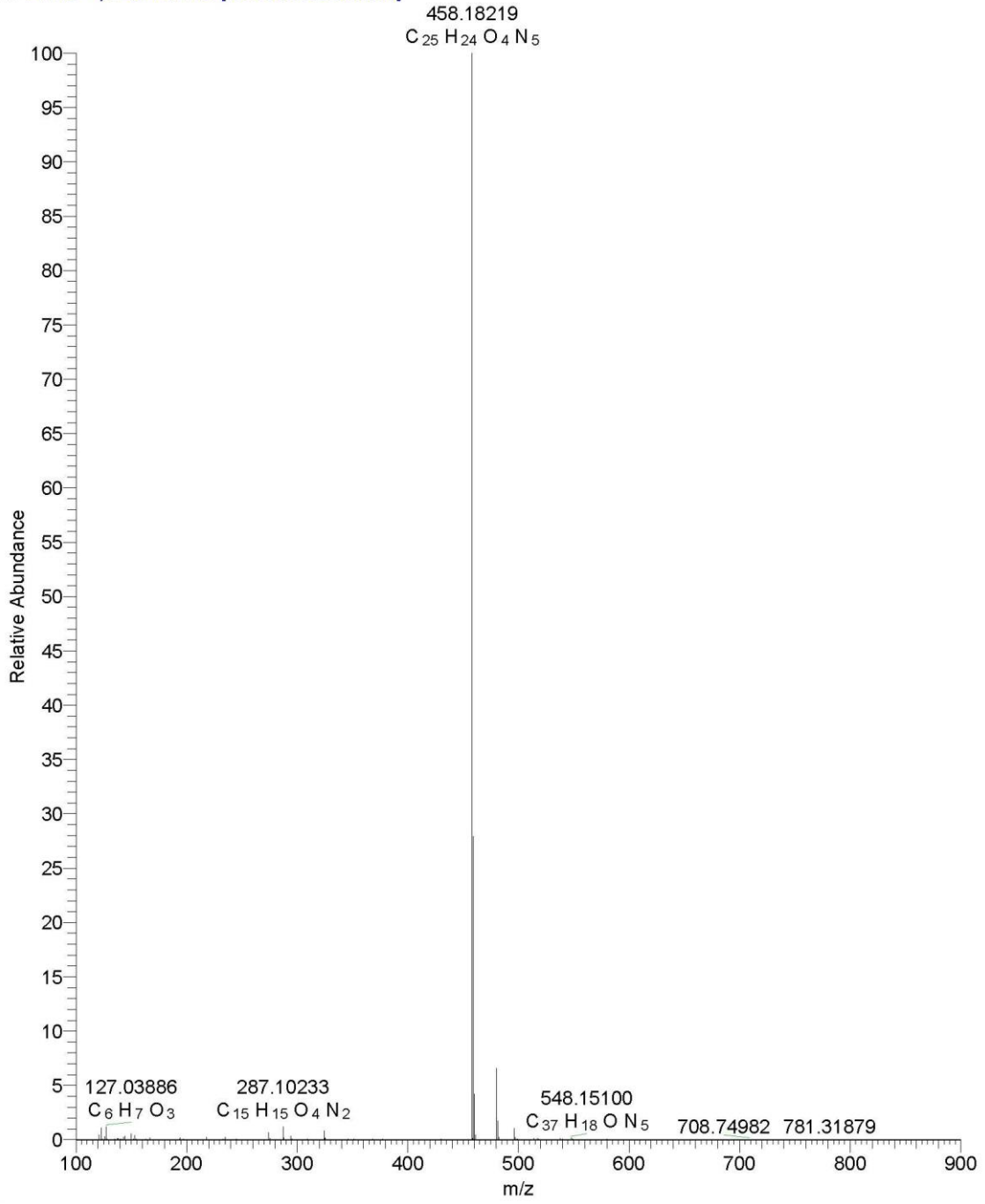


Şekil 4.69: Bileşik 51f'ye ait HMBC NMR Spektrumu

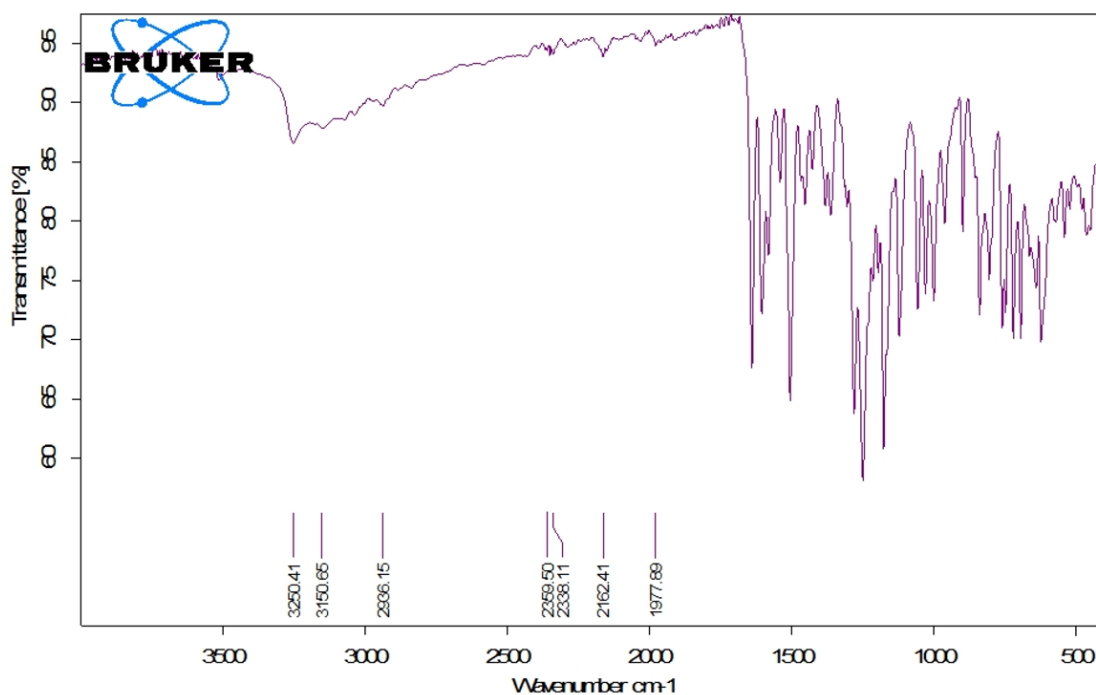


Şekil 4.70: Bileşik 51f'ye ait Genişletilmiş HMBC NMR Spektrumu

T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-900.0000]

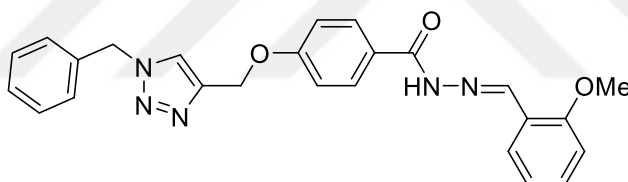


Şekil 4.71: Bileşik 51g'ye ait ESI-HRMS Spektrumu



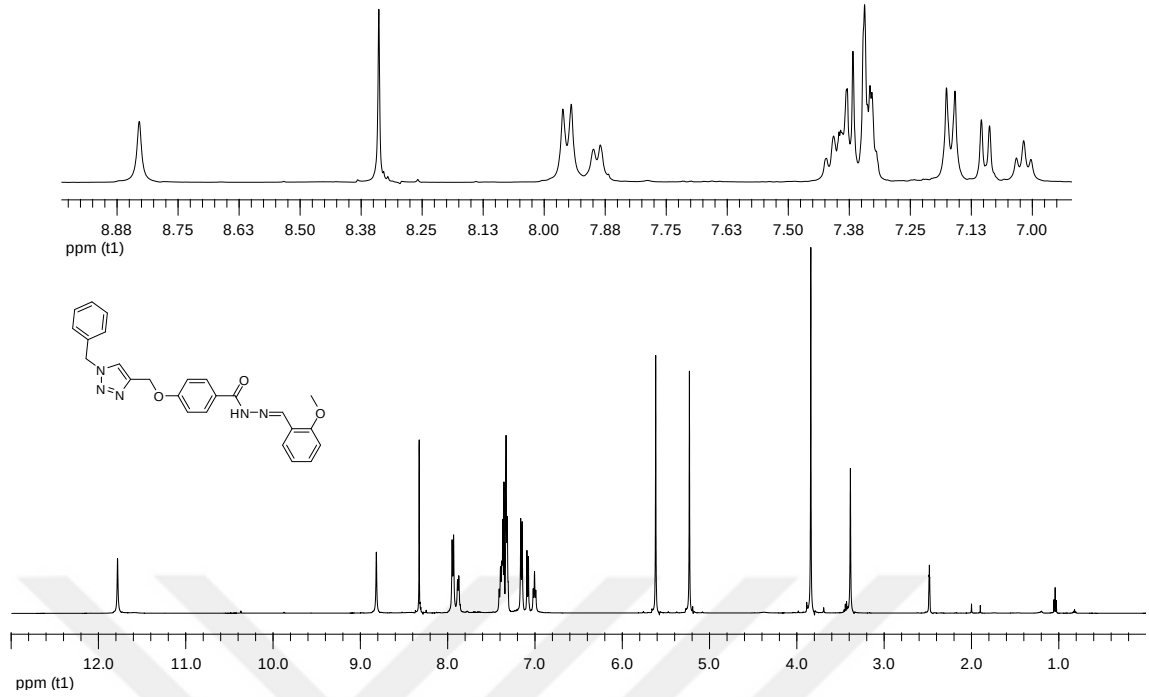
Şekil 4.72: Bileşik 51g'ye ait FT-IR Spektrumu

4.1.15. 2-Metoksibenziliden Benzohidrazid Türevi Bileşik 51h

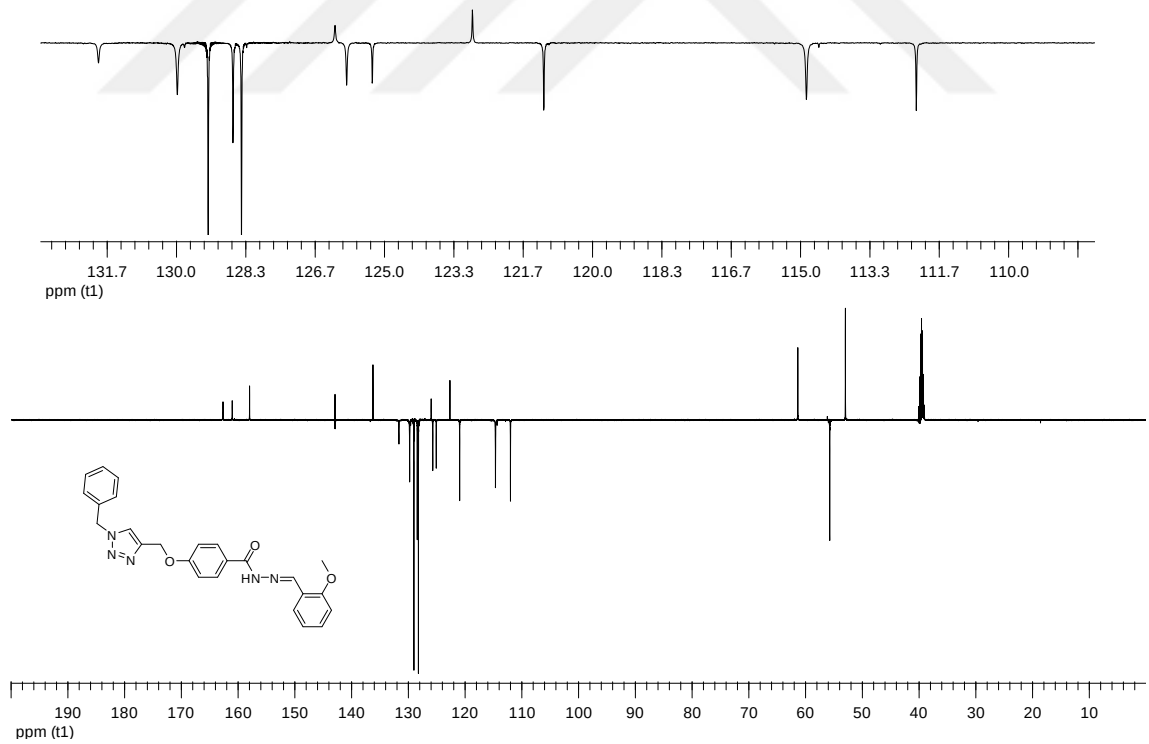


4-((1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-N'-(2-metoksibenziliden)benzohidrazit.

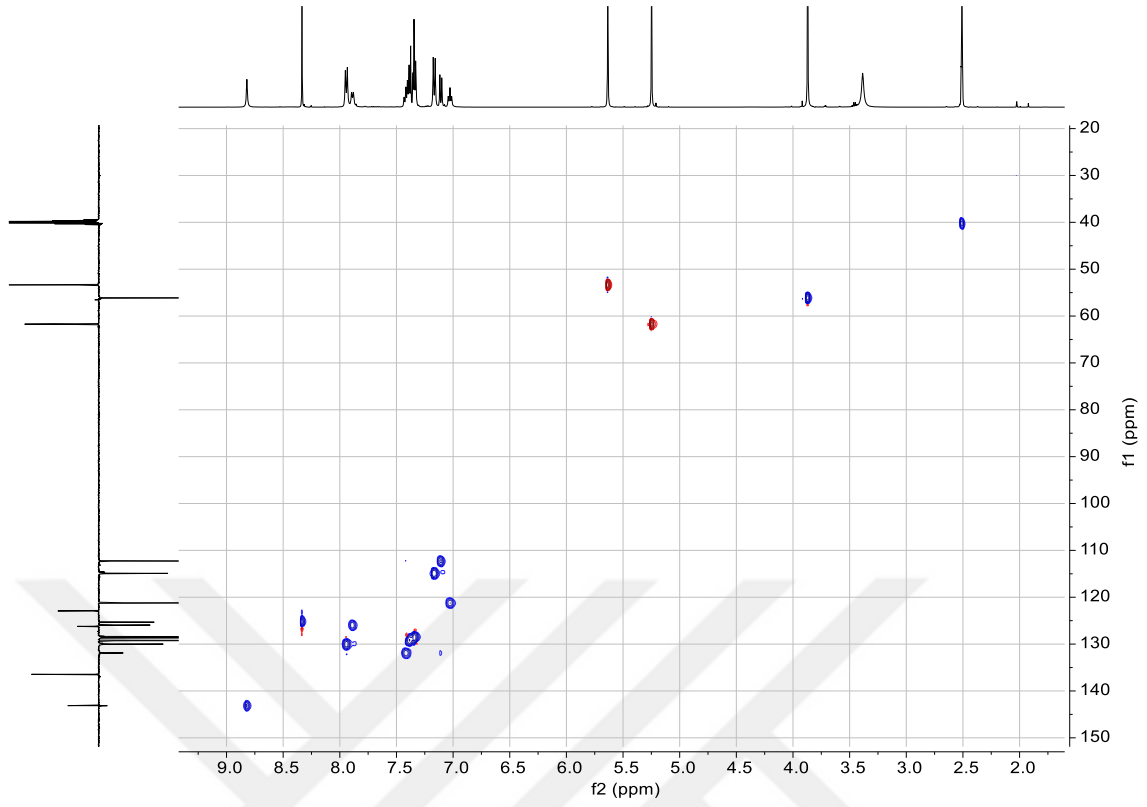
Bu bileşik 3.3.8'de tanımlanan ariliden hidrazid bileşiklerinin genel sentez metoduna uygun olarak bileşik **50** (1 g, 3 mmol, 1 ekv.) ve benzaldehit (2.11 g, 30 mmol, 5 ekv.) kullanılarak sentezlendi. Ele geçen ürün **51h** beyaz katı şeklindedir (1.22 g, %89 verim). **E.N.:** 179 °C; **¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 11.79 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.28 (m, 6H), 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.86 (s, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 162.83, 161.21, 158.16, 143.13, 136.45, 131.89, 130.00, 129.26, 128.67, 128.46, 126.22, 125.94, 125.32, 122.92, 121.21, 114.91, 112.27, 61.73, 56.12, 53.36; **UV** [λ_{max} (ϵ)] nm 322 (ϵ 21413.3); **FT-IR (cm⁻¹)** 3246, 2930, 2833, 1745, 1680, 1590, 1505, 1450, 1250; **ESI-HRMS:** *m/z* Formül: C₂₅H₂₃O₃N₅, Hesaplanan [M+H]⁺: 442.18791, Bulunan [M+H]⁺: 442.18713.



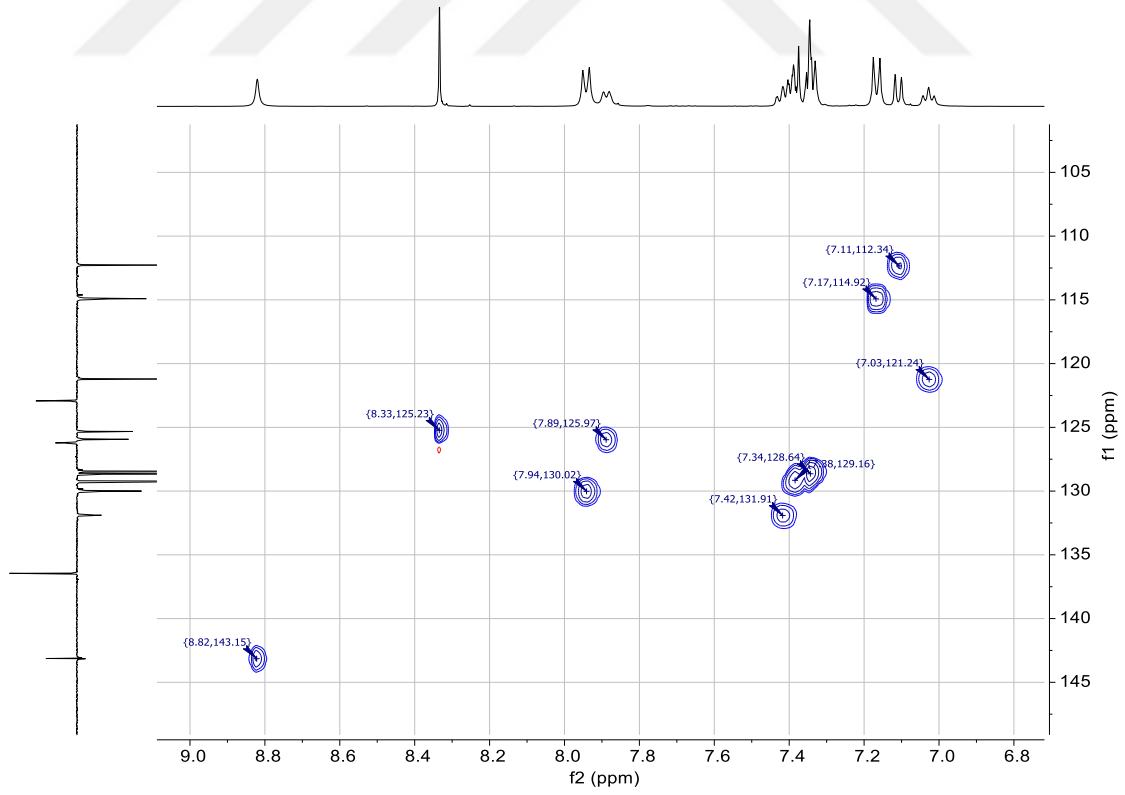
Şekil 4.73: Bileşik 51h'ye ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



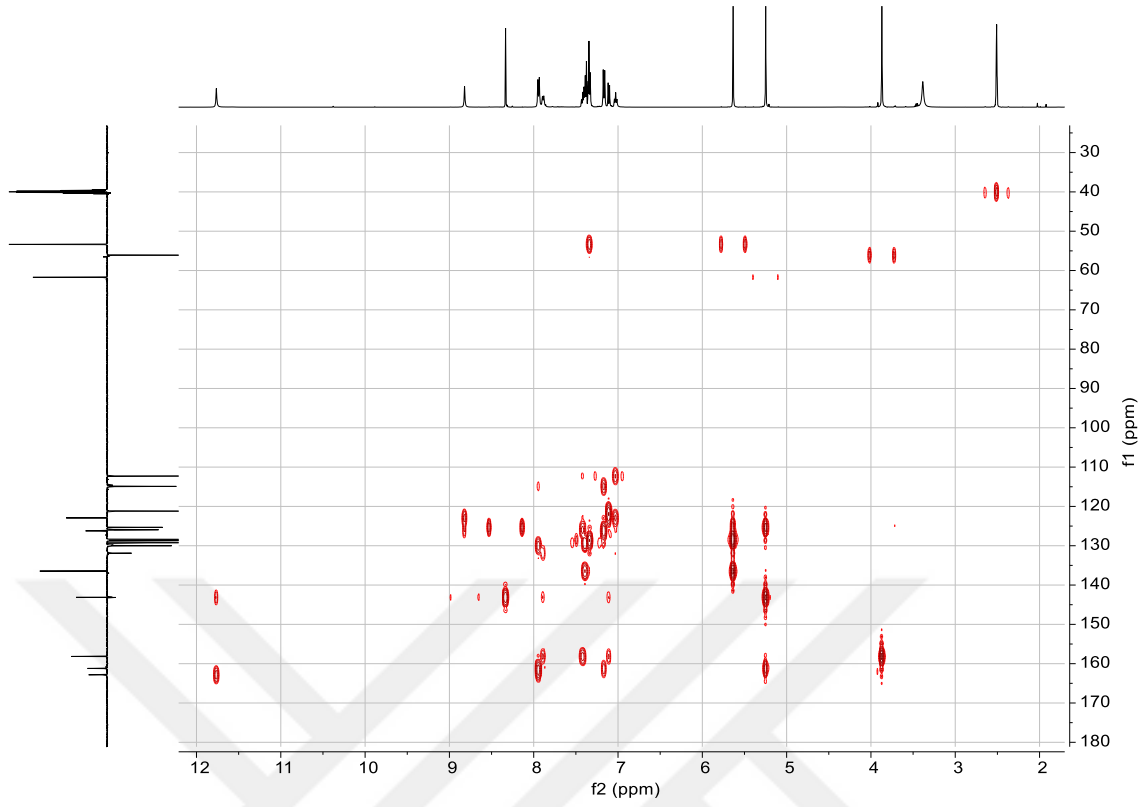
Şekil 4.74: Bileşik 51h'ye ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



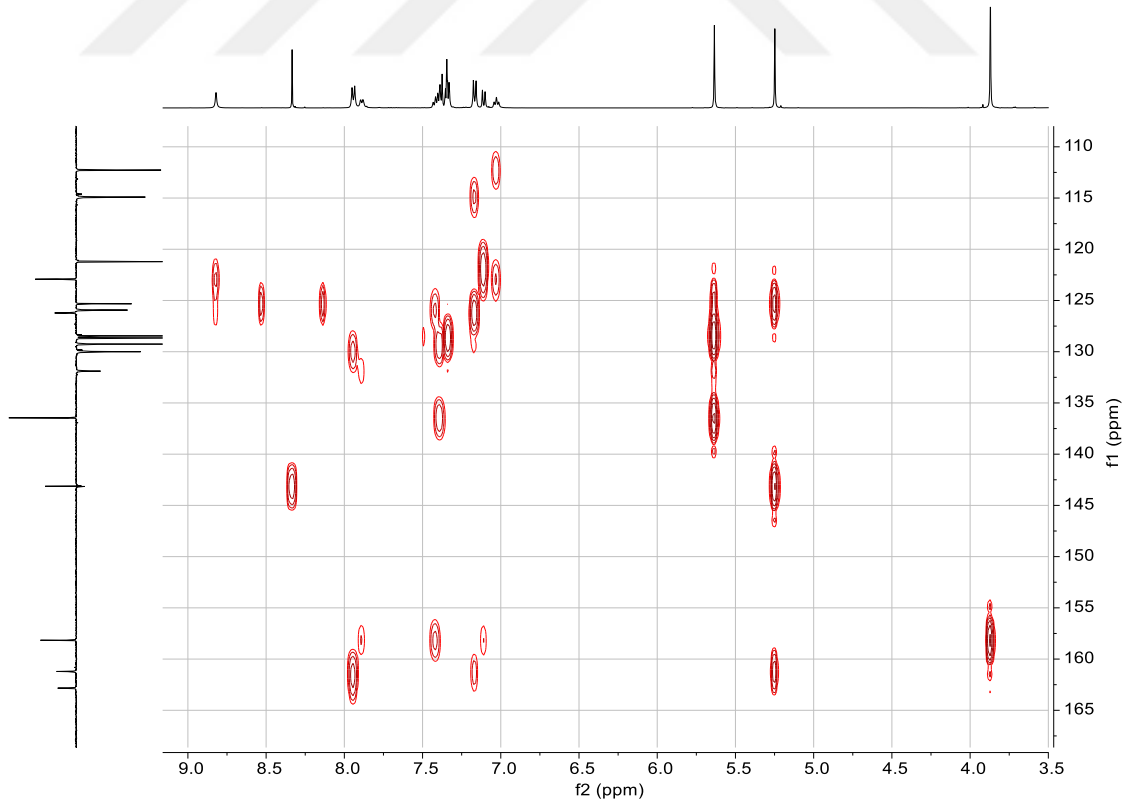
Şekil 4.75: Bileşik 51h'ye ait HSQC Spektrumu



Şekil 4.76: Bileşik 51h'ye ait Genişletilmiş HSQC Spektrumu

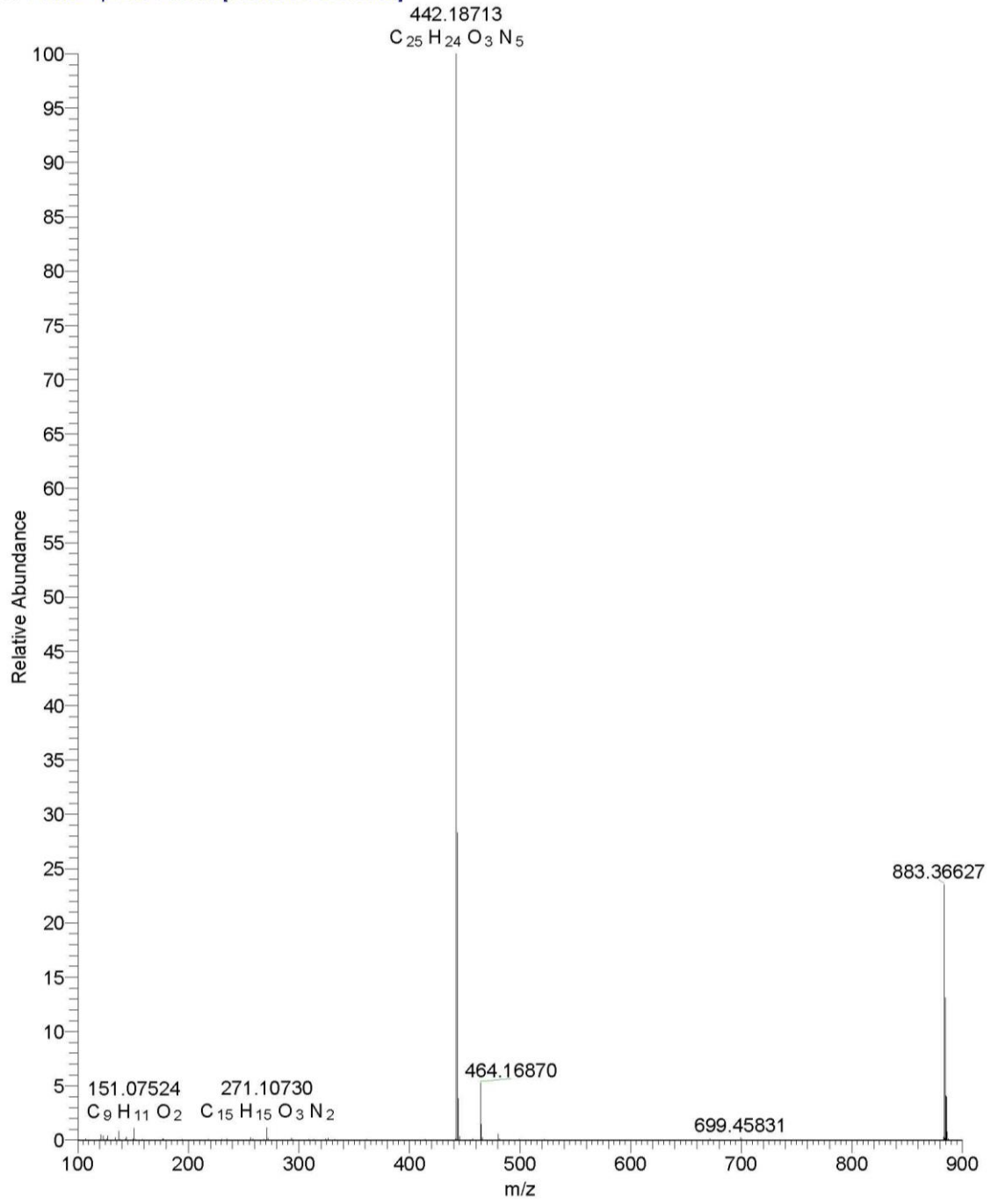


Şekil 4.77: Bileşik 51h'ye ait HMBC Spektrumu

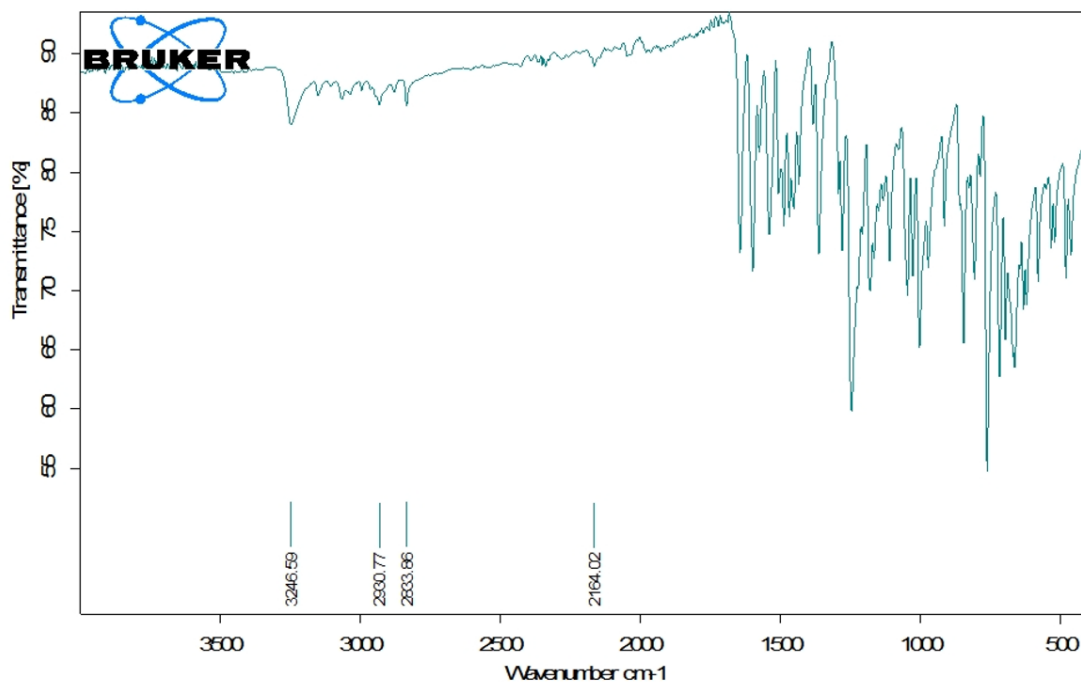


Şekil 4.78: Bileşik 51h'ye ait Genişletilmiş HMBC Spektrumu

T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-900.0000]

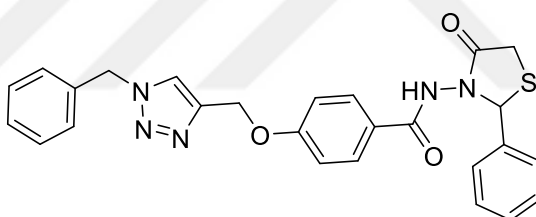


Şekil 4.79: Bileşik 51h'ye ait ESI-HRMS Spektrumu



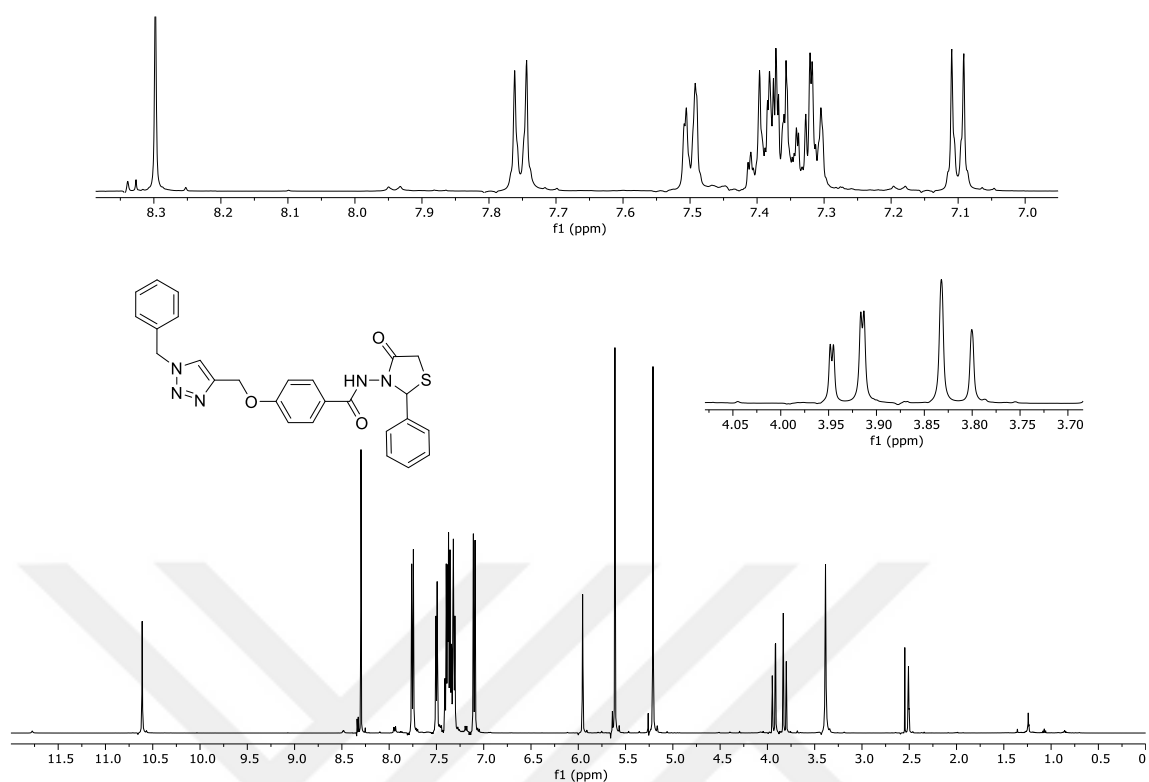
Şekil 4.80: Bileşik 51h'ye ait FT-IR Spektrumu

4.1.16. Fenil-tiyazolidinon Türevi Bileşik 52a

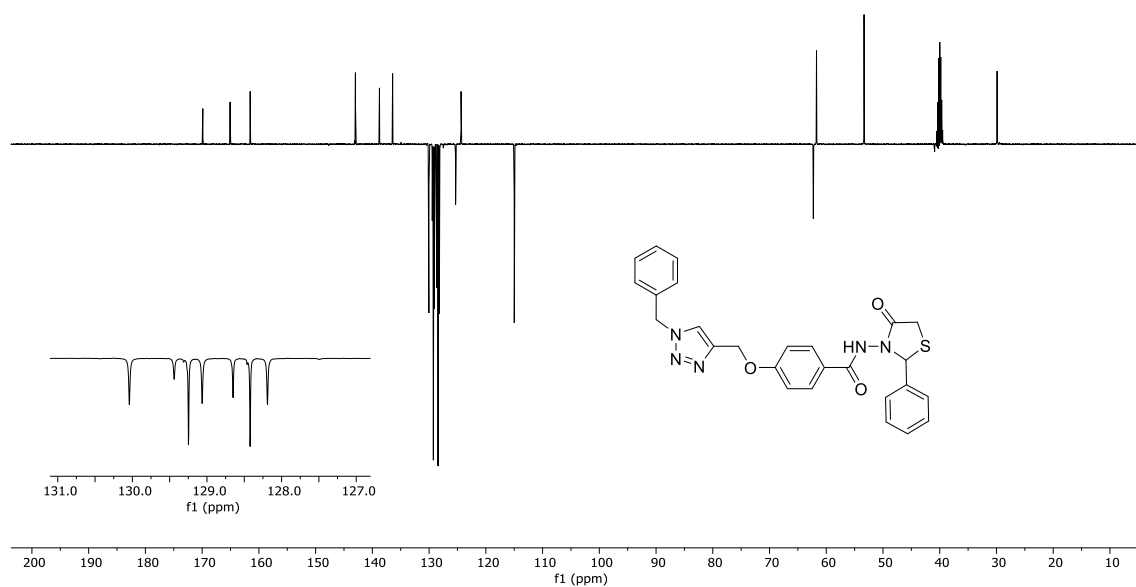


4-((1-Benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-*N*-(4-okso-2-feniltiyazolidin-3-il)benzamid.

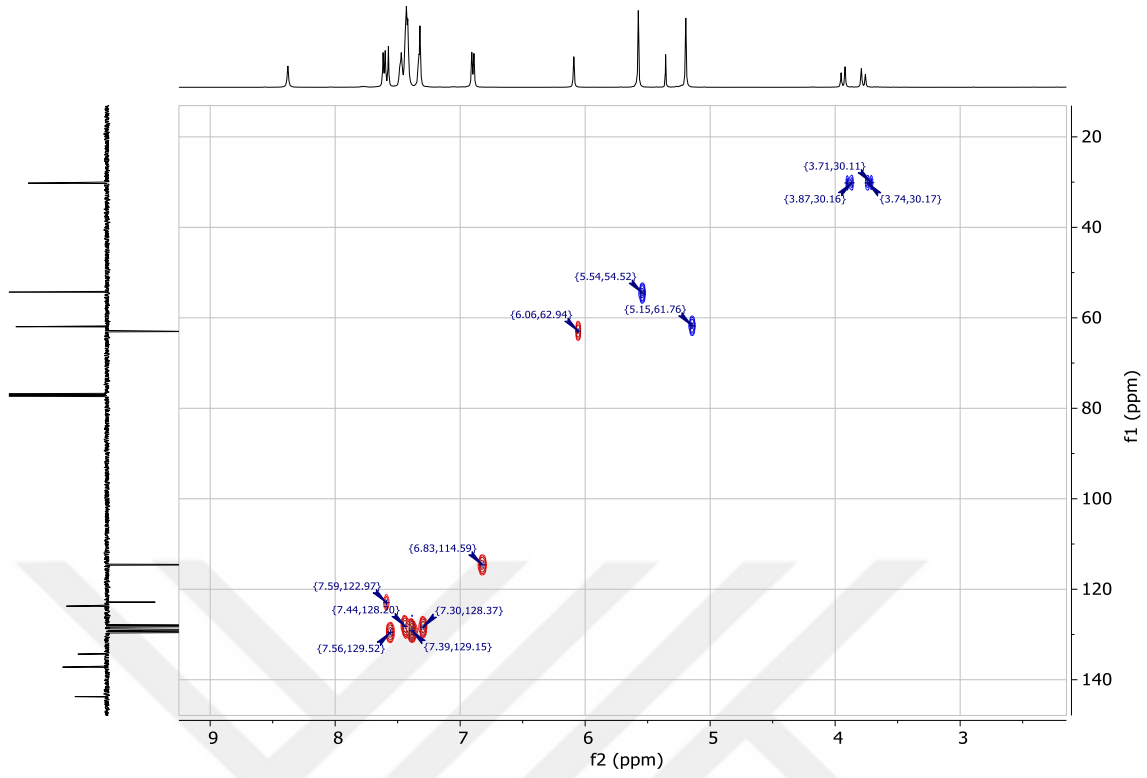
Bu bileşik 3.3.9'da tanımlanan 4-tiyazolidinon bileşiklerinin genel sentez metoduna uygun olarak bileşik 51a (0.25 g, 0.5 mmol, 1 ekv.) ve tiyoglikolik asit (0.25 mL, 2.5 mmol, 5 ekv.) kullanılarak sentezlendi. Ele geçen ürün 52a beyaz katı şeklindedir (0.25 g, %84 verim). E.N.: 118 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.66 (s, 1H), 7.66 – 7.51 (m, 3H), 7.46 – 7.20 (m, 10H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.89 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 15.9, 1.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.88, 165.07, 161.53, 142.98, 138.75, 136.43, 130.04, 129.44, 129.25, 129.06, 128.65, 128.42, 128.19, 125.33, 124.37, 114.99, 62.28, 61.72, 53.34, 29.88; FT-IR (cm⁻¹) 3132, 3094, 2918, 2949, 2160, 1750, 1740, 1680, 1550, 1503, 1220, 1160; ESI-HRMS: *m/z* Formül: C₂₆H₂₃O₃N₅S, Hesaplanan [M+Na]⁺: 508.14193, Bulunan [M+Na]⁺: 508.14151.



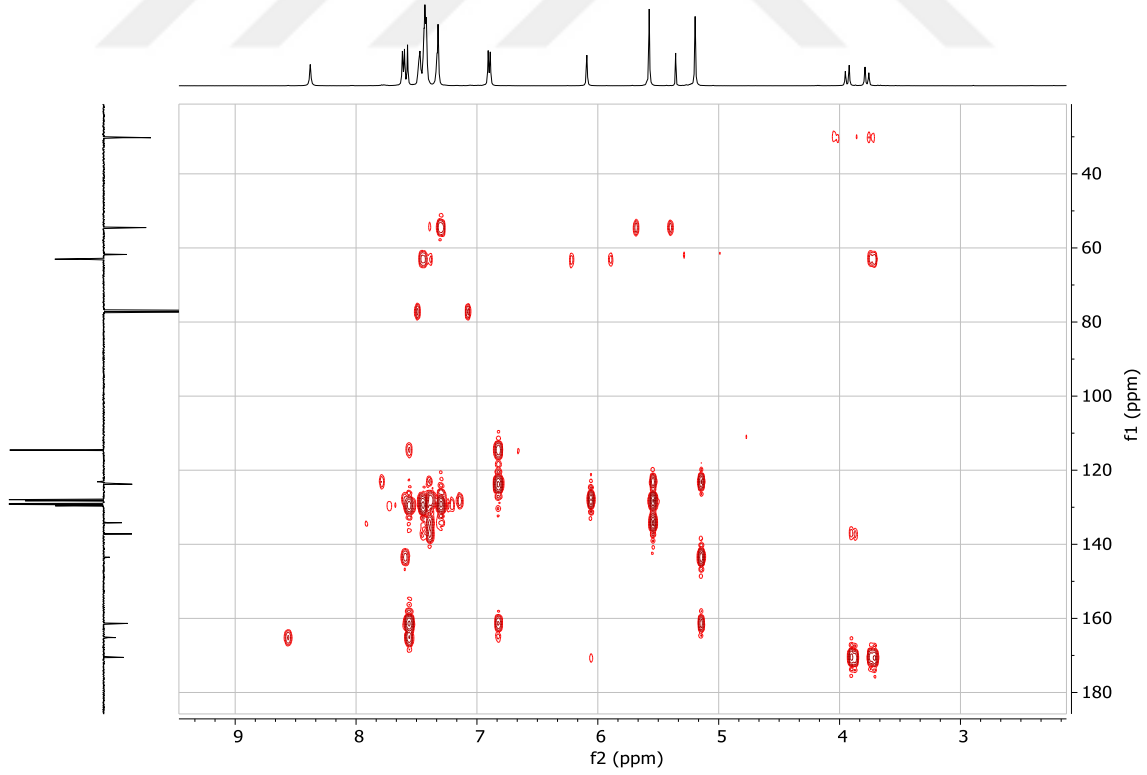
Şekil 4.81: Bileşik 52a'ya ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



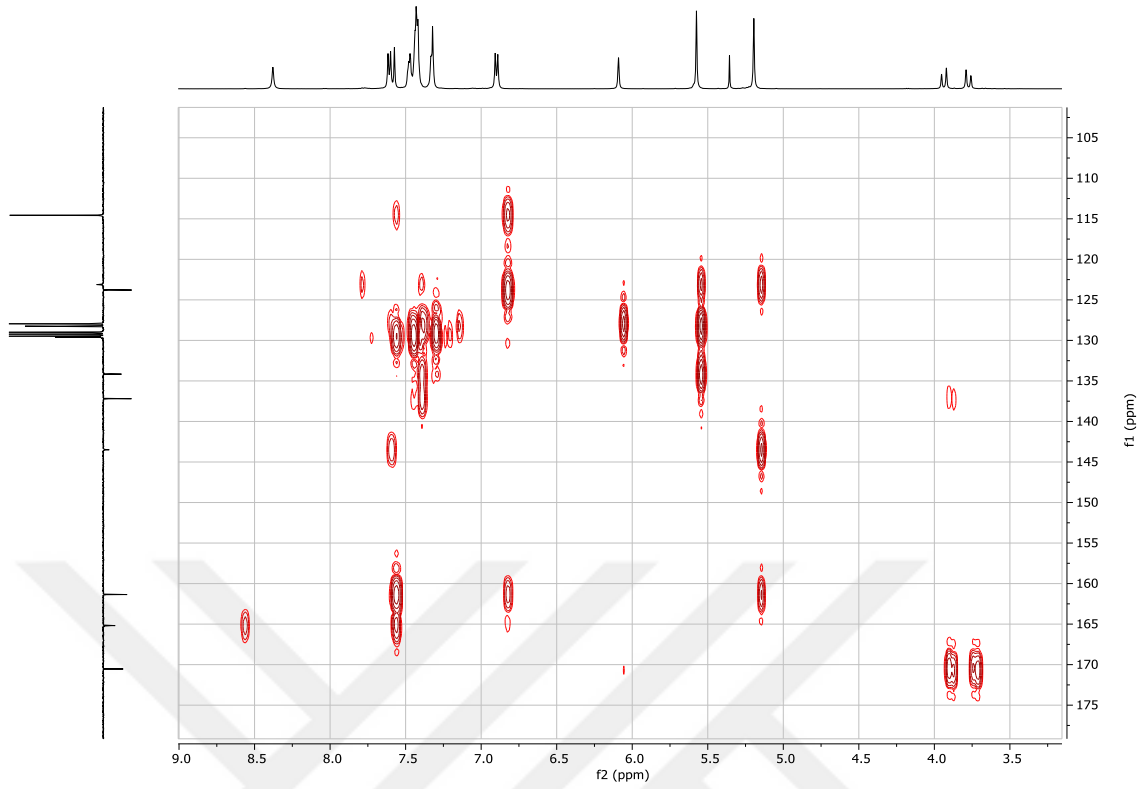
Şekil 4.82: Bileşik 52a'ya ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



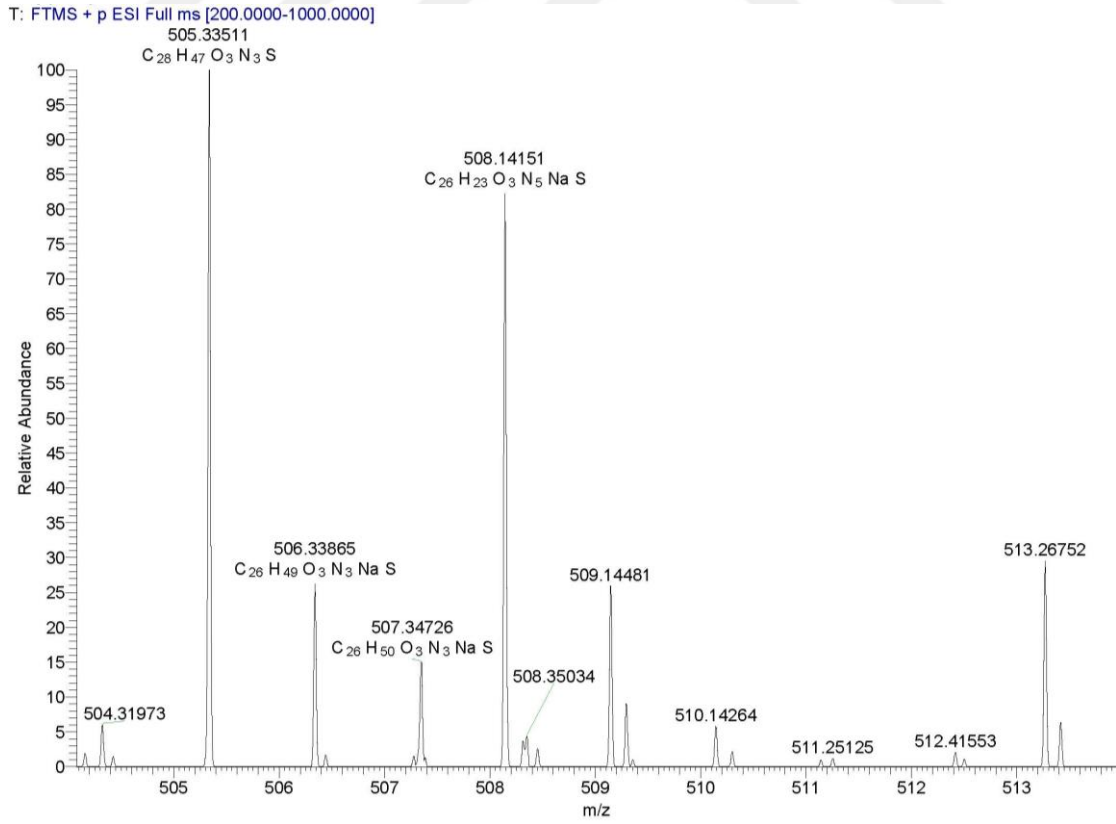
Şekil 4.83: Bileşik 52a'ya ait HSQC NMR Spektrumu



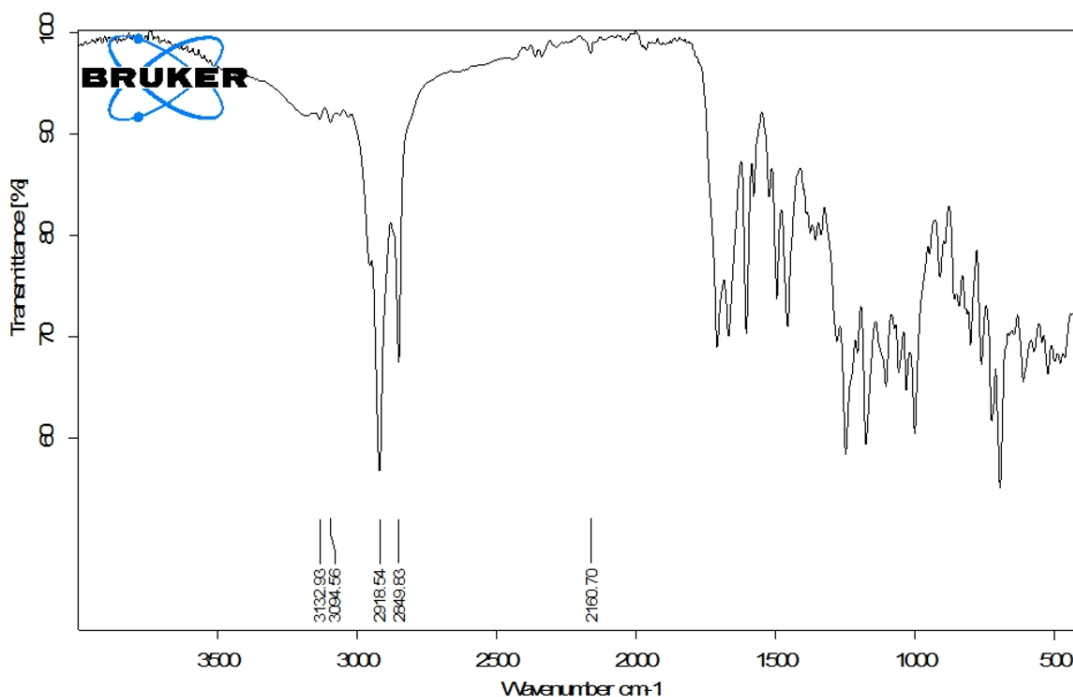
Şekil 4.84: Bileşik 52a'ya ait HMBC NMR Spektrumu



Şekil 4.85: Bileşik 52a'ya ait Genişletilmiş HMBC NMR Spektrumu

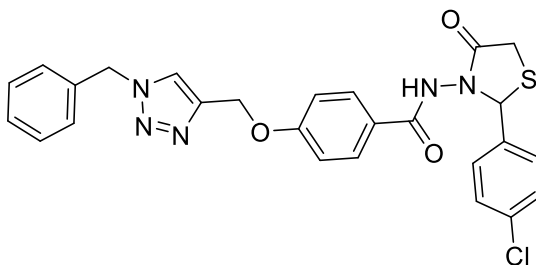


Şekil 4.86: Bileşik 52a'ya ait ESI-HRMS Spektrumu



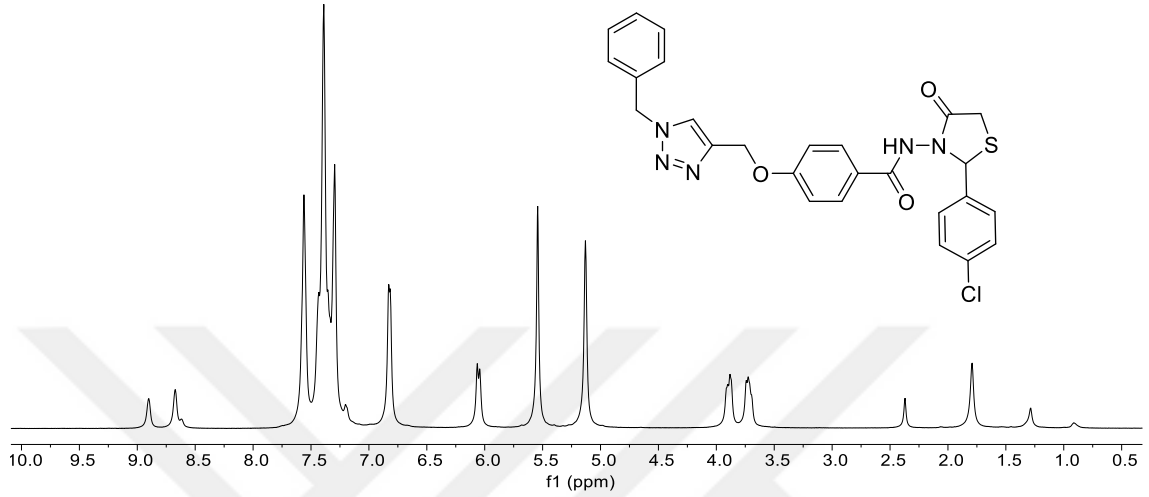
Şekil 4.87: Bileşik 52a'ya ait FT-IR Spektrumu

4.1.17. 4-Klorofenil-tiyazolidinon Türevi Bileşik 52b

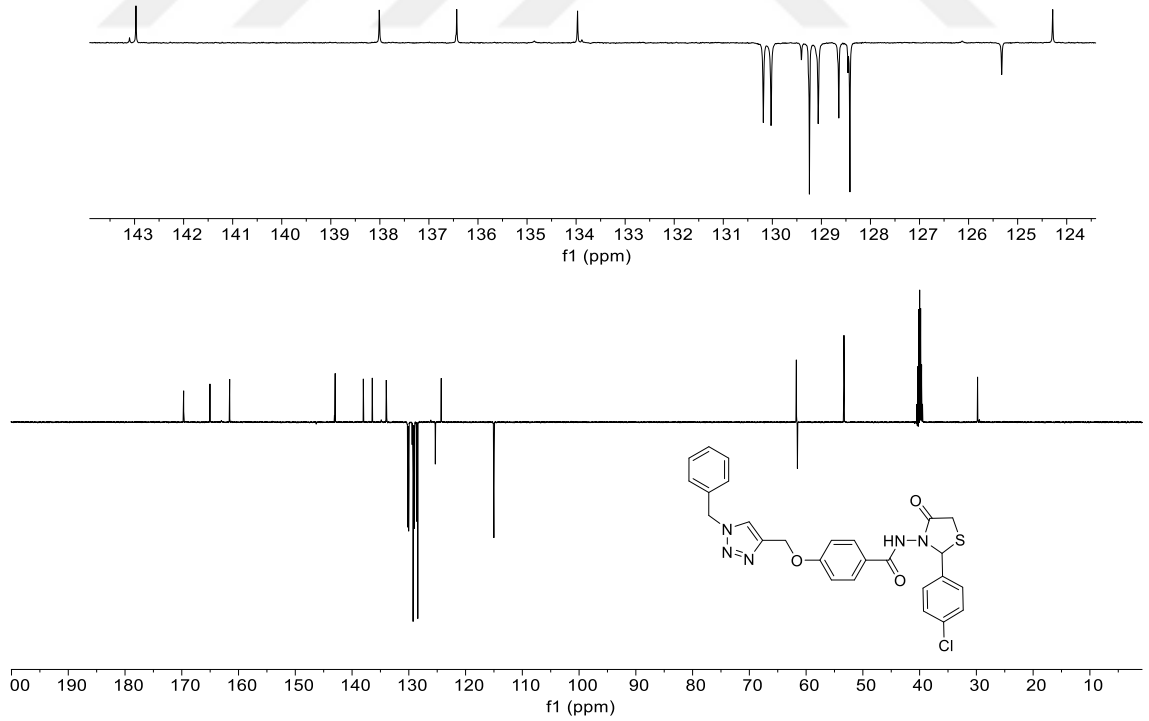


4-((1-Benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-*N*-(2-(4-klorofenil)-4-oksothiazolidin-3-il)benzamid. Bu bileşik 3.3.9'da tanımlanan 4-tiyazolidinon bileşiklerinin genel sentez metoduna uygun olarak bileşik **51b** (0.25 g, 0.56 mmol, 1 ekv.) ve tiyoglikolik asit (0.25 mL, 2.5 mmol, 5 ekv.) kullanılarak sentezlendi. Ele geçen ürün **52b** beyaz katı şeklindedir (0.25 g, %85 verim). **E.N.:** 119 °C; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 10.59 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.79 – 7.64 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.42 – 7.27 (m, 5H), 7.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.95 (dd, *J* = 15.9, 1.8 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H); **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 169.67, 165.04, 161.56, 142.97, 138.01, 136.43, 133.97, 130.18, 130.03, 129.24, 129.06, 128.65, 128.42, 125.33, 124.29, 115.01, 61.72, 61.53,

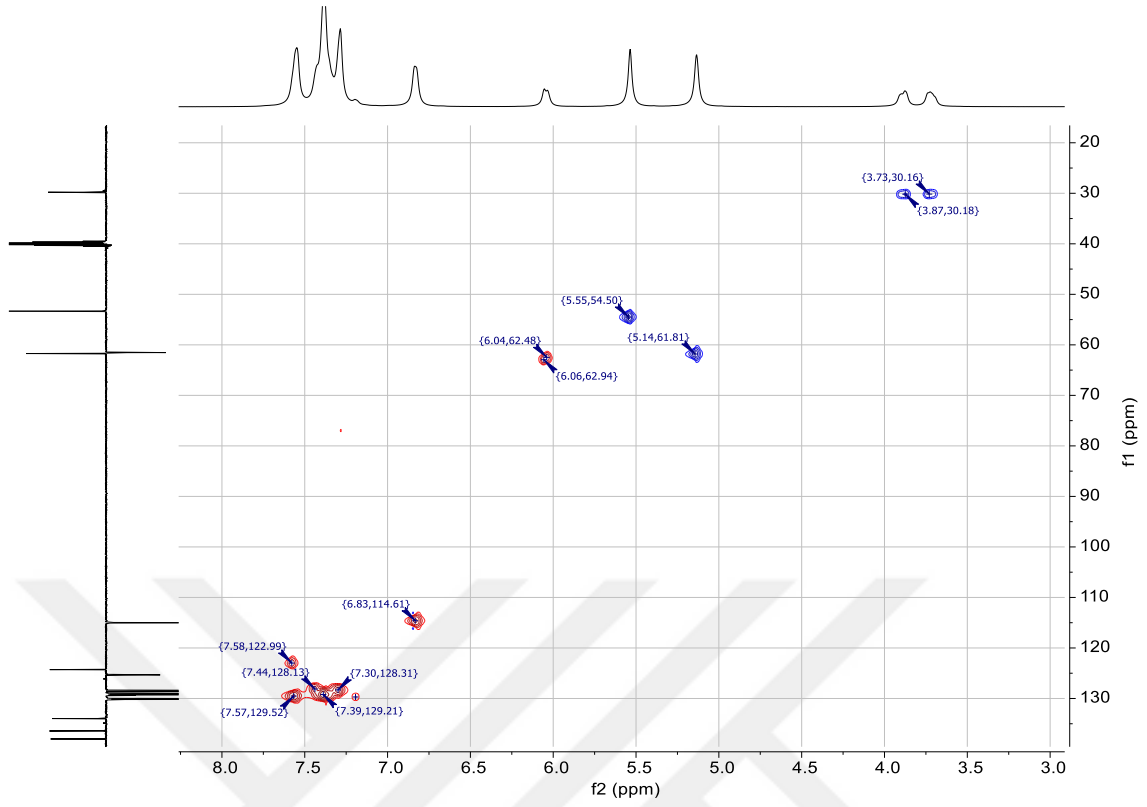
53.33, 29.79; **FT-IR** (cm^{-1}) 3250, 3140, 3062, 3033, 2965, 1760, 1690, 16020, 1500, 1380, 1250, 1120, **ESI-HRMS**: m/z Formül: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_5\text{ClS}$, Hesaplanan $[\text{M}-\text{H}]^+$: 518.10536, Bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+$: 518.10663.



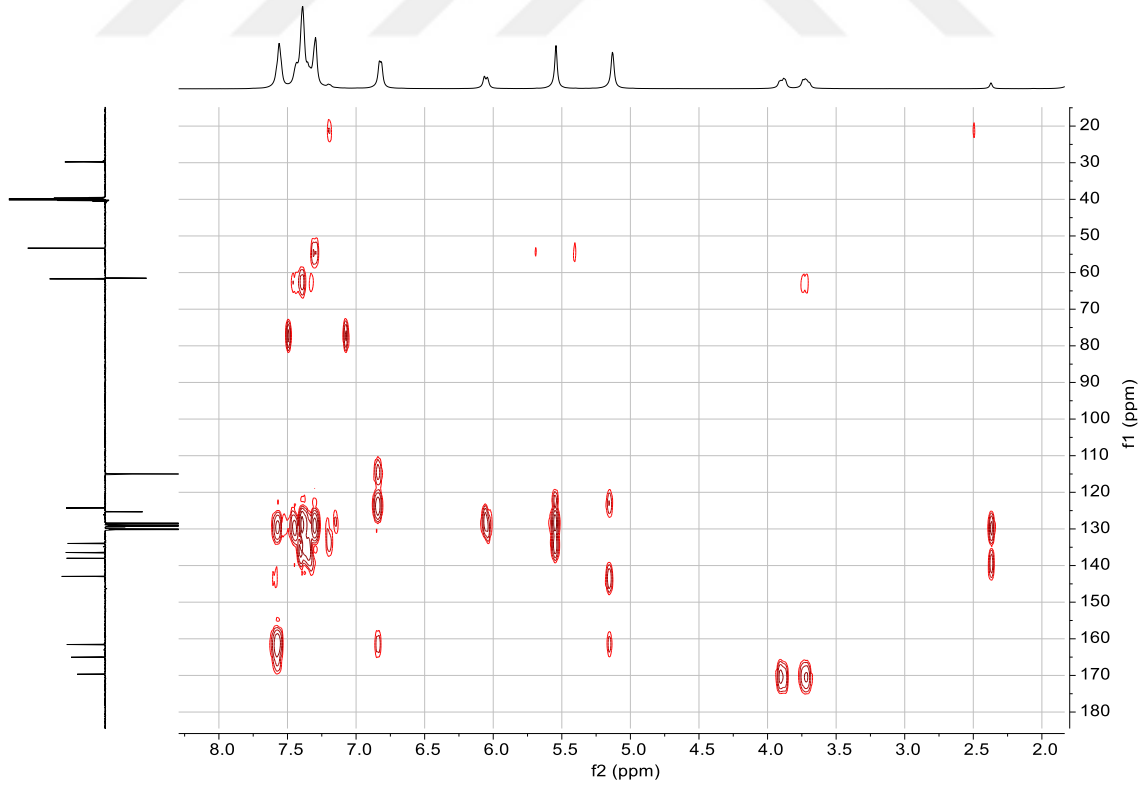
Şekil 4.88: Bileşik 52b'ye ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, CDCl_3)



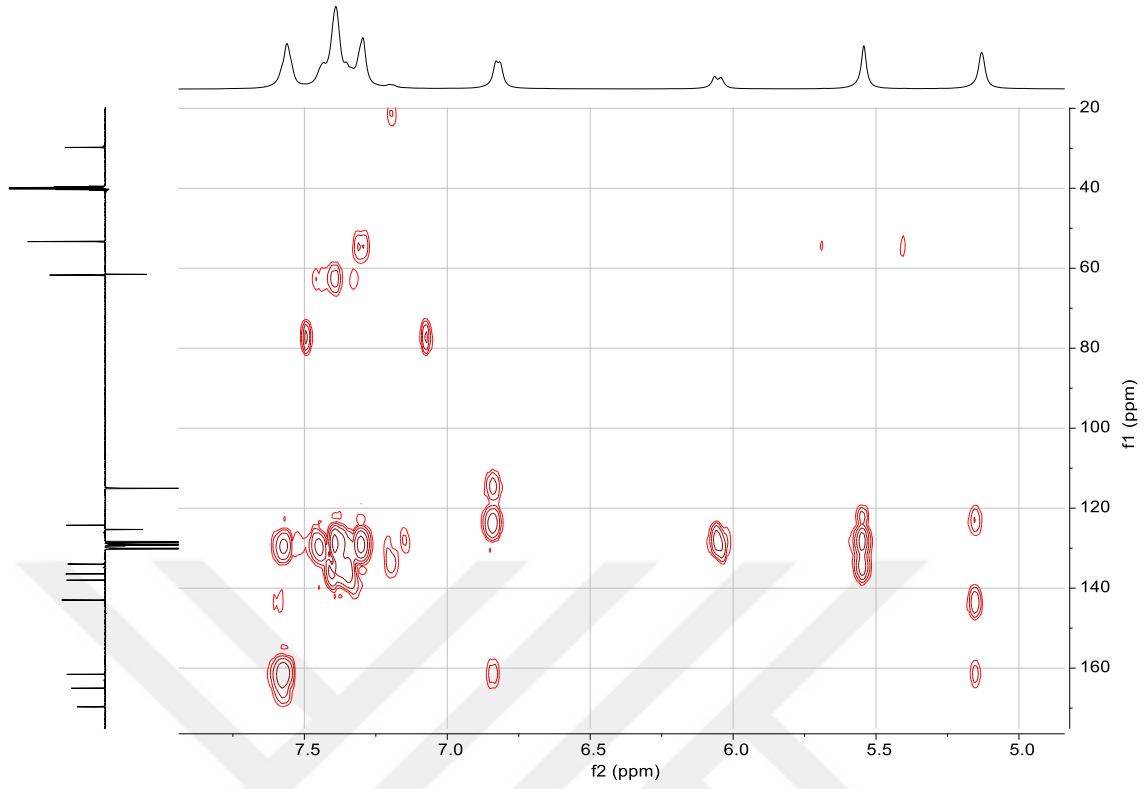
Şekil 4.89: Bileşik 52b'ye ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 4.90: Bileşik 52b'ye ait HSQC NMR Spektrumu

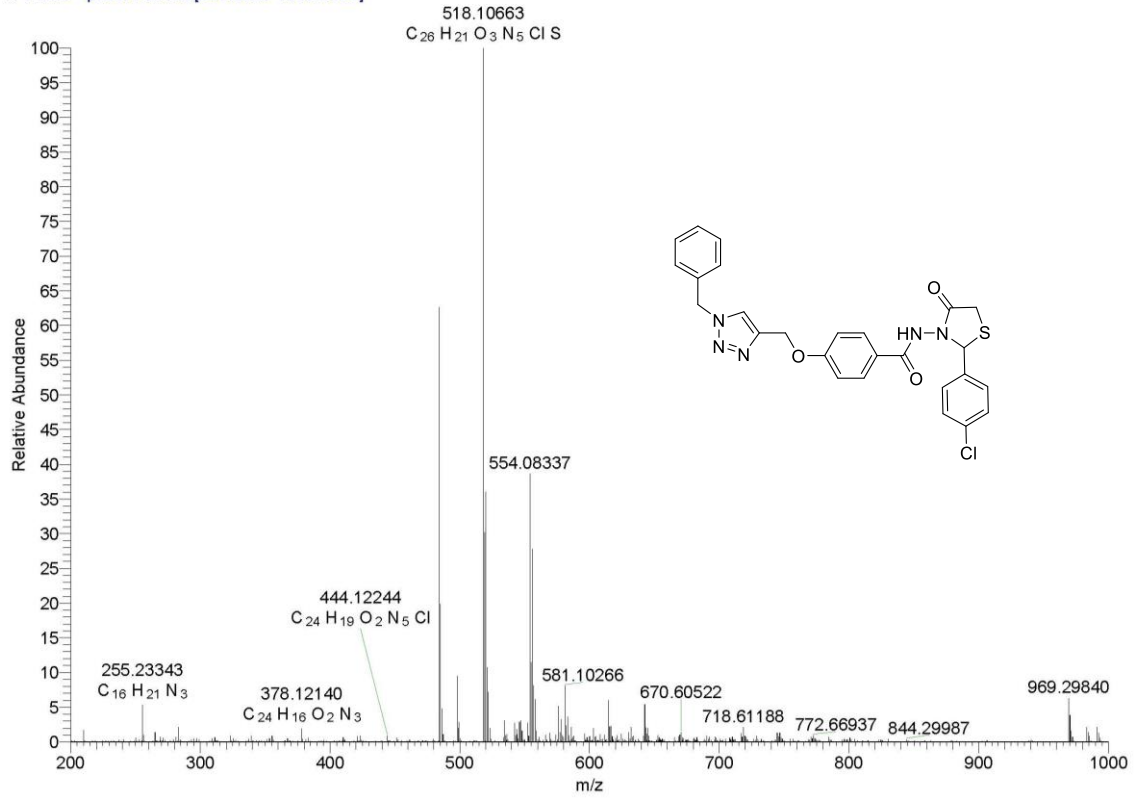


Şekil 4.91: Bileşik 52b'ye ait HMBC NMR Spektrumu

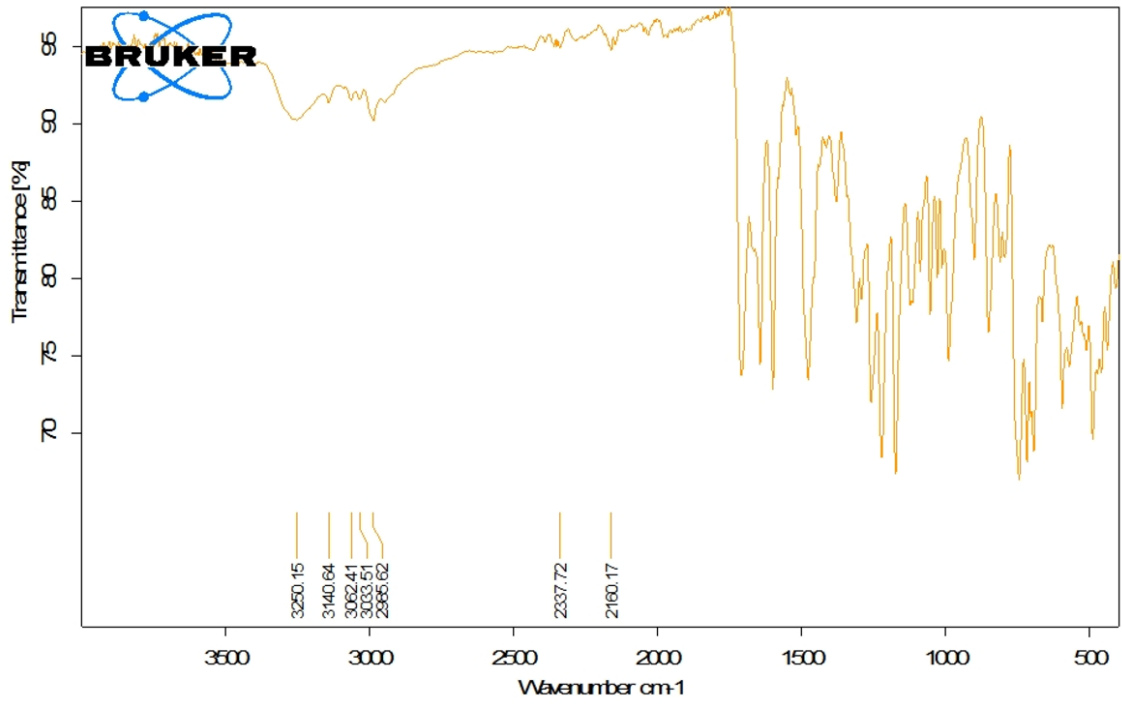


Şekil 4.92: Bileşik 52b'ye ait Geniştirilmiş HMBC NMR Spektrumu

T: FTMS - p ESI Full ms [200.0000-1000.0000]

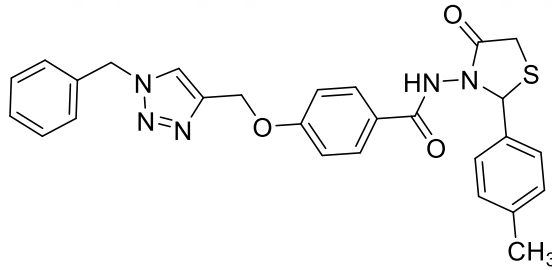


Şekil 4.93: Bileşik 52b'ye ait ESI-HRMS Spektrumu



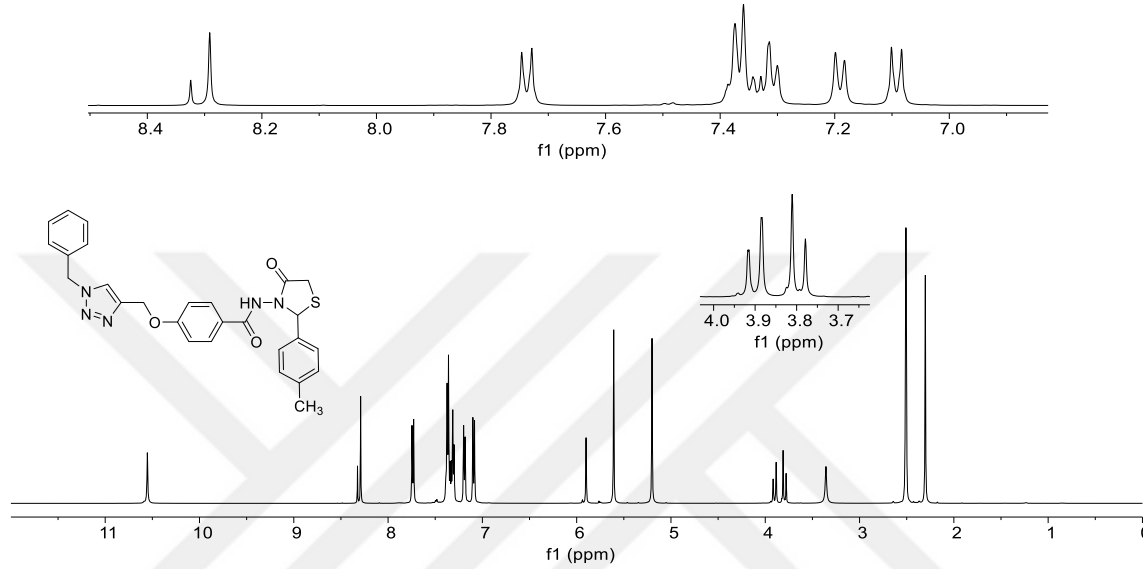
Şekil 4.94: Bileşik 52b'ye ait FT-IR Spektrumu

4.1.18. 4-Metilfenil-tiyazolidinon Türevi Bileşik 52c

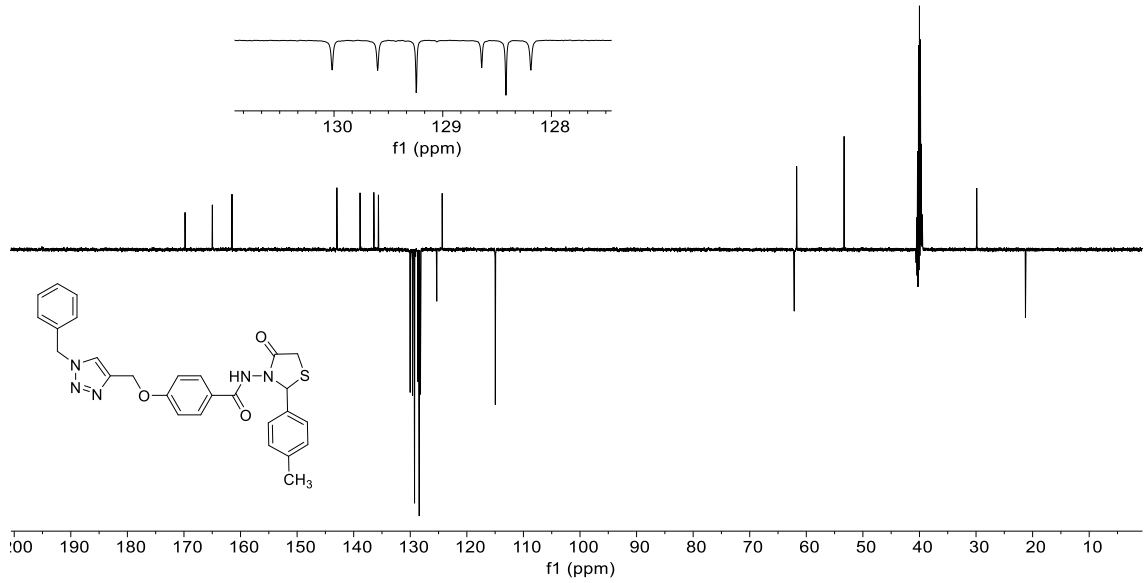


4-((1-Benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-*N*-(2-(4-metilfenil)-4-oksotiyazolidin-3-il)benzamid. Bu bileşik 3.3.9'da tanımlanan 4-tiyazolidinon bileşiklerinin genel sentez metoduna uygun olarak bileşik **51c** (0.25 g, 0.58 mmol, 1 ekv.) ve tiyoglikolik asit (0.25 mL, 2.5 mmol, 5 ekv.) kullanılarak sentezlendi. Ele geçen ürün **52c** beyaz katı şeklindedir (0.26 g, %88 verim). **E.N.:** 115 °C; **¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 10.55 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.47 – 7.27 (m, 8H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.89 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.90 (dd, *J* = 16.0, 1.8 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 15.9, 1.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H). **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 169.84, 165.03, 161.53, 143.00, 138.90, 136.43, 135.62, 130.05, 129.61, 129.25, 128.65, 128.43, 128.21, 125.32, 124.38, 114.98, 111.30, 62.18,

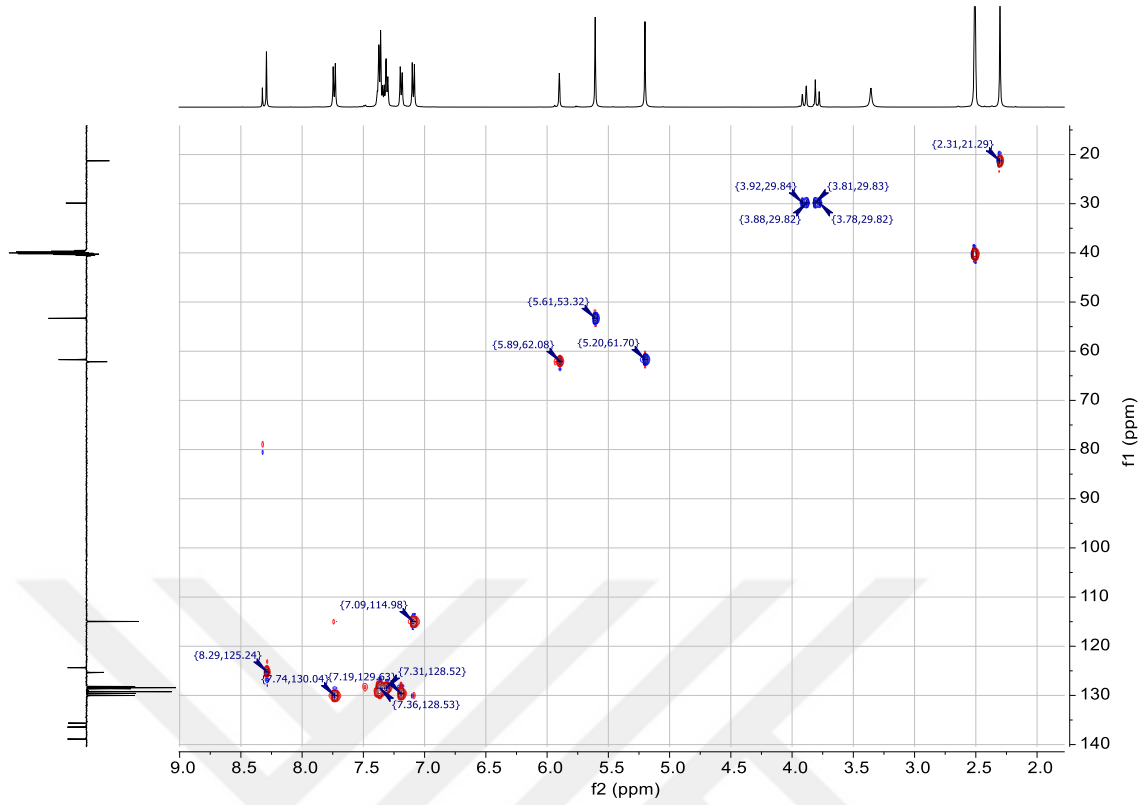
61.73, 53.35, 29.92, 21.26; **FT-IR (cm⁻¹)** 3249, 2995, 2360, 1750, 1670, 1580, 1500, 1450, 1350, 1220, 1150; **ESI-HRMS: m/z** Formül: C₂₇H₂₅O₃N₅S, Hesaplanan [M-H]⁺: 498.15999, Bulunan [M-H]⁺: 498.16129, Hesaplanan [M+Na]⁺: 522.15758, Bulunan [M+Na]⁺: 522.15710.



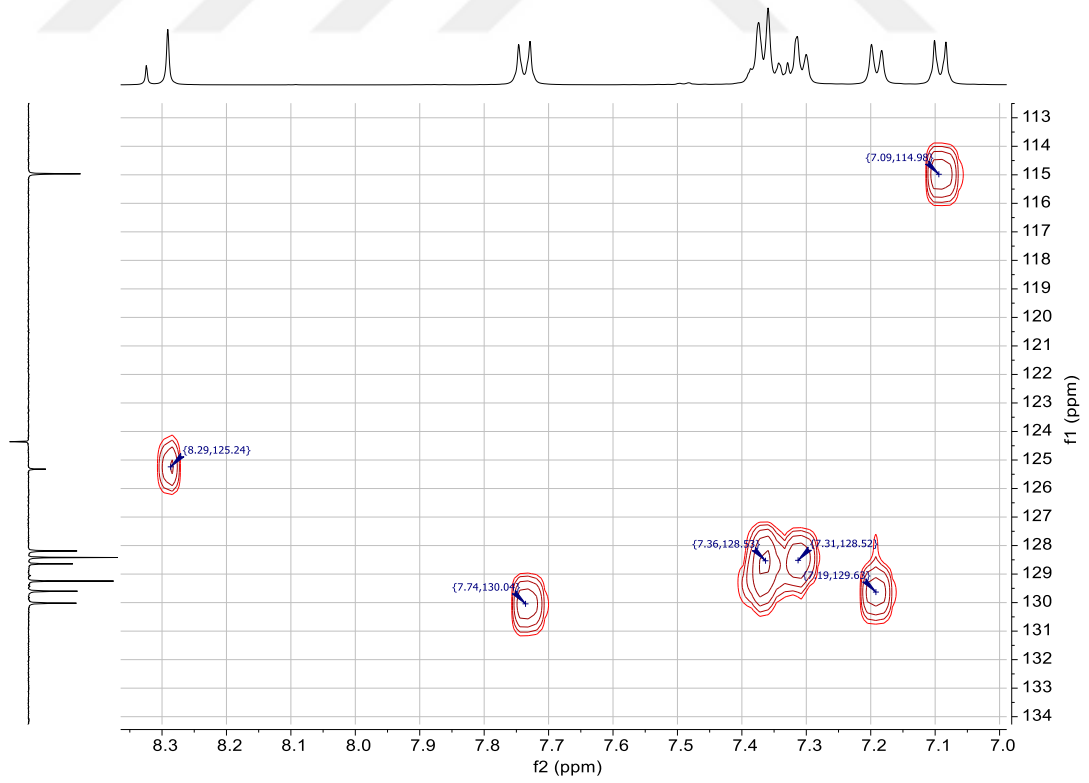
Şekil 4.95: Bileşik 52c'ye ait ¹H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d₆)



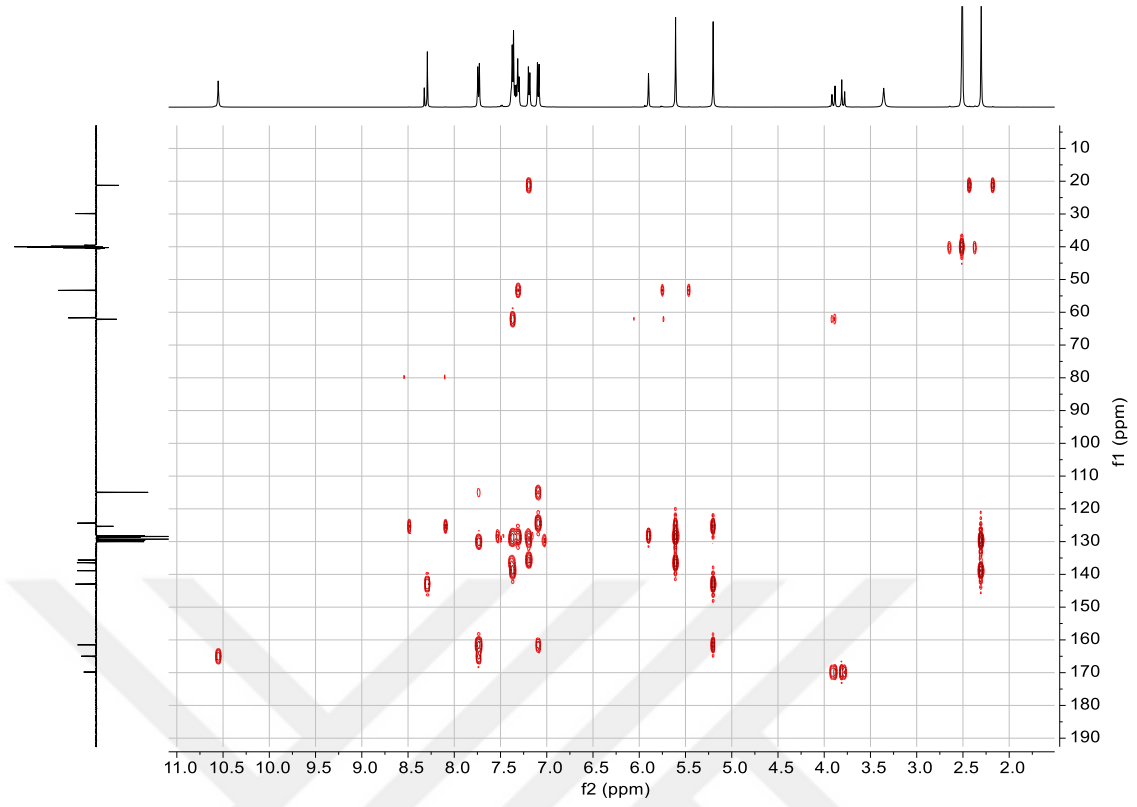
Şekil 4.96: Bileşik 52c'ye ait ¹³C APT NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO-d₆)



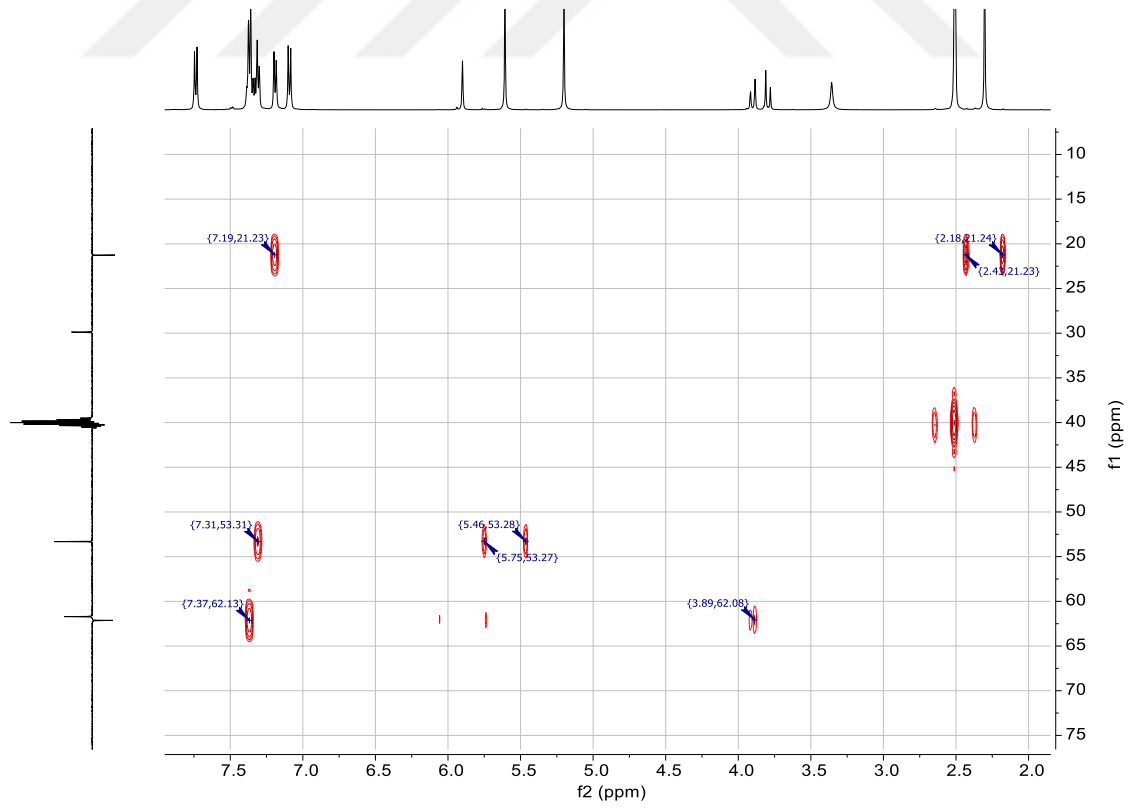
Şekil 4.97: Bileşik 52c'ye ait HCQC NMR Spektrumu



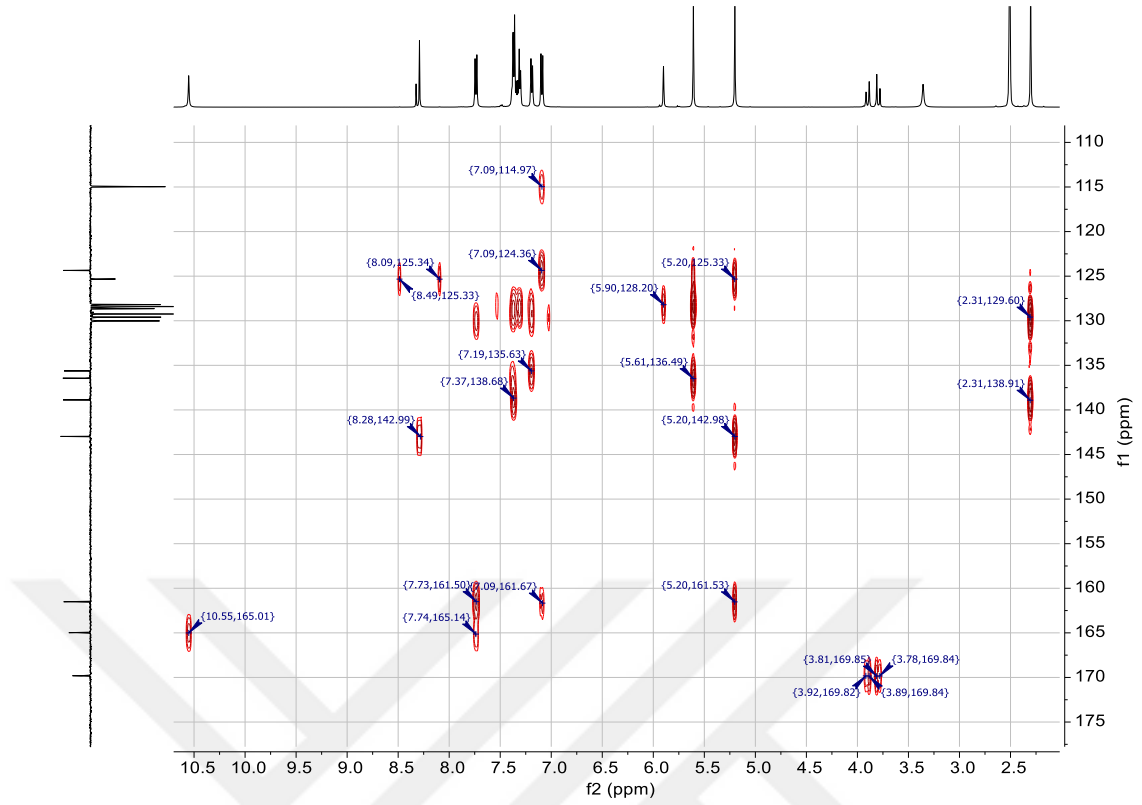
Şekil 4.98: Bileşik 52c'ye ait Genişletilmiş HCQC NMR Spektrumu



Şekil 4.99: Bileşik 52c'ye ait HMBC NMR Spektrumu

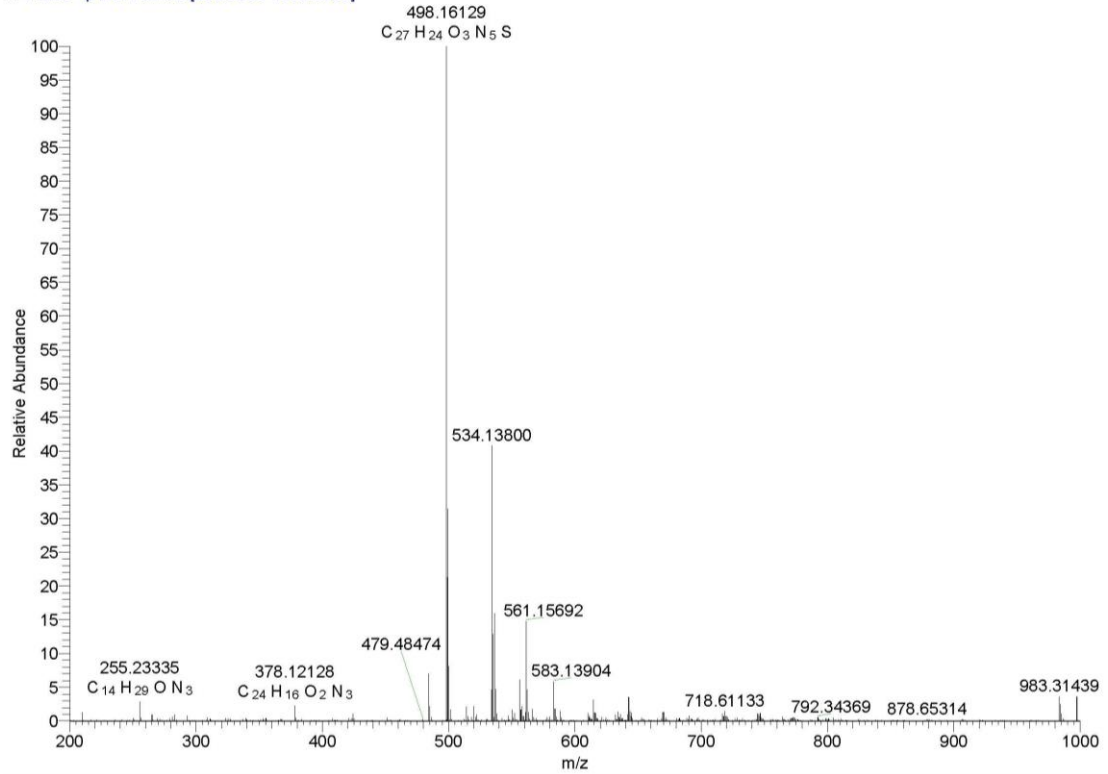


Şekil 4.100: Bileşik 52c'ye ait Genişletilmiş HMBC NMR Spektrumu

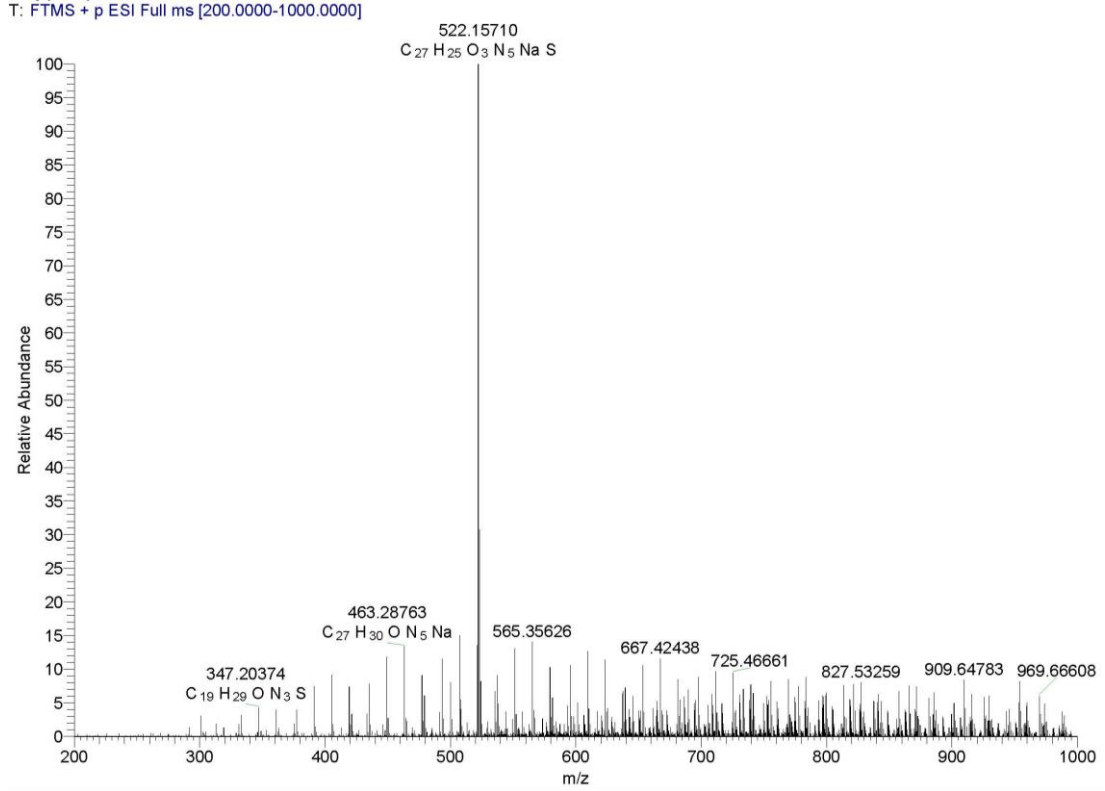


Şekil 4.101: Bileşik 52c'ye ait Genişletilmiş HMBC NMR Spektrumu

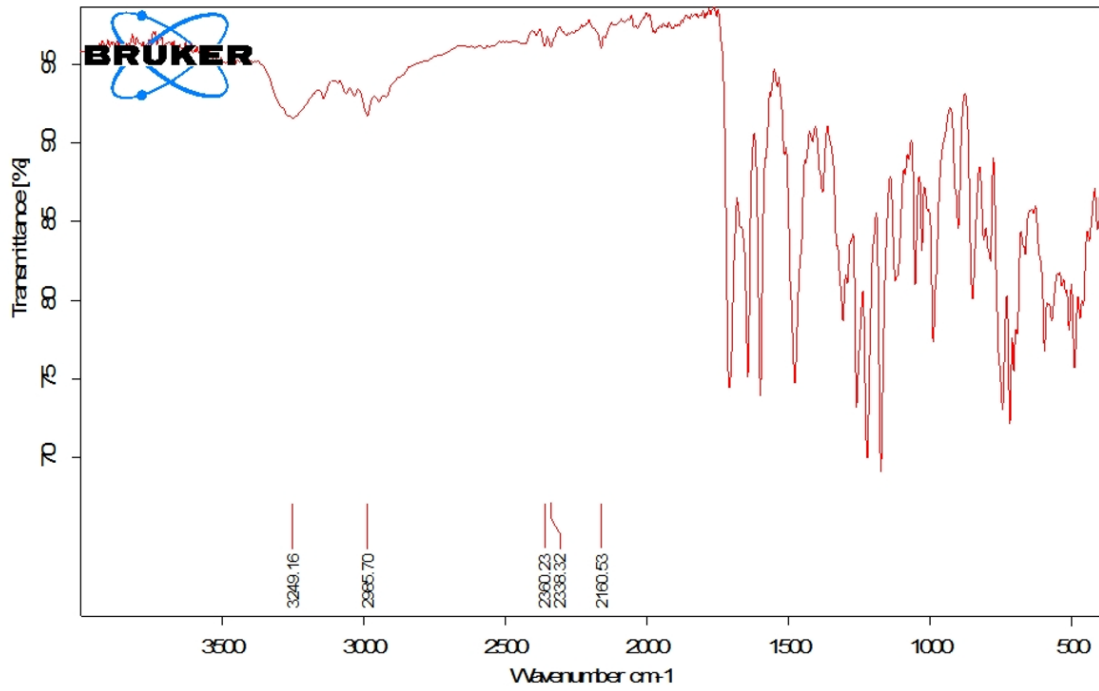
T: FTMS - p ESI Full ms [200.0000-1000.0000]



Şekil 4.102: Bileşik 52c'ye ait ESI-HRMS Spektrumu (negatif)

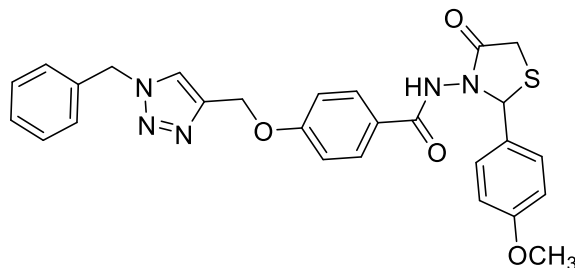


Şekil 4.103: Bileşik 52c'ye ait ESI-HRMS Spektrumu (pozitif)

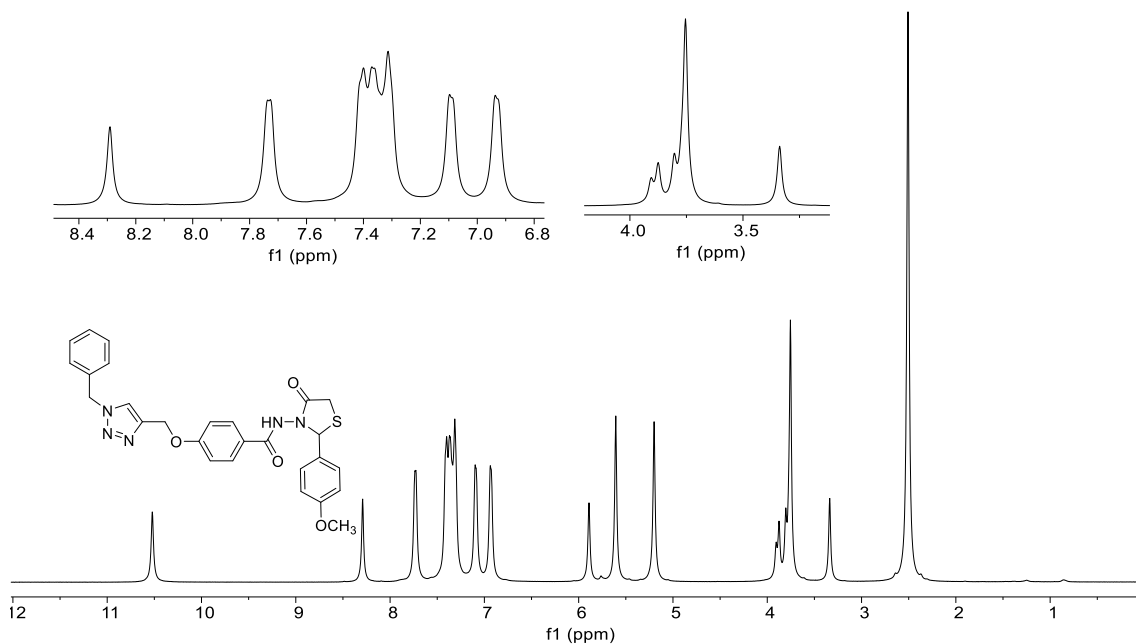


Şekil 4.104: Bileşik 52c'ye ait FT-IR Spektrumu

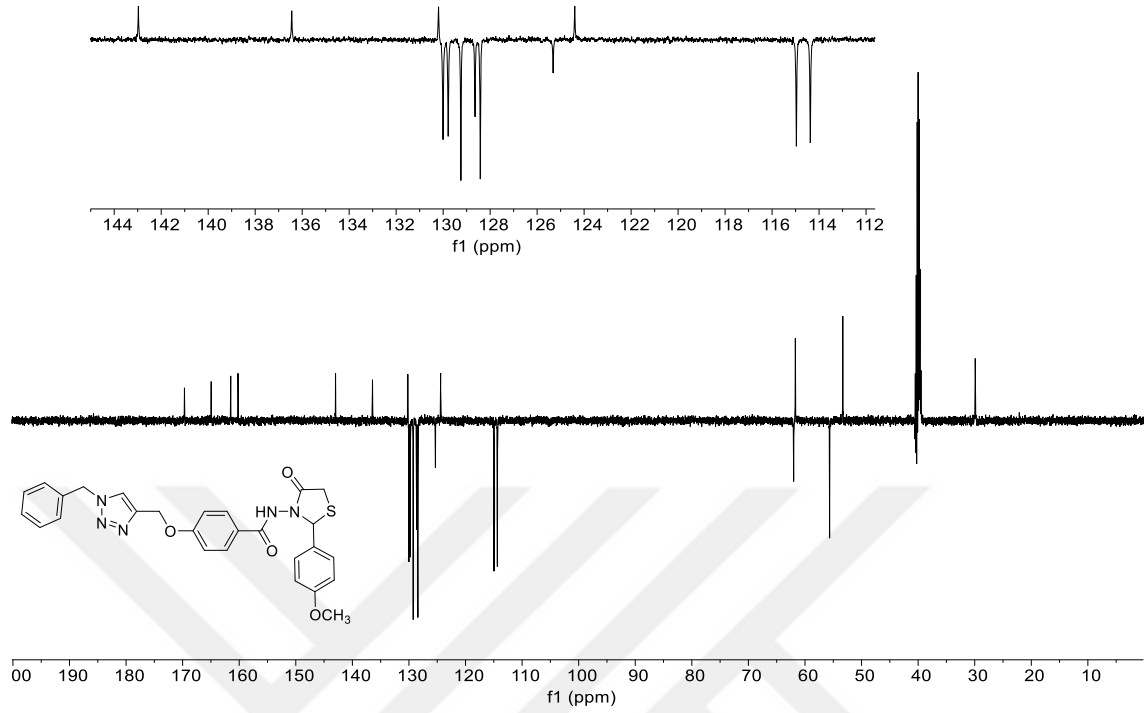
4.1.19. 4-Metoksifenil-tiyazolidinon Türevi Bileşik 52d



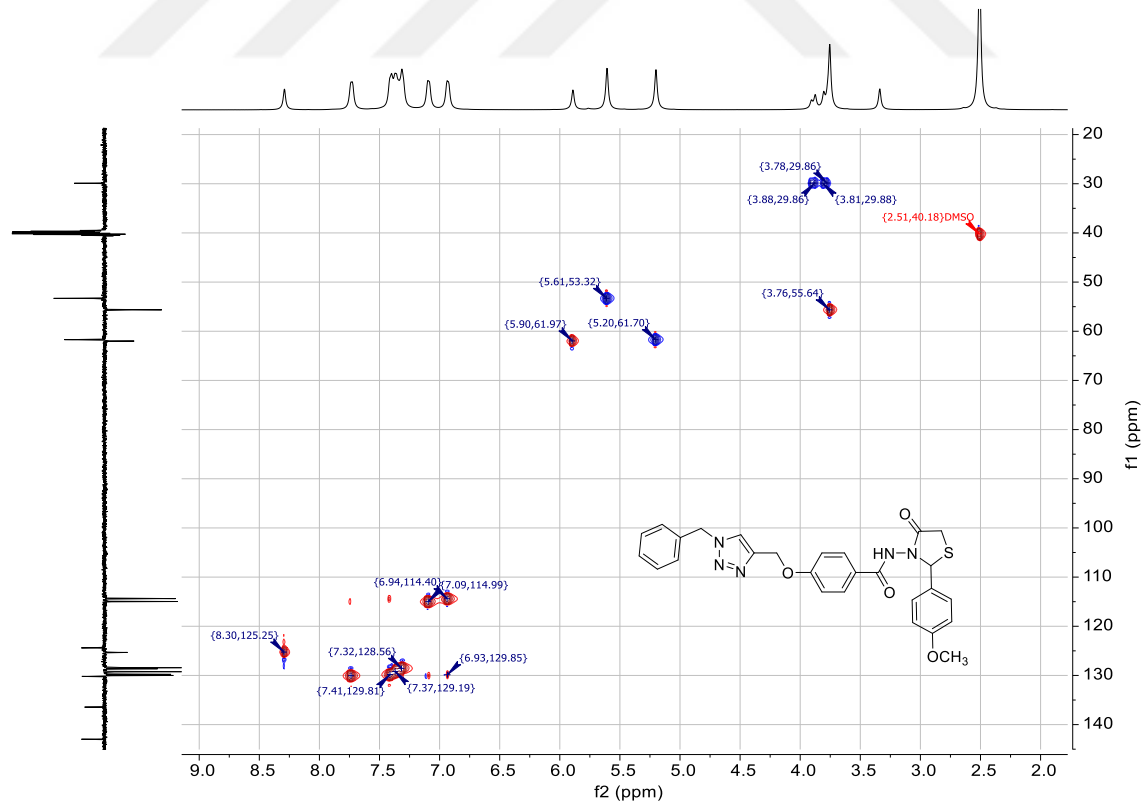
4-((1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoksi)-N-(2-(4-metoksifenil)-4-okso-tiyazolidin-3-il)benzamid. Bu bileşik 3.3.9’da tanımlanan 4-tiyazolidinon bileşiklerinin genel sentez metoduna uygun olarak bileşik **51d** (0.25 g, 0.56 mmol, 1 ekv.) ve tiyoglikolik asit (0.25 mL, 2.5 mmol, 5 ekv.) kullanılarak sentezlendi. Ele geçen ürün **52d** beyaz katı şeklindedir (0.22 g, %75 verim). **E.N.:** 200 °C; **¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 10.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 – 7.22 (m, 7H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.95 – 3.84 (m, 1H), 3.79 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H); **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 169.68, 164.95, 161.50, 160.21, 142.97, 136.44, 130.20, 130.00, 129.79, 129.25, 128.64, 128.42, 125.32, 124.40, 114.97, 114.37, 62.00, 61.70, 55.65, 53.32, 29.91; **FT-IR (cm⁻¹)** 3186, 3133, 3097, 2957, 2853, 1759, 1680, 1520, 1380, 1210; **ESI-HRMS:** **m/z** Formül: C₂₇H₂₅O₄N₅S, Hesaplanan [M-H]⁺: 514.15490, Bulunan [M-H]⁺: 514.15643, Hesaplanan [M+Na]⁺: 538.15249, Bulunan [M+Na]⁺: 538.15167.



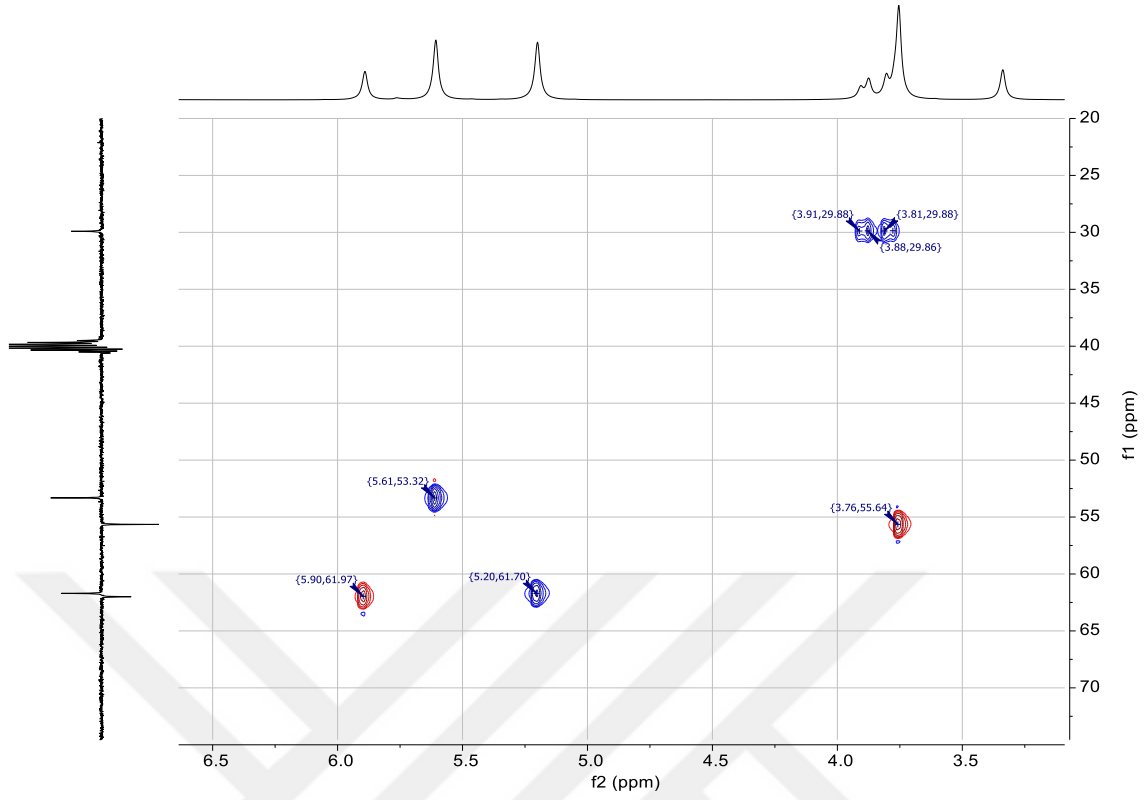
Şekil 4.105: Bileşik **52d**’ye ait ¹H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*₆)



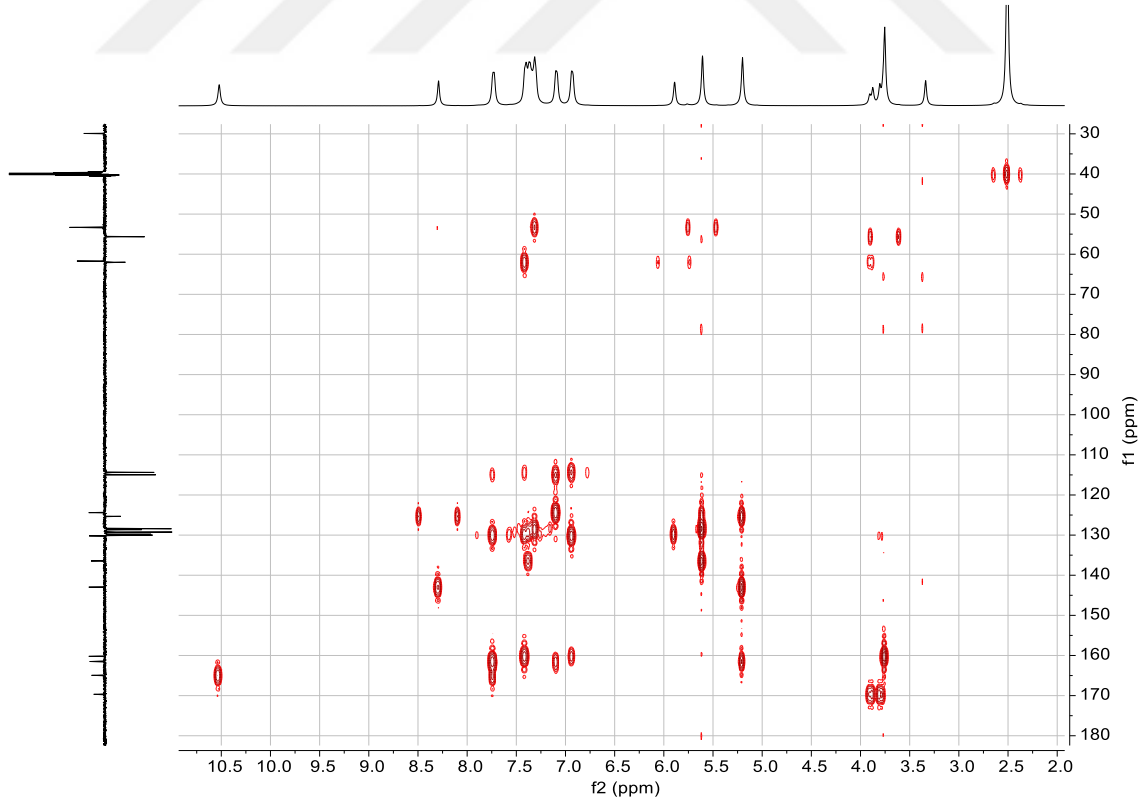
Şekil 4.106: Bileşik 52d'ye ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO- d_6)



Şekil 4.107: Bileşik 52d'ye ait HSQC NMR Spektrumu

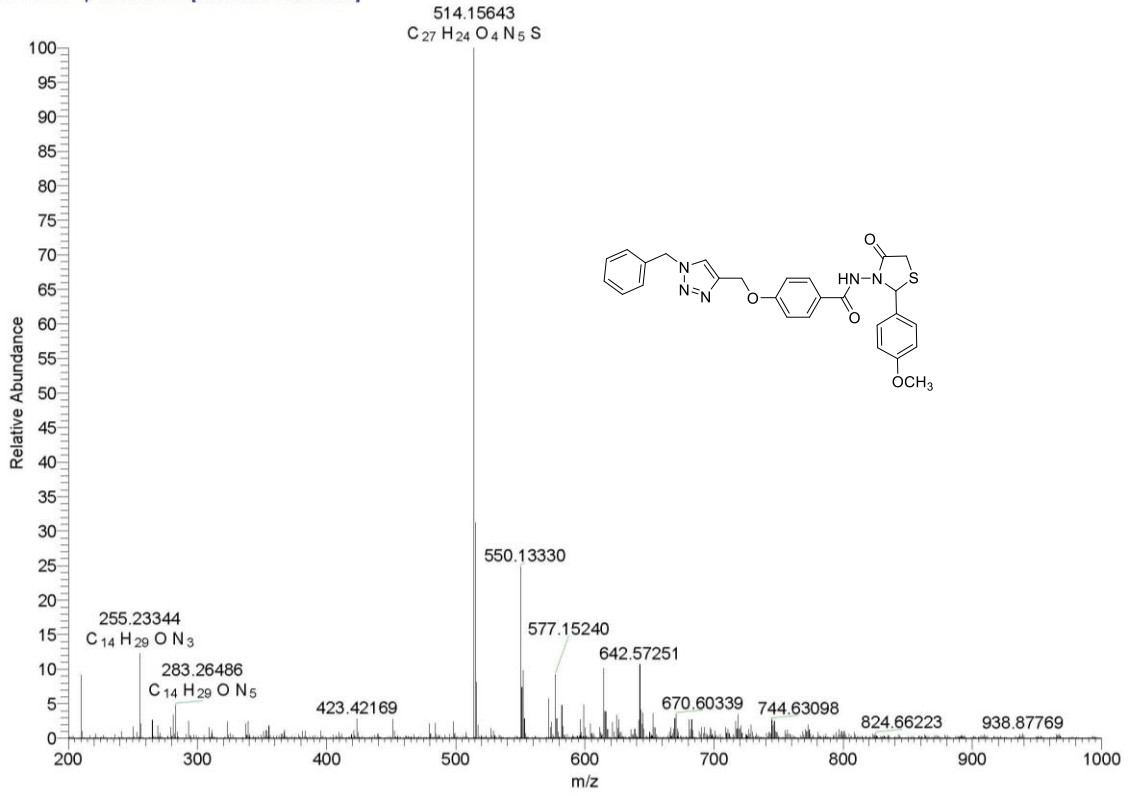


Şekil 4.108: Bileşik 52d'ye ait Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu



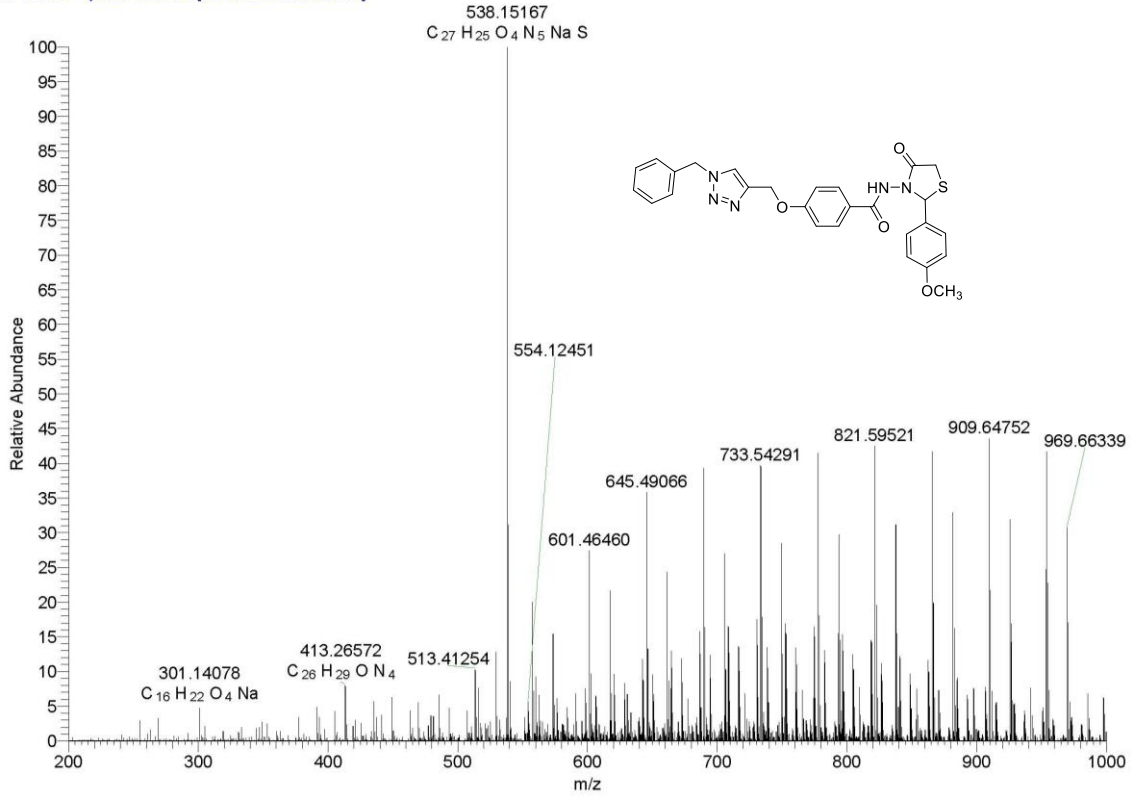
Şekil 4.109: Bileşik 52d'ye ait HMBC NMR Spektrumu

T: FTMS - p ESI Full ms [200.0000-1000.0000]

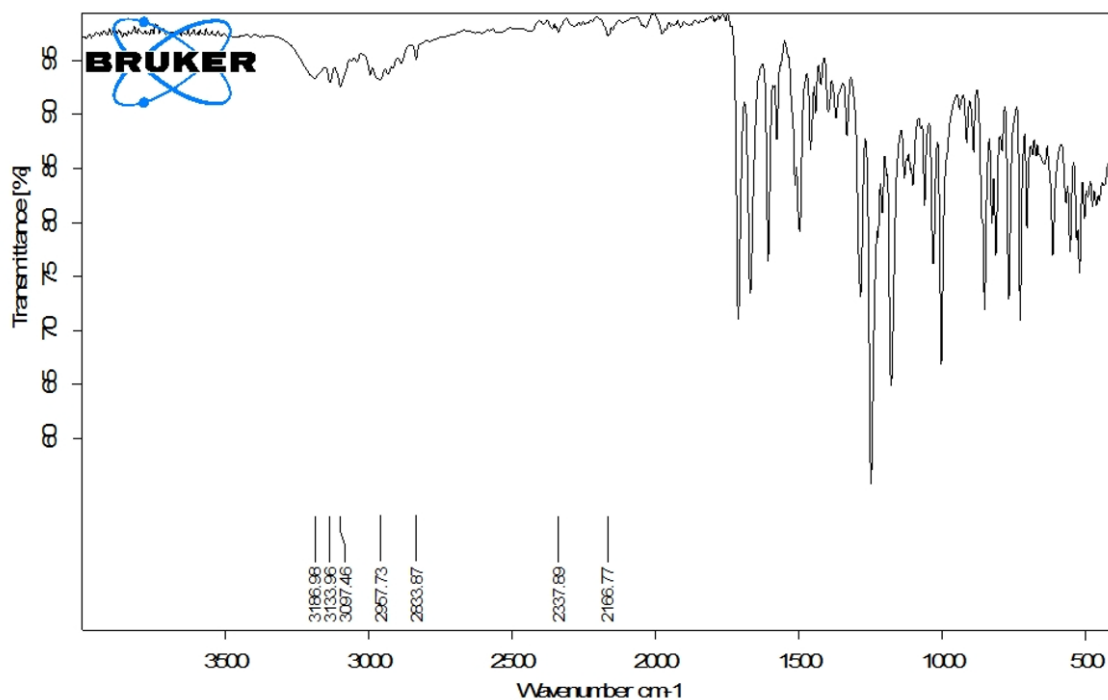


Şekil 4.110: Bileşik 52d'ye ait ESI-HRMS Spektrumu (negatif)

T: FTMS + p ESI Full ms [200.0000-1000.0000]

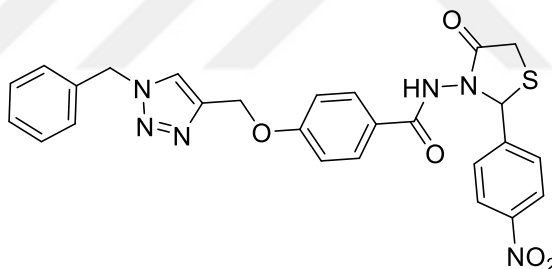


Şekil 4.111: Bileşik 52d'ye ait ESI-HRMS Spektrumu (pozitif)



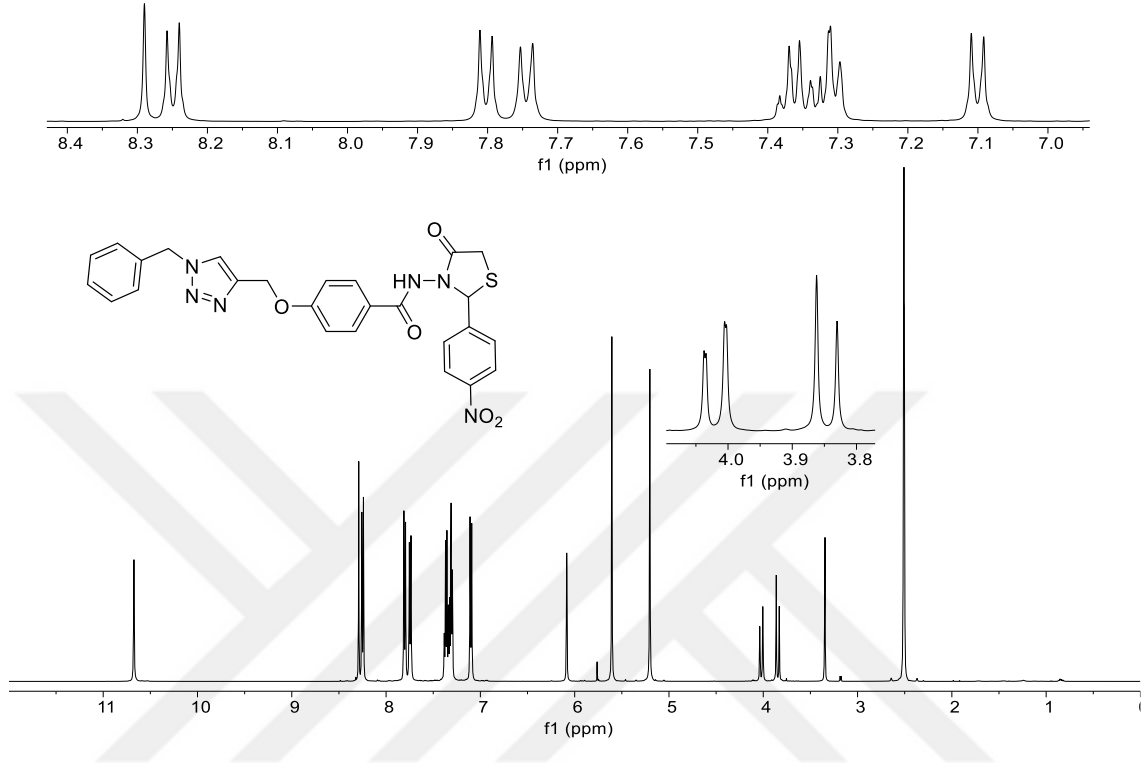
Şekil 4.112: Bileşik 52d'ye ait FT-IR Spektrumu

4.1.20. 4-Nitrofenil-tiyazolidinon Türevi Bileşik 52e

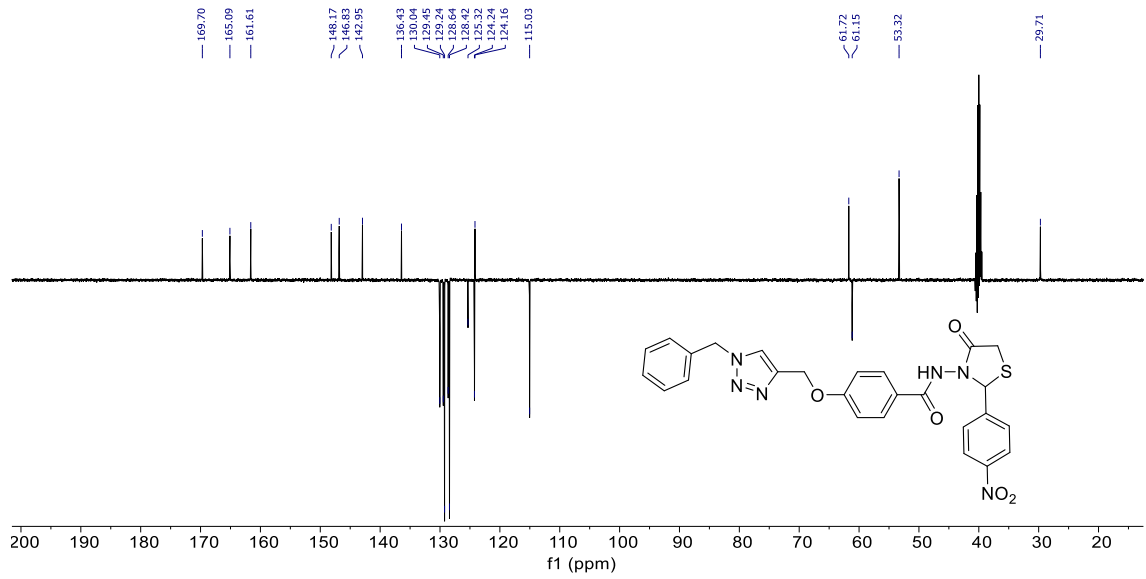


4-((1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-N-(2-(4-nitrofenil)-4-oksotiyazolidin-3-il)benzamid. Bu bileşik 3.3.9'da tanımlanan 4-tiyazolidinon bileşiklerinin genel sentez metoduna uygun olarak bileşik **51e** (0.25 g, 0.5 mmol, 1 ekv.) ve tiyoglikolik asit (0.25 mL, 2.5 mmol, 5 ekv.) kullanılarak sentezlendi. Ele geçen ürün **52e** beyaz katı şeklindedir (0.28 g, %96 verim). **E.N.:** 230 °C; **¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 10.67 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.43 – 7.27 (m, 5H), 7.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.02 (dd, *J* = 15.9, 1.8 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H); **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 169.70, 165.09, 161.61, 148.17, 146.83, 142.95, 136.43, 130.04, 129.45, 129.24, 128.64, 128.42, 125.32, 124.24, 124.16, 115.03, 61.72, 61.15, 53.32, 29.71; **FT-IR (cm⁻¹)** 3136, 3100, 2965, 2916, 2440, 1745, 1700, 1659, 1520,

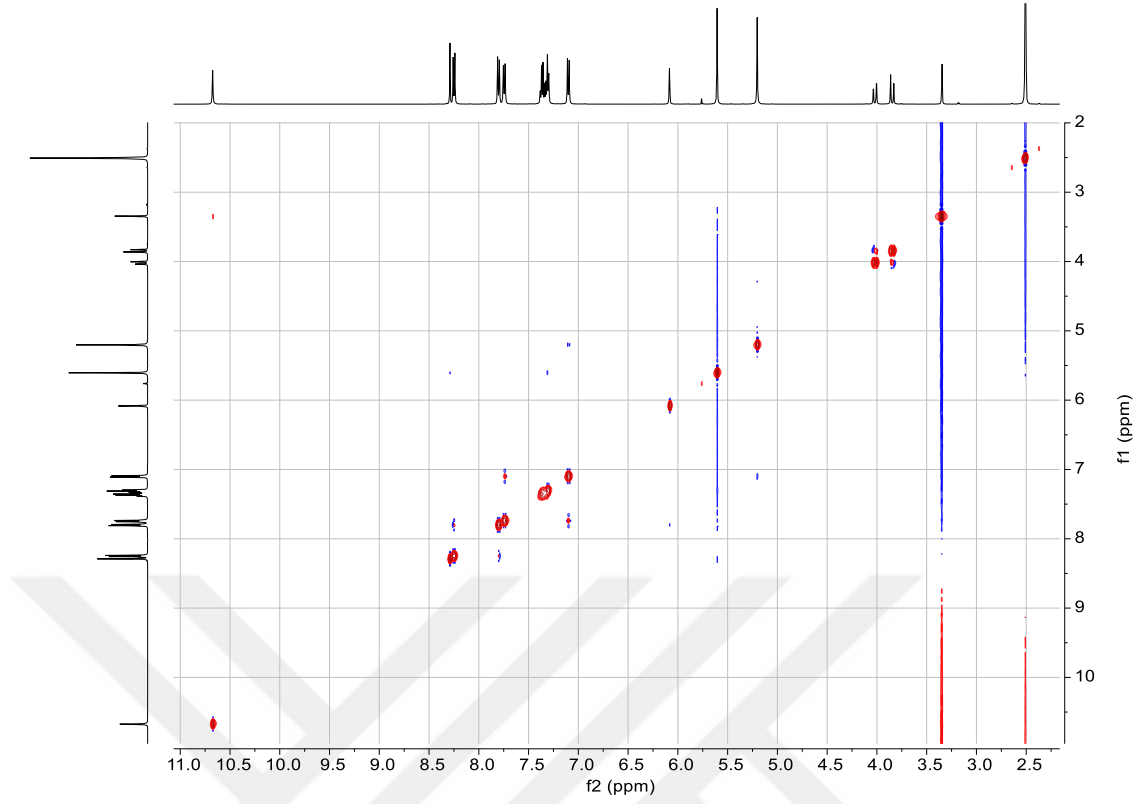
1450, 1375, 1200, 1150; **ESI-HRMS: m/z** Formül: $C_{26}H_{22}O_5N_6S$, Hesaplanan $[M-H]^+$: 529.12941, Bulunan $[M-H]^+$: 529.13110.



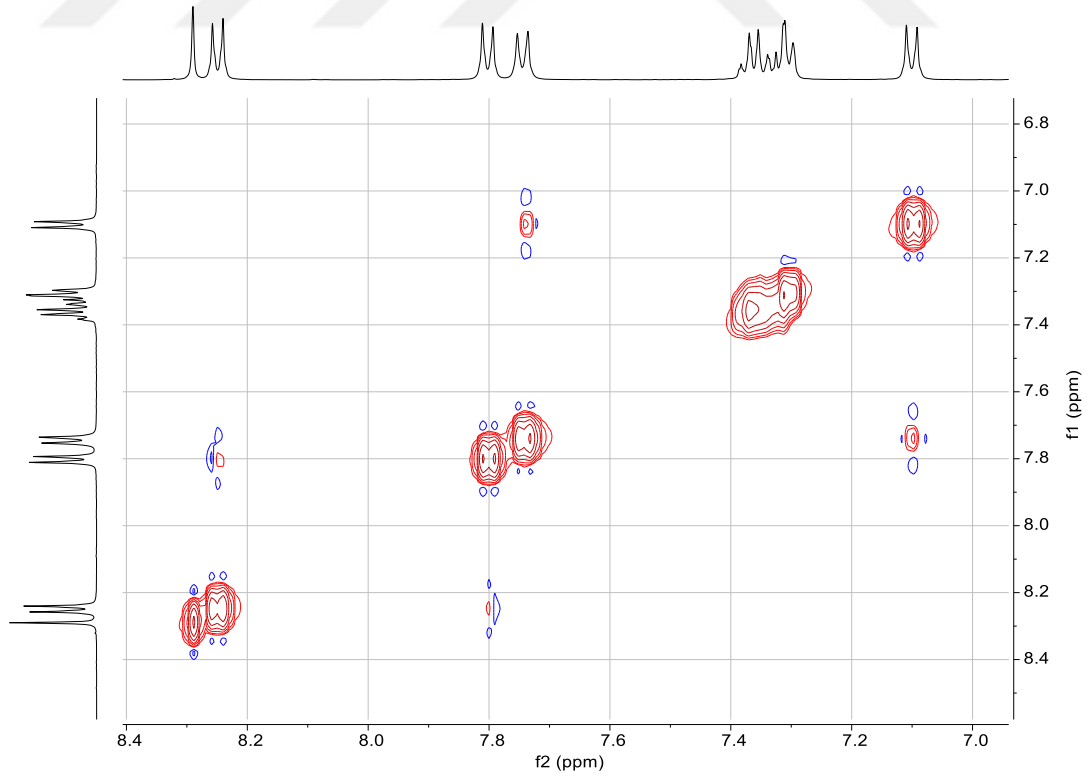
Şekil 4.113: Bileşik 52e'ye ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO- d_6)



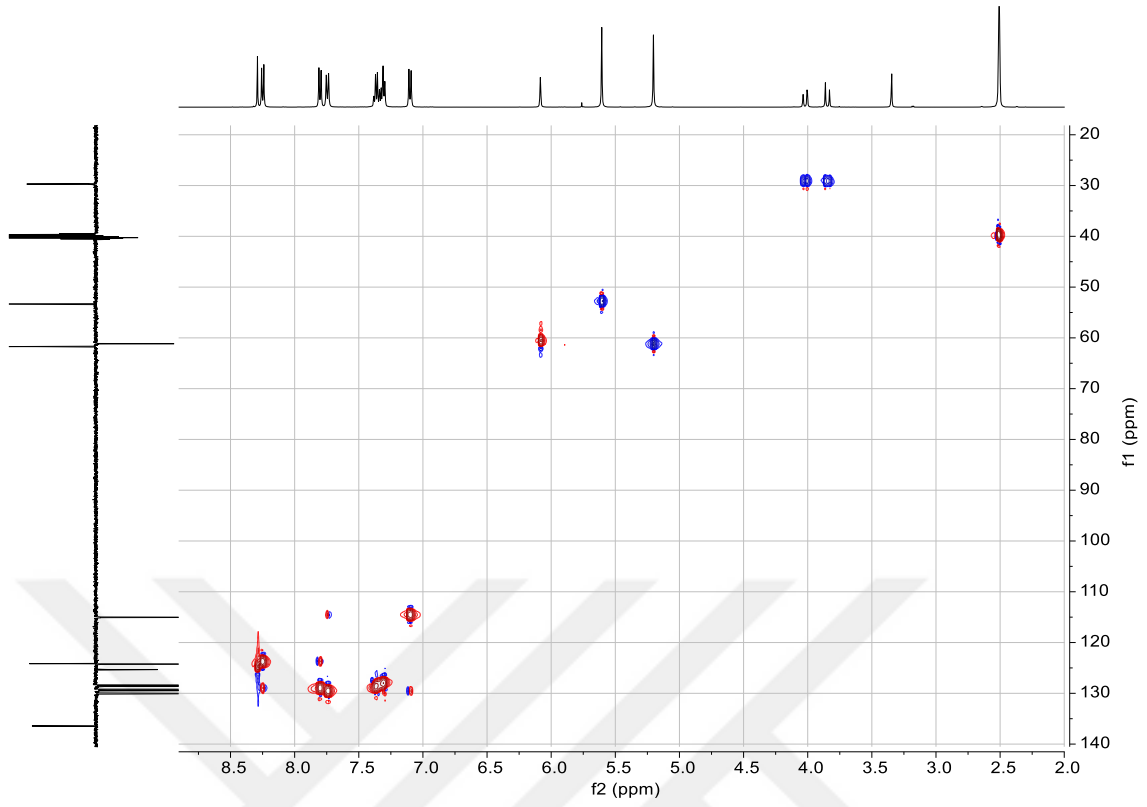
Şekil 4.114: Bileşik 52e'ye ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO- d_6)



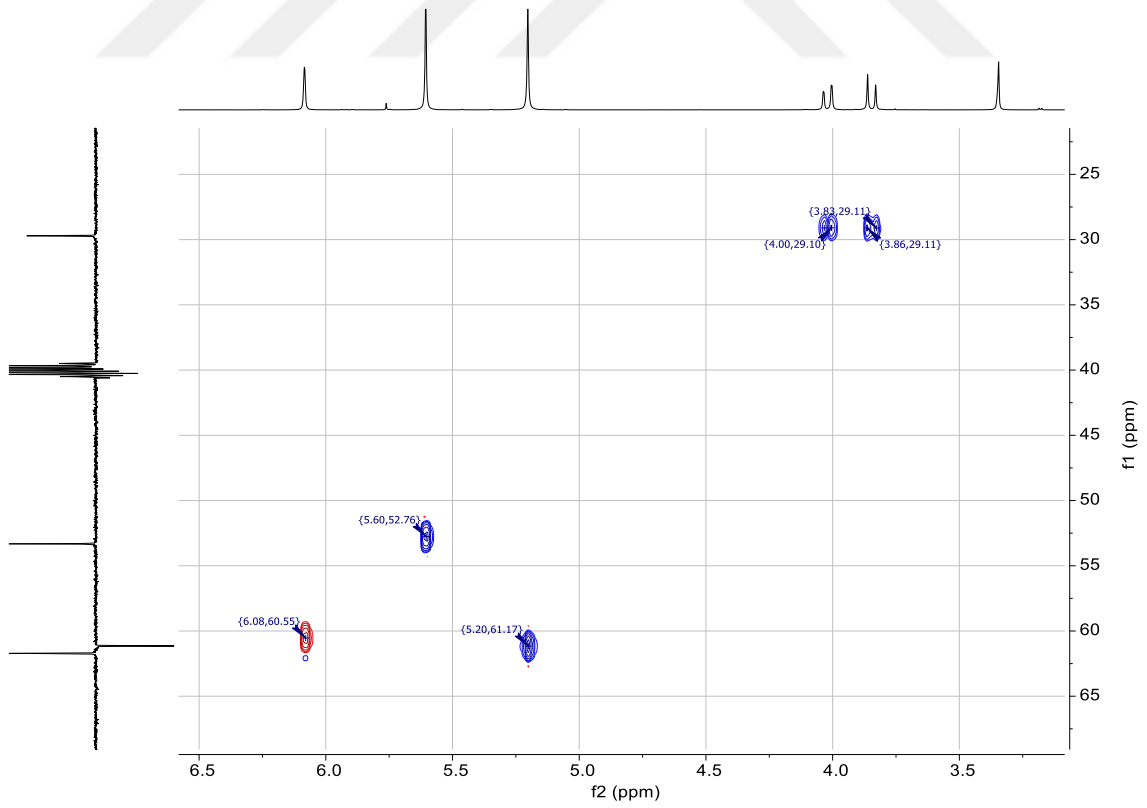
Şekil 4.115: Bileşik 52e'ye ait NOESY NMR Spektrumu



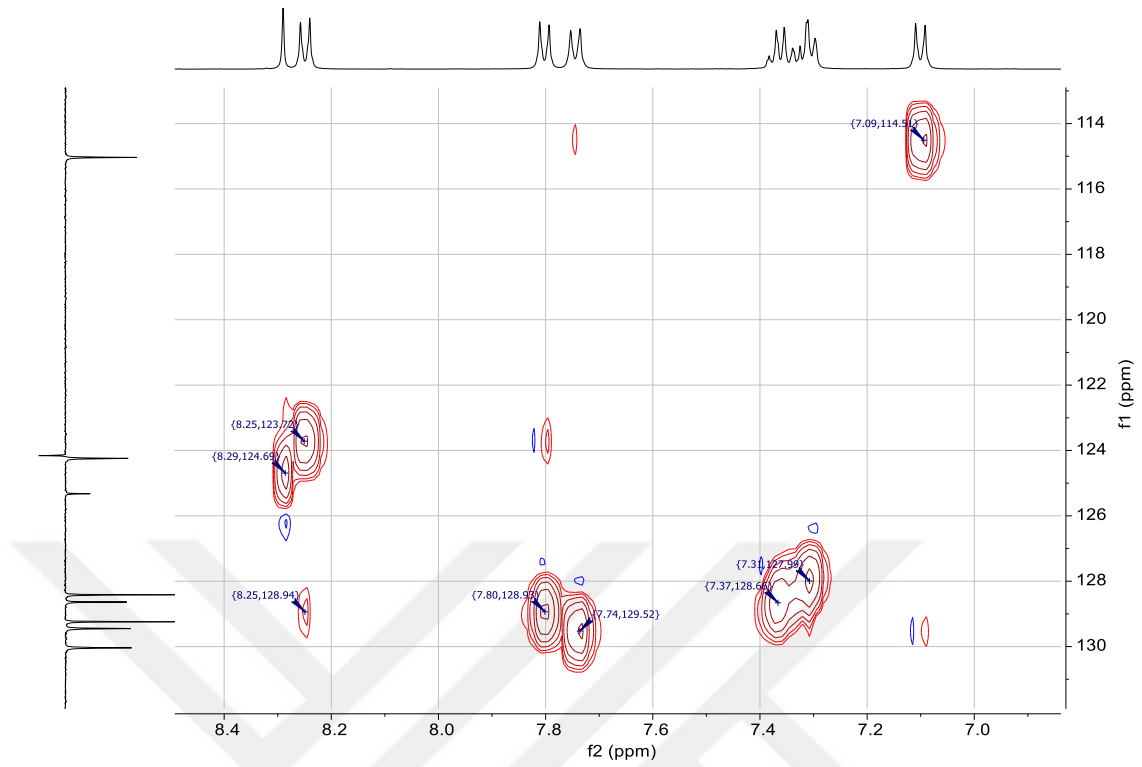
Şekil 4.116: Bileşik 52e'ye ait Genişletilmiş NOESY NMR Spektrumu



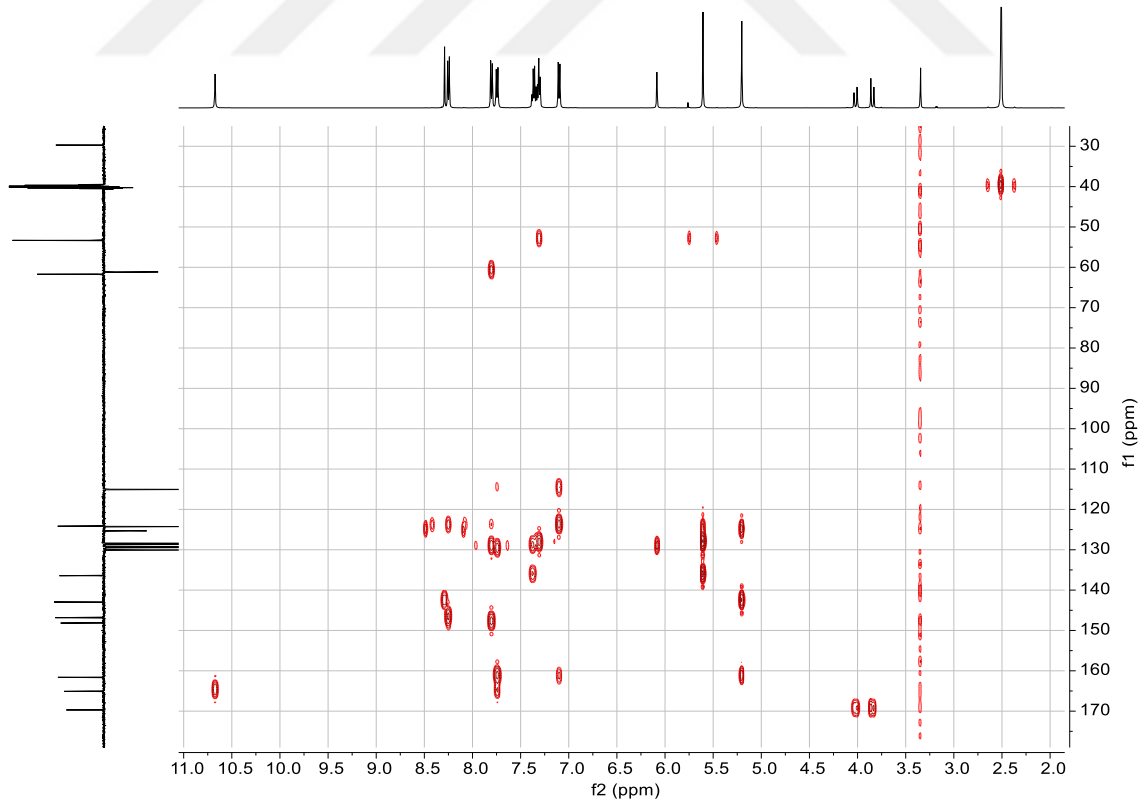
Şekil 4.117: Bileşik 52e'ye ait HSQC NMR Spektrumu



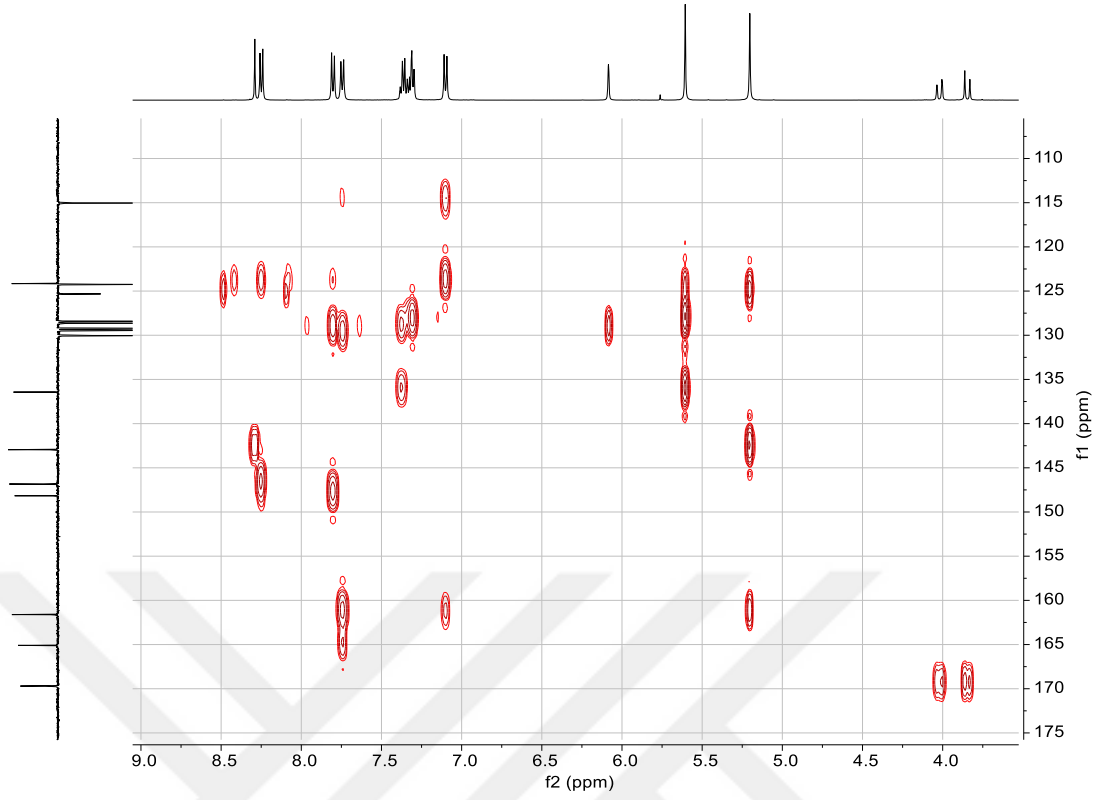
Şekil 4.118: Bileşik 52e'ye ait Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu



Şekil 4.119: Bileşik 52e'ye ait Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu

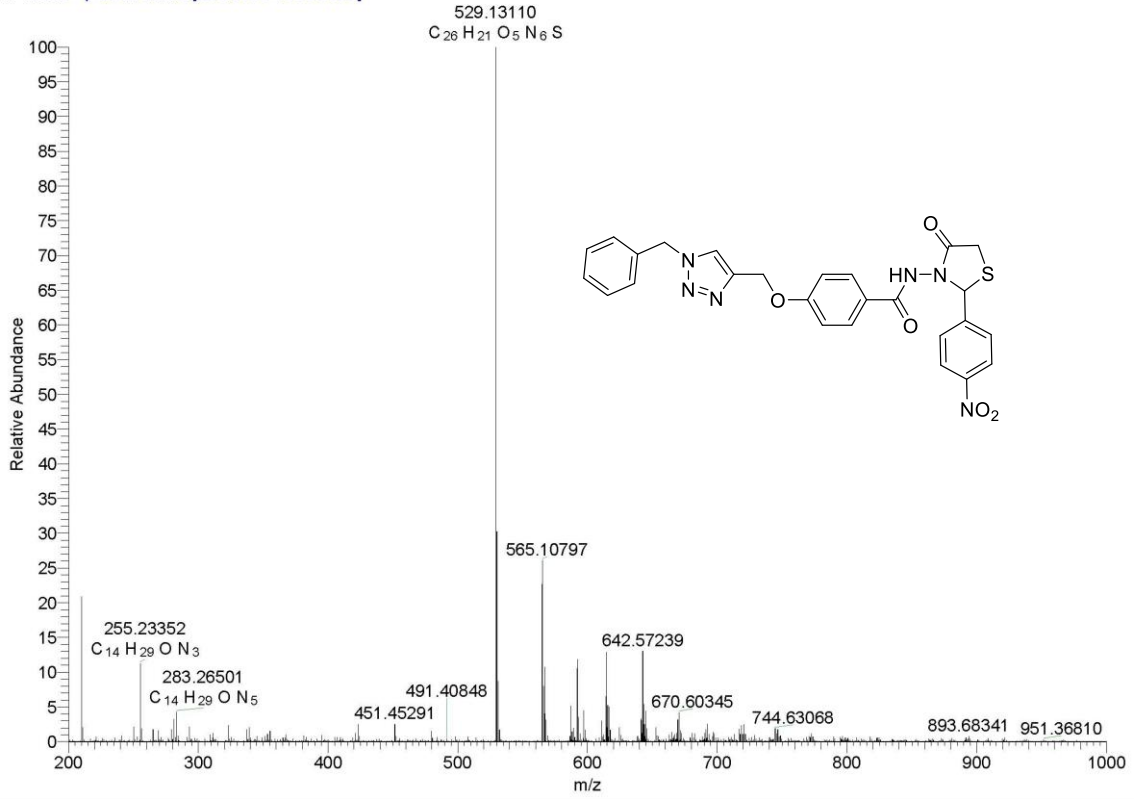


Şekil 4.120: Bileşik 52e'ye ait HMBC Spektrumu

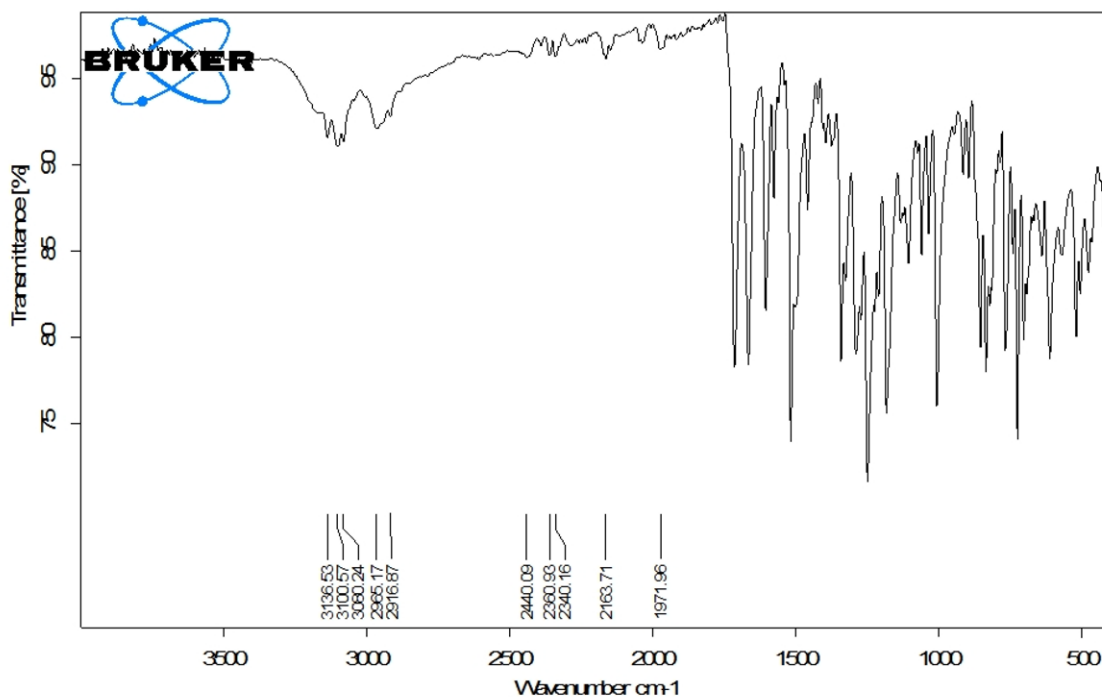


Şekil 4.121: Bileşik 52e'ye ait Geniştirilmiş HMBC NMR Spektrumu

T: FTMS - p ESI Full ms [200.0000-1000.0000]

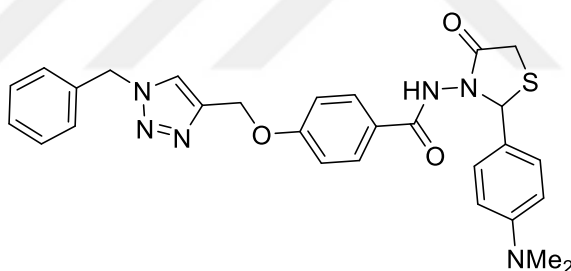


Şekil 4.122: Bileşik 52e'ye ait ESI-HRMS Spektrumu



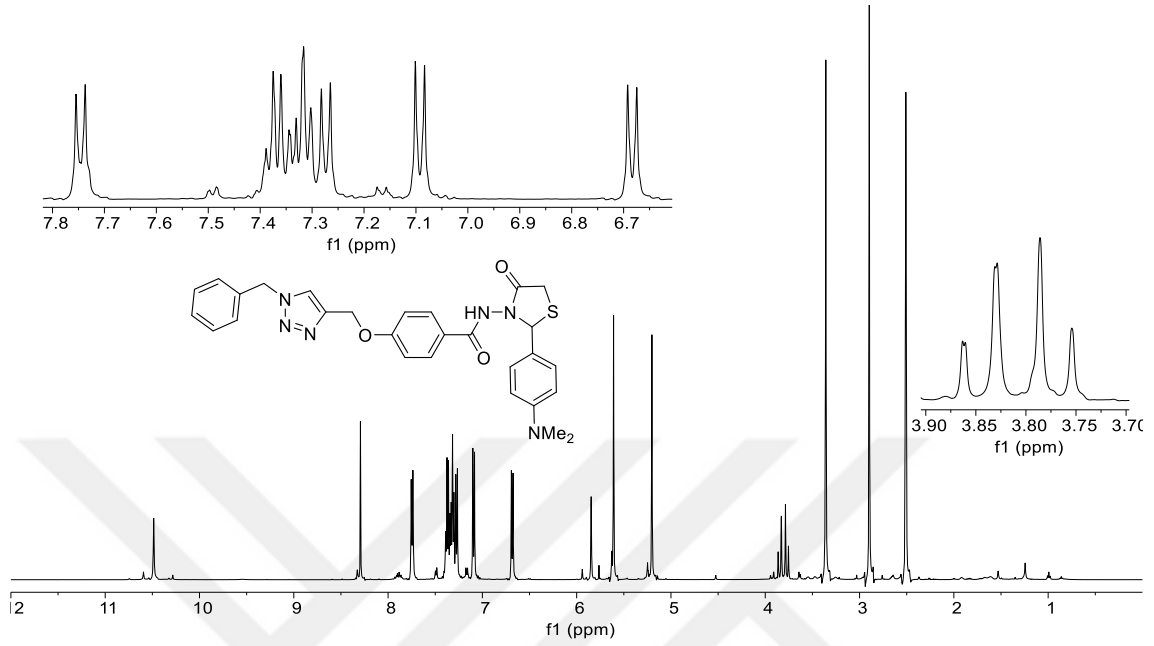
Şekil 4.123: Bileşik 52e'ye ait FT-IR Spektrumu

4.1.21. 4-Dimetilaminofenil-tiyazolidinon Türevi Bileşik 52f

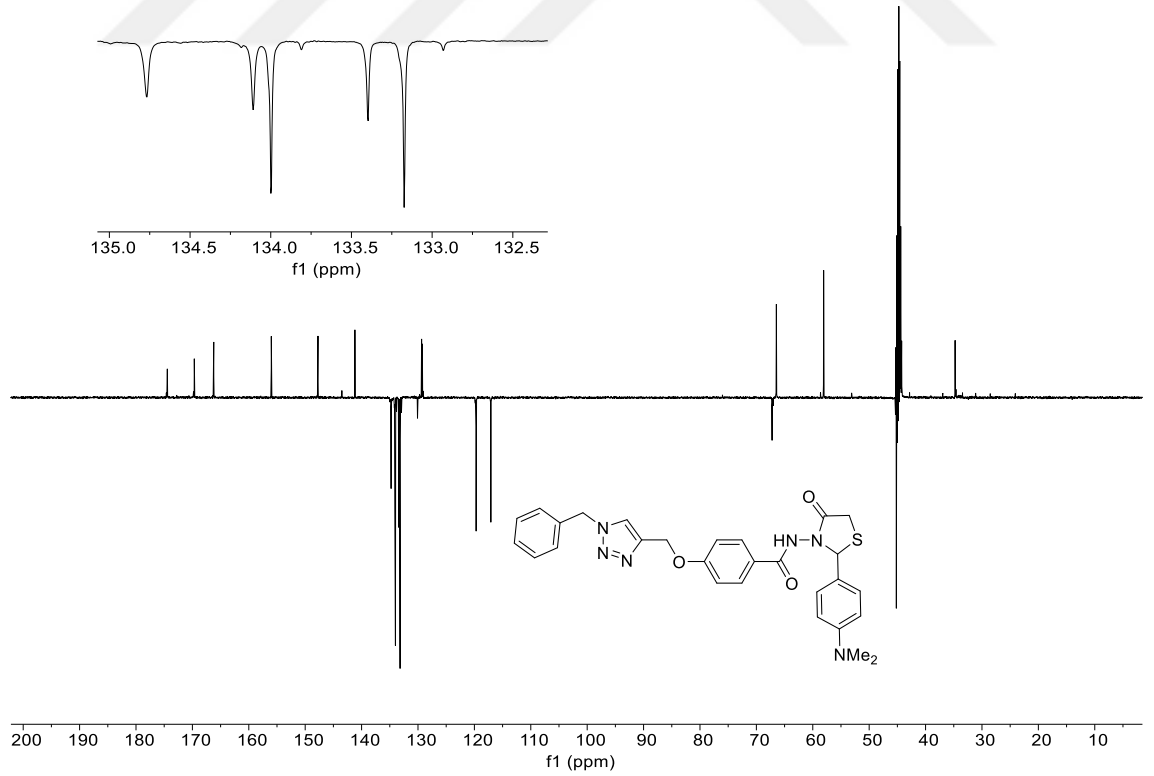


4-((1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-N-(2-(4-N-dimetilaminofenil)-4-okso tiyazolidin-3-il)benzamid. Bu bileşik 3.3.9'da tanımlanan 4-tiyazolidinon bileşiklerinin genel sentez metoduna uygun olarak bileşik **51f** (0.25 g, 0.55 mmol, 1 ekv.) ve tiyoglikolik asit (0.25 mL, 2.5 mmol, 5 ekv.) kullanılarak sentezlendi. Ele geçen ürün **52f** beyaz katı şeklindedir (0.23 g, %79 verim). **E.N.:** 209 °C; **¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 10.49 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 – 7.59 (m, 2H), 7.43 – 7.22 (m, 7H), 7.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.85 (dd, *J* = 16.0, 1.7 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.90 (s, 6H); **¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 174.45, 169.66, 166.22, 156.01, 147.73, 141.19, 134.77, 134.11, 134.00, 129.36, 129.23, 119.69, 117.08, 67.21, 66.45, 58.07, 45.18, 34.76; **FT-IR (cm⁻¹)** 3183, 3132, 3096, 2956, 2160, 1760, 1740, 1680, 1520, 1375, 1250, 1120; **ESI-**

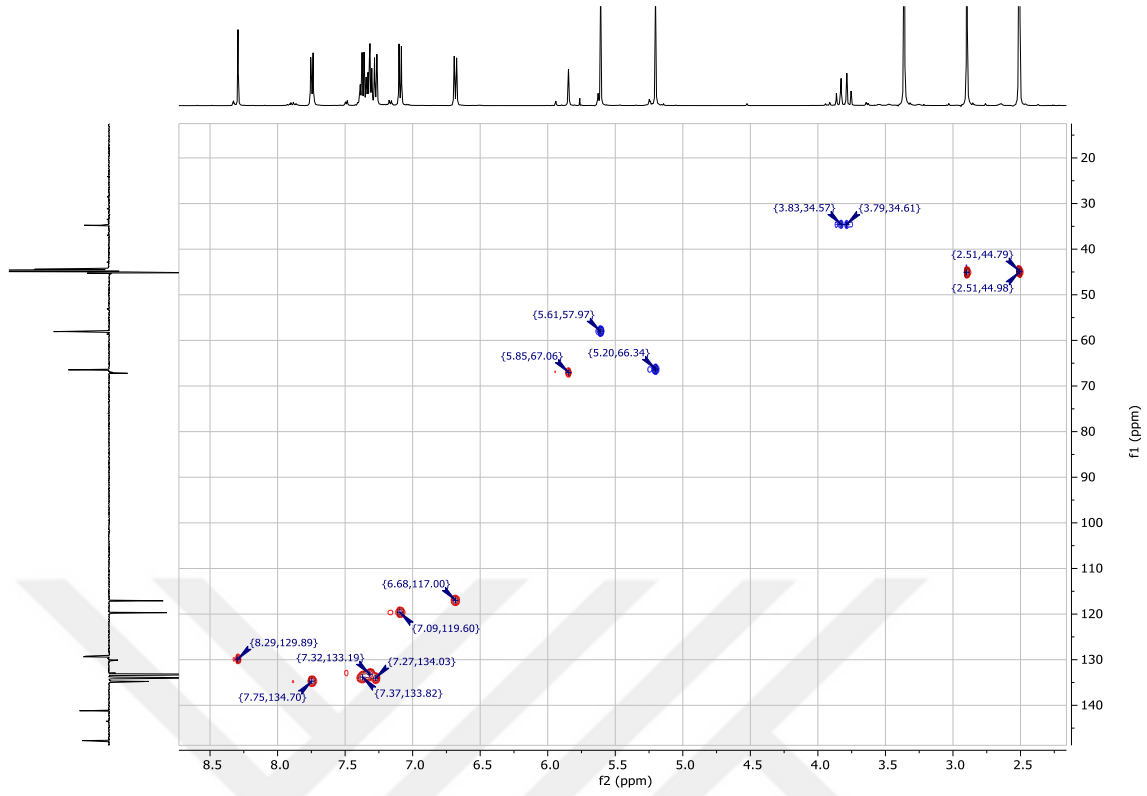
HRMS: m/z Formül: $C_{28}H_{28}O_3N_6S$, Hesaplanan $[M-H]^+$: 527.18653, Bulunan $[M-H]^+$: 527.18829.



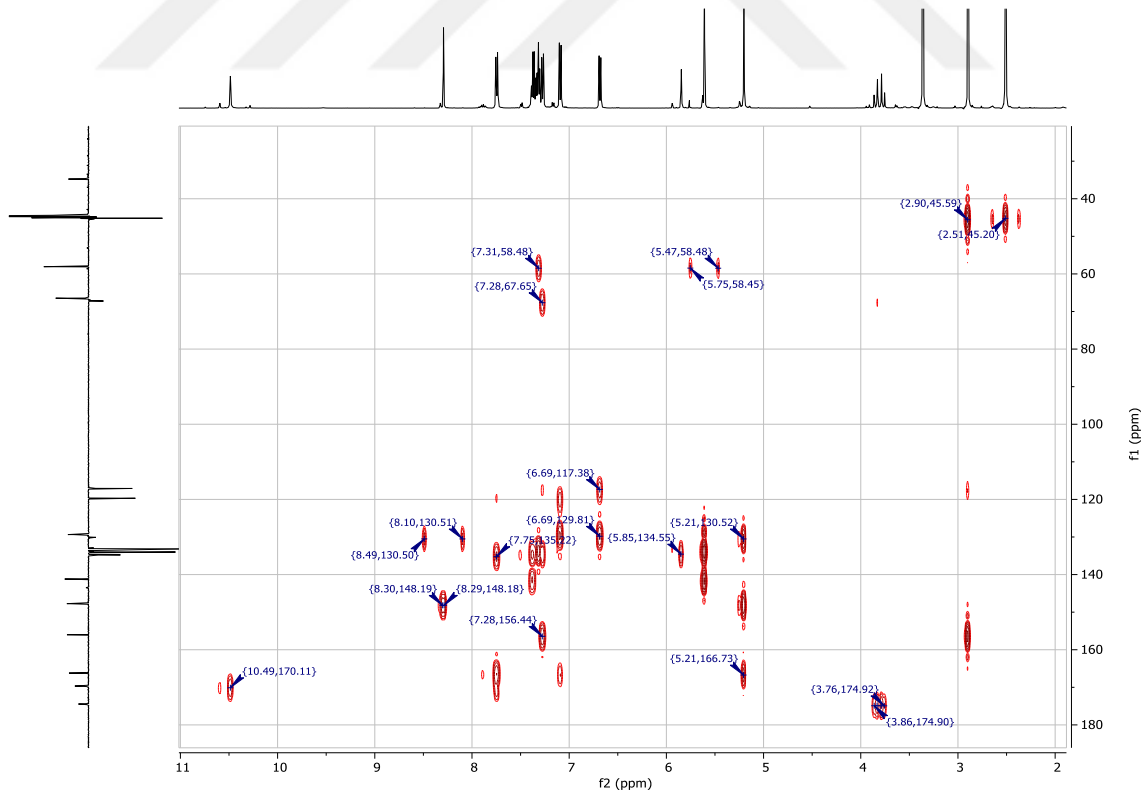
Şekil 4.124: Bileşik 52f'ye ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO- d_6)



Şekil 4.125: Bileşik 52f'ye ait ^{13}C APT NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO- d_6)

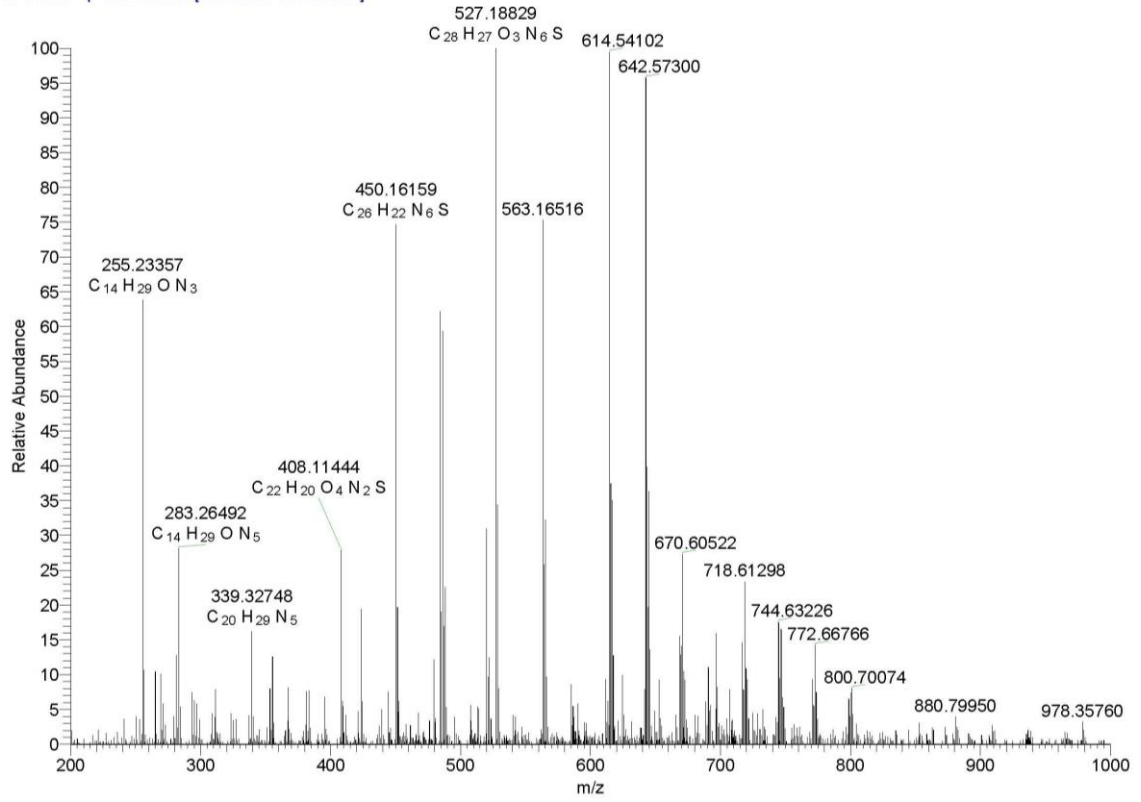


Şekil 4.126: Bileşik 52f'ye ait HSQC Spektrumu

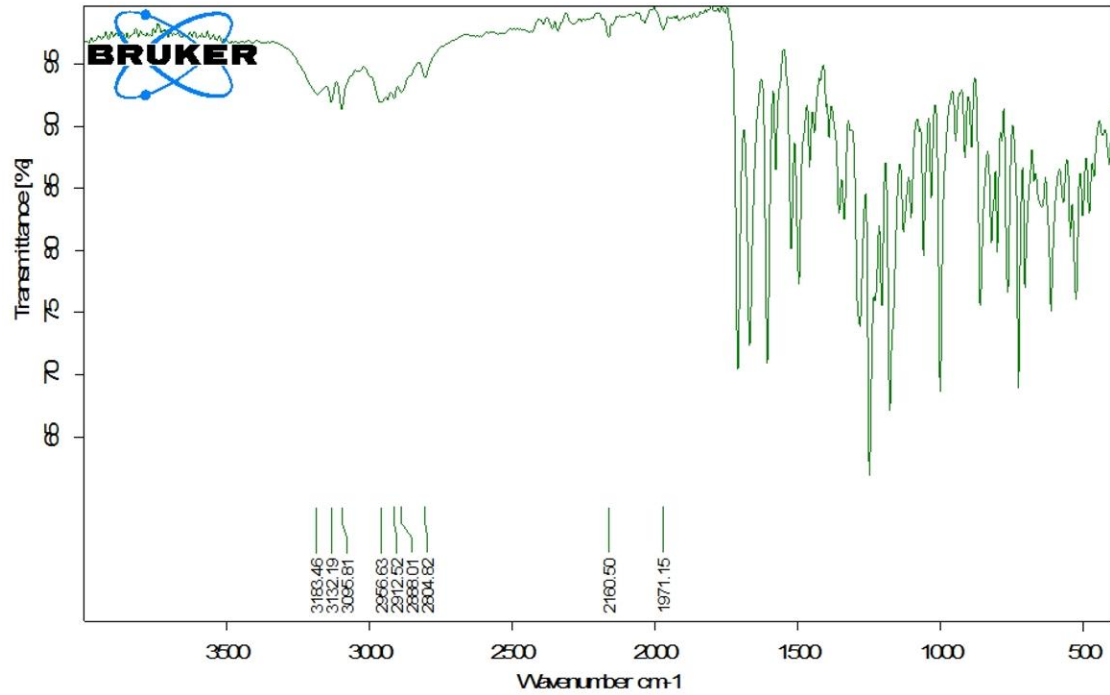


Şekil 4.127: Bileşik 52f'ye ait HMBC Spektrumu

T: FTMS - p ESI Full ms [200.0000-1000.0000]

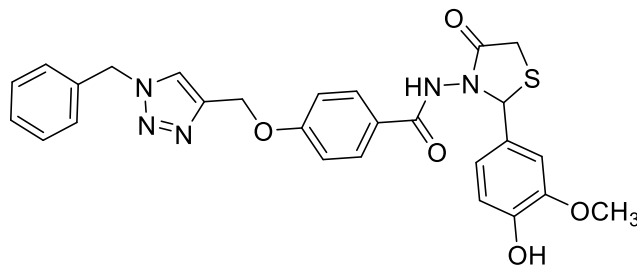


Şekil 4.128: Bileşik 52f'ye ait ESI-HRMS Spektrumu

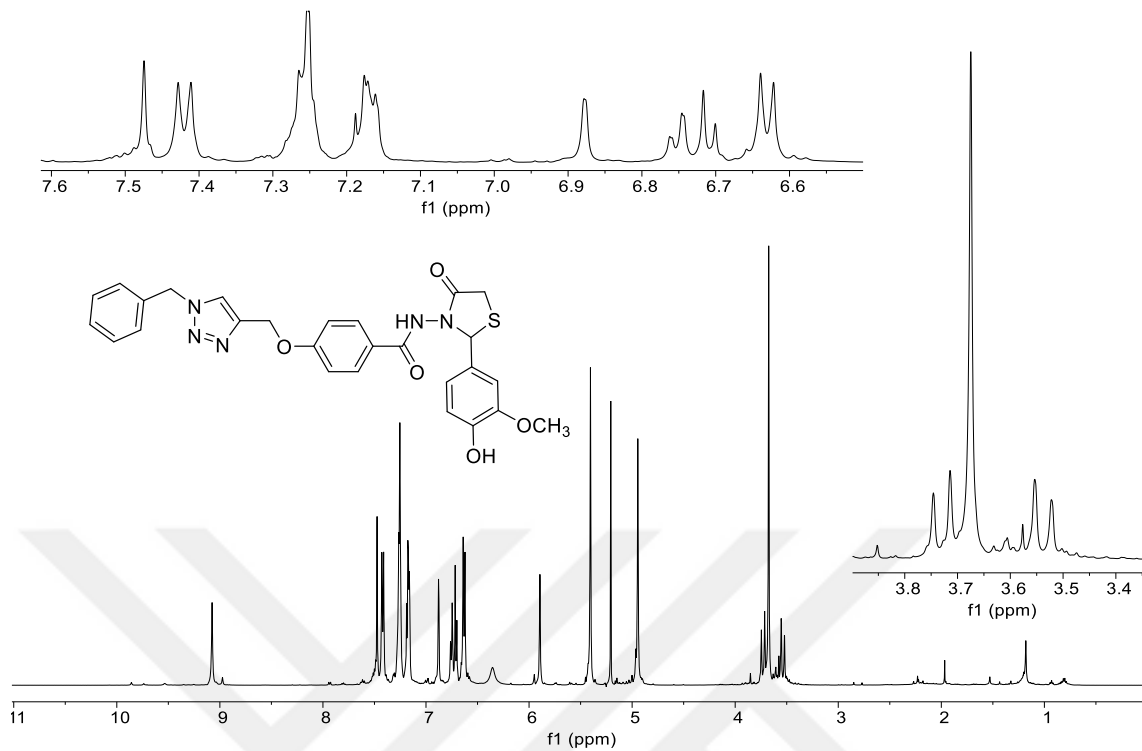


Şekil 4.129: Bileşik 52f'ye ait FT-IR Spektrumu

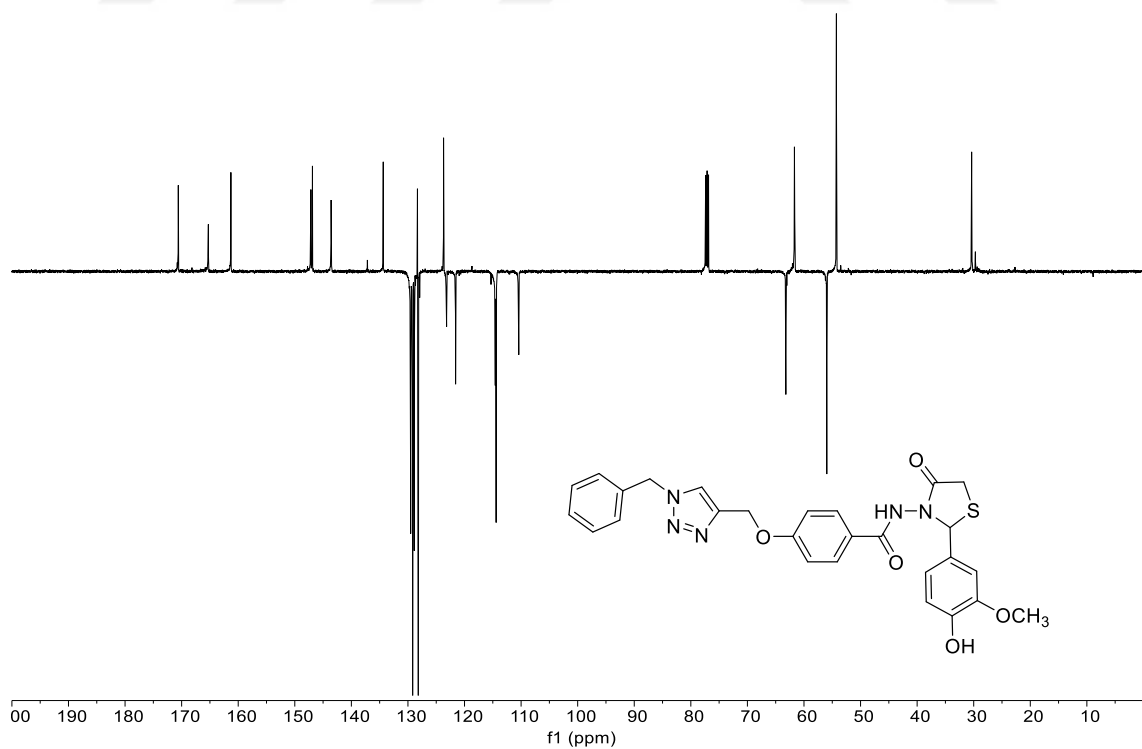
4.1.22. 4-Hidroksi-3-metoksifenil-tiyazolidinon Türevi Bileşik 52g



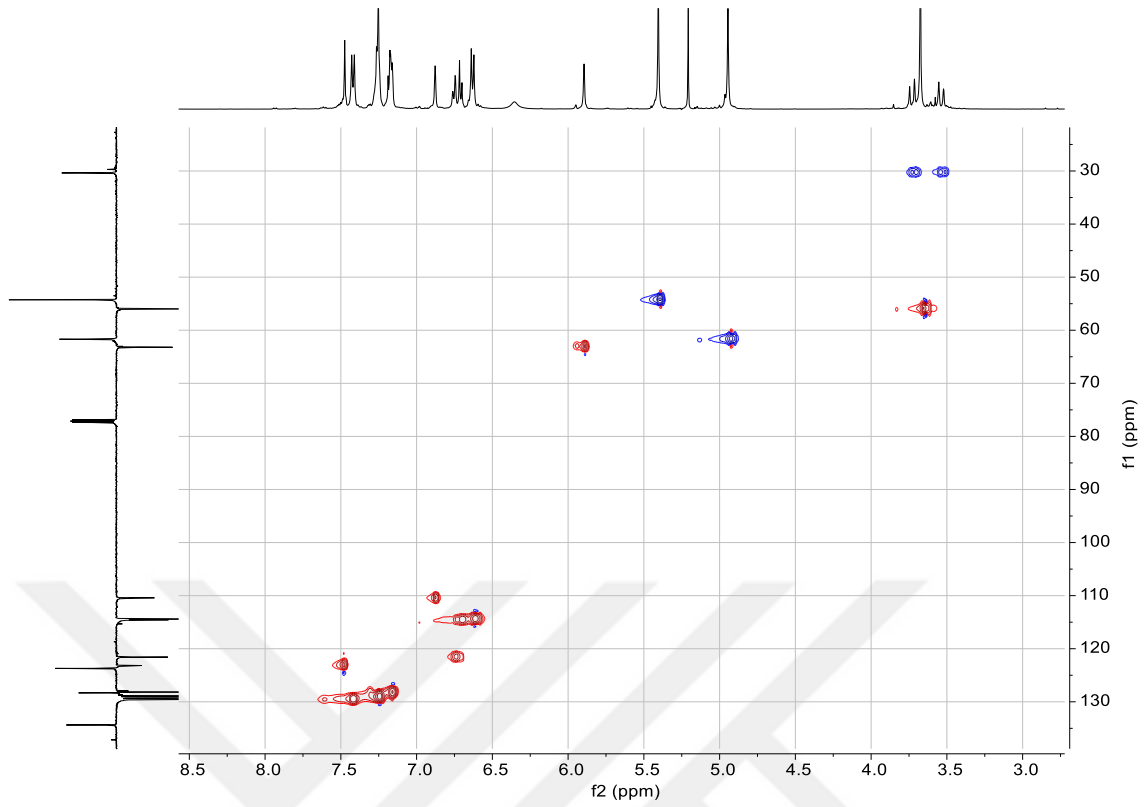
4-((1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-N-(2-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-4-okso-1,2,3,4-tiyazolidin-3-il)benzamid. Bu bileşik 3.3.9’da tanımlanan 4-tiyazolidinon bileşiklerinin genel sentez metoduna uygun olarak bileşik **51g** (0.25 g, 0.45 mmol, 1 ekv.) ve tiyoglikolik asit (0.25 mL, 2.5 mmol, 5 ekv.) kullanılarak sentezlendi. Ele geçen ürün **52g** açık sarı katı şeklindedir (0.22 g, %77 verim). **E.N.:** 187 °C; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.08 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 6.88 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.78 – 6.69 (m, 2H), 6.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.73 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (dd, J = 15.9, 1.8 Hz, 1H); **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 170.59, 165.28, 161.29, 147.16, 146.88, 143.58, 134.37, 129.52, 129.17, 128.88, 128.32, 123.71, 121.58, 114.56, 114.41, 110.41, 63.20, 61.69, 55.97, 54.27, 30.36; **FT-IR (cm⁻¹)** 3200, 2938, 1709, 1660, 1605, 1492, 1467, 1294, 1246, 1176, 1118, 1023; **ESI-HRMS: m/z** Formül: C₂₇H₂₅O₅N₅S, Hesaplanan [M-H]⁺: 530.14982, Bulunan [M-H]⁺: 530.14819.



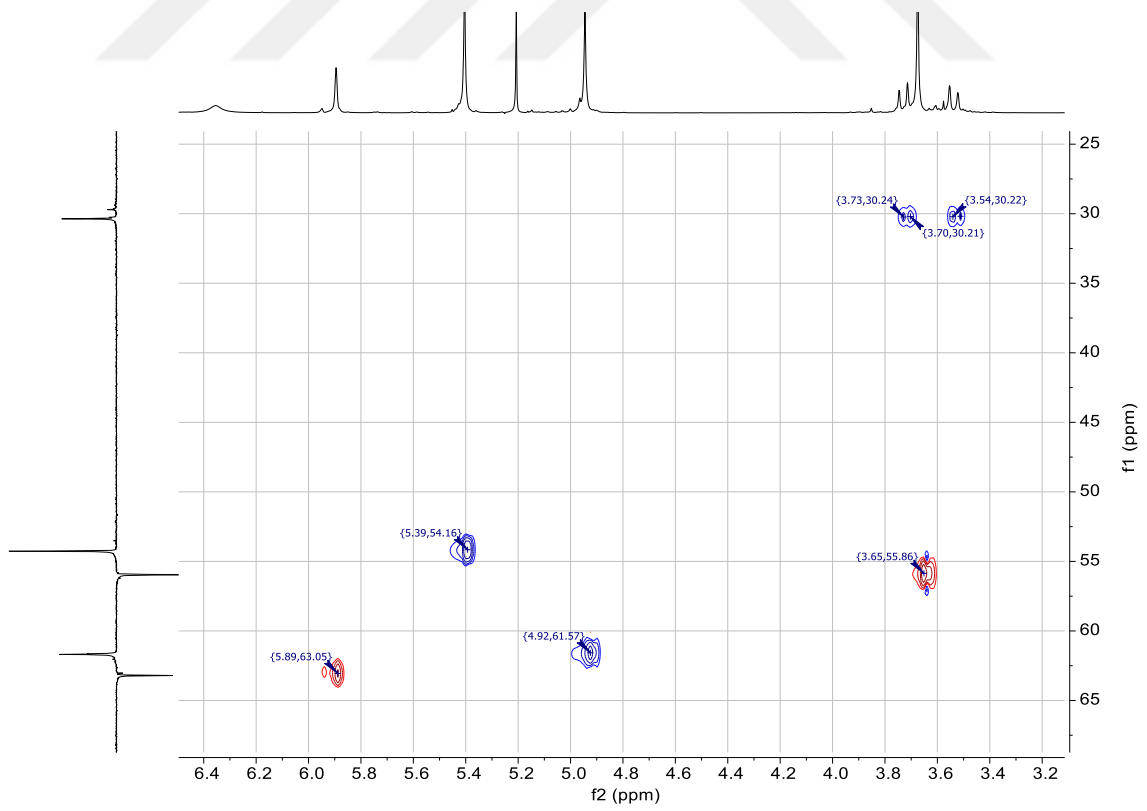
Şekil 4.130: Bileşik 52g'ye ait ¹H NMR Spektrumu (500 MHz, CDCl₃)



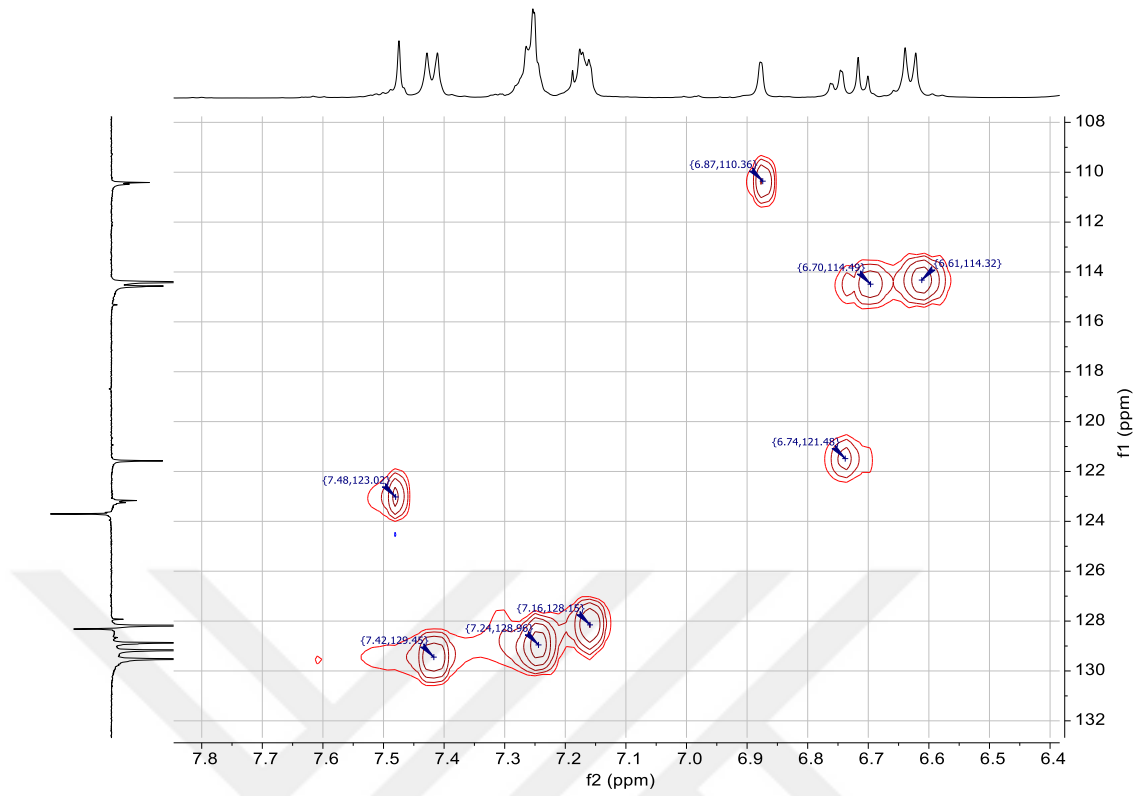
Şekil 4.131: Bileşik 52g'ye ait ¹³C APT NMR Spektrumu (125 MHz, CDCl₃)



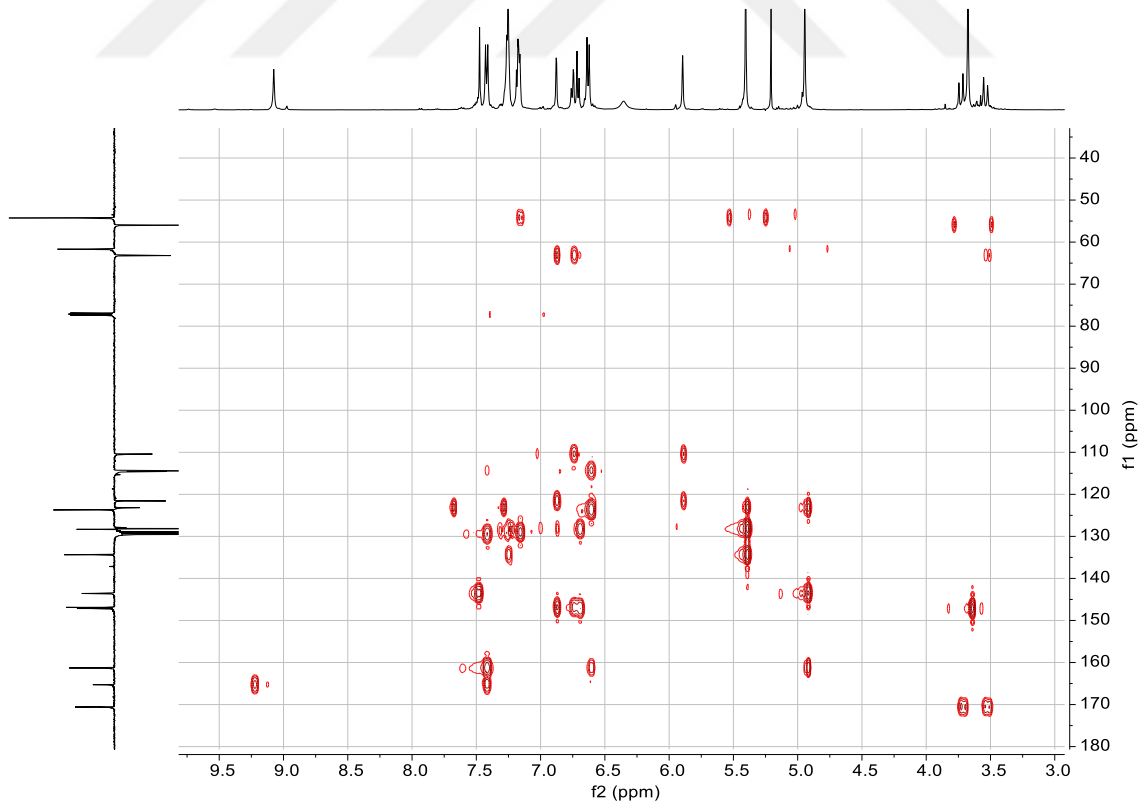
Şekil 4.132: Bileşik 52g'ye ait HSQC NMR Spektrumu



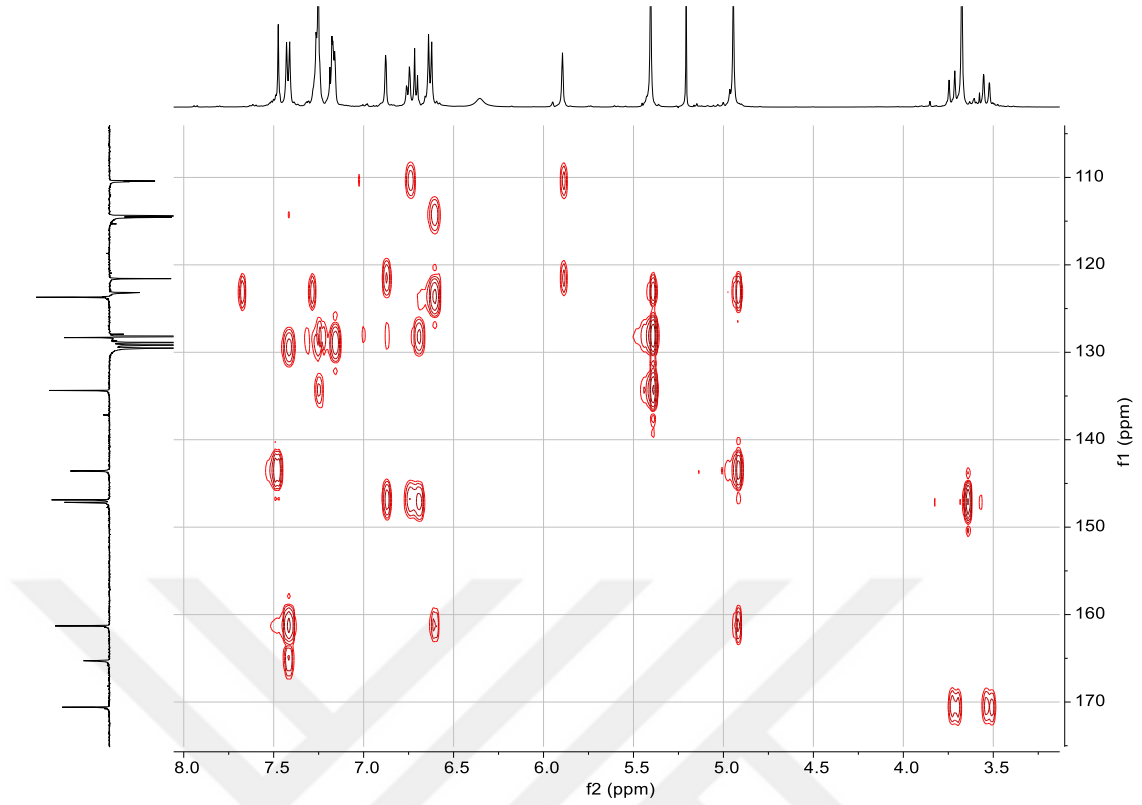
Şekil 4.133: Bileşik 52g'ye it Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu



Şekil 4.134: Bileşik 52g'ye ait Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu

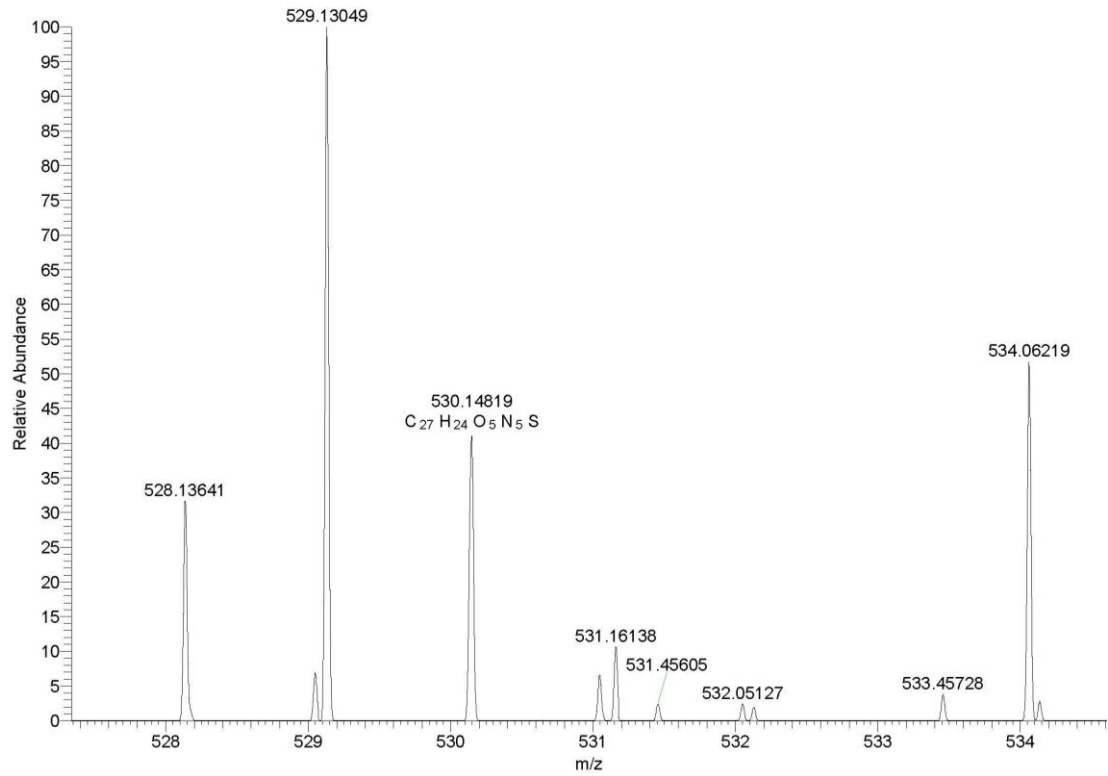


Şekil 4.135: Bileşik 52g'ye ait HMBC NMR Spektrumu

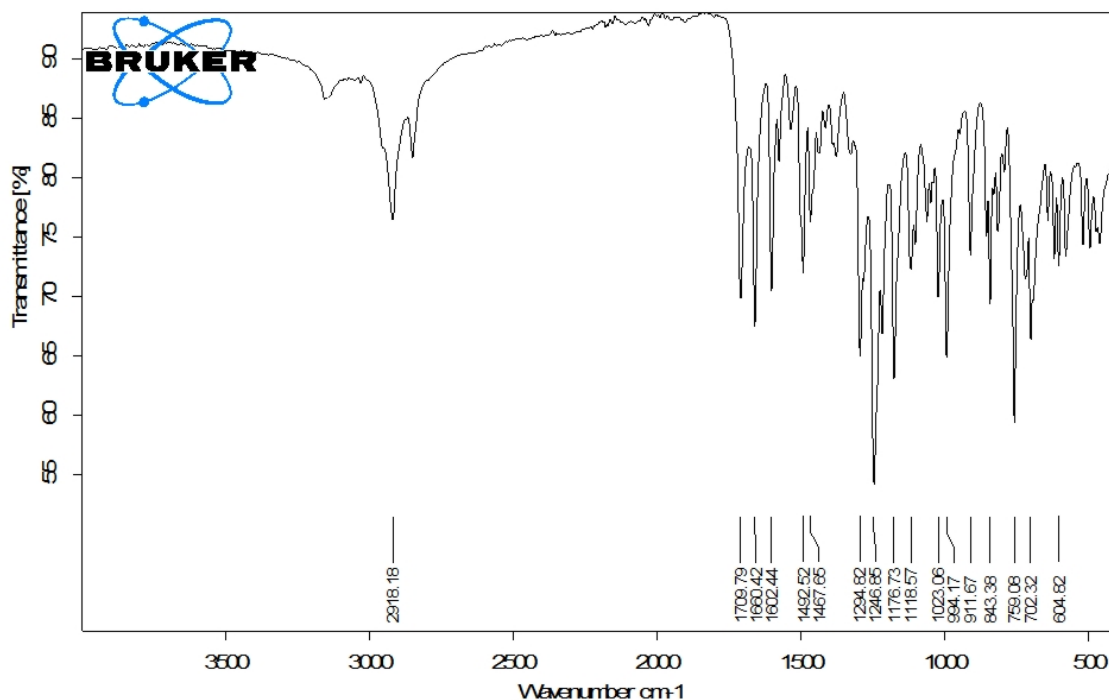


Şekil 4.136: Bileşik 52g'ye ait Geniştirilmiş HMBC NMR Spektrumu

T: FTMS - p ESI Full ms [200.0000-1000.0000]

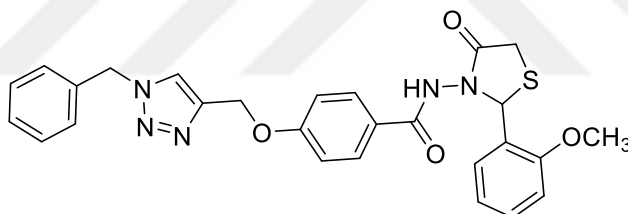


Şekil 4.137: Bileşik 52g'ye ait ESI-HRMS Spektrumu



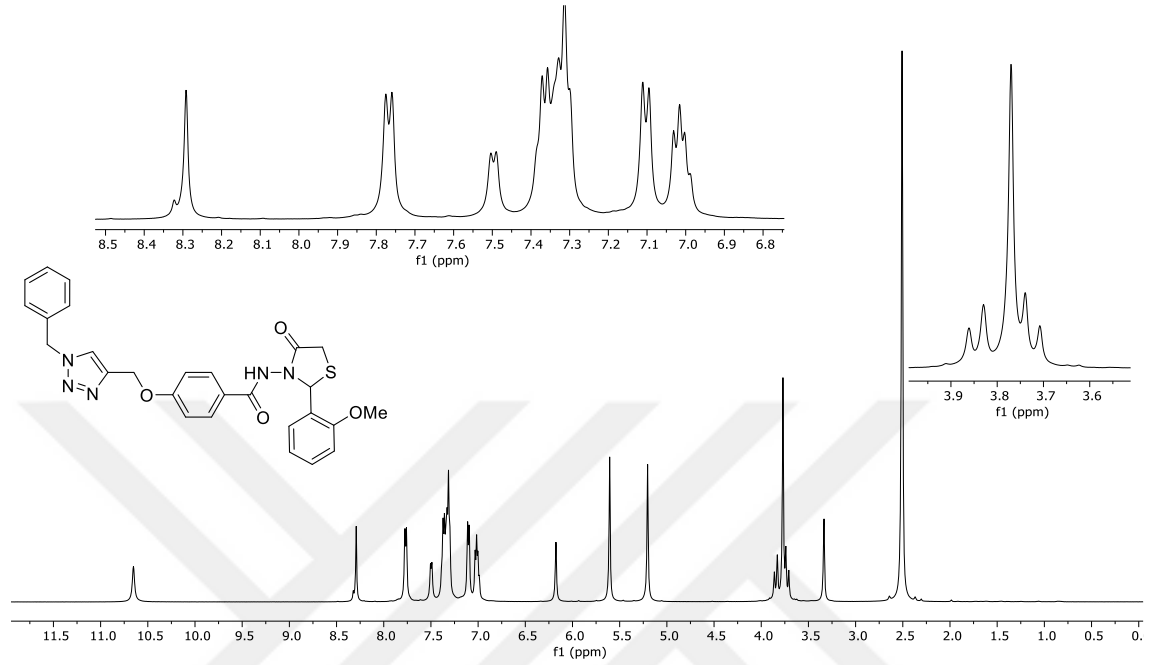
Şekil 4.138: Bileşik 52g'ye ait ESI-HRMS Spektrumu

4.1.23. 2-Metoksifenil-tiyazolidinon Türevi Bileşik 52h

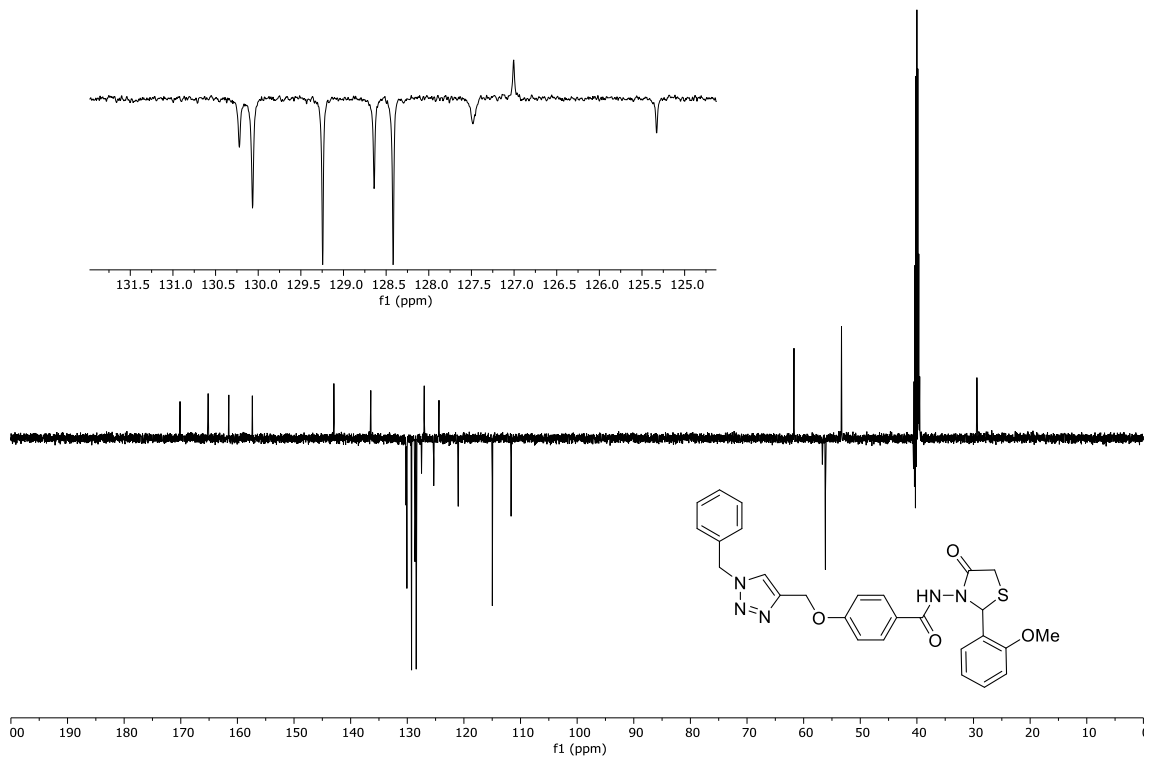


4-((1-Benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-*N*-(2-(2-metoksifenil)-4-oksothiazolidin-3-il)benzamid. Bu bileşik 3.3.9'da tanımlanan 4-tiyazolidinon bileşiklerinin genel sentez metoduna uygun olarak bileşik **51h** (0.25 g, 0.56 mmol, 1 ekv.) ve tiyoglikolik asit (0.25 mL, 2.5 mmol, 5 ekv.) kullanılarak sentezlendi. Ele geçen ürün **52h** beyaz katı şeklindedir (0.24 g, %84 verim). **E.N.:** 217 °C; **¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 10.66 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.55 – 7.46 (m, 1H), 7.48 – 7.19 (m, 6H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.09 – 6.95 (m, 2H), 6.26 – 6.07 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.85 (dd, *J* = 15.8, 1.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H); **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 170.13, 165.17, 161.52, 157.36, 142.96, 136.44, 130.22, 130.07, 129.24, 128.64, 128.42, 127.00, 125.33, 124.40, 121.00, 114.98, 111.67, 61.71, 56.16, 53.31, 29.40; **FT-IR (cm⁻¹)** 3159, 3139, 2941, 2838, 1743, 1695, 1625, 1502, 1460, 1375, 1250, 1100; **ESI-HRMS:** *m/z* Formül:

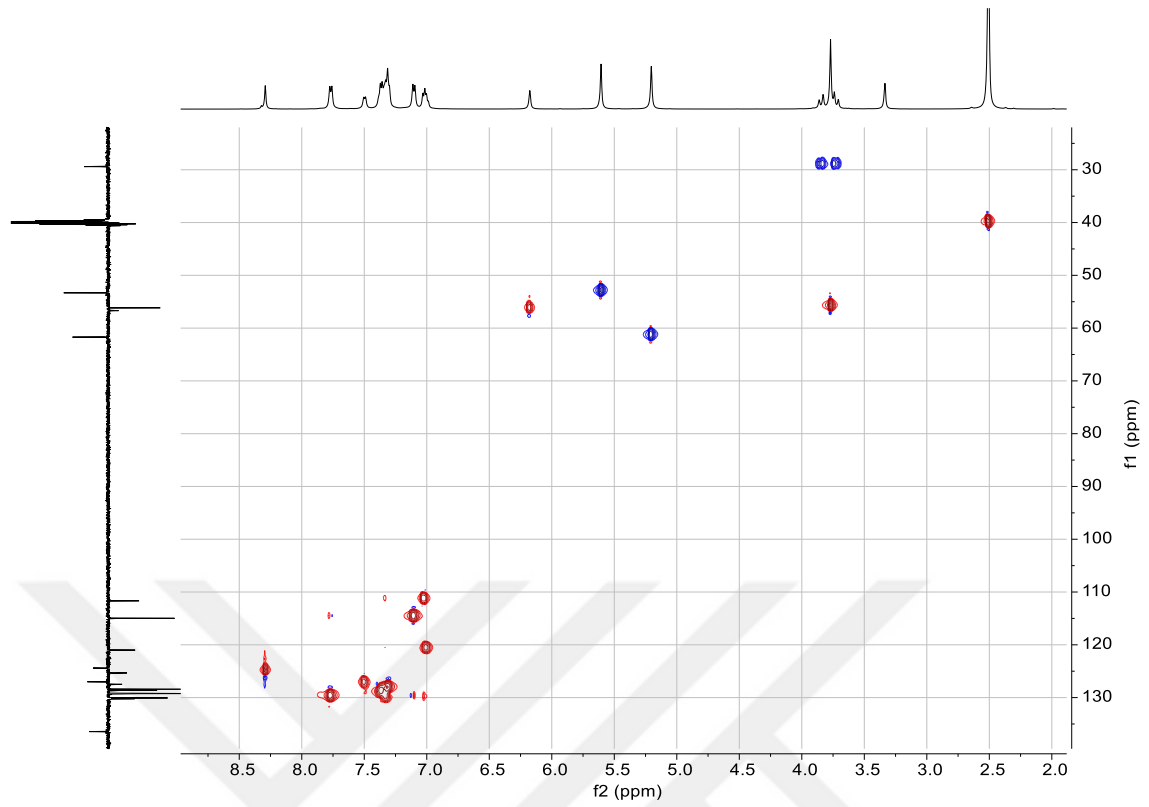
$C_{27}H_{25}O_4N_5S$, Hesaplanan $[M-H]^+$: 514.15490, Bulunan $[M-H]^+$: 514.15649,
Hesaplanan $[M+Na]^+$: 538.15249, Bulunan $[M+Na]^+$: 538.15247.



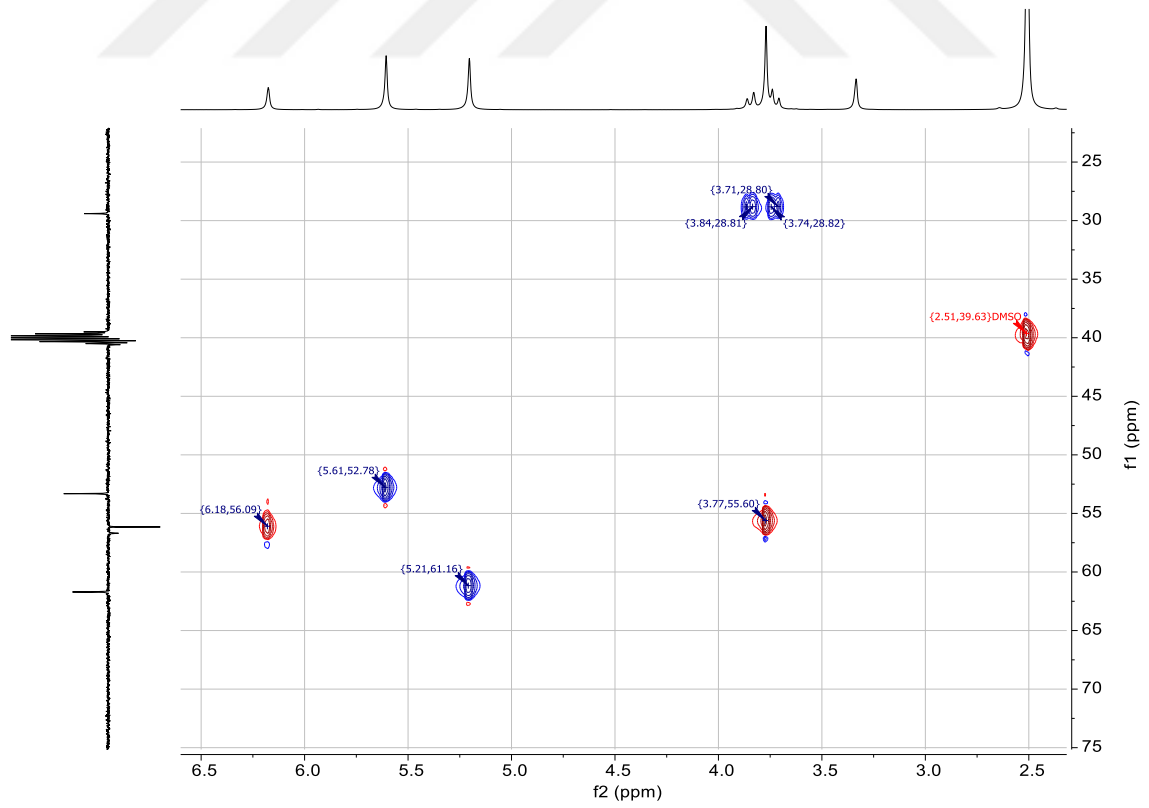
Şekil 4.139: Bileşik 52h'ye ait ^1H NMR Spektrumu (500 MHz, $DMSO-d_6$)



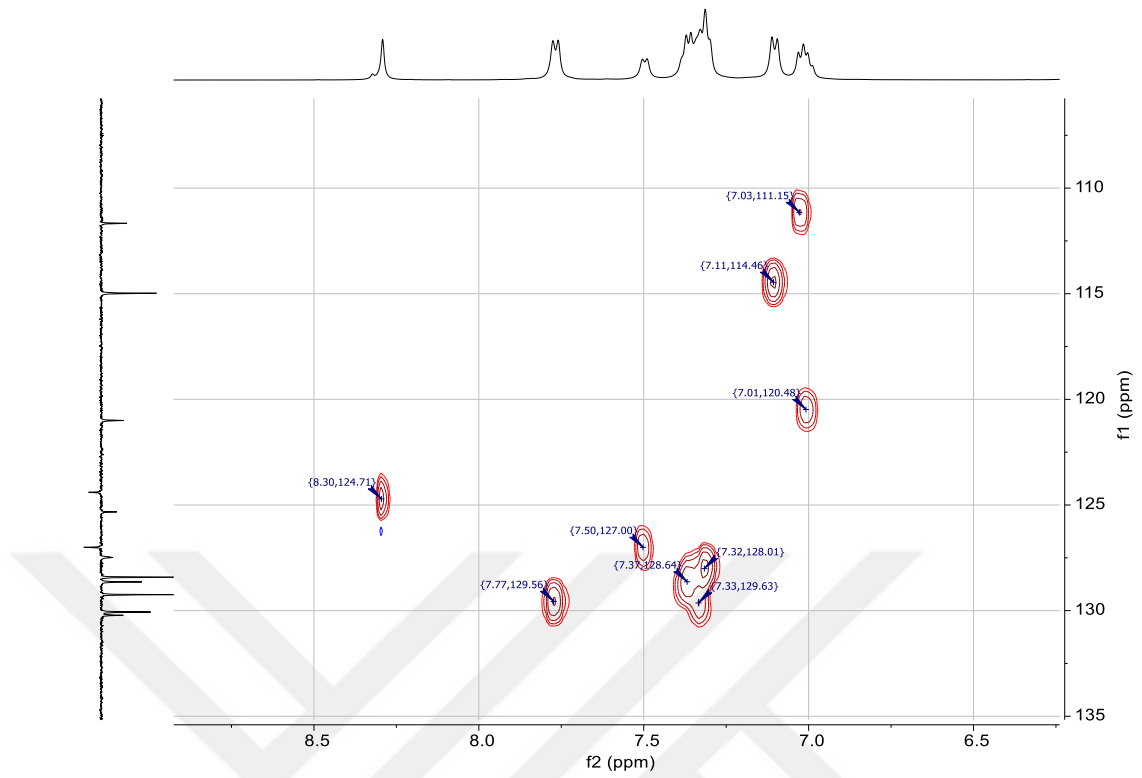
Şekil 4.140: Bileşik 52h'ye ait ^{13}C -APT NMR Spektrumu (125 MHz, $DMSO-d_6$)



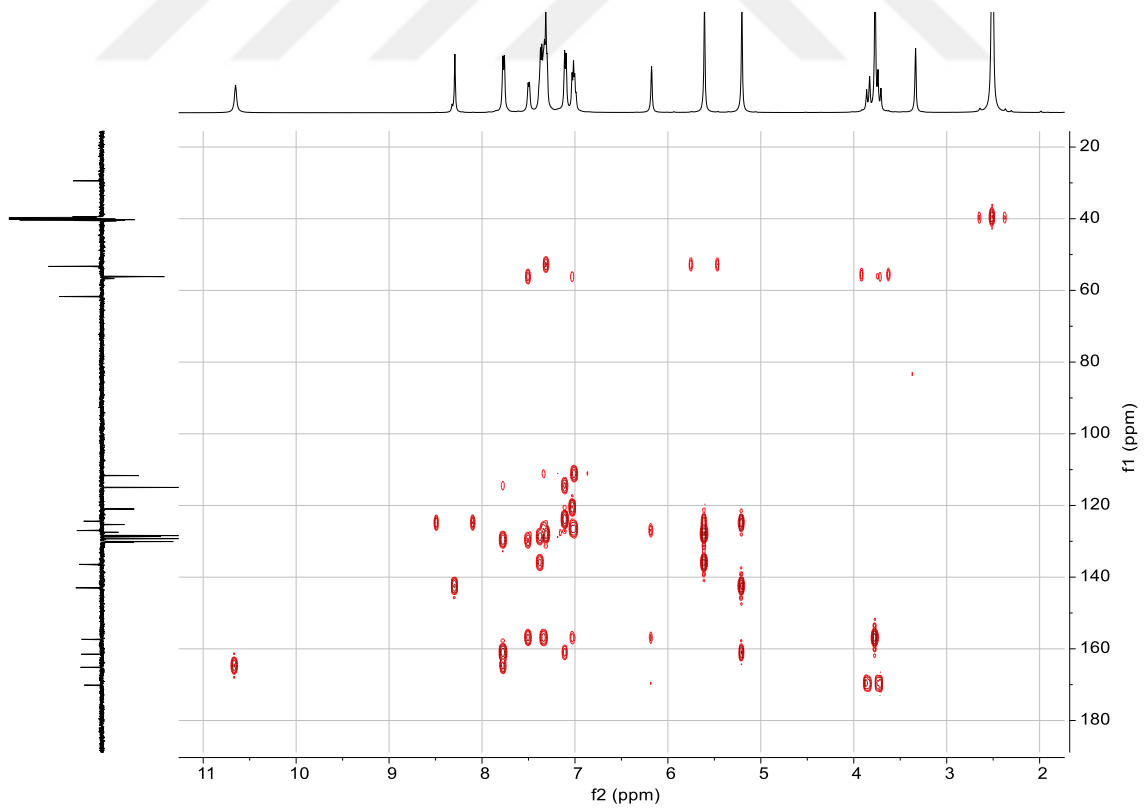
Şekil 4.141: Bileşik 52h'ye ait HSQC NMR Spektrumu



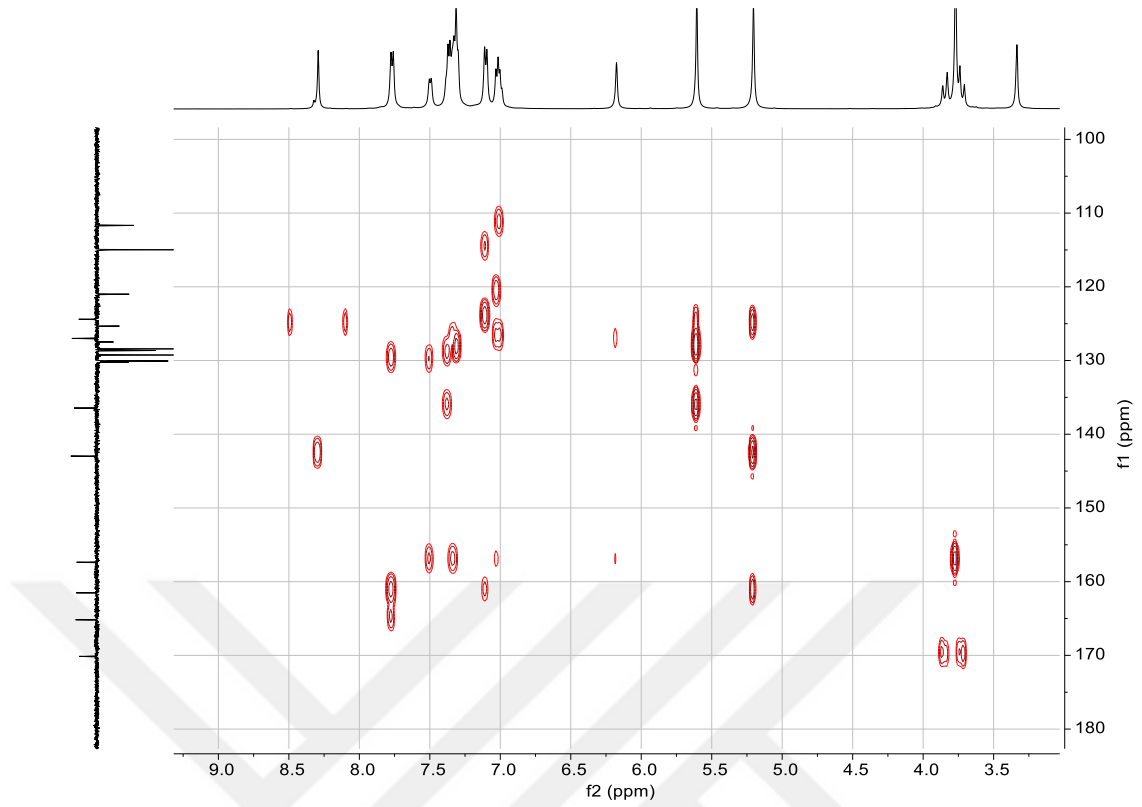
Şekil 4.142: Bileşik 52h'ye ait Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu



Şekil 4.143: Bileşik 52h'ye ait Genişletilmiş HSQC NMR Spektrumu

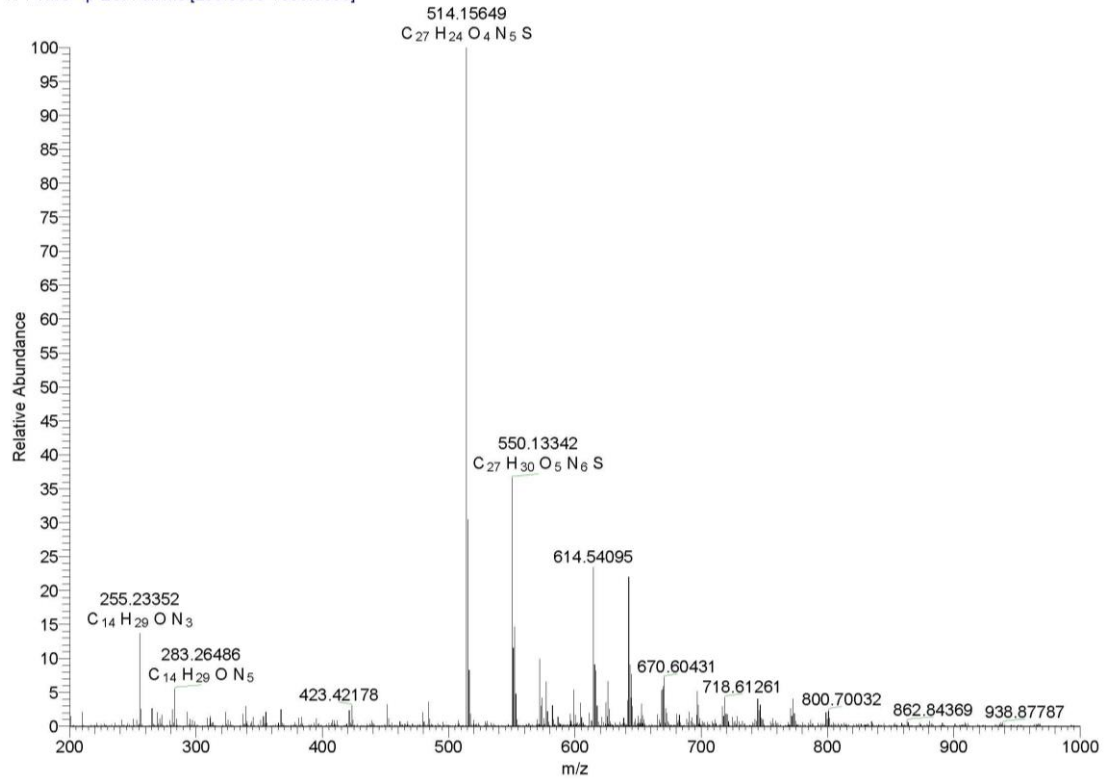


Şekil 4.144: Bileşik 52h'ye ait HMBC NMR Spektrumu

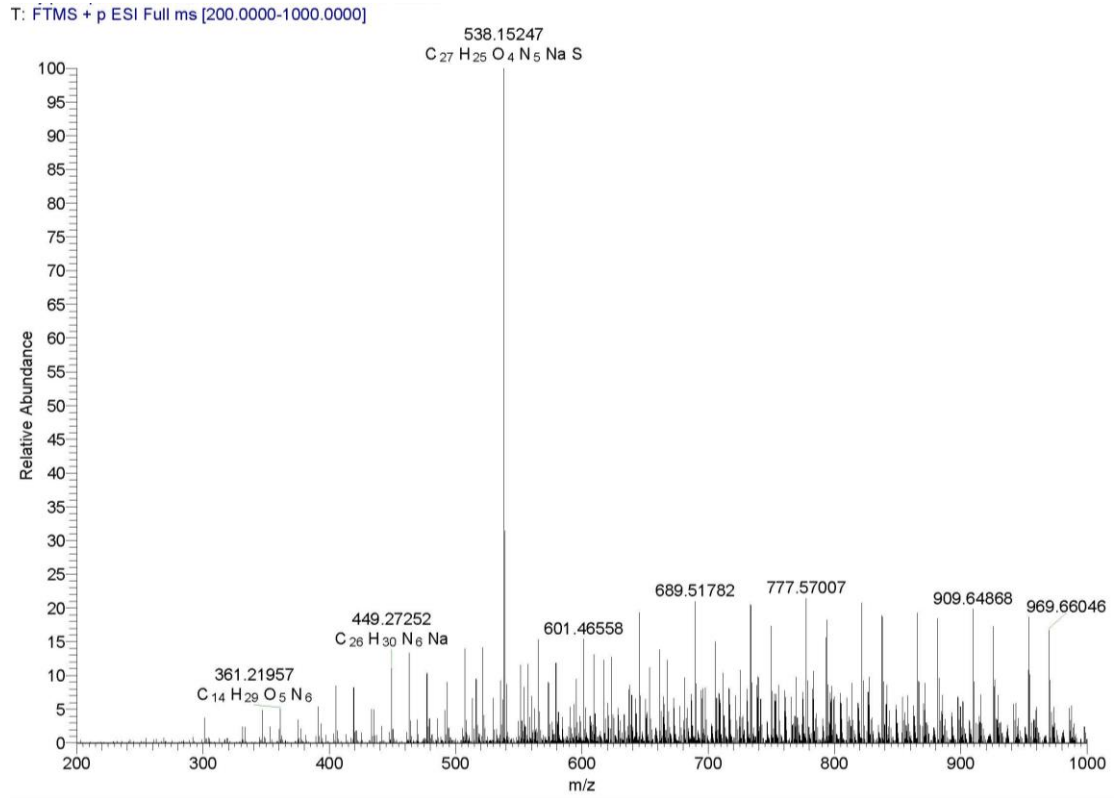


Şekil 4.145: Bileşik 52h'ye ait Genişletilmiş HMBC NMR Spektrumu

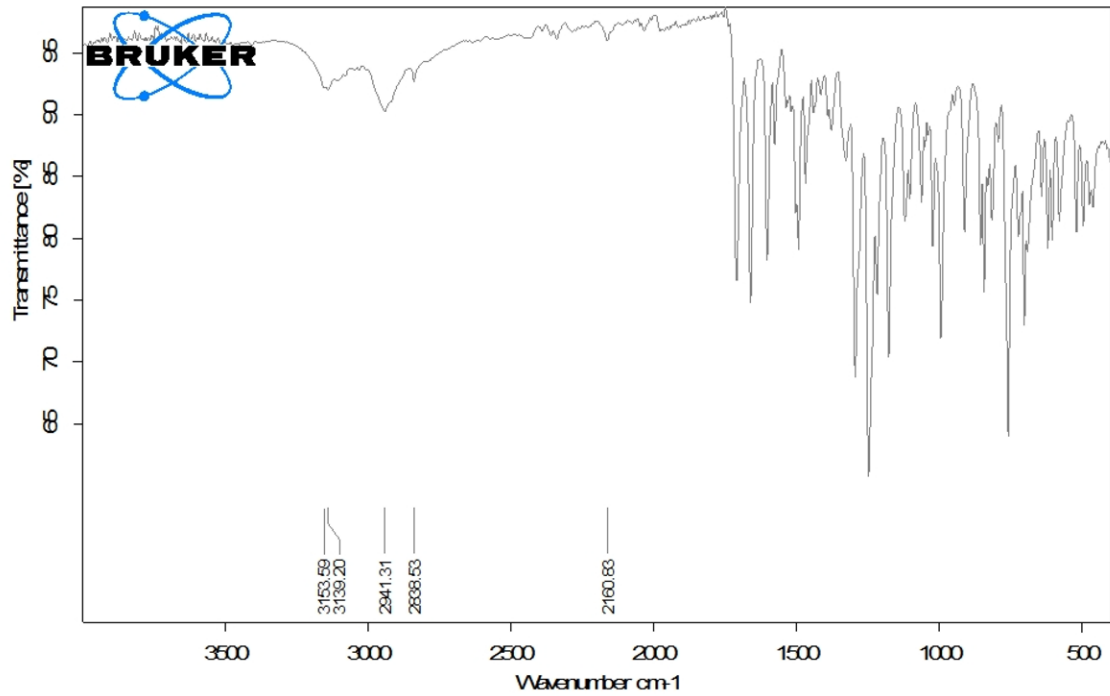
T: FTMS - p ESI Full ms [200.0000-1000.0000]



Şekil 4.146: Bileşik 52h'ye ait ESI-HRMS Spektrumu (negatif)



Şekil 4.147: Bileşik 52h'ye ait ESI-HRMS Spektrumu (pozitif)

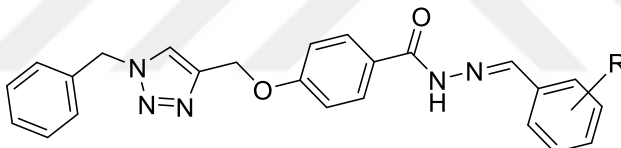


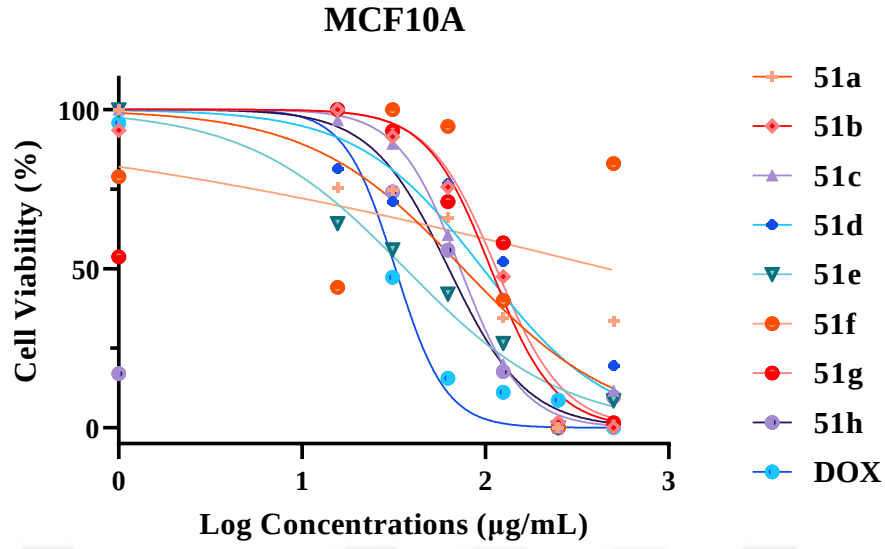
Şekil 4.148: Bileşik 52h'ye ait FT-IR Spektrumu

4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmalarından Elde Edilen Bulgular

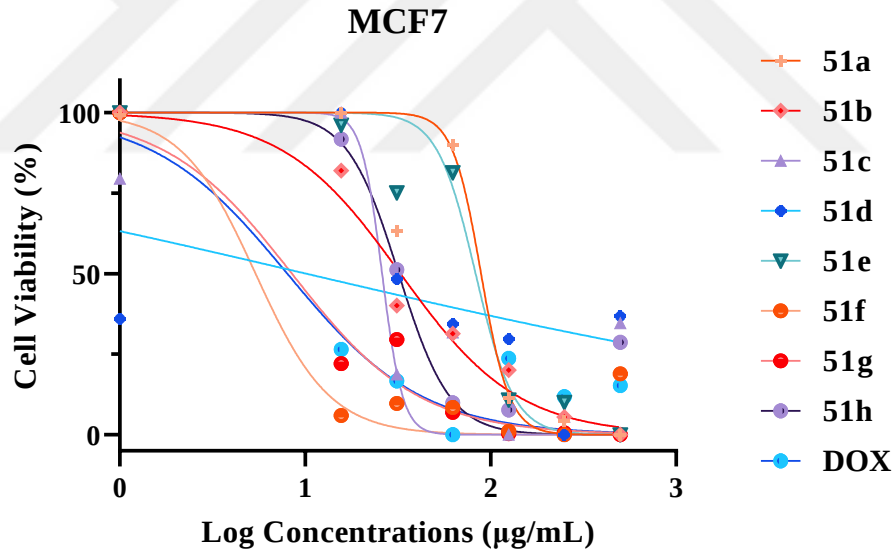
Tez çalışması kapsamında sentezlenen arilidenhidrazid türevleri (**51a-h**) ve 4-tiyazolidinon türevlerinin (**52a-h**) insan sağlıklı meme epitel hücreleri (MCF10A) ve meme kanseri hücreleri (MCF7) üzerindeki sitotoksik etkileri incelendi. Bileşiklerin 5 farklı konsantrasyonda hücrelerin canlılığı üzerine etkileri 3 tekrarlı deneyler ile tespit edilerek maksimum yarı inhibisyon konsantrasyonları (IC_{50}) belirlendi ve buna bağlı olarak inhibisyon grafikleri hazırlandı. Arilidenhidrazid **51(a-h)** bileşiklerinin MCF10A ve MCF7 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerine bağlı IC_{50} değerleri Tablo 4.1’de verilmiştir. Elde edilen sonuçlar standart antikanser ilaç doksorubisine göre değerlendirildi. Arilidenhidrazid **51(a-h)** bileşiklerinin hücre canlılığı üzerinde gösterdiği inhibisyon etkisine ait grafikler MCF10A ve MCF7 hücre hatları için sırasıyla Şekil 4.148 ve 4.149’da görülmektedir.

Tablo 4.1: **51(a-h)** Bileşiklerinin MCF10A ve MCF7 hücrelerinin canlılığı üzerindeki sitotoksik etkilerine ait IC_{50} değerleri

			
R	Arilidenhidrazid türevleri	MCF10A IC_{50} (μ M)	MCF7 IC_{50} (μ M)
H	51a	75,76 $\pm$ 0,60	88,81 $\pm$ 0,67
4-Cl	51b	107,00 $\pm$ 0,23	32,64 $\pm$ 0,73
4-Me	51c	72,95 $\pm$ 0,34	25,99 $\pm$ 0,66
4-OMe	51d	96,88 $\pm$ 0,48	10,10 $\pm$ 0,60
4-NO ₂	51e	36,62 $\pm$ 0,78	82,98 $\pm$ 0,23
4-NMe ₂	51f	5,179 $\pm$ 0,36	5,40 $\pm$ 0,34
4-OH-3-OMe	51g	114,80 $\pm$ 0,44	8,48 $\pm$ 0,48
2-OMe	51h	39,81 $\pm$ 0,34	31,93 $\pm$ 0,79
	DOX	32,32 $\pm$ 0,38	8,01 $\pm$ 0,33



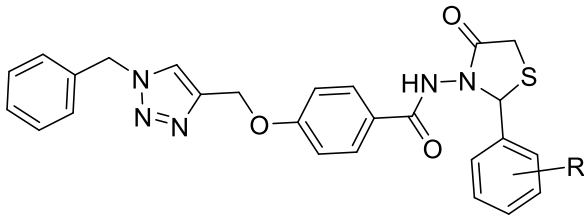
Şekil 4.149: 51(a-h) Bileşiklerinin MCF10A hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri

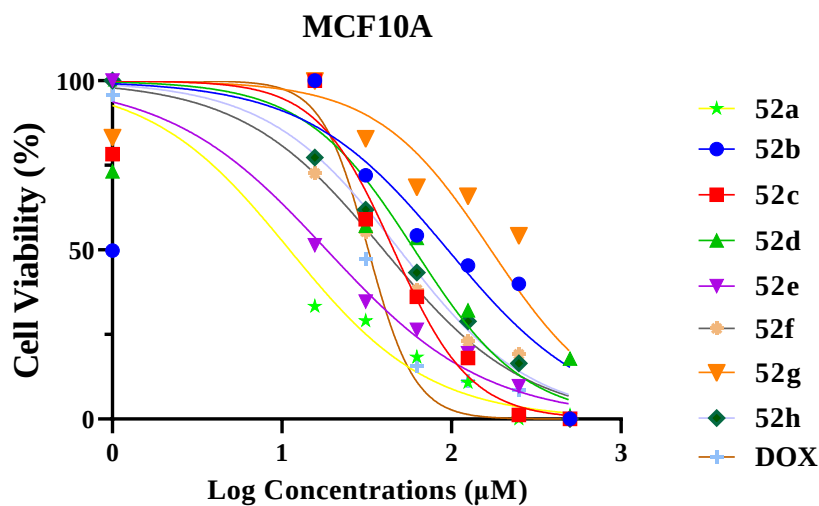


Şekil 4.150: 51(a-h) Bileşiklerinin MCF7 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri

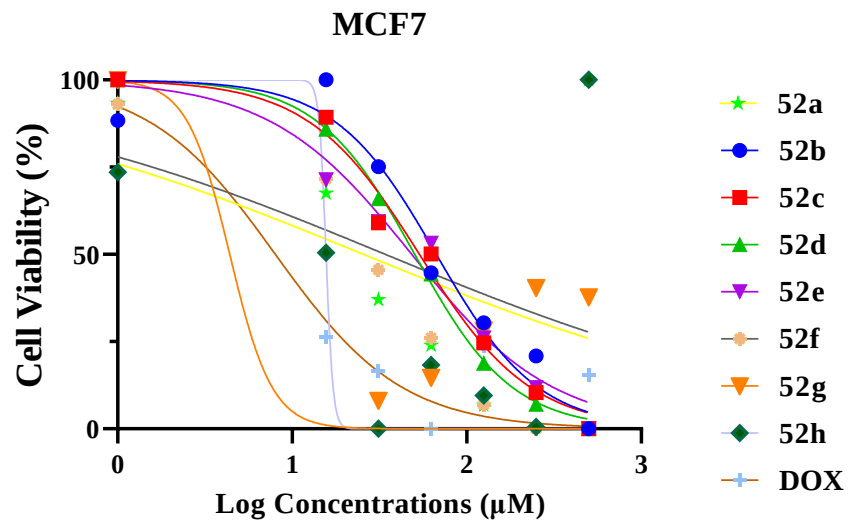
4-Tiyazolidinon **52(a-h)** bileşiklerinin MCF10A ve MCF7 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerine bağlı IC_{50} değerleri Tablo 4.2’de verilmiştir. Elde edilen sonuçlar standart antikanser ilaç doksorubisine göre değerlendirildi. 4-Tiyazolidinon **52(a-h)** bileşiklerinin hücre canlılığı üzerinde gösterdiği inhibisyon etkisine ait grafikler MCF10A ve MCF7 hücre hatları için sırasıyla Şekil 4.150 ve 4.151’de görülmektedir.

Tablo 4.2: 52(a-h) Bileşiklerinin MCF10A ve MCF7 hücrelerinin canlılığı üzerindeki sitotoksik etkilerine ait IC₅₀ değerleri

				
R	4-Tiyazolidinon türevleri	MCF10A IC ₅₀ (μM)	MCF7 IC ₅₀ (μM)	
H	52a	11,09 ± 0,96	88,81 ± 0,12	
4-Cl	52b	95,30 ± 0,15	66,94 ± 0,72	
4-Me	52c	45,58 ± 0,83	53,59 ± 0,64	
4-OMe	52d	60,60 ± 0,01	50,36 ± 0,98	
4-NO ₂	52e	18,34 ± 0,96	48,38 ± 0,96	
4-NMe ₂	52f	39,79 ± 0,06	34,19 ± 0,12	
4-OH-3-OMe	52g	170,60 ± 0,22	4,387 ± 0,29	
2-OMe	52h	49,37 ± 0,97	15,64 ± 0,17	
	DOX	32,32 ± 0,38	8,01 ± 0,33	



Şekil 4.151: 52(a-h) Bileşiklerinin MCF10A hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri

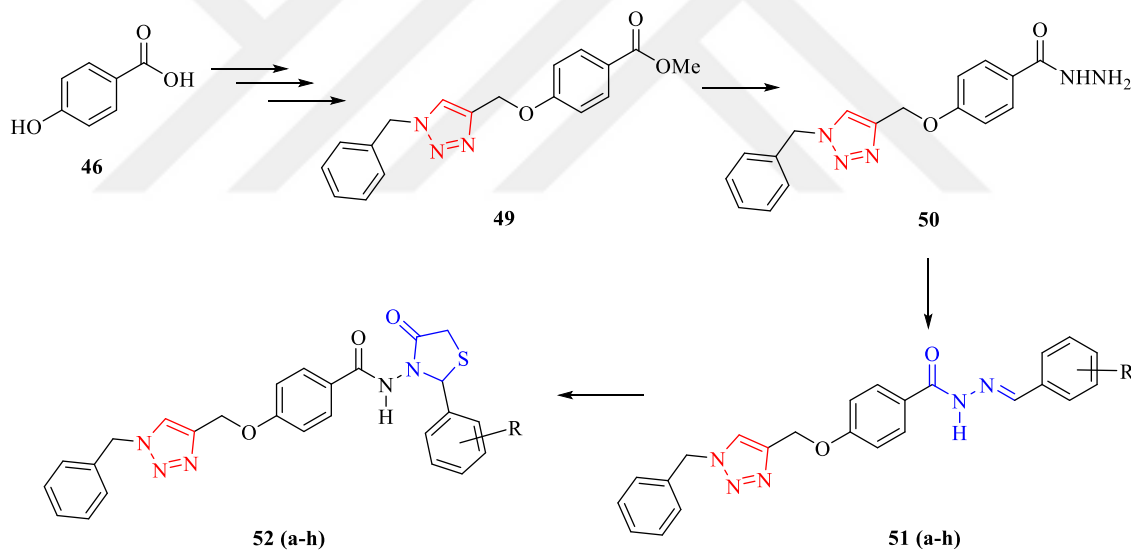


Şekil 4.152: 52(a-h) Bileşiklerinin MCF7 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. Sentez Çalışmaları ve Yapı Tayini

Bu tez çalışması kapsamında 4-hidroksibenzoik asitten hareketle sentezlenen orijinal hidrazid bileşiği **50** üzerinden 8 farklı aldehit kullanılarak hidrazid hidrazon (arilidenhidrazid) yapısında 8 yeni bileşik (**51a-h**) sentezlendi. Çalışmada kullanılan aldehit bileşikleri benzaldehit, 4-klorobenzaldehit, 4-metilbenzaldehyt, 4-metoksibenzaldehit, 4-nitrobenzaldehyt, 4-dimetilaminobenzaldehit, vanilin ve 2-metoksibenzaldehit şeklindedir. Sentezlenen arilidenhidrazid bileşiklerindeki imin grupları tiyoglikolik asit ile yüksek sıcaklıkta 4-tiyazolidinon halkasına dönüştürülerek 8 adet de yeni 4-tiyazolidinon türevi (**52a-h**) bileşik sentezlendi. Tez çalışması kapsamında ester (**49**) ve hidrazid (**50**) bileşikleri ile birlikte toplamda 18 adet yeni bileşik sentezlendi (Şema 15).



R: *a* = H, *b* = 4-Cl, *c* = 4-Me, *d* = 4-OMe, *e* = 4-NO₂, *f* = 4-NMe₂, *g* = 4-OH-3-OMe, *h* = 2-OMe

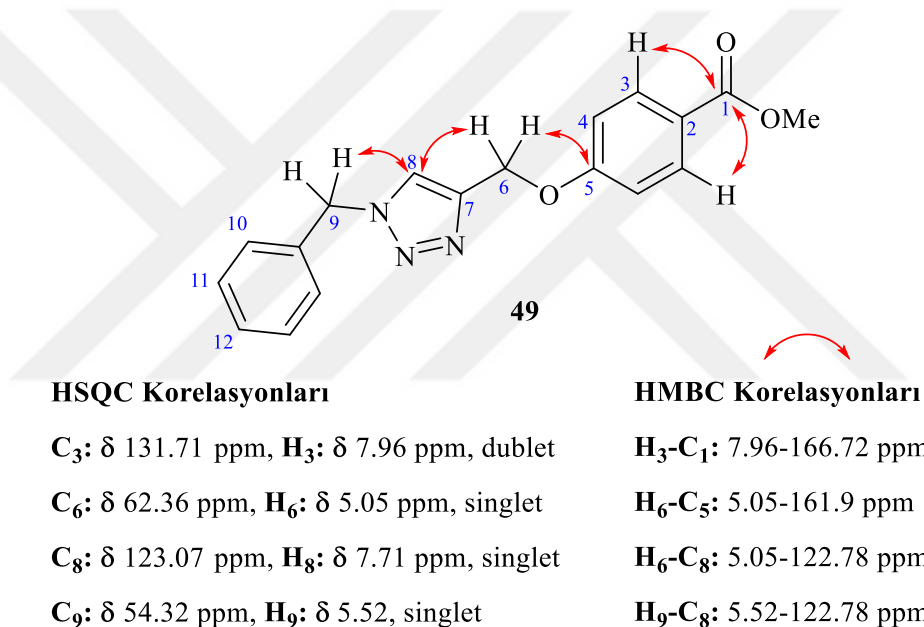
Şema 15

5.1.1. NMR Analizleri

Şema 15 de gösterilen **49** numaralı bileşik benzil azid ve metil parabenin propargil eter türevi üzerinden klik reaksiyonu ile edildi. Bileşiklerin ¹H ve ¹³C APT NMR spektrumlarında bileşiğin yapısında bulunan bütün karbon ve hidrojen atomlarını belirlemek mümkün olmadığından iki boyutlu HSQC ve HMBC NMR analizleri yapıldı. Sadece **52d** numaralı bileşik için NOESY analizi yapılarak tiyazolidinon

halkasında bulunan ve aynı uzayı paylaşan hidrojen atomlarının etkileşip etkileşmedikleri değerlendirildi. HSQC ve HMBC NMR korelasyonları birlikte değerlendirildiğinde **51(a-h)** ve **52(a-h)** bileşiklerinin hidrazid karbonuna kadar olan bölümlerinde çok küçük farklılıklar olduğu ancak arilidenhidrazid ve tiyazolidinon kısımlarında daha belirgin değişiklikler olduğu görülmektedir. Bu sebeple her seriden bir bileşik aşağıda detaylıca incelenmiştir.

Bileşik **49**'un NMR spektrumlarında oksijen ve triazol halkası arasında kalan CH₂ karbonu ve bu karbondaki hidrojenlerin kimyasal kayma değerleri sırasıyla 62.36 ve 5.05 ppm'dir. HSQC ve HMBC NMR korelasyonlarına göre NCH₂ için bu değerler sırasıyla 54.32 ve 5.52 ppm'dir.



Şema 16

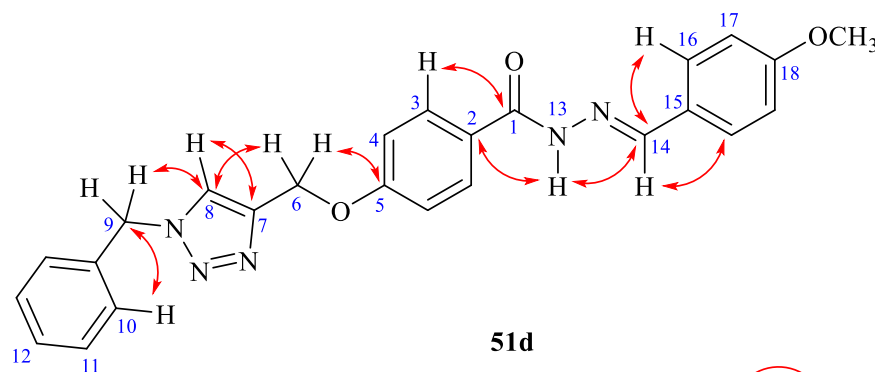
Şema 16'dan görüleceği üzere bileşik **49**'un 6 pozisyonundaki karbon atomu ile 9 pozisyonundaki karbon atomunun kimyasal kayma değerleri azot ve oksijen atomunun elektronegatifliği ile doğru orantılı olup C₆: δ 62.36 ppm ve C₉: δ 54.32 ppm şeklindedir. Ancak bu karbonlarda taşınan hidrojen atomlarının kimyasal kayma değerleri karbonlar ile aynı doğrultuda olmayıp H₆: δ 5.05 ppm ve H₉: δ 5.52 ppm şeklindedir. Bu bilgi doğrudan ¹H ve ¹³C NMR spektrumlarına elde edilemediği için HSQC NMR spektrumuna ihtiyaç duyulmaktadır. HSQC NMR spektrumlarındaki etkileşime bakıldığında ¹³C NMR spektrumunda 62.36 ppm'de rezonans olmuş karbon sinyalinin ¹H NMR spektrumunda 5.05 ppm'de rezonans olmuş hidrojen sinyali ile

korelasyon verdiği tespit edildi. Aynı şekilde ^{13}C NMR spektrumunda 54.32 ppm'de rezonans olmuş karbon sinyalinin ^1H NMR spektrumunda 5.52 ppm'de rezonans olmuş hidrojen sinyali ile korelasyon verdiği tespit edildi. Bu bilgiler ile karbon hidrojen korelasyonu belirlenmiş oldu ancak hangi karbon atomunun oksijene bağlı hangisinin azota bağlı olduğu henüz tam netleşmediğinden uzak etkileşimlerden faydalanarak bu karbonların komşularını tespit etmek amacıyla HMBC NMR analizleri yapıldı.

HMBC NMR spektrumunda $\text{H}_6\text{-C}_5$: 5.05-161.9 ppm'de gözlenen korelasyon 5.05 ppm'de rezonans olmuş hidrojen sinyal ile 161.9 ppm'de rezonans olmuş aromatik halkada oksijen taşınan karbon arasındaki korelasyondur. Bileşiğin yapısında bakıldığında en aşağı alanda karbonil karbonunun rezonans olması beklenirken ona en yakın oksijenin bağlandığı aromatik ipso karbonun rezonans olması beklenir. Bu bilgiler ışığında 161.9 ppm'de rezonans olan karbon kendisine 3 bağ uzaklıktaki hidrojen ile HMBC korelasyonu verebilmek için bu hidrojenlerin Şema 16'da gösterilen H_6 konumunda olması gerekir. Diğer taraftan triazol halkasında taşınan hidrojen atomunun kimyasal kayma değeri 7.71 ppm'dir. Bu hidrojenin taşındığı karbon atomu HSQC NMR spektrumundan 123.07 ppm olarak tespit edildi. HMBC NMR spektrumlarındaki $\text{H}_6\text{-C}_8$: 5.05-122.78 ppm ve $\text{H}_9\text{-C}_8$: 5.52-122.78 ppm'de görülen korelasyonlar triazol halkasına bağlı iki metilenik karbonun varlığını göstermektedir. Yine **49** numaralı bileşiğe baktığımızda şema 16'dan görüleceği üzere karbonil karbonunun benzen halkasının *orto*- konumdaki hidrojen ile HMBC korelasyonu vermesi gerekir. Karbonil karbonu benzen halkasının *orto*- ve *para*- pozisyonlarından kuvvetli elektron çektiği için bu bölgelerdeki hidrojen ve karbon atomlarının daha aşağı alanda rezonans olması gerekir. Nitekim ^1H NMR spektrumuna bakıldığında 7.96 ppm'de rezonans olan dublet sinyalin ^{13}C NMR spektrumundaki 166.72 ppm'de rezonans olan karbon sinyali ile HMBC korelasyonu verdiği tespit edildi.

Şema 17'de **51(a-h)** arilidenhidrazid bileşiklerine örnek olarak bu seriden **51d** kodlu bileşik için karbon ve hidrojen atomlarının 2D NMR korelasyonları görülmektedir. Bileşik **51d**'de bulunan 14 pozisyonundaki imin karbonu ve bu karbona bağlı hidrojen atomunun kimyasal kayma değerleri sırasıyla 147.11 ve 8.40 ppm şeklindedir. İmin karbonu kendisine 3 bağ üzerinden komşu olan H_{13} ve H_{16} ile HMBC korelasyonu vermektedir. Ayrıca arilidenhidrazid yapısında H_{14} ve C_{16} ile de üç bağ üzerinden HMBC korelasyonu görülmektedir. Şema 17'deki bileşik **51d**'nin 13

numaralı pozisyonunda bulunan N-H atomuna ait kimyasal kayma değeri karbonil konjugasyonundan dolayı ^1H NMR spektrumunda 11.62 ppm’de rezonans olmuştur.



HSQC Korelasyonları

C_3 : δ 124.41 ppm, H_3 : δ 7.90 ppm, dublet
 C_4 : δ 114.38 ppm, H_4 : δ 7.17 ppm, dublet
 C_6 : δ 61.18 ppm, H_6 : δ 5.24 ppm, singlet
 C_8 : δ 124.70 ppm, H_8 : δ 8.33 ppm, singlet
 C_9 : δ 52.81 ppm, H_9 : δ 5.64 ppm, singlet
 C_{10} : δ 128.09 ppm, H_{10} : δ 7.34 ppm, multiplet
 C_{14} : δ 147.11 ppm, H_{14} : δ 8.40 ppm, singlet
 C_{16} : δ 128.56 ppm, H_{16} : δ 7.68 ppm, dublet
 C_{17} : δ 114.29 ppm, H_{17} : δ 7.03 ppm, dublet

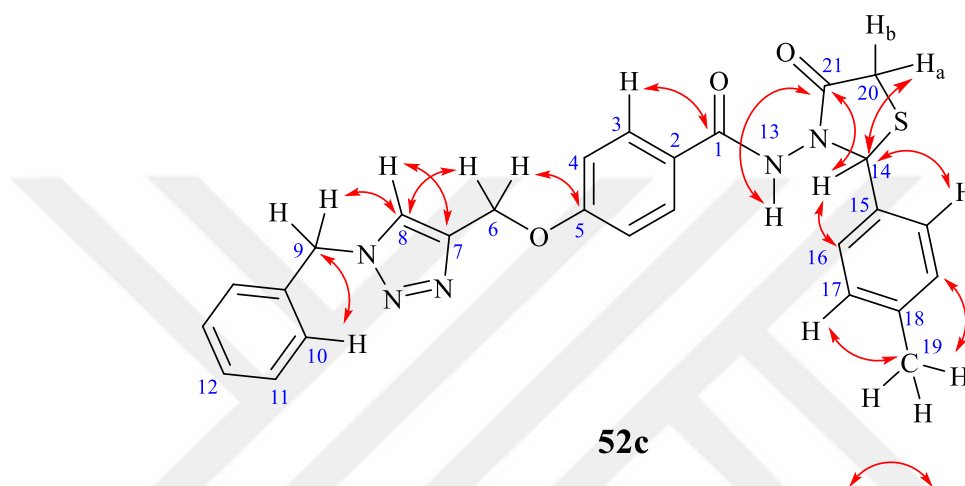
HMBC Korelasyonları

H_3 - C_1 : 7.90-162.86 ppm
 H_6 - C_5 : 5.25-160.23 ppm
 H_6 - C_8 : 5.25-124.70 ppm
 H_8 - C_7 : 8.33-142.60 ppm
 H_9 - C_8 : 5.64-124.70 ppm
 H_{10} - C_9 : 7.34-52.81 ppm
 H_{13} - C_2 : 11.62-161.14 ppm
 H_{13} - C_{14} : 11.62-147.11 ppm
 H_{14} - C_{16} : 8.40-128.09 ppm
 H_{16} - C_{14} : 7.67-147.11 ppm

Şema 17

Şema 17’den görüleceği üzere H_{13} kendine uzak mesafe komşusu olan C_2 ve C_{14} ile HMBC korelasyonu vermektedir. Bu HMBC korelasyonları yardımıyla C_2 pozisyonundaki aromatik ipso karbon atomunun kimyasal kayma değeri 160.14 ppm olarak tespit edildi. Yine şema 17’deki bileşik **51d**’nin 9 numaralı pozisyonundaki karbon atomu 10 numaralı pozisyonundaki hidrojen atomu ile HMBC korelasyonu vermektedir. HMBC korelasyonuna göre H_{10} atomunun kimyasal kayma değeri ^1H NMR spektrumunda 7.34 ppm olarak tespit edildi. HMBC korelasyonundan sağlanan bu bilgi ile 7.34 ppm’de rezonans olan hidrojen atomunun HSQC NMR spektrumunda 128.09 ppm’de rezonans olan karbon atomu ile korelasyon verdiği ve 128.09 ppm’deki sinyalin C_{10} karbonun ait oldu doğrulandı.

Şema 18'de görünen 4-tiyazolidinon türevleri bileşik 52c'de 20 numaralı pozisyondaki hidrojen atomlarından birisi 14 numaralı hidrojen atomu ile uzak mesafe etkileşerek 3.90 ppm dubletin dubleti şeklinde rezonans olurken diğer hidrojen sadece geminal etkileşim göstermekte ve yine 3.79 ppm'de dublet rezonans olmaktadır. 52c bileşiğinde 20 numaralı karbon atomu ^{13}C NMR spektrumunda 29.19 ppm rezonans olurken 14 numaralı karbon atomu 61.54 ppm rezonans olmaktadır. ^1H NMR spektrumunda 14 numaralı CH hidrojeni ise 5.89 ppm'de rezonans olmuştur.



HSQC Korelasyonları

- C_3 : δ 129.50 ppm, H_3 : δ 7.74 ppm, dublet
 C_4 : δ 114.44 ppm, H_4 : δ 7.09 ppm, dublet
 C_6 : δ 61.16 ppm, H_6 : δ 5.20 ppm, singlet
 C_8 : δ 124.36 ppm, H_8 : δ 8.29 ppm, singlet
 C_9 : δ 52.77 ppm, H_9 : δ 5.61 ppm, singlet
 C_{10} : δ 127.98 ppm, H_{10} : δ 7.31 ppm, multiplet
 C_{14} : δ 61.54 ppm, H_{14} : δ 5.89 ppm, singlet
 C_{16} : δ 128.48 ppm, H_{16} : δ 7.37 ppm, dublet
 C_{17} : δ 129.09 ppm, H_{17} : δ 7.19 ppm, multiplet
 C_{19} : δ 20.73 ppm, H_{17} : δ 2.31 ppm, singlet
 C_{20} : δ 29.19 ppm, H_{20a} : δ 3.90 ppm, dubletin dubleti
 C_{20} : δ 29.19 ppm, H_{20b} : δ 3.79 ppm, dublet

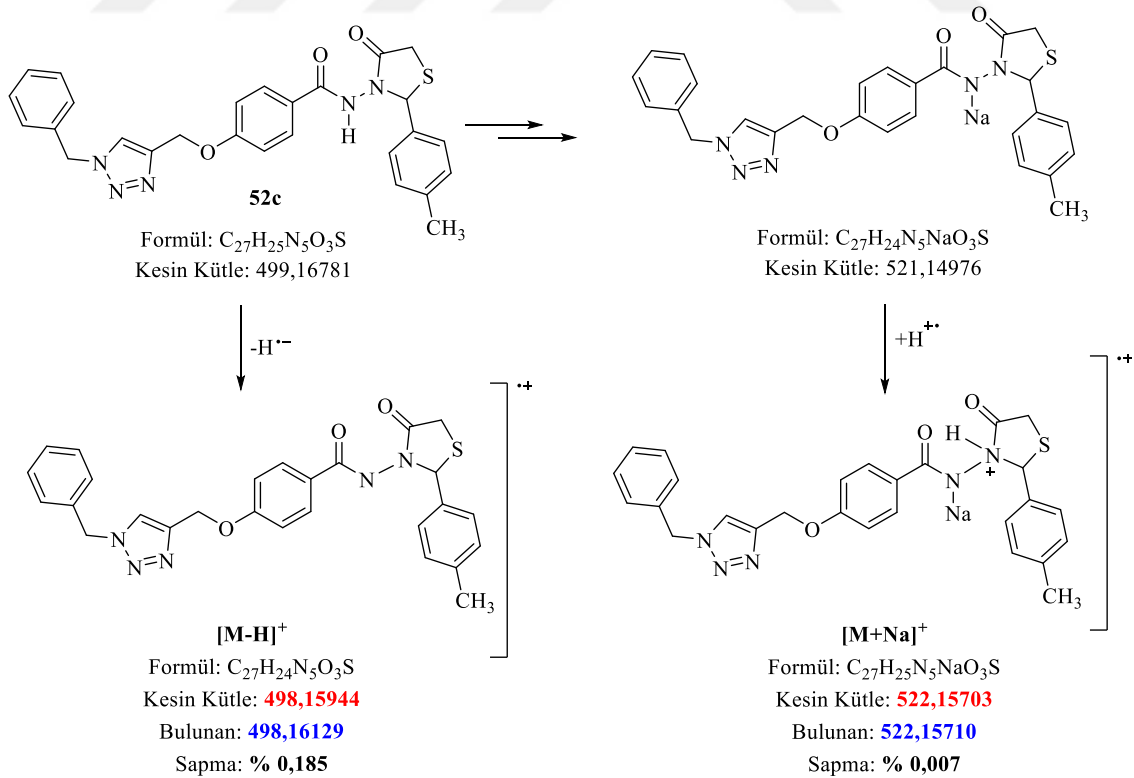
HMBC Korelasyonları

- H_3 - C_1 : 7.74-164.98 ppm
 H_6 - C_5 : 5.20-160.98 ppm
 H_6 - C_8 : 5.25-124.36 ppm
 H_8 - C_7 : 8.29-143.18 ppm
 H_9 - C_8 : 5.61-124.36 ppm
 H_{10} - C_9 : 7.31-52.77 ppm
 H_{13} - C_{21} : 10.55-169.81 ppm
 H_{14} - C_{16} : 5.89-128.48 ppm
 H_{14} - C_{21} : 5.89-169.81 ppm
 H_{14} - C_{20} : 5.89-29.29 ppm
 H_{16} - C_{14} : 7.37-61.54 ppm
 H_{17} - C_{19} : 7.19-20.73 ppm
 H_{19} - C_{17} : 2.31-129.09 ppm
 H_{20a} - C_{14} : 3.90-61.54 ppm

Bileşik **52c**'de H₃ hidrazid karbonili ile HMBC korelasyonu verdiği için hidrazid karbonili 4-tiyazolidinon karbonilinden bu şekilde ayrılmıştır. Aynı şekilde H₁₄'ün C₂₁ yani tiyazolidinon karbonili ile HMBC korelasyonu vermesi de bu bulguları desteklemektedir. Her iki karbonil de elektronik olarak benzer karaktere sahip olmasına rağmen 4-tiyazolidinon halkasında karbonil ve azot atomları halka üyesi olduğundan tiyazolidinon karbonili ¹³C NMR spektrumunda 169.81 ppm'de rezonans olurken hidrazid karbonili 164.98 ppm'de rezonans olmuştur. Bileşik **52c**'de 2(4-Metilfenil)-tiyazolidin-4-on yapısında H₁₄ kendisine 3 bağ üzerinden uzak mesafe komşu olan C₁₆, C₂₀ ve C₂₁ karbonları ile HMBC korelasyonu vermektedir. Aynı şekilde C₁₄ karbonu H₁₄ ile ve H_{20a} ile de HMBC korelasyonu vermektedir. Bileşik **52c**'de fenil halkasın bağlı 19 numaralı metil grubunun karbonu H₁₇ ile HMBC korelasyonu verirken, H₁₉ protonları da aynı şekilde C₁₇ ile HMBC korelasyonu vermektedir.

5.1.2. Kütle Analizleri

Bileşiklerin yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi analizleri Elektrosprey iyonizasyon (ESI) tekniği ile moleküler iyon piki belirlemek ve maddelerin moleküler ağırlıklarını doğrulamak amacıyla yapıldı.



Şema 19'da **52c**'ye ait ESI-HRMS analiz verileri görülmektedir. Bileşiğin ESI-HRMS spektrumları Şekil **4.102** ve **4.103**'te verilmiştir. ESI yumuşak bir iyonlaştırma tekniği olduğundan dolayı spektrumlarda çoğunlukla moleküler iyon piki temel iyon piki şeklinde görülmektedir. ESI tekniğinde moleküler iyonunda kütle yük oranı $[M+H]^+$, $[M-H]^+$ veya $[M+Na]^+$ şeklide hesaplanabilmektedir. Sentezlenen bileşiklerdeki hidrazid-hidrazon grubunda azot atomuna bağlı asidik proton bulunduğundan dolayı bu proton iyonize olduğunda meydana gelen anyon, + yüklü sodyum iyonları ile birleşerek detektöre ulaşmakta ve moleküler iyon pikine ait m/z değeri sodyum atomunun kütlesi kadar fazla hesaplanmaktadır. **52c** numaralı bileşik için yapılan ESI-HRMS analizinde burada bahsedilen durum söz konusudur. Bileşik **52c** için analizde negatif iyonlaştırmada teorik olarak $m/z [M-H]^+ = 498,15944$ hesaplanan kütle deneysel olarak binde 1 gibi çok küçük bir sapma ile $m/z [M-H]^+ = 498,16129$ olarak bulunmuştur. Aynı bileşiğin pozitif iyonlaştırmasında teorik olarak $m/z [M+Na]^+ = 522,15703$ olarak hesaplanmış ve deneysel sonuç neredeyse hiç sapma olmadan 522,15710 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar serideki bütün bileşiklerde aynı şekilde olup bütün HRMS değerleri bulgular kısmında verilmiştir.

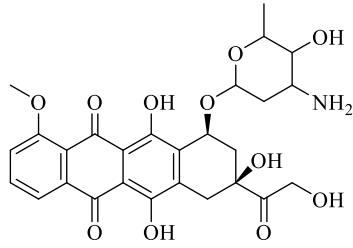
5.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Yüksek antiinflamatuvar, antikanser, antiromatizmal, antimikrobiyal vb. etkilere sahip 1,2,3-triazol bileşikleri ile yine yüksek antiinflamatuvar, antikanser, antimikrobiyal vb. etkilere sahip hidrazid/hidrazon ve 4-tiyazolidinon bileşiklerinin hibrit ürünlerinin sentezlendiği bu tez çalışmasında sentezlenen 8 adet arilidenhidrazid bileşiği (**51a-h**) ile 8 adet 4-tiyazoldinon bileşiğinin (**52a-h**) sağlıklı meme epitel hücre hattı MCF10A ve insan meme kanser hücre hattı MCF7 üzerinde sitotoksik etkileri incelendi. Sentezlenen bileşiklerin yanı sıra referans standart olarak antikanser ilaç doksorubisinin aynı hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri de incelendi ve biyolojik aktivitelerden elde edilen sonuçlar doksorubisin ile kıyaslandı.

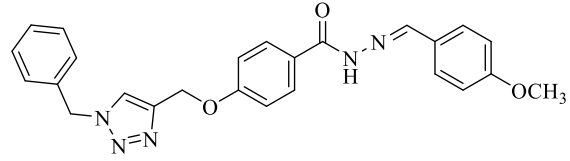
Doksorubisinin MCF10A hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisine ait IC_{50} değeri $32,32 \pm 0,38 \mu M$ 'dır. Aynı hücre hattında arilidenhidrazid bileşiklerinin (**51a-h**) sitotoksik etkilerine ait IC_{50} değerleri toksisitesi en düşük olandan en yüksek olana doğru sırasıyla **51g** ($IC_{50} = 114,80 \pm 0,44$), **51b** ($IC_{50} = 107,00 \pm 0,23$), **51d** ($IC_{50} = 96,88 \pm 0,48$), **51a** ($IC_{50} = 75,76 \pm 0,60$), **51c** ($IC_{50} = 72,95 \pm 0,34$), **51h** ($IC_{50} = 39,81 \pm 0,34$), **51e** ($IC_{50} = 36,62 \pm 0,78$) ve **51f** ($IC_{50} = 5,179 \pm 0,36$) şeklindedir. Doksorubisin ile

kıyaslandığında sağlıklı meme dokusu hücrelerin MCF10A'ya karşı **51g**, **51b** ve **51d** bileşiklerinin ortalama 3-4 kat daha az toksik olduğu görülmektedir. Doksorubisinin MCF7 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisine ait IC_{50} değeri $8,01 \pm 0,33 \mu M$ 'dır. MCF10A hücre hattında daha önce toksisiteyi en düşük olarak belirlenen **51g**, **51b** ve **51d** bileşiklerinin MCF7 hücrelerine karşı sitotoksik etkilerinin IC_{50} değerleri ise sırasıyla **51g** ($IC_{50} = 8,48 \pm 0,48$), **51b** ($IC_{50} = 32,64 \pm 0,73$) ve **51d** ($IC_{50} = 10,10 \pm 0,60$) şeklindedir. **51g** ve **51d** numaralı bileşiklerin MCF7 kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri standart doksorubisin ile neredeyse aynı değerlere sahiptir. Ancak **51g** ve **51d** numaralı bileşiklerin sağlıklı meme doku hücreleri MCF10A üzerindeki toksik etkilerinin 3-4 kat daha düşük olması nedeniyle **51g** ve **51d** numaralı bileşikler doksorubisine göre daha seçici bulundular.

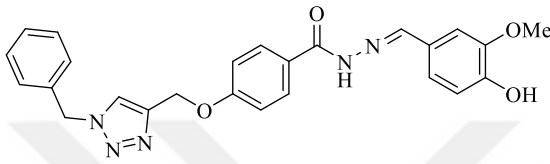
4-Tiyazolidinon türevlerinin (**52a-h**) MCF10A hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri incelendiğinde bileşiklerin sitotoksik etkilerine ait IC_{50} değerleri toksisitesi en düşük olandan en yüksek olana doğru sırasıyla **52g** ($IC_{50} = 170,60 \pm 0,22$), **52b** ($IC_{50} = 95,3 \pm 0,15$), **52d** ($IC_{50} = 60,6 \pm 0,01$), **52h** ($IC_{50} = 49,37 \pm 0,97$), **52c** ($IC_{50} = 45,58 \pm 0,83$), **52f** ($IC_{50} = 39,79 \pm 0,06$) **52e** ($IC_{50} = 18,34 \pm 0,96$) ve **52a** ($IC_{50} = 11,09 \pm 0,96$) şeklindedir. MCF10A hücrelerine karşı toksisitesi en düşük bulunan **52g**, **52b** ve **52d** numaralı 4-tiyazolidinon türevlerinin sitotoksik etkileri doksorubisine kıyasla sırasıyla 5, 3 ve 2 kat daha düşüktür. Sağlıklı meme hücreleri MCF10A'ya karşı toksisitesi en düşük olan bu tiyazolidinon türevlerinin MCF7 kanser hücre hattına karşı sitotoksik etkilerinin IC_{50} değerleri ise sırasıyla **52g** ($IC_{50} = 4,38 \pm 0,29$), **52b** ($IC_{50} = 66,94 \pm 0,72$) ve **52d** ($IC_{50} = 50,36 \pm 0,98$) şeklindedir. 4-Tiyazolidinon türevleri arasında **52g** numaralı bileşiğin doksorubisine kıyasla MCF7 kanser hücre hattına karşı 2 kat daha etkili ve sağlıklı meme dokusu MCF10A'ya karşı ise yaklaşık 5 kat daha az toksik etkiye sahip olduğu görülmektedir. Doksorubisin ile arilidenhidrazid türevleri **51g** ve **51d** ile tiyazolidinon türevi **52g**'nin terapötik indeksi (TI) karşılaştırmak amacıyla $TI = TD_{50}/ED_{50}$ formülüne göre doksorubisin için yarı maksimum toksik dozun (TD_{50}) yarı maksimum efektif doza (ED_{50}) oranı yani TI değeri $32,32/8,01 = 4,03$ bulunur. **51g** için TI değeri $114,8/8,48 = 13,5$, **51d** için TI değeri $96,88/10,10 = 9,60$ ve **52g** için $170,6/4,38 = 38,9$ olarak bulunur. Doksorubisin, **51d**, **51g** ve **52g** bileşiklerine ait formüller ve ilgili hücre hatlarındaki IC_{50} değerleri Şema 20'de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

**Dokсорubisin**

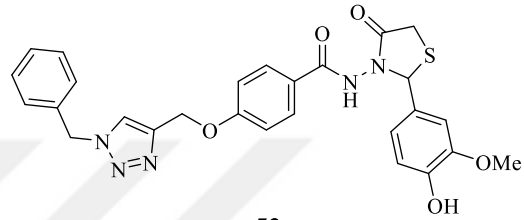
MCF7: IC₅₀ = **8,01** ± 0,33 µM
 MCF10A: IC₅₀ = **32,32** ± 0,38 µM

**51d**

MCF7: IC₅₀ = **10,10** ± 0,60 µM
 MCF10A: IC₅₀ = **96,88** ± 0,48 µM

**51g**

MCF7: IC₅₀ = **8,48** ± 0,48 µM
 MCF10A: IC₅₀ = **114,80** ± 0,44 µM

**52g**

MCF7: IC₅₀ = **4,38** ± 0,29 µM
 MCF10A: IC₅₀ = **170,60** ± 0,22 µM

Şema 20

Günümüzde kansere karşı kullanılan ilaçların pek çoğunun biyoyararlanımının düşük olması ve başta toksisite gibi yan etkilerinden dolayı tedavide yeni antikanser ilaçların keşfedilmesi büyük bir gereklilik halini almıştır. Her gün artan sayıda antikanser ajan geliştirilmesine rağmen, bu aday ilaçların başta toksisite olmak üzere, seçiciliklerinin düşük olması ve çoklu ilaç direncinin kazanılması gibi nedenlerden ötürü başarılı bir kanser tedavisi yapılamamaktadır. Bu nedenle, tümör hücrelerini yok etmek veya en azından çoğalmasını durdurmak için yeni, güçlü ve seçici antikanser ajanlarının keşfine önemli ölçüde ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada antikanser ajan olarak kullanılan dokсорubisin ile kıyaslandığında elde edilen hibrit moleküller **51d**, **51g** ve **52g**'nin'in *in vitro* MTT test sonuçlarına göre daha seçici potansiyel antikanser ajanlar olabileceği belirlenmiştir.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar daha da genişletilerek 2023 ilaç vizyonumuz kapsamında yeni ve seçici ilaçların keşfedilmesi adına bileşiklerin çeşitli hücre hatlarına karşı sitotoksik etkilerinin yanı sıra bazı bakteri ve mantar türlerine karşı antimikrobiyal etkileri ve bazı enzimlere karşı da enzim inhibisyon çalışmalarının yapılması planlanmaktadır. Elde edilen sonuçlar patent ve bilimsel makaleye dönüştürülebilir niteliktedir.

KAYNAKLAR

1. Popat, K., McQueen, K., and Feeley, T.W., The global burden of cancer. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, **2013**. 27(4): p. 399-408.
2. Kaya, B., Kaplancıklı, Z.A., Yurttaş, L., and Çiftçi, G.A., Synthesis and biological evaluation of some new pyrimidine bearing 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole derivatives as cytotoxic agents. *Turkish Journal of Biochemistry*, **2017**. 42(2).
3. Asish, B., Upendar, K.M., Kaleem, A.K., and Srinivas, C., Synthesis, characterization and evaluation of anticancer activity of some novel 4-thiazolidinone derivatives. *International Journal of Current Research*, **2014**. 6: p. 8508.
4. Schram, F.R. and Ng, P.K.L., What is cancer? *Journal of Crustacean Biology*, **2012**. 32(4): p. 665-672.
5. Nygren, P. and Grp, S.B.U., What is cancer chemotherapy? *Acta Oncologica*, **2001**. 40(2-3): p. 166-174.
6. Hausman, D.M., What is cancer? *Perspectives in Biology and Medicine*, **2019**. 62(4): p. 778-784.
7. Alt-Epping, B., Staritz, A.E., Simon, S.T., Altfelder, N., Hotz, T., Lindena, G., Nauck, F., and Hosp Palliative Care Evaluation, H., What Is Special about Patients with Lung Cancer and Pulmonary Metastases in Palliative Care? Results from a Nationwide Survey. *Journal of Palliative Medicine*, **2012**. 15(9): p. 971-977.
8. Den Otter, W., Root-Bernstein, R., and Koten, J.W., What is cancer? Theories on carcinogenesis. *Anticancer Research*, **1999**. 19(6A): p. 4601-4602.
9. Dogan, M., Yalcin, B., Utkan, G., Urun, Y., and Ozal, G., Activity of pemetrexed on brain metastases from non-small cell lung cancer: What is the mechanism? *Lung Cancer*, **2009**. 66(3): p. 399-399.
10. Ghafoor, Q., Wong, D.W.Y., Capaldi, L., Collins, S., El-Modir, A., and Chetiyawardana, A.D., What is the role of palliative chemotherapy in metastatic non small cell lung cancer with brain metastases? *Lung Cancer*, **2008**. 60: p. 29.
11. Ramsey, S., What is cancer outcomes research? A diversity of perspectives for an emerging field. *Medical Care*, **2002**. 40(6): p. 1-2.
12. Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E., and Forman, D., Global Cancer Statistics. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*, **2011**. 61(2): p. 69-90.
13. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., and Jemal, A., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*, **2018**. 68(6): p. 394-424.
14. Parkin, D.M., Bray, F., Ferlay, J., and Pisani, P., Global cancer statistics, 2002. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*, **2005**. 55(2): p. 74-108.
15. Chuang, K.Y., Chuang, Y.C., and Ho, Y.S., Global influence of Cancer Statistics articles. *Current Science*, **2015**. 109(9): p. 1552-1554.
16. Eser, S., Yakut, C., Ozdemir, R., Karakiline, H., Ozalan, S., Marshall, S.F., Karaoglanoglu, O., Anbarcioglu, Z., Ucuncu, N., Akin, U., Ozen, E., Ozgul, N., Anton-Culver, H., and Tuncer, M., Cancer Incidence Rates in Turkey in 2006: A

- Detailed Registry Based Estimation. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **2010**. 11(6): p. 1731-1739.
17. Bektas, H. and Vicdan, N., The incidence of cancer in Turkey. *European Journal of Oncology Nursing*, **2010**. 14: p. S31-S31.
 18. Yilmaz, H.H., Yazihan, N., Tunca, D., Sevinc, A., Olcayto, E.O., Ozgul, N., and Tuncer, M., Cancer Trends and Incidence and Mortality Patterns in Turkey. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **2011**. 41(1): p. 10-16.
 19. Uzun, O., Senger, A.S., Gulmez, S., Ofluoglu, C.B., Oz, A., Omeroglu, S., Polat, E., and Duman, M., Incidence and Prognostic Significance of Signet Ring Cell Histology in Gastric Cancer: A Cross-Sectional Study in Turkey. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, **2020**. 22(9).
 20. Sert, F., Caner, A., and Haydaroglu, A., Trends in the incidence and overall survival of multiple primary cancers in Turkey. *Journal of Buon*, **2020**. 25(2): p. 1230-1236.
 21. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D.M., Pineros, M., Znaor, A., and Bray, F., Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*, **2021**. 149(4): p. 778-789.
 22. Sun, H., Fang, W.-S., Wang, W.-Z., and Hu, C., Structure-activity relationships of oleanane- and ursane-type triterpenoids. *Botanical Studies*, **2006**. 47(4): p. 339-368.
 23. Siegel, R.L., Miller, K.D., and Jemal, A., Cancer statistics, 2019. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*, **2019**. 69(1): p. 7-34.
 24. Miller, K.D., Nogueira, L., Mariotto, A.B., Rowland, J.H., Yabroff, K.R., Alfano, C.M., Jemal, A., Kramer, J.L., and Siegel, R.L., Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*, **2019**. 69(5): p. 363-385.
 25. DeSantis, C.E., Miller, K.D., Dale, W., Mohile, S.G., Cohen, H.J., Leach, C.R., Sauer, A.G., Lemal, A., and Siegel, R.L., Cancer statistics for adults aged 85 years and older, 2019. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*, **2019**. 69(6): p. 452-467.
 26. DeSantis, C.E., Ma, J., Gaudet, M.M., Newman, L.A., Miller, K.D., Sauer, A.G., Jemal, A., and Siegel, R.L., Breast cancer statistics, 2019. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*, **2019**. 69(6): p. 438-451.
 27. Waks, A.G. and Winer, E.P., Breast Cancer Treatment A Review. *Jama-Journal of the American Medical Association*, **2019**. 321(3): p. 288-300.
 28. Begam, A.J., Jubie, S., and Nanjan, M.J., Estrogen receptor agonists/antagonists in breast cancer therapy: A critical review. *Bioorganic Chemistry*, **2017**. 71: p. 257-274.
 29. Lukong, K.E., Understanding breast cancer - The long and winding road. *Bba Clinical*, **2017**. 7: p. 64-77.
 30. Dela Cruz, C.S., Tanoue, L.T., and Matthay, R.A., Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clinics in Chest Medicine*, **2011**. 32(4): p. 605-+.
 31. Bilello, K.S., Murin, S., and Matthay, R.A., Epidemiology, etiology, and prevention of lung cancer. *Clinics in Chest Medicine*, **2002**. 23(1): p. 1-+.
 32. Bade, B.C. and Dela Cruz, C.S., Lung Cancer 2020 Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clinics in Chest Medicine*, **2020**. 41(1): p. 1-+.
 33. Chivere, V.T., Kondiah, P.P.D., Choonara, Y.E., and Pillay, V., Nanotechnology-Based Biopolymeric Oral Delivery Platforms for Advanced Cancer Treatment. *Cancers*, **2020**. 12(2).

34. Jafari, S., Soleimani, M., and Salehi, R., Nanotechnology-based combinational drug delivery systems for breast cancer treatment. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, **2019**. 68(14): p. 859-869.
35. Wang, X., Wang, Y.Q., Chen, Z., and Shin, D.M., Advances of Cancer Therapy by Nanotechnology. *Cancer Research and Treatment*, **2009**. 41(1): p. 1-11.
36. DiMasi, J.A., Hansen, R.W., and Grabowski, H.G., The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics*, **2003**. 22(2): p. 151-185.
37. Dickson, M. and Gagnon, J.P., Key factors in the rising cost of new drug discovery and development. *Nature Reviews Drug Discovery*, **2004**. 3(5): p. 417-429.
38. Jardim, D.L., Schwaederle, M., Hong, D.S., and Kurzrock, R., An appraisal of drug development timelines in the Era of precision oncology. *Oncotarget*, **2016**. 7(33): p. 53037-53046.
39. Tanaka, M., Matsumaru, N., and Tsukamoto, K., Influence of Breakthrough Therapy Designation in the United States on Oncology Drug Development Timelines in Japan. *Pharmaceutical Medicine*, **2018**. 32(3): p. 201-207.
40. Steinhagen, H., Igniting Small-Molecule Drug Discovery. *Chemmedchem*, **2016**. 11(2): p. 148-149.
41. O'Driscoll, C., Better, safer, small molecule drugs. *Chemistry & Industry*, **2019**. 83(7): p. 11-11.
42. Lu, B.S. and Atala, A., Small molecules and small molecule drugs in regenerative medicine. *Drug Discovery Today*, **2014**. 19(6): p. 801-808.
43. Colin, S., Chinetti-Gbaguidi, G., Kuivenhoven, J.A., and Staels, B., Emerging Small Molecule Drugs. *High Density Lipoproteins: from Biological Understanding to Clinical Exploitation*, **2015**. 224: p. 617-630.
44. Trabocchi, A. and Lenci, E., *Small Molecule Drug Discovery: Methods, Molecules and Applications*. Small Molecule Drug Discovery: Methods, Molecules and Applications, ed. A. Trabocchi and E. Lenci. **2020**. 1-332.
45. Meunier, B., Hybrid molecules with a dual mode of action: Dream or reality? *Accounts of Chemical Research*, **2008**. 41(1): p. 69-77.
46. Wang, L., Fragment-based lead discovery of a novel Map4k4 inhibitor. *Abstracts of Papers of the American Chemical Society*, **2017**. 253.
47. Moninka, R., Romero, F.A., Hastings, N.B., Guo, Z.Q., Wang, M., Di Salvo, J., Li, Y., Trusca, D., Deng, Q.L., Tong, V., Terebetski, J.L., Ball, R.G., and Ujjainwalla, F., Fragment-based lead discovery of a novel class of small molecule antagonists of neuropeptide B/W receptor subtype 1 (GPR7). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2020**. 30(23).
48. De Fusco, C., Brear, P., Iegre, J., Georgiou, K.H., Sore, H.F., Hyvonen, M., and Spring, D.R., A fragment-based approach leading to the discovery of a novel binding site and the selective CK2 inhibitor CAM4066. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2017**. 25(13): p. 3471-3482.
49. Davis, B.J. and Roughley, S.D., *Fragment-Based Lead Discovery*, in *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Vol 50: Platform Technologies in Drug Discovery and Validation, R.A. Goodnow, Editor. **2017**. p. 371-439.
50. Cramer, J., Schiebel, J., Wulsdorf, T., Grohe, K., Najbauer, E.E., Ehrmann, F.R., Radeva, N., Zitzer, N., Linne, U., Linser, R., Heine, A., and Klebe, G., A False-Positive Screening Hit in Fragment-Based Lead Discovery: Watch out for the

- Red Herring. *Angewandte Chemie-International Edition*, **2017**. 56(7): p. 1908-1913.
51. Frutos, R.P., Rodriguez, S., Patel, N.D., Reeves, D., Tampone, T., and Senanayake, C.H., A General and Practical Synthesis of N-Aryl-3- 4-(imidazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl benzamide Anti-Inflammatory Cytokine Inhibitors. *Asian Journal of Organic Chemistry*, **2014**. 3(7): p. 769-772.
 52. Liu, C.Y., Bian, M., Yu, L.J., and Wei, C.X., Synthesis and Anti-Inflammatory Activity Evaluation of 5-(1-Benzyl-1H- 1,2,3 Triazol-4-yl)-4-Phenyl-4H- 1,2,4 Triazole-3-Thiol Derivatives. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, **2018**. 52(3): p. 505-513.
 53. Cardoso, C.S., Silva, D.P.B., Silva, D.M., Fiorentino, I.F., Fajemiroye, J.O., Moreira, L.K.S., Vasconcelos, J.P., Sanz, G., Vaz, B.G., Liao, L.M., Lima, D.D., dos Santos, F.C.A., Menegatti, R., and Costa, E.A., Mechanisms involved in the antinociceptive and anti-inflammatory effects of a new triazole derivative: 5- 1-(4-fluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl -1H-tetrazole (LQFM-096). *Inflammopharmacology*, **2020**. 28(4): p. 877-892.
 54. Jain, R., Gahlyan, P., Dwivedi, S., Konwar, R., Kumar, S., Bhandari, M., Arora, R., Kakkar, R., Kumar, R., and Prasad, A.K., Design, Synthesis and Evaluation of 1H-1,2,3-Triazol-4-yl-methyl Tethered 3-Pyrrolylisatins as Potent Anti-Breast Cancer Agents. *Chemistryselect*, **2018**. 3(19): p. 5263-5268.
 55. van Hilst, Q.V.C., Vasdev, R.A.S., Preston, D., Findlay, J.A., Scottwell, S.O., Giles, G.I., Brooks, H.J.L., and Crowley, J.D., Synthesis, Characterisation and Antimicrobial Studies of some 2,6-bis(1,2,3-Triazol-4-yl)Pyridine Ruthenium(II) "Click" Complexes. *Asian Journal of Organic Chemistry*, **2019**. 8(4): p. 496-505.
 56. Subhashini, N.J.P., Boddu, L., Amanaganti, J., and Shivaraj, Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of new bis-1,2,3-triazol-H-yl-substituted 2-arylbenzimidazoles. *Russian Journal of General Chemistry*, **2014**. 84(7): p. 1442-1449.
 57. Lal, K., Yadav, P., and Kumar, A., Synthesis, characterization and antimicrobial activity of 4-((1-benzyl/phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)benzaldehyde analogues. *Medicinal Chemistry Research*, **2016**. 25(4): p. 644-652.
 58. Kumar, K.S., Mohanty, S., Reddy, G.P., Siddaiah, V., Lilakar, J.D., and Goud, G.L., Synthesis and Antimicrobial Activity of 3-{2- (1-Aryl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy -5-fluorophenyl}isoxazoles. *Russian Journal of General Chemistry*, **2019**. 89(6): p. 1221-1224.
 59. Krolenko, K.Y., Vlasov, S.V., and Zhuravel, I.A., Synthesis and antimicrobial activity of 5-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazole derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2016**. 52(10): p. 823-830.
 60. Kaushik, C.P., Pahwa, A., Kumar, D., Kumar, A., Singh, D., Kumar, K., and Luxmi, R., Synthesis and Antimicrobial Evaluation of (1-(2-(Benzyloxy)-2-oxoethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl Benzoate Analogues. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2018**. 55(7): p. 1720-1728.
 61. Kaushik, C.P. and Luxmi, R., Synthesis and Antimicrobial Activity of 2-(4-(Hydroxyalkyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-substituted propanamides. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2017**. 54(6): p. 3618-3625.
 62. Aparna, Y., Nirmala, G., Subhashini, N.J.P., Sharada, L.N., and Sreekanth, S., Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Bis-1,2,3-triazol-1H-4-yl-

- substituted Aryl Benzimidazole-2-thiol Derivatives. *Russian Journal of General Chemistry*, **2020**. 90(8): p. 1501-1506.
63. Kumar, S., Sharma, B., Mehra, V., and Kumar, V., Recent accomplishments on the synthetic/biological facets of pharmacologically active 1H-1,2,3-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2021**. 212.
 64. Mohamed, N.A., Antimicrobial itaconimido aromatic hydrazide derivatives for inhibition of the thermal degradation of rigid PVC. *Polymer Bulletin*, **2019**. 76(5): p. 2341-2365.
 65. Dogan, H.N., Rollas, S., and Erdeniz, H., Synthesis, structure elucidation and antimicrobial activity of some 3-hydroxy-2-naphthoic acid hydrazide derivatives. *Farmaco*, **1998**. 53(7): p. 462-467.
 66. Refat, H.M. and Fadda, A.A., Synthesis and antimicrobial activity of some novel hydrazide, benzochromenone, dihydropyridine, pyrrole, thiazole and thiophene derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2013**. 70: p. 419-426.
 67. Narang, R., Narasimhan, B., Sharma, S., Sriram, D., Yogeewari, P., De Clercq, E., Pannecouque, C., and Balzarini, J., Synthesis, antimycobacterial, antiviral, antimicrobial activities, and QSAR studies of nicotinic acid benzylidene hydrazide derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, **2012**. 21(8): p. 1557-1576.
 68. Mohamed, N.A. and Abd El-Ghany, N.A., Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of chitosan hydrazide derivative. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, **2017**. 66(8): p. 410-415.
 69. Judge, V., Narasimhan, B., Ahuja, M., Sriram, D., Yogeewari, P., De Clercq, E., Pannecouque, C., and Balzarini, J., Synthesis, Antimycobacterial, Antiviral, Antimicrobial Activity and QSAR Studies of N-2-acyl isonicotinic Acid Hydrazide Derivatives. *Medicinal Chemistry*, **2013**. 9(1): p. 53-76.
 70. Judge, V., Narasimhan, B., Ahuja, M., Sriram, D., Yogeewari, P., De Clercq, E., Pannecouque, C., and Balzarini, J., Isonicotinic acid hydrazide derivatives: synthesis, antimicrobial activity, and QSAR studies. *Medicinal Chemistry Research*, **2012**. 21(7): p. 1451-1470.
 71. Judge, V., Narasimhan, B., Ahuja, M., Sriram, D., and Yogeewari, P., Isonicotinic Acid Hydrazide Derivatives: Synthesis, Antimycobacterial, Antiviral, Antimicrobial Activity and QSAR Studies. *Letters in Drug Design & Discovery*, **2011**. 8(9): p. 792-810.
 72. El-Sayed, H.A., Moustafa, A.H., Abd El-Moneim, M., Awad, H.M., and Esmat, A., A new series of hydrazide-hydrazones based 2-oxonicotinonitriles as antimicrobial agents: Design, synthesis and antimicrobial evaluation. *Afinidad*, **2018**. 75(584): p. 305-310.
 73. Kaplancikli, Z.A., Turan-Zitouni, G., Ozdemir, A., and Teulade, J.-C., Synthesis and Antituberculosis Activity of New Hydrazide Derivatives. *Archiv Der Pharmazie*, **2008**. 341(11): p. 721-724.
 74. Kumar, D., Kumar, N.M., Ghosh, S., and Shah, K., Novel bis(indolyl)hydrazide-hydrazones as potent cytotoxic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2012**. 22(1): p. 212-215.
 75. Patel, N.B. and Shaikh, F.M., Synthesis and antimicrobial activity of new 4-thiazolidinone derivatives containing 2-amino-6-methoxybenzothiazole. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **2010**. 18(3): p. 129-136.
 76. Gupta, A., Singh, R., Sonar, P.K., and Saraf, S.K., Novel 4-Thiazolidinone Derivatives as Anti-Infective Agents: Synthesis, Characterization, and

- Antimicrobial Evaluation. *Biochemistry Research International*, **2016**. 2016: p. 8086762.
77. Lee, J.B., Yergatian, S.Y., Crowther, B.C., and Downie, I.M., Preparation of 4-thiazolidinone-1-oxides. *Organic Preparations and Procedures International*, **1990**. 22(4): p. 544-546.
 78. Solankee, A.N., Kapadia, K.M., and Desai, C.M., Synthesis and antitubercular activity of 4-thiazolidinone derivatives. *Journal of the Indian Chemical Society*, **1992**. 69(11): p. 783-784.
 79. Verma, A. and Saraf, S.K., 4-thiazolidinone - A biologically active scaffold. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2008**. 43(5): p. 897-905.
 80. Szychowski, K.A., Leja, M.L., Kaminsky, D.V., Binduga, U.E., Pinyazhko, O.R., Lesyk, R.B., and Gminski, J., Study of novel anticancer 4-thiazolidinone derivatives. *Chemico-Biological Interactions*, **2017**. 262: p. 46-56.
 81. Solankee, A., Kapadia, K., Mistry, P., and Patel, J., Potential antibacterial agents: 4-thiazolidinone derivatives. *Asian Journal of Chemistry*, **1998**. 10(4): p. 840-843.
 82. Kaneria, D.J., Datta, N.J., Khunt, R.C., and Parekh, H.H., Synthesis and pharmacological evaluation of some new 4-thiazolidinone derivatives. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2003**. 12(3): p. 277-278.
 83. Kauthale, S., Tekale, S., Damale, M., Sangshetti, J., and Pawar, R., Synthesis, antioxidant, antifungal, molecular docking and ADMET studies of some thiazolyl hydrazones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2017**. 27(16): p. 3891-3896.
 84. Rawat, P., Singh, R.N., Niranjana, P., Ranjan, A., and Flores Holguin, N.R., Evaluation of antituberculosis activity and DFT study on dipyrromethane-derived hydrazone derivatives. *Journal of Molecular Structure*, **2017**. 1149: p. 539-548.
 85. Haghighijoo, Z., Firuzi, O., Hemmateenejad, B., Emami, S., Edraki, N., and Miri, R., Synthesis and biological evaluation of quinazolinone-based hydrazones with potential use in Alzheimer's disease. *Bioorganic Chemistry*, **2017**. 74: p. 126-133.
 86. Phatak, P.S., Bakale, R.D., Kulkarni, R.S., Dhumal, S.T., Dixit, P.P., Krishna, V.S., Sriram, D., Khedkar, V.M., and Haval, K.P., Design and synthesis of new indanol-1,2,3-triazole derivatives as potent antitubercular and antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2020**. 30(22): p. 6.
 87. Gondru, R., Kanugala, S., Raj, S., Kumar, C.G., Pasupuleti, M., Banothu, J., and Bavantula, R., 1,2,3-triazole-thiazole hybrids: Synthesis, in vitro antimicrobial activity and antibiofilm studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2021**. 33: p. 7.
 88. Settypalli, T., Chunduri, V.R., Maddineni, A.K., Begari, N., Allagadda, R., Kotha, P., and Chippada, A.R., Design, synthesis, in silico docking studies and biological evaluation of novel quinoxaline-hydrazide hydrazone-1,2,3-triazole hybrids as α -glucosidase inhibitors and antioxidants. *New Journal of Chemistry*, **2019**. 43(38): p. 15435-15452.
 89. Guzeldemirci, N.U., Ilhan, E., Kucukbasmaci, O., and Satana, D., Synthesis and Antimicrobial Evaluation of New 3-Alkyl/aryl-2- ((α , α -diphenyl- α -hydroxy)acetyl)hydrazono -5 -methyl-4-thiazolidinones. *Archives of Pharmacal Research*, **2010**. 33(1): p. 17-24.

90. Deep, A., Narasimhan, B., Lim, S.M., Ramasamy, K., Mishra, R.K., and Mani, V., 4-Thiazolidinone derivatives: synthesis, antimicrobial, anticancer evaluation and QSAR studies. *Rsc Advances*, **2016**. 6(111): p. 109485-109494.
91. Armarego, W.L.F. and Chai, C., *Purification of Laboratory Chemicals*, 7. Baskı. 7 ed. **2013**, USA: Elsevier.
92. Senol, H., Bayrak, C., Menzek, A., Sahin, E., and Karakus, M., Cycloaddition reaction of spiro[2.4]hepta-4,6-dien-1-ylmethanol and PTAD: a new rearrangement. *Tetrahedron*, **2016**. 72(20): p. 2587-2592.
93. Bayrak, C., Senol, H., Sirtbasi, S., Sahin, E., and Menzek, A., Synthesis and rearrangement reactions of 1,4-dihydrospiro[1,4-methanonaphthalene-9,1'-cyclopropane] derivatives. *Tetrahedron*, **2018**. 74(40): p. 5839-5849.
94. Osmaniye, D., Saglik, B.N., Levent, S., Ilgin, S., Ozkay, Y., and Kaplancikli, Z.A., Design, synthesis, in vitro and in silico studies of some novel triazoles as anticancer agents for breast cancer. *Journal of Molecular Structure*, **2021**. 1246.
95. Osmaniye, D., Gorgulu, S., Saglik, B.N., Levent, S., Ozkay, Y., and Kaplancikli, Z.A., Synthesis and biological evaluation of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives as anticancer agents and potential EGFR inhibitors. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2021**.
96. Giampietro, L., Gallorini, M., Gambacorta, N., Ammazalorso, A., De Filippis, B., Della Valle, A., Fantacuzzi, M., Maccallini, C., Mollica, A., Cataldi, A., Nicolotti, O., and Amoroso, R., Synthesis, structure-activity relationships and molecular docking studies of phenyldiazenyl sulfonamides as aromatase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2021**. 224.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

BAZI YENİ HİDRAZON BİLEŞİKLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

ORJİNALLİK RAPORU

% 10	% 10	% 7	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	repozitorij.unizg.hr İnternet Kaynağı	% 1
2	shareok.org İnternet Kaynağı	% 1
3	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	pubs.acs.org İnternet Kaynağı	% 1
5	www.faqs.org İnternet Kaynağı	% 1
6	epub.uni-regensburg.de İnternet Kaynağı	% 1
7	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	% 1
8	www.freepatentsonline.com İnternet Kaynağı	% 1
9	stoltz.caltech.edu İnternet Kaynağı	% 1