



**T.C.
BATMAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SÜLFONAT ESTER İÇEREN YENİ
HİDRAZONLARIN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU ve SİTOTOKSİK
AKTİVİTELERİ**

Berfin SAÇAKLIDIR

**Ocak-2025
BATMAN**

**T.C.
BATMAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM/ANA SANAT DALI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SÜLFONAT ESTER İÇEREN YENİ HİDRAZONLARIN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU ve SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİ**

Berfin SAÇAKLIDIR

**Danışman
Doç. Dr. Reşit ÇAKMAK**

Diğer Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Mehmet BOĞA Doç. Dr. Ercan ÇINAR Doç. Dr. Reşit ÇAKMAK

**Ocak-2025
BATMAN**

TEZ KABUL VE ONAYI

Berfin SAÇAKLIDIR tarafından hazırlanan “Sülfonat Ester İçeren Yeni Hidrazonların Sentezi, Karakterizasyonu ve Sitotoksik Aktiviteleri” adlı tez çalışması 20/01/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Batman Üniversitesi Lisansüstü Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan

Prof. Dr. Mehmet BOĞA

Danışman

Doç. Dr. Reşit ÇAKMAK

Üye

Doç. Dr. Ercan ÇINAR

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Dr. Öğr. Üyesi Ömer Murat ÖTER
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

*Bu tez çalışması Batman Üniversitesi-Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından BTÜBAP-2024-YL-05 nolu proje ile desteklenmiştir.

ETİK BEYANI

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını beyan eder, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sorumluluğu kabullendiğini bildiririm.

ETHICAL DECLARATION

I declare that all the information in this thesis has been obtained within the framework of ethical behavior and academic rules, and that the source of any statements and information that do not belong to me in this study prepared in accordance with the thesis writing rules has been fully cited, and I declare that I accept all kinds of legal responsibility in case of any contrary situation.

Berfin SAÇAKLIDIR

Tarih: 31.01.2025

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SÜLFONAT ESTER İÇEREN YENİ HİDRAZONLARIN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU ve SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİ

Berfin SAÇAKLIDIR

**Batman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı**

Danışman: Doç. Dr. Reşit ÇAKMAK

2025, 62 Sayfa

Kanser, vücuttaki bir organ veya dokuda bulunan sağlıklı hücrelerin düzenli bölünme mekanizmasının bozulması ve bu hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasıyla oluşan ölümcül bir hastalıktır. Her yıl milyonlarca insanın ölümüne neden olan kanser için yeni teşhis ve tedavi yöntemleri üzerinde çalışmalar sürüyor. Kanser tedavisinde kemoterapi etkili tedavi yöntemlerinden biri olmakla birlikte, yan etkileri minimal olan yeni ve güçlü kemoterapi ilaç adayları için araştırmalar devam etmektedir. Bu çalışmada, iki seride halinde (**14-19** ve **20-25**) sülfonat grubu taşıyan bazı N-arilsülfonil hidrazon bileşikler ilk kez çok basamaklı bir reaksiyon serisiyle sentezlendi. Moleküler yapıları spektral teknikler (ATR-IR, ^1H ve ^{13}C -NMR) ve element analizi ile karakterize edildi. Bu yeni hibrit moleküller, insan kolorektal (DLD-1) ve prostat (PC3) kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik aktiviteleri açısından test edildi. Yüksek saflıkta elde edilen bu bileşiklerin antiproliferatif aktivitesi, seçilmiş kanser hücre hatlarına karşı beş farklı konsantrasyonda (300, 150, 75, 37,5 ve 18,75 μM) 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolyum bromür (MTT) yöntemi kullanılarak incelendi. Hücre kültürü çalışmalarında, test edilen tüm moleküller, DLD-1 hücre hattına karşı 34.97-192.80 μM ve PC3 hücre hattına karşı 41.11-307.20 μM aralığında değişen IC_{50} değerleriyle mikromolar düzeyde sitotoksik aktivite gösterdi. Test edilen bileşikler arasında, bileşik **23** (34.97 μM), **25** (36.14 μM) ve **21** (40.50 μM), DLD-1 hücre hattına karşı en yüksek antiproliferatif aktiviteyi gösterdi. Öte yandan PC3 hücre hattına karşı serideki **25** (41.11 μM), **23** (49.18 μM) ve **22** (49.37 μM) numaralı bileşikler en yüksek sitotoksikiteyi gösterdi. Sonuç olarak yeni hibrit moleküllerin sitotoksik aktivitesinin bu referans ilaca göre daha düşük olduğu ve moleküler yapıdaki sübstitüentlerin aktiviteyi etkilediği belirlendi.

Anahtar Kelimeler: N-arilsülfonil hidrazon, Karakterizasyon, Antiproliferatif aktivite

ABSTRACT

MASTER THESIS

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND CYTOTOXIC ACTIVITIES OF NEW HYDRAZONES CONTAINING SULFONATE ESTER

Berfin SAÇAKLIDIR

Batman University Graduate Education Institute

Chemistry Department of Science

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Reşit ÇAKMAK

2025, 62 Pages

Cancer is a fatal disease that occurs when the regular division mechanism of healthy cells in an organ or tissue of the body is disrupted and these cells multiply uncontrollably. Studies continue on new diagnostic and treatment methods for cancer, which causes millions of people to die every year. Although chemotherapy is among the effective treatment methods in cancer treatment, research is still ongoing for new and potent chemotherapeutic drug candidates with minimal side effects. In this study, some N-arylsulfonyl hydrazone compounds bearing sulfonate groups in two series (**14-19** and **20-25**) were synthesized for the first time by a multi-step reaction series. Their molecular structures were characterized by spectral techniques (ATR-IR, ^1H and ^{13}C -NMR) and elemental analysis. These new hybrid molecules were screened for their cytotoxic activity against human colorectal (DLD-1) and prostate (PC3) cancer cell lines. The antiproliferative activity of these compounds obtained in high purity was investigated at five different concentrations (300, 150, 75, 37.5 and 18.75 μM) against selected cancer cell lines using the 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) method. In cell culture assays, all tested molecules displayed cytotoxic activity at micromolar levels with IC_{50} values ranging from 34.97–192.80 μM against DLD-1 cell line and 41.11–307.20 μM against PC3 cell line. Among the tested compounds, compounds **23** (34.97 μM), **25** (36.14 μM) and **21** (40.50 μM) showed the highest antiproliferative activity against DLD-1 cell line. On the other hand, against PC3 cell line, compounds **25** (41.11 μM), **23** (49.18 μM) and **22** (49.37 μM) in the series indicated the highest cytotoxicity. As a result, it was determined that the cytotoxic activity of the new hybrid molecules was lower than this reference drug and that the substituents in the molecular structure affected the activity.

Keywords: N-arylsulfonyl hydrazone, Characterization, Antiproliferative activity.

ÖN SÖZ

Bu tez çalışmamda bilgi ve deneyimleriyle yolumu aydınlatan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Reşit ÇAKMAK'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmam için yardım ve desteklerini esirgemenyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Eyüp BAŞARAN'a, antikanser aktivite çalışmaları için değerli hocam Doç. Dr. Senem AKKOÇ'a, Kimya Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT'e sonsuz teşekkür ederim. Ayrıca, hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini benden hiç esirgemeyen sevgili Annem ve Babam'a en derin şükranlarımı sunarım.

Berfin SAÇAKLIDIR
BATMAN-2025

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLOLAR LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	3
2.1. Kanser	3
2.2. Kanser Epidemiyolojisi	3
2.3. Kanser Etiyolojisi	4
2.4. Kanserin Belirtileri ve Türleri	5
2.5. Kanserin Tedavisi ve Kemoterapi	5
2.6. Kolon Kanseri	6
2.7. Prostat Kanseri.....	6
2.8. Hedef Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri	7
2.9. Hedef Bileşiklerin Antikanser Aktiviteleri	7
2.10. Araştırmanın Amacı ve Kapsamı.....	8
2.11. Araştırmanın Önemi ve Gerekçesi	8
3. YÖNTEM	10
3.1. Materyal	10
3.1.1. Kimyasallar	10
3.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi.....	10
3.1.3. Cihazlar	10
3.2. Metotlar.....	11
3.2.1. 4-Asetamidobenzen-sülfonil Hidrazit (1)'in Sentezi	11
3.2.2. Sülfonat Esterlerin Sentezi.....	11
3.2.3. Hidrazon Türevlerinin Sentezi	12
3.2.4. Sitotoksik Aktivite Çalışmaları	12
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	13
4.1. Sentez ve Karakterizasyon Sonuçları	13
4.2. Karakterizasyon Sonuçları	15
4.2.1. 2-((2-((4-Asetamidofenil)sülfonil)hidraziniliden)metil)-5-(diethylamino)fenil benzen-sülfonat (14)	15
4.2.2. 2-((2-((4-Asetamidofenil)sülfonil)hidraziniliden)metil)-5-(diethylamino)fenil 4-florobenzen-sülfonat (15)	17
4.2.3. 2-((2-((4-Asetamidofenil)sülfonil)hidraziniliden)metil)-5-(diethylamino)fenil 4-klorobenzen-sülfonat (16).....	19
4.2.4. 2-((2-((4-Asetamidofenil)sülfonil)hidraziniliden)metil)-5-(diethylamino)fenil 4-bromobenzen-sülfonat (17).....	21
4.2.5. 2-((2-((4-Asetamidofenil)sülfonil)hidraziniliden)metil)-5-(diethylamino)fenil 4-metilbenzen-sülfonat (18).....	23

4.2.6. 2-((2-((4-Asetamidofenil)sülfonil)hidraziniliden)metil)-5-(diethylamino)fenil 4-metoksibenzensülfonat (19)	25
4.2.7. 1-((2-((4-asetamidofenil)sülfonil)hidraziniliden)metil)naftalen-2-il benzensülfonat (20).....	27
4.2.8. 1-((2-((4-asetamidofenil)sülfonil)hidraziniliden)metil)naftalen-2-il 4-florobenzensülfonat (21).....	29
4.2.9. 1-((2-((4-asetamidofenil)sülfonil)hidraziniliden)metil)naftalen-2-il 4-klorobenzensülfonat (22)	31
4.2.10. 1-((2-((4-asetamidofenil)sülfonil)hidraziniliden)metil)naftalen-2-il 4-bromobenzensülfonat (23)	33
4.2.11. 1-((2-((4-asetamidofenil)sülfonil)hidraziniliden)metil)naftalen-2-il 4-metilbenzensülfonat (24)	35
4.2.12. 1-((2-((4-asetamidofenil)sülfonil)hidraziniliden)metil)naftalen-2-il 4-metoksibenzensülfonat (25).....	37
4.3. Antikanser Aktivite Sonuçları	39
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	42
5.1. Sonuçlar	42
5.2. Öneriler	43
KAYNAKLAR	44

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4.1. Hedef bileşikler (14–19 ve 20-25)'in ve Sorafenib'in..... sitotoksik aktivite sonuçları.	40
--	----

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1. Yeni hidrazon bileşiklerinin sentez basamakları ve molekül yapıları.....	14
Şekil 4.2. Bileşik 14'ün molekül yapısı.....	15
Şekil 4.3. ATR-IR spektrumu (14)	16
Şekil 4.4. ¹ H-NMR spektrumu (14).....	16
Şekil 4.5. ¹³ C-NMR spektrumu (14).....	17
Şekil 4.6. Bileşik 15'in molekül yapısı.....	17
Şekil 4.7. ATR-IR spektrumu (15)	18
Şekil 4.8. ¹ H-NMR spektrumu (15).....	18
Şekil 4.9. ¹³ C-NMR spektrumu (15).....	19
Şekil 4.10. Bileşik 16'nın molekül yapısı.....	19
Şekil 4.11. ATR-IR spektrumu (16)	20
Şekil 4.12. ¹ H-NMR spektrumu (16)	20
Şekil 4.13. ¹³ C-NMR spektrumu (16).....	21
Şekil 4.14. Bileşik 17'in molekül yapısı.....	21
Şekil 4.15. ATR-IR spektrumu (17)	22
Şekil 4.16. ¹ H-NMR spektrumu (17).....	22
Şekil 4.17. ¹³ C-NMR spektrumu (17).....	23
Şekil 4.18. Bileşik 18'in molekül yapısı.....	23
Şekil 4.19. ATR-IR spektrumu (18)	24
Şekil 4.20. ¹ H-NMR spektrumu (18).....	24
Şekil 4.21. ¹³ C-NMR spektrumu (18).....	25
Şekil 4.22. Bileşik 19'un molekül yapısı.....	25
Şekil 4.23. ATR-IR spektrumu (19)	26
Şekil 4.24. ¹ H-NMR spektrumu (19).....	26
Şekil 4.25. ¹³ C-NMR spektrumu (19).....	27
Şekil 4.26. Bileşik 20'in molekül yapısı.....	27
Şekil 4.27. ATR-IR spektrumu (20)	28
Şekil 4.28. ¹ H-NMR spektrumu (20).....	28
Şekil 4.29. ¹³ C-NMR spektrumu (20).....	29
Şekil 4.30. Bileşik 21'in molekül yapısı.....	29
Şekil 4.31. ATR-IR spektrumu (21)	30
Şekil 4.32. ¹ H-NMR spektrumu (21).....	30
Şekil 4.33. ¹³ C-NMR spektrumu (21).....	31
Şekil 4.34. Bileşik 22'in molekül yapısı.....	31
Şekil 4.35. ATR-IR spektrumu (22)	32
Şekil 4.36. ¹ H-NMR spektrumu (22).....	32
Şekil 4.37. ¹³ C-NMR spektrumu (22).....	33
Şekil 4.38. Bileşik 23'ün molekül yapısı.....	33
Şekil 4.39. ATR-IR spektrumu (23)	34
Şekil 4.40. ¹ H-NMR spektrumu (23).....	34
Şekil 4.41. ¹³ C-NMR spektrumu (23).....	35
Şekil 4.42. Bileşik 24'ün molekül yapısı.....	35
Şekil 4.43. ATR-IR spektrumu (24)	36

Şekil 4.44. ^1H -NMR spektrumu (24).....	36
Şekil 4.45. ^{13}C -NMR spektrumu (24).....	37
Şekil 4.46. Bileşik 25'in moleköl yapısı.....	37
Şekil 4.47. ATR-IR spektrumu (25)	38
Şekil 4.48. ^1H -NMR spektrumu (25).....	38
Şekil 4.49. ^{13}C -NMR spektrumu (25).....	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

δ	Kimyasal kayma
μM	Mikromolar
cm	Santimetre
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
DLD-1	İnsan kolorektal kanser hücre hattı
g	Gram
Hz	Hertz
J	Etkileşme sabiti
m	Multiplet
mg	Miligram
MHz	Megahertz
mL	Mililitre
mm	Milimetre
mmol	Milimol
nm	Nanometre
°C	Santigrad
PC3	İnsan prostat kanser hücre hattı
ppm	Milyonda bir
q	Kuartet
s	Singlet
t	Triplet
ν_{maks}	Maksimum dalga sayısı

Kısaltmalar

^{13}C NMR	Karbon 13 nükleer manyetik rezonans
^1H NMR	Proton nükleer manyetik rezonans
DMSO- d_6	Döterodimetilsülfoksit
e.n.	Erime noktası
ATR-IR	Zayıflatılmış toplam yansıma-kızılötesi spektroskopisi
IARC	Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
IC ₅₀	Hücrelerin % 50'sinin ölmesi için gerekli olan derişim
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolyum bromür

1. GİRİŞ

Kanser, bir organ veya doku içindeki hücrelerin düzensiz bölünmesi ve çoğalması nedeniyle ortaya çıkan ve günümüzde önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiş ölümcül bir hastalıktır. Günümüzde, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen ve uzun yaşam süresi önünde bir engel olan kanserin teşhis ve tedavisine yönelik farklı yaklaşımlar uygulanmaktadır. Bu yaklaşımlar, kanser türüne ve evresine bağlı olarak klinik uygulamalarda farklılık göstermektedir. Klinik uygulamalarda kanser tedavisine yönelik, kemoterapi, cerrahi, radyoterapi, hormon tedavisi ve immünoterapi gibi kanser tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Hastaların tedavi sürecinde, bazen bu yöntemlerden biri veya birkaçı birlikte uygulanır.

Kemoterapi, kanser hastalarının tedavi süreçlerinde uygulanan etkili tedavi yöntemlerinden biridir. Son yıllarda, kanserin tedavisinde klinik uygulamalarda çeşitli kemoterapötik ajanlar kullanılmaktadır. Kanser hastalarının tedavi sürecinde, mevcut bu ilaçlardan ikisinin veya üçünün kombinasyonları kullanılmaktadır. Örneğin, 5-florourasil, kapesitabin, oksaliptin ve irinotekan gibi kemoterapötik ilaçlar kolorektal kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Öte yandan, tedavi sürecinde bu ilaçlar saç dökülmesi, ishal ve iştahsızlık gibi çeşitli yan etkiler göstermektedir. Bu ilaçların olumsuz yan etkileri, hastalara verilen ilaçların türüne, dozuna ve hastaların bu ilaçları ne kadar süreyle aldıklarına bağlı olarak değişmektedir. Sonuç olarak, kanser kemoterapisindeki önemli gelişmelere rağmen, mevcut ilaçların yan etkileri veya toksisitesi, bizi minimal yan etkiye ve maksimum tedavi potansiyeline sahip yeni ilaç adaylarını keşfetmeye teşvik etmiştir.

Son yıllarda kansere bağlı vaka ve ölümlerin sayısı giderek artmaktadır. Kolorektal ve prostat kanser en sık teşhis edilen ve en çok ölüme neden olan önemli kanser türleri arasında yer almaktadır. Bu nedenle, bu tez çalışmasında bu kanser türleri hedeflenmiştir. Mevcut araştırma, kolorektal ve prostat kanserleri için daha etkili ilaç adaylarını keşfetmeye yönelik yapılan araştırmalara katkı sunmak amacıyla yapılmıştır. Literatür'de N-arilsülfonil hidrazon bileşiklerinin antikanser aktivite gösterdiği çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle, bu tez çalışması için aril sülfonat grubu ve çeşitli elektron çekici ve verici gruplar taşıyan yeni N-arilsülfonil hidrazon türevleri tasarlanmış, sentezlenmiş ve yapısal olarak karakterizasyonları yapılmıştır. Bu çalışma için ilk defa

sentezlenen bu hibrit moleküllerin antikanser aktivitesi, seçilen bu iki kanser hücre hatlarına (DLD-1 ve PC3) karşı in vitro sitotoksisite testleri ile araştırılmıştır. Bu tez çalışması, hedef moleküllerin sentezi, karakterizasyonu ve sitotoksik aktivitelerinin araştırılmasını içeren ilk çalışmadır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Kanser

Kanser, insanlarda sağlıklı hücrelerin kontrolsüz şekilde büyümesi/bölünmesi ve bazı durumlarda da oluşan kitleden hücrelerin vücudun diğer bölgelerine yayılması ile karakterize ölümcül bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. İlk kez Hipokrat tarafından tanımlanan ve terim olarak Yunanca ‘karsinom’ ve ‘karkinos’ kelimelerinden türemiştir. Kanser genellikle bölgesel bir tümör, kitle olarak başlar ve vücudun farklı bölgelerine yayılım yaparak ilerler (Dessale vd., 2022). Bu hastalık, son yıllarda ölümcül hastalıklar arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Bulaşıcı bir hastalık olmayan kanser, insanların en çok korktuğu hastalıklardan biri haline gelmiştir (Ma ve Yu, 2007). Bu yüzden, günümüzde teşhis ve tedavi edilmesi gereken önemli bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir. Günümüzde bu hastalıkla mücadele etmek için farklı teşhis ve tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Tedavi süreci, tedavi masrafları ve tedavi sürecinde hastalarda görülen yan etkiler, bireylerin psikolojisini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle, bilinen tedavi yaklaşımları yerine alternatif yeni tedavi yaklaşımları araştırılmaktadır (Başaran vd., 2022; Trudu vd., 2015).

Kanser hastalarının tedavi sürecinde klinik uygulamalarda, kemoterapi yaygın olarak uygulanan bir tedavi yöntemidir. Bu yöntem, çoğu kanser türü için en etkili tedavi yöntemlerinden biri olarak uygulanmaktadır (Dua vd., 2008). Tedavi süreçlerinde kullanmak için bugüne kadar yüzlerce ilaç, ABD gıda ve ilaç dairesi (FDA) tarafından klinik uygulamalarda kullanılmak üzere onaylanmıştır. Ne yazık ki, FDA onaylı ilaçların çoğuna karşı tedavi sürecinde direnç gelişmekte, bu nedenle mevcut ilaçlar beklenen etkinliği göstermemektedirler (Sharma vd., 2022). Ayrıca, çoğu kemoterapi ilacı nonspesifik, oldukça toksiktir ve dar bir terapötik indekse sahiptir (Holohan vd., 2013). Bu nedenle, kanser tedavisi için düşük toksisiteye sahip yeni, güçlü ve spesifik potansiyel antikanser ilaç adaylarını keşfetmek ve geliştirmek için çalışmalar hala devam etmektedir (Soğukömeroğulları vd., 2025).

2.2. Kanser Epidemiyolojisi

Son yıllarda yapılan araştırmalarda, kanserin görülme sıklığı ve kansere bağlı ölüm oranının giderek arttığı görülmektedir (Filho vd., 2025). Dünya Sağlık Örgütü’ne

bağlı Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC)'nın verilerine göre, 2022 yılında dünyada neredeyse 20 milyona yakın yeni kanser vakası teşhis edildi ve yaklaşık 10 milyon ölüm kanser nedeniyle gerçekleşti. Bu hastalık, dünya çapında yaklaşık altı ölümden birinin ve bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklanan dört ölümden birinin sorumlusudur. IARC verilerine göre, yeni kanser vakalarının sayısının 2050 yılına kadar 35 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. İnsanlarda, akciğer ve meme kanseri, diğer kanser türlerine kıyasla en yüksek insidans ve ölüm oranlarına sahip kanser türleri arasında yer almaktadır (Çakmak vd., 2025). Akciğer kanseri (%12.4), 2022 yılında en sık teşhis edilen kanserdir. Bu kanser türünü, meme (%11.6) ve kolorektal (%9.6) ve prostat (%7.3) kanserleri takip etmektedir. Akciğer kanseri, yaklaşık 1.8 milyon ölüme (%18.7) neden olarak kanser ölüm oranında birinci sırada yer almaktadır. Bu kanser türünü, kolorektal (%9.3) ve karaciğer (%7.8) kanserleri takip etmektedir. Prostat kanseri (%4.1) ise tüm kanser türleri arasında ölüme neden olan sekizinci kanser türüdür (Bray vd., 2024).

2.3. Kanser Etiyolojisi

Günümüzde, kanserin teşhisine yönelik yeni ve etkili yaklaşımların geliştirilmesiyle bu ölümcül hastalığın oluşumunda çok sayıda risk faktörünün etkili olduğu belirlenmiştir (Ko, 2023). Bunlardan biri genetik faktörlerdir. Genetik faktörler bazı kanser türlerinin kuşaktan kuşağa geçebileceğini göstermekle birlikte, kanser sadece genetik faktör kaynaklı bir hastalık değildir. Bunun dışında, insanların yaşam tarzları da kanser oluşum riskini etkileyen faktörlerden biridir. Örneğin; yeterli fiziksel aktivite, düzenli uyku alışkanlığı, yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı, sigara içmeme ve alkol tüketmeme gibi olumlu davranışlar insanların kansere yakalanma riskini azaltabilmektedir (Qi vd., 2023). Buna karşın, aşırı sigara ve alkol tüketimi gibi zararlı alışkanlıklar kanser riskini artıran etmenler arasında başta yer almaktadır (Tuan ve Chen, 2016; Lau vd., 2021). Bu zararlı alışkanlıkların dışında, örneğin insanların güneş ışınlarına aşırı düzeyde maruz kalmaları, cilt kanseri görülme olasılığı artabilir. Hava kirliliği de akciğer kanseri riskini artırabilir (Tybjerg vd., 2022). Kimyasal kanserojenlere uzun süre maruz kalmak da bireylerde kanser oluşumuna önemli katkı yaptığı düşünülmektedir. Kısacası, kanser oluşumuna genetik, yaşam tarzı ve farklı bazı çevresel faktörlerin neden olduğu bilinmektedir. Bu yüzden, bu faktörlerin olumlu ve olumsuz etkilerinin iyi bilinmesi, bireylerin kanser den korunması ve kanserin erken teşhisi için

büyük önem arz etmektedir (Sharma ve Rakshit, 2023; Abrignani vd., 2025; Turner ve Lloyd, 2017).

2.4. Kanserin Belirtileri ve Türleri

Her kanserin belirtisi türüne göre değişebilir. Çoğu kanser türünde, kanser hastalarının vücudunun herhangi bir yerinde şişlik, iyileşmeyen veya normalden uzun süren yaralar ve anormal kanama, idrar ve dışkı alışkanlıklarında değişiklikler gibi belirtiler görülebilir. Kanser türleri genel olarak ilk başladığı doku ve organa göre isimlendirilir (Low vd., 2012; Ali ve Siddiqui, 2025; Rondini vd., 2025). Meme, akciğer, karaciğer, kolon, rahim ağzı, prostat ve mesane kanserleri en sık görülen kanser türleri arasındadır. Bilinen bu kanser türlerinin görülme sıklığı bölgeden bölgeye ve ülkeden ülkeye göre değişebilir, ancak genellikle en yaygın türler genellikle her bölgede görülebilir (Kanavos, 2006; Ferlay vd., 2010; Fidler vd., 2018).

2.5. Kanserin Tedavisi ve Kemoterapi

Son yıllarda ölüm oranı ve görülme sıklığı farklı olan çok sayıda kanser türü teşhis edilmekte ve bunlara yönelik farklı tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır. Kanser tedavisinde, kanserin türüne göre klinik uygulamalarda farklı tedavi yöntemlerinin bazen birkaçı birlikte kullanılmaktadır (Siegel vd., 2019; Miller vd., 2019).

Kemoterapi kanser hastalarının kemoterapötik ilaçlarla tedavi edilmesidir. Günümüzde kemoterapide kullanılan birçok FDA onaylı antikanser ilaç bulunmaktadır. Bununla birlikte, halen kansere karşı daha etkili ve yan etkişi minimal olabilecek yeni ilaçların bulunması için araştırmalar devam etmektedir. Kemoterapi, kanser hücrelerini yok etmekte ve sadece kanser hücrelerinin başlangıcını değil, uzak bölgelere yayılmış olan kanserli hücreleri de etkilemektedir. Ancak kemoterapide kullanılan ilaçlar vücuttaki sağlıklı hücreleri de etkileyebilmekte ve ciddi yan etkilere neden olabilmektedir. Bunlara beyaz kan hücresi sayısında kayıp, kemik iliğinin baskılanması, saç dökülmesi, bulantı ve kusma örnek verilebilir. Kanser hastalarında görülen bu yan etkilerin bazıları geçicidir ve kontrol edilebilir. Ancak bunlardan bazıları hastaların kalp, akciğerler ve üreme

sistemleri üzerinde kalıcı etkiler bırakabilir (Carr vd., 2008; Nurgali vd., 2018; Oun vd., 2018; Christodoulidis vd., 2025).

2.6. Kolon Kanseri

2022 yılında yayınlanan kanser istatistiklerine göre kolorektal kanser, kanser kaynaklı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alıyor. Bir zamanlar toplumda yaşlı hastalığı olarak ta bilinen bu kanser türü hem erkekleri hemde kadınları etkilemektedir. Sınırlı fiziksel aktivite ile birlikte aşırı et ve alkol tüketimi kolon kanserine yol açabilir. Son veriler, olası risk faktörlerine yönelik müdahaleler, tarama programlarının uygulanması ve yeni tedavi seçeneklerinin uygulanması sebebiyle, 50 yaş üstü hastalarda görülme sıklığının ve ölüm oranlarının son on yılda kısmen düştüğünü göstermektedir(Xi ve Xu, 2021; Boardman vd., 2020; Saraiva vd., 2023). Kolon kanserinin tedavisinde kullanılan yöntemler cerrahi müdahale, adjuvan radyoterapi veya kemoterapiden oluşur. Kolon kanserin her evresi için cerrahi müdahale birincil tedavi yöntemidir. Evre II, evre III ve evre IV'teki kolon kanseri vakalarında cerrahi tedaviyi genel olarak adjuvan radyoterapi, kemoterapi, hedefli tedavi ve immünoterapi stratejileri takip eder (Bacon ve Sealy, 1939; Longley vd., 2003; O'Connell vd., 2004; Ulanja vd., 2019).

2.7. Prostat Kanseri

Prostat kanseri, dünya genelinde en sık teşhis edilen dördüncü kanser (%7.3) türü olup kanser kaynaklı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri (%4.1) olarak bilinmektedir. Bu nedenle bu kanser türü için risk faktörlerinin belirlenmesi ve uygun tanı ve tedavi yöntemlerinin uygulanması son derece önemlidir. Prostat kanserinin gelişiminde risk faktörlerinin belirlenmesi, birincil ve ikincil korunmayı hedeflemenin anahtarıdır. Prostat kanseri için bilinen değiştirilemeyen risk faktörleri yaş, ırk ve aile öyküsüdür. Bu kanser türü için olası değiştirilebilir risk faktörleri metabolik sendrom, obezite ve sigara kullanımıdır. Ayrıca prostat kanserinin etiyolojisinde çok sayıda çevresel risk faktörünün rol oynadığı bilinmektedir (Culp vd., 2020; Gandaglia vd., 2021; Bergengren vd., 2023). Prostat kanseri erken evrelerinde belirti vermeyebilir ve genellikle yavaş ilerler, hiçbir tedavi gerektirmez. Prostat kanseri hastalarında en sık görülen şikayet idrar yapmada

zorluk ve idrar yapmak için sık sık uyanmaktır. Hastalığın daha ileri evrelerinde, hastalığın en sık metastaz yaptığı yer ekstenel iskelet kemiği olduğundan, hastalarda idrar retansiyonu ve sırt ağrısı görülebilir (Chan vd., 2005; Rawla, 2019).

Klinik olarak prostat kanseri heterojen bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Kanser bu türü hastaların birçoğunda agresif seyirli, ilerleyici ve metastazlı bir hastalık olarak görülürken, geriye kalan hastalarda ise düşük ilerleme eğilimi olan yavaş seyirli bir hastalık şeklinde kendini gösterebilir. Cerrahi müdahale ve radyoterapi bu kanserin standart tedavisidir; androjene bağılı tümörleri etkili bir şekilde küçülten androjen ablasyon tedavisi ise radyoterapi veya cerrahi müdahale için uygun olmayan hastaların tedavisinde tercih edilir. Maalesef bu tedaviyi genellikle sık metastazlarla tekrarlayan androjene bağımsız prostat kanseri izler (Testa vd., 2019).

2.8. Hedef Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri

Sülfonil hidrazon türevleri; sülfonil klorürler ve hidrazin monohidratın reaksiyonu sonucu elde edilen sülfonil hidrazitler ve uygun çözücülerde aldehit veya ketonlarla reaksiyonu ile elde edilmektedir (Aslan ve Karacan, 2013; Başaran, 2023; Demirci vd., 2023). Reaksiyon sırasında etanol, metanol veya tetrahidrofuran tipik çözücüler kullanılır. Sülfonil hidrazon türevleri, son yıllarda biyolojik öneme sahip yeni moleküllerin keşfi için sıklıkla kullanılan bileşikler arasında yer almaktadır (Zhao vd., 2020; Zhang vd., 2025). Bu bileşiklerin antibakteriyel (Özmen ve Olgun, 2008), antifungal (Aydin vd., 2023), antioksidan (Başaran, 20023; Demirci vd., 2023), antidepresan özellikler (Ergenç vd., 1998) ve AD'ye karşı antikolinesteraz aktivitesi (Fernandes vd., 2017; Başaran, 2023; Demirci vd., 2023; Öztürk vd., 2025) gibi çok çeşitli farmakolojik özellikler gösterdiği belirlenmiştir.

2.9. Hedef Bileşiklerin Antikanser Aktiviteleri

Hedef bileşiklerin ilaç tasarım stratejisinde küçük organik moleküller kritik bir rol oynar ve bu yapılar önemli biyoaktif iskeleler olarak işlev görür (Şenkardeş vd., 2020). Biyoaktif moleküllerin yapısında bulunan önemli farmakofor yapılardan biri olan hidrazon grubu, farklı terapötik ajanların geliştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır

(Rollas ve Küçükğüzel, 2007; Aydın vd., 2013; Küçükğüzel vd., 2015; Şenkardeş vd., 2016; Tatar vd., 2016; Abdel-Aziz vd., 2021). Sahip oldukları bu özelliklerinden dolayı medisinal kimya alanında çalışan araştırmacıların büyük ilgisini çekmektedir. Öte yandan, N-arilsülfonil hidrazon türevlerinin iyi bilinen biyolojik aktivitelerinin arasında yeralan kemoterapötik aktiviteleri, onların önemli bir farmakoforik karakter olduğunu göstermektedir (Xie vd., 2018; Şenkardeş vd., 2020; Yang vd., 2021; Farghaly vd., 2022; Ergan vd., 2024).

2.10. Araştırmanın Amacı ve Kapsamı

Bu araştırmanın amacı, kolorektal ve prostat kanserinin tedavisine yönelik yeni kemoterapötik ilaç adaylarını keşfetmek amacıyla moleküler hibridizasyon tekniği kullanılarak yapısında çeşitli farmakofor gruplar taşıyan bazı yeni N-arilsülfonil hidrazon bileşikleri sentezlemek ve sitotoksik aktivitelerini belirlemektir. Bu kapsamda, ilk kez üç basamaklı bir reaksiyon serisi sonunda, toplam oniki yeni hibrit molekül sentezlendi, elementel analizi ve çeşitli spektroskopik yöntemlerle karakterizasyon işlemleri yapıldı ve ardından hedef bileşiklerin insan kolorektal ve insan prostat kanser hücre hatlarına karşı antikanser aktiviteleri incelendi.

2.11. Araştırmanın Önemi ve Gerekçesi

N-arilsülfonil hidrazon türevleri medisinal kimyada dikkate değer biyolojik aktivite gösteren önemli bileşik sınıfları arasında yer almaktadır. Bu türevlerin uygulama alanlarının geniş olması araştırmacıları bu alanda daha fazla araştırma yapmaya sevk etmektedir. Bu nedenle, bu tez çalışmasında hedef bileşikler olarak N-arilsülfonil hidrazon türevlerinin sentezlenmesi tercih edilmiştir. Literatür taramasında, bunların çeşitli kanser hücre hatlarına karşı önemli sitotoksik aktiviteler gösterdiği belirlenmiştir. Şimdiye kadar yapılan bu araştırmalar sonucunda, bazı kanser türlerine yönelik olarak klinik uygulamalarda kullanılan FDA onaylı çeşitli kemoterapötik ilaçlar keşfedilmiştir. Bununla birlikte, klinikte kullanılan bu ilaçların çeşitli yan etkileri nedeniyle daha etkili ve toksisitesi daha az olan yeni aday ilaçların tasarımı ve sentezi ile ilgili çalışmalar

devam etmektedir. Bu çalışmada, seçilen kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivitesi incelenen hedef bileşikler ilk defa sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir.

3. YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kimyasallar

Bu tez çalışmasında kullanılan tüm kimyasallar Türkiye'deki ticari firma temsilcilerinden satın alındı. Analitik saflıkta alınan bu kimyasallar herhangi bir ek saflaştırma işlemine tabi tutulmadan kullanılmıştır. Bu çalışmanın sentez aşamasında; N-asetilsülfanilil klorür (Sigma-Aldrich:112747), tetrahidrofuran (Sigma-Aldrich:87368), hidrazin monohidrat (Sigma-Aldrich: 207942), benzenesülfonil klorür (Sigma-Aldrich:108138), 4-florobenzenesülfonil klorür (Sigma-Aldrich:F6206), 4-klorobenzenesülfonil klorür (Sigma-Aldrich:133698), 4-bromobenzenesülfonil klorür (Sigma-Aldrich:108669), p-toluensülfonil klorür (Sigma-Aldrich: T35955), 4-metoksibenzenesülfonil klorür (Sigma-Aldrich: M10204), 4-(dietilamino)salisilaldehit (Aldrich: 225681), 2-hidroksinaftaldehit (Aldrich: H45353), diklorometan (İsolab: 914.014), etanol (İsolab: 920.026), trietilamin (Sigma-Aldrich: 8.08352), hidroklorik asit (Sigma-Aldrich: (320331), petrol eteri (Merck:1.01775), etil asetat (Supelco:1.00868), magnezyum sülfat (Sigma-Aldrich: 208094), kloroform (Supelco:102445:), dietil eter (Merck:1.06050) ve hekzan (Supelco: 1.04391) kullanıldı.

3.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi

Hedef moleküllerin sentez reaksiyonlarında, reaksiyon süreleri İTK ile belirlendi. Araştırmada, adsorban olarak 20x20 cm boyutlarında ve 25 mm kalınlığında hazır alüminyum plaklar kullanıldı. Hedeflenen hibrit bileşiklerin sentez çalışmalarında, kromatografik kontrollerde yürütme ortamı olarak; etil asetat ve hekzandan oluşan bir çözelti sistemi kullanıldı.

3.1.3. Cihazlar

Yeni sentezlenen moleküllerin erime noktalarının belirlenmesi için Barnstead IA9100 Elektrotermal Dijital Erime Noktası cihazı (Batman Üniversitesi) kullanıldı.

Bruker Avance III 400 MHz spektrometresi (Giresun Üniversitesi) ile ^1H NMR ve ^{13}C spektrumları, sırasıyla 400 MHz ve 100 MHz'de çözücü olarak DMSO- d_6 kullanılarak alındı. Bileşiklerin ATR-IR spektrumları, Agilent Cary 630 FTIR spektrofotometresi (Dicle Üniversitesi) ile alındı. Element analizleri için Thermo Scientific Flash 2000 element analiz cihazı (Batman Üniversitesi) kullanıldı.

3.2. Metotlar

3.2.1. 4-Asetamidobenzensülfonil Hidrazit (1)'in Sentezi

5 mmol N-asetilsülfanilil klorür 10 mL tetrahidrofuranda çözüldü ve ardından reaksiyon balonu buz-tuz banyosuna alındı. Çözeltiye, damla damla hidrazin monohidrat (5 mmol) eklendi ve oluşan karışım $^{\circ}\text{C}$ 'de 1 saat boyunca sürekli karıştırıldı. Reaksiyonun ilerlemesi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, çözücünün oda sıcaklığında buharlaşması için yeterince süre beklenildi. Hedef bileşiği (1) elde etmek için ham ürün sırasıyla önce saf suyla yıkandı, oda sıcaklığında kurutuldu ve ardından etanolde kristallendirildi (Başaran, 2023).

3.2.2. Sülfonat Esterlerin Sentezi

Sülfonat bileşiklerinin (2-7 ve 8-13) sentezi literatüre göre sentezlendi (Başaran, 2021; Başaran vd., 2022; Esmer vd., 2022; Başaran, 2023; Kamalı vd., 2022). Bu kısımda örnek olarak; 2-hidroksinaftaldehit ve 4-metoksibenzensülfonil klorür reaksiyonu ile bileşik 13'ün elde edilmesi kısaca anlatılmıştır. 2-Hidroksinaftaldehit (2.5 mmol) ve trietilamin (5.0 mmol) 10 mL diklorometan içerisinde çözüldü ve elde edilen 30 dakika sürekli olarak karıştırıldı. Daha sonra elde edilen çözeltiye 12 mL diklorometan içerisinde çözülmüş 2,5 mmol 4-metoksibenzensülfonil klorür yavaşça ilave edildi. Elde edilen reaksiyon karışımı reflüks altında 12 saat boyunca sürekli olarak karıştırıldı. İTK ile reaksiyonun tamamlanması kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra tepkime kabının soğuması için yeterli süre beklendi ve ardından reaksiyon karışımı 2 M HCl ile iki kez ekstrakte edildi. Elde edilen organik fazlar, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve ardından süzüldü. Bu işlemlerden sonra, çözücü, evaporatör kullanılarak uçuruldu. Son olarak elde edilen katı ürün etanol ile kristallendirildi.

3.2.3. Hidrazon Türevlerinin Sentezi

Hedeflenen moleküller (14-19 ve 20-25) aşağıda verilen genel prosedüre göre sentezlendi. Bir aril sülfonat türevi (2.5 mmol) ve 4-asetamidobenzenesülfonil hidrazit (2.5 mmol) 10 mL etanolde çözüldü ve reaksiyon karışımı 4 saat boyunca sürekli karıştırılarak reflüks edildi. Tepkimenin süresi İTK ile kontrol edildi. Tepkime tamamlandıktan sonra tepkime kabının soğuması için yeterli süre beklendi. Elde edilen ham katı ürün süzüldü, petrol eteri ile birkaç kez yıkandı. Sonunda etanol ile kristallendirilerek saf hedef ürün elde edildi.

3.2.4. Sitotoksik Aktivite Çalışmaları

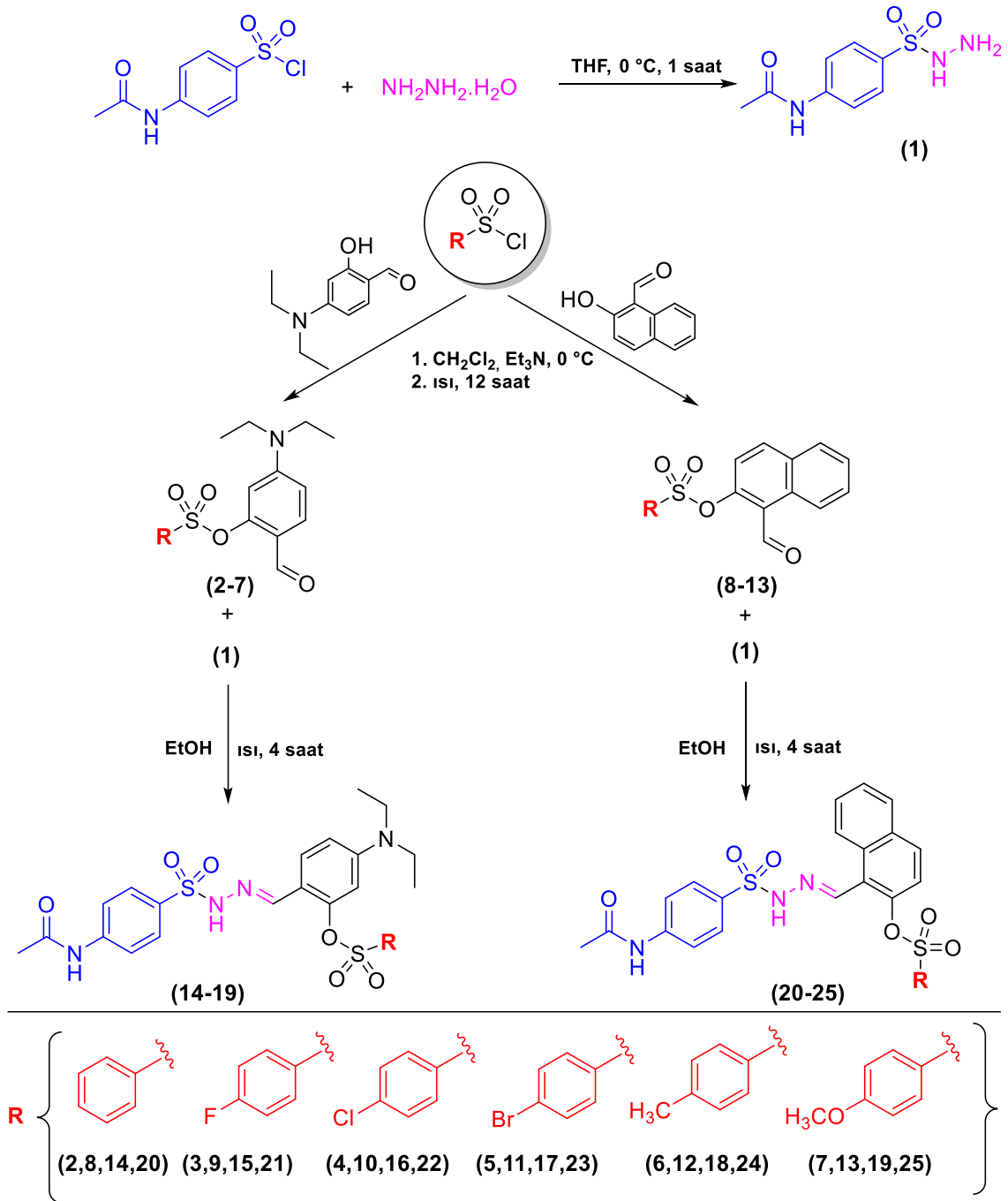
Hedef bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri Süleyman Demirel Üniversitesi'nde Doç.Dr. Senem AKKOÇ gözetiminde araştırıldı.

İnsan epitel kolon adenokarsinom hücre hattı (ATCC® CCL-221™) ve insan prostat kanseri hücre hattı American Type Culture Collection'dan (ATCC, ABD) alındı. DLD-1 hücreleri Dulbecco'nun modifiye edilmiş besi yeri, %10 fetal sıgır serumu, %1 glutamaks ve %1 penisilin streptomisin ortamında kültür edildi. PC3 hücreleri RPMI, %10 fetal sıgır serumu, %1 glutamaks ve %1 penisilin streptomisin ortamında kültür edildi. Hücreler, 5×10^3 hücre/kuyu yoğunluğunda steril 96-kuyulu plakalara ekildi. Plakalar 37 °C ve %5 karbon dioksit içeren nemli bir ortamda 24 saat inkübe edildikten sonra hücreler, ilaç adaylarının 18.75, 37.5, 75, 150 ve 300 μ M aralığında değişen beş farklı konsantrasyonuna 72 saat için maruz bırakılıştır. Bu süreden sonra, her bir kuyuya 5 mg/mL MTT stok solüsyonu eklendi ve plakalar 2 saat boyunca inkübe edildi. Absorbans değerlerinin ölçümü Agilent BioTek Eliza plaka okuyucu cihazı kullanılarak 630 nm'de yapıldı. IC₅₀ değerleri GraphPad Prism yazılımı 5 kullanılarak hesaplandı (Başaran vd., 2022; Soğukömeroğulları vd., 2025).

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Sentez ve Karakterizasyon Sonuçları

Yeni kemoterapötik ilaç adayları keşfetme çalışmaları kapsamında, burada ilk kez üç basamakta iyi verimle ve yüksek saflıkta bazı yeni N-arilsülfonil hidrazon türevleri sentezlendi. Yapısında aril sülfonat grubu taşıyan bu hibrit moleküllerin sentezi, Şekil 4.1’de verilmiştir. Hedef moleküllerin sentezi için başlangıç bileşiği olarak N-asetilsülfanilil klorür kullanıldı. İlk adımda, bileşik **1** (4-asetamidobenzensülfonil hidrazit), çözücü olarak tetrahidrofuran ortamında N-asetilsülfanilil klorür’ün hidrazin hidrat ile etkileştirilmesiyle sentezlendi. İkinci adımda, diklorometan ortamında trietilamin varlığında benzensülfonil klorür türevlerinin ilk seri için 4-(dietilamino)salisilaldehit ve ikinci seri için 2-hidroksinaftaldehit ile reaksiyonu ile sülfonat esterleri (**2-7** ve **8-13**) elde edildi. Son adımda, hibrit moleküller (**14-19** ve **20-25**), aril sülfonat türevlerinin etanol ortamında bileşik **1** ile reaksiyona sokulmasıyla %71-81 verimle elde edildi. Sonuç olarak, toplam 12 yeni hibrit molekül sentezlendi. Sentezlenen moleküller arasında, hidrazid türevi (**1**) ve sülfonat esterleri (**2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12** ve **13**) bilinen moleküllerdir. Öte yandan, hidrazon bileşikler (**14-19** ve **20-25**) ilk kez sentezlenmiştir. Mevcut çalışmada, sentezlenen hedef moleküllerin yapıları elementel analizi ve çeşitli spektroskopik yöntemlerle (ATR-IR, ¹H- ve ¹³C NMR) karakterize edilmiştir. Yeni moleküllerin karakterizasyon verilerinin moleküler yapılarıyla uyumlu olduğu bulunmuştur. Bilinen moleküller ise grubumuz tarafından önceki çalışmalar için sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir (Başaran, 2021; Başaran vd., 2022; Esmer vd., 2022; Başaran, 2023; Kamalı vd., 2022).



Şekil 4.1. Yeni hidrazon bileşiklerinin sentez basamakları ve molekül yapıları

Yeni sentezlenen hidrazon bileşiklerinin (14-25) ATR-IR spektrumlarının analizinde, N-H gerilme bantlarının $3112\text{--}3381\text{ cm}^{-1}$ frekans aralığında olduğu belirlendi. Bileşiklerdeki amit grubuna bağlı C=O'ya karşılık gelen gerilme titreşim bantları $1667\text{--}1682\text{ cm}^{-1}$ aralığında belirgin titreşimler sergilediği gözlemlendi. Ayrıca, bileşiklerde ayırt edici bir fonksiyonel grup olan azometinin varlığını gösteren C=N gerilme titreşim bantları da $1593\text{ ile }1585\text{ cm}^{-1}$ frekans aralığında gözlenmiştir. SO_2 kısmı ATR-IR spektrumunda iki farklı pike sahiptir: asimetrik gerilme titreşimleri $1380\text{--}1352\text{ cm}^{-1}$

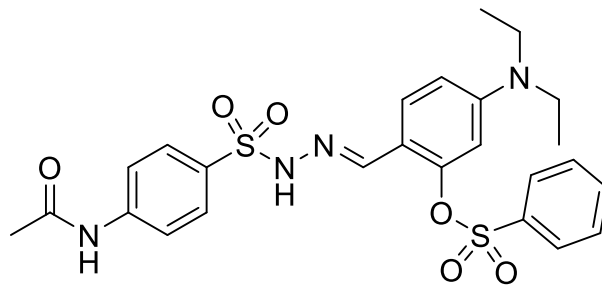
aralığında gözlenirken, simetrik gerilme titreşimleri 1170-1151 cm^{-1} bölgesinde gözlenmiştir.

Hedef bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında, SO_2NH ile ilişkili ayırt edici protonların 11.08 ile 11.77 ppm kimyasal kayma aralığında rezonansa girdiği gözlenirken, CONH ile ilişkili protonların 10.30 ile 10.36 ppm kimyasal kayma aralığında rezonansa girdiği gözlemlenmiştir. Ayrıca, hidrazon yapısal motifinin göstergesi olan $\text{CH}=\text{N}$ protonunun varlığı, bileşiklerin oluşumu için ikna edici kanıttır. $\text{CH}=\text{N}$ protonunun, söz konusu bileşiklerin spesifik özelliklerine bağlı olarak, 7.78 ppm ile 8.21 ppm aralığında bir singlet olarak rezonansa girdiği tespit edilmiştir.

Bu hibrit moleküllerin ^{13}C NMR spektrumlarında, 149.83-146.98 ppm aralığında $\text{C}=\text{N}$ kısmına atfedilen karbon rezonanslarının tespiti, hidrazon bileşik yapısının oluşumunun kanıtıdır. 169.45-169.57 ppm'de karbonil ($\text{C}=\text{O}$) karbonunun rezonans olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, aromatik halkası üzerindeki elektron çeken veya elektron veren sübstitüentlerin etkisi nedeniyle yukarı veya aşağı kaymalar ile aromatik karbon rezonansları 167.54-103.83 ppm aralığında tespit edilmiştir.

4.2. Karakterizasyon Sonuçları

4.2.1. 2-((2-((4-Asetamidofenil)sülfonil)hidraziniliden)metil)-5-(dietilamino)fenil benzensülfonat (14)



Şekil 4.2. Bileşik 14'ün molekül yapısı

Sarı renkli katı, verim %72, ve e.n.: 109-110 $^{\circ}\text{C}$. **ATR-IR** (ν_{maks} , cm^{-1}): 3350, 3186, 1676, 1592, 1358 ve 1158.

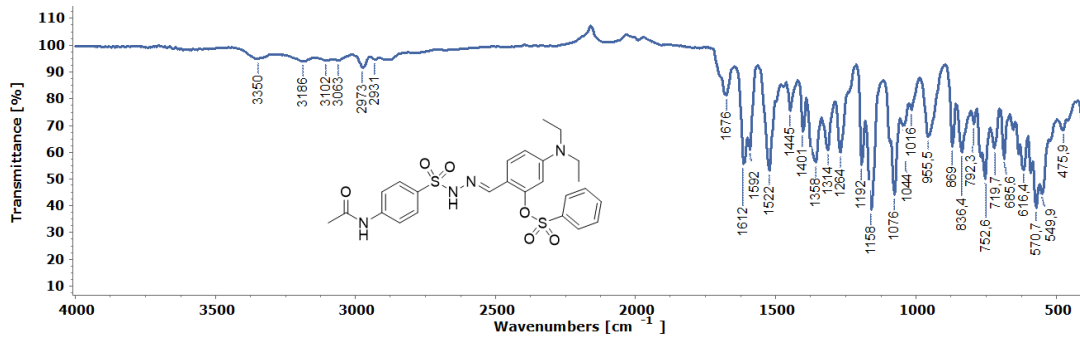
^1H NMR : δ 11.09 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 5H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.16 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 2.05 (s, 3H), ve 0.93 (t, J = 6.9 Hz, 6H) ppm.

^{13}C NMR: δ 169.48, 149.80, 149.42, 143.63, 141.78, 135.54, 134.67, 133.08, 130.22, 128.82, 128.76, 127.36, 118.94, 113.24, 111.31, 103.84, 44.31, 24.58 ve 12.60 ppm.

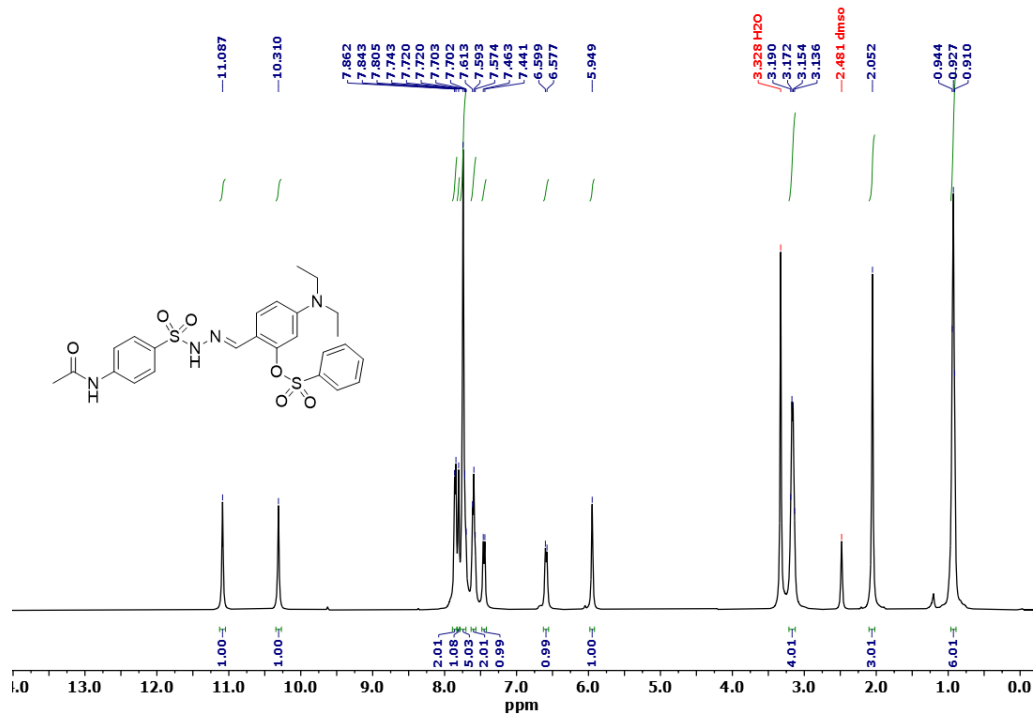
Elemental Analiz: $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ (544.64 g/mol);

Hesaplanan (%): C, 55.13; H, 5.18; N, 10.29; S, 11.77.

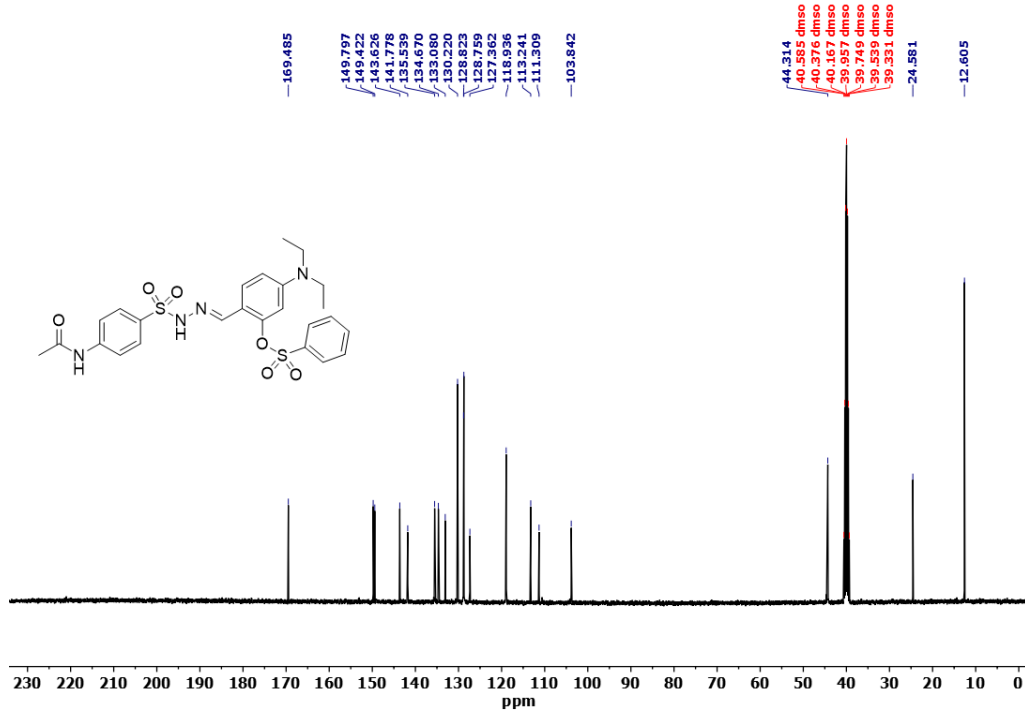
Bulunan (%): C, 55.91; H, 5.36; N, 10.44; S, 11.87.



Şekil 4.3. ATR-IR spektrumu (14)

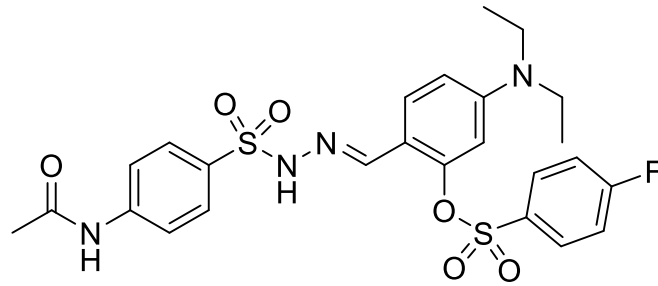


Şekil 4.4. ^1H -NMR spektrumu (14)



Şekil 4.5. ^{13}C -NMR spektrumu (14)

4.2.2. 2-((2-((4-Asetamidofenil)sülfonil)hidraziniliden)metil)-5-(dietilamino)fenil 4-florobenzensülfonat (15)



Şekil 4.6. Bileşik 15'in molekül yapısı

Sarı renkli katı, verim %77, ve e.n.: 196-197 °C. **ATR-IR** (ν_{maks} , cm^{-1}): 3373, 3112, 1682, 1593, 1366 ve 1161.

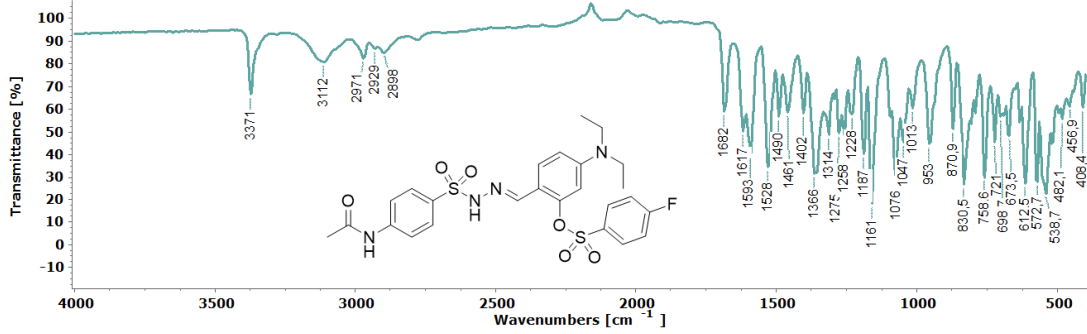
^1H NMR: δ 11.08 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (s, 4H), 7.44 (t, J = 8.6 Hz, 3H), 6.60 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.20 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 2.05 (s, 3H), ve 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 6H) ppm.

^{13}C NMR: δ 169.45, 149.83, 167.39, 164.86, 149.32, 143.67, 141.77, 133.02, 132.26, 132.16, 130.88, 130.85, 128.81, 127.47, 118.89, 117.71, 117.48, 113.18, 111.41, 103.94, 44.32, 24.57 ve 12.56 ppm.

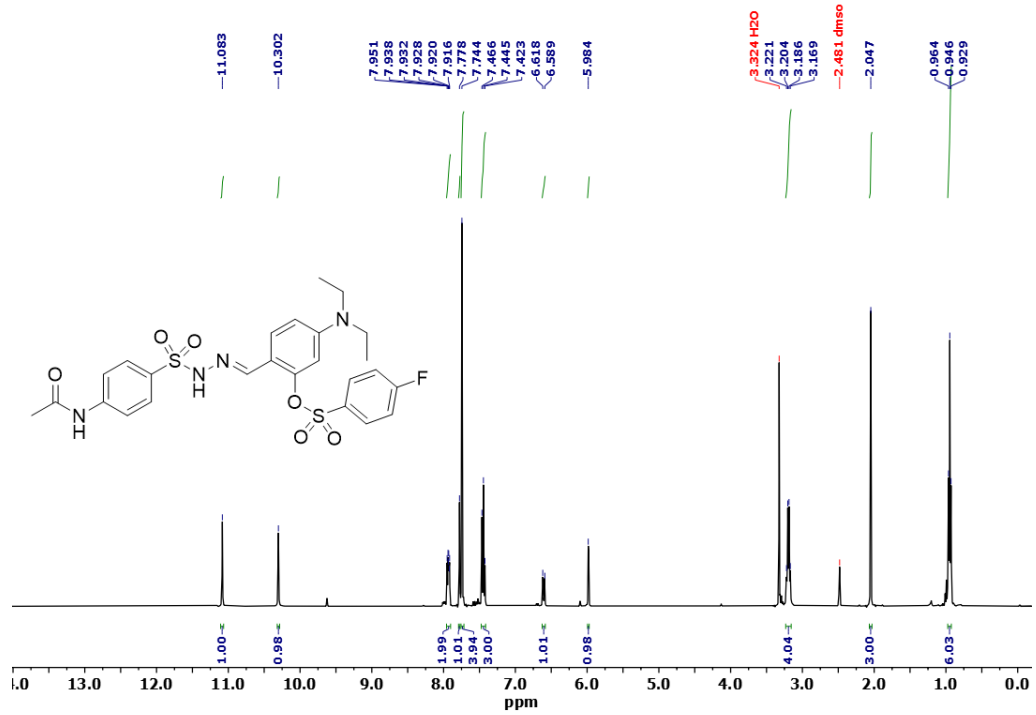
Elemental Analiz: C₂₅H₂₇FN₄O₆S₂ (562.63 g/mol);

Hesaplanan (%): C, 53.37; H, 4.84; N, 9.96; S, 11.40.

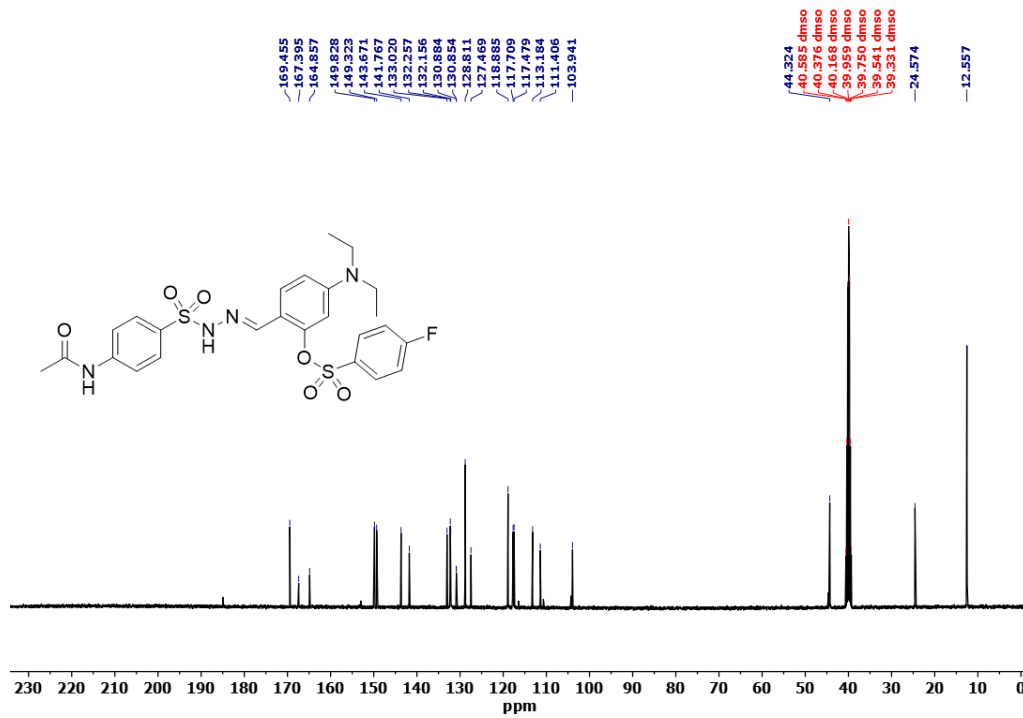
Bulunan (%): C, 53.63; H, 4.87; N, 9.71; S, 11.55.



Şekil 4.7.ATR-IR spektrumu (15)

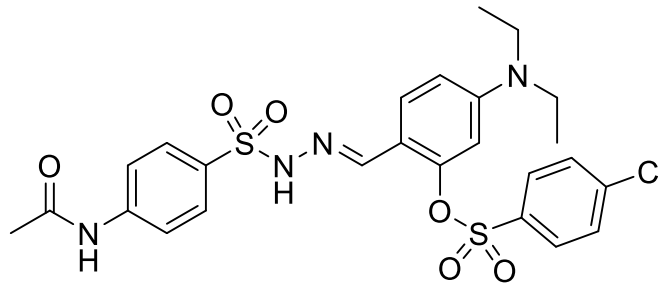


Şekil 4.8. ¹H-NMR spektrumu (15)



Şekil 4.9. ^{13}C -NMR spektrumu (15)

4.2.3. 2-((2-((4-Asetamidofenil)sülfonil)hidraziniliden)metil)-5-(dietilamino)fenil 4-klorobenzensülfonat (16)



Şekil 4.10. Bileşik 16'nın molekül yapısı

Krem renkli katı, verim %73, ve e.n.: 197-199 °C. **ATR-IR** (ν_{maks} , cm^{-1}): 3331, 3187, 1671, 1593, 1378 ve 1155.

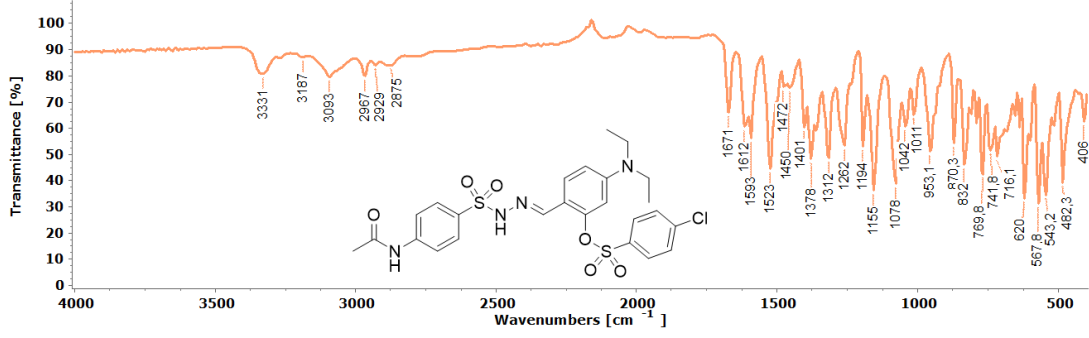
^1H NMR: δ 11.11 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (s, 4H), 7.72 – 7.65 (m, 2H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.18 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 2.05 (s, 3H), ve 0.93 (t, J = 7.0 Hz, 6H) ppm.

^{13}C NMR: δ 169.45, 149.82, 149.29, 143.67, 141.77, 140.81, 133.40, 133.04, 130.76, 130.43, 128.82, 127.52, 118.91, 113.18, 111.44, 103.85, 44.31, 24.58 ve 12.52 ppm.

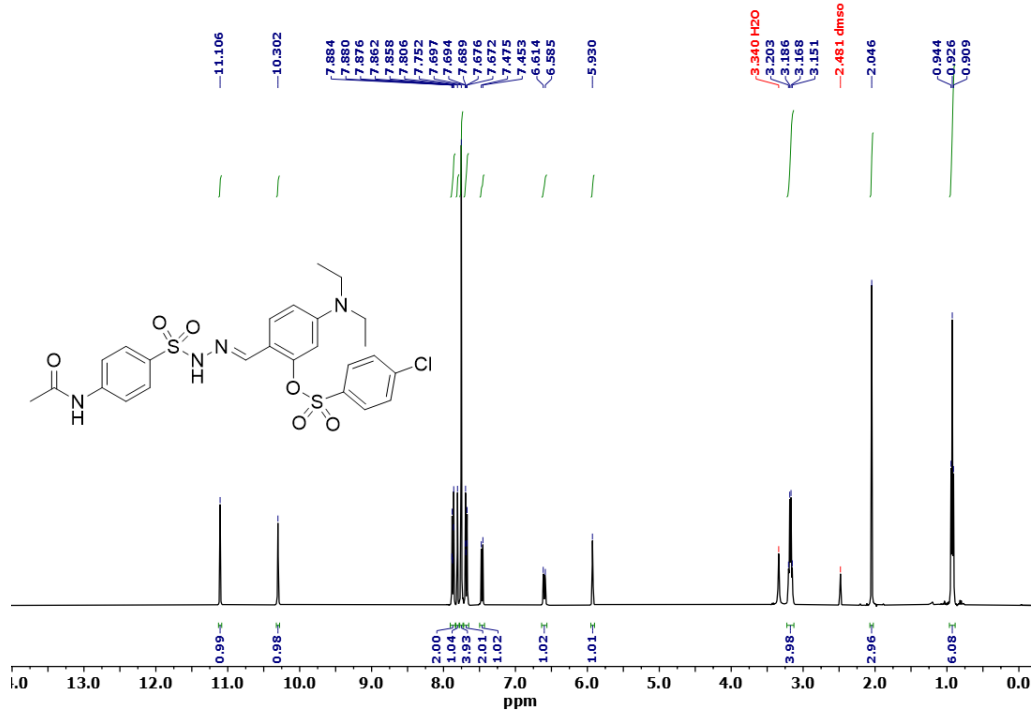
Elemental Analiz: C₂₅H₂₇ClN₄O₆S₂ (579.08 g/mol);

Hesaplanan (%): C, 51.85; H, 4.70; N, 9.68; S, 11.07.

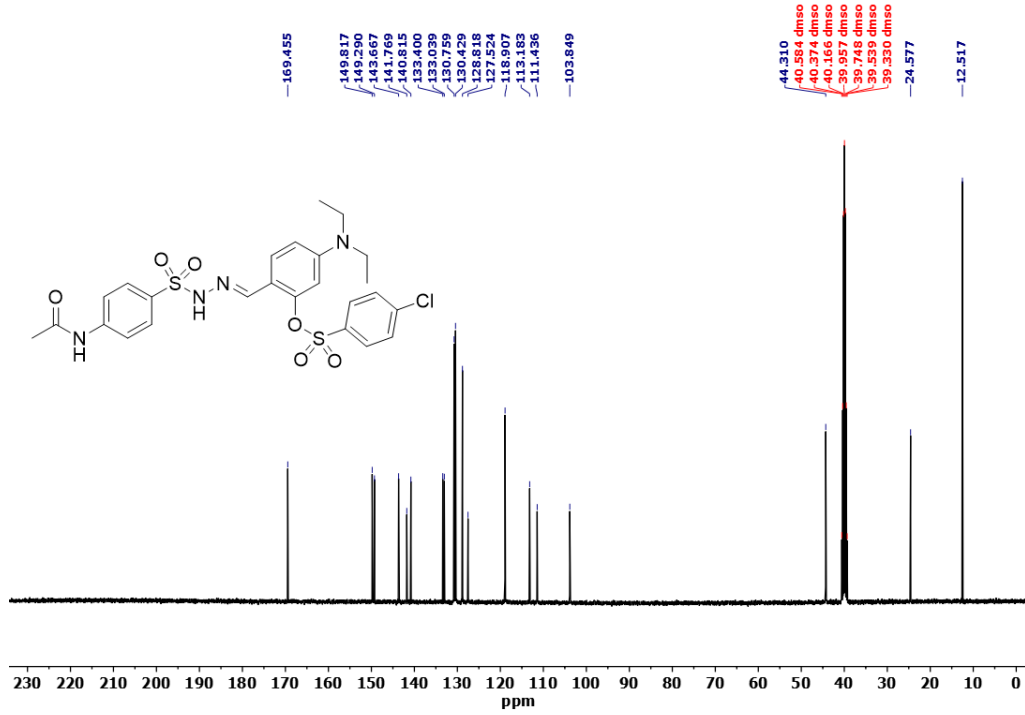
Bulunan (%): C, 51.88; H, 4.81; N, 9.50; S, 11.22.



Şekil 4.11. ATR-IR spektrumu (16)

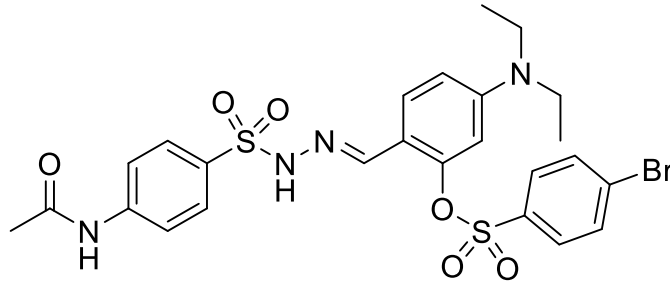


Şekil 4.12. ¹H-NMR spektrumu (16)



Şekil 4.13. ^{13}C -NMR spektrumu (16)

4.2.4. 2-((2-((4-Asetamidofenil)sülfonil)hidraziniliden)metil)-5-(dietilamino)fenil 4-bromobenzenesülfonat (17)



Şekil 4.14. Bileşik 17'in molekül yapısı

Açık sarı renkli katı, verim %77, ve e.n.: 202-203 °C. **ATR-IR** (ν_{maks} , cm^{-1}): 3331, 3191, 1671, 1593, 1380 ve 1154.

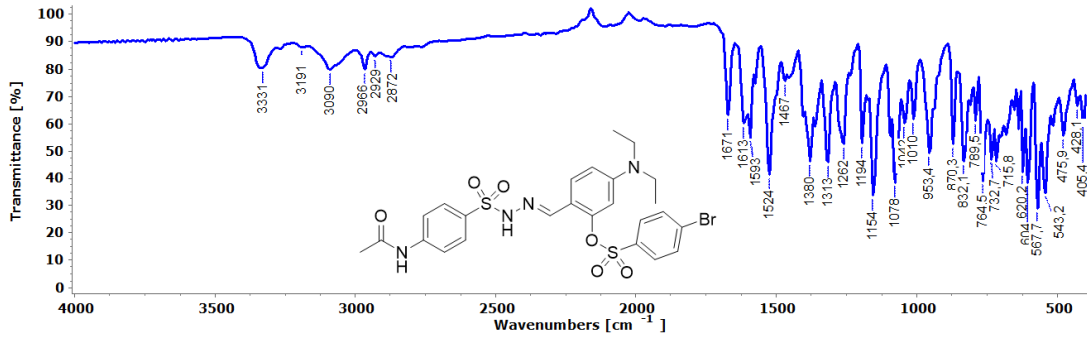
^1H NMR: δ 11.11 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 7.86 – 7.83 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.80 – 7.77 (m, 2H), 7.75 (s, 4H), 6.61 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.18 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 2.04 (s, 3H), ve 0.92 (t, J = 6.9 Hz, 6H) ppm.

^{13}C NMR: δ 169.46, 149.82, 149.29, 143.65, 141.80, 133.87, 133.41, 133.04, 130.73, 130.00, 128.82, 127.54, 118.92, 113.22, 111.45, 103.83, 44.30, 24.58 ve 12.53 ppm.

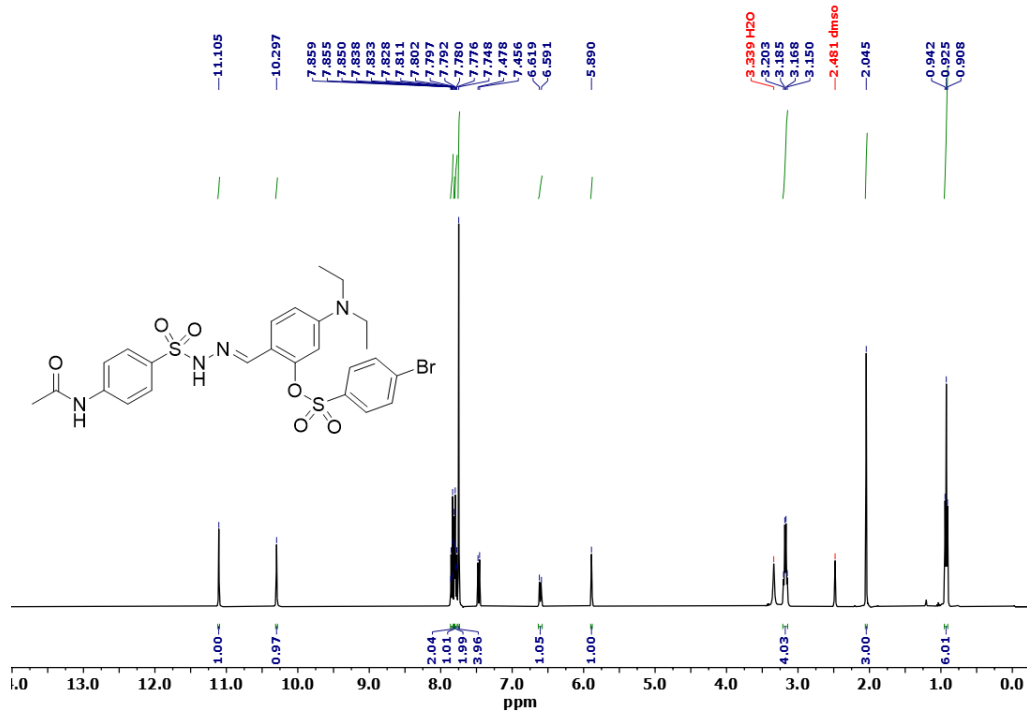
Elemental Analiz: $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrN}_4\text{O}_6\text{S}_2$ (623.54 g/mol);

Hesaplanan (%): C, 48.16; H, 4.36; N, 8.99; S, 10.28.

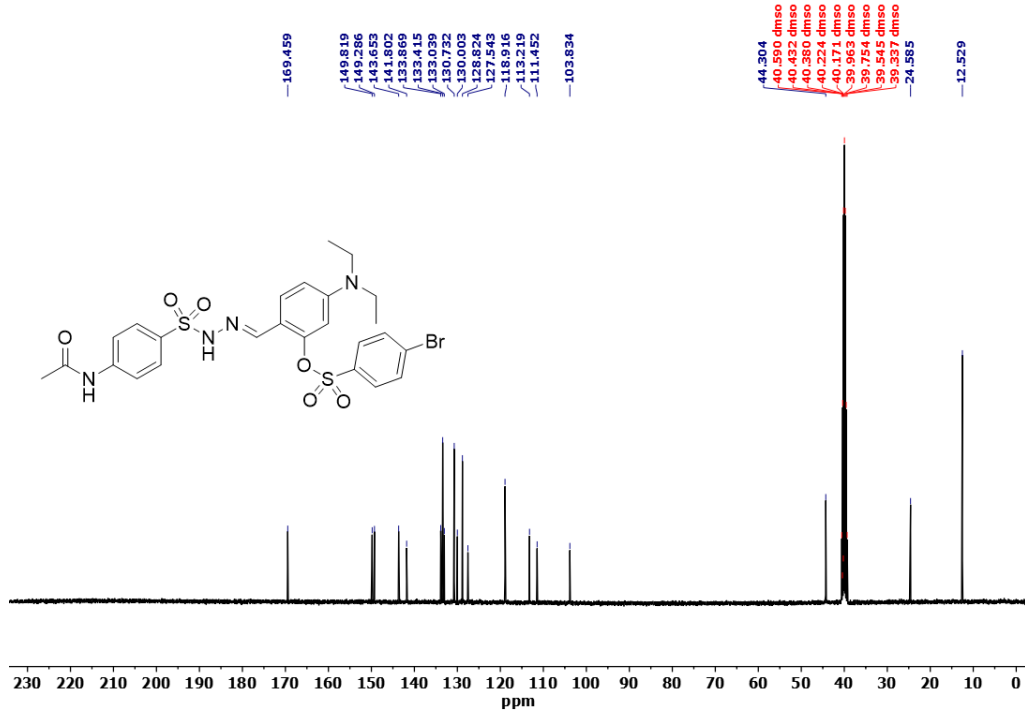
Bulunan (%): C, 48.24; H, 4.39; N, 8.74; S, 10.13.



Şekil 4.15. ATR-IR spektrumu (17)

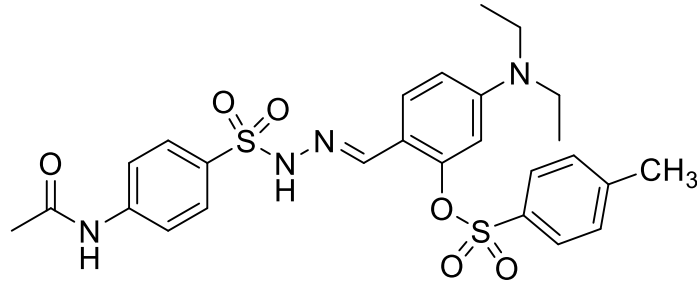


Şekil 4.16. ¹H-NMR spektrumu (17)



Şekil 4.17. ^{13}C -NMR spektrumu (17)

4.2.5. 2-((2-((4-Asetamidofenil)sülfonil)hidraziniliden)metil)-5-(dietilamino)fenil 4-metilbenzensülfonat (18)



Şekil 4.18. Bileşik 18'in molekül yapısı

Krem renkli katı, verim %82, ve e.n.: 200-203 °C. **ATR-IR** (ν_{maks} , cm^{-1}): 3322, 3187, 1674, 1593, 1378 ve 1153.

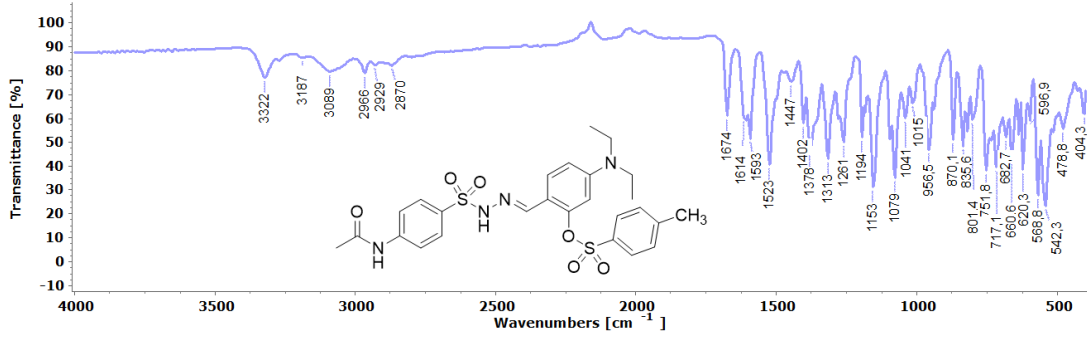
^1H NMR: δ 11.08 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (s, 5H), 7.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 3H), 6.58 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), ve 0.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H) ppm.

^{13}C NMR: δ 169.47, 149.79, 149.49, 146.51, 143.63, 141.93, 133.09, 131.71, 130.66, 128.83, 127.36, 118.88, 113.28, 111.23, 103.85, 44.29, 24.58, 21.56 ve 12.54 ppm.

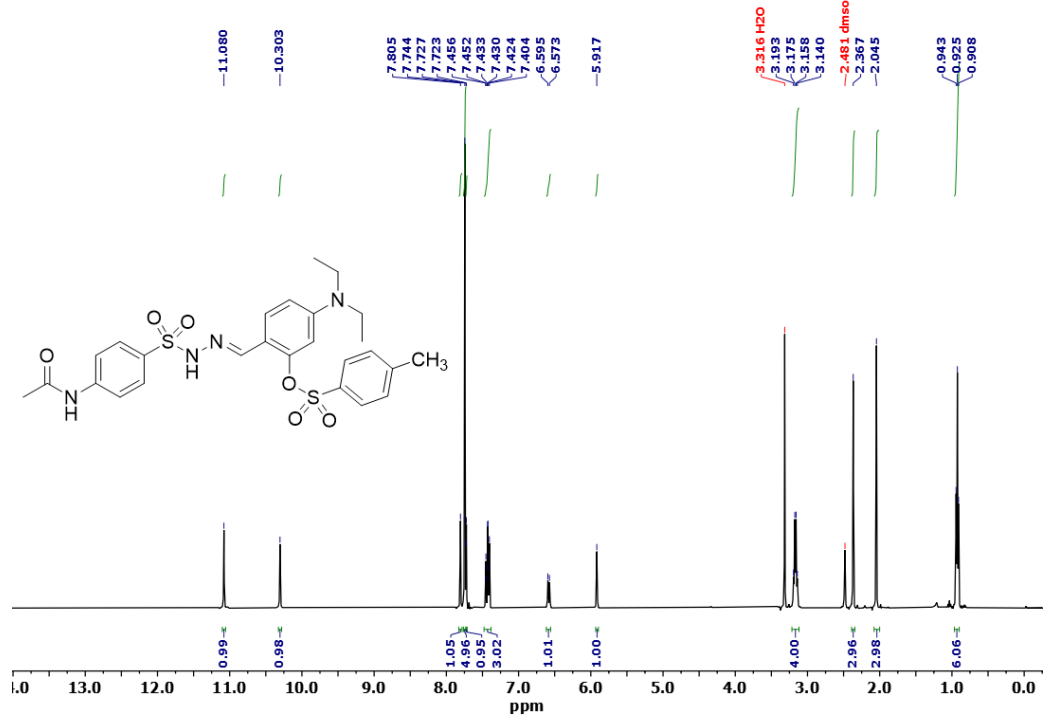
Elemental Analiz: C₂₆H₃₀N₄O₆S₂ (558.67 g/mol);

Hesaplanan (%): C, 55.90; H, 5.41; N, 10.03; S, 11.48.

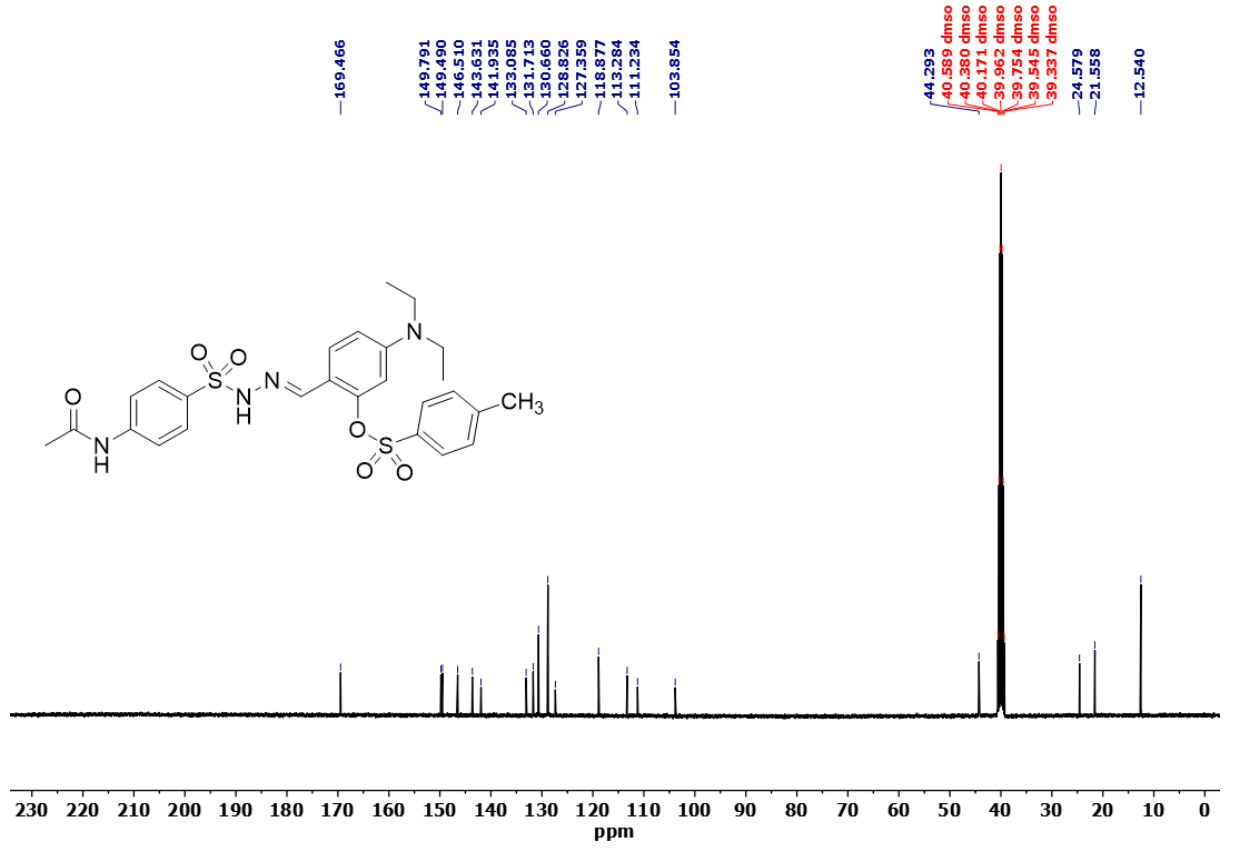
Bulunan (%): C, 56.01; H, 5.53; N, 10.14; S, 10.27.



Şekil 4.19. ATR-IR spektrumu (18)

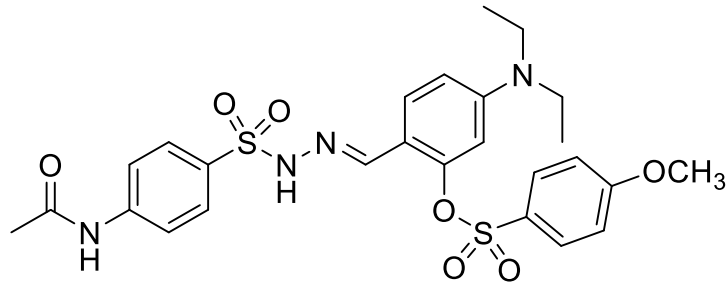


Şekil 4.20. ¹H-NMR spektrumu (18)



Şekil 4.21. ¹³C-NMR spektrumu (18)

4.2.6. 2-((2-((4-Asetamidofenil)sülfolil)hidraziniliden)metil)-5-(dietilamino)fenil 4-metoksibenzensülfoliat (19)



Şekil 4.22. Bileşik 19'un molekül yapısı

Turuncu renkli katı, verim %75, ve e.n.: 193-194 °C. ATR-IR (ν_{maks} , cm^{-1}): 3320, 3191, 1673, 1592, 1374 ve 1151.

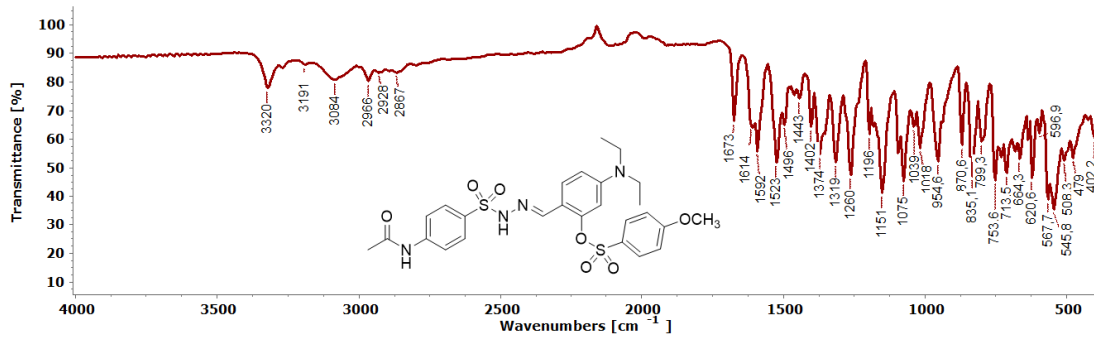
¹H NMR: δ 11.09 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 5H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 6.57 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.15 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 2.05 (s, 3H), ve 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 6H) ppm.

¹³C NMR: δ 169.46, 149.78, 164.65, 149.56, 143.65, 142.07, 133.10, 131.22, 128.82, 127.34, 125.81, 118.89, 115.41, 113.39, 111.17, 104.00, 56.39, 44.28, 24.57 ve 12.55 ppm.

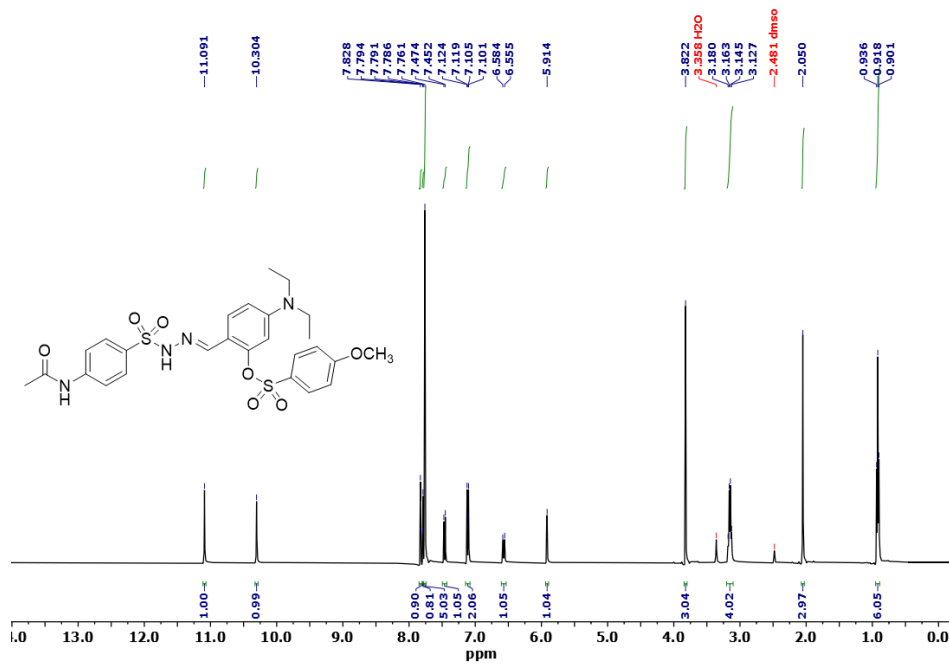
Elemental Analiz: C₂₆H₃₀N₄O₇S₂ (574.67 g/mol);

Hesaplanan (%): C, 54.34; H, 5.26; N, 9.75; S, 11.16.

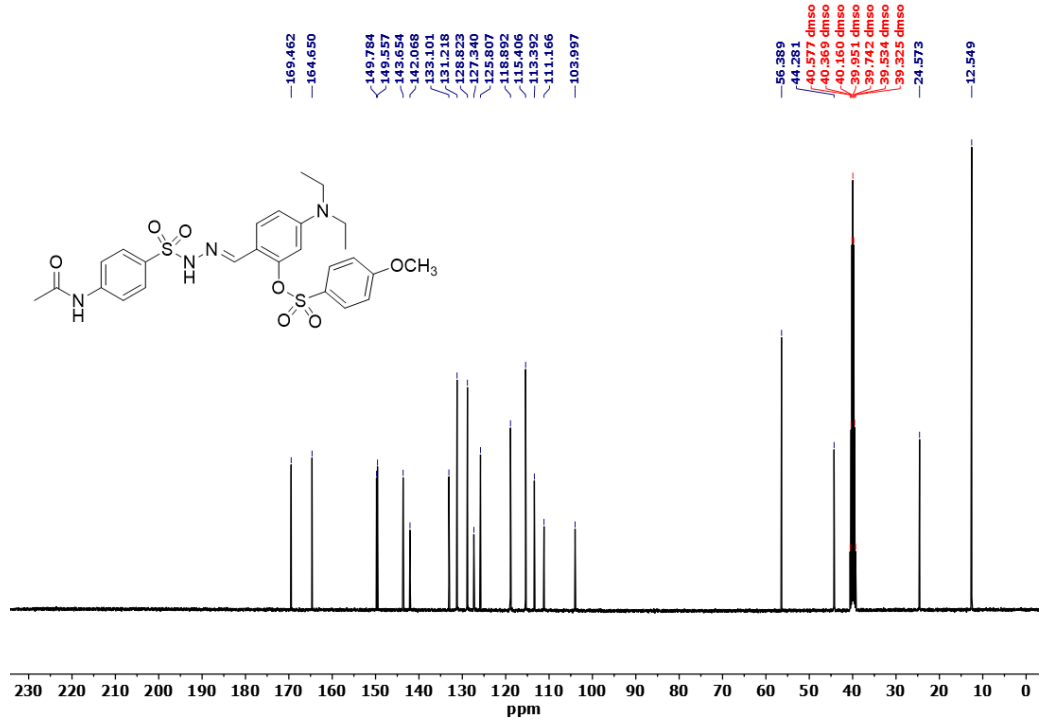
Bulunan (%): C, 54.40; H, 5.33; N, 9.58; S, 11.32.



Şekil 4.23. ATR-IR spektrumu (19)

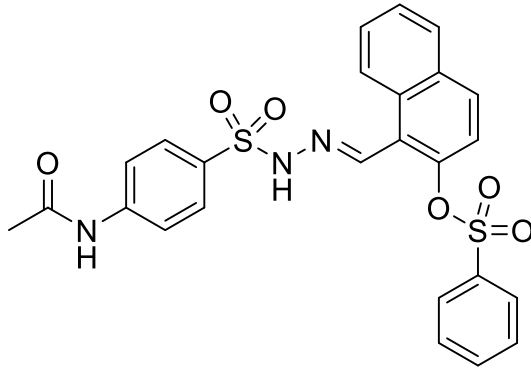


Şekil 4.24. ¹H-NMR spektrumu (19)



Şekil 4.25. ^{13}C -NMR spektrumu (19)

4.2.7. 1-((2-((4-asetamidofenil)sülfonil)hidraziniliden)metil)naftalen-2-il benzensülfonat (20)



Şekil 4.26. Bileşik 20'in molekül yapısı

Beyaz renkli katı, verim %77, ve e.n.: 214-216 °C. **ATR-IR** (ν_{maks} , cm^{-1}): 3376, 3193, 1668, 1591, 1358 ve 1161.

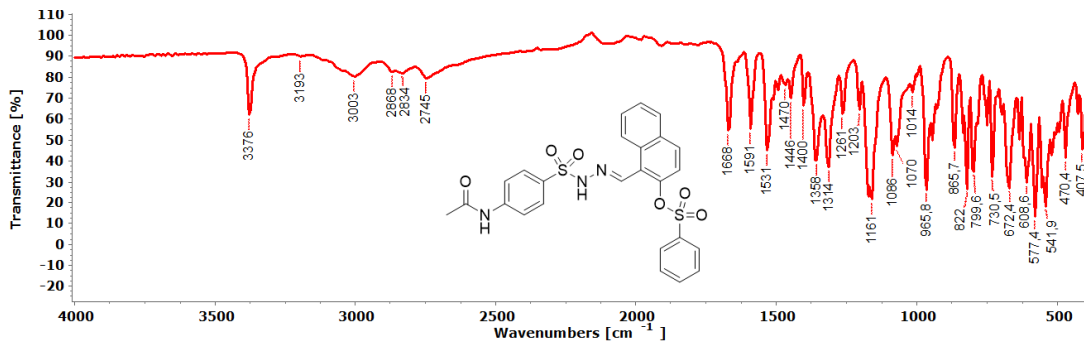
^1H NMR: δ 11.75 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 6H), 7.72 – 7.68 (m, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 3H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), ve 2.06 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR: δ 169.57, 147.15, 143.98, 141.94, 135.85, 134.08, 132.80, 132.60, 132.43, 130.48, 130.28, 130.19, 129.12, 129.08, 128.72, 128.69, 127.21, 126.48, 121.91, 121.07, 119.17 ve 24.59 ppm.

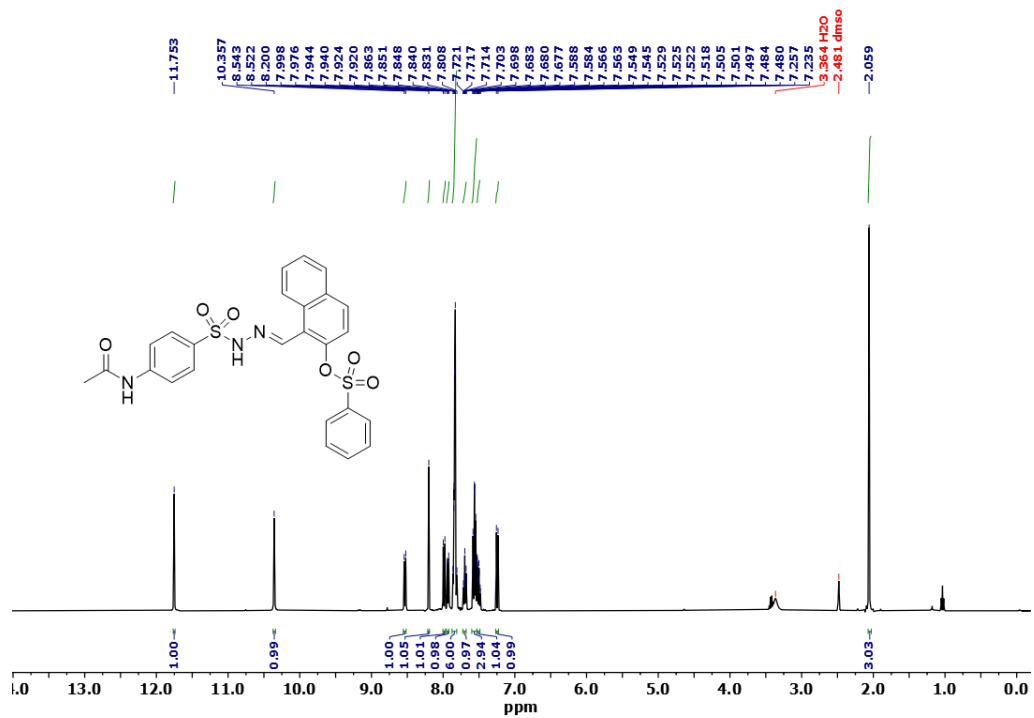
Elemental Analiz: $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ (523.58 g/mol);

Hesaplanan (%): C, 57.35; H, 4.04; N, 8.03; S, 12.25.

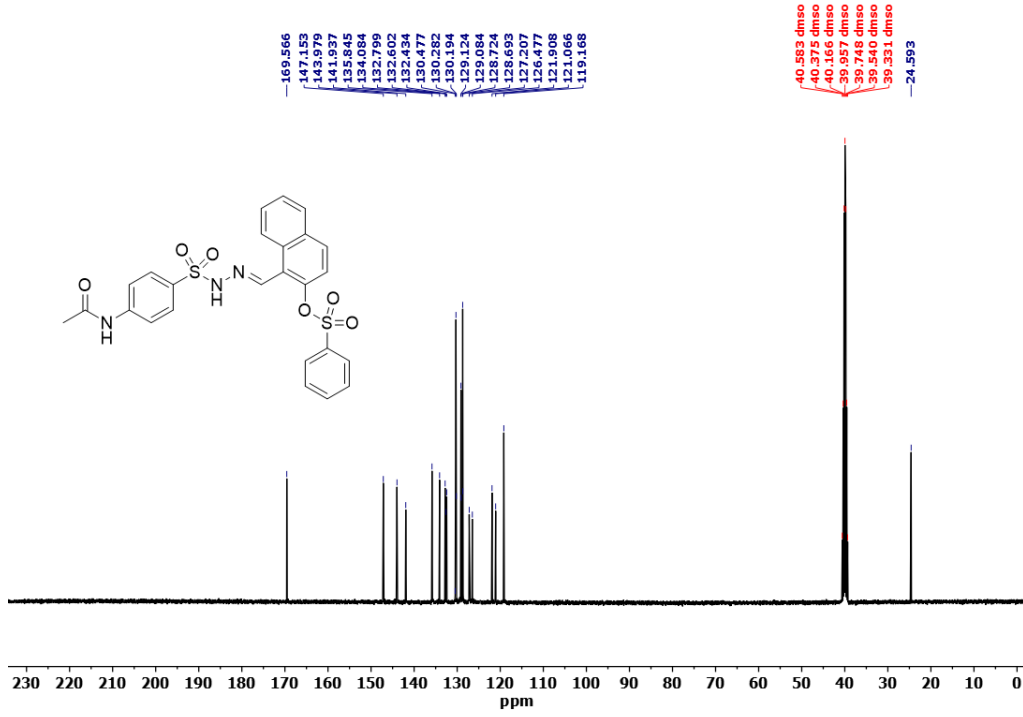
Bulunan (%): C, 57.49; H, 4.08; N, 8.14; S, 12.40.



Şekil 4.27. ATR-IR spektrumu (20)

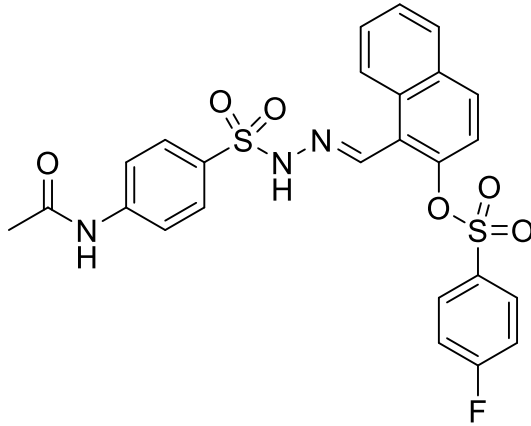


Şekil 4.28. ^1H -NMR spektrumu (20)



Şekil 4.29. ^{13}C -NMR spektrumu (20)

4.2.8. 1-((2-((4-asetamidofenil)sülfonil)hidraziniliden)metil)naftalen-2-il 4-florobenzensülfonat (21)



Şekil 4.30. Bileşik 21'in molekül yapısı

Beyaz renkli katı, verim %76, ve e.n.: 222-223 °C. ATR-IR (ν_{maks} , cm^{-1}): 3378, 3194, 1667, 1585, 1357 ve 1160.

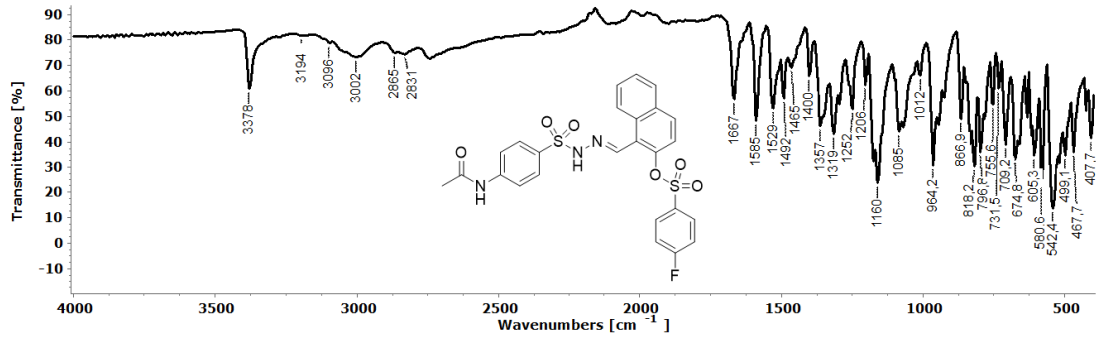
^1H NMR: δ 11.72 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 2H), 7.85 – 7.80 (m, 4H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 1H), 7.42 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), ve 2.05 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR: δ 169.54, 147.02, 167.54, 164.99, 144.02, 141.81, 132.72, 132.67, 132.48, 132.19, 132.09, 130.34, 130.31, 130.18, 129.12, 129.10, 128.68, 127.27, 126.41, 121.96, 121.21, 119.11, 117.90, 117.67 ve 24.59 ppm.

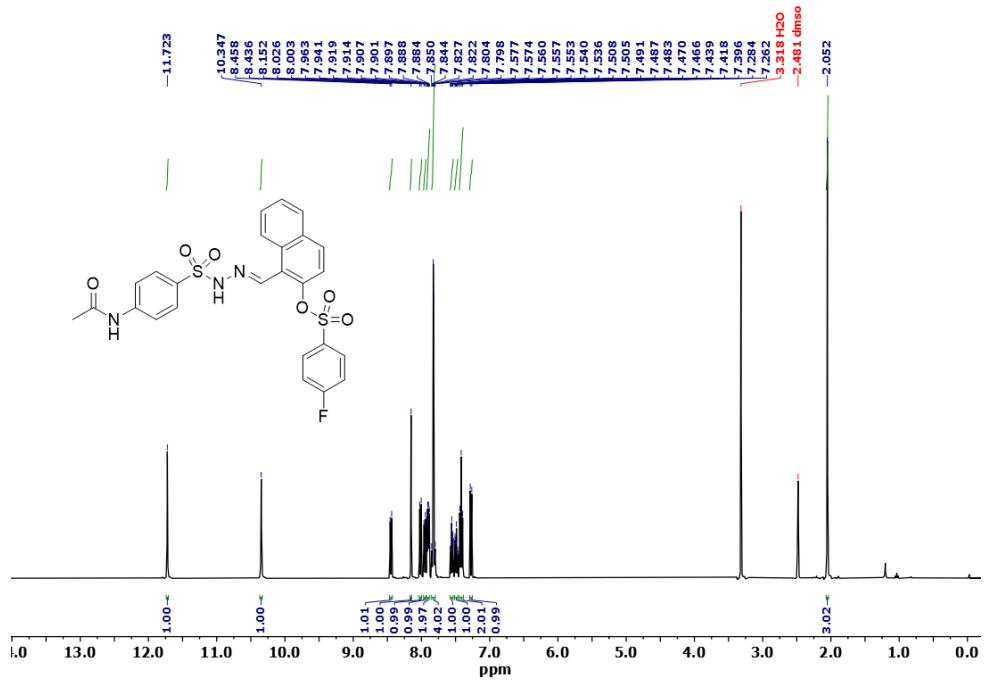
Elemental Analiz: $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}_2$ (541.57 g/mol);

Hesaplanan (%): C, 55.45; H, 3.72; N, 7.76; S, 11.84.

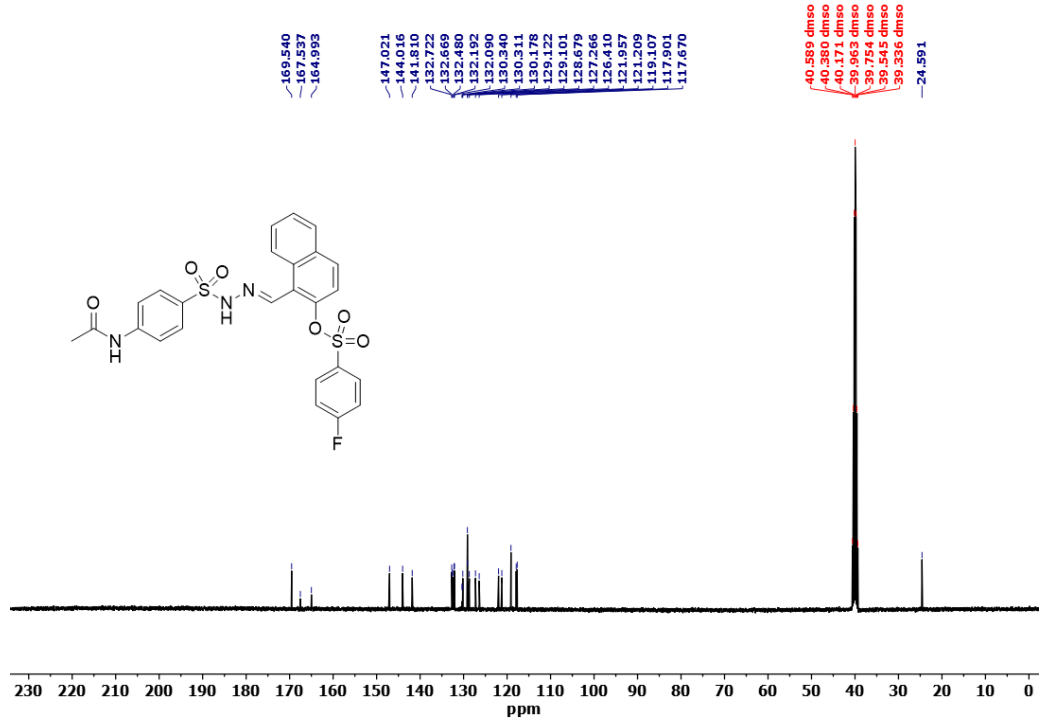
Bulunan (%): C, 55.56; H, 3.77; N, 7.91; S, 11.96.



Şekil 4.31. ATR-IR spektrumu (21)

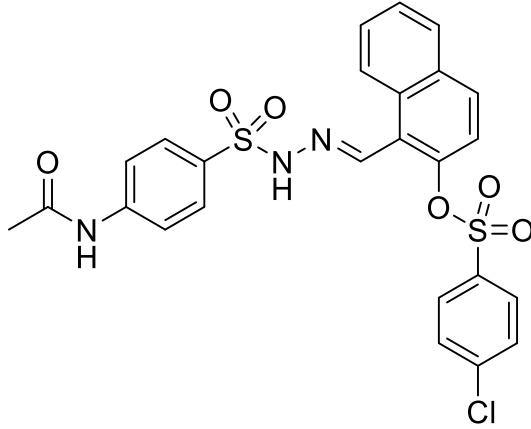


Şekil 4.32. ^1H -NMR spektrumu (21)



Şekil 4.33. ¹³C-NMR spektrumu (21)

4.2.9. 1-((2-((4-asetamidofenil)sülfonil)hidraziniliden)metil)naftalen-2-il 4-klorobenzensülfonat (22)



Şekil 4.34. Bileşik 22'in molekül yapısı

Beyaz renkli katı, verim %72, ve e.n.: 228-230 °C **ATR-IR** (ν_{maks} , cm^{-1}): 3379, 3198, 1669, 1585, 1357 ve 1170.

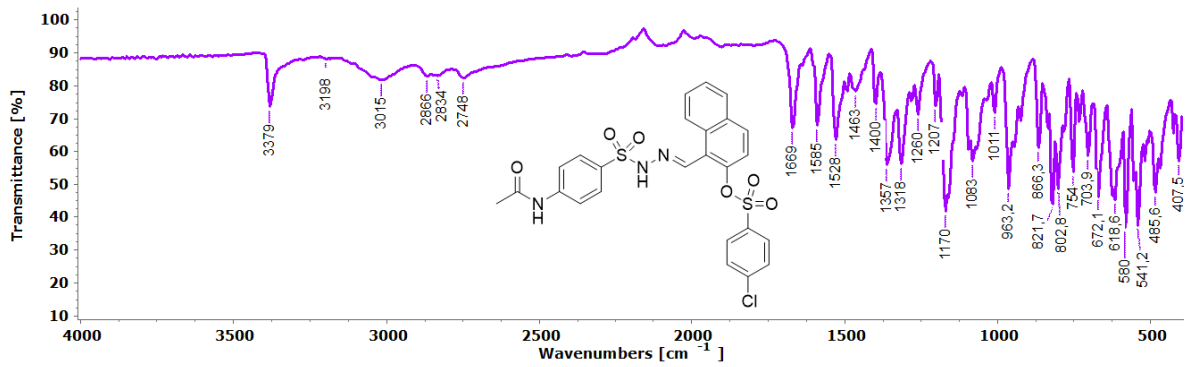
¹H NMR: δ 11.76 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.90 – 7.80 (m, 6H), 7.65 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), ve 2.06 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR: δ 169.54, 146.99, 144.02, 141.86, 141.10, 132.95, 132.75, 132.69, 132.48, 130.63, 130.55, 130.20, 129.14, 129.09, 128.71, 127.28, 126.43, 121.96, 121.71, 121.07 ve 24.59 ppm.

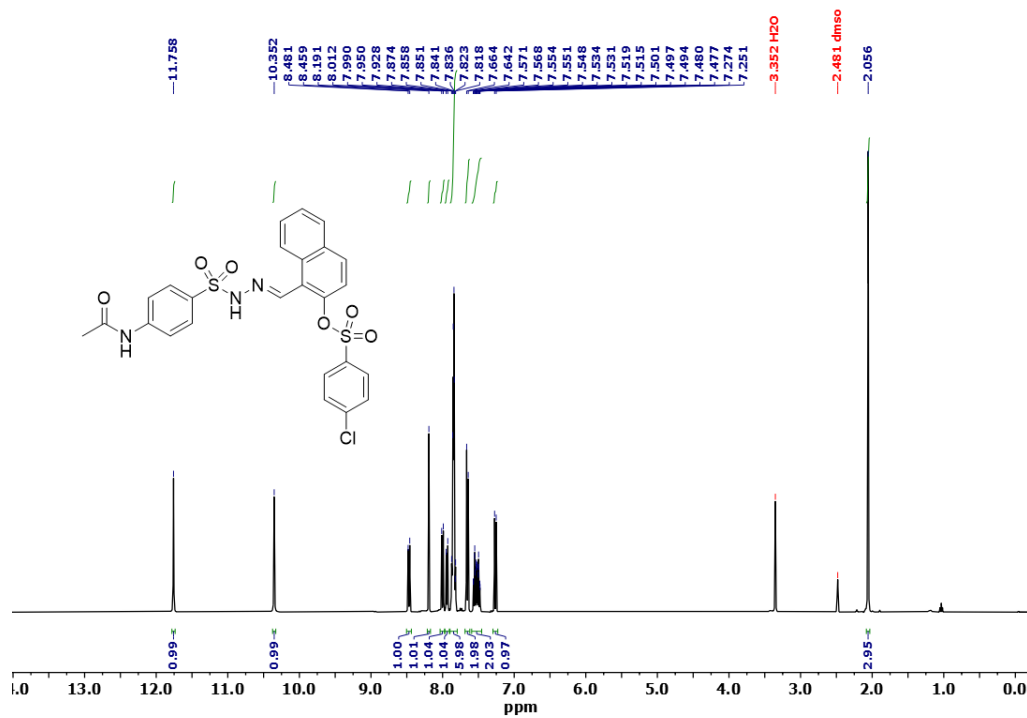
Elemental Analiz: $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}_2$ (558.02 g/mol);

Hesaplanan (%): C, 53.81; H, 3.61; N, 7.53; S, 11.49.

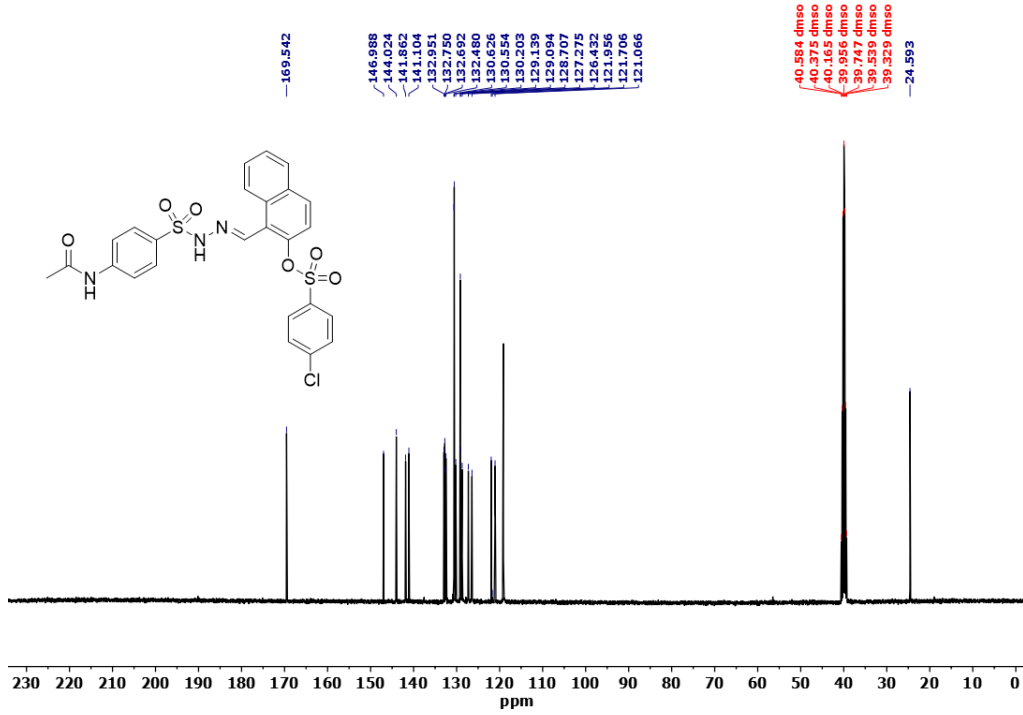
Bulunan (%): C, 53.74; H, 3.67; N, 7.84; S, 11.63.



Şekil 4.35. ATR-IR spektrumu (22)

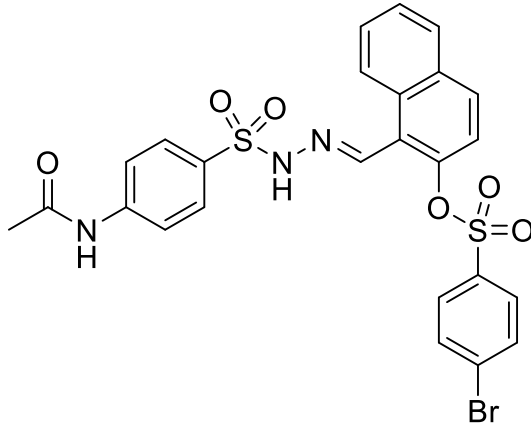


Şekil 4.36. ^1H -NMR spektrumu (22)



Şekil 4.37. ^{13}C -NMR spektrumu (22)

4.2.10. 1-((2-((4-asetamidofenil)sülfonil)hidraziniliden)metil)naftalen-2-il 4-bromobenzenesülfonat (23)



Şekil 4.38. Bileşik 23'ün molekül yapısı

Beyaz renkli katı, verim %84, ve e.n.:220-221 °C. **ATR-IR** (ν_{maks} , cm^{-1}): 3381, 3198, 1670, 1585, 1357 ve 1169.

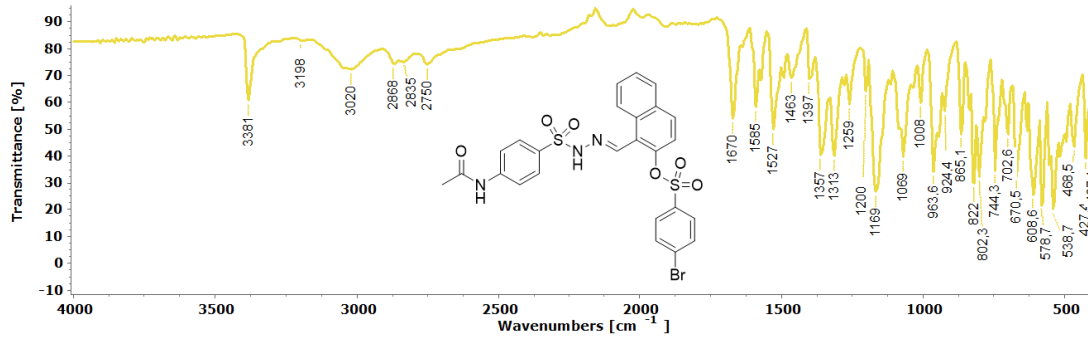
^1H NMR: δ 11.77 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.89 – 7.76 (m, 8H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H) ve 2.06 ppm.

^{13}C NMR: δ 169.55, 146.98, 144.02, 141.91, 133.52, 133.46, 132.76, 132.69, 132.48, 130.58, 130.33, 130.22, 129.15, 129.09, 128.71, 127.27, 126.44, 121.99, 121.04, 119.16 ve 24.61 ppm.

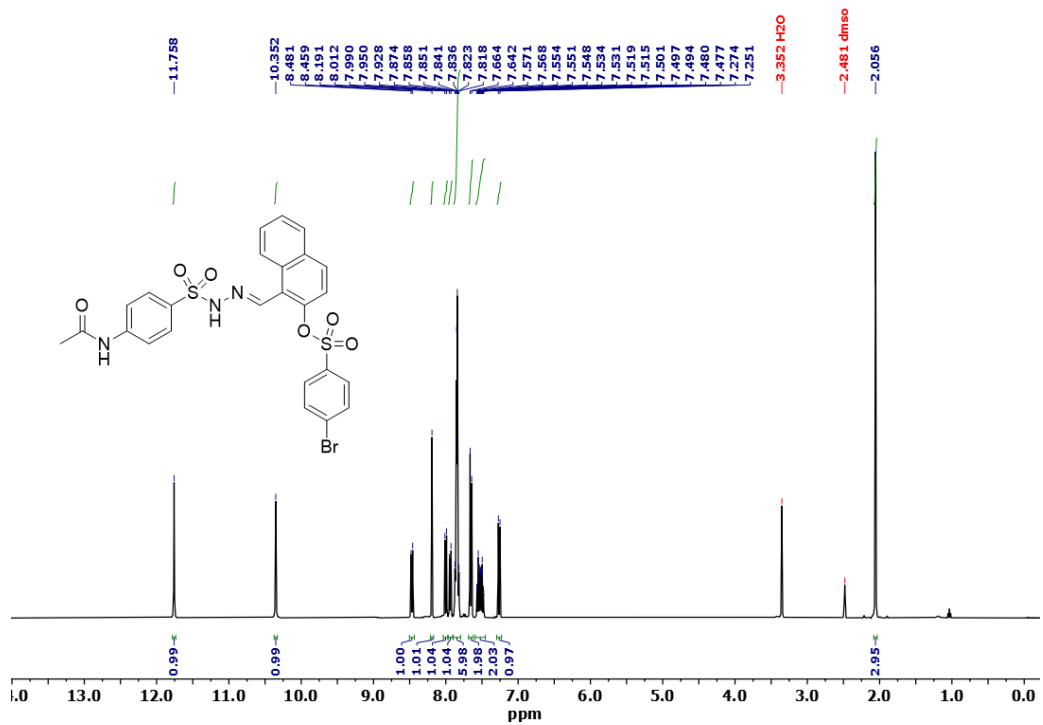
Elemental Analiz: $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_6\text{S}_2$ (602.47 g/mol);

Hesaplanan (%): C, 49.84; H, 3.35; N, 6.97; S, 10.64.

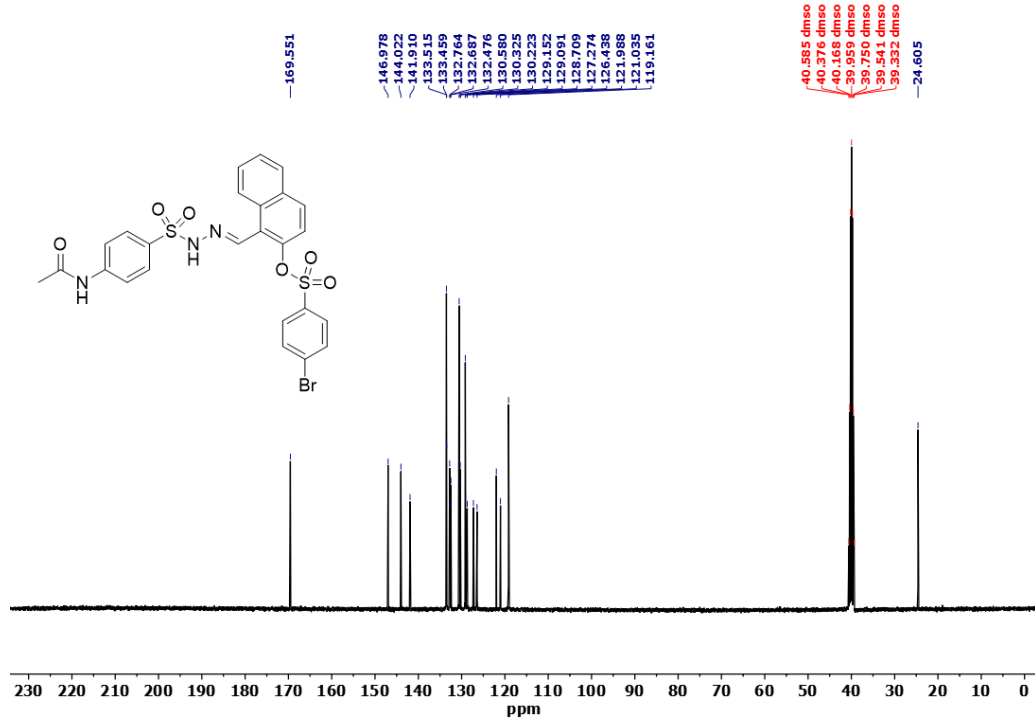
Bulunan (%): C, 49.92; H, 3.38; N, 6.82; S, 10.81.



Şekil 4.39. ATR-IR spektrumu (23)

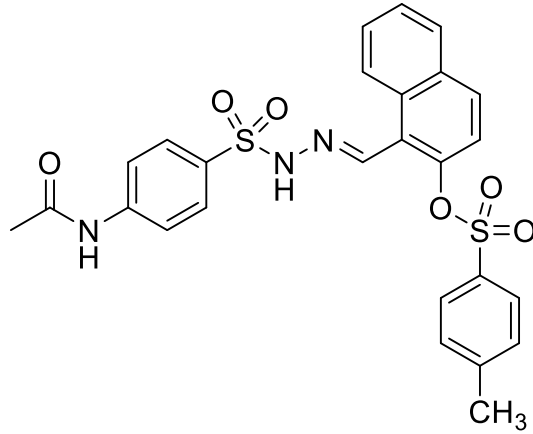


Şekil 4.40. ^1H -NMR spektrumu (23)



Şekil 4.41. ^{13}C -NMR spektrumu (23)

4.2.11. 1-((2-((4-asetamidofenil)sülfonil)hidraziniliden)metil)naftalen-2-il 4-metilbenzensülfonat (24)



Şekil 4.42. Bileşik 24'ün molekül yapısı

Beyaz renkli katı, verim %75, ve e.n.: 224-226 °C. **ATR-IR** (ν_{maks} , cm^{-1}): 3374, 3198, 1669, 1585, 1355 ve 1169.

^1H NMR: δ 11.71 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.93 4(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 4H), 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H),

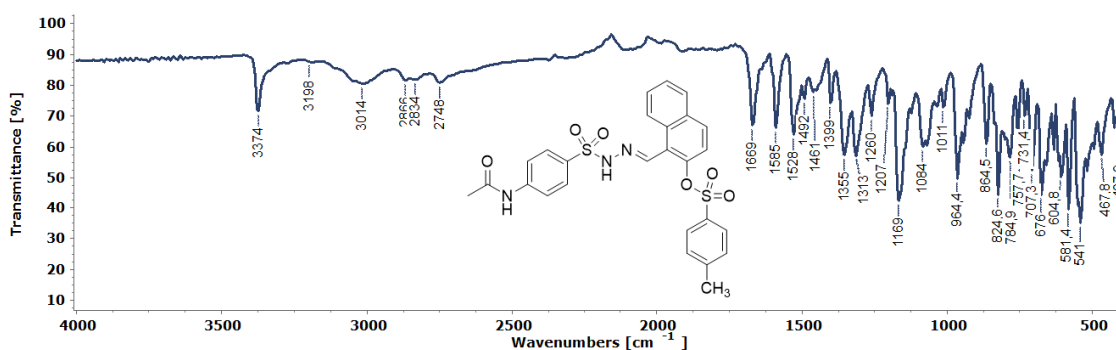
7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H) ve 2.06 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR: δ 169.55, 147.23, 146.84, 143.98, 141.94, 132.79, 132.56, 132.40, 131.15, 130.81, 130.16, 129.15, 129.07, 128.72, 128.61, 127.16, 126.45, 121.87, 121.14, 119.10, 24.59 ve 21.65 ppm.

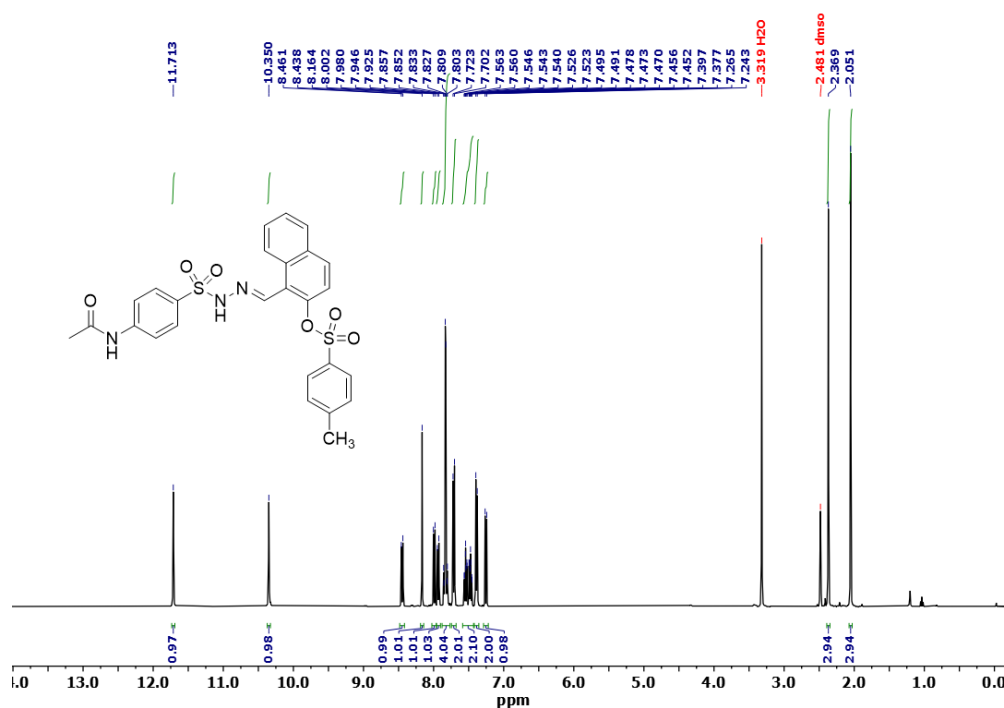
Elemental Analiz: C₂₅H₂₃N₃O₆S₂ (537.61 g/mol);

Hesaplanan (%): C, 58.09; H, 4.31; N, 7.82; S, 11.93.

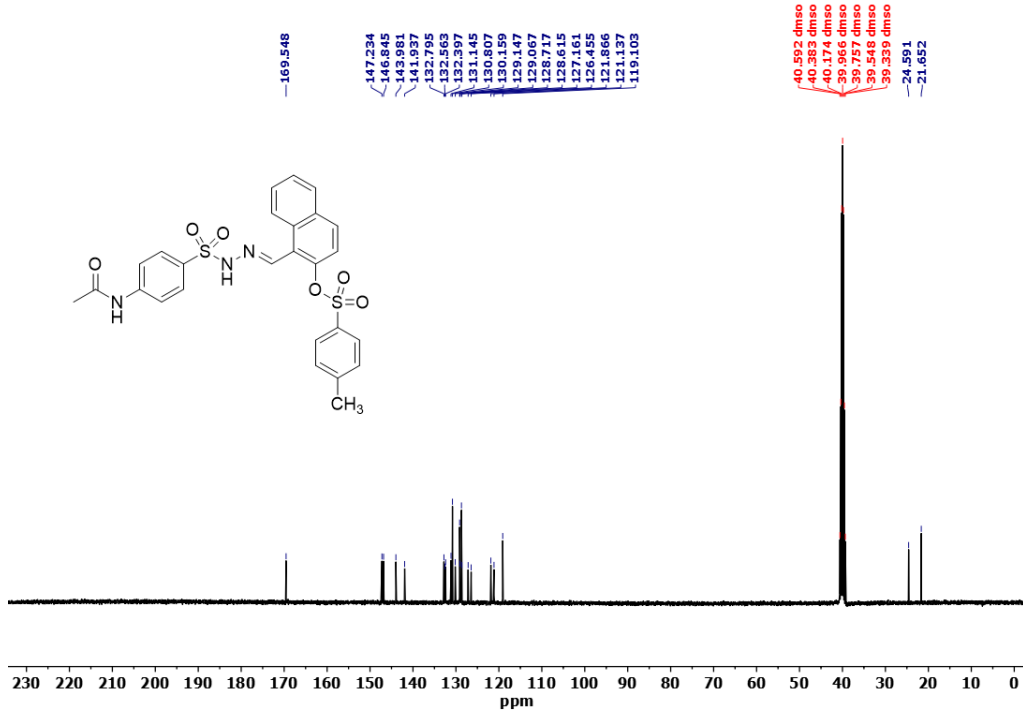
Bulunan (%): C, 58.14; H, 4.41; N, 7.99; S, 11.69.



Şekil 4.43. ATR-IR spektrumu (24)

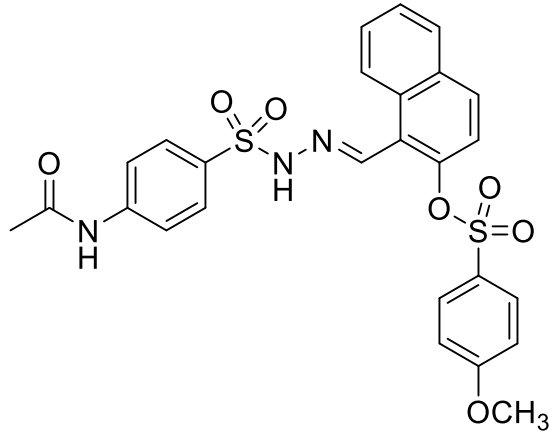


Şekil 4.44. ¹H-NMR spektrumu (24)



Şekil 4.45. ^{13}C -NMR spektrumu (24)

4.2.12. 1-((2-((4-asetamidofenil)sülfonil)hidraziniliden)metil)naftalen-2-il 4-metoksibenzensülfonat (25)



Şekil 4.46. Bileşik 25'in molekül yapısı

Beyaz renkli katı, verim %71, ve e.n.: 212-214°C. **ATR-IR** (ν_{maks} , cm^{-1}): 3372, 3194 , 1673, 1585, 1352 ve 1161.

^1H NMR: δ 11.71 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.93 4(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 4H), 7.75 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H),

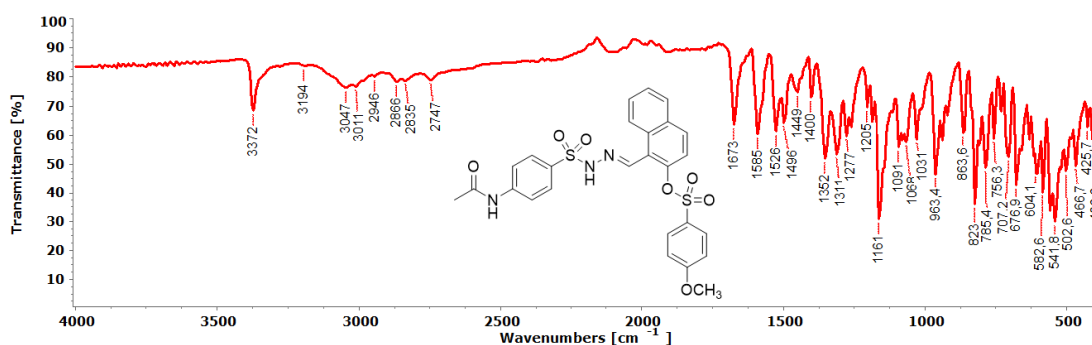
7.57 – 7.46 (m, 2H), 7.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H) ve 2.05 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR: δ 169.54, 147.32, 164.81, 143.99, 142.12, 132.77, 132.53, 132.38, 131.19, 130.18, 129.14, 129.06, 128.58, 127.13, 126.46, 125.18, 121.91, 121.26, 119.10, 115.56, 56.37 ve 24.59 ppm.

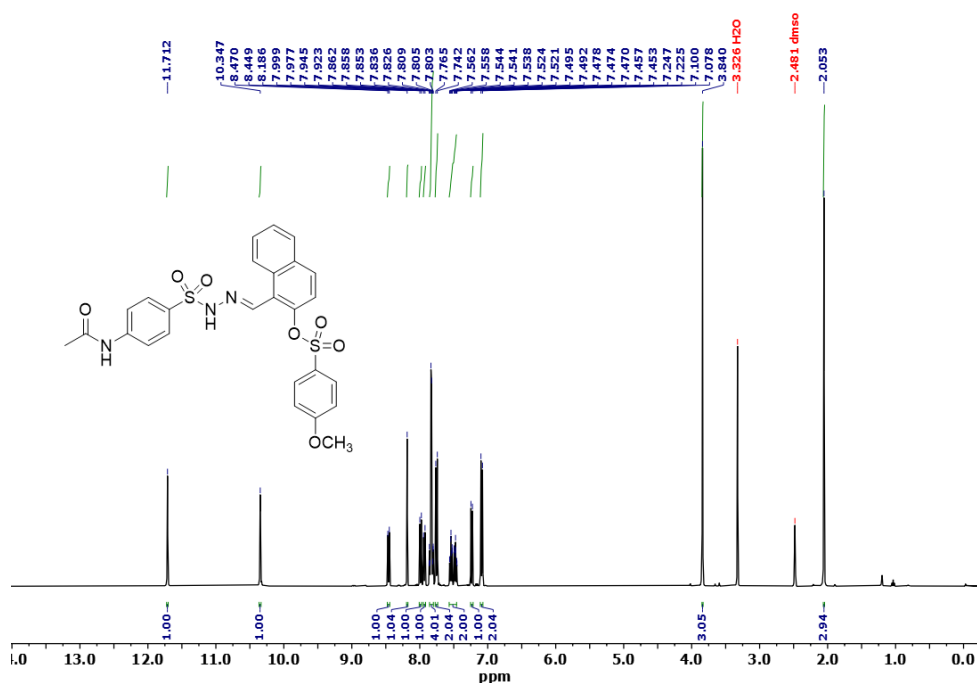
Elemental Analiz: C₂₆H₂₃N₃O₇S₂ (553.60 g/mol);

Hesaplanan (%): C, 56.41; H, 4.19; N, 7.59; S, 11.58.

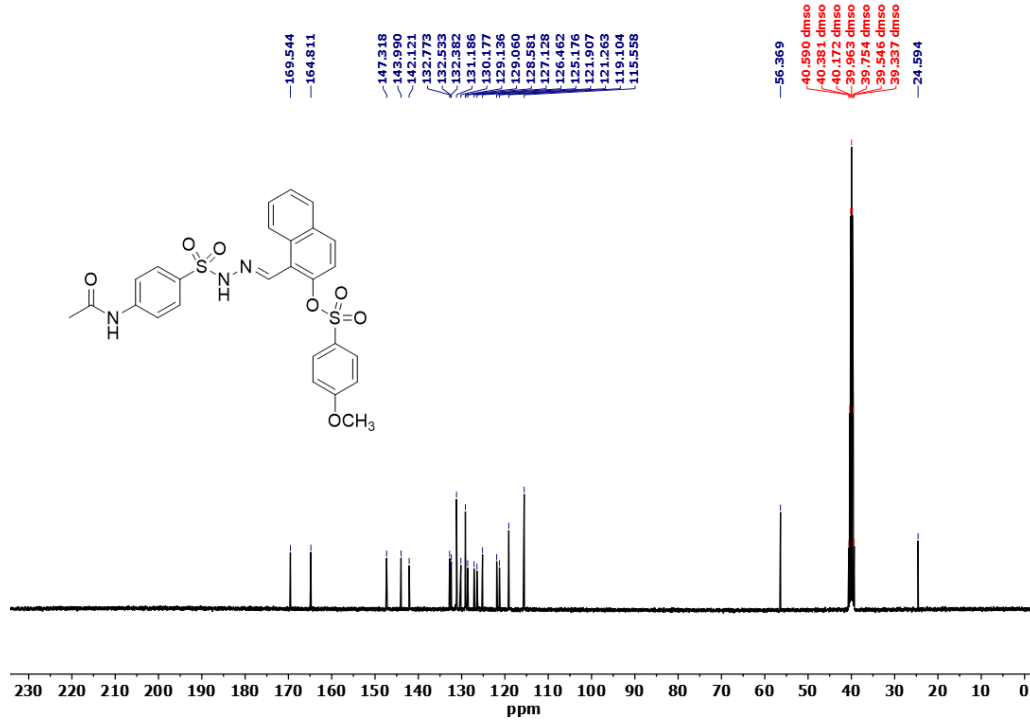
Bulunan (%): C, 56.45 H, 4.28; N, 7.37; S, 11.73.



Şekil 4.47. ATR-IR spektrumu (25)



Şekil 4.48. ¹H-NMR spektrumu (25)



Şekil 4.49. ¹³C-NMR spektrumu (25)

4.3. Antikanser Aktivite Sonuçları

Kanser, uzun yaşam süresini tehdit eden ölümcül bir hastalıktır. Yeni ve etkili teşhis ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için hala önemli araştırmalar yapılmaktadır. Kemoterapi önemli bir kanser tedavi yöntemi olarak kabul edilmekte ve kanser hastalarının tedavi süreçlerinde uygulanmaktadır. Klinik olarak kemoterapide, oxaliptatin, cisplatin ve carboplatin gibi çeşitli kemoterapötik ilaçlar kullanılmaktadır. Fakat, bu onaylı ilaçların kanser hücreleriyle birlikte sağlıklı hücreler üzerinde de toksik etki göstermeleri nedeni ile daha etkili ve yeni antikanser ilaçlarının geliştirilmesine hala büyük bir ihtiyaç duyulmaktadır (Bray vd., 2024; Ergan vd., 2024; Çakmak vd., 2025). Bu çalışma, yeni kemoterapötik ilaç adayları keşfetmek amacıyla yapılan çalışmalara katkı sunmak amacıyla yapılmıştır. Bu çalışmada, yeni sentezlenen N-arilsülfonil hidrazon türevlerinin ve Sorafenib'in DLD-1 ve PC3 kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik aktiviteleri araştırıldı ve elde edilen sonuçlar Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hedef bileşikler (**14–19** ve **20-25**)’in ve Sorafenib’in sitotoksik aktivite sonuçları.

IC ₅₀ (μM)		
Bileşikler	DLD-1	PC3
14	162.40	292.50
15	80.90	231.60
16	112.90	265.70
17	168.90	307.20
18	192.80	287.10
19	77.42	131.90
20	50.10	74.04
21	40.50	67.54
22	45.13	49.37
23	34.97	49.18
24	73.63	81.08
25	36.14	41.11
Sorafenib	12.24	7.90

(i) Kolorektal kanser küresel bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. En tehlikeli kanser türleri arasında vaka sayısı bakımından üçüncü ve ölüm oranı açısından ikinci sırada yer almaktadır. Bu çalışmada, test edilen 4-(dietilamino)salisilaldehit temelli ve 2-hidroksinaftaldehit temelli yeni moleküller (**14-19** ve **20-25**), Tablo 4.1’de görüldüğü gibi bu kanser hücre hattına karşı 34.97-192.80 μM aralığında sitotoksik aktivite gösterdi. Bu moleküller, PC3 hücre hattına oranla DLD-1 hücre hattını karşı daha iyi sitotoksik aktivite gösterdi. Çalışmada, bu kanser hücre hattını birinci seriyi oluşturan yeni moleküller (**14-19**), ikinci seriyi oluşturan (**20-25**) moleküllere göre daha zayıf inhibe etti. Bu çalışmada, test edilen bütün moleküller, DLD-1 hücrelerini referans ilaç Sorafenib’den daha zayıf inhibe etti. Test edilen moleküller arasında, bileşik **23** (34.97 μM), **25** (36.14 μM) ve **21** (40.50 μM), Sorafenib’e (12.24 μM) daha yakın sitotoksik aktivite gösterdi.

(ii) Prostat kanseri dünyada erkekler arasında en sık görülen ve başarılı bir şekilde tedavi edilebilir bir kanser türü olarak bilinmektedir. Bu kanser türü, genel olarak vaka sayısı

bakımından 2022 yılı verilerine göre en sık görülen dördüncü kanser türüdür. Bu kanser hücre hattına karşı sitotoksik aktivite çalışmalarında, test edilen hedef moleküller, 41.11 ila 307.20 μM arasında değişen IC_{50} değerleriyle antiproliferatif aktivite gösterdi. Tablo 4.1'de görüldüğü gibi bu çalışmada, yeni türevler (**14-19** ve **20-25**) Sorafenib'e kıyasla PC3 hücrelerine karşı daha düşük sitotoksik aktivite göstermektedir. İkinci seriyi oluşturan yeni bileşikler (**20-25**), birinci seriyi oluşturan yeni bileşikler (**14-19**)'e göre daha iyi sitotoksik aktivite gösterdi. Referans ilaç Sorafenib (7.90 μM)'e kıyasla bileşik **25** (41.11 μM), **23** (49.18 μM) ve **22** (49.37 μM) en yüksek sitotoksikiteyi gösterdi.

Bu çalışmada, üç basamaklı bir reaksiyon serisi sonunda üç farklı kısımdan oluşan hedef moleküller hazırlandı. Bunlar; N-arilsülfonil hidrazon kısmı (1), dietilamino grubu veya benzen halkası taşıyan uzatma kolu kısmı (2) ve 4-konumunda çeşitli sübstitüentler (-H, -F, -Cl, -Br, -CH₃ ve -OCH₃) taşıyan aril sülfonat kısmıdır (Şema 1). Bu moleküllerde, sülfonat kısmındaki (3) sübstitüentlerin ve aralayıcı kısmın (2) yapısı değişirken, N-arilsülfonil hidrazon kısmı (1) her molekülde aynı kalmaktadır. Bu nedenle, hedeflenen moleküllerin sitotoksik aktivitelerini 2 ve 3 numaralı kısımlar etkilemektedir. Test edilen tüm moleküllerin yapı-aktivite ilişkileri incelendiğinde, hedef moleküllerin kolorektal kansere karşı daha iyi sitotoksik aktive gösterdiği belirlendi. Uzatma kolunda, dietilamino grubu taşıyan (**14-19**) hedef moleküller (birinci seri), benzen halkası taşıyan hedef moleküller (ikinci seri) (**20-25**)'e göre bu iki kanser hücre hattını daha zayıf inhibe etti. Sübstitüentlerin yapı-aktivite üzerindeki etkileri incelendiğinde, hedef moleküllerin yapısındaki sübstitüentlerin aktivite artırıcı ve azaltıcı etkiler gösterdiği belirlendi. Aril sülfonat kısmının 4-konumunda metoksi (-OCH₃) grubu taşıyan bileşik **25**'in genel olarak bu kanser hücre hatlarına karşı en iyi sitotoksik aktiviteyi gösterdiği belirlendi. Benzer şekilde, ikinci seride 4-konumunda brom (-Br) atomu taşıyan bileşik **23**'de en iyi ikinci sitotoksik aktivite gösteren bileşik olduğu belirlendi. Buna karşın, bu seride aril sülfonat kısmının 4-konumunda metil (-CH₃) grubu taşıyan bileşik **24** bu kanser hücre hatlarına karşı en zayıf sitotoksik aktiviteyi gösterdiği belirlendi.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

Son yıllarda birçok ülkede kanser, kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci en yaygın ölüm nedeni haline geldi. Her yıl dünyada milyonlarca kişiye kanser teşhisi konuyor ve kanser hastalarının önemli bir kısmı belirli bir süre sonra ölüyor. Öte yandan, kalp-damar hastalıklarının tedavisi ve önlenmesinde önemli ilerlemeler kaydedilmesiyle birlikte kanser, birçok ülkede bir numaralı ölüm nedeni haline gelmeye başladı. Yaşlılar genellikle kansere karşı en savunmasız kesimdir. Kanser, birçok ülkede nüfusun yaşlanması ve insanların kansere yakalanma riskini etkileyen faktörlere daha fazla maruz kalması nedeniyle küresel bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Günümüzde kanser tedavisinde en sık kullanılan tedavi yöntemlerinden biri kemoterapidir. Kemoterapi, tümörleri hedef alır ancak sıklıkla ciddi yan etkilere neden olur. Bu nedenle, sağlıklı hücrelere zarar vermeden kanser hücrelerini durdurabilen veya ortadan kaldırabilen daha yeni ve güçlü antikanser ilaçlara olan acil ihtiyaç devam etmektedir. Kolorektal ve prostat kanserleri, dünya çapında en yaygın ve en fazla ölüme neden olan kanser türleri arasında yer almaktadır. Bu çalışmada, kolorektal ve prostat kanseri tedavisine yönelik yeni kemoterapötik ilaç adaylarını keşfetmek amacıyla sülfonat grubu taşıyan N-arilsülfonil hidrazon bileşiklerinin (14-19 ve 20-25) iki yeni seri hazırlandı. Hedef bileşikler, üç basamaklı bir reaksiyon serisi sonunda sentezlendi ve yeni sentezlenen bu bileşikler elementel analizi ve üç spektroskopik yöntem kullanılarak karakterize edildi. Hedef bileşiklerin insan kolorektal ve prostat kanseri hücre hatlarına karşı sitotoksik özellikleri, 72 saat boyunca çeşitli konsantrasyonlarda in vitro olarak belirlendi. Bu çalışmada, referans ilaç olarak Sorafenib kullanıldı. Hedef bileşikler kolorektal kanseri hücre hattına karşı 34.97–192.80 μM ve prostat kanseri hücre hattı karşı 41.11–307.20 μM aralığında sitotoksik aktivite gösterdi. Bu iki kanser hücre hattına karşı birinci seriyi oluşturan 4-(dietilamino)salisilaldehit temelli hedef bileşikler, ikinci seriyi oluşturan 2-hidroksinaftaldehit temelli bileşiklere göre daha zayıf sitotoksik aktivite gösterdi. Aktivite sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, bu kanser hücre hatlarına karşı hedef bileşiklerin referans ilaç kadar etkili olmadıkları belirlendi. Bununla birlikte, seride bileşik 23, 25 ve 21 kolorektal kanseri hücre hattına karşı en yüksek sitotoksikiteyi

gösterdi. Öte yandan, aynı bileşiklerden, bileşik 25, 23 ve 22 prostat kanseri hücre hattına karşı en yüksek sitotoksik aktiviteyi gösterdi. Ayrıca, hedef bileşiklerin aril sülfonat ucunda yer alan sübstitüentlerin aktiviteye etkisi incelendiğinde, brom ve metoksi grubu taşıyan moleküllerin bu iki kanser hücre hattına karşı daha iyi sitotoksik aktivite gösterdiği belirlendi.

5.2. Öneriler

Bu çalışmada, iki seri halinde toplam oniki N-arilsülfonil hidrazon türevinin kolorektal ve prostat kanseri hücre hatlarına karşı sitotoksik aktiviteleri incelendi. Aktivite çalışmaları sonucunda bu moleküllerin seçilen kanser hücre hatlarına karşı mikroomolar düzeyde aktivite gösterdiği belirlendi. İde edilen sonuçlar referans ilaçla karşılaştırıldığında serideki bileşiklerin bu iki kanser hücre hattına karşı daha zayıf sitotoksik aktivite gösterdiği belirlendi. Serideki brom ve metoksi taşıyan moleküller referans ilaca daha yakın aktivite gösterdi. Bu nedenle, diğer kanser türlerine göre daha yüksek görülme sıklığı ve ölüm oranına sahip olan akciğer ve meme kanseri hücre hatlarına karşı bu bileşiklerin aktiviteleri araştırılabilir veya brom ve metoksi uç taşıyan benzer yapıya sahip yeni moleküller sentezlenerek sitotoksik aktiviteleri araştırılabilir. Ayrıca yeni hibrit moleküllerin biyolojik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla antioksidan, antiviral ve antimikrobiyal özelliklerinin yanı sıra asetilkolinesteraz, bütirikolinesteraz ve karbonik anhidraz izoenzimleri gibi çeşitli metabolik enzimlere karşı inhibisyon özellikleri de incelenebilir.

KAYNAKLAR

- Abdel-Aziz, A. A. M., El-Azab, A. S., AlSaif, N. A., Obaidullah, A. J., Al-Obaid, A. M., & Al-Suwaidan, I. A. (2021). Synthesis, potential antitumor activity, cell cycle analysis, and multitarget mechanisms of novel hydrazones incorporating a 4-methylsulfonylbenzene scaffold: a molecular docking study. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 36(1), 1520-1538.
- Abrignani, M. G., Lucà, F., Abrignani, V., Nucara, M., Grosseto, D., Lestuzzi, C., Mistrangelo, M., Passaretti, B., Rao, C. M., & Parrini, I. (2025). Risk factors and prevention of cancer and cvds: A chicken and egg situation. *Journal of Clinical Medicine*, 14(9), 3083.
- Ali, A. M., & Siddiqui, Z. A. (2025). Assessment of suspected cancer. *InnovAiT*, 18(2), 79-85.
- Aslan, H. G., & Karacan, N. (2013). Aromatic sulfonyl hydrazides and sulfonyl hydrazones: antimicrobial activity and physical properties. *Medicinal Chemistry Research*, 22, 1330-1338.
- Aydın, S., Kaushik-Basu, N., Arora, P., Basu, A., Nichols, D., Talele, T. T., Akkurt, M., Çelik, İ., Büyükgüngör., & Küçükgülzel, Ş. G. (2013). Microwave assisted synthesis of some novel Flurbiprofen hydrazidehydrazones as anti-HCV NS5B and anticancer agents. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 17(1), 26-34.
- Aydın, M., Ozturk, A., Duran, T., Ozmen, U. O., Sumlu, E., Ayan, E. B., & Korucu, E. N. (2023). In vitro antifungal and antibiofilm activities of novel sulfonyl hydrazone derivatives against *Candida* spp. *Journal of Medical Mycology*, 33(1), 101327.
- Bacon, H. E., & Sealy, W. B. (1939). Malignancy of the anus, rectum and sigmoid colon in the young: With report of a case at four and a half years. *The American Journal of Surgery*, 45(2), 339-347.
- Başaran, E. (2021). Some aryl sulfonyl ester-based heterocyclic schiff bases: synthesis, structure elucidation and antioxidant activity. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 11(4), 2967-2978.
- Başaran, E. (2023). Schiff base derivatives based on ampyrone as promising acetylcholinesterase inhibitors: Synthesis, spectral characterization, biological activity, and SwissADME predictions. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 49(1), 114-126.
- Başaran, E. (2023). Synthesis, antioxidant, and anticholinesterase activities of novel N-arylsulfonyl hydrazones bearing sulfonate ester scaffold. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 70(7), 1580-1590.

- Basaran, E., Soğukömeroğulları, H. G., Çakmak, R., Akkoç, S., Taskin-Tok, T., & Köse, A. (2022). Novel chiral Schiff base Palladium (II), Nickel (II), Copper (II) and Iron (II) complexes: Synthesis, characterization, anticancer activity and molecular docking studies. *Bioorganic Chemistry*, 129, 106176.
- Başaran, E., Çakmak, R., Akkoc, S., & Kaya, S. (2022). Combined experimental and theoretical analyses on design, synthesis, characterization, and in vitro cytotoxic activity evaluation of some novel imino derivatives containing pyrazolone ring. *Journal of Molecular Structure*, 1265, 133427.
- Bergengren, O., Pekala, K. R., Matsoukas, K., Fainberg, J., Mungovan, S. F., Bratt, O., Bray, F., Brawley, O., Luckenbaug, A. N., Mucci, L., Morgan, T. M., & Carlsson, S. V. (2023). 2022 update on prostate cancer epidemiology and risk factors-a systematic review. *European Urology*, 84(2), 191-206.
- Boardman, L. A., Vilar, E., You, Y. N., & Samadder, J. (2020). AGA clinical practice update on young adult-onset colorectal cancer diagnosis and management: Expert review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(11), 2415-2424.
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a Cancer Journal For Clinicians*, 74(3), 229-263.
- Carr, C., Ng, J., & Wigmore, T. (2008). The side effects of chemotherapeutic agents. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 19(2), 70-79.
- Chan, J. M., Gann, P. H., & Giovannucci, E. L. (2005). Role of diet in prostate cancer development and progression. *Journal of Clinical Oncology*, 23(32), 8152-8160.
- Christodoulidis, G., Bartzi, D., & Koumarelas, K. E. (2025). Anticipation for hepatic arterial infusion chemotherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 17(2), 100505.
- Culp, M. B., Soerjomataram, I., Efsthathiou, J. A., Bray, F., & Jemal, A. (2020). Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates. *European urology*, 77(1), 38-52.
- Çakmak, R., Başaran, E., Erdoğan, Ö., Mali, S. N., Köprü, S., Yasin, H., Gurav, S. S., & Topal, G. (2025). Design, synthesis, structural characterization, in vitro anticancer activity and in silico studies of some new hydroxylated and fluorinated-substituted hydrazone derivatives. *Chemical Physics Impact*, 10, 100829.
- Demirci, Y., Kalay, E., Kara, Y., Güler, H. İ., Can, Z., & Şahin, E. (2023). Synthesis of arylsulfonyl hydrazone derivatives: Antioxidant activity, acetylcholinesterase inhibition properties, and molecular docking study. *ChemistrySelect*, 8(29), e202301474.

- Dessale, M., Mengistu, G., & Mengist, H. M. (2022). Nanotechnology: a promising approach for cancer diagnosis, therapeutics and theragnosis. *International Journal of Nanomedicine*, 17, 3735-3749.
- Dua, P., Dua, V., & Pistikopoulos, E. N. (2008). Optimal delivery of chemotherapeutic agents in cancer. *Computers & Chemical Engineering*, 32(1-2), 99-107.
- Ergan, E., Çakmak, R., Başaran, E., Mali, S. N., Akkoc, S., & Annadurai, S. (2024). Molecular hybrid design, synthesis, in vitro cytotoxicity, in silico ADME and molecular docking studies of new benzoate ester-linked arylsulfonyl hydrazones. *Molecules*, 29(15), 3478.
- Ergenç, N., Günay, N. S., & Demirdamar, R. (1998). Synthesis and antidepressant evaluation of new 3-phenyl-5-sulfonamidoindole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 33(2), 143-148.
- Esmer, Y. İ., Çınar, E., & Başaran, E. (2022). Design, docking, synthesis and biological evaluation of novel nicotino-hydrazone derivatives as potential butyrylcholinesterase enzyme inhibitor. *ChemistrySelect*, 7(33), e202202771.
- Farghaly, T. A., Abbas, E. M., Al-Solimy, A. M., Sabour, R., & Shaaban, M. R. (2022). Novel sulfonyl thiazolyl-hydrazone derivatives as EGFR inhibitors: Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. *Bioorganic Chemistry*, 121, 105684.
- Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*, 127(12), 2893-2917.
- Fernandes, T. B., Cunha, M. R., Sakata, R. P., Candido, T. M., Baby, A. R., Tavares, M. T., Barbosa, E. G., Almeida, W. P., & Parise-Filho, R. (2017). Synthesis, molecular modeling, and evaluation of novel sulfonylhydrazones as acetylcholinesterase inhibitors for alzheimer's disease. *Archiv der Pharmazie*, 350(11), 1700163.
- Fidler, M. M., Bray, F., & Soerjomataram, I. (2018). The global cancer burden and human development: A review. *Scandinavian Journal of Public Health*, 46(1), 27-36.
- Filho, A. M., Laversanne, M., Ferlay, J., Colombet, M., Piñeros, M., Znaor, A., Parkin, D. M., Soerjomataram, I., & Bray, F. (2025). The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. *International Journal of Cancer*, 156(7), 1336-1346.
- Gandaglia, G., Leni, R., Bray, F., Fleshner, N., Freedland, S. J., Kibel, A., Stattin, P., Van Poppel, H., & La Vecchia, C. (2021). Epidemiology and prevention of prostate cancer. *European Urology Oncology*, 4(6), 877-892.
- Holohan, C., Van Schaeybroeck, S., Longley, D. B., & Johnston, P. G. (2013). Cancer drug resistance: an evolving paradigm. *Nature Reviews Cancer*, 13(10), 714-726.

- Kamalı, A., Çakmak, R., & Boğa, M. (2022). Anticholinesterase and antioxidant activities of novel heterocyclic Schiff base derivatives containing an aryl sulfonate moiety. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 69(4), 731-743.
- Kanavos, P. (2006). The rising burden of cancer in the developing world. *Annals of Oncology*, 17, viii15-viii23.
- Ko, K. P. (2023). Risk factors of gastric cancer and lifestyle modification for prevention. *Journal of Gastric Cancer*, 24(1), 99.
- Küçükgül, Ş. G., Koç, D., Çıkla-Süzgün, P., Özsavcı, D., Bingöl-Özakpınar, Ö., Mega-Tiber, P., Orun, O., Erzincan, P., Sağ-Erdem, S., & Şahin, F. (2015). Synthesis of tolmetin hydrazide–hydrazones and discovery of a potent apoptosis inducer in colon cancer cells. *Archiv Der Pharmazie*, 348(10), 730-742.
- Lau, E. S., Paniagua, S. M., Liu, E., Jovani, M., Li, S. X., Takvorian, K., Suthahar, N., Cheng, S., Splansky, G. L., Januzzi, J. L., Wang, T. J., Vasan, R. S., Kreger, B., Larson, M. G., Levy, D., de Boer, R. A., & Ho, J. E. (2021). Cardiovascular risk factors are associated with future cancer. *Cardio Oncology*, 3(1), 48-58.
- Longley, D. B., Harkin, D. P., & Johnston, P. G. (2003). 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature reviews cancer*, 3(5), 330-338.
- Low, E. L., Simon, A. E., Lyons, J., Romney-Alexander, D., & Waller, J. (2012). What do British women know about cervical cancer symptoms and risk factors?. *European Journal of Cancer*, 48(16), 3001-3008.
- Ma, X., & Yu, H. (2007). Global burden of cancer. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 79(3-4), 85-94.
- Miller, K. D., Nogueira, L., Mariotto, A. B., Rowland, J. H., Yabroff, K. R., Alfano, C. M., Jemal, A., Kramer, J. L., & Siegel, R. L. (2019). Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA: a Cancer Journal For Clinicians*, 69(5), 363-385.
- Nurgali, K., Jagoe, R. T., & Abalo, R. (2018). Adverse effects of cancer chemotherapy: Anything new to improve tolerance and reduce sequelae?. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 245.
- O'Connell, J. B., Maggard, M. A., & Ko, C. Y. (2004). Colon cancer survival rates with the new American joint committee on cancer sixth edition staging. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(19), 1420-1425.
- Oun, R., Moussa, Y. E., & Wheate, N. J. (2018). The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton Transactions*, 47(19), 6645-6653.
- Özmen, Ü. Ö., & Olgun, G. (2008). Synthesis, characterization and antibacterial activity of new sulfonyl hydrazone derivatives and their nickel (II) complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 70(3), 641-645.

- Öztürk, C., Balci, N., Aslan, O. N., & Kalay, E. (2025). Novel sulfonylhydrazones with sulfonate ester framework: promising dual inhibitors of AChE and hCAs. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, e2780.
- Qi, H., Xia, D., & Xu, X. (2023). Dietary glycemic index, glycemic load, and renal cancer risk: findings from prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer trial. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1073373.
- Rawla, P. (2019). Epidemiology of prostate cancer. *World Journal of Oncology*, 10(2), 63-89.
- Rollas, S., & Güniz Küçükgülzel, Ş. (2007). Biological activities of hydrazone derivatives. *Molecules*, 12(8), 1910-1939.
- Rondini, A. C., Diallo, G., Bryant, F., & Kowalsky, R. H. (2025). Searching for equity: White normativity in online skin cancer images. *Social Science & Medicine*, 364, 117523.
- Saraiva, M. R., Rosa, I., & Claro, I. (2023). Early-onset colorectal cancer: A review of current knowledge. *World Journal of Gastroenterology*, 29(8), 1289-1303.
- Sharma, P., Jhawar, V., Mathur, P., & Dutt, R. (2022). Innovation in cancer therapeutics and regulatory perspectives. *Medical Oncology*, 39(5), 76.
- Sharma, R., & Rakshit, B. (2023). Global burden of cancers attributable to tobacco smoking, 1990–2019: an ecological study. *EPMA Journal*, 14(1), 167-182.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA: a Cancer Journal For Clinicians*, 69(1), 7-34.
- Soğukömeroğulları, H. G., Başaran, E., Çakmak, R., Muhammed, M. T., & Akkoc, S. (2025). Novel transition metal (II) complexes of hydrazones as potential antitumor agents: Synthesis, characterization, DFT computations, cytotoxic activities, molecular docking and simulation studies. *Inorganica Chimica Acta*, 581, 122634.
- Şenkardış, S., Kaushik-Basu, N., Durmaz, I., Manvar, D., Basu, A., Atalay, R., & Küçükgülzel, Ş. G. (2016). Synthesis of novel diflunisal hydrazide–hydrazones as anti-hepatitis C virus agents and hepatocellular carcinoma inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 108, 301-308.
- Şenkardış, S., Han, M. İ., Kulabaş, N., Abbak, M., Çevik, Ö., Küçükgülzel, İ., & Küçükgülzel, Ş. G. (2020). Synthesis, molecular docking and evaluation of novel sulfonyl hydrazones as anticancer agents and COX-2 inhibitors. *Molecular Diversity*, 24, 673-689.
- Tatar, E., Şenkardış, S., Sellitepe, H. E., Küçükgülzel, Ş. G., Karaoğlu, Ş. A., Bozdeveci, A., De Clercq, E., Pannecouque, C., Ben Hadda, T., & Küçükgülzel, İ. (2016). Synthesis, and prediction of molecular properties and antimicrobial activity of some acylhydrazones derived from N-(arylsulfonyl) methionine. *Turkish Journal of Chemistry*, 40(3), 510-534.

- Testa, U., Castelli, G., & Pelosi, E. (2019). Cellular and molecular mechanisms underlying prostate cancer development: therapeutic implications. *Medicines*, 6(3), 82.
- Trudu, F., Amato, F., Vaňhara, P., Pivetta, T., Peña-Méndez, E. M., & Havel, J. (2015). Coordination compounds in cancer: Past, present and perspectives. *Journal of Applied Biomedicine*, 13(2), 79-103.
- Tuan, J., & Chen, Y. X. (2016). Dietary and lifestyle factors associated with colorectal cancer risk and interactions with microbiota: fiber, red or processed meat and alcoholic drinks. *Gastrointestinal Tumors*, 3(1), 17-24.
- Turner, N. D., & Lloyd, S. K. (2017). Association between red meat consumption and colon cancer: A systematic review of experimental results. *Experimental Biology and Medicine*, 242(8), 813-839.
- Tybjerg, A. J., Friis, S., Brown, K., Nilbert, M. C., Mørch, L., & Køster, B. (2022). Updated fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in Denmark in 2018. *Scientific Reports*, 12(1), 549.
- Ulanja, M. B., Rishi, M., Beutler, B. D., Sharma, M., Patterson, D. R., Gullapalli, N., & Ambika, S. (2019). Colon cancer sidedness, presentation, and survival at different stages. *Journal of Oncology*, 2019(1), 4315032.
- Xi, Y., & Xu, P. (2021). Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Translational Oncology*, 14(10), 101174.
- Xie, Z., Song, Y., Xu, L., Guo, Y., Zhang, M., Li, L., Chen, K., & Liu, X. (2018). Rapid synthesis of N-tosylhydrazones under solvent-free conditions and their potential application against human triple-negative breast cancer. *ChemistryOpen*, 7(12), 977-983.
- Yang, K., Yang, J. Q., Luo, S. H., Mei, W. J., Lin, J. Y., Zhan, J. Q., & Wang, Z. Y. (2021). Synthesis of N-2 (5H)-furanonyl sulfonyl hydrazone derivatives and their biological evaluation in vitro and in vivo activity against MCF-7 breast cancer cells. *Bioorganic Chemistry*, 107, 104518.
- Zhang, X., Sivaguru, P., Pan, Y., Wang, N., Zhang, W., & Bi, X. (2025). The Carbene chemistry of N-sulfonyl hydrazones: The past, present, and future. *Chemical Reviews*, 125(2), 1049-1190.
- Zhao, S., Chen, K., Zhang, L., Yang, W., & Huang, D. (2020). Sulfonyl hydrazides in organic synthesis: a review of recent studies. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 362(17), 3516-3541.