



**YENİ TİYAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE ANTİKANSER ETKİ
MEKANİZMALARININ ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Gizem BAYTEKİN YURDAER

Eskişehir 2022

**YENİ TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİKANSER ETKİ
MEKANİZMALARININ ARAŞTIRILMASI**

Gizem BAYTEKİN YURDAER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP
(İkinci Danışman: Doç. Dr. Belgin SEVER)**

**Eskişehir
Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Ocak 2022**

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Gizem BAYTEKİN YURDAER'in "Yeni Tiyazol Türevlerinin Sentezi ve Antikanser Etki Mekanizmalarının Araştırılması" başlıklı tezi 24/01/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

| | <u>Unvanı-Adı Soyadı</u> | <u>İmza</u> |
|---------------------|------------------------------------|-------------|
| Üye (Tez Danışmanı) | : Prof. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP | |
| Üye | : Prof. Dr. Ahmet ÖZDEMİR | |
| Üye | : Doç. Dr. Murat Kadir ŞÜKÜROĞLU | |

Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ
Enstitü Müdürü

ÖZET

YENİ TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİKANSER ETKİ MEKANİZMALARININ ARAŞTIRILMASI

Gizem BAYTEKİN YURDAER

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ocak 2022

Danışman: Prof. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP

(İkinci Danışman: Doç. Dr. Belgin SEVER)

Bu çalışmada, yeni tiyazolil hidrazon türevleri (**2a-1**) sentezlenmiş ve bu bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinom ve CCD-19Lu insan akciğer fibroblast hücre dizilerine karşı sitotoksik aktiviteleri değerlendirilmiştir. Seçici antikanser etki gösteren bileşiklerin apoptoz, kaspaz-3 ve Akt üzerine etkileri de araştırılmıştır. Triflorometil sübtitüe bileşik **2g** ($IC_{50}= 3.37\pm 0.15 \mu M$), siyano sübtitüe bileşik **2c** ($IC_{50}= 4.47\pm 0.90 \mu M$) ve kloro sübtitüe bileşik **2e**'nin ($IC_{50}= 5.23\pm 0.45 \mu M$); A549 hücrelerine karşı cisplatinden ($IC_{50}= 6.97\pm 2.61 \mu M$) daha seçici ve güçlü antikanser etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Özellikle 2-(2-([2,2'-bitiyofen]-5-ilmetlen)hidrazinil)-4-(4-siyanofenil)tiyazol (**2c**), A549 hücrelerinde cisplatine kıyasla apoptozu daha güçlü indüklemiş ve daha fazla kaspaz-3 aktivasyonuna neden olmuştur. Ayrıca bileşik **2c** ($IC_{50}= 0.46\pm 0.03 \mu M$) Akt inhibitörü GSK690693 bileşiğinden ($IC_{50}= 4.97\pm 0.06 \mu M$) çok daha güçlü Akt inhibitörü etki göstermiştir. Moleküler docking çalışmasına göre, bu bileşik Akt substrat bağlanma bölgesine yüksek affinite göstererek Trp80 amino asit kalıntısı ile güçlü etkileşimler oluşturmuştur. *In silico* çalışmalar ile iyi bir farmakokinetik profile sahip oral biyoyararlanımı yüksek ilaç adayı bir bileşik olarak öngörülen **2c** kodlu bileşiğin A549 hücre dizisi üzerine *in vitro* sitotoksik ve apoptotik etkilerini Akt inhibisyonu yoluyla gösterdiği tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Tiyazol, Akciğer kanseri, Akt inhibisyonu, Apoptoz,
Moleküler docking.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF NEW THIAZOLE DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF THE MECHANISMS OF THEIR ANTICANCER ACTION

Gizem BAYTEKİN YURDAER

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, January 2022

Supervisor: Prof. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP

(Co-Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Belgin SEVER)

In this study, new thiazolyl hydrazone derivatives (**2a-l**) were synthesized and their cytotoxic activities towards A549 human lung adenocarcinoma and CCD-19Lu human lung fibroblast cell lines were evaluated. The effects of the compounds with selective anticancer activity on apoptosis, caspase-3 and Akt were also investigated. It was determined that trifluoromethyl-substituted compound **2g** ($IC_{50}= 3.37\pm 0.15 \mu M$), cyano-substituted compound **2c** ($IC_{50}= 4.47\pm 0.90 \mu M$) and chloro-substituted compound **2e** ($IC_{50}= 5.23\pm 0.45 \mu M$) showed more selective and strong anticancer activity against A549 cells than cisplatin ($IC_{50}= 6.97\pm 2.61 \mu M$). In particular, 2-(2-([2,2'-bithiophen]-5-ylmethylene)hydrazinyl)-4-(4-cyanophenyl)thiazole (**2c**) induced apoptosis more strongly and caused more caspase-3 activation in A549 cells compared to cisplatin. Moreover, compound **2c** ($IC_{50}= 0.46\pm 0.03 \mu M$) showed much stronger Akt inhibitory activity than Akt inhibitor GSK690693 ($IC_{50}= 4.97\pm 0.06 \mu M$). According to the molecular docking study, this compound formed strong interactions with Trp80 amino acid residue with high affinity for the Akt substrate binding site. It has been determined that compound **2c**, which is predicted as a drug candidate endowed with a good pharmacokinetic profile and high oral bioavailability, exerts its *in vitro* cytotoxic and apoptotic effects on A549 cell line through Akt inhibition.

Keywords: Thiazole, Lung cancer, Akt inhibition, Apoptosis, Molecular docking.

ÖNSÖZ

Son yıllarda, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri için hedefe yönelik tedavi klasik sitotoksik kemoterapinin yerini almıştır. Hedefe yönelik etkin antikanser ajanların tanımlanmasının amaçlandığı bu tez çalışması kapsamında, yeni tiyazol türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinom ve CCD-19Lu insan akciğer fibroblast hücre dizilerine karşı sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Seçici antikanser etki gösteren bileşiklerin etki mekanizmalarını aydınlatmak amacıyla apoptoz, kaspaz-3 ve Akt üzerine etkileri de değerlendirilmiştir.

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle bana her zaman ışık tutan, disiplinini ve çalışma azmini kendime örnek aldığım, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim, birlikte çalışmaktan onur duyduğum çok kıymetli tez danışmanım, Sayın Hocam Prof. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP'a,

Çok değerli mesleki bilgisi ve tecrübesiyle bana her zaman yardımcı olan ve yol gösteren, desteğini her zaman hissettiğim çok değerli Sayın Hocam Prof. Dr. Ahmet ÖZDEMİR'e,

Tezimde moleküler docking çalışmalarını gerçekleştiren ve yorumlayan; sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim ikinci danışmanım çok değerli Sayın Hocam Doç. Dr. Belgin SEVER'e,

Biyolojik etki çalışmalarını büyük bir özveri ile gerçekleştiren çok değerli Sayın Hocam Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ'ye,

NMR analizlerini gerçekleştiren çok değerli Sayın Hocam Prof. Dr. Hakan GÖKER'e,

Kütle analizlerini gerçekleştiren Öğr. Gör. Serkan LEVENT'e,

Her zaman sevgisini ve desteğini arkamda hissettiğim, hiçbir zaman yardımdan kaçınmayan canım eşim Onur YURDAER'e,

Hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini benden asla esirgemeyen, eğitimim için her türlü fedakârlığı gösteren canım aileme,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Gizem BAYTEKİN YURDAER

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| BAŞLIK SAYFASI | i |
| JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI | ii |
| ÖZET | iii |
| ABSTRACT | iv |
| ÖNSÖZ | v |
| ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ | vi |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| TABLolar DİZİNİ | x |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | xi |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | xvii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 8 |
| 2.1. Tiyazol Halkası ile ilgili Genel Bilgiler..... | 8 |
| 2.2. Tiyazol Halka Sisteminin Sentez Yöntemleri | 11 |
| 2.2.1. Hantzsch tiyazol sentezi..... | 11 |
| 2.2.2. Gabriel tiyazol sentezi..... | 11 |
| 2.2.3. Cook-Heilbron tiyazol sentezi | 11 |
| 2.2.4. Tcherniac tiyazol sentezi..... | 12 |
| 2.3. Tiyazolil Hidrazon Türevlerinin Antikanser Etkileri üzerine Çalışmalar | 12 |
| 3. GEREÇLER | 22 |
| 3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler..... | 22 |
| 3.2. Kullanılan Cihazlar | 23 |
| 4. YÖNTEMLER | 24 |
| 4.1. Başlangıç Maddesinin (1) Genel Sentez Yöntemi (Yöntem 1) | 24 |
| 4.2. Sonuç Maddelerinin (2a-1) Genel Sentez Yöntemi (Yöntem 2)..... | 24 |
| 4.3. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi | 24 |

| | |
|---|----|
| 4.3.1. Erime Noktası (E.N.) tespiti | 24 |
| 4.3.2. IR analizi | 24 |
| 4.3.3. ¹ H NMR analizi | 25 |
| 4.3.4. ¹³ C NMR analizi | 25 |
| 4.3.5. Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometrisi (HRMS) analizi..... | 25 |
| 4.4. <i>In vitro</i> Etki Çalışmaları | 25 |
| 4.4.1. Bileşiklerin deney için hazırlanması | 25 |
| 4.4.2. Aktivite deneylerinde kullanılan hücreler | 25 |
| 4.4.3. MTT metodu ile sitotoksosite çalışmaları..... | 25 |
| 4.4.4. Apoptozun belirlenmesi | 26 |
| 4.4.5. Kaspaz-3 aktivite tayini | 26 |
| 4.4.6. Akt aktivite testi | 26 |
| 4.5. Moleküler Docking Çalışmaları..... | 26 |
| 4.6. <i>In Silico</i> Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Atılım (ADME) Çalışmaları | 27 |
| 5. BULGULAR VE TARTIŞMA | 28 |
| 5.1. Sentez Çalışmaları | 28 |
| 5.1.1. 2,2'-Bitiyofen-5-karbaldehit tiyosemikarbazon (1) | 28 |
| 5.1.2. 2-(2-([2,2'-Bitiyofen]-5-ilmetilen)hidrazinil)-4-feniltiyazol (2a)..... | 28 |
| 5.1.3. 2-(2-([2,2'-Bitiyofen]-5-ilmetilen)hidrazinil)-4-(4-nitrofenil) tiyazol (2b)..... | 32 |
| 5.1.4. 2-(2-([2,2'-Bitiyofen]-5-ilmetilen)hidrazinil)-4-(4-siyanofenil) tiyazol (2c)..... | 36 |
| 5.1.5. 2-(2-([2,2'-Bitiyofen]-5-ilmetilen)hidrazinil)-4-(4-florofenil) tiyazol (2d)..... | 40 |
| 5.1.6. 2-(2-([2,2'-Bitiyofen]-5-ilmetilen)hidrazinil)-4-(4-klorofenil) tiyazol (2e)..... | 44 |
| 5.1.7. 2-(2-([2,2'-Bitiyofen]-5-ilmetilen)hidrazinil)-4-(4-bromofenil) tiyazol (2f)..... | 48 |
| 5.1.8. 2-(2-([2,2'-Bitiyofen]-5-ilmetilen)hidrazinil)-4-(4-trifloro metilfenil)tiyazol (2g)..... | 52 |
| 5.1.9. 2-(2-([2,2'-Bitiyofen]-5-ilmetilen)hidrazinil)-4-(4-metilfenil) tiyazol (2h)..... | 56 |

| | |
|---|----|
| 5.1.10. 2-(2-([2,2'-Bitiyofen]-5-iletülen)hidrazinil)-4-(4-metoksifenil) tiyazol (2i)..... | 60 |
| 5.1.11. 2-(2-([2,2'-Bitiyofen]-5-iletülen)hidrazinil)-4-(4-metilsülfolil fenil)tiyazol (2j)..... | 64 |
| 5.1.12. 2-(2-([2,2'-Bitiyofen]-5-iletülen)hidrazinil)-4-(naftalen-2-il) tiyazol (2k) | 68 |
| 5.1.13. 2-(2-([2,2'-Bitiyofen]-5-iletülen)hidrazinil)-4-(1,3-benzodioksol -5-il)tiyazol (2l)..... | 72 |
| 5.2. Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi | 76 |
| 5.2.1. Başlangıç maddesinin (1) elde edilişii..... | 76 |
| 5.2.2. Sonuç maddelerinin (2a-1) elde edilişii | 77 |
| 5.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi | 79 |
| 5.3.1. IR verilerinin değerlendirilmesi | 79 |
| 5.3.2. ¹ H NMR verilerinin değerlendirilmesi | 79 |
| 5.3.3. ¹³ C NMR verilerinin değerlendirilmesi | 79 |
| 5.3.4. HRMS verilerinin değerlendirilmesi | 80 |
| 5.4. <i>In Vitro</i> Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesi | 80 |
| 5.4.1. MTT testi sonuçlarının değerlendirilmesi | 80 |
| 5.4.2. Apoptoz üzerine etkilerinin değerlendirilmesi | 81 |
| 5.4.3. Akt inhibisyon deneyi sonuçlarının değerlendirilmesi | 85 |
| 5.5. <i>In Silico</i> Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi | 86 |
| 5.5.1. Moleküler docking sonuçlarının değerlendirilmesi | 86 |
| 5.5.2. ADME sonuçlarının değerlendirilmesi | 88 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 90 |
| KAYNAKÇA | 91 |
| ÖZGEÇMİŞ | |

TABLolar DİZİNİ

| | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| Tablo 1.1. Sonuç bileşikleri (2a-1) | 7 |
| Tablo 5.1. Sonuç bileşiklerine ait MTT verileri..... | 80 |
| Tablo 5.2. 2c, 2e, 2g, 2i, 2j kodlu bileşikler ve cisplatin uygulanan A549 hücreleri Anneksin V-FITC/propidyum iyodür (PI) akım sitometri kuadran analiz yüzdeleri..... | 81 |
| Tablo 5.3. 2c, 2e, 2g, 2i ve 2j kodlu bileşikler ve cisplatin uygulanan A549 hücrelerinde kaspaz-3 aktivitesinin akım sitometri kuadran analiz yüzdeleri | 83 |
| Tablo 5.4. 2c, 2e, 2g, 2i ve 2j kodlu bileşiklerin, cisplatinin ve GSK690693'ün A549 hücrelerinde Akt inhibitör etkileri..... | 85 |
| Tablo 5.5. Sonuç bileşiklerinin (2a-1) tahmini ADME verileri..... | 89 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

| | |
|--|----|
| Şekil 1.1. Akciğer kanserinin tipleri..... | 1 |
| Şekil 1.2. Cisplatinin DNA ile etkileşimi | 2 |
| Şekil 1.3. NSCLC tedavisinde kullanılan EGFR TKİ'ler..... | 3 |
| Şekil 1.4. İnsan kinomundaki AGC kinaz ailesi | 4 |
| Şekil 1.5. Klinik deneme aşamasındaki Akt inhibitörleri | 5 |
| Şekil 1.6. Tiyazol türevi antikanser ilaçlar | 6 |
| Şekil 2.1. Tiyazol halkası | 8 |
| Şekil 2.2. Tiyazol halkasının rezonans formları | 8 |
| Şekil 2.3. 4-Metiltiyazolün sodyum amit ile tepkimesi..... | 9 |
| Şekil 2.4. 4-Metiltiyazol ve 5-metiltiyazol bileşiklerinin nitrolanması..... | 9 |
| Şekil 2.5. Tiyamin..... | 9 |
| Şekil 2.6. Tiyazol halkası taşıyan bazı ilaçlar | 10 |
| Şekil 2.7. Hantzsch tiyazol sentezi | 11 |
| Şekil 2.8. α -Haloketonların tiyoamitler ile reaksiyonu | 11 |
| Şekil 2.9. Gabriel tiyazol sentezi | 11 |
| Şekil 2.10. Cook-Heilbron tiyazol sentezi..... | 11 |
| Şekil 2.11. Tcherniac tiyazol sentezi | 12 |
| Şekil 2.12. Piridin halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevleri..... | 12 |
| Şekil 2.13. CPTH2 ve BF1 | 13 |

| | |
|---|----|
| Şekil 2.14. Pirazol halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevi..... | 14 |
| Şekil 2.15. Furan halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevi..... | 14 |
| Şekil 2.16. Tiyazol türevi nitrojen mustardlar | 15 |
| Şekil 2.17. Triazol halkası taşıyan tiyazol türevi..... | 16 |
| Şekil 2.18. Karbazol halkası taşıyan tiyazol türevleri..... | 16 |
| Şekil 2.19. 2-[2-(4-(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-il)benziliden)hidrazinil]-4-(4-nitrofenil) tiyazol..... | 17 |
| Şekil 2.20. 4-(4-Metilsülfonilfenil)-2-[2-(4-fenilsikloheksiliden)hidrazinil]tiyazol.. | 17 |
| Şekil 2.21. Tiyazolil hidrazon türevi bileşiğın Akt enziminin aktif bölgesindeki docking etkileşimleri..... | 18 |
| Şekil 2.22. Kinolin halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevleri..... | 19 |
| Şekil 2.23. ITH-6 kodlu tiyazol türevi bileşik..... | 19 |
| Şekil 2.24. 4EGI-1 ve EGPI-1 kodlu tiyazol türevi bileşikler..... | 20 |
| Şekil 2.25. Benzodioksol halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevinin ABL1 kinazın ATP bağlanma bölgesindeki docking pozunu..... | 21 |
| Şekil 4.1. Başlangıç ve sonuç maddelerinin sentez yöntemi..... | 24 |
| Şekil 5.1. Bileşik 1 | 28 |
| Şekil 5.2. Bileşik 2a | 28 |
| Şekil 5.3. Bileşik 2a'ya ait IR spektrumu | 29 |
| Şekil 5.4. Bileşik 2a'ya ait ¹ H NMR spektrumu | 30 |
| Şekil 5.5. Bileşik 2a'ya ait ¹³ C NMR spektrumu | 31 |
| Şekil 5.6. Bileşik 2a'ya ait HRMS spektrumu | 32 |

| | |
|---|----|
| Şekil 5.7. Bileşik 2b | 32 |
| Şekil 5.8. Bileşik 2b'ye ait IR spektrumu | 33 |
| Şekil 5.9. Bileşik 2b'ye ait ¹ H NMR spektrumu | 34 |
| Şekil 5.10. Bileşik 2b'ye ait ¹³ C NMR spektrumu | 35 |
| Şekil 5.11. Bileşik 2b'ye ait HRMS spektrumu | 36 |
| Şekil 5.12. Bileşik 2c | 36 |
| Şekil 5.13. Bileşik 2c'ye ait IR spektrumu | 37 |
| Şekil 5.14. Bileşik 2c'ye ait ¹ H NMR spektrumu | 38 |
| Şekil 5.15. Bileşik 2c'ye ait ¹³ C NMR spektrumu | 39 |
| Şekil 5.16. Bileşik 2c'ye ait HRMS spektrumu | 40 |
| Şekil 5.17. Bileşik 2d | 40 |
| Şekil 5.18. Bileşik 2d'ye ait IR spektrumu | 41 |
| Şekil 5.19. Bileşik 2d'ye ait ¹ H NMR spektrumu | 42 |
| Şekil 5.20. Bileşik 2d'ye ait ¹³ C NMR spektrumu | 43 |
| Şekil 5.21. Bileşik 2d'ye ait HRMS spektrumu | 44 |
| Şekil 5.22. Bileşik 2e | 44 |
| Şekil 5.23. Bileşik 2e'ye ait IR spektrumu | 45 |
| Şekil 5.24. Bileşik 2e'ye ait ¹ H NMR spektrumu | 46 |
| Şekil 5.25. Bileşik 2e'ye ait ¹³ C NMR spektrumu | 47 |
| Şekil 5.26. Bileşik 2e'ye ait HRMS spektrumu | 48 |
| Şekil 5.27. Bileşik 2f | 48 |

| | |
|---|----|
| Şekil 5.28. Bileşik 2f'ye ait IR spektrumu | 49 |
| Şekil 5.29. Bileşik 2f'ye ait ¹ H NMR spektrumu | 50 |
| Şekil 5.30. Bileşik 2f'ye ait ¹³ C NMR spektrumu | 51 |
| Şekil 5.31. Bileşik 2f'ye ait HRMS spektrumu | 52 |
| Şekil 5.32. Bileşik 2g | 52 |
| Şekil 5.33. Bileşik 2g'ye ait IR spektrumu | 53 |
| Şekil 5.34. Bileşik 2g'ye ait ¹ H NMR spektrumu | 54 |
| Şekil 5.35. Bileşik 2g'ye ait ¹³ C NMR spektrumu | 55 |
| Şekil 5.36. Bileşik 2g'ye ait HRMS spektrumu | 56 |
| Şekil 5.37. Bileşik 2h | 56 |
| Şekil 5.38. Bileşik 2h'ye ait IR spektrumu | 57 |
| Şekil 5.39. Bileşik 2h'ye ait ¹ H NMR spektrumu | 58 |
| Şekil 5.40. Bileşik 2h'ye ait ¹³ C NMR spektrumu | 59 |
| Şekil 5.41. Bileşik 2h'ye ait HRMS spektrumu | 60 |
| Şekil 5.42. Bileşik 2i | 60 |
| Şekil 5.43. Bileşik 2i'ye ait IR spektrumu | 61 |
| Şekil 5.44. Bileşik 2i'ye ait ¹ H NMR spektrumu | 62 |
| Şekil 5.45. Bileşik 2i'ye ait ¹³ C NMR spektrumu | 63 |
| Şekil 5.46. Bileşik 2i'ye ait HRMS spektrumu | 64 |
| Şekil 5.47. Bileşik 2j | 64 |
| Şekil 5.48. Bileşik 2j'ye ait IR spektrumu | 65 |

| | |
|---|----|
| Şekil 5.49. Bileşik 2j'ye ait ¹ H NMR spektrumu | 66 |
| Şekil 5.50. Bileşik 2j'ye ait ¹³ C NMR spektrumu | 67 |
| Şekil 5.51. Bileşik 2j'ye ait HRMS spektrumu | 68 |
| Şekil 5.52. Bileşik 2k | 68 |
| Şekil 5.53. Bileşik 2k'ya ait IR spektrumu | 69 |
| Şekil 5.54. Bileşik 2k'ya ait ¹ H NMR spektrumu | 70 |
| Şekil 5.55. Bileşik 2k'ya ait ¹³ C NMR spektrumu | 71 |
| Şekil 5.56. Bileşik 2k'ya ait HRMS spektrumu | 72 |
| Şekil 5.57. Bileşik 2l | 72 |
| Şekil 5.58. Bileşik 2l'ye ait IR spektrumu | 73 |
| Şekil 5.59. Bileşik 2l'ye ait ¹ H NMR spektrumu | 74 |
| Şekil 5.60. Bileşik 2l'ye ait ¹³ C NMR spektrumu | 75 |
| Şekil 5.61. Bileşik 2l'ye ait HRMS spektrumu | 76 |
| Şekil 5.62. Başlangıç maddesinin (1) elde ediliş mekanizması..... | 77 |
| Şekil 5.63. Sonuç maddelerinin (2a-1) elde edilişi için önerilen mekanizma..... | 78 |
| Şekil 5.64. 2c, 2e, 2g, 2i, 2j kodlu bileşiklerin ve cisplatinin A549 hücre dizisi üzerinde 24. saatteki apoptotik etkileri | 82 |
| Şekil 5.65. 2c, 2e, 2g, 2i, 2j kodlu bileşiklerin ve cisplatinin A549 hücre dizisinde 24. saatteki kaspaz-3 üzerine etkileri | 84 |
| Şekil 5.66. Bileşikler 2c, 2e ve GSK690693'ün Akt aktif bölgesindeki docking pozları | 86 |
| Şekil 5.67. Bileşik 2c, 2e ve GSK690693'ün Akt aktif bölgesindeki etkileşimleri... | 87 |

Şekil 6.1. Siyano süstitüe bileşik **2c**..... 90



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|-----------------------------|--|
| A549 | : İnsan Akciğer Adenokarsinom Hücre Dizisi |
| AC | : Adenokarsinom |
| AChE | : Asetilkolinesteraz |
| ADME | : Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Atılım |
| Ala | : Alanin |
| ATP | : Adenozin trifosfat |
| BALB/3T3 | : Fare Fibroblast Hücre Dizisi |
| BuChE | : Bütirilkolinesteraz |
| C6 | : Sıçan Glioma Hücre Dizisi |
| Caco-2 | : İnsan Kolorektal Adenokarsinom Hücre Dizisi |
| CCD-19Lu | : İnsan Akciğer Fibroblast Hücre Dizisi |
| COLO 205 | : İnsan Kolon Adenokarsinom Hücre Dizisi |
| COX-2 | : Siklooksijenaz-2 |
| DMEM | : Dulbecco's Modified Eagle's Medium |
| DMSO | : Dimetil sülfoksit |
| DMSO- <i>d</i> ₆ | : Döteryumlanmış DMSO |
| DNA | : Deoksiribonükleik asit |
| E.N. | : Erime Noktası |
| EGFR | : Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü) |

| | |
|------------------|---|
| ELISA | : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (Enzime Bağlı İmmunosorbent Deneyi) |
| ESI | : Elektrosprey İyonlaştırma |
| FITC | : Floresan izotiyosiyanat |
| FT | : Fourier Transform |
| GSH | : Glutasyon |
| HAT | : Histon asetiltransferaz |
| HCT-116 | : İnsan Kolon Kanser H¼cre Dizisi |
| HDAC | : Histon deasetilaz |
| HeLa | : İnsan Servikal Karsinoma H¼cre Dizisi |
| HepG2 | : İnsan Hepatosell¼ler Karsinoma H¼cre Dizisi |
| HL-60 | : İnsan Promiyelositik L¼semi H¼cre Dizisi |
| HRMS | : High Resolution Mass Spectrometry (Y¼ksek öz¼n¼rl¼kl¼ K¼tle Spektrometrisi) |
| HT-29 | : İnsan Kolon Kanser H¼cre Dizisi |
| hTopoII | : İnsan Topoizomeraz II |
| HUVEC | : İnsan Umblikal Ven Endotel H¼cre Dizisi |
| IC ₅₀ | : Inhibitory Concentration (50%) (İnhibe Edici Konsantrasyon (%50)) |
| IMP | : İnozin monofosfat |
| IR | : Infrared (Kızıll¼tesi) |

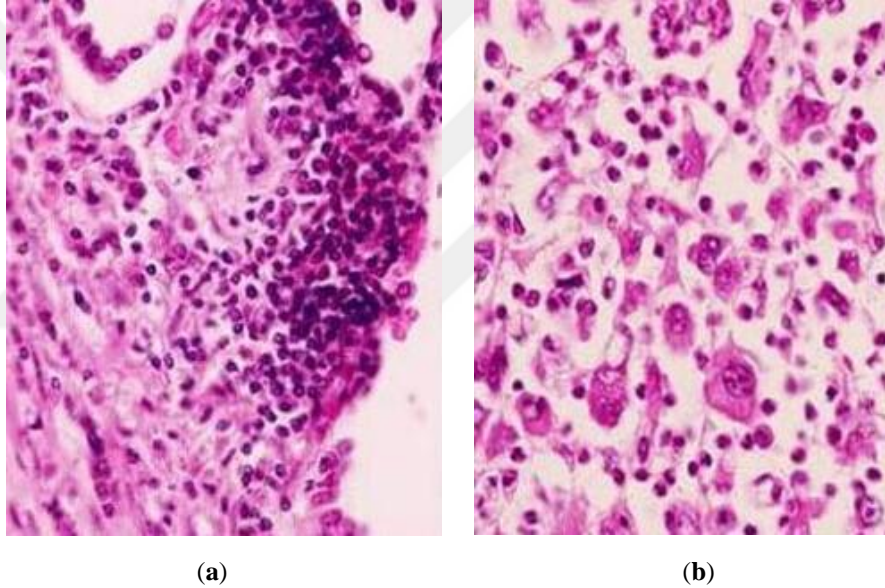
| | |
|---------|--|
| Jurkat | : İnsan Lösemik T Hücreleri |
| K562 | : İnsan Kronik Miyeloid Lösemi Hücre Dizisi |
| KM 12 | : İnsan Kolon Adenokarsinom Hücre Dizisi |
| LCC | : Large-Cell Carcinoma (Büyük Hücreli Karsinom) |
| MCF-7 | : İnsan Meme Adenokarsinoma Hücre Dizisi |
| MMP | : Matriks metalloproteinaz |
| MT-2 | : İnsan T-Hücre Lenfotropik Virüs Tip 1 Transforme İnsan Lösemik T hücreleri |
| MTT | : 3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür |
| MV4-11 | : Bifenotipik B Miyelomonositik Lösemi |
| NIH/3T3 | : Fare Embriyonik Fibroblast Hücreleri |
| NMR | : Nükleer Manyetik Rezonans |
| NSCLC | : Non-Small Cell Lung Cancer (Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri) |
| OPLS | : Optimized Potential Liquid Simulations |
| PBMC | : Peripheral Blood Mononuclear Cell Line (Periferel Kan Mononükleer Hücre Dizisi) |
| PDB | : Protein Data Bank (Protein Veri Bankası) |
| PI | : Propidyum iyodür |
| PIF | : PDK1-Etkileşim Bölgesi |
| PI3K | : Phosphoinositide 3-Kinase (Fosfatidilinositol 3-Kinaz) |

| | |
|--------------|---|
| PKB | : Protein Kinaz B |
| PLK | : Polo-Like Kinase (Polo-Benzeri Kinaz) |
| QPlogKhsa | : Prediction of Binding to Human Serum Albumin (Tahmini İnsan Serum Albumine Bağlanma Oranı) |
| QPlogPo/w | : Predicted Octanol/Water Partition Coefficient (Tahmini Oktanol/Su Partisyon Katsayısı) |
| ROS | : Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri) |
| RPMI | : Roswell Park Memorial Institute |
| SASA | : Total Solvent Accessible Surface Area (Toplam Çözücü Erişilebilir Yüzey Alanı) |
| SCC | : Squamous-Cell Carcinoma (Skvamöz Hücreli Karsinom) |
| SCLC | : Small Cell Lung Cancer (Küçük Hücreli Akciğer Kanseri) |
| SI | : Selektivite İndeksi |
| SK-N-BE(2) | : İnsan Nöroblastom Hücre Dizisi |
| STK | : Serin/Treonin Protein Kinaz |
| TGF- β | : Transforming Growth Factor Beta (Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta) |
| TK | : Tirozin Kinaz |
| TKİ | : Tirozin Kinaz İnhibitörü |
| Trp | : Triptofan |
| Tyr | : Tirozin |
| U87 | : İnsan Glioblastoma Hücre Dizisi |

1. GİRİŞ

Kansere bağılı her beş ölümün birinden sorumlu olan akciğer kanseri, dünya çapında erkeklerde ilk ölüm nedeni iken, kadınlarda ise ikinci ölüm nedenidir (Ruiz-Ceja ve Chirino, 2017; Sung vd., 2021).

Akciğer kanseri, farklılık gösteren hastalık tipleri ve tedavi yöntemleri nedeniyle, küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) şeklinde sınıflandırılmaktadır (Şekil 1.1). Vakaların %85'ini NSCLC oluşturmaktadır ve bu vakaların da %40'ı adenokarsinoma (AC), %25-30'u skuamöz hücreli karsinoma (SCC) ve %10-15'i büyük hücreli karsinoma (LCC) bağılı olarak gelişmektedir (Wood vd., 2015).

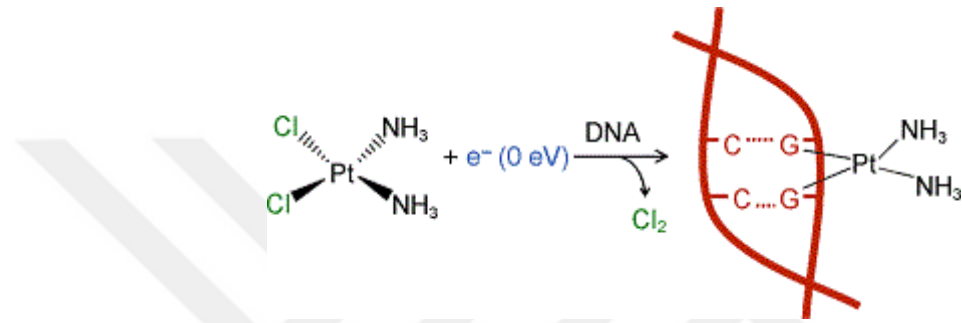


Şekil 1.1. Akciğer kanserinin tipleri (a) Küçük hücreli akciğer kanser hücreleri, (b) Küçük hücreli olmayan akciğer kanser hücreleri (<http-1>)

I. ve II. evre NSCLC hastaları için önerilen tedavi yöntemi cerrahidir (Hirsch vd., 2017). Ancak NSCLC bu evrelerde genellikle asemptomatiktir; çoğunlukla lokal olarak ilerlemiş veya metastatik evrelerde (III. veya IV. evrede) tanı konulmaktadır (Gyoba vd., 2016; Li vd., 2016). Bu evre hastaları için cerrahi müdahale uygun olmamakla birlikte kombine kemoterapi ile radyoterapi uygulanmaktadır (Hirsch vd., 2017).

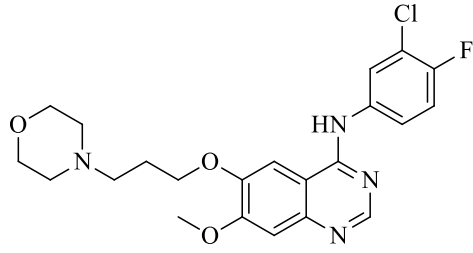
NSCLC hastalarında en yaygın kullanılan sitotoksik ilaçlar alkilleyici ajanlardır. Platin-bazlı alkilleyici ajanlar arasında, cisplatin hücre içinde iki klor atomu kaybederek karbokasyon haline dönüşür ve deoksiribonükleik asit (DNA) molekülünün pürin

bazlarına bağlanarak (Şekil 1.2) Pt-DNA katım ürünleri veya zincir içi ve zincirler arası çapraz bağlar oluşturur. Meydana gelen hasar sonucu, DNA replikasyon ve transkripsiyonu bozulur ve kanser hücrelerinin ölümüne neden olan süreçler (apoptoz vb.) tetiklenir (Olaussen ve Postel-Vinay, 2016). Cisplatin birçok solid tümörün tedavisi için kullanılan önemli bir kemoterapötik ajandır. Ancak nefrotoksisite başta olmak üzere yan etkileri ve direnç gelişimi klinik kullanımında sorun oluşturmaktadır (Pabla ve Dong, 2008; Kopyra vd., 2009; Bozok Çetintaş ve Eroğlu, 2013; Galluzzi vd., 2014).

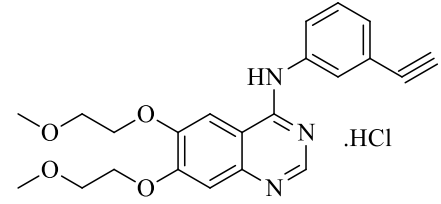


Şekil 1.2. Cisplatinin DNA ile etkileşimi (<http-2>).

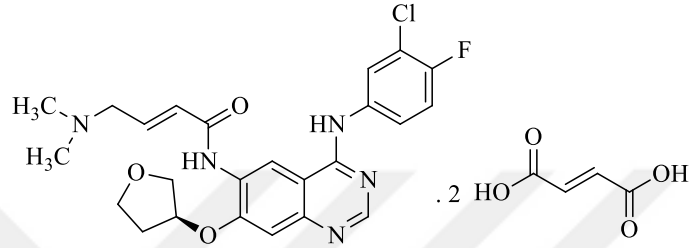
NSCLC’de epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) aktive eden mutasyonların ve EGFR tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) (Şekil 1.3) keşfi klasik sitotoksik kemoterapiden hedefe yönelik kanser tedavisine geçişi sağlamıştır (Lee, 2017). Sonuç olarak, EGFR TKİ’ler, özellikle EGFR aktive eden mutasyonu pozitif olan NSCLC hastaları için birinci basamak tedavi haline gelmiştir. Bununla birlikte çoğu NSCLC hastasında, EGFR TKİ'lere başlangıçtaki hızlı yanıtı rağmen hastalık kaçınılmaz olarak ilerlemiştir ve bu nedenle son on yılda çeşitli direnç mekanizmalarını tanımlamak ve üstesinden gelmek için çok çaba sarf edilmiştir. NSCLC tedavisi için EGFR TKİ'lerden farklı etki mekanizmalarına sahip yeni antikanser ilaç geliştirilmesi önem kazanmıştır (Janku, Stewart ve Kurzrock, 2010; Nascimento vd., 2015; Nitulescu vd., 2016; Lee, 2017; Mustachio ve Roszik, 2020).



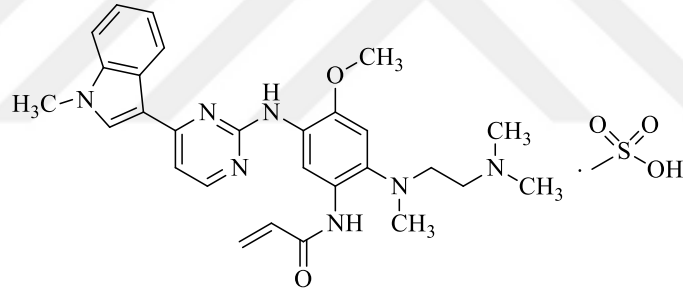
Gefitinib



Erlotinib hidroklorür



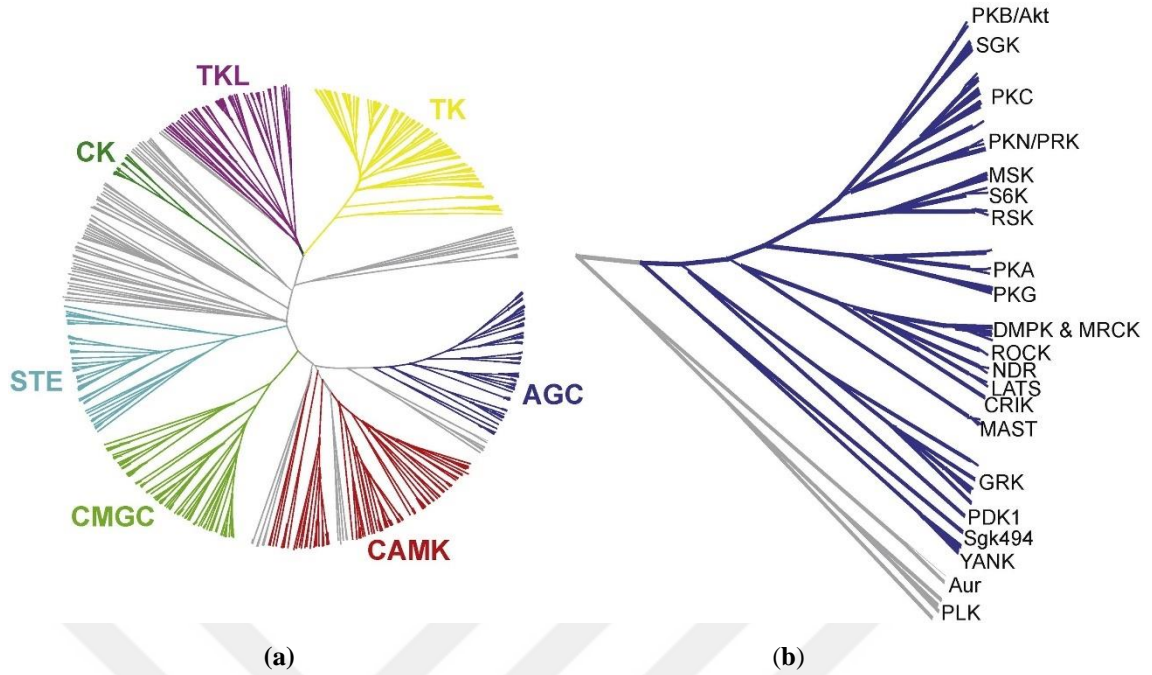
Afatinib dimaleat



Osimertinib mezilat

Şekil 1.3. NSCLC tedavisinde kullanılan EGFR TKI'ler

Protein kinaz B (PKB) olarak da bilinen Akt, AGC kinaz ailesine (Şekil 1.4) (Leroux, Schulze ve Biondi, 2018) ait bir serin/treonin protein kinaz (STK) enzimidir. Yapısal ve işlevsel olarak Akt; Akt1 (PKB α), Akt2 (PKB β) ve Akt3 (PKB γ) olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır (Guo vd., 2019).



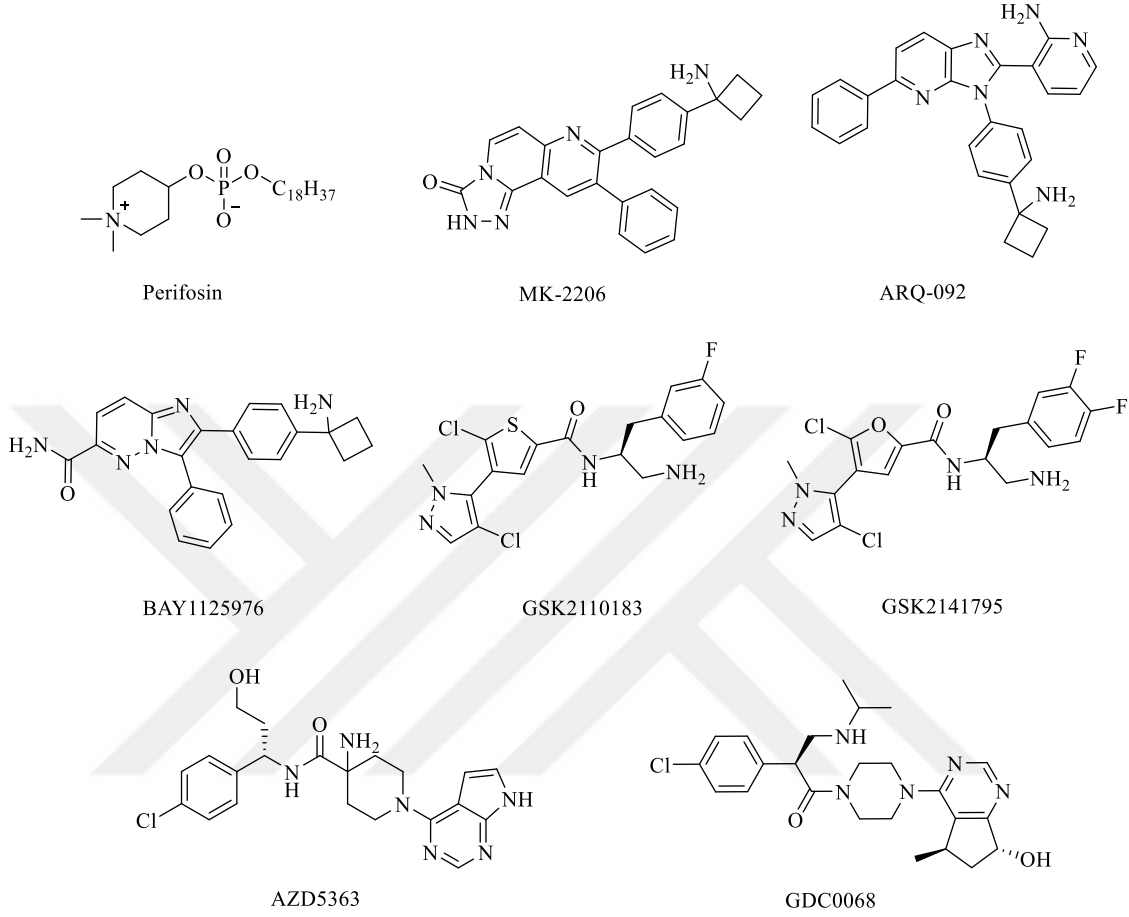
Şekil 1.4. İnsan kinomundaki AGC kinaz ailesi. (a) AGC kinazlar ve diğer insan protein kinazları arasındaki katalitik bölgelerin evrimsel ilişkisinin gösterimi. (b) AGC kinaz ailesindeki evrimsel ilişkiler. Polo-benzeri kinazlar (PLK'lar) ve aurora kinazlar, AGC kinazlar olarak kabul edilmez; ancak aurora kinazlar, PDK1-etkileşim bölgesi (PIF) cebinin aracılık ettiği moleküler regülasyon mekanizmasının özelliklerini AGC kinazlarla paylaşırlar (Leroux, Schulze ve Biondi, 2018).

Akt izoformları, genlerin transkripsiyonu ve translasyonu, hücre proliferasyonu ve canlılığı, genom stabilitesi, anjiyogenez ve metastaz gibi önemli hücresel olayları kontrol eden yollarda merkezi sinyalleşme düğümü (Roy vd., 2017) işlevi görmektedir.

Fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)-Akt sinyal yolağının (Leroux, Schulze ve Biondi, 2018) ana molekülü olan Akt; hücre büyümesini, invazyonu, anjiyogenezi ve apoptozu inhibe etmede kritik rol oynamaktadır. Buna bağlı olarak kanser tedavisinde Akt önemli bir hedef enzim olarak kabul edilmektedir (Guo vd., 2019).

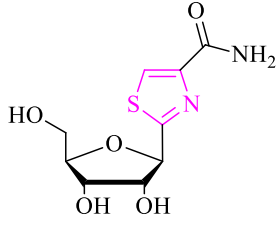
Akt enzimi; akciğer, yumurtalık, meme, mide ve pankreas karsinomları dâhil olmak üzere birçok kanser türünde aşırı eksprese edilmektedir veya aktive olmaktadır (Nitulescu vd., 2016). Bu nedenle Akt inhibitörleri hedefe yönelik antikanser ilaç tasarımı ve geliştirilmesi için büyük önem kazanmıştır (Guo vd., 2019; Song vd., 2019). Bugüne kadar birçok Akt inhibitörü (Şekil 1.5) (Guo vd., 2019) tanımlanmıştır. Ancak bu Akt inhibitörlerinden henüz hiçbiri klinik deneme aşamalarını geçerek ilaç olarak tedaviye sunulmamıştır. Buna bağlı olarak son yıllarda araştırmacılar kanser tedavisinde

kullanılmak üzere yeni Akt inhibitörlerinin keşfine yönelmiştir (Nitulescu vd., 2016; Guo vd., 2019; Song vd., 2019; Yılmaz, 2020).

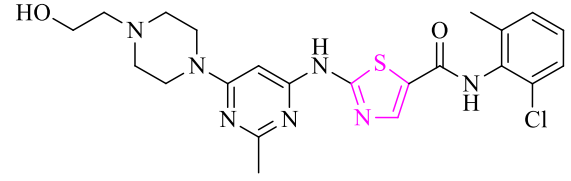


Şekil 1.5. Klinik deneme aşamasındaki Akt inhibitörleri

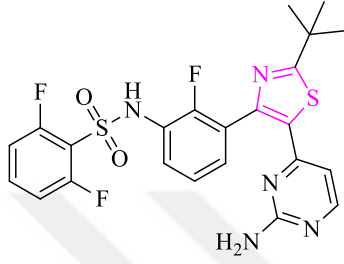
Tiyazol halkası taşıyan bileşiklerin antikanser etkileri üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. İnozin monofosfat (IMP) dehidrogenaz inhibitörü tiazofurin (Popsavin vd., 2014), Bcr-Abl tirozin kinaz (TK) inhibitörü dasatinib, B-Raf inhibitörü dabrafenib, mikrotübül stabilize edici iksabepilon, sitotoksik antibiyotik bleomisin ve PI3K inhibitörü alpelisib tiyazol halkası taşıyan antikanser bileşiklerdir (Şekil 1.6) (Sharma vd., 2020; Petrou, Fesatidou ve Geronikaki, 2021).



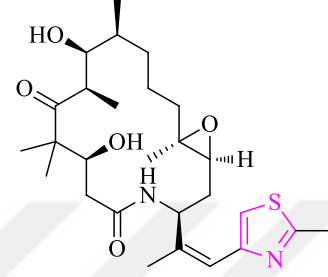
Tiazofurin (IMP dehidrogenaz inhibitörü)



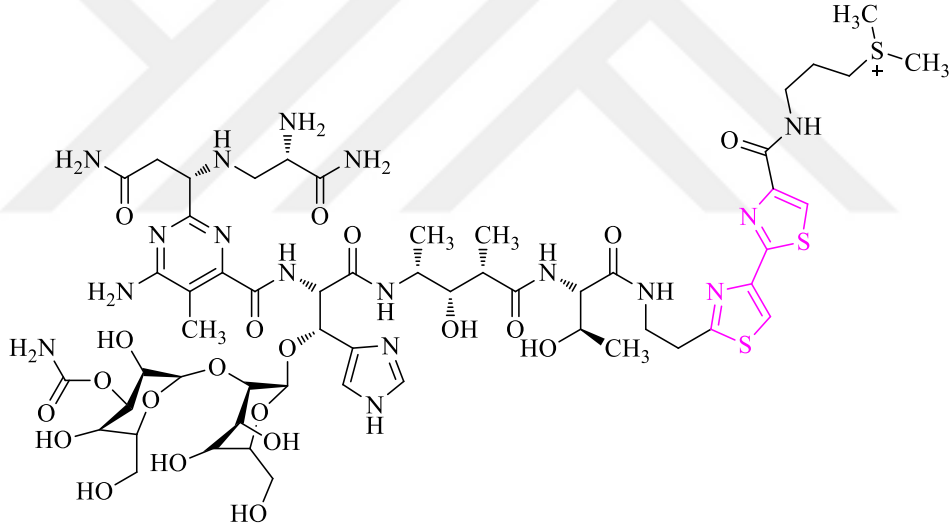
Dasatinib (Bcr-Abl tirozin kinaz inhibitörü)



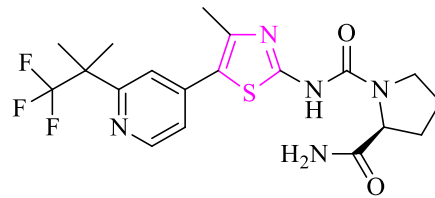
Dabrafenib (B-Raf inhibitörü)



İksabepilon (Mikrotübül stabilize edici ajan)



Bleomisin (Sitotoksik antibiyotik)



Alpelisib (PI3K inhibitörü)

Şekil 1.6. Tiyazol türevi antikanser ilaçlar

Tiyazol türevleri, antikanser etkilerini TK'ların ve Akt başta olmak üzere STK'ların, histon deasetilaz (HDAC), matriks metalloproteinaz (MMP), dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β), siklooksijenaz-2 (COX-2) ve tübülün inhibisyonu aracılığıyla göstermektedir (Anandan vd., 2007; Chang vd., 2012; Krishnaiah vd., 2012; Romagnoli vd., 2012; Banimustafa vd., 2013; Salehi vd., 2013; Abdelazeem vd., 2014; Leoni vd., 2014a; 2014b; Morigi vd., 2015; Guggilapu vd., 2017; Kaplancıklı vd., 2017a; Altıntop vd., 2018; Sever vd., 2019; Zeytün vd., 2021).

Literatür bilgileri doğrultusunda, bu tez çalışmasında oniki adet yeni tiyazolil hidrazon türevi (**2a-1**) (Tablo 1.1) sentezlenmiştir ve yapıları spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinom ve CCD-19Lu insan akciğer fibroblast (sağlıklı) hücreleri üzerine sitotoksik aktiviteleri değerlendirilmiştir. Seçici antikanser etkiye sahip türevlerin A549 hücre dizisinde apoptoz, kaspaz-3 ve Akt üzerine etkileri incelenmiştir. Akt inhibitörü etki gösteren bileşikler için enzimin substrat bağlanma bölgesinde moleküler docking çalışması gerçekleştirilmiştir. Ayrıca *in silico* farmakokinetik profilleri de değerlendirilmiştir.

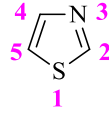
Tablo 1.1. Sonuç bileşikleri (**2a-1**)

| Bileşik | R |
|-----------|-----------------------|
| 2a | Fenil |
| 2b | 4-Nitrofenil |
| 2c | 4-Siyanofenil |
| 2d | 4-Florofenil |
| 2e | 4-Klorofenil |
| 2f | 4-Bromofenil |
| 2g | 4-Triflorometilfenil |
| 2h | 4-Metilfenil |
| 2i | 4-Metoksifenil |
| 2j | 4-Metilsülfonilfenil |
| 2k | Naftalen-2-il |
| 2l | 1,3-Benzodioksol-5-il |

2. GENEL BİLGİLER

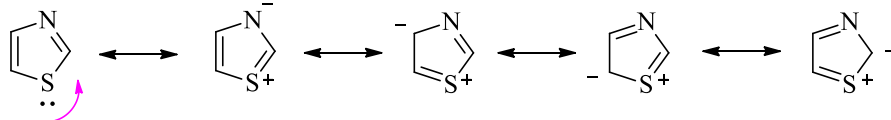
2.1. Tiyazol Halkası ile ilgili Genel Bilgiler

İlk defa 1887 yılında Hantzsch ve Weber tarafından “tiyofen serilerinin piridini” olarak tanımlanan tiyazol (1,3-tiyazol), 1. konumunda tiyofende olduğu gibi kükürt ve 3. konumunda piridin benzeri azot atomuna sahip beş üyeli heteroaromatik bir halkadır (Şekil 2.1) (Gupta, Kumar ve Gupta, 1999).



Şekil 2.1. Tiyazol halkası

Tiyazol; piridin benzeri kokuya sahip, kaynama noktası 116-118 °C olan soluk sarı renkli bir sıvıdır. Tiyazol, 6π -elektron sistemi ile sonuçlanan kükürt atomunun ortaklanmamış elektron çiftinin delokalizasyonuna bağlı olarak aromatik karaktere sahiptir. Tiyazol halkasının güçlü aromatik karakteri, ^1H Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) tekniği kullanılarak desteklenmiştir. Tiyazol halkasının protonları, 7.27 ve 8.77 ppm arasında değişen kimyasal kayma değerlerine sahiptirler. Tiyazol halkasının rezonans formları Şekil 2.2’de gösterilmiştir (Borcea vd., 2021).

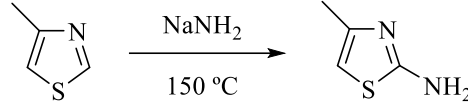


Şekil 2.2. Tiyazol halkasının rezonans formları

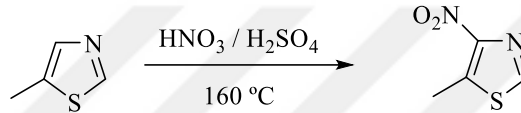
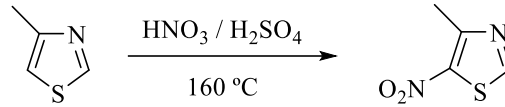
Tiyazol ($pK_a = 2.52$), piridinden ($pK_a = 5.20$) daha az bazik karakterdedir (Eicher ve Hauptmann, 2003). C_2 Konumunda elektron salan grupların varlığı bazikliği artırırken, C_5 konumunda elektron çeken grupların varlığı bazikliği azaltmaktadır (Gupta, Kumar ve Gupta, 1999).

Tiyazol halkasındaki azotun π -elektronlarını çekmesine bağlı olarak C_2 üzerindeki elektron yoğunluğu azalmaktadır. Bu nedenle nükleofilik süstitüsyon halkanın ikinci konumundan yürümektedir (Şekil 2.3). Elektrofilik süstitüsyon ise tercihen beşinci konumdan gerçekleşmekle birlikte, beşinci konumun bloke olması durumunda dördüncü

konumdan gerçekleşmektedir (Şekil 2.4). Halkada bulunan üç hidrojen atomunun asitliği, $H_2 \gg H_5 > H_4$ sırasıyla azalmaktadır (Borcea vd., 2021).

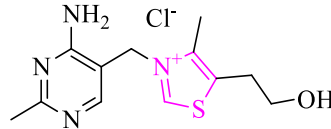


Şekil 2.3. 4-Metiltiyazolün sodyum amit ile tepkimesi



Şekil 2.4. 4-Metiltiyazol ve 5-metiltiyazol bileşiklerinin nitrolanması

Tiyazol halkası, doğal ve sentetik birçok molekülün yapısında bulunmaktadır. Tiyazol türevi doğal bileşiklerin en bilineni, suda çözünen bir vitamin olan tiyamin (Şekil 2.5) (Eicher ve Hauptmann, 2003).

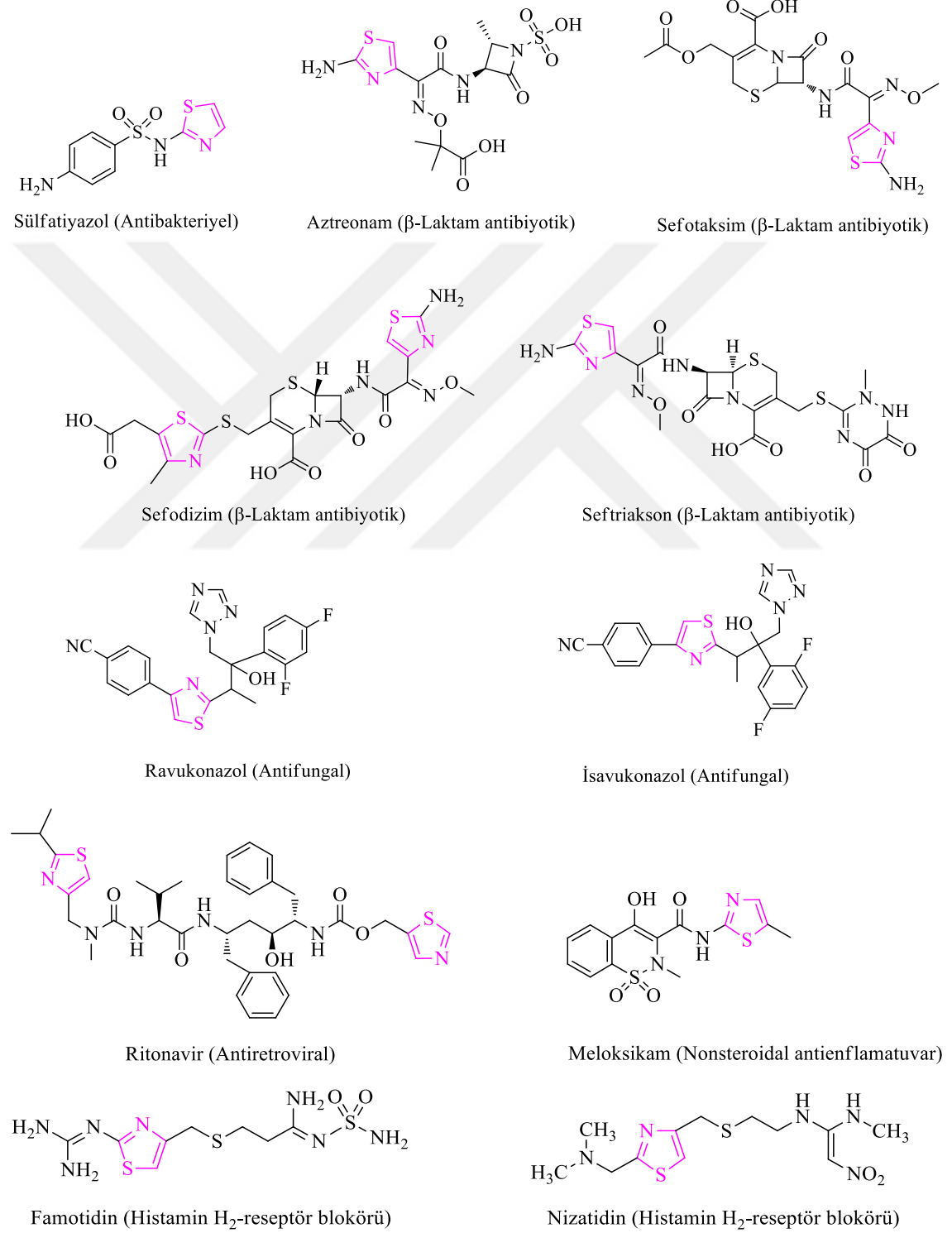


Şekil 2.5. Tiyamin

Literatürde tiyazol halkası taşıyan bileşikler için antikanser, antibakteriyel, antifungal, antioksidan, antiprotozoal, antikonvülzan, antiviral, antidiyabetik, antihipertansif, analjezik ve antienflamatuvar aktiviteler bildirilmiştir (Turan-Zitouni vd., 2000; Geronikaki vd., 2013; Xu vd., 2014; Mishra vd., 2015; Khatik vd., 2018; de Siqueira vd, 2019; Sharma vd., 2020; Silva vd., 2020; Borcea vd., 2021; Zhang vd., 2021; Shah vd., 2022).

Günümüzde klinik kullanımda olan tiyazol halkası taşıyan birçok ilaç etkin maddesi bulunmaktadır. Antikanser etkili tiazofurin, dasatinib, dabrafenib, iksabepilon, bleomisin ve alpelisib; antibakteriyel etkili sülfatiyazol; β -laktam antibiyotikler sefotaksim, sefodizim, seftriakson, aztreonam; antifungal etkili ravukonazol, isavukonazol; antiviral

etkili ritonavir; histamin H₂-reseptör blokörü antiülser etkili famotidin ve nizatidin; nonsteroidal antiienflamatuvar meloksikam tiyazol halkası taşımaktadırlar (Şekil 2.6) (Ayati vd., 2015; Rouf ve Tanyeli, 2015; Sharma vd., 2020; Borcea vd., 2021; Petrou, Fesatidou ve Geronikaki, 2021).

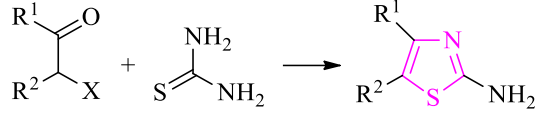


Şekil 2.6. Tiyazol halkası taşıyan bazı ilaçlar

2.2. Tiyazol Halka Sisteminin Sentez Yöntemleri

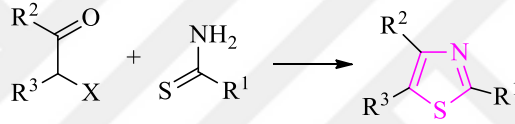
2.2.1. Hantzsch tiyazol sentezi

α -Haloketonların tiyoüre ile tepkimesi sonucu 2-aminotiyazol türevleri oluşmaktadır (Şekil 2.7) (Eicher ve Hauptmann, 2003; Mustafa vd., 2004).



Şekil 2.7. Hantzsch tiyazol sentezi

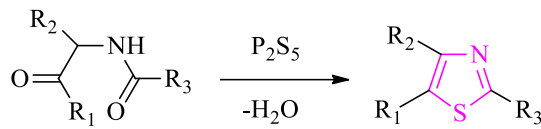
α -Haloketonların tiyoamid türevleri ile tepkimesi sonucu da tiyazol türevleri oluşmaktadır (Şekil 2.8) (Eicher ve Hauptmann, 2003).



Şekil 2.8. α -Haloketonların tiyoamidler ile reaksiyonu

2.2.2. Gabriel tiyazol sentezi

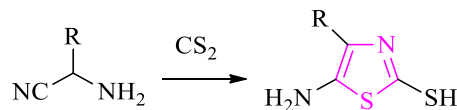
α -(Açilamino)ketonların fosfor pentasülfür ile siklizasyonu sonucu tiyazol türevleri oluşmaktadır (Şekil 2.9) (Gupta, Kumar ve Gupta, 1999).



Şekil 2.9. Gabriel tiyazol sentezi

2.2.3. Cook-Heilbron tiyazol sentezi

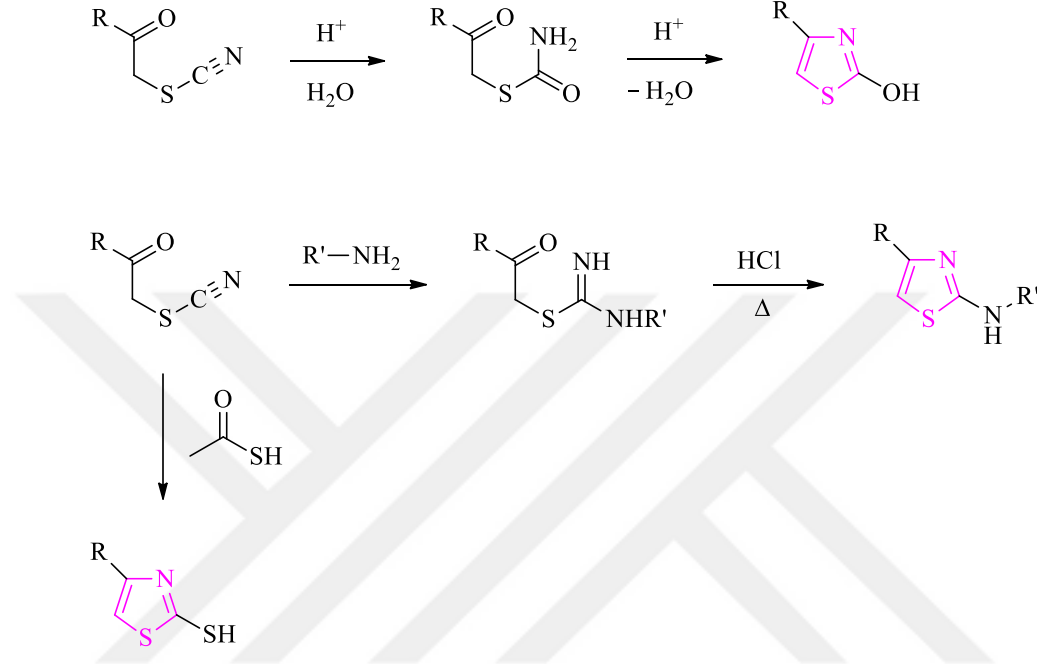
α -Aminonitrillerin karbon disülfür, karbonil sülfür, ditiyokarboksilli asitlerin esterleri veya tuzları ve izotiyosiyanatlar ile tepkimesi sonucu 5-aminotiyazol türevleri elde edilmektedir (Şekil 2.10) (Eicher ve Hauptmann, 2003).



Şekil 2.10. Cook-Heilbron tiyazol sentezi

2.2.4. Tcherniac tiyazol sentezi

Tcherniac tiyazol sentezinde; α -tiyosiyanonların asidik hidrolizi ya da bu bileşiklerin aminler veya kükürtlü bileşikler ile muamele edilmesi sonucu 2-sübstitüe tiyazoller oluşmaktadır (Şekil 2.11) (Gupta, Kumar ve Gupta, 1999).

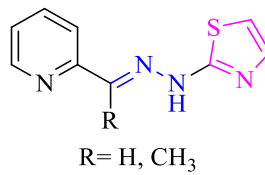


Şekil 2.11. Tcherniac tiyazol sentezi

2.3. Tiyazolil Hidrazon Türevlerinin Antikanser Etkileri üzerine Çalışmalar

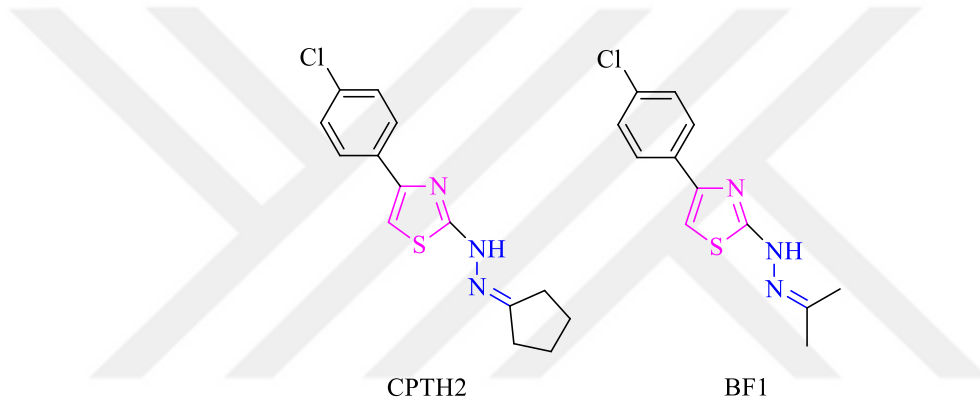
Tiyazolil hidrazon türevlerinin antitümör etkileri üzerine çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Sharma vd., 2020).

Easmon vd., (1997) benzotiyazolil / tiyazolil hidrazon türevlerini (Şekil 2.12) sentezlemişler ve bu türevlerin antikanser etkilerini değerlendirmişlerdir. Tiyazolil hidrazon türevleri, Burkitt lenfoma hücrelerine karşı oldukça iyi antitümör etki göstermişlerdir. Bazı bileşikler, hidroksiüre ile kıyaslandığında daha iyi antitümör etki göstermişlerdir.



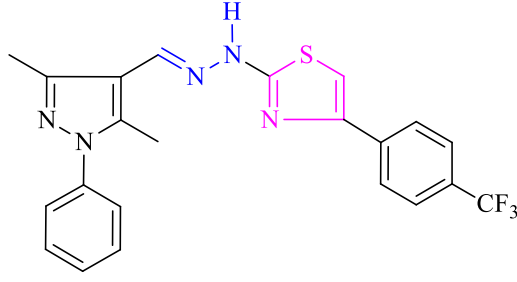
Şekil 2.12. Piridin halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevleri

Siklopentiliden-[4-(4'-klorofenil)tiyazol-2-il)hidrazon (CPTH2) (Şekil 2.13), *in vitro* ve *in vivo* Gcn5p ağını modüle eden bir histon asetiltransferaz (HAT) inhibitörü olarak tanımlanmıştır (Chimenti vd., 2009). Secci vd. (2014), öncü bileşik CPTH2'den hareketle sentezledikleri tiyazolil hidrazon türevlerinin HAT inhibitör etkilerini incelemişlerdir. 1-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)-2-(propan-2-iliden)hidrazin (BF1) (Şekil 2.13), histon H3 asetilasyonu için substrat seçiciliği ve *in vitro* rekombinant HAT Gcn5 ve p300 üzerine inhibitör etki göstermiştir. BF1, HeLa servikal adenokarsinom (kontrol), U87 glioblastom ve SK-N-BE(2) nöroblastom hücreleri üzerinde denenmiştir. BF1 kodlu bileşiğin uygulanması ile histon H3 asetilasyonu ve lizin 18 spesifik asetilasyonu azalmıştır.



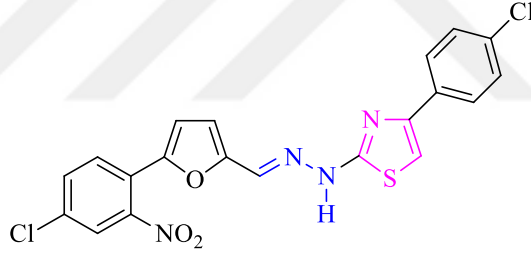
Şekil 2.13. CPTH2 ve BF1

Altıntop vd., (2014a) sentezledikleri pirazol halkası taşıyan tiyazolil hidrazonların A549 insan akciğer adenokarsinom ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücre dizileri üzerine sitotoksik etkilerini değerlendirmişlerdir. Cisplatin ($IC_{50} = 0.01$ mM) ile kıyaslandığında, 2-[2-((3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metilen)hidrazinil]-4-[4-(triflorometil)fenil]tiyazol (Şekil 2.14) A549 hücre dizisi üzerine seçici antikanser etki (A549 hücre dizisi için $IC_{50} = 0.0316$ mM; NIH/3T3 hücre dizisi için $IC_{50} = 1$ mM) göstermiştir.



Şekil 2.14. Pirazol halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevidir.

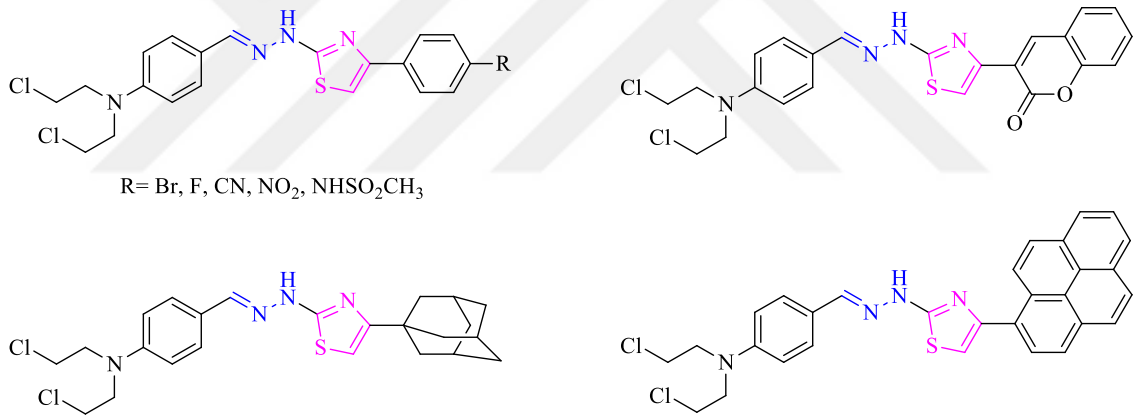
Altıntop vd., (2014b) sentezledikleri furan halkası taşıyan tiyazolil hidrazonların MCF-7 insan meme adenokarsinom ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücre dizilerine karşı sitotoksik etkilerini incelemişlerdir. Cisplatin ($IC_{50} = 31.2 \mu\text{g/mL}$) ile karşılaştırıldığında, 2-[2-((5-(4-kloro-2-nitrofenil)furan-2-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-klorofenil)tiyazol (Şekil 2.15) MCF-7 hücrelerine karşı seçici antikanser aktivite (MCF-7 hücre dizisi için $IC_{50} = 125 \mu\text{g/mL}$; NIH/3T3 hücre dizisi için $IC_{50} > 500 \mu\text{g/mL}$) göstermiştir.



Şekil 2.15. Furan halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevidir.

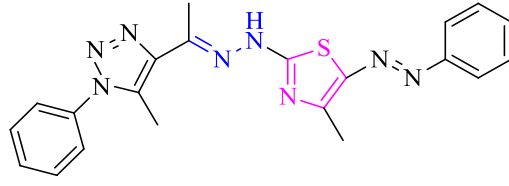
Łączkowski vd., (2014) sentezledikleri tiyazol türeviden nitrojen mustardların (Şekil 2.16) MCF-7 insan meme karsinom, HCT116 insan kolon karsinom, A549 insan akciğer karsinom, MV4-11 bifenotipik B miyelomonositik lösemi ve BALB/3T3 fare fibroblast hücrelerine karşı sitotoksik aktivitelerini incelemişlerdir. *N*-[4-(2-(2-(4-(bis(2-kloroetil)amino)benziliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)fenil]metansülfonamid, 4-[(2-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)hidrazono)metil]-*N,N*-bis(2-kloroetil)anilin, *N,N*-bis(2-kloroetil)-4-[(2-(4-(4-nitrofenil)tiyazol-2-il)hidrazono)metil]anilin ve *N,N*-bis(2-kloroetil)-4-[(2-(4-(adamant-1-il)tiyazol-2-il)hidrazono)metil]anilin bileşiklerinin MV4-11 hücreleri üzerine antikanser etkiye ($IC_{50} = 0.634\text{-}3.61 \mu\text{g/mL}$) sahip oldukları tespit edilmiştir. *N*-[4-(2-(2-(4-(bis(2-kloroetil)amino)benziliden)hidrazinil)tiyazol-4-

il)fenil]metansülfonamit, MCF-7 ve HCT116 hücreleri üzerine sırasıyla 2.32 µg/mL ve 2.81 µg/mL IC₅₀ değerleri ile çok güçlü antiproliferatif etki göstermiştir. Ayrıca *N*-[4-(2-(2-(4-(bis(2-kloroetil)amino)benziliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)fenil]metansülfonamit ve 4-[(2-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)hidrazono)metil]-*N,N*-bis(2-kloroetil)anilin BALB/3T3 (normal) hücrelerine karşı düşük sitotoksik aktivite göstermişlerdir. Sonuç olarak, bu türevlerin antikanser aktivitelerinin selektif olduğu doğrulanmıştır. *N*-[4-(2-(2-(4-(bis(2-kloroetil)amino)benziliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)fenil]metansülfonamitin DNA bazları ile oluşturduğu model kompleks sistemlerin etkileşim ve bağlanma enerjilerinin kuantum kimyasal hesaplamaları yapılmış ve guanin ile etkileşiminin, diğer nükleobazlarla etkileşiminden çok daha güçlü olduğu saptanmıştır. İnsan topoizomerez II (hTopoII) enziminin adenozin trifosfat (ATP) bağlanma yöresinde ve DNA bağlanma bölgesinde gerçekleştirilen *in silico* simülasyonları ile, bu çalışmadaki bileşikler potansiyel hTopoII inhibitörleri olarak tanımlanmıştır.



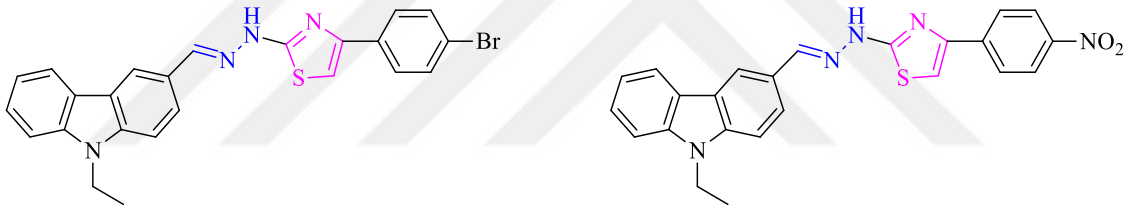
Şekil 2.16. Tiyazol türevi nitrojen mustardlar

Gomha vd., (2015) triazol halkası taşıyan tiyazol, tiyadiazol ve pirido[2,3-*d*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidin-5(1*H*)-on türevleri elde etmişlerdir. Bu türevlerin HepG2 insan hepatosellüler karsinom ve MCF-7 insan meme karsinom hücre dizileri üzerine antikanser etkilerini değerlendirmişlerdir. Yapılan *in vitro* testlerde, 4-metil-2-[2-(1-(5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden)hidrazinil]-5-(fenildiazenil)tiyazol (Şekil 2.17) HepG2 ve MCF-7 hücre dizilerine (sırasıyla IC₅₀= 1.19 µM ve 3.40 µM) karşı kayda değer etki göstermiştir.



Şekil 2.17. Triazol halkası taşıyan tiyazol türevi

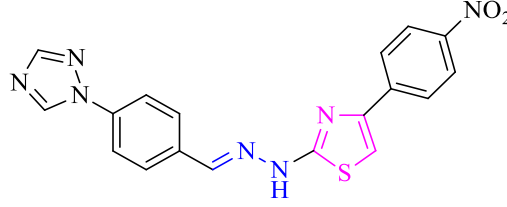
Tran Nguyen vd., (2015) sentezledikleri karbazol halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevlerinin A549 insan akciğer, MCF-7 insan meme ve HT-29 insan kolon kanser hücre dizilerine karşı sitotoksik etkilerini araştırmışlardır. 4-(4-Bromofenil)-2-(2-((9-etil-9H-karbazol-3-il)metilen)hidrazinil)tiyazolün ve 2-(2-((9-etil-9H-karbazol-3-il)metilen)hidrazinil)-4-(4-nitrofenil)tiyazolün (Şekil 2.18) üç kanser hücre dizisine karşı kayda değer antikanser etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Bu türevlerin antioksidan etkileri de değerlendirilmiştir. Test edilen bileşikler, butilhidroksitoluenden daha yüksek antioksidan etki göstermişlerdir.



Şekil 2.18. Karbazol halkası taşıyan tiyazol türevleri

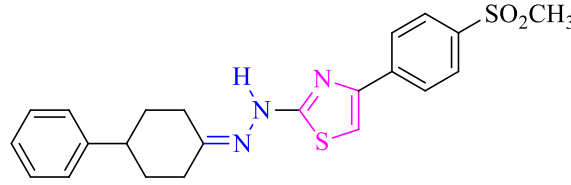
Akalın Çiftçi vd. (2017), sentezledikleri triazol/imidazol halkası taşıyan tiyazolil hidrazonların A549 insan akciğer adenokarsinom, C6 sıçan glioma ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücre dizileri üzerine sitotoksik etkilerini araştırmışlardır. Ayrıca tüm bileşiklerin asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirikolinesteraz (BuChE) inhibitör etkileri Ellman'ın spektrofotometrik yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Genel olarak, bileşikler A549 hücrelerine kıyasla C6 hücreleri üzerine daha güçlü sitotoksik aktivite göstermişlerdir. Cisplatin ($IC_{50} = 12.67 \mu\text{g/mL}$) ile kıyaslandığında, bu seride 2-[2-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benziliden)hidrazinil]-4-(4-nitrofenil)tiyazol (Şekil 2.19), C6 hücrelerine karşı belirgin antikanser etkisinden ($IC_{50} = 13.00 \mu\text{g/mL}$) ve NIH/3T3 hücre dizisine karşı düşük sitotoksitesinden ($IC_{50} = 733.33 \mu\text{g/mL}$) dolayı en umut verici ajan olarak belirlenmiştir. Bu bileşik DNA sentezini %62.20 oranında inhibe ederken, cisplatin ise %53.95 oranında inhibe etmiştir. Ayrıca bu bileşik, apoptozu cisplatinden

daha fazla indüklemiştir. Bununla birlikte bu bileşiğin AChE ve BuChE inhibitör etki göstermediği tespit edilmiştir.



Şekil 2.19. 2-[2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)benziliden)hidrazinil]-4-(4-nitrofenil)tiyazol

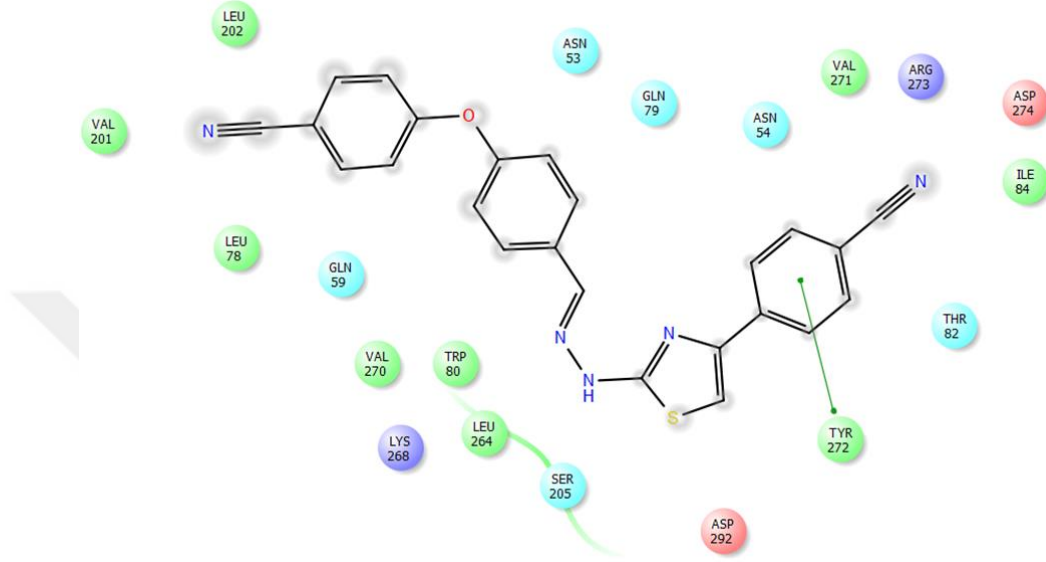
Kaplancıklı vd., (2017b) tiyazolil hidrazon türevleri sentezlemişler ve bu türevlerin A549 insan akciğer adenokarsinom, HepG2 insan hepatosellüler karsinom, C6 sıçan glioma ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücre dizileri üzerine sitotoksik etkilerini araştırmışlardır. Cisplatin ($IC_{50}= 0.091$ mM) ile kıyaslandığında, 4-(4-metilsülfonilfenil)-2-[2-(4-fenilsikloheksiliden)hidrazinil]tiyazolün, HepG2 hücre dizisine karşı serideki en etkili antikanser ajan ($IC_{50}=0.316$ mM) olduğu tespit edilmiştir. Bu bileşiğin (Şekil 2.20) selektivite indeks (SI) değerinin de yüksek olduğu belirlenmiştir.



Şekil 2.20. 4-(4-Metilsülfonilfenil)-2-[2-(4-fenilsikloheksiliden)hidrazinil]tiyazol

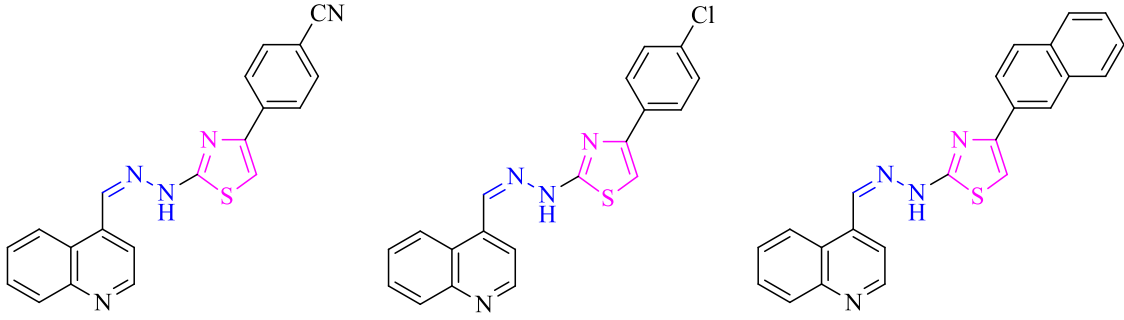
Altıntop vd., (2018) tiyazolil hidrazon türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinom, C6 sıçan glioma ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücre dizileri üzerine sitotoksik aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Ayrıca antikanser etki gösteren bileşiklerin apoptotik aktiviteleri ve Akt inhibitör etkileri de araştırılmıştır. Cisplatin (A549 hücre dizisi için $IC_{50}= 17.33$ μ g/mL; C6 hücre dizisi için $IC_{50}= 12.67$ μ g/mL) ile kıyaslandığında, 2-[2-((4-(4-siyanofenoksi)fenil)metilen)hidrazinil]-4-(4-siyanofenil)tiyazolün, A549 ve C6 hücrelerine karşı güçlü antikanser etki (sırasıyla 12.00 μ g/mL ve 3.83 μ g/mL IC_{50} değerleri ile) gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca, bu bileşik, C6 hücre dizisinde erken ve geç apoptozu cisplatinden daha fazla indüklemiş ve önemli ölçüde Akt inhibitör etki (%71.66) göstermiştir. Moleküler docking çalışması ile, bu bileşiğe ait 4-siyanofenil halkasının Akt

enziminin (PDB kodu: 4EJN) aktif bölgesindeki Tyr272 amino asidi ile π - π etkileşimi gösterilmiştir (Şekil 2.21). *In silico* farmakokinetik çalışmalar ile bu türevin Lipinski'nin beş kuralına uyduğu saptanmış olup iyi oral biyoyararlanıma sahip olması öngörülmektedir.



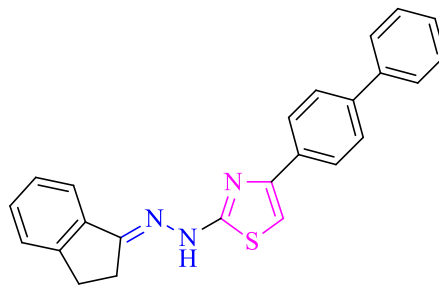
Şekil 2.21. Tiyazolil hidrazon türevi bileşiğin Akt enziminin aktif bölgesindeki docking etkileşimleri

Ergüç vd., (2018) sentezledikleri kinolin halkası taşıyan tiyazolil hidrazonların HepG2 insan hepatosellüler karsinom, A549 insan akciğer adenokarsinom, MCF-7 insan meme adenokarsinom ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücre dizileri üzerine sitotoksik etkilerini araştırmışlardır. 4-(4-Klorofenil)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (IC_{50} = 0.084 mM), HepG2 hücre dizisine karşı cisplatinden (IC_{50} = 0.113 mM) daha güçlü antikanser etki göstermiştir. 4-(4-Siyanofenil)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol bileşiğinin (IC_{50} = 0.124 mM) ise HepG2 hücre dizisi üzerine cisplatine benzer etki gösterdiği belirlenmiştir. 4-(Naftalen-2-il)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (Şekil 2.22), A549 ve MCF-7 hücre dizilerine (sırasıyla 0.059 mM ve 0.075 mM IC_{50} değerleri ile) karşı cisplatinden (sırasıyla 0.084 mM ve 0.140 mM IC_{50} değerleri ile) daha iyi antikanser etki göstermiştir.



Şekil 2.22. Kinolin halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevleri

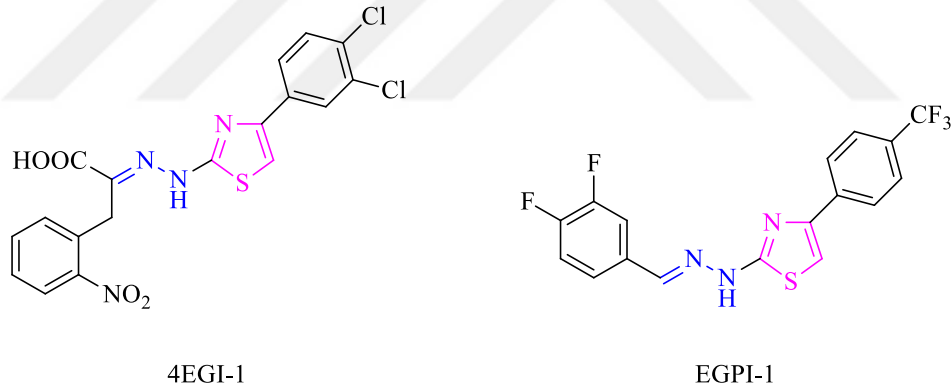
Narayanan vd., (2019) 1-indanondan hareketle tiyazolil hidrazon türevleri elde etmişler ve bu bileşiklerin insan kolon kanseri hücrelerine karşı antikanser etkilerini incelemişlerdir. *N*-(İndan-1-iliden)-*N'*-(4-(bifenil-4-il)tiyazol-2-il)hidrazin (ITH-6) bileşiğinin (Şekil 2.23), HT-29 ($IC_{50}= 0.44 \mu M$), COLO 205 ($IC_{50}= 0.98 \mu M$) ve KM 12 ($IC_{50}= 0.41 \mu M$) insan kolon kanseri hücreleri üzerine irinotekandan (antineoplastik ilaç) (HT-29 hücre dizisi için $IC_{50}= 8.49 \mu M$, COLO 205 hücre dizisi için $IC_{50}= 22.84 \mu M$, KM 12 hücre dizisi için $IC_{50}= 23.15 \mu M$) daha etkili olduğu saptanmıştır. Mekanistik çalışmalar, ITH-6'nın bu kanser hücre dizilerinde hücre döngüsünün G2/M fazında tutuluma neden olduğunu, apoptozu indüklediğini ve glutasyon (GSH) seviyesinde önemli bir azalma ile reaktif oksijen türleri (ROS) seviyesinde bir artışa neden olduğunu göstermiştir. İnhibisyon mekanizmasının, mitotik fazda tübülün polimerizasyonunun inhibisyonu ile ilgili olduğu belirlenmiştir.



Şekil 2.23. ITH-6 kodlu tiyazol türevi bileşik

Wang vd., (2019) tiyazolil hidrazon türevleri sentezlemişler ve bu türevlerin A549 insan akciğer adenokarsinom, Caco-2 insan kolorektal adenokarsinom, HepG2 insan hepatosellüler karsinom, U87 MG insan glioma ve HUVEC insan umbilikal ven endotel hücrelerine karşı *in vitro* antikanser aktivitelerini değerlendirmişlerdir. (*E*)-2-[2-(3,4-Diflorobenziliden)hidrazinil]-4-[4-(triflorometil)fenil]tiyazol (EGPI-1), özellikle A549

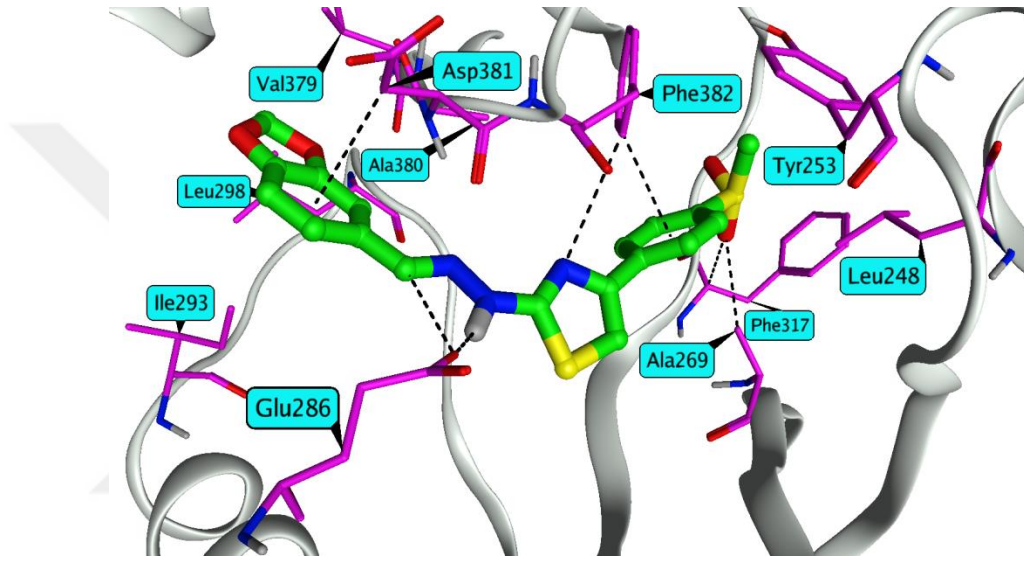
hücre dizisi üzerine ($IC_{50}= 2.61 \mu M$) pozitif kontrol olarak kullanılan 4EGI-1 kodlu bileşikten (eIF4E/eIF4G etkileşimini inhibe eden bilinen bir inhibitör) ($IC_{50}= 58.60 \mu M$) daha güçlü antikanser etki göstermiştir (Şekil 2.24). EGPI-1 kodlu bileşiğin $79.50 \mu M$ IC_{50} değeri ile HUVEC hücrelerine karşı düşük toksisite göstermesi, bu bileşiğin antikanser etkisinin seçici olduğunu ortaya koymuştur. EGPI-1 kodlu bileşiğin, A549 hücrelerinde eIF4E/eIF4G etkileşimini bozduğu, eIF4E fosforilasyonunu ve PI3K/Akt/mTOR sinyal yolunu inhibe ettiği, otofajiyi, apoptozu ve G0/G1 hücre döngüsü tutuklamasını indüklediği belirlenmiştir. Bu bileşiğin ROS oluşumunu indüklediği ve A549 hücrelerinin mitokondriyal membran potansiyelini bozduğu tespit edilmiştir. Yapılan *in vivo* çalışmalar, EGPI-1 kodlu bileşiğin A549 tümör ksenograflarının büyümesini ve tümör dokularında eIF4E ile ilişkili sinyal yolunu inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca *in vivo* çalışmalarda, bu bileşiğin iyi farmakokinetik özellikler gösterdiği ve akut ve subakut toksisite deneyleri ile de güvenli bir profile sahip olduğu kanıtlanmıştır.



Şekil 2.24. 4EGI-1 ve EGPI-1 kodlu tiyazol türevi bileşikler

Zeytün vd., (2021) benzodioksol halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin K562 kronik miyeloid lösemi hücre dizisi üzerine sitotoksik etkilerini araştırmışlardır. K562 hücre dizisine karşı güçlü antikanser aktivite gösteren bileşiklerin diğer lösemi (HL-60, MT-2 ve Jurkat) hücreleri ve periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC) üzerine sitotoksik aktiviteleri belirlenmiştir. 4-(4-Metilsülfonilfenil)-2-[2-((1,3-benzodioksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol bileşiği yüksek SI değeri (>11.27) ile K562 hücrelerine karşı imatinibe ($IC_{50}= 6.84 \mu M$) benzer antikanser etki ($IC_{50}= 8.87 \mu M$) göstermiştir. Bu bileşiğin HL-60, Jurkat ve MT-2

hücreleri üzerine imatinibden daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Seçici antikanser etkinliği nedeniyle bu bileşik, K562 hücreleri üzerine apoptotik etkisi ve 8 farklı TK üzerine inhibitör aktiviteleri için araştırılmıştır. Bu bileşik, apoptozu imatinibden daha fazla indüklemiş ve güçlü ABL1 kinaz inhibitörü etki ($IC_{50}= 5.37 \mu M$) göstermiştir. Moleküler docking çalışmasına göre, metilsülfonil sübstitüe bu bileşik ABL1 kinazın (PDB kodu: 1IEP) ATP bağlanma bölgesine iyi affinite göstererek güçlü etkileşimler oluşturmuştur (Şekil 2.25).



Şekil 2.25. Benzodioksol halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevinin ABL1 kinazın ATP bağlanma bölgesindeki docking pozu

3. GEREÇLER

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

| | |
|---|---------------------------------|
| Anneksin V-Floresan izotiyosiyanat (FITC) | |
| apoptoz belirleme kiti | : BD Pharmingen, ABD |
| 1-(1,3-Benzodioksol-5-il)-2-bromoetan-1-on | : Maybridge, İngiltere |
| 2,2'-Bitiyofen-5-karbaldehit | : Sigma-Aldrich, Almanya |
| 2,4'-Dibromoasetofenon | : Acros, Belçika |
| 2-Bromo-1-[4-(metilsülfonil)fenil]-1-etanon | : Maybridge, İngiltere |
| 2-Bromo-2'-asetonafton | : Sigma-Aldrich, Almanya |
| 2-Bromo-4'-floroasetofenon | : Acros, Belçika |
| 2-Bromo-4'-kloroasetofenon | : Acros, Belçika |
| 2-Bromo-4'-metilasetofenon | : Acros, Belçika |
| 2-Bromo-4'-metoksiasetofenon | : Acros, Belçika |
| 2-Bromo-4'-nitroasetofenon | : Acros, Belçika |
| 2-Bromo-4'-siyanoasetofenon | : Acros, Belçika |
| 2-Bromo-4'-triflorometilasetofenon | : Sigma-Aldrich, Almanya |
| 2-Bromoasetofenon | : Sigma-Aldrich, Almanya |
| 3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difenil | |
| tetrazolyum bromür (MTT) | : Sigma-Aldrich, Almanya |
| Absolü etanol | : J.T. Baker, Hollanda |
| Akt Kolorimetrik hücre içi enzime bağlı | |
| immunosorbent deney (ELISA) Kiti | : Thermo Fisher Scientific, ABD |
| DMSO- <i>d</i> ₆ | : Merck, Almanya |
| Dulbecco's Modified Eagle's Medium | |
| (DMEM) | : Sigma-Aldrich, Almanya |
| FITC aktif kaspaz-3 apoptoz kiti | : BD Pharmingen, ABD |
| GSK690693 | : Sigma-Aldrich, Almanya |
| Metanol | : Sigma-Aldrich, Almanya |
| Roswell Park Memorial Institute (RPMI) | : Sigma-Aldrich, Almanya |
| Tiyosemikarbazit | : Fluka, Almanya |

3.2. Kullanılan Cihazlar

| | |
|--------------------------------------|--|
| Akım sitometre | : Beckman CytoFLEX, ABD |
| Erime derecesi tayin cihazı | : Electrothermal IA9200 Digital, İngiltere |
| Hassas terazi | : Mettler-Toledo, ABD |
| İnfrared (IR) spektrofotometresi | : Shimadzu, Japonya |
| Kütle spektrometresi | : Shimadzu, Japonya |
| Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı | : Heidolph, Almanya |
| Mikroplaka okuyucu | : BioTek ELx808IU, ABD |
| NMR spektrometresi | : Agilent, ABD |



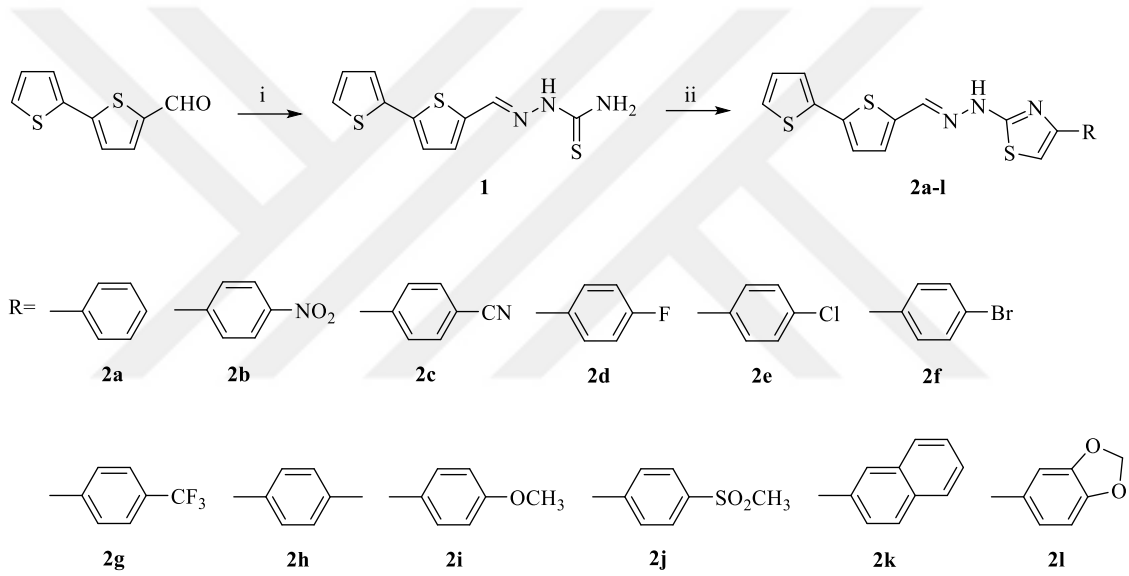
4. YÖNTEMLER

4.1. Başlangıç Maddesinin (1) Genel Sentez Yöntemi (Yöntem 1)

Eş değer miktar tiyosemikarbazit ve 2,2'-bitiyofen-5-karbaldehit etanol içinde geri çeviren soğutucu altında 4 saat kaynatılmıştır. Çöken madde süzölmüş ve kurutulmuştur. Ürün etanol ile kristallendirilmiştir (Şekil 4.1) (Zeytün vd., 2021).

4.2. Sonuç Maddelerinin (2a-1) Genel Sentez Yöntemi (Yöntem 2)

Eş değer miktar 2,2'-bitiyofen-5-karbaldehit tiyosemikarbazon ve 2-bromo-1-ariletanon türevi etanol içinde geri çeviren soğutucu altında 6 saat kaynatılmıştır. Çöken madde süzölerek ortamdan alınmış ve kurutulmuştur. Ürün etanol ile kristallendirilmiştir (Şekil 4.1) (Zeytün vd., 2021).



Şekil 4.1. Başlangıç ve sonuç maddelerinin sentez yöntemi. (i) Tiyosemikarbazit, etanol, 4 saat, geri çeviren soğutucu altında kaynatma; (ii) 2-bromo-1-ariletanon, etanol, 6 saat, geri çeviren soğutucu altında kaynatma.

4.3. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi

4.3.1. Erime Noktası (E.N.) tespiti

Başlangıç (1) ve sonuç (2a-1) bileşiklerinin E.N. tayinleri, bir ucu kapalı kılcal tüpler kullanılarak E.N. tayin cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

4.3.2. IR analizi

Sonuç bileşiklerinin (2a-1) IR analizleri, IRPrestige-21 Fourier Transform (FT) IR spektrometresi ile gerçekleştirilmiştir.

4.3.3. ¹H NMR analizi

Sonuç bileşiklerinin (**2a-1**) ¹H NMR analizleri, DMSO-*d*₆ içinde çözülmüş halde NMR tüpleri içerisinde 400 MHz NMR spektrometresinde gerçekleştirilmiştir.

4.3.4. ¹³C NMR analizi

Sonuç bileşiklerinin (**2a-1**) ¹³C NMR analizleri, DMSO-*d*₆ içinde çözülmüş halde NMR tüpleri içerisinde 100 MHz NMR spektrometresinde gerçekleştirilmiştir.

4.3.5. Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometrisi (HRMS) analizi

Metanol içinde çözülmüş sonuç bileşiklerinin (**2a-1**) HRMS analizleri, elektrosprey iyonlaştırma (ESI) tekniği ile kütle spektrometresinde gerçekleştirilmiştir.

4.4. *In vitro* Etki Çalışmaları

4.4.1. Bileşiklerin deney için hazırlanması

Tiyosemikarbazon türevi başlangıç bileşiğinin (**1**), tiyazolil hidrazon türevi sonuç bileşiklerinin (**2a-1**) ve pozitif kontrol olan cisplatinin stok çözeltileri (100 mM) DMSO içinde hazırlanmıştır. Bu stoktan kullanılmak üzere, 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.5625 ve 0.78 µM konsantrasyonları (en yüksek DMSO oranı %0.1 olacak şekilde) hazırlanmıştır.

4.4.2. Aktivite deneylerinde kullanılan hücreler

A549 İnsan akciğer adenokarsinom hücreleri (ATCC® CCL-185™), %10 fötal sığır serumu, %1 penisilin/streptomisin içeren RPMI 1640 besi yeri ortamında, %95 bağıl nemde, %5 karbon dioksitli etüvde 37 °C'de kültür ortamında çoğaltılarak deneylere hazırlanmıştır.

CCD-19Lu insan akciğer fibroblast (sağlıklı) hücreleri (ATCC CCL-210™) ise, %10 fötal sığır serumu, %1 penisilin/streptomisin içeren DMEM besi yeri ortamında, %95 bağıl nemde, %5 karbon dioksitli etüvde 37 °C'de kültür ortamında çoğaltılarak deneylere hazırlanmıştır.

4.4.3. MTT metodu ile sitotoksisite çalışmaları

Tiyosemikarbazon türevi başlangıç bileşiğinin (**1**), tiyazolil hidrazon türevi sonuç bileşiklerinin (**2a-1**) ve cisplatinin hücreler üzerindeki sitotoksik etkilerini belirlemek amacıyla MTT metodu (Mosmann, 1983) uygulanmıştır. Bileşiklerin 0.78-100 µM arasında sekiz seri dilüsyonu (100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.5625, 0.78 µM) negatif ve pozitif kontrol (cisplatin) ile birlikte plakalara uygulanarak 24 saat süreyle 37°C'de inkübe edilmiştir (%5 CO₂, %95 nem) (Yılmaz, 2020). İnkübasyon süresinin sonunda,

her bir kuyucuğa 20 µL MTT boyası (5 mg/mL) eklenerek, hücreler 37 °C’de 4 saat daha inkübasyona bırakılmıştır. Bu işlem sonrasında, hücrelerden MTT boyası uzaklaştırılarak her bir kuyucuğa 200 µL DMSO ilave edilmiş ve 10 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Renk değişimi, mikropilaya okuyucuda 540 nm’de izlenmiştir. Bileşiklerin her bir derişimi için %inhibisyon değerleri belirlenmiştir. Bu değerlere karşılık derişimleri ile doz-yanıt eğrisi çizilerek bileşiklerin inhibitör derişim 50 (IC₅₀) değerleri hesaplanmıştır. Tüm deneyler üç tekrarlı gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

SI değerleri, “CCD-19Lu hücre dizisi için IC₅₀ / A549 hücre dizisi için IC₅₀” formülü ile hesaplanmıştır (Zhou vd., 2016).

4.4.4. Apoptozun belirlenmesi

MTT testi ile aktif olduğu belirlenen bileşiklerin ve cisplatinin (IC₅₀ konsantrasyonlarında) A549 hücrelerinde apoptoz üzerine etkileri, akım sitometre cihazında Annexin V-FITC apoptoz belirleme kiti ile üretici firmanın talimatlarına göre belirlenmiştir (Altıntop vd., 2018; Yılmaz, 2020).

4.4.5. Kaspaz-3 aktivite tayini

MTT testi ile aktif olduğu belirlenen bileşiklerin ve cisplatinin (IC₅₀ konsantrasyonlarında) A549 hücrelerinde kaspaz-3 aktivitesi üzerine etkileri, akım sitometrede FITC aktif kaspaz-3 apoptoz kiti ile üretici firmanın önerilerine göre belirlenmiştir (Akalin Çiftçi vd., 2017).

4.4.6. Akt aktivite testi

Kuyucuklara 10.000 hücre ekildikten sonra 24 saat inkübatörde bekletilmiştir. Daha sonra hücreler bileşik **2c** (1.12, 2.24, 4.47 µM), **2e** (1.31, 2.62, 5.23 µM), **2g** (0.84, 1.69, 3.37 µM), **2i** (4.39, 8.79, 17.57 µM), **2j** (2.02, 4.04, 8.07 µM), cisplatin (1.74, 3.49, 6.97 µM) ve Akt inhibitörü GSK690693’ün (3.61, 7.23, 14.45 µM) üç farklı dozu ile 24 saat inkübe edildikten sonra Akt kolorimetrik hücre içi ELISA kiti protokolü üretici firmanın önerilerine uygun şekilde uygulanmıştır (Yılmaz, 2020).

4.5. Moleküler Docking Çalışmaları

Akt enzimine karşı aktifliği tespit edilen bileşikler, Maestro moleküler modelleme programının ligand hazırlama modülünde çizilmiş ve Optimized Potential Liquid Simulations (OPLS_2005) ile fizyolojik pH’da enerji minimizasyonu ile hazırlanmıştır. Akt’nin X-ışınları kristalografik yapısı, protein veri bankasından (PDB) (PDB kodu:

4EJN) (Ashwell vd., 2012) elde edilmiş ve Schrödinger programının protein hazırlama modülünde hazırlanmıştır. Moleküler kenetleme simülasyonlarında, Grid Generation ve Glide/ XP protokolleri uygulanmıştır (Schrödinger Release 2016-2: Schrödinger, LLC, New York, NY, ABD).

4.6. *In Silico* Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Atılım (ADME) Çalışmaları

Yeni tiyazolil hidrazon türevlerinin (**2a-1**) farmakokinetik profillerini *in silico* değerlendirmek için; Schrödinger Maestro moleküler modelleme programının QikProp modülü kullanılmıştır.

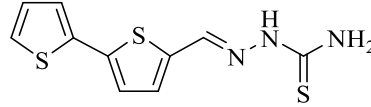


5. BULGULAR VE TARTIŞMA

5.1. Sentez Çalışmaları

5.1.1. 2,2'-Bitiyofen-5-karbaldehit tiyosemikarbazon (1)

2,2'-Bitiyofen-5-karbaldehit (0.025 mol) ve tiyosemikarbazit (0.025 mol) kullanılarak Yöntem 1'e göre sentezlenmiştir (Şekil 5.1).



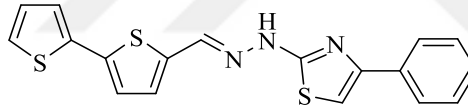
Şekil 5.1. Bileşik 1

Verim: %93

E.N.: 203-205 °C, Literatür E.N.: 197 °C (Lescot vd., 1959).

5.1.2. 2-(2-([2,2'-Bitiyofen]-5-iletülen)hidrazinil)-4-feniltiyazol (2a)

2,2'-Bitiyofen-5-karbaldehit tiyosemikarbazon (1.3 mmol) ve 2-bromoasetofenon (1.3 mmol) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.2).

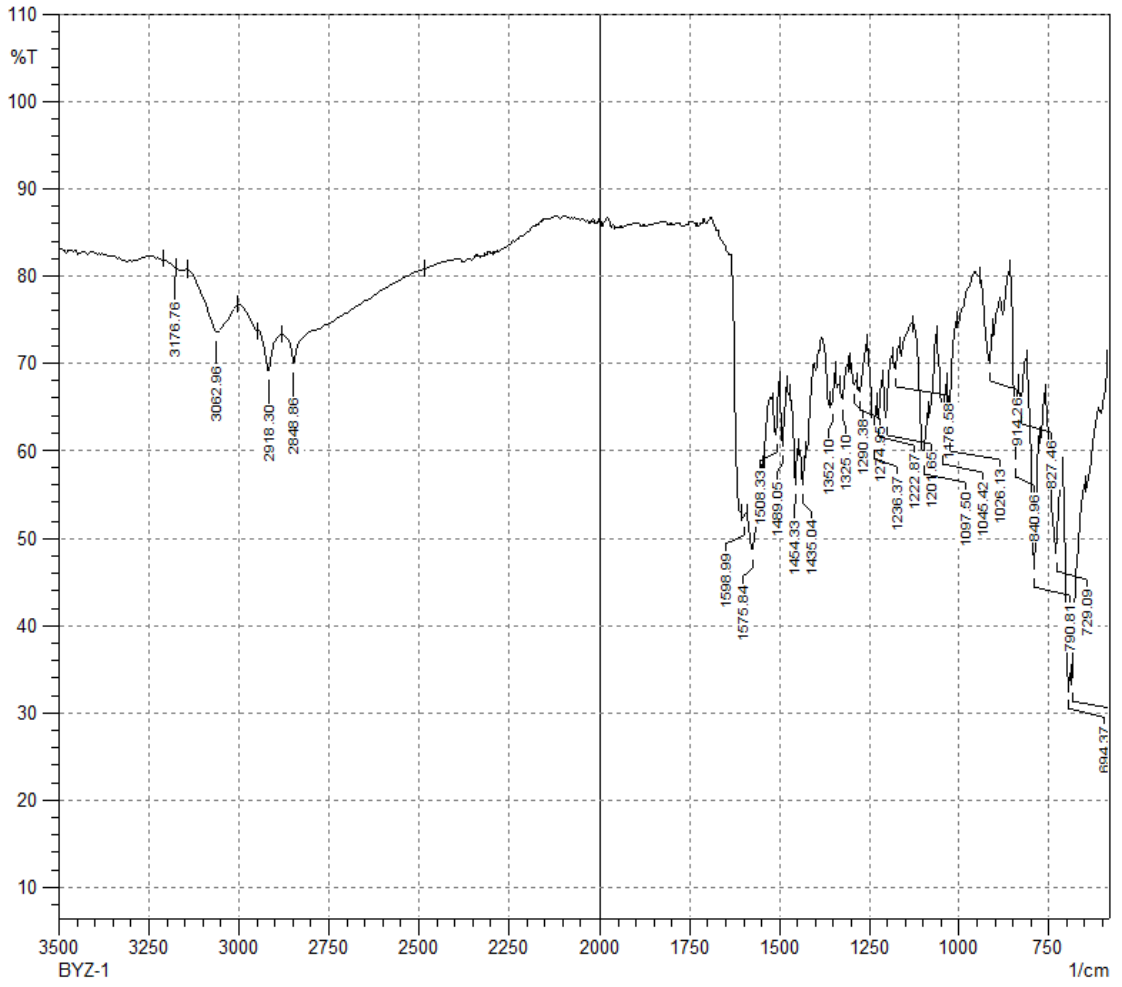


Şekil 5.2. Bileşik 2a

Verim: %55

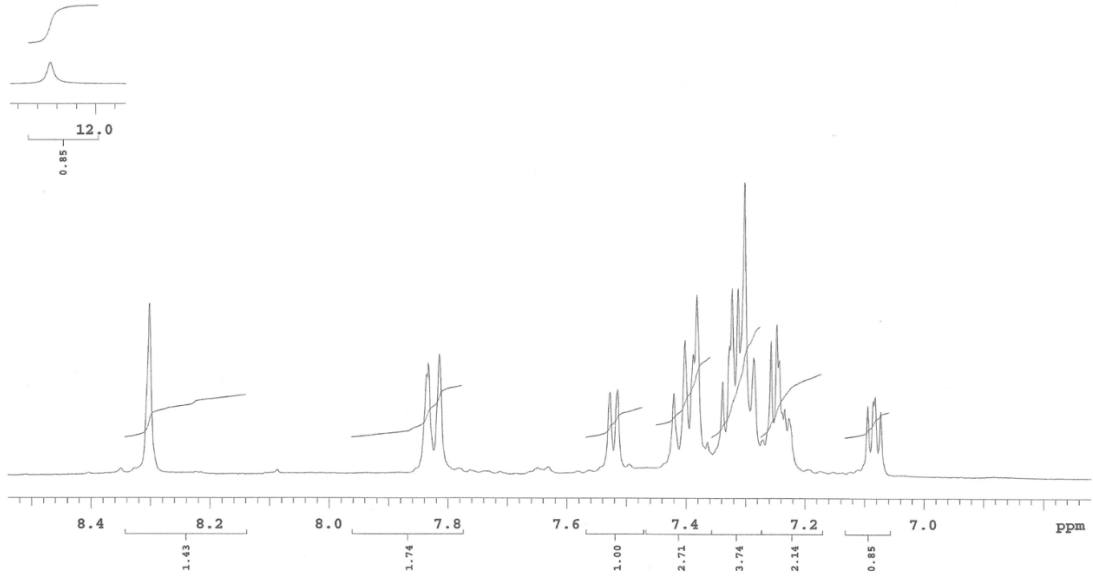
E.N.: 207-208 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3176.76 (N-H gerilim bandı), 3062.96 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2918.30, 2848.86 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1598.99, 1575.84, 1508.33, 1489.05, 1454.33 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1435.04, 1352.10, 1325.10, 1290.38, 1274.95, 1236.37, 1222.87, 1201.65, 1176.58, 1097.50, 1045.42, 1026.13 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 914.26, 840.96, 827.46, 790.81, 729.09, 694.37, 684.73 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.3).



Şekil 5.3. Bileşik 2a'ya ait IR spektrumu

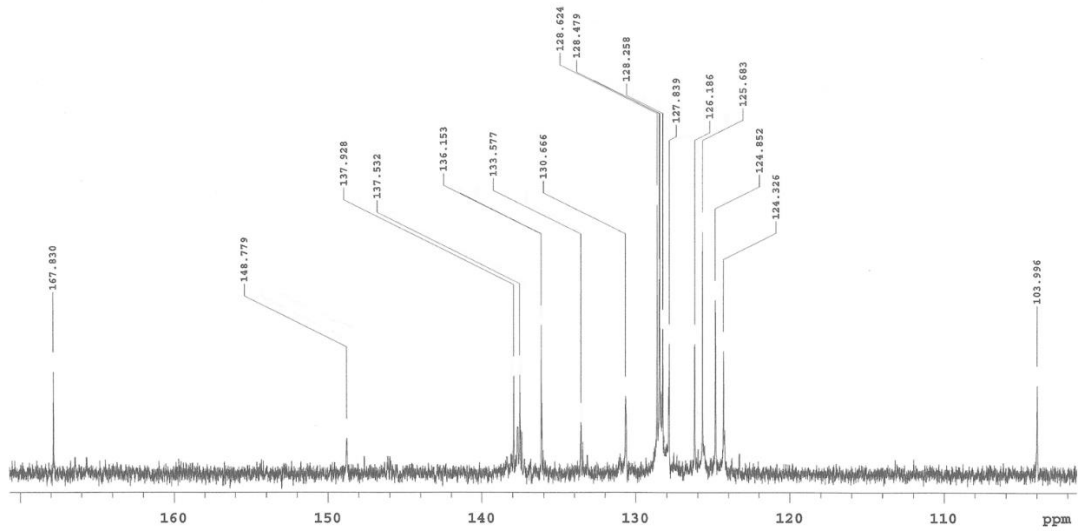
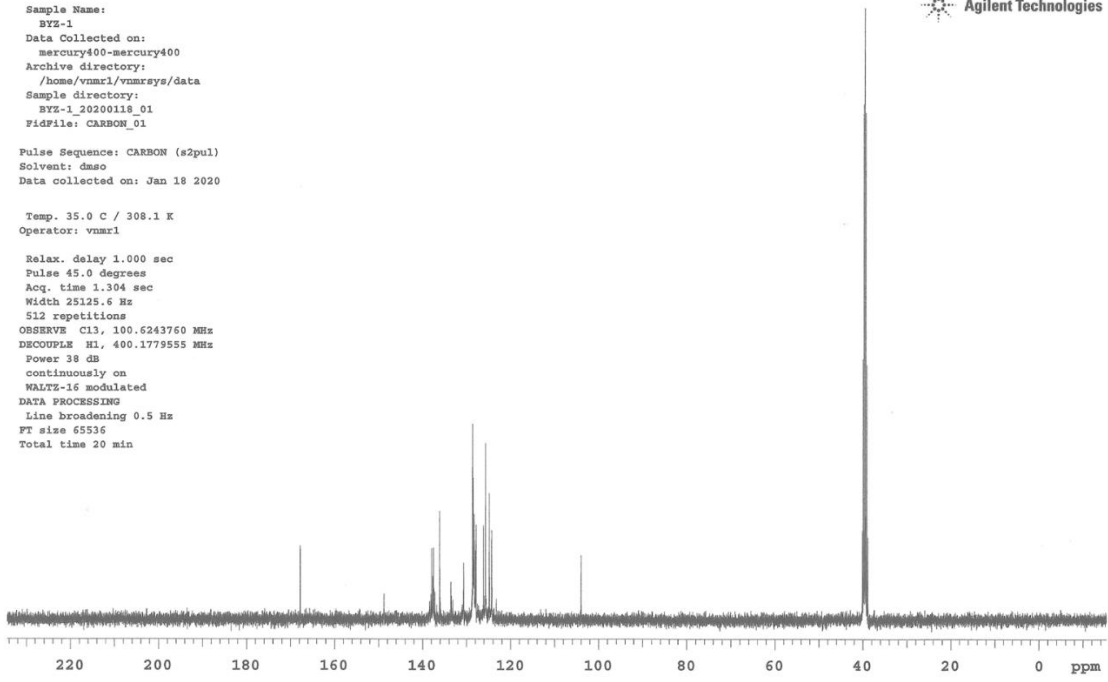
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.08 (dd, J = 3.2 Hz, 4.0 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 12.22 (brs, 1H) (Şekil 5.4).



Şekil 5.4. Bileşik *2a*'ya ait ^1H NMR spektrumu

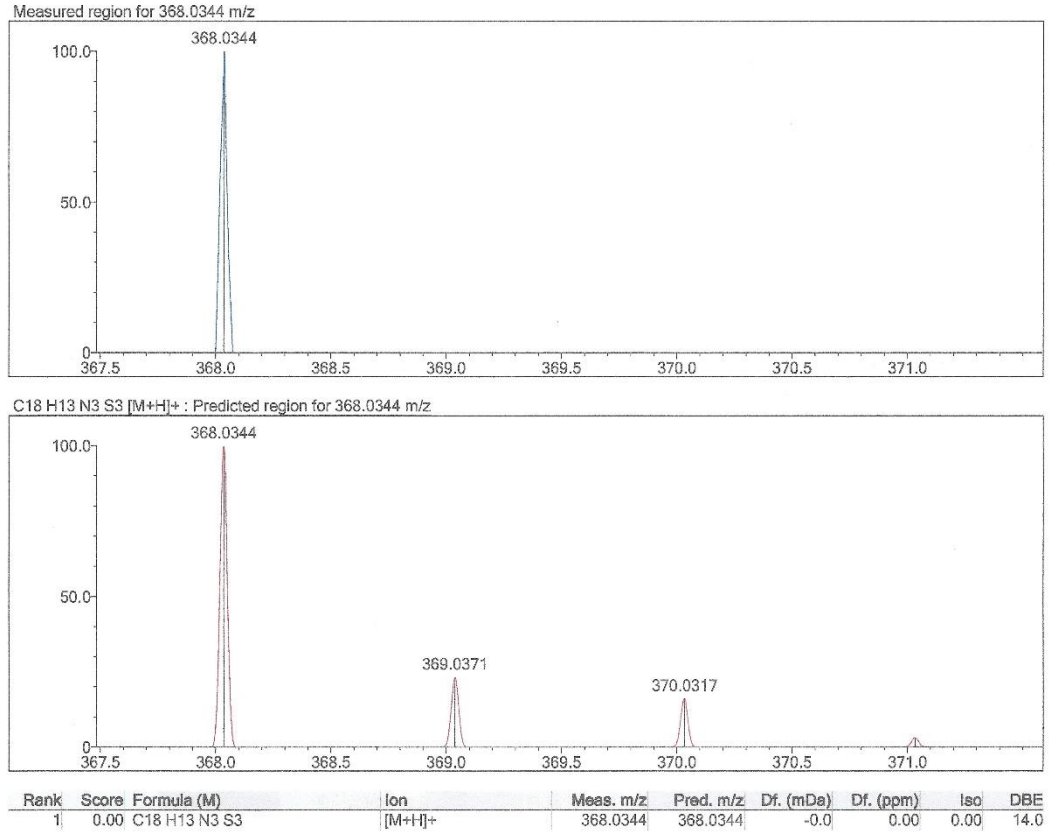
^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 103.99 (CH), 124.33 (CH), 124.85 (CH), 125.68 (2CH), 126.19 (CH), 127.84 (CH), 128.26 (CH), 128.48 (CH), 128.62 (2CH), 130.67 (C), 133.58 (C), 136.15 (C), 137.53 (CH), 137.93 (C), 148.78 (C), 167.83 (C) (Şekil 5.5).

Sample Name:
 BYZ-1
 Data Collected on:
 mercury400-mercury400
 Archive directory:
 /home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory:
 BYZ-1_20200118_01
 Fidfile: CARBON_01
 Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
 Solvent: dmsd
 Data collected on: Jan 18 2020
 Temp. 35.0 C / 308.1 K
 Operator: vnmr1
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.304 sec
 Width 25125.6 Hz
 512 repetitions
 OBSERVE C13, 100.6243760 MHz
 DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
 Power 38 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 20 min



Şekil 5.5. Bileşik 2a'ya ait ^{13}C NMR spektrumu

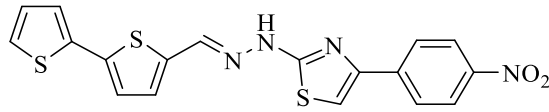
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}_3$ için hesaplanan: 368.0344, bulunan: 368.0344 (Şekil 5.6).



Şekil 5.6. Bileşik 2a'ya ait HRMS spektrumu

5.1.3. 2-(2-([2,2'-Bitiyofen]-5-iletillen)hidrazinil)-4-(4-nitrofenil)tiyazol (2b)

2,2'-Bitiyofen-5-karbaldehit tiyosemikarbazon (1.3 mmol) ve 2-bromo-4'-nitroasetofenon (1.3 mmol) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.7).



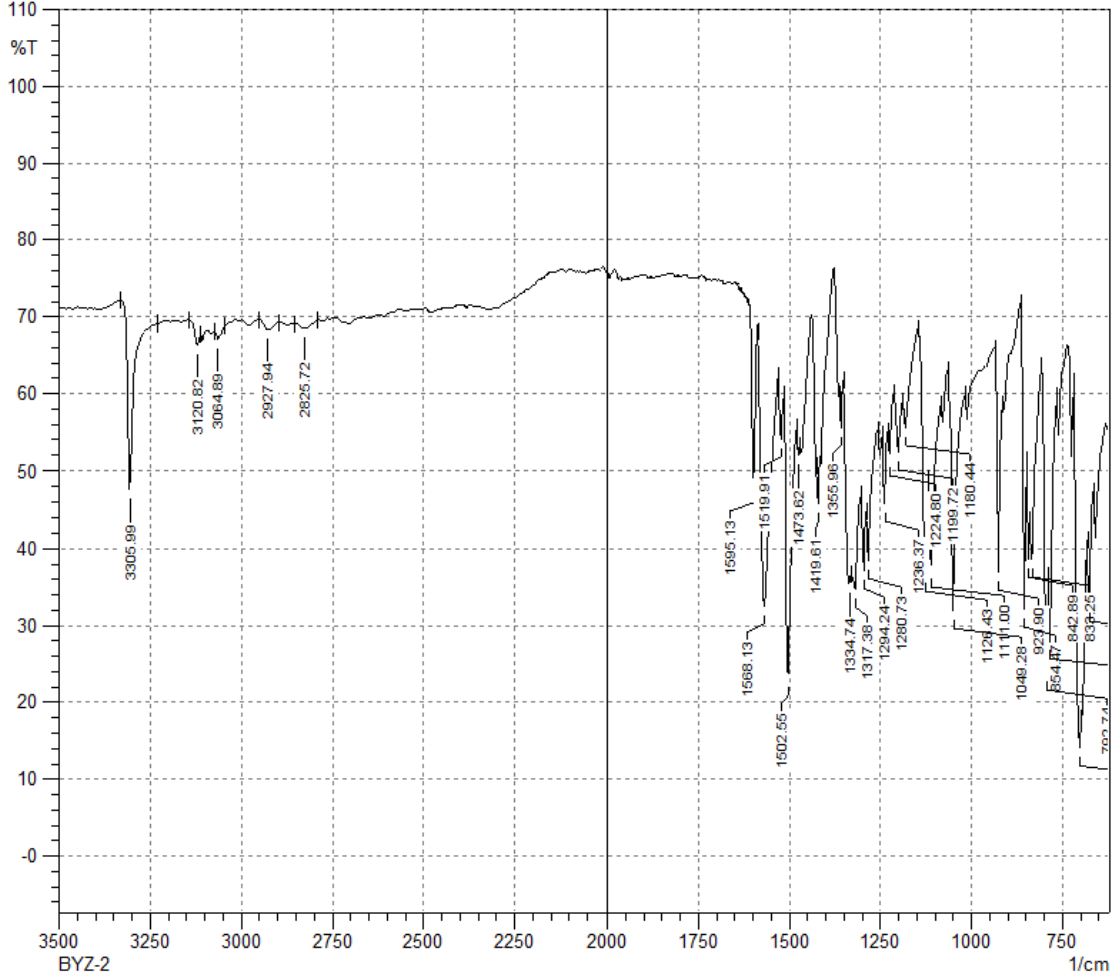
Şekil 5.7. Bileşik 2b

Verim: %92

E.N.: 243-244 °C

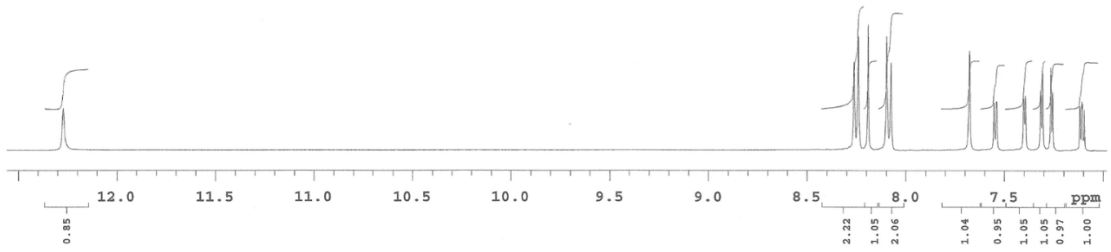
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3305.99 (N-H gerilim bandı), 3120.82, 3064.89 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2927.94, 2825.72 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1595.13, 1568.13, 1519.91, 1502.55, 1473.62 (N-H eğilme, NO₂, C=N ve C=C gerilim bandları), 1419.61, 1355.96, 1334.74, 1317.38, 1294.24, 1280.73, 1236.37, 1224.80, 1199.72, 1180.44, 1126.43, 1111.00, 1049.28 (C-H eğilme, NO₂, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi

eğilme bandları), 923.90, 854.47, 842.89, 833.25, 792.74, 783.10, 704.02, 675.09 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.8).



Şekil 5.8. Bileşik 2b'ye ait IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.11 (dd, J = 3.6 Hz, 4.0 Hz, 5.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 12.27 (s, 1H) (Şekil 5.9).

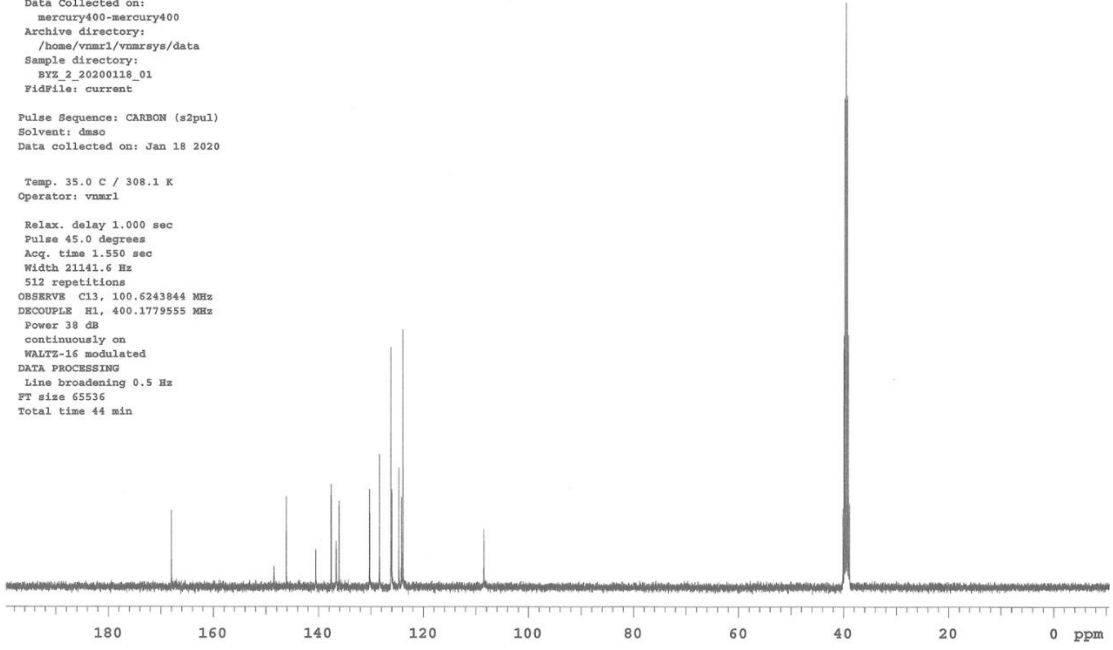


Şekil 5.9. Bileşik **2b** 'ye ait ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 108.51 (CH), 123.94 (2CH), 124.22 (CH), 124.72 (CH), 126.06 (CH), 126.22 (2CH), 128.40 (CH), 130.27 (CH), 136.10 (C), 136.66 (C), 137.58 (C), 137.62 (CH), 140.52 (C), 146.13 (C), 148.48 (C), 168.02 (C) (Şekil 5.10).

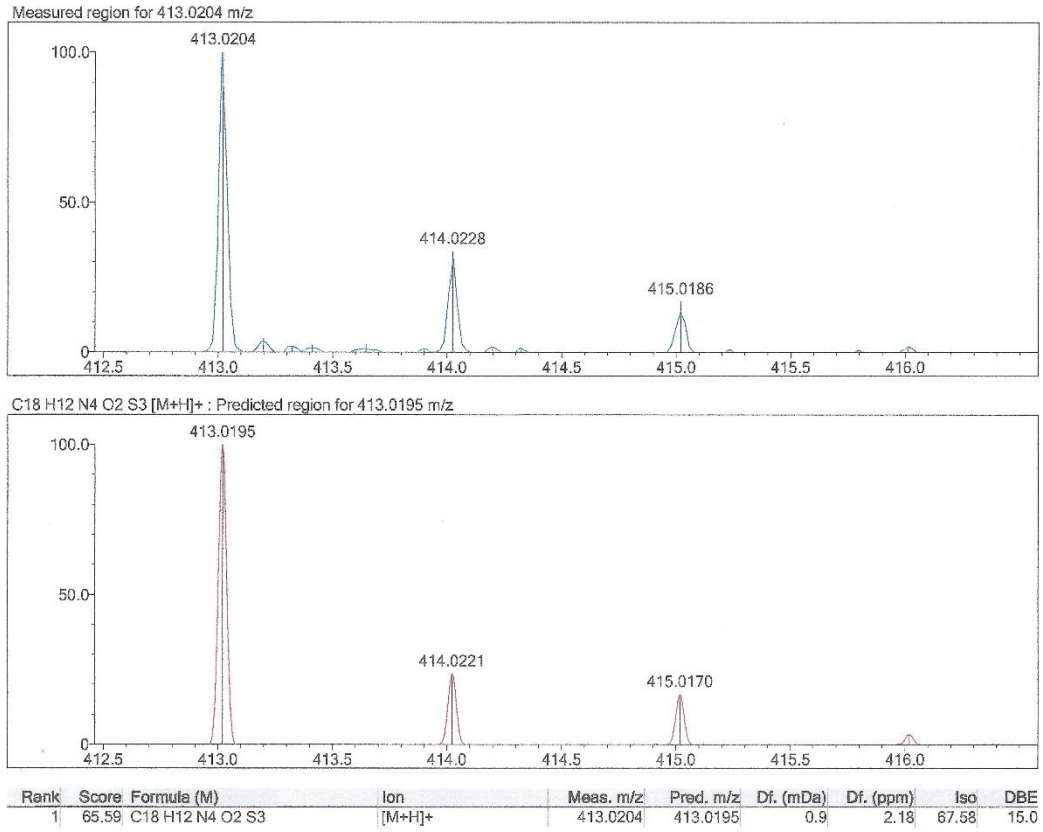
Sample Name:
BYZ_2
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
BYZ_2_20200118_01
Fidfile: current
Pulse Sequence: CARBON (a2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Jan 18 2020
Temp. 35.0 C / 308.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
512 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243844 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 44 min

Agilent Technologies



Şekil 5.10. Bileşik 2b'ye ait ¹³C NMR spektrumu

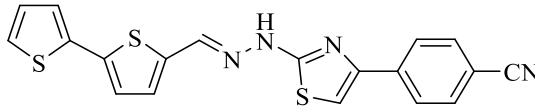
HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ C₁₈H₁₂N₄O₂S₃ için hesaplanan: 413.0195, bulunan: 413.0204 (Şekil 5.11).



Şekil 5.11. Bileşik 2b'ye ait HRMS spektrumu

5.1.4. 2-(2-((2,2'-Bitiyofen]-5-ilmetlen)hidrazinil)-4-(4-siyanofenil)tiyazol (2c)

2,2'-Bitiyofen-5-karbaldehit tiyosemikarbazon (1.3 mmol) ve 2-bromo-4'-siyanoasetofenon (1.3 mmol) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.12).



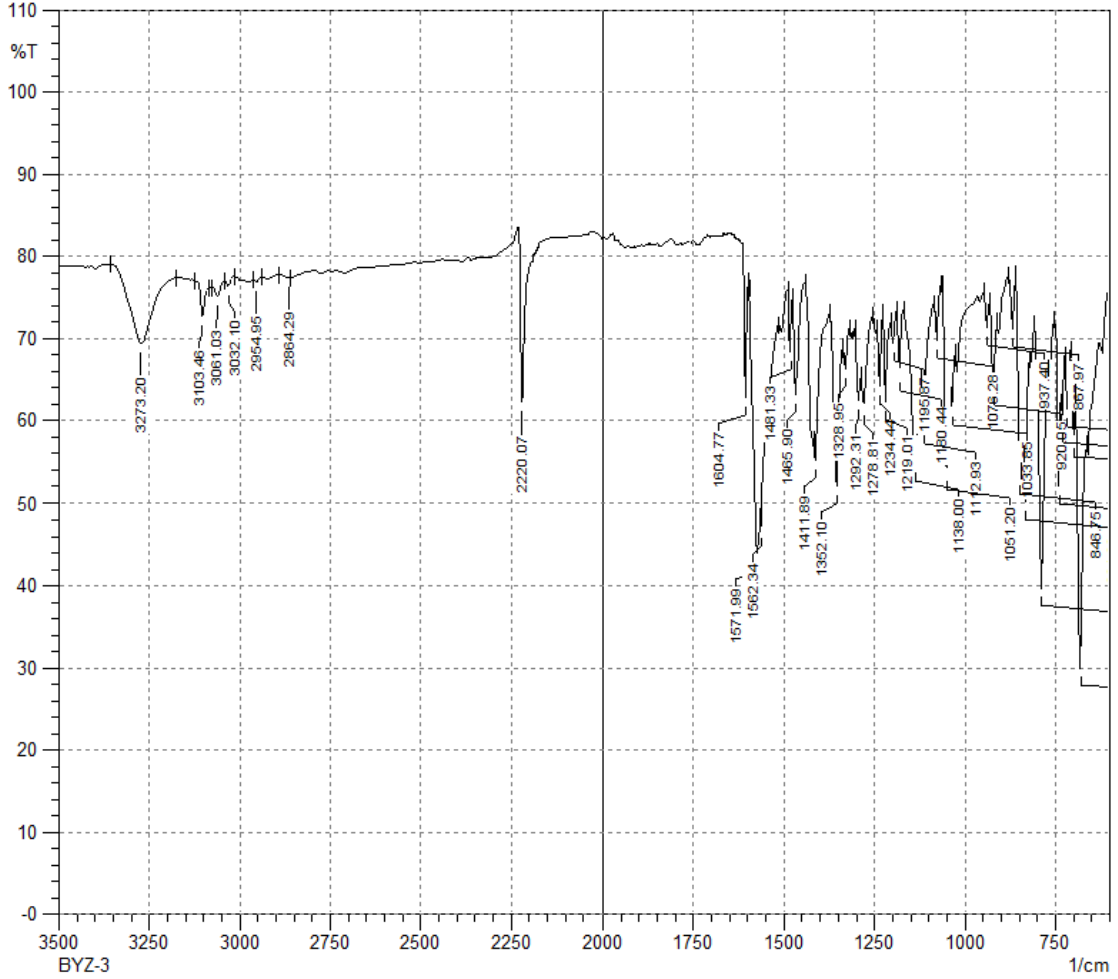
Şekil 5.12. Bileşik 2c

Verim: %76

E.N.: 235-236 °C

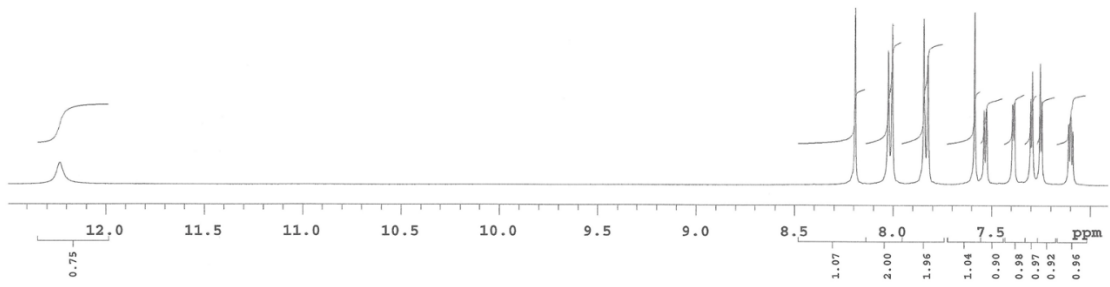
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3273.20 (N-H gerilim bandı), 3103.43, 3061.03, 3032.10 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2954.95, 2864.29 (Alifatik C-H gerilim bandları), 2220.07 (C≡N gerilim bandı), 1604.77, 1571.99, 1562.34, 1481.33, 1465.90 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1411.89, 1352.10, 1328.95, 1292.31, 1278.81, 1234.44, 1219.01, 1195.87, 1180.44, 1138.00, 1112.93, 1076.28, 1051.20, 1033.85 (C-H

eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 937.40, 920.05, 867.97, 846.75, 831.32, 788.89, 738.74, 731.02, 717.52, 700.16, 678.94 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.13).



Şekil 5.13. Bileşik 2c'ye ait IR spektrumu

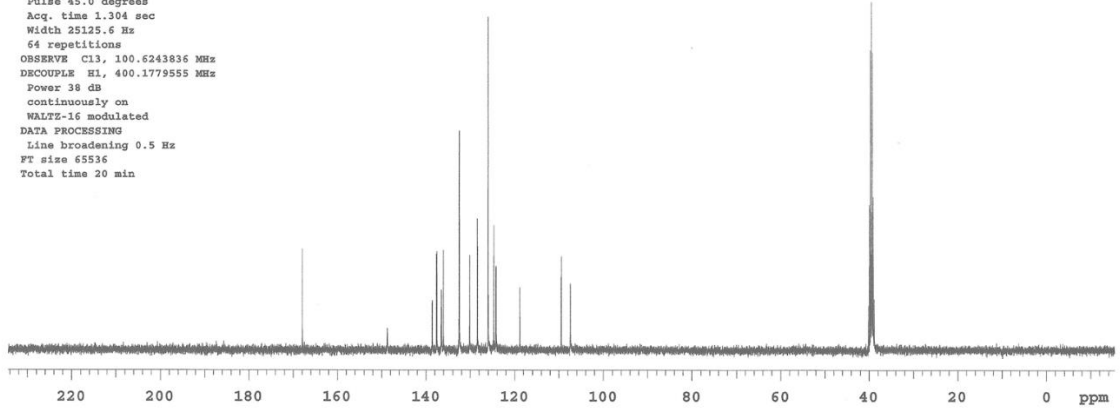
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.10 (dd, $J= 4.0$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.25 (d, $J= 3.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J= 4.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J= 3.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J= 4.8$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.83 (d, $J= 8.0$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J= 8.8$ Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 12.23 (brs, 1H) (Şekil 5.14).



Şekil 5.14. *Bileşik 2c*'ye ait ^1H NMR spektrumu

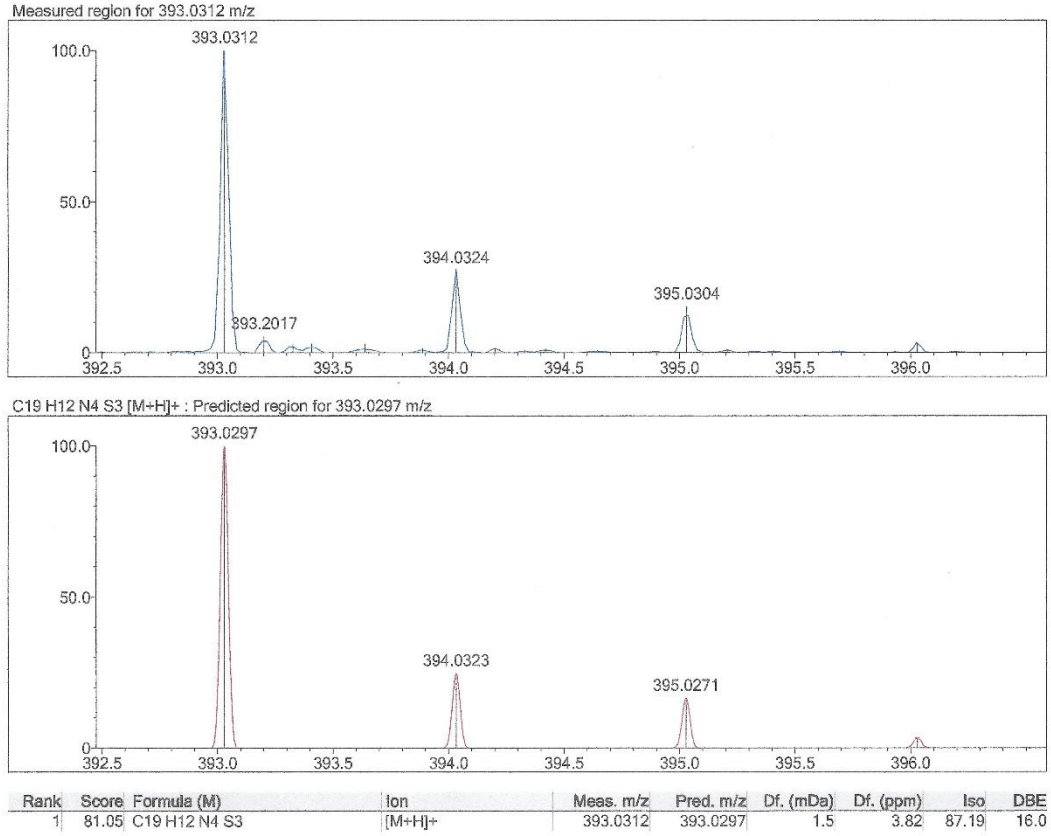
^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 107.49 (CH), 109.54 (C), 118.86 (C), 124.21 (CH), 124.70 (CH), 126.02 (2CH), 128.39 (2CH), 130.18 (CH), 132.53 (2CH), 136.13 (C), 136.58 (C), 137.56 (C), 137.69 (CH), 138.62 (C), 148.77 (C), 167.94 (C) (Şekil 5.15).

Sample Name:
 BYZ-3
 Data Collected on:
 mercury400-mercury400
 Archive directory:
 /home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory:
 BYZ-3_20200118_01
 FidFile: current
 Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
 Solvent: dmsc
 Data collected on: Jan 18 2020
 Temp. 35.0 C / 308.1 K
 Operator: vnmr1
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.304 sec
 Width 25125.6 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE C13, 100.6243836 MHz
 DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
 Power 38 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 20 min



Şekil 5.15. Bileşik 2c'ye ait ¹³C NMR spektrumu

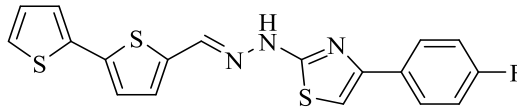
HRMS (ESI) (*m/z*): [M+H]⁺ C₁₉H₁₂N₄S₃ için hesaplanan: 393.0297, bulunan: 393.0312 (Şekil 5.16).



Şekil 5.16. Bileşik 2c'ye ait HRMS spektrumu

5.1.5. 2-(2-([2,2'-Bitiyofen]-5-ilmetlen)hidrazinil)-4-(4-florofenil)tiyazol (2d)

2,2'-Bitiyofen-5-karbaldehit tiyosemikarbazon (1.3 mmol) ve 2-bromo-4'-floroasetofenon (1.3 mmol) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.17).



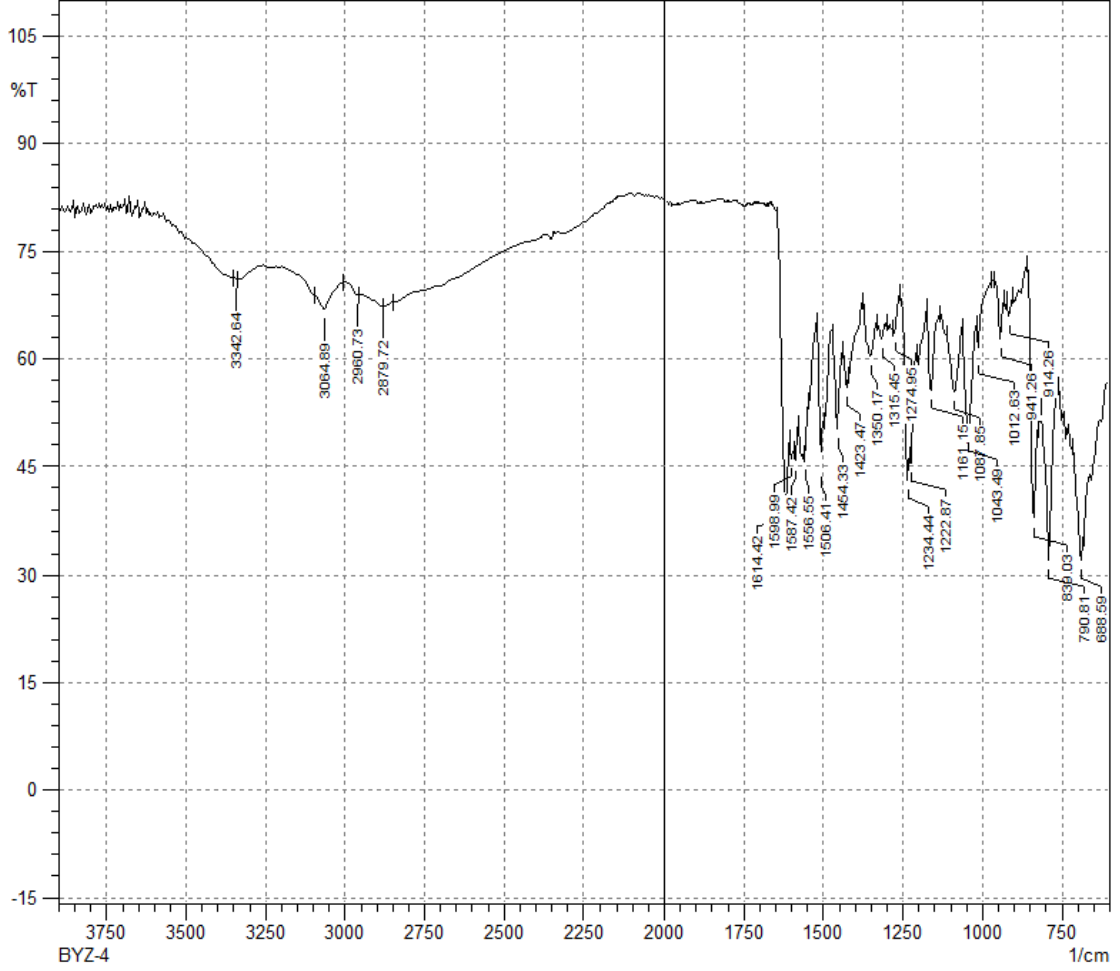
Şekil 5.17. Bileşik 2d

Verim: %40

E.N.: 198-199 °C

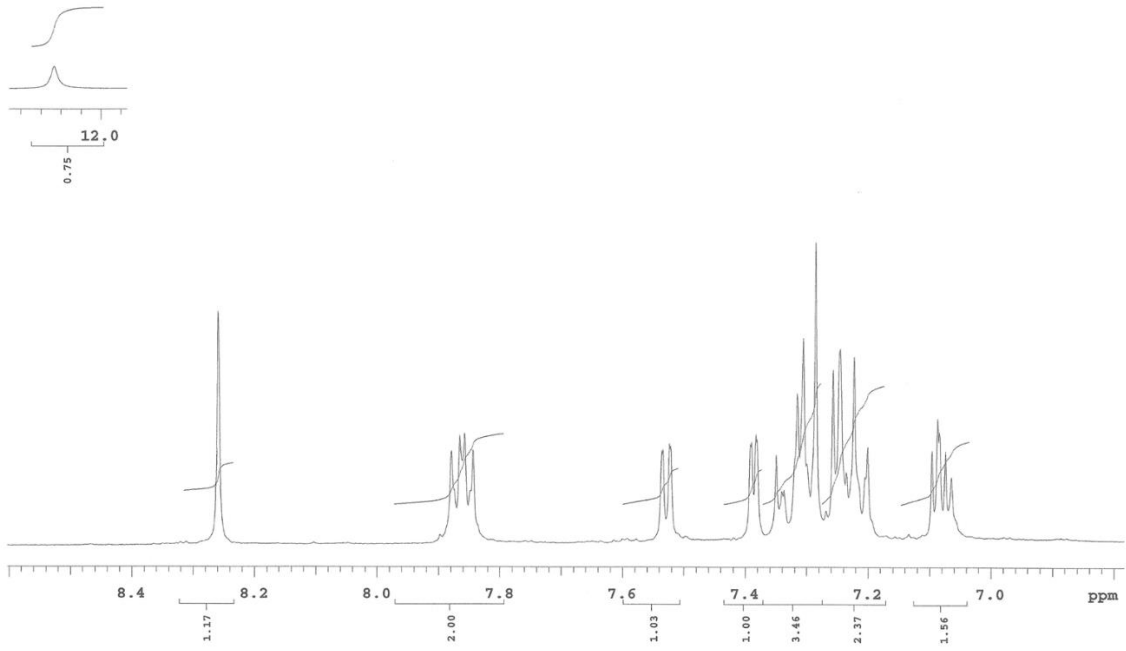
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3342.64 (N-H gerilim bandı), 3064.89 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2960.73, 2879.72 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1614.42, 1598.99, 1587.42, 1556.55, 1506.41, 1454.33 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1423.47, 1350.17, 1315.45, 1274.95, 1234.94, 1222.87, 1161.15, 1087.85, 1043.49, 1012.63 (C-H eğilme, C-N, C-F gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 941.26, 914.26,

839.03, 790.81, 688.59 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı)
(Şekil 5.18).



Şekil 5.18. Bileşik 2d'ye ait IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.07-7.10 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.39 (dd, J = 0.8 Hz, 3.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 0.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 5.2 Hz, 5.6 Hz, 8.6 Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 12.25 (brs, 1H) (Şekil 5.19).



Şekil 5.19. Bileşik 2d'ye ait ^1H NMR spektrumu

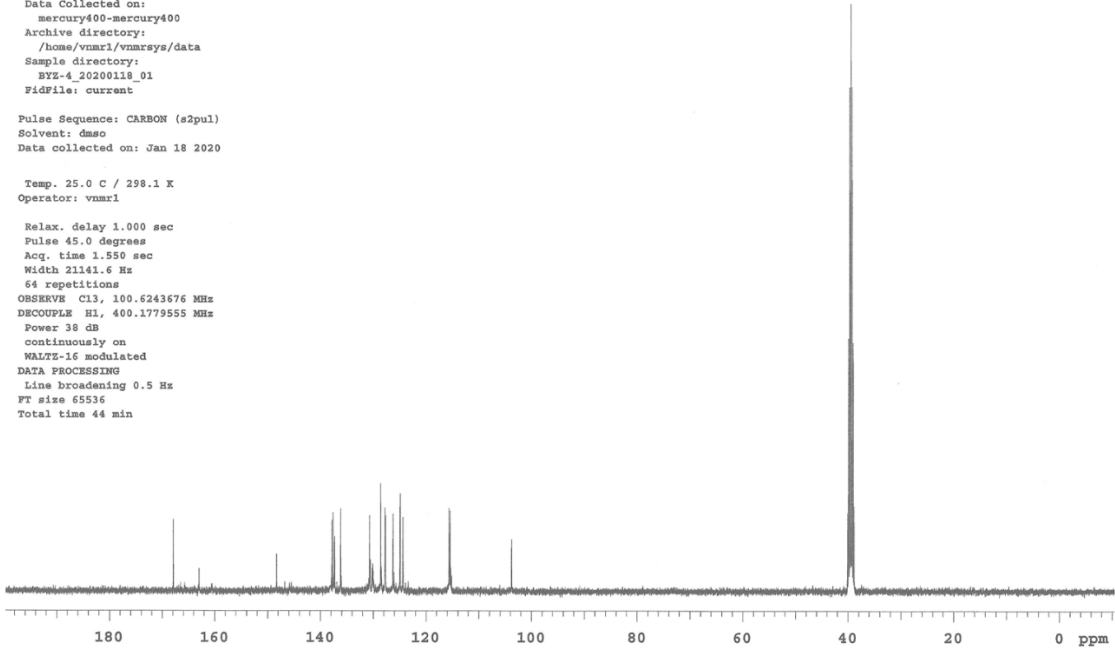
^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 104.17 (CH), 115.94 (d, $J= 21.8$ Hz, 2CH), 124.78 (CH), 125.31 (CH), 126.66 (CH), 128.10 (d, $J= 8.3$ Hz, 2CH), 128.97 (CH), 130.48 (C), 131.07 (CH), 136.22 (C), 137.33 (C), 137.64 (CH), 137.85 (C), 148.36 (C), 162.99 (C), 167.91 (C) (Şekil 5.20).

Sample Name:
BYZ-4
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
BYZ-4_20200118_01
FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Jan 18 2020

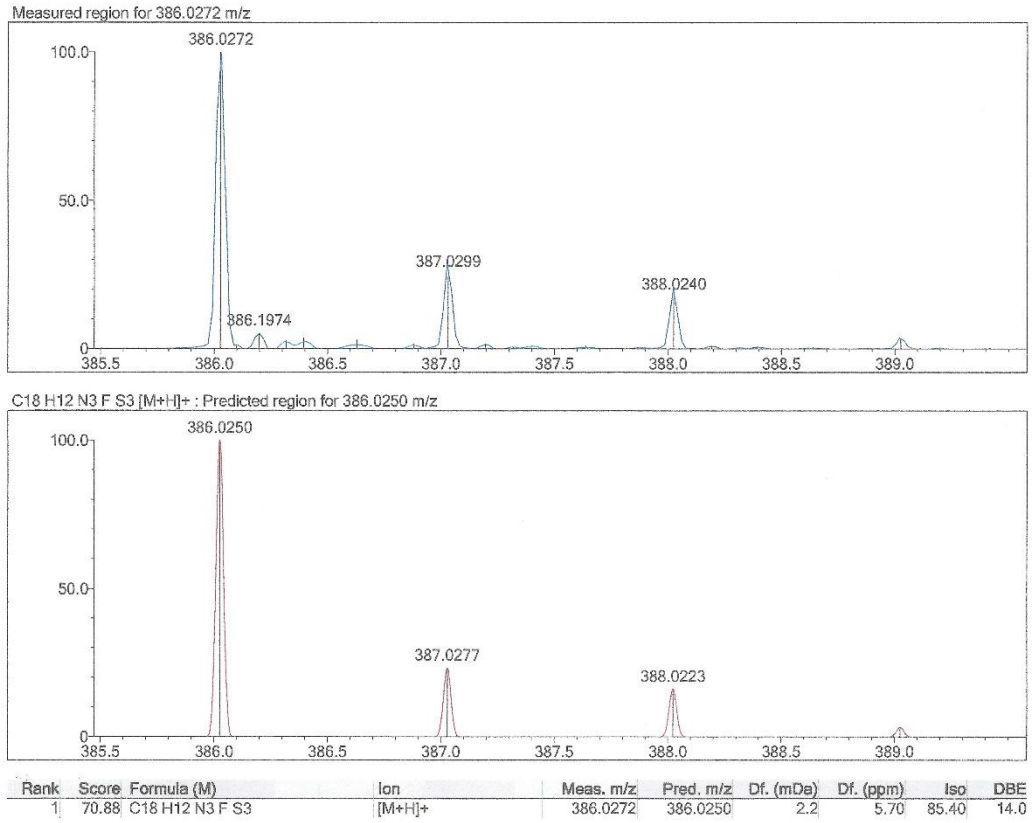
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21341.6 Hz
64 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243676 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
Ft size 65536
Total time 44 min



Şekil 5.20. Bileşik 2d'ye ait ¹³C NMR spektrumu

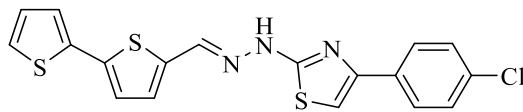
HRMS (ESI) (*m/z*): [M+H]⁺ C₁₈H₁₂FN₃S₃ için hesaplanan: 386.0250, bulunan: 386.0272 (Şekil 5.21).



Şekil 5.21. Bileşik 2d'ye ait HRMS spektrumu

5.1.6. 2-(2-([2,2'-Bitiyofen]-5-ilmetlen)hidrazinil)-4-(4-klorofenil)tiyazol (2e)

2,2'-Bitiyofen-5-karbaldehit tiyosemikarbazon (1.3 mmol) ve 2-bromo-4'-kloroasetofenon (1.3 mmol) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.22).



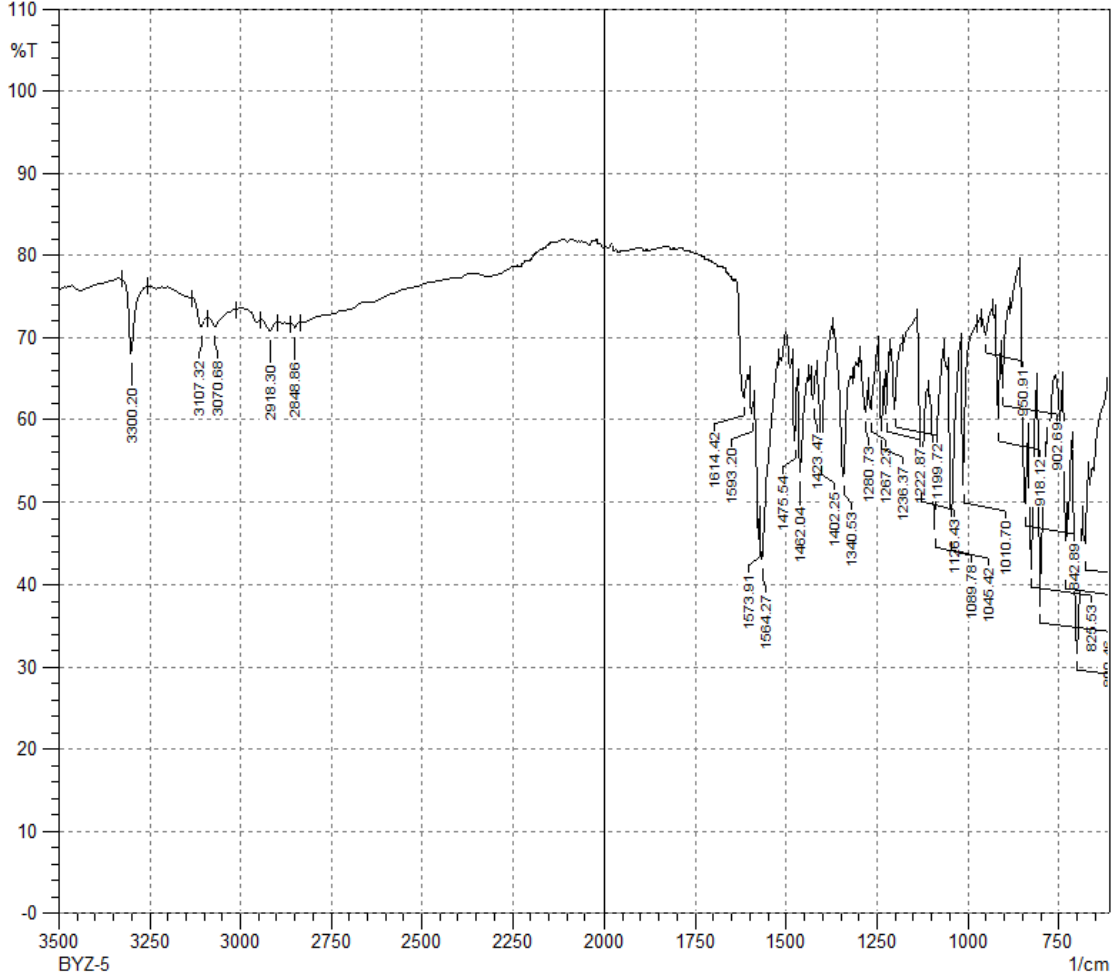
Şekil 5.22. Bileşik 2e

Verim: %86

E.N: 195-196 °C

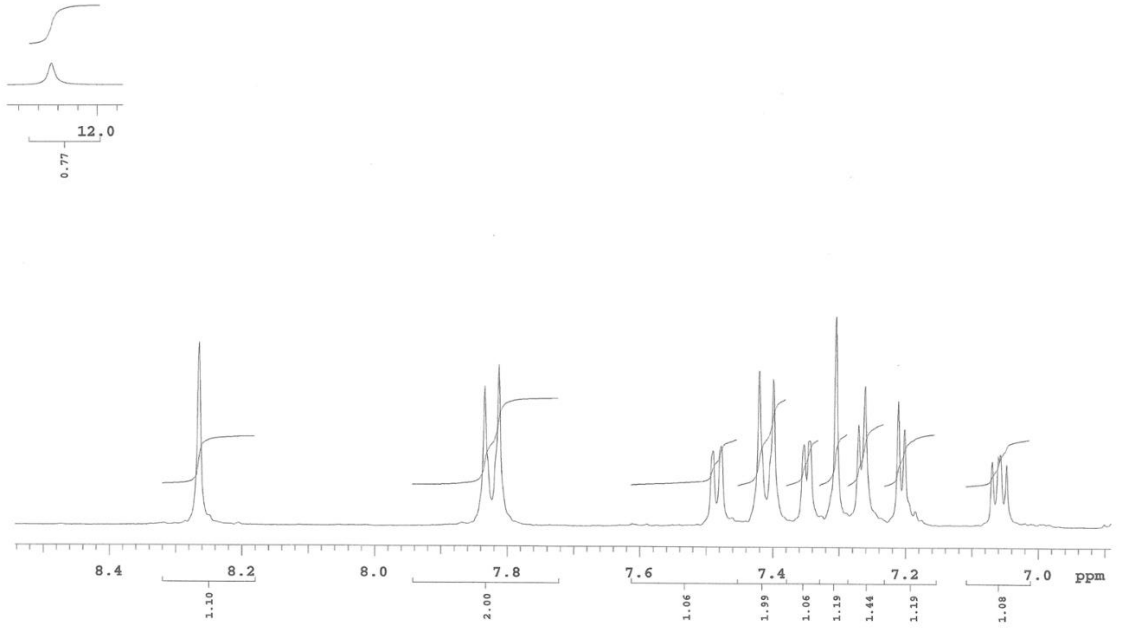
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3300.20 (N-H gerilim bandı), 3107.32, 3070.68 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2918.30, 2848.86 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1614.42, 1593.20, 1573.91, 1564.27, 1475.54, 1462.04 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1423.47, 1402.25, 1340.53, 1280.73, 1267.23, 1236.37, 1222.87, 1199.72, 1126.43, 1089.78, 1045.42, 1010.70 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme

bandları), 950.91, 918.12, 902.69, 842.89, 825.53, 800.46, 731.02, 700.16, 677.01 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları, C-S ve C-Cl gerilim bandları) (Şekil 5.23).



Şekil 5.23. Bileşik 2e'ye ait IR spektrumu

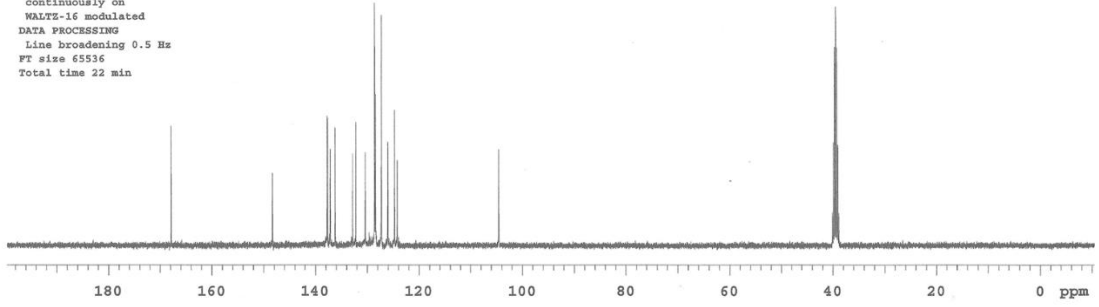
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.06 (dd, $J= 3.6$ Hz, 4.0 Hz, 5.0 Hz, 1H), 7.21 (d, $J= 3.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J= 4.0$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (d, $J= 3.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J= 8.0$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J= 5.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J= 8.4$ Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 12.26 (brs, 1H) (Şekil 5.24).



Şekil 5.24. Bileşik 2e'ye ait ^1H NMR spektrumu

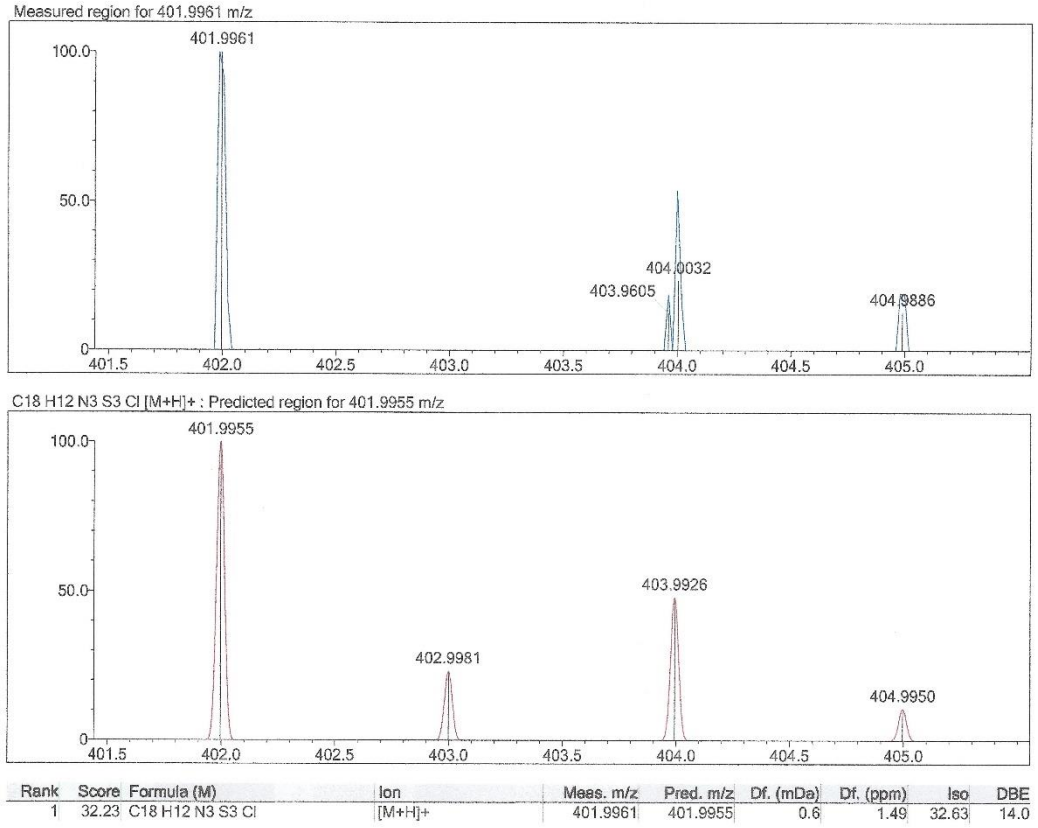
^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 104.62 (CH), 124.23 (CH), 124.74 (CH), 126.05 (CH), 127.27 (2CH), 128.43 (CH), 128.58 (2CH), 130.36 (C), 132.23 (CH), 132.84 (C), 136.24 (C), 137.15 (C), 137.68 (CH), 137.81 (C), 148.35 (C), 167.91 (C) (Şekil 5.25).

Sample Name:
 BYZ-5
 Data Collected on:
 mercury400-mercury400
 Archive directory:
 /home/vmar1/vmarsys/data
 Sample directory:
 BYZ-5 20200119_01
 FidFile: current
 Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
 Solvent: dmsc
 Data collected on: Jan 19 2020
 Temp. 30.0 C / 303.1 K
 Operator: vmmr1
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.550 sec
 Width 21141.6 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE C13, 100.6243749 MHz
 DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
 Power 38 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 22 min



Şekil 5.25. Bileşik 2e'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

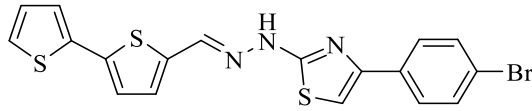
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{S}_3$ için hesaplanan: 401.9955, bulunan: 401.9961 (Şekil 5.26).



Şekil 5.26. Bileşik 2e'ye ait HRMS spektrumu

5.1.7. 2-(2-([2,2'-Bitiyofen]-5-ilmetlen)hidrazinil)-4-(4-bromofenil)tiyazol (2f)

2,2'-Bitiyofen-5-karbaldehit tiyosemikarbazon (1.3 mmol) ve 2,4'-dibromoasetofenon (1.3 mmol) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.27).



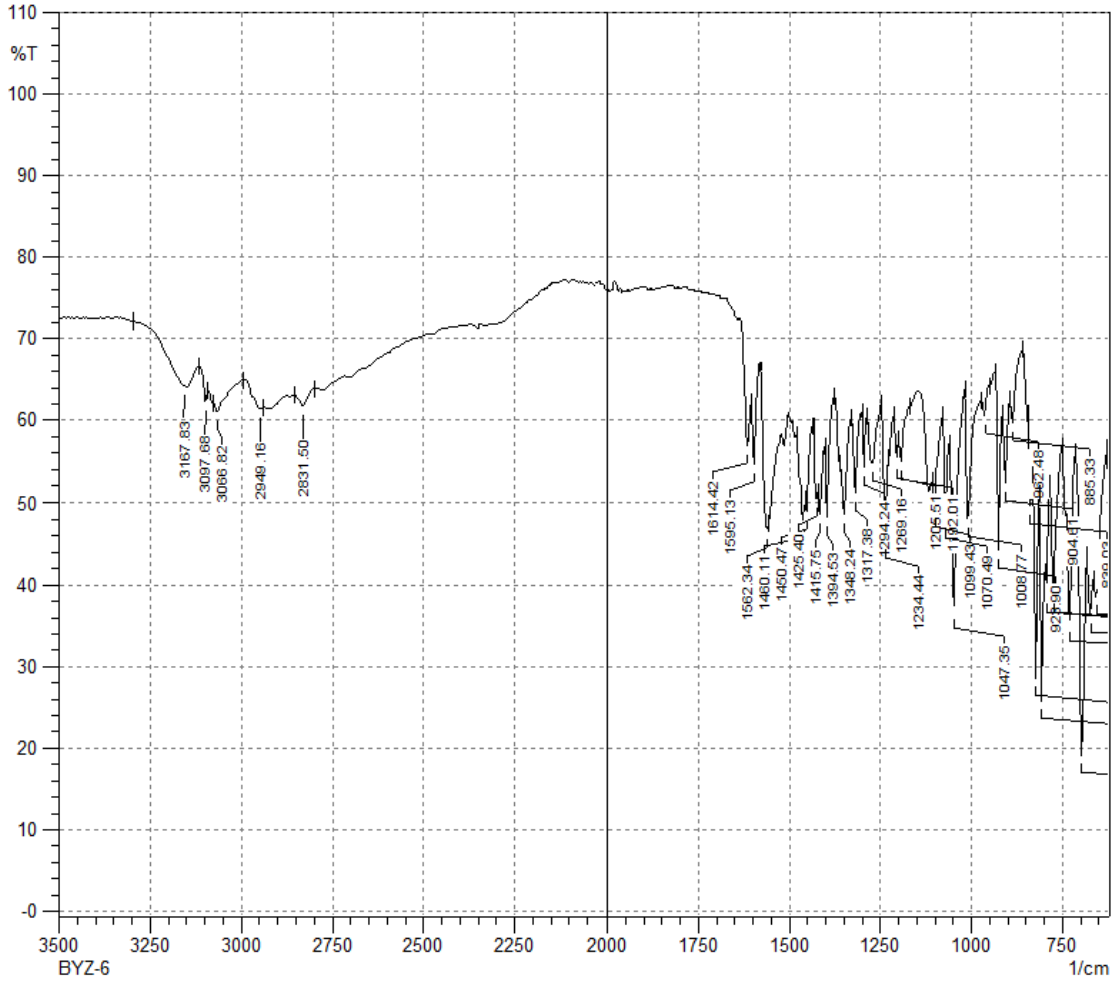
Şekil 5.27. Bileşik 2f

Verim: %57

E.N: 209-210 °C

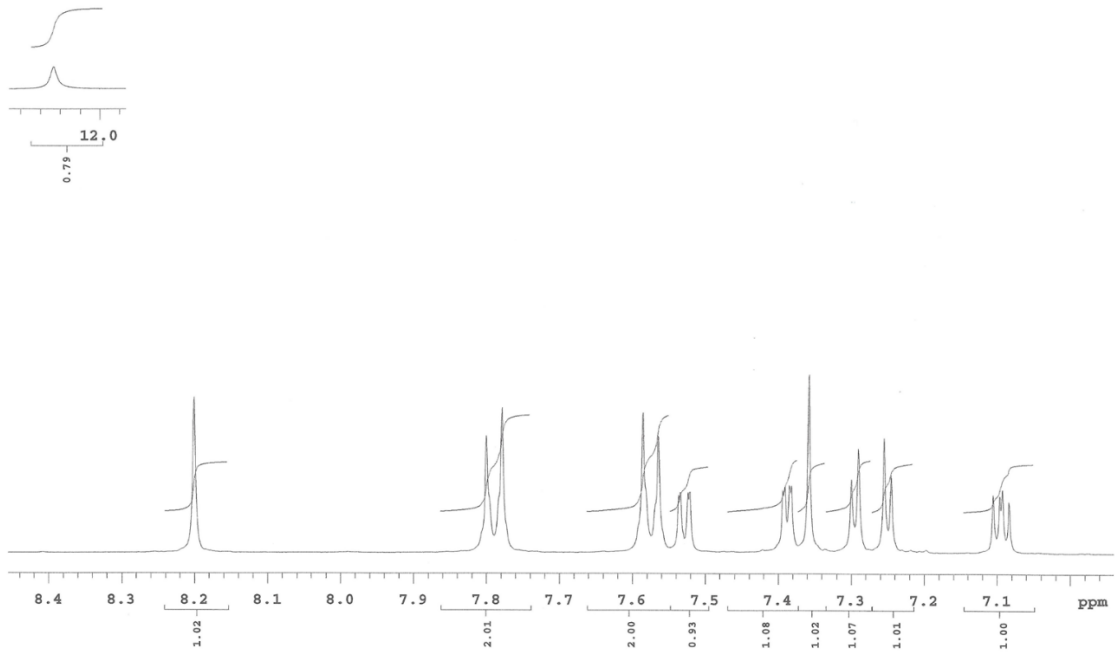
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3167.83 (N-H gerilim bandı), 3097.68, 3066.82 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2949.16, 2831.50 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1614.42, 1595.13, 1562.34, 1460.11, 1450.47 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1425.40, 1415.75, 1394.53, 1348.24, 1317.38, 1234.44, 1205.51, 1192.01, 1099.43, 1070.49,

1047.35, 1008.77 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 962.48, 923.90, 904.41, 885.53, 823.60, 806.25, 792.74, 773.46, 731.02, 698.23, 671.23, 655.80 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları, C-S ve C-Br gerilim bandları) (Şekil 5.28).



Şekil 5.28. Bileşik 2f'ye ait IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.10 (dd, $J= 3.6$ Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.25 (d, $J= 3.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J= 4.0$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.39 (dd, $J= 1.2$ Hz, 3.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, $J= 0.8$ Hz, 1.2 Hz, 5.4 Hz, 1H), 7.58 (d, $J= 8.0$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J= 8.4$ Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 12.26 (brs, 1H) (Şekil 5.29).



Şekil 5.29. Bileşik 2f'ye ait ¹H NMR spektrumu

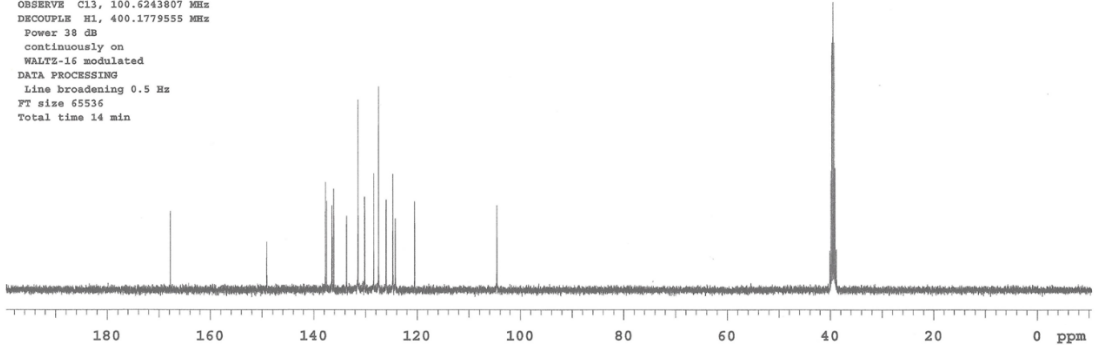
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 104.58 (CH), 120.53 (C), 124.25 (CH), 124.72 (CH), 126.05 (CH), 127.48 (2CH), 128.43 (CH), 130.16 (CH), 131.46 (2CH), 133.67 (C), 136.17 (C), 136.49 (C), 137.52 (CH), 137.76 (C), 149.12 (C), 167.80 (C) (Şekil 5.30).

Sample Name:
BYZ-6
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
BYZ-6_20200119_01
FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Jan 19 2020

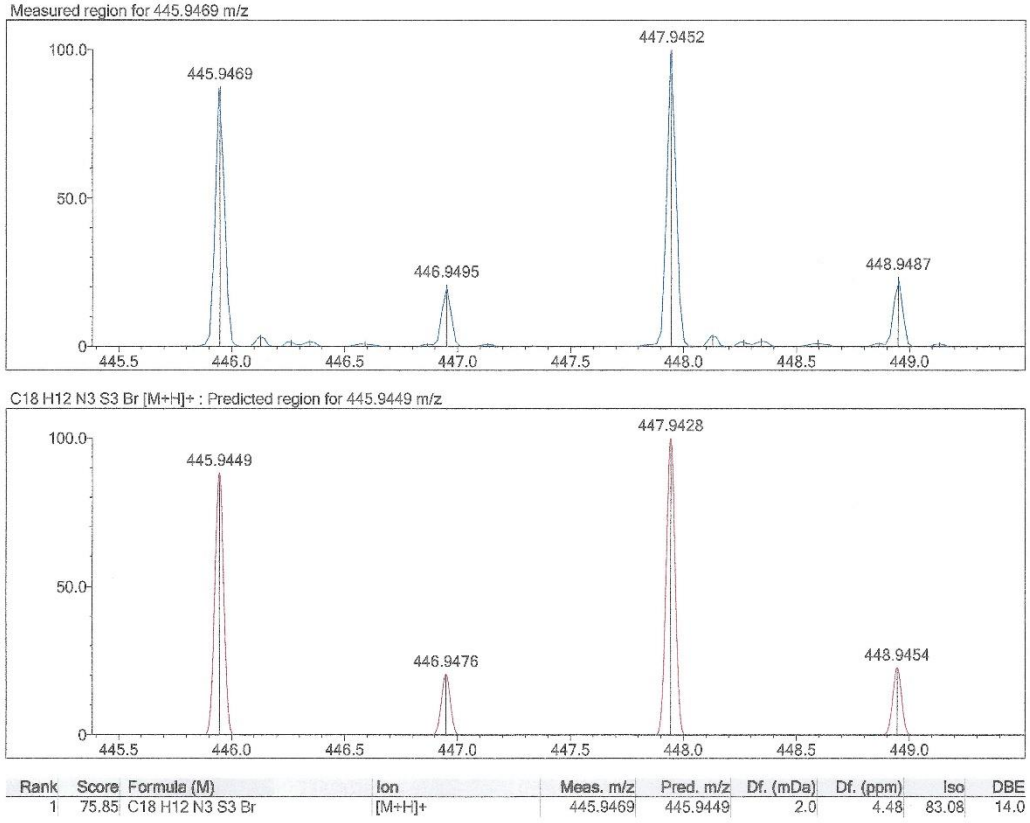
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
128 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243807 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 14 min



Şekil 5.30. Bileşik 2f'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

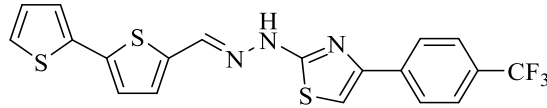
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{S}_3$ için hesaplanan: 445.9449, bulunan: 445.9469 (Şekil 5.31).



Şekil 5.31. Bileşik 2f'ye ait HRMS spektrumu

5.1.8. 2-(2-((2,2'-Bitiyofen]-5-ilmetlen)hidrazinil)-4-(4-triflorometilfenil)tiyazol (2g)

2,2'-Bitiyofen-5-karbaldehit tiyosemikarbazon (1.3 mmol) ve 2-bromo-4'-triflorometilasetofenon (1.3 mmol) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.32).



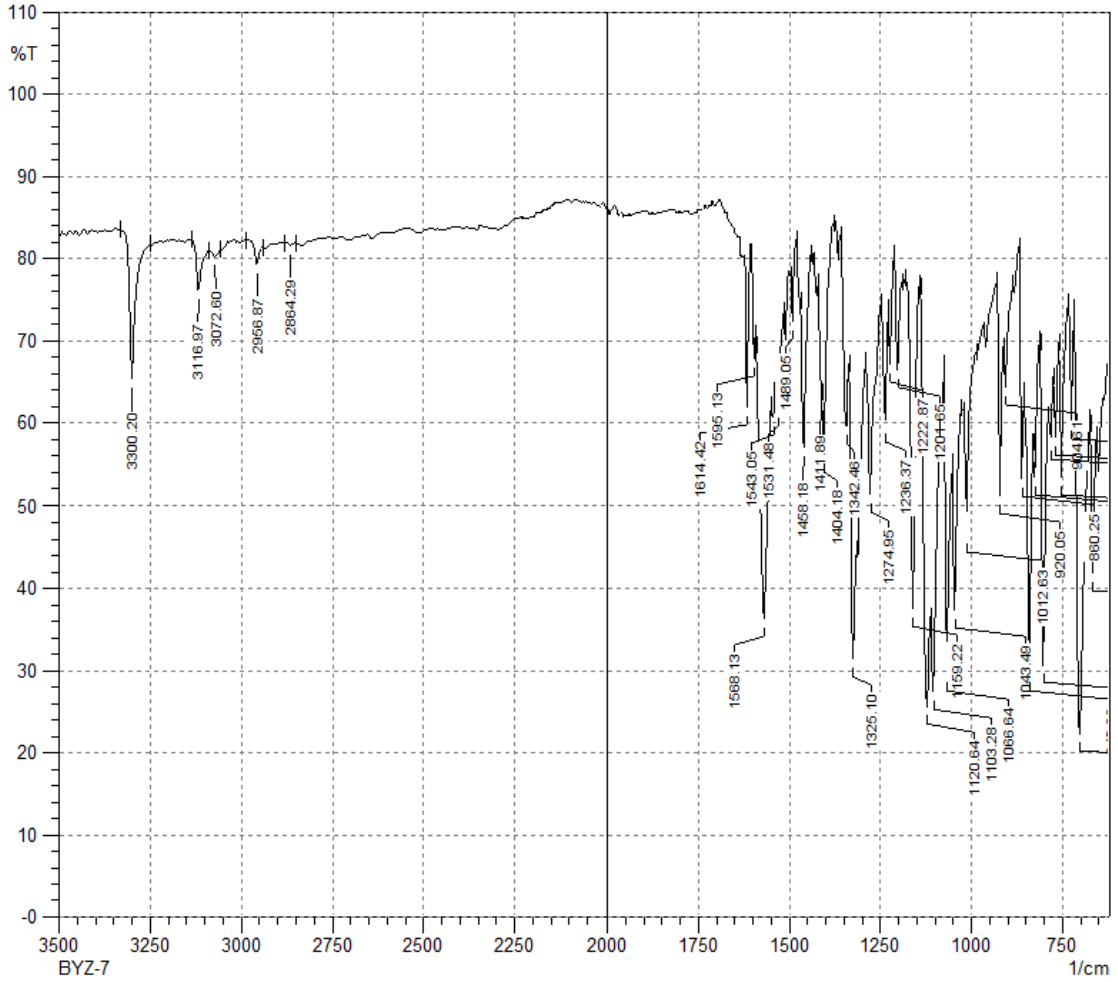
Şekil 5.32. Bileşik 2g

Verim: %67

E.N: 225-226 °C

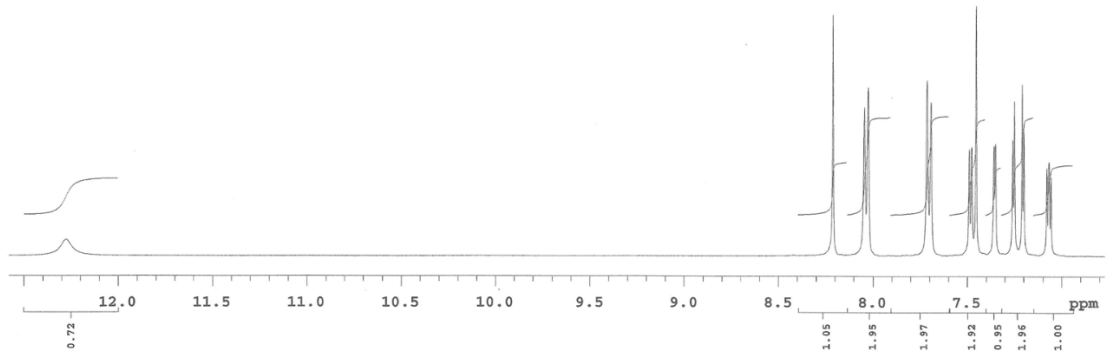
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3300.20 (N-H gerilim bandı), 3116.97, 3072.60 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2956.87, 2864.29 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1614.42, 1595.13, 1568.13, 1543.05, 1531.48, 1489.05, 1458.18 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1411.89, 1404.18, 1342.46, 1325.10, 1274.95, 1236.37, 1222.87, 1201.65,

1159.22, 1120.64, 1103.28, 1066.64, 1043.49, 1012.63 (C-H eğilme, C-N, C-F gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 920.05, 860.25, 840.96, 825.53, 800.46, 781.17, 767.67, 752.24, 725.23, 702.09, 665.44 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.33).



Şekil 5.33. Bileşik 2g'ye ait IR spektrumu

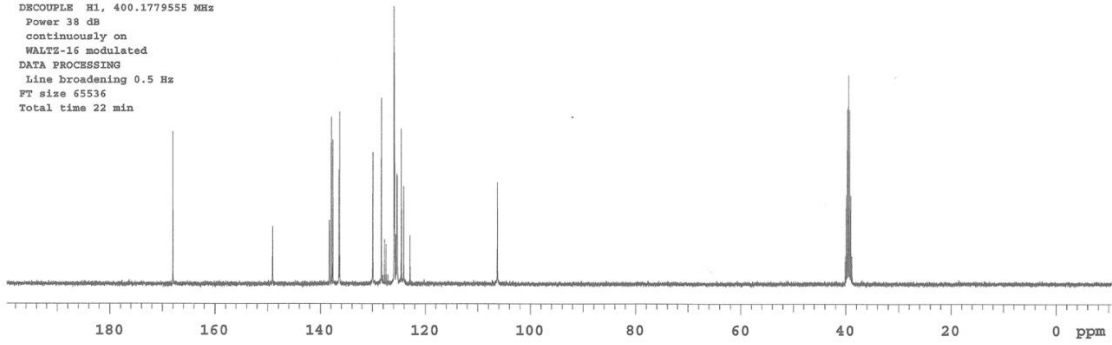
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 7.07 (dd, $J= 3.6$ Hz, 4.0 Hz, 5.0 Hz, 1H), 7.21 (d, $J= 3.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J= 3.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J= 3.2$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.48 (d, $J= 5.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J= 8.0$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J= 8.0$ Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 12.28 (brs, 1H) (Şekil 5.34).



Şekil 5.34. Bileşik 2g'ye ait ^1H NMR spektrumu

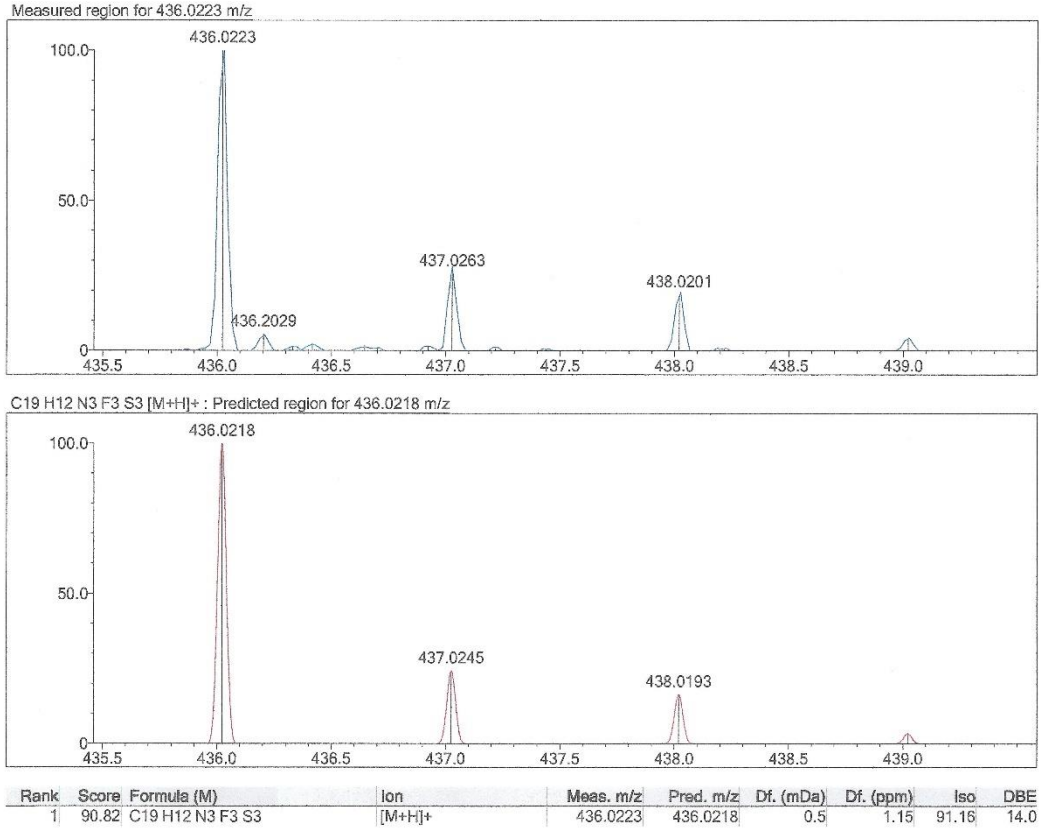
^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 106.32 (CH), 122.93 (C), 124.13 (CH), 124.60 (CH), 125.41 (d, $J= 3.8$ Hz, 2CH), 125.92 (d, $J= 7.0$ Hz, 2CH), 127.46 (CH), 127.78 (CH), 128.34 (CH), 129.97 (C), 136.29 (C), 136.44 (C), 137.60 (C), 137.87 (CH), 138.27 (C), 149.04 (C), 168.02 (C) (Şekil 5.35).

Sample Name:
 BYZ-7
 Data Collected on:
 Mercury400-mercury400
 Archive directory:
 /home/vmmr1/vmmrsys/data
 Sample directory:
 BYZ-7_20200119_01
 Fidfile: CARBON_01
 Pulse Sequence: CARBON (a2pul)
 Solvent: dmsc
 Data collected on: Jan 19 2020
 Temp. 30.0 C / 303.1 K
 Operator: vmmr1
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.550 sec
 Width 21141.6 Hz
 512 repetitions
 OBSERVE C13, 100.6243774 MHz
 DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
 Power 38 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 22 min



Şekil 5.35. Bileşik 2g'ye ait ¹³C NMR spektrumu

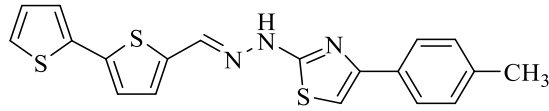
HRMS (ESI) (*m/z*): [M+H]⁺ C₁₉H₁₂F₃N₃S₃ için hesaplanan: 436.0218, bulunan: 436.0223 (Şekil 5.36).



Şekil 5.36. Bileşik 2g'ye ait HRMS spektrumu

5.1.9. 2-(2-((2,2'-Bitiyofen]-5-ilmetlen)hidrazinil)-4-(4-metilfenil)tiyazol (2h)

2,2'-Bitiyofen-5-karbaldehit tiyosemikarbazon (1.3 mmol) ve 2-bromo-4'-metilasetofenon (1.3 mmol) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.37).



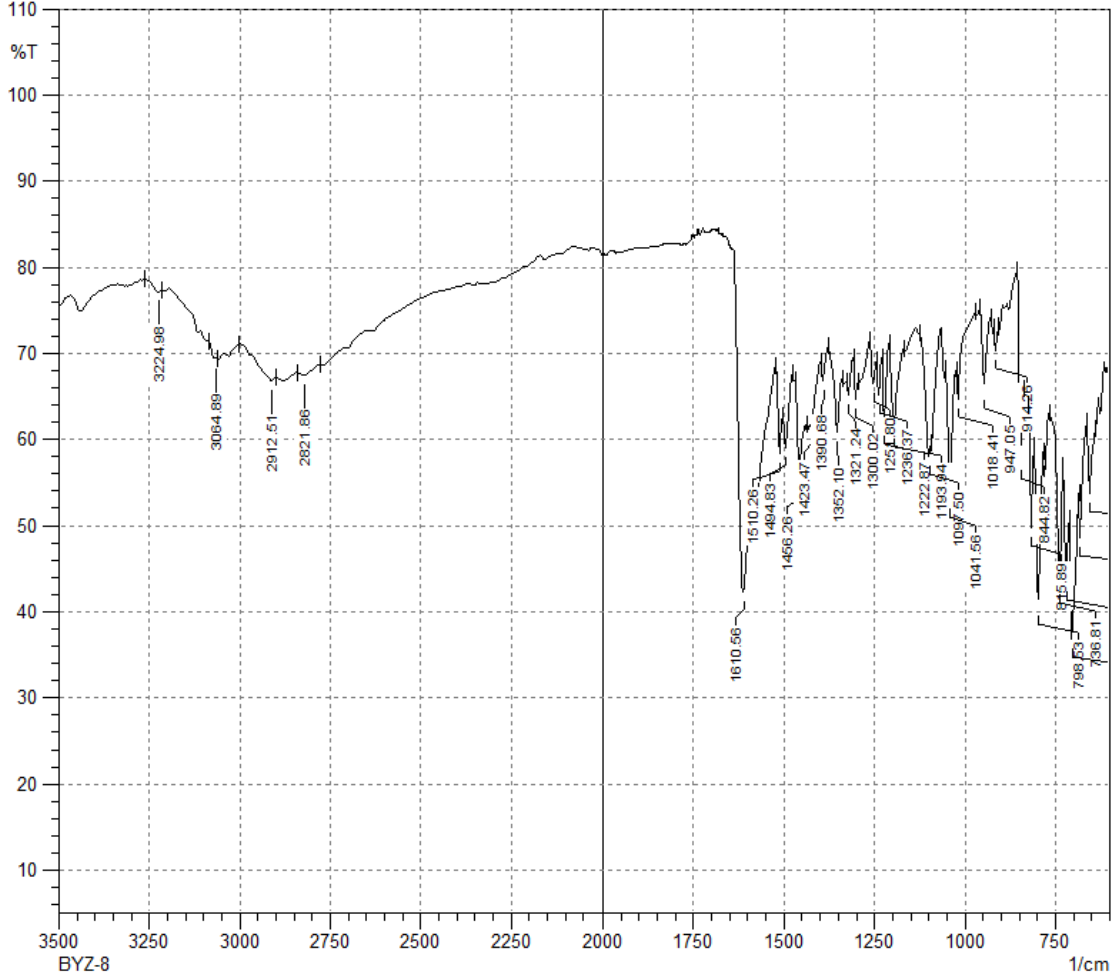
Şekil 5.37. Bileşik 2h

Verim: %70

E.N: 221-222 °C

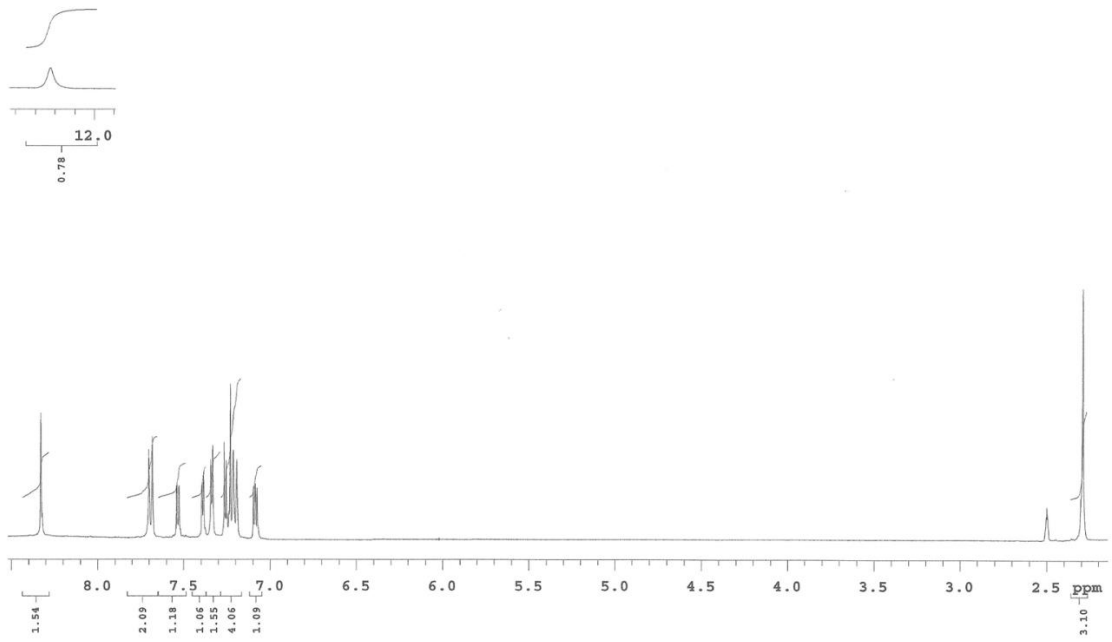
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3224.98 (N-H gerilim bandı), 3064.89 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2912.51, 2821.86 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1610.56, 1510.26, 1494.83, 1456.26 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1423.47, 1390.68, 1352.10, 1321.24, 1300.02, 1251.80, 1236.37, 1222.87, 1193.94, 1097.50, 1041.56, 1018.41 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 947.05, 914.26,

844.82, 815.89, 798.53, 736.81, 719.45, 704.02, 680.87, 653.87 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.38).



Şekil 5.38. Bileşik 2h'ye ait IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 7.09 (dd, J = 3.2 Hz, 3.6 Hz, 5.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.26 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 0.8 Hz, 1.2 Hz, 3.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 12.22 (brs, 1H) (Şekil 5.39).



Şekil 5.39. *Bileşik 2h*'ye ait ^1H NMR spektrumu

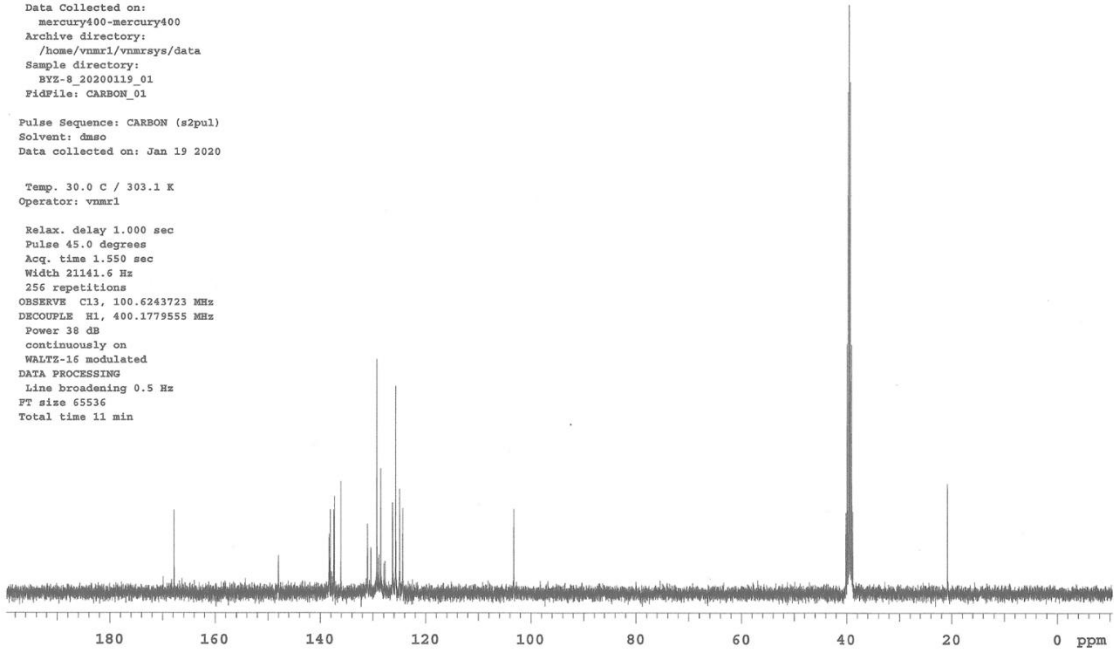
^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 20.85 (CH_3), 103.25 (CH), 124.39 (CH), 124.96 (CH), 125.70 (2CH), 126.32 (CH), 128.55 (CH), 129.03 (C), 129.25 (2CH), 130.42 (C), 131.06 (CH), 136.13 (C), 137.37 (C), 137.48 (CH), 138.15 (C), 148.03 (C), 167.83 (C) (Şekil 5.40).

Sample Name:
BYZ-8
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
BYZ-8_20200119_01
Fidfile: CARBON_01

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Jan 19 2020

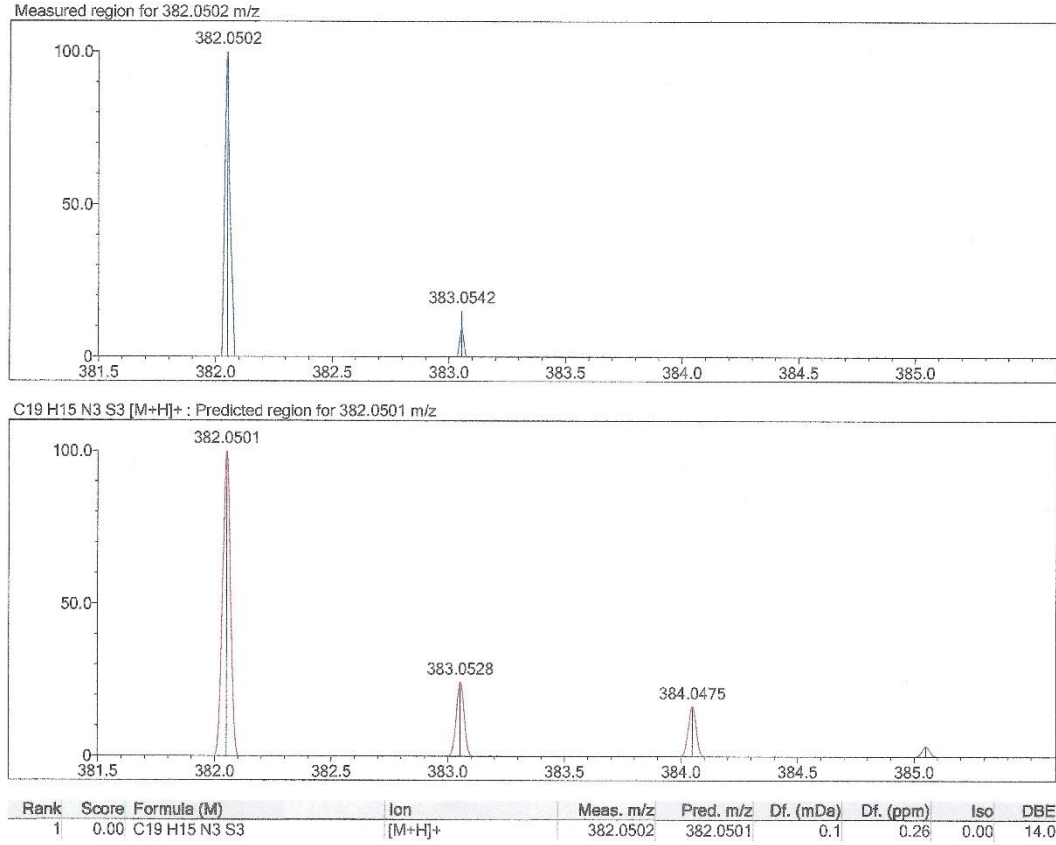
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
256 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243723 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 11 min



Şekil 5.40. Bileşik 2h'ye ait ¹³C NMR spektrumu

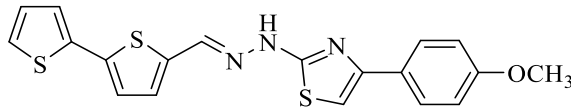
HRMS (ESI) (*m/z*): [M+H]⁺ C₁₉H₁₅N₃S₃ için hesaplanan: 382.0501, bulunan: 382.0502 (Şekil 5.41).



Şekil 5.41. Bileşik 2h'ye ait HRMS spektrumu

5.1.10. 2-(2-([2,2'-Bitiyofen]-5-ilmetlen)hidrazinil)-4-(4-metoksifenil)tiyazol (2i)

2,2'-Bitiyofen-5-karbaldehit tiyosemikarbazon (1.3 mmol) ve 2-bromo-4'-metoksiasetofenon (1.3 mmol) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.42).



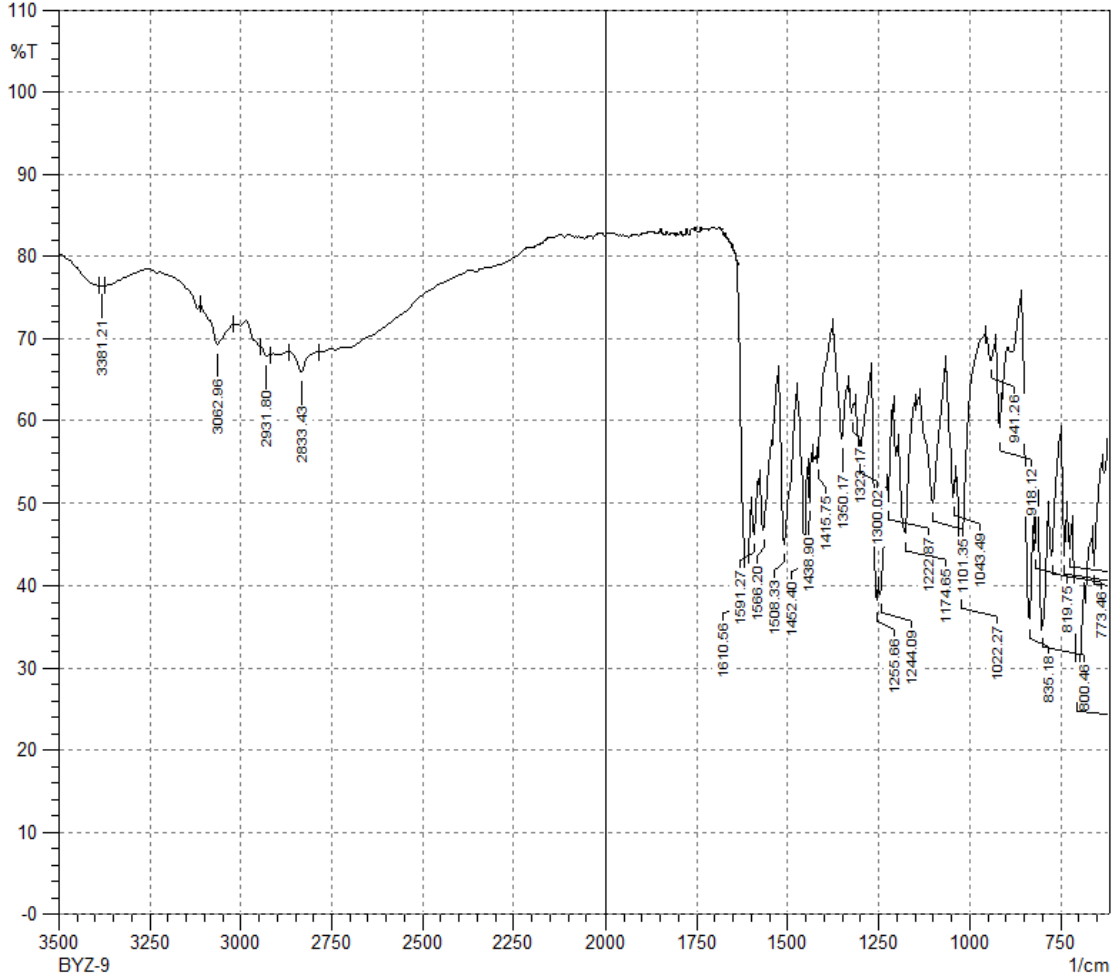
Şekil 5.42. Bileşik 2i

Verim: %74

E.N: 168-169 °C

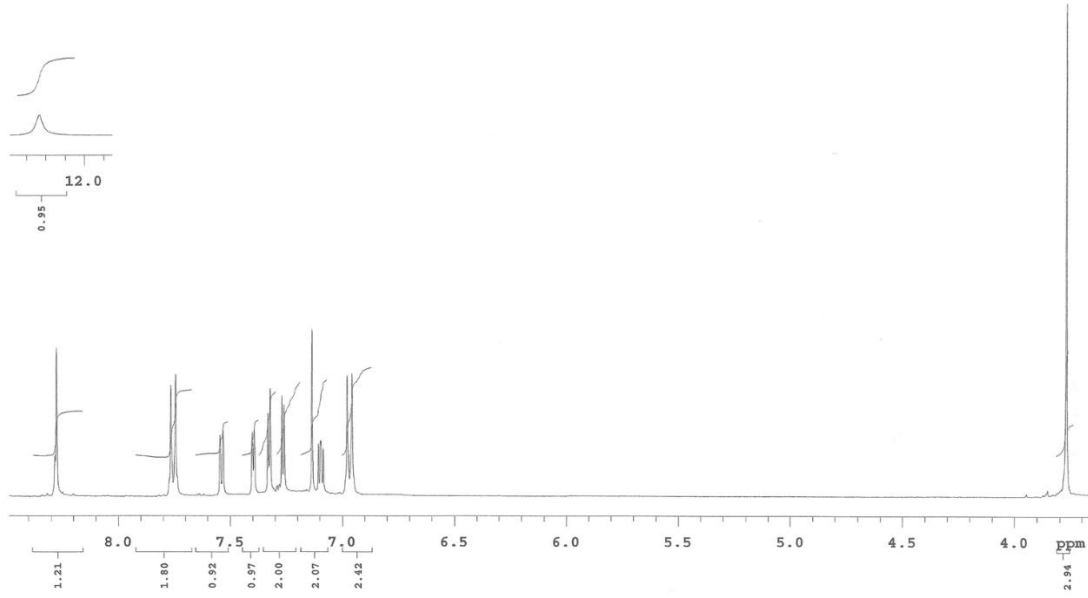
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3381.21 (N-H gerilim bandı), 3062.96 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2931.80, 2833.43 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1610.58, 1591.57, 1566.20, 1508.33, 1452.40 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1438.90, 1415.75, 1255.66, 1244.09, 1222.87, 1174.65, 1101.35, 1043.49, 1022.27 (C-H eğilme, C-N, C-O

gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 941.26, 918.12, 835.18, 819.75, 800.46, 773.46, 738.74, 723.31, 704.02, 657.73 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.43).



Şekil 5.43. Bileşik 2i'ye ait IR spektrumu

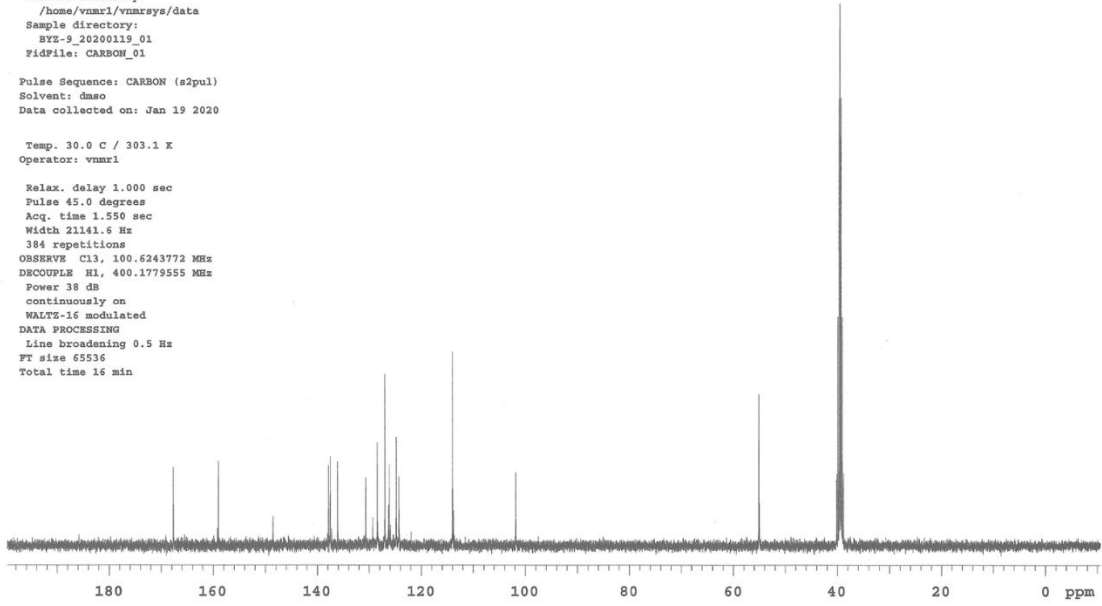
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.77 (s, 3H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 4.0 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.27 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 12.24 (brs, 1H) (Şekil 5.44).



Şekil 5.44. *Bileşik 2i*'ye ait ^1H NMR spektrumu

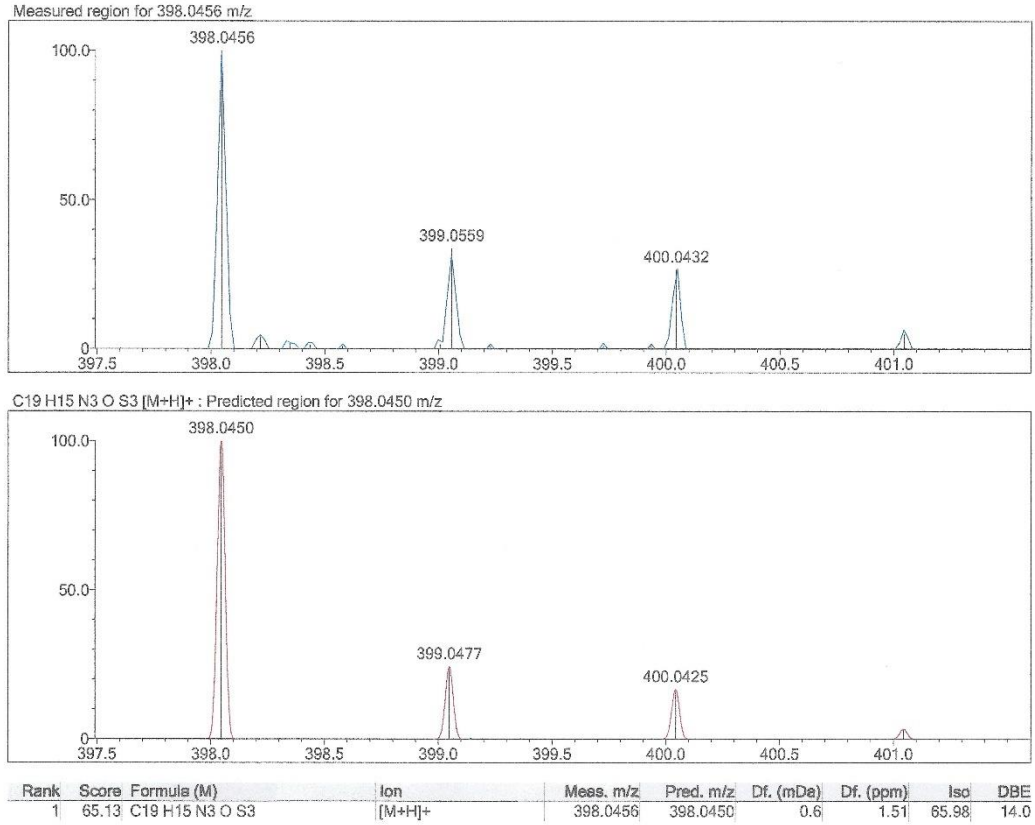
^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 55.14 (CH_3), 101.84 (CH), 114.01 (2CH), 124.33 (CH), 124.86 (CH), 126.20 (CH), 126.35 (C), 127.03 (2CH), 128.49 (CH), 130.67 (CH), 136.14 (C), 137.53 (C), 137.58 (CH), 137.86 (C), 148.54 (C), 159.04 (C), 167.71 (C) (Şekil 5.45).

Sample Name:
 BYZ-9
 Data Collected on:
 mercury400-mercury400
 Archive Directory:
 /home/vmxr1/vmrsys/data
 Sample directory:
 BYZ-9_2020119_01
 FidFile: CARBON_01
 Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
 Solvent: dmsc
 Data collected on: Jan 19 2020
 Temp. 30.0 C / 303.1 K
 Operator: vmxr1
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.550 sec
 Width 21141.6 Hz
 384 repetitions
 OBSERVE C13, 100.6243772 MHz
 DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
 Power 38 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 16 min



Şekil 5.45. Bileşik 2i'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

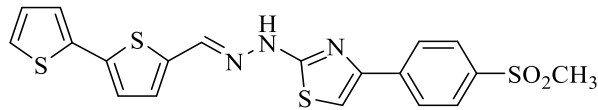
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}_3$ için hesaplanan: 398.0450, bulunan: 398.0456 (Şekil 5.46).



Şekil 5.46. Bileşik 2i'ye ait HRMS spektrumu

5.1.11. 2-(2-([2,2'-Bitiyofen]-5-ilmetlen)hidrazinil)-4-(4-metilsülfonilfenil)tiyazol (2j)

2,2'-Bitiyofen-5-karbaldehit tiyosemikarbazon (1.3 mmol) ve 2-bromo-4'-metilsülfonilasetofenon (1.3 mmol) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.47).



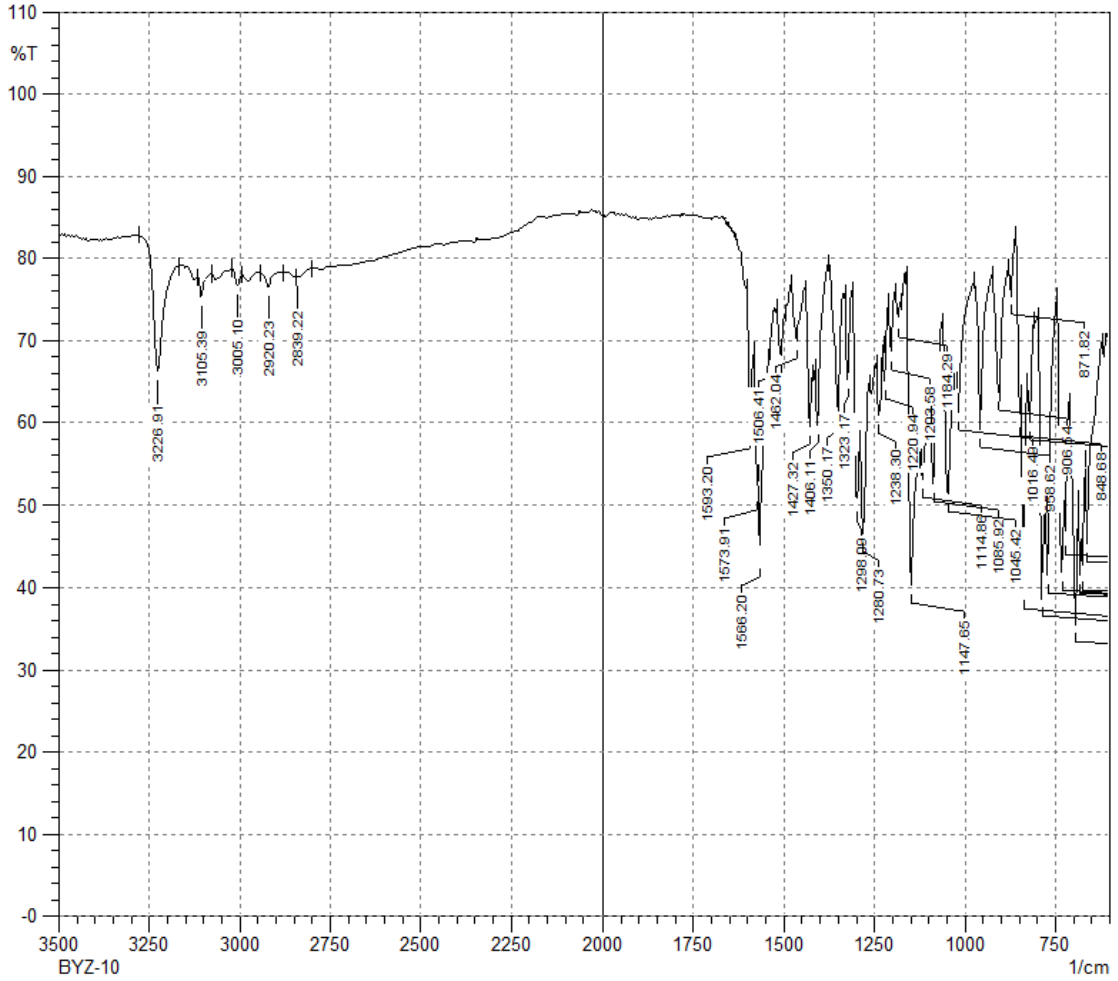
Şekil 5.47. Bileşik 2j

Verim: %93

E.N: 268-269 °C

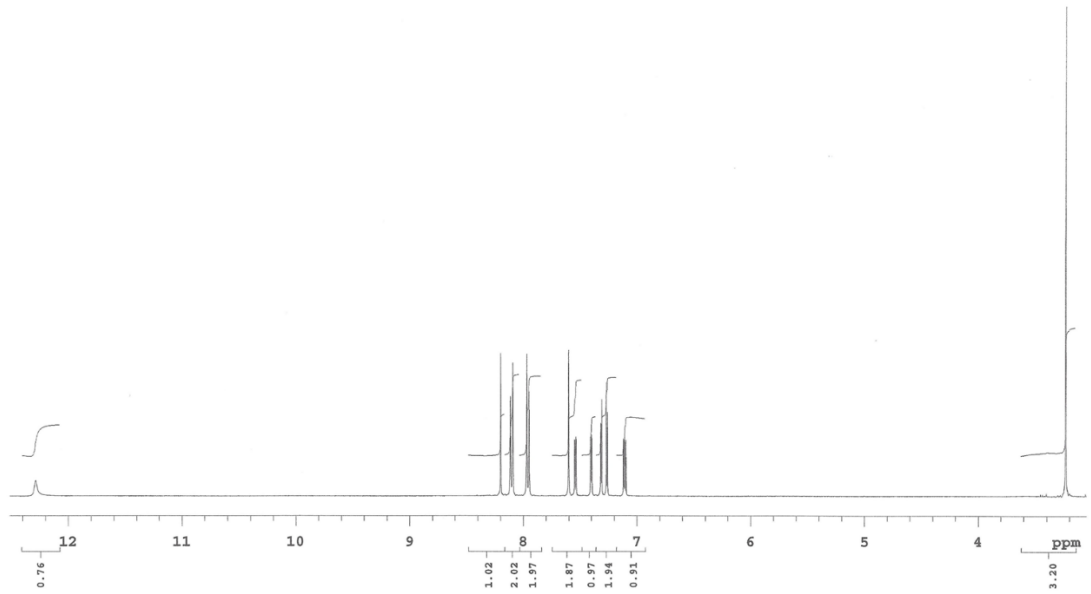
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3226.91 (N-H gerilim bandı), 3105.39, 3005.10 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2920.23, 2839.22 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1593.20, 1573.91, 1566.20, 1506.41, 1462.04 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1427.32,

1406.11, 1350.17, 1323.17, 1298.09, 1280.73, 1238.30, 1220.94, 1203.58, 1184.29, 1147.65, 1114.86, 1085.92, 1045.42, 1016.49 (C-H eğilme, SO₂, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 958.62, 906.54, 871.82, 848.68, 837.11, 819.75, 786.96, 769.60, 731.02, 694.37, 680.87, 675.09, 661.58 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.48).



Şekil 5.48. Bileşik 2j'ye ait IR spektrumu

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.23 (s, 3H), 7.11 (dd, *J*= 4.0 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*= 4.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*= 4.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*= 1.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*= 0.8 Hz, 1.2 Hz, 5.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.96 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 8.10 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 12.29 (brs, 1H) (Şekil 5.49).



Şekil 5.49. Bileşik 2j'ye ait ^1H NMR spektrumu

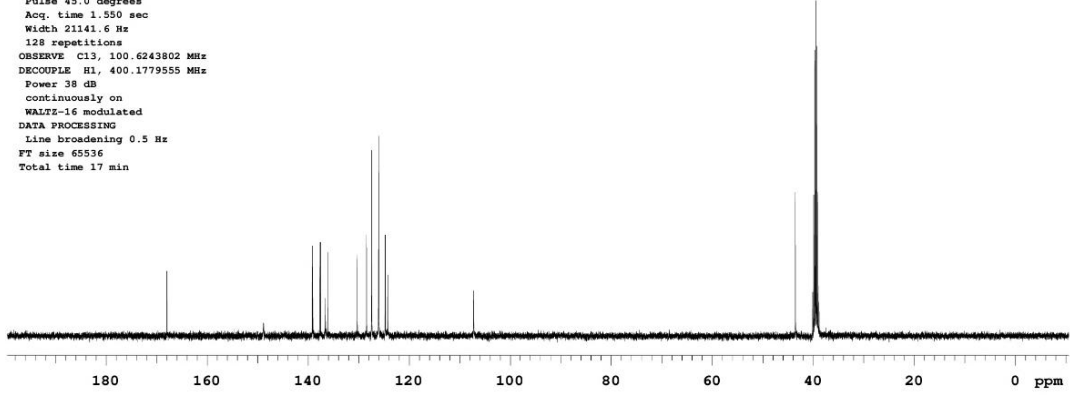
^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 43.57 (CH_3), 107.27 (CH), 124.28 (CH), 124.77 (CH), 126.03 (2CH), 126.10 (CH), 127.44 (2CH), 128.46 (CH), 130.29 (CH), 136.15 (C), 136.61 (C), 137.57 (CH), 137.70 (C), 139.08 (C), 139.20 (C), 148.86 (C), 167.98 (C) (Şekil 5.50).

Sample Name:
BYZ-10
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmr1s/data
Sample directory:
BYZ-10_20200119_01
FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Jan 19 2020

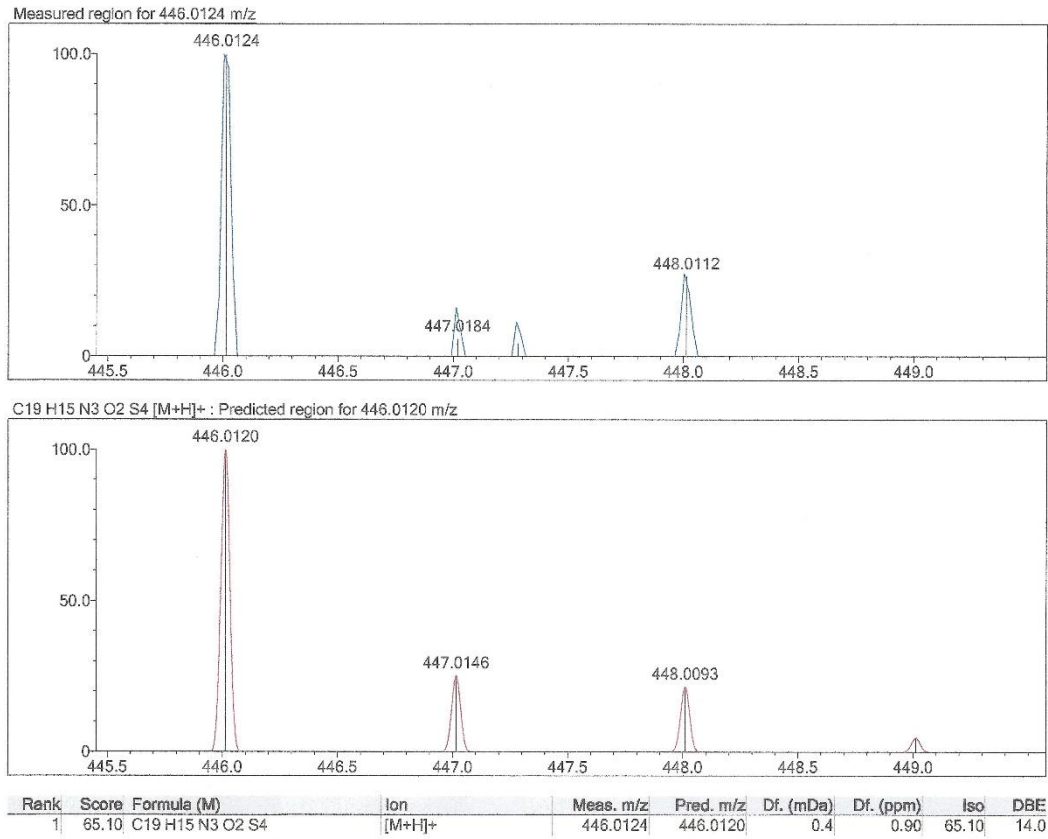
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
128 repetitions
OBSERVE c13, 100.6243802 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 17 min



Şekil 5.50. Bileşik 2j'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

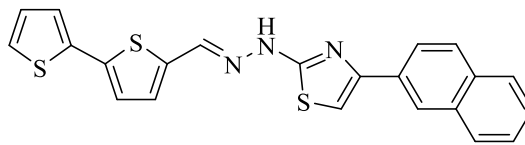
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_4$ için hesaplanan: 446.0120, bulunan: 446.0124 (Şekil 5.51).



Şekil 5.51. Bileşik 2j'ye ait HRMS spektrumu

5.1.12. 2-(2-([2,2'-Bitiyofen]-5-ilmtilen)hidrazinil)-4-(naftalen-2-il)tiyazol (2k)

2,2'-Bitiyofen-5-karbaldehit tiyosemikarbazon (1.3 mmol) ve 2-bromo-2'-asetonafton (1.3 mmol) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.52).



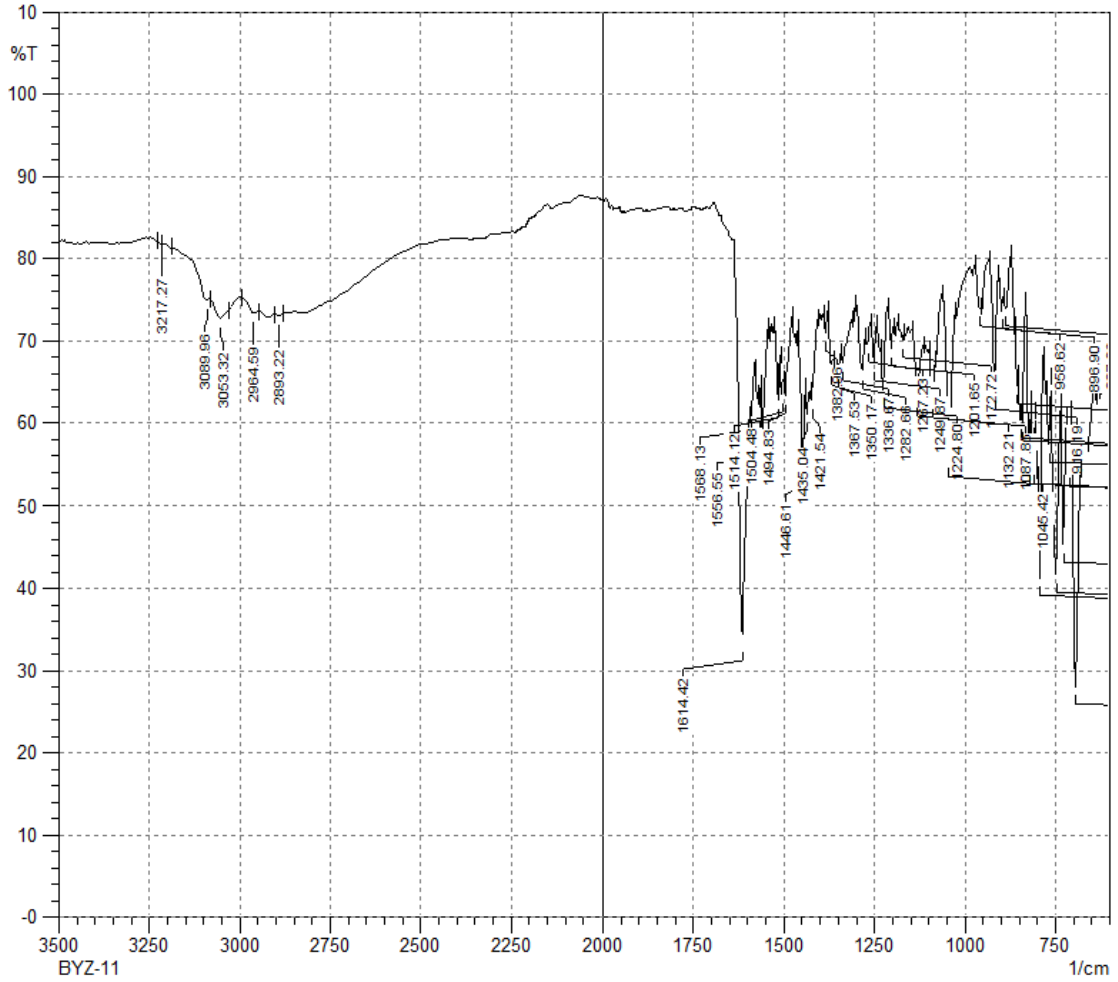
Şekil 5.52. Bileşik 2k

Verim: %79

E.N: 213-214 °C

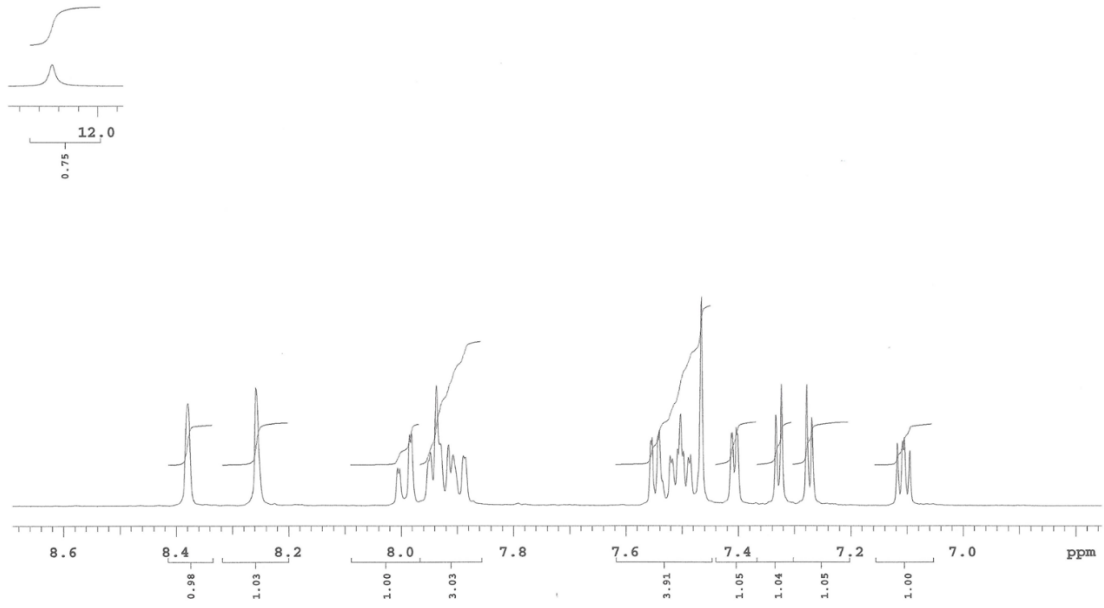
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3217.27 (N-H gerilim bandı), 3089.96, 3053.32 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2964.59, 2893.22 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1614.42, 1568.13, 1556.55, 1514.12, 1504.48, 1494.83, 1446.61 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1435.04, 1421.54, 1382.96, 1367.53, 1350.17, 1336.67, 1282.66, 1267.23,

1249.87, 1224.80, 1201.65, 1172.72, 1132.21, 1087.85, 1045.42 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 958.62, 916.19, 896.90, 887.26, 854.47, 844.82, 839.03, 821.68, 810.10, 792.74, 765.74, 746.45, 727.16, 711.73, 694.37 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.53).



Şekil 5.53. Bileşik 2k'ya ait IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.11 (dd, J = 4.0 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 0.4 Hz, 0.8 Hz, 3.4 Hz, 1H), 7.47-7.56 (m, 4H), 7.89-9.95 (m, 3H), 7.99 (dd, J = 1.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 12.25 (brs, 1H) (Şekil 5.54).



Şekil 5.54. *Bileşik 2k*'ya ait ^1H NMR spektrumu

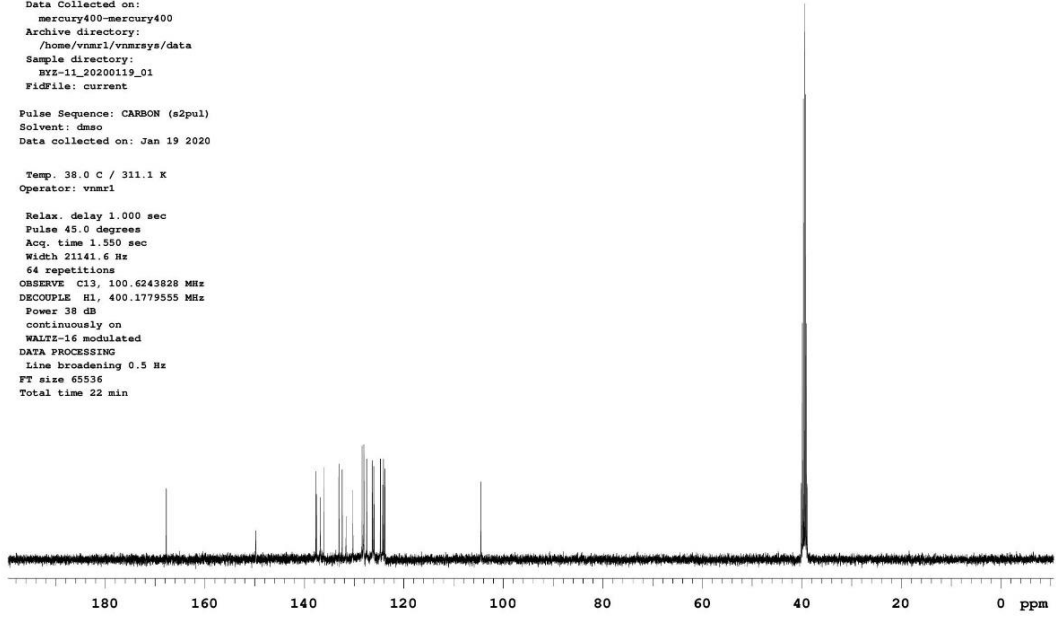
^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 104.55 (CH), 123.85 (CH), 124.12 (CH), 124.27 (CH), 124.75 (CH), 125.97 (C), 126.07 (CH), 126.36 (CH), 127.49 (CH), 128.03 (CH), 128.07 (CH), 128.43 (CH), 130.25 (CH), 131.65 (CH), 132.42 (C), 133.07 (C), 136.15 (C), 136.81 (C), 137.59 (CH), 137.73 (C), 149.79 (C), 167.78 (C) (Şekil 5.55).

Sample Name:
XYZ-11
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrays/data
Sample directory:
XYZ-11_20200119_01
Fidfile: current

Pulse Sequence: CARBON (e2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Jan 19 2020

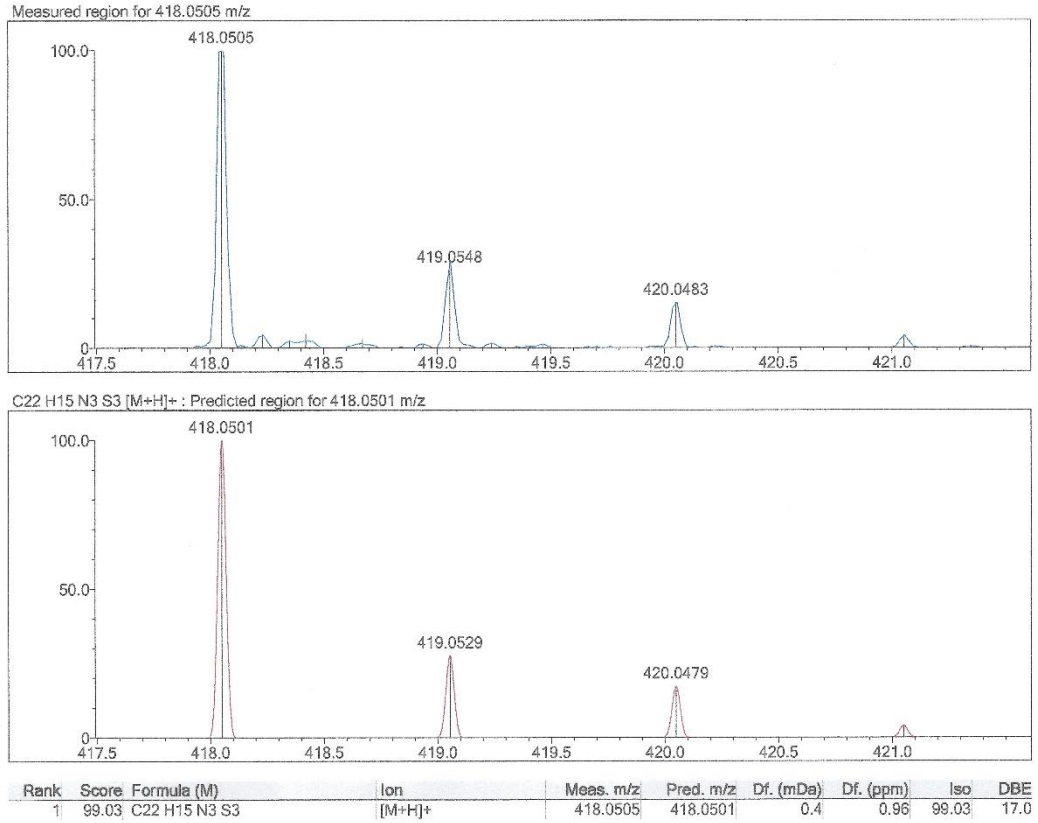
Temp. 38.0 C / 311.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.350 sec
Width 21141.6 Hz
64 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243828 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 22 min



Şekil 5.55. Bileşik 2k'ya ait ^{13}C NMR spektrumu

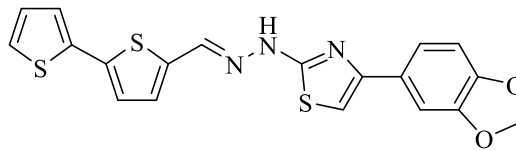
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}_3$ için hesaplanan: 418.0501, bulunan: 418.0505 (Şekil 5.56).



Şekil 5.56. Bileşik 2k'ya ait HRMS spektrumu

5.1.13. 2-(2-([2,2'-Bitiyofen]-5-ilmetlen)hidrazinil)-4-(1,3-benzodioksol-5-il)tiyazol (2l)

2,2'-Bitiyofen-5-karbaldehit tiyosemikarbazon (1.3 mmol) ve 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-2-bromoetan-1-on (1.3 mmol) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 5.57).



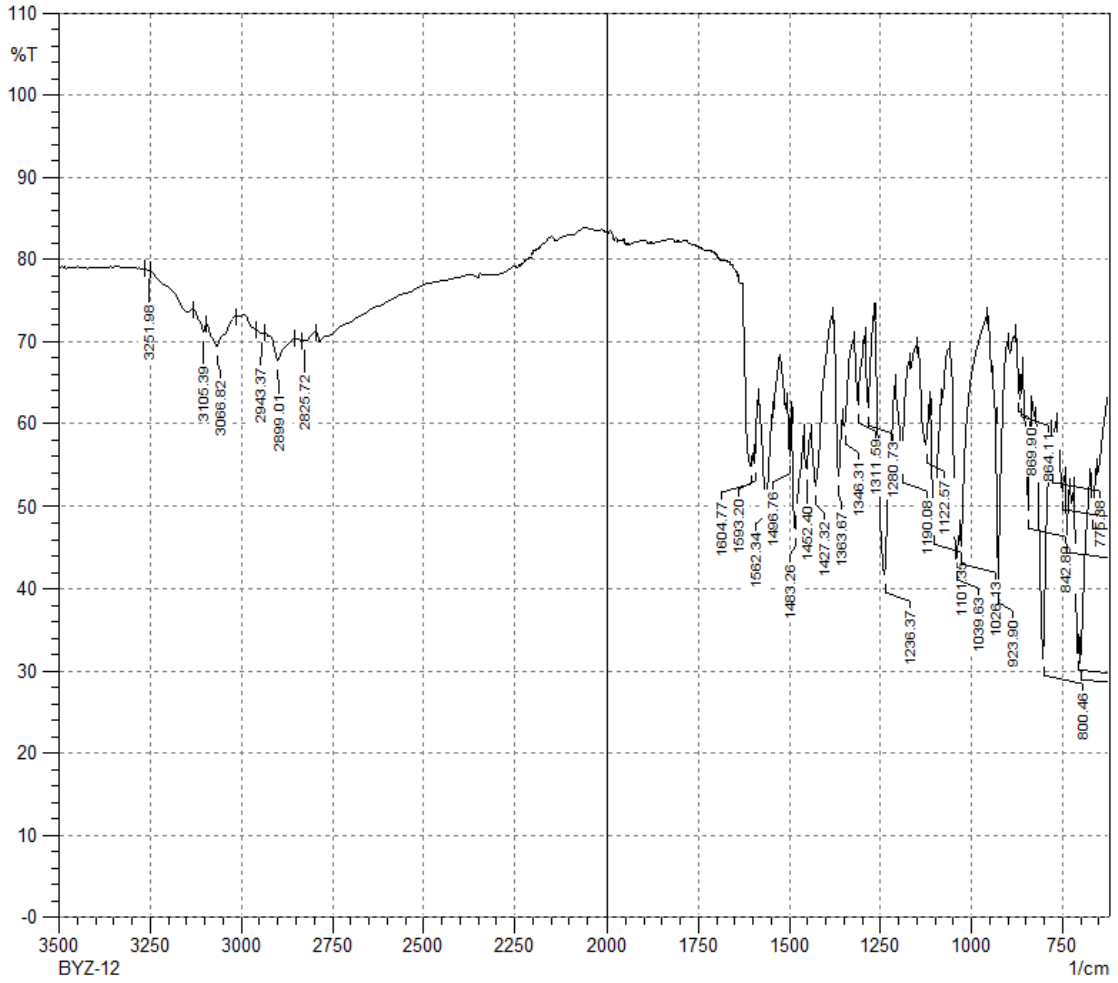
Şekil 5.57. Bileşik 2l

Verim: %71

E.N: 192-193 °C

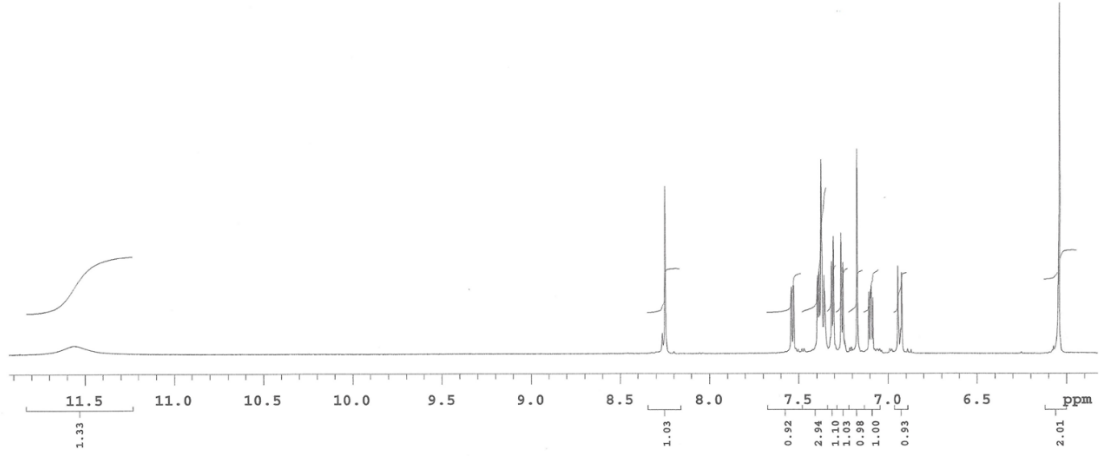
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3251.98 (N-H gerilim bandı), 3105.39, 3066.82 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2943.37, 2899.01, 2825.72 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1604.77,

1593.20, 1562.34, 1496.76, 1483.26, 1452.40 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1427.32, 1363.67, 1346.31, 1311.59, 1280.73, 1236.37, 1190.08, 1122.57, 1101.35, 1039.63, 1026.13 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 923.90, 869.90, 864.11, 842.89, 800.46, 775.38, 748.38, 736.81, 707.88, 700.16, 667.37 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 5.58).



Şekil 5.58. Bileşik 2I'ye ait IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6.04 (s, 2H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 3.6 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.26 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 3H), 7.53 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 11.56 (brs, 1H) (Şekil 5.59).



Şekil 5.59. Bileşik 2I'ye ait ^1H NMR spektrumu

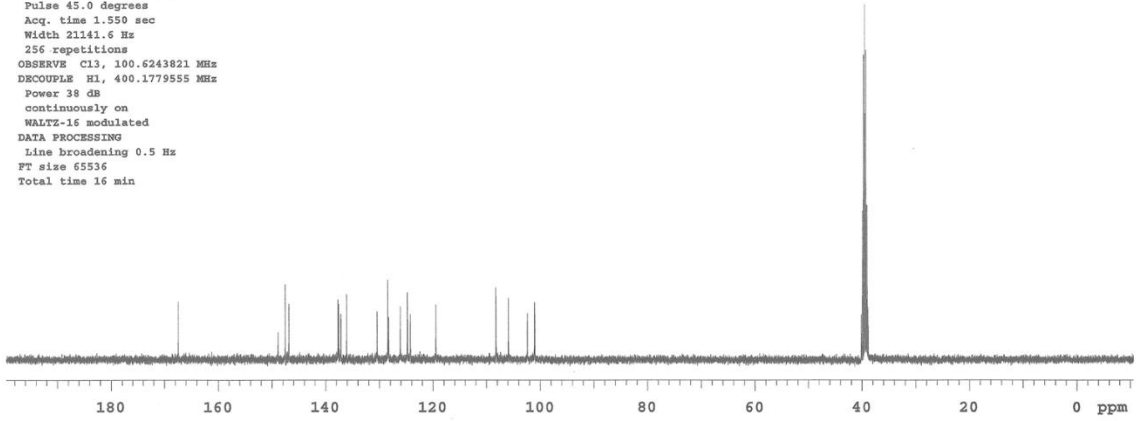
^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 101.05 (CH_2), 102.40 (CH), 105.93 (CH), 108.28 (CH), 119.49 (CH), 124.26 (CH), 124.76 (CH), 126.10 (C), 128.27 (CH), 128.42 (CH), 130.39 (CH), 136.11 (C), 137.17 (C), 137.60 (CH), 137.70 (C), 146.89 (C), 147.54 (C), 148.90 (C), 167.50 (C) (Şekil 5.60).

Sample Name:
 BYZ-12
 Data Collected on:
 mercury400-mercury400
 Archive directory:
 /home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory:
 BYZ-12_20200119_01
 FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
 Solvent: dmso
 Data collected on: Jan 19 2020

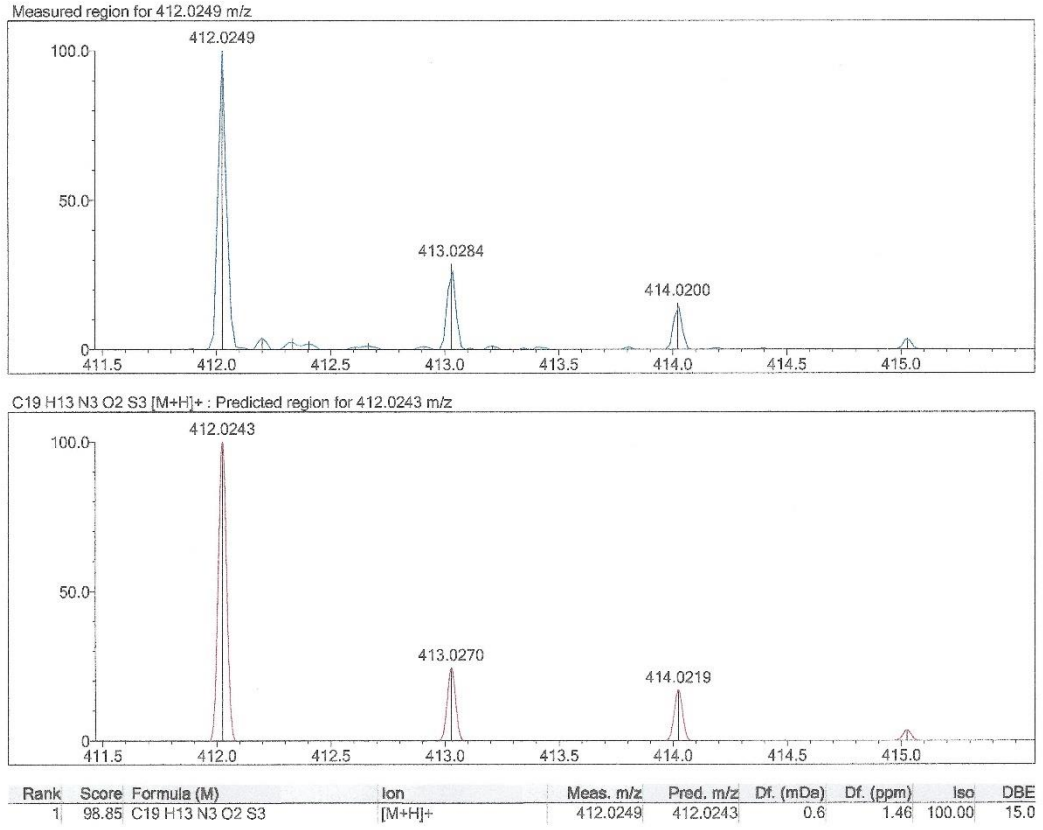
Temp. 38.0 C / 311.1 K
 Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.550 sec
 Width 21141.6 Hz
 256 repetitions
 OBSERVE C13, 100.6243821 MHz
 DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
 Power 38 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 16 min



Şekil 5.60. Bileşik 2I'ye ait ¹³C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ C₁₉H₁₃N₃O₂S₃ için hesaplanan: 412.0243, bulunan: 412.0249 (Şekil 5.61).

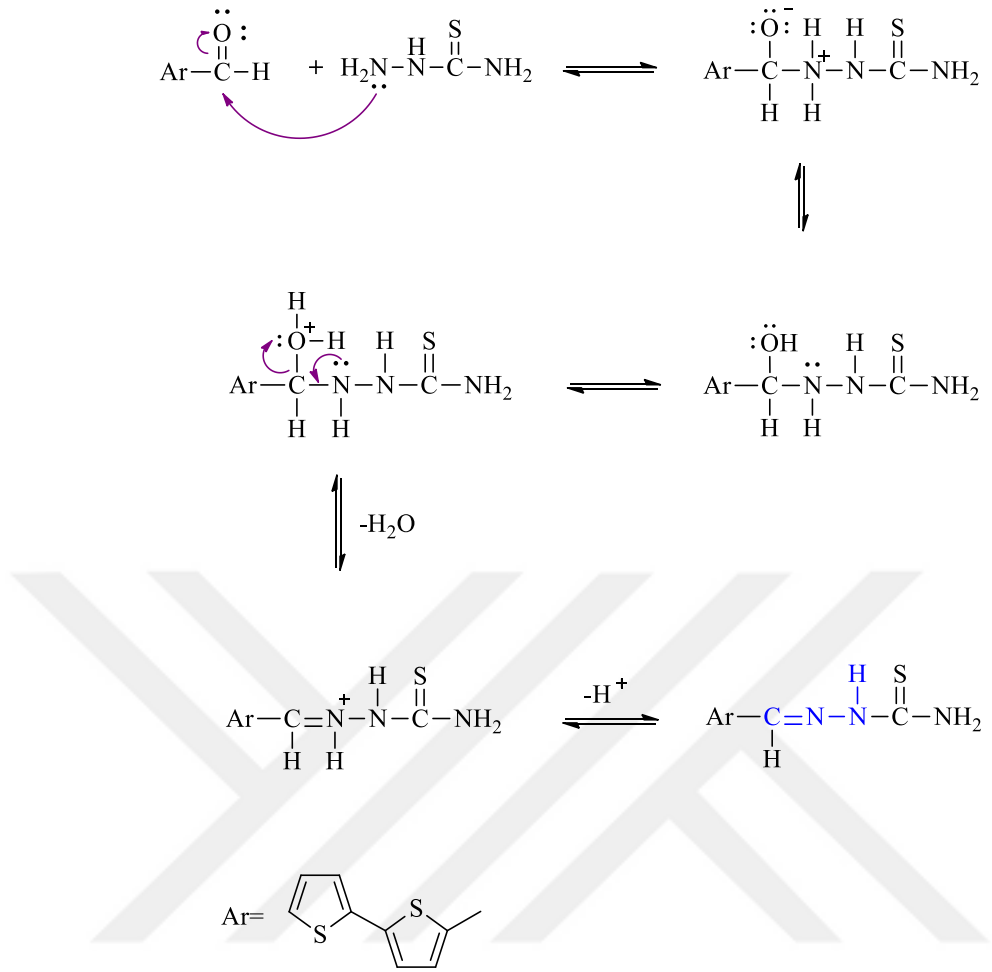


Şekil 5.61. Bileşik 2I'ye ait HRMS spektrumu

5.2. Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

5.2.1. Başlangıç maddesinin (1) elde edilişi

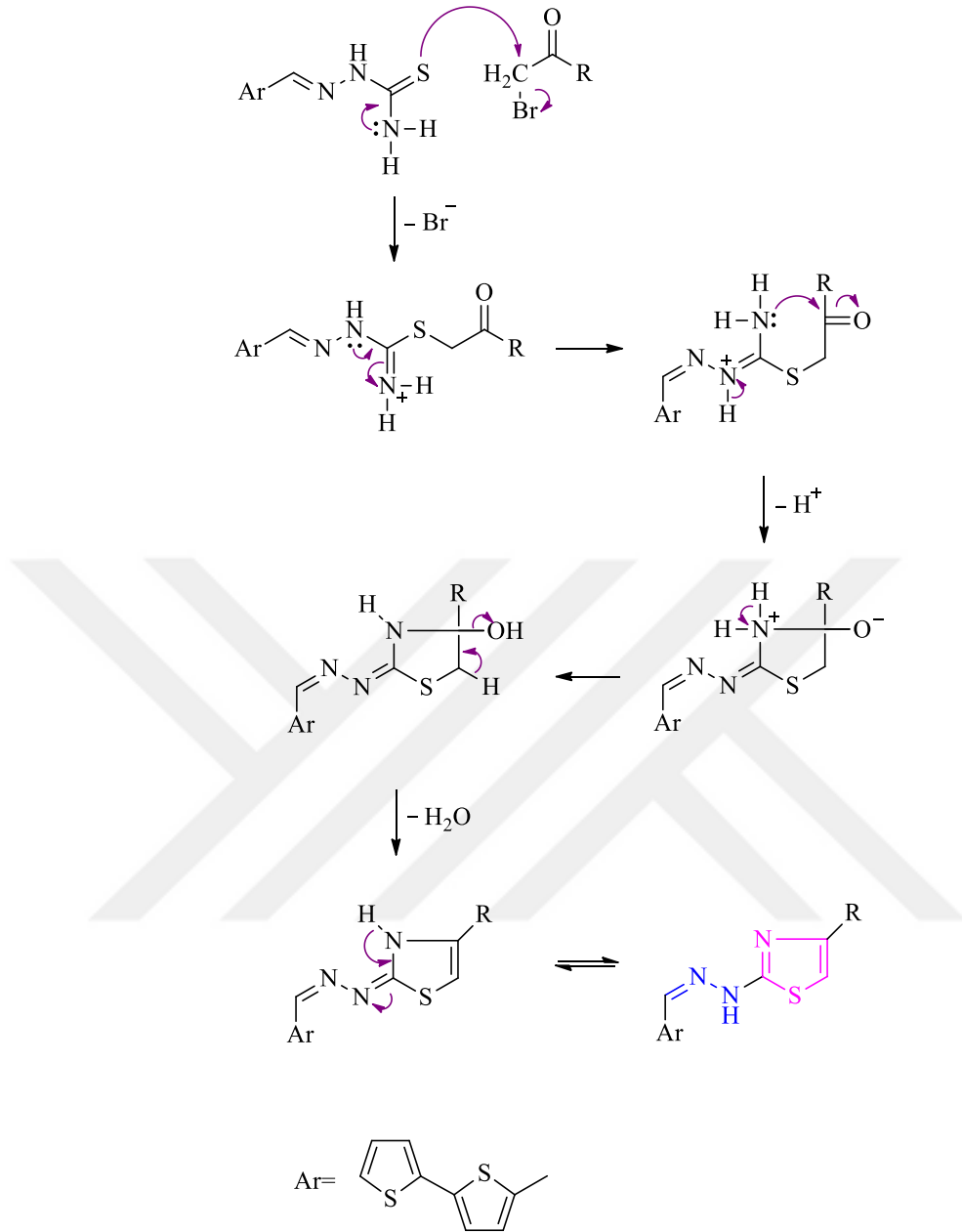
Tiyosemikarbazon oluşum mekanizmasının ilk basamağında, tiyosemikarbazitin nükleofilik amin grubu 2,2'-bitiyofen-5-karbaldehitin kısmi pozitif yük taşıyan aldehit karbonuna katılır, ardından azot bir proton kaybeder ve oksijene bir proton bağlanır. İkinci basamakta ise, protonlanmış olan hidroksil grubu su olarak ayrılır (Şekil 5.62).



Şekil 5.62. Başlangıç maddesinin (1) elde ediliş mekanizması

5.2.2. Sonuç maddelerinin (2a-1) elde edilişi

Son yıllarda Hantzsch yönteminin tiyosemikarbazonlara uygulanması ile tiyazolil hidrazon sentezi önem kazanmıştır. Bu reaksiyonda; kükürt atomu, α -haloketonun α -karbonuna katılır ve böylelikle α -tiyo keton oluşur. Daha sonra hidrojen transferini dehidrasyon basamağı takip eder (Şekil 5.63).



Şekil 5.63. Sonuç maddelerinin (2a-l) elde edilişi için önerilen mekanizma

5.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

5.3.1. IR verilerinin değerlendirilmesi

Sonuç bileşiklerinin (**2a-1**) IR spektrumlarında; N-H gerilim bandı 3381-3167 cm^{-1} aralığında, aromatik C-H gerilim bandları 3120-3062 cm^{-1} 'de, alifatik C-H gerilim bandları 2964-2821 cm^{-1} 'de, N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları 1614-1446 cm^{-1} 'de, C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları 1438-1012 cm^{-1} 'de, aromatik C-H düzlem dışı eğilme ve C-S gerilim bandları ise 962-653 cm^{-1} 'de kaydedilmiştir. Ayrıca siyano süstitüenti taşıyan **2c** kodlu bileşiğin IR spektrumunda ise 2220.07 cm^{-1} 'de C≡N gerilim bandı saptanmıştır.

5.3.2. ^1H NMR verilerinin değerlendirilmesi

Sonuç bileşiklerinin (**2a-1**) ^1H NMR spektrumlarında, 11.56-12.29 ppm arasında hidrazon yapısının N-H protonuna ait yayvan bir pik saptanırken; hidrazon yapısına ait CH=N protonu ise 8.19-8.33 ppm arasında singlet pik vermiştir. Aromatik ve heteroaromatik protonlara ait pikler 6.94-8.38 ppm arasında gözlemlenmiştir.

2h kodlu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda, metil süstitüentine ait protonlar 2.29 ppm'de; **2i** kodlu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda, metoksi süstitüentine ait protonlar 3.77 ppm'de singlet pik vermiştir. **2j** kodlu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda, 3.23 ppm'de metilsülfonil protonlarına ait singlet pik gözlemlenmiştir. **2l** kodlu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda, O-CH₂-O protonları 6.04 ppm'de singlet pik vermiştir.

5.3.3. ^{13}C NMR verilerinin değerlendirilmesi

Sonuç bileşiklerinin (**2a-1**) ^{13}C NMR spektrumlarında, CH=N karbonu beklendiği gibi (Zeytün vd., 2021) 137-138 ppm bölgesinde soğurma yapmıştır. Tiyazol halkasının C₂ karbonu 167-168 ppm, C₄ karbonu 148-150 ppm, C₅ karbonu 101-109 ppm bölgesinde soğurma yapmıştır. Diğer aromatik ve heteroaromatik karbonlara ait pikler ise 109-163 ppm bölgesinde gözlemlenmiştir.

2c kodlu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda, siyano karbonuna ait pik 118.86 ppm'de gözlemlenmiştir. **2g** kodlu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda, triflorometil karbonuna ait pik 122.93 ppm'de gözlemlenmiştir.

2h kodlu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda, metil karbonuna ait pik 20.85 ppm'de; **2i** kodlu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda, metoksi karbonuna ait pik 55.14 ppm'de gözlemlenmiştir. **2j** kodlu bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumunda, metilsülfonil karbonuna

ait pik 43.57 ppm'de gözlemlenmiştir. **2l** kodlu bileşiğin ¹³C NMR spektrumunda, O-CH₂-O karbonuna ait pik 101.05 ppm'de saptanmıştır.

5.3.4. HRMS verilerinin değerlendirilmesi

Sonuç bileşiklerinin (**2a-l**) ESI yöntemi ile alınan HRMS spektrumlarında, [M+H]⁺ pikleri gözlemlenmiştir ve [M+H]⁺ için hesaplanan ve bulunan değerlerin birbiri ile uyumlu olduğu saptanmıştır.

5.4. In Vitro Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesi

5.4.1. MTT testi sonuçlarının değerlendirilmesi

Tiyosemikarbazon türevi başlangıç bileşiğinin (**1**) ve tiyazolil hidrazon türevi sonuç bileşiklerinin (**2a-l**) A549 insan akciğer adenokarsinom ve CCD-19Lu insan akciğer fibroblast (normal) hücreleri üzerindeki sitotoksik aktiviteleri MTT testi ile araştırılmıştır (Tablo 5.1).

Tablo 5.1. Sonuç bileşiklerine ait MTT verileri

| Bileşik | IC ₅₀ (µM) | | SI* |
|------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|
| | A549 hücre dizisi | CCD-19Lu hücre dizisi | |
| 1 | >100 | >100 | - |
| 2a | 4.73±0.46 | 5.73±0.46 | 1.21 |
| 2b | >100 | >100 | - |
| 2c | 4.47±0.90 | >100 | >22.37 |
| 2d | >100 | >100 | - |
| 2e | 5.23±0.45 | >100 | >19.12 |
| 2f | >100 | >100 | - |
| 2g | 3.37±0.15 | >100 | >29.67 |
| 2h | >100 | >100 | - |
| 2i | 17.57±0.40 | >100 | >5.69 |
| 2j | 8.07±0.90 | >100 | >12.39 |
| 2k | >100 | >100 | - |
| 2l | >100 | >100 | - |
| Cisplatin | 6.97±2.61 | >100 | >14.35 |

* SI= CCD-19Lu hücre dizisi için IC₅₀ / A549 hücre dizisi için IC₅₀.

Tablo 5.1'deki verilere göre, **2g**, **2c**, **2a**, **2e**, **2j** ve **2i** kodlu bileşikler sırasıyla 3.37±0.15, 4.47±0.90, 4.73±0.46, 5.23±0.45, 8.07±0.90 ve 17.57±0.40 µM IC₅₀ değerleri ile A549 hücre dizisi üzerine güçlü antikanser etki göstermişlerdir. **2g**, **2c**, **2e**, **2j** ve **2i**

kodlu bileşiklerin SI değerleri sırasıyla >29.67, >22.37, >19.12, >12.39 ve >5.69 olarak bulunmuştur. Bu veriler, bu bileşiklerin antikanser etkilerinin seçici olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, **2a** kodlu bileşiğin CCD-19Lu hücreleri üzerindeki sitotoksik aktivitesi değerlendirildiğinde, diğer türevlere kıyasla SI değerinin düşük (SI= 1.21) olduğu görülmüştür.

Triflorometil sübstitüe bileşik **2g** ($IC_{50}= 3.37\pm 0.15 \mu M$), siyano sübstitüe bileşik **2c** ($IC_{50}= 4.47\pm 0.90 \mu M$) ve kloro sübstitüe bileşik **2e**'nin ($IC_{50}= 5.23\pm 0.45 \mu M$) A549 hücrelerine karşı cisplatinden ($IC_{50}= 6.97\pm 2.61 \mu M$) daha etkili oldukları tespit edilmiştir. Bu sonuç; triflorometil, siyano ve klor sübstitüentlerinin antikanser aktiviteyi önemli derecede arttırdığını göstermektedir.

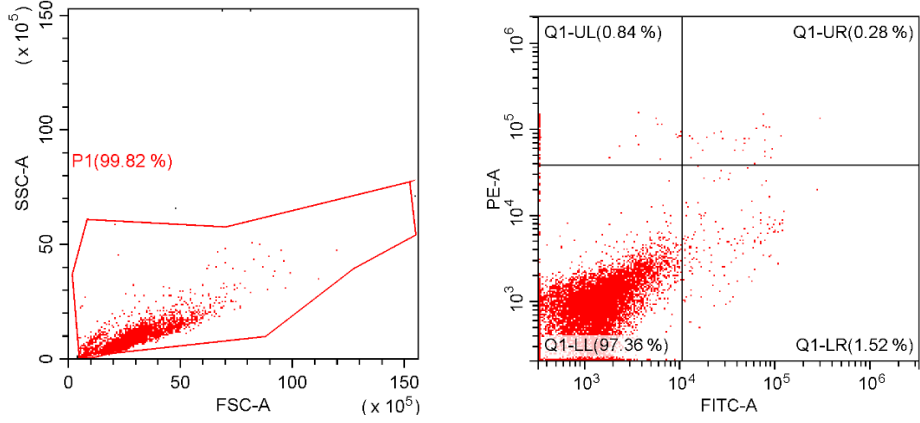
5.4.2. Apoptoz üzerine etkilerinin değerlendirilmesi

Seçici antikanser aktivite gösteren **2c**, **2e**, **2g**, **2i** ve **2j** kodlu bileşiklerin IC_{50} konsantrasyonlarında A549 hücre dizisi üzerine apoptotik etkileri (Tablo 5.2), akım sitometri ile değerlendirilmiştir.

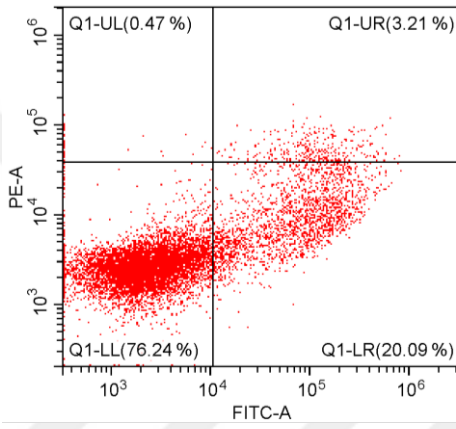
Tablo 5.2. *2c, 2e, 2g, 2i, 2j kodlu bileşikler ve cisplatin uygulanan A549 hücreleri Annexin V-FITC/propidyum iyodür (PI) akım sitometri kuadran analiz yüzdeleri*

| Bileşik | Canlılık (%) | Nekroz (%) | Geç apoptoz (%) | Erken apoptoz (%) |
|-------------------|--------------|------------|-----------------|-------------------|
| Kontrol | 97.36 | 0.84 | 0.28 | 1.52 |
| Bileşik 2c | 76.24 | 0.47 | 3.21 | 20.09 |
| Bileşik 2e | 88.85 | 0.45 | 2.04 | 8.66 |
| Bileşik 2g | 91.24 | 0.76 | 0.91 | 7.09 |
| Bileşik 2i | 89.67 | 0.50 | 1.47 | 8.36 |
| Bileşik 2j | 89.97 | 0.50 | 1.68 | 7.84 |
| Cisplatin | 81.49 | 0.12 | 1.28 | 17.10 |

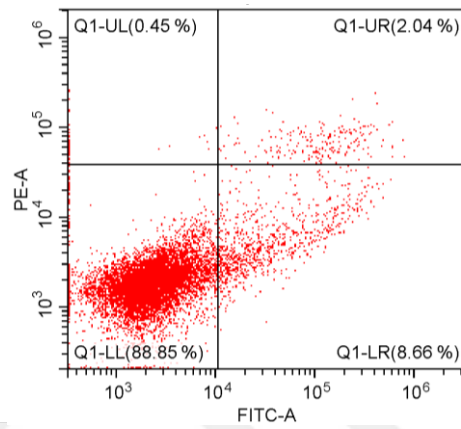
Akım sitometrisi analiz sonuçları, **2c**, **2e**, **2g**, **2i** ve **2j** kodlu bileşiklerin apoptozu indüklediğini göstermektedir. Özellikle siyano sübstitüe **2c** kodlu bileşik erken (%20.09) ve geç (%3.21) apoptozu cisplatinden (erken ve geç apoptoz yüzdesi sırasıyla %17.10 ve %1.28) daha fazla indüklemiştir (Tablo 5.2, Şekil 5.64). Tiyazol halkasının 4. konumuna bağlı fenil halkasının 4. konumundaki siyano sübstitüentinin apoptotik aktiviteyi arttırdığı belirlenmiştir.



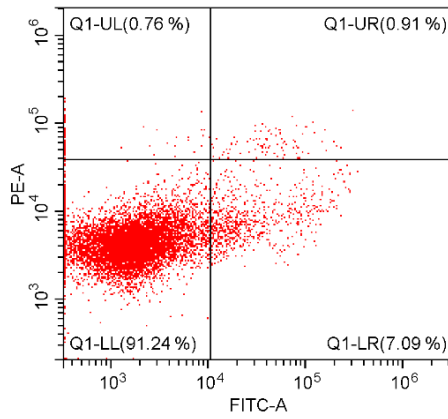
A



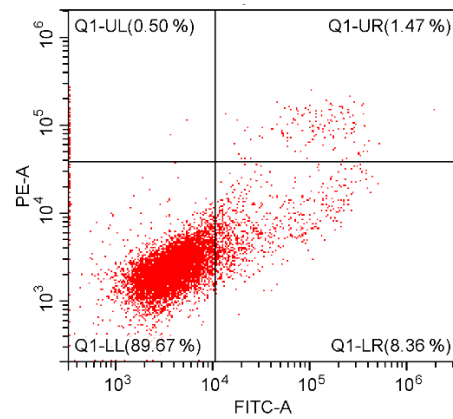
B



C

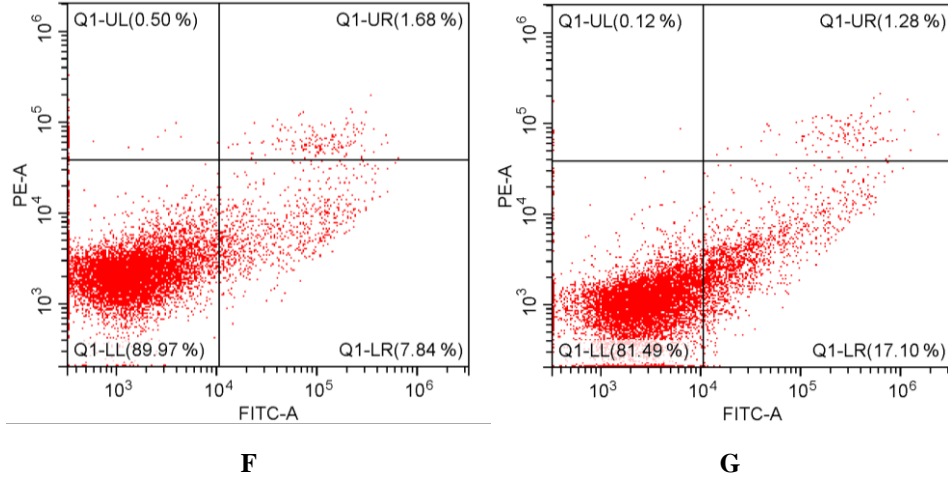


D



E

Şekil 5.64. *2c, 2e, 2g, 2i, 2j* kodlu bileşiklerin ve cisplatinin A549 hücre dizisi üzerinde 24. saatteki apoptotik etkileri. **A)** Hücre popülasyonu içerisinde seçilen ana kapı ve kontrol, **B)** *2c* kodlu bileşiğin, **C)** *2e* kodlu bileşiğin, **D)** *2g* kodlu bileşiğin, **E)** *2i* kodlu bileşiğin, **F)** *2j* kodlu bileşiğin ve **G)** Cisplatinin apoptotik etkileri. (LL= Canlılık, UL= Nekroz, UR= Geç apoptoz, LR= Erken apoptoz)

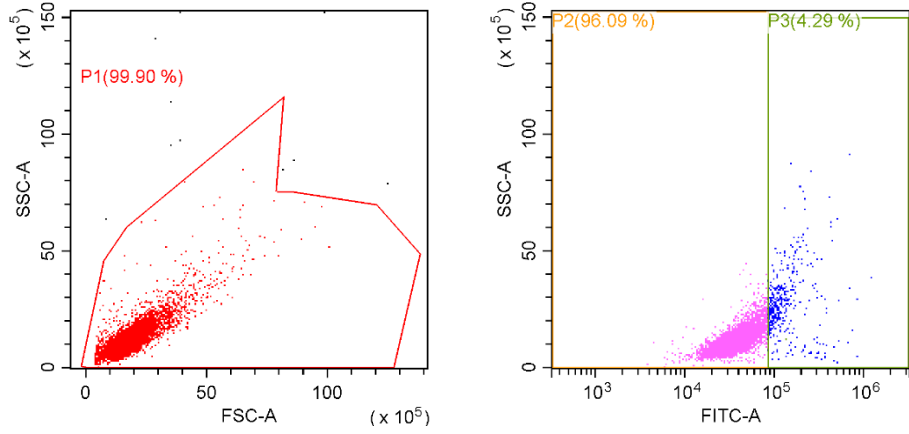


Şekil 5.64. (Devam) **2c**, **2e**, **2g**, **2i**, **2j** kodlu bileşiklerin ve cisplatinin A549 hücre dizisi üzerinde 24. saatteki apoptotik etkileri. **A)** Hücre popülasyonu içerisinde seçilen ana kapı ve kontrol, **B)** **2c** kodlu bileşiğin, **C)** **2e** kodlu bileşiğin, **D)** **2g** kodlu bileşiğin, **E)** **2i** kodlu bileşiğin, **F)** **2j** kodlu bileşiğin ve **G)** Cisplatinin apoptotik etkileri. (LL= Canlılık, UL= Nekroz, UR= Geç apoptoz, LR= Erken apoptoz)

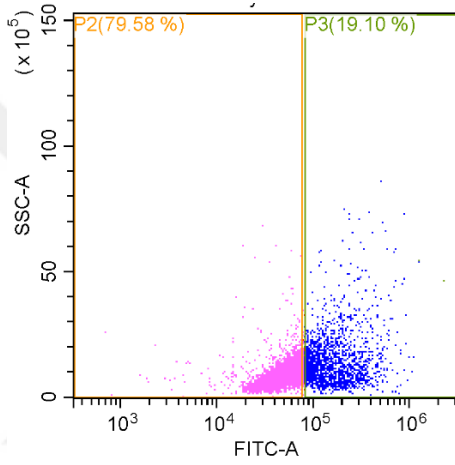
2c, **2e**, **2g**, **2i** ve **2j** kodlu bileşiklerin IC₅₀ konsantrasyonlarında A549 hücrelerinde kaspaz-3 üzerine etkileri akım sitometri analizleri ile saptanmıştır. **2i**, **2c**, **2g**, **2e** ve **2j** kodlu bileşiklerin, cisplatinin kaspaz-3 pozitif hücre yüzdeleri sırasıyla %48.92, %19.10, %17.25, %11.64, %6.14 ve %6.32 olarak bulunmuştur (Tablo 5.3, Şekil 5.65). Bu sonuçlara göre; **2c**, **2e**, **2g** ve **2i** kodlu bileşikler A549 hücreleri üzerinde cisplatinden daha fazla kaspaz-3 aktivasyonuna neden olmuşlardır.

Tablo 5.3. **2c**, **2e**, **2g**, **2i** ve **2j** kodlu bileşikler ve cisplatin uygulanan A549 hücrelerinde kaspaz-3 aktivitesinin akım sitometri kuadran analiz yüzdeleri

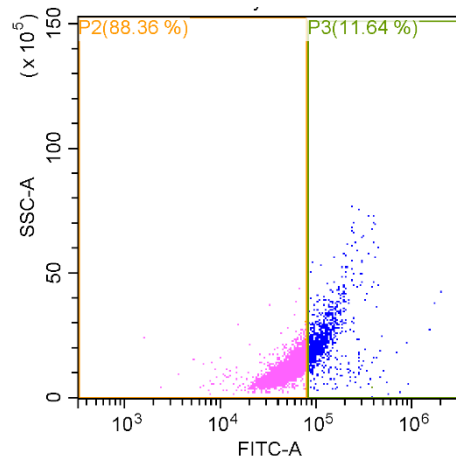
| Bileşik | %Kaspaz-3 negatif hücreler | %Kaspaz-3 pozitif hücreler |
|------------|----------------------------|----------------------------|
| Kontrol | 96.09 | 4.29 |
| Bileşik 2c | 79.58 | 19.10 |
| Bileşik 2e | 88.36 | 11.64 |
| Bileşik 2g | 82.74 | 17.25 |
| Bileşik 2i | 51.07 | 48.92 |
| Bileşik 2j | 93.86 | 6.14 |
| Cisplatin | 92.99 | 6.32 |



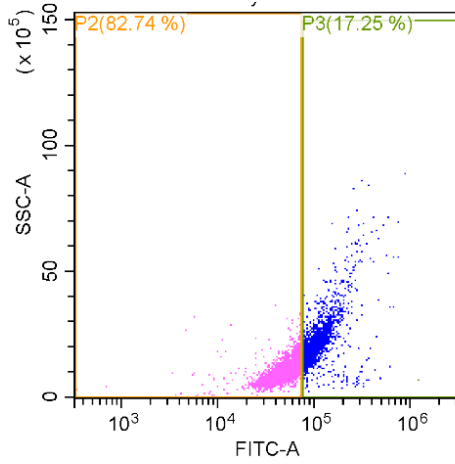
A



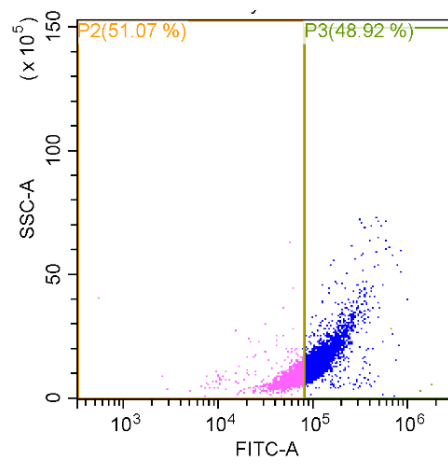
B



C

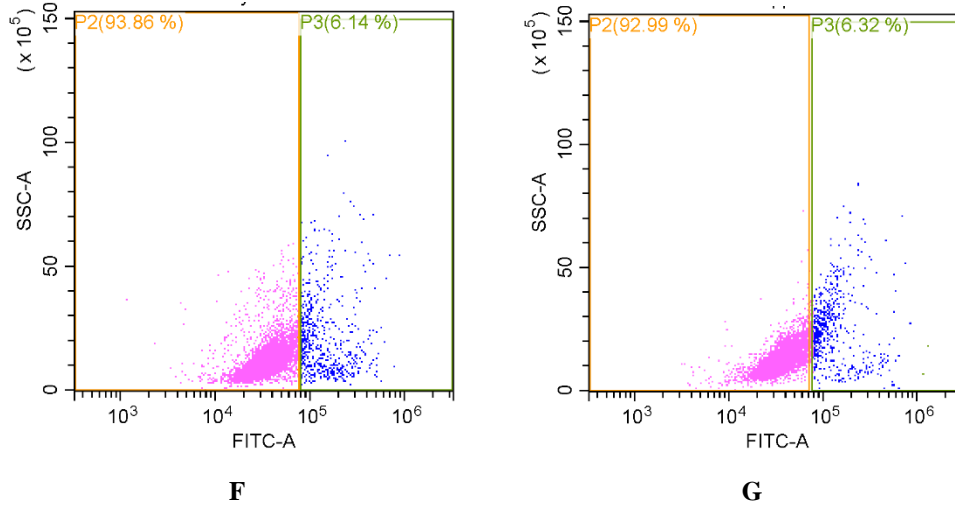


D



E

Şekil 5.65. 2c, 2e, 2g, 2i, 2j kodlu bileşiklerin ve cisplatinin A549 hücre dizisinde 24. saatteki kaspaz-3 üzerine etkileri. **A)** Hücre popülasyonu içerisinde seçilen ana kapı ve kontrol, **B)** 2c kodlu bileşiğin, **C)** 2e kodlu bileşiğin, **D)** 2g kodlu bileşiğin, **E)** 2i kodlu bileşiğin, **F)** 2j kodlu bileşiğin ve **G)** Cisplatinin kaspaz-3 üzerine etkileri. (P2= Kaspaz-3 negatif hücre yüzdesi, P3= Kaspaz-3 pozitif hücre yüzdesi)



Şekil 5.65. (Devam) **2c**, **2e**, **2g**, **2i**, **2j** kodlu bileşiklerin ve cisplatinin A549 hücre dizisinde 24. saatteki kaspaz-3 üzerine etkileri. **A)** Hücre popülasyonu içerisinde seçilen ana kapı ve kontrol, **B)** **2c** kodlu bileşiğin, **C)** **2e** kodlu bileşiğin, **D)** **2g** kodlu bileşiğin, **E)** **2i** kodlu bileşiğin, **F)** **2j** kodlu bileşiğin ve **G)** Cisplatinin kaspaz-3 üzerine etkileri. (P2= Kaspaz-3 negatif hücre yüzdesi, P3= Kaspaz-3 pozitif hücre yüzdesi)

5.4.3. Akt inhibisyon deneyi sonuçlarının değerlendirilmesi

Test edilen bileşikler arasında, siyano sübtitüe bileşik **2c** ($IC_{50}=0.46\pm 0.03 \mu M$) ve kloro sübtitüe bileşik **2e** ($IC_{50}=4.40\pm 1.06 \mu M$) Akt inhibitörü GSK690693 bileşiğinden ($IC_{50}=4.97\pm 0.06 \mu M$) daha iyi Akt inhibitörü etki göstermişlerdir (Tablo 5.4). Bu sonuçlara göre, **2c** ve **2e** kodlu bileşiklerin A549 hücre dizisi üzerine antikanser etkilerini Akt inhibisyonu yoluyla gösterdikleri belirlenmiştir.

Tablo 5.4. **2c**, **2e**, **2g**, **2i** ve **2j** kodlu bileşiklerin, cisplatinin ve GSK690693'ün A549 hücrelerinde Akt inhibitör etkileri

| Bileşik | IC_{50} (μM) |
|-------------------|-----------------------|
| Bileşik 2c | 0.46±0.03 |
| Bileşik 2e | 4.40±1.06 |
| Bileşik 2g | >3.37 |
| Bileşik 2i | 9.07±1.10 |
| Bileşik 2j | >8.07 |
| GSK690693 | 4.97±0.06 |
| Cisplatin | 7.35±0.21 |

Tablo 5.4'de sunulan verilere göre, tiyazol halkasının 4. konumuna bağlı fenil halkasının 4. konumundaki siyano ve klor sübstitüentleri Akt inhibitörü etkiyi arttırmaktadır.

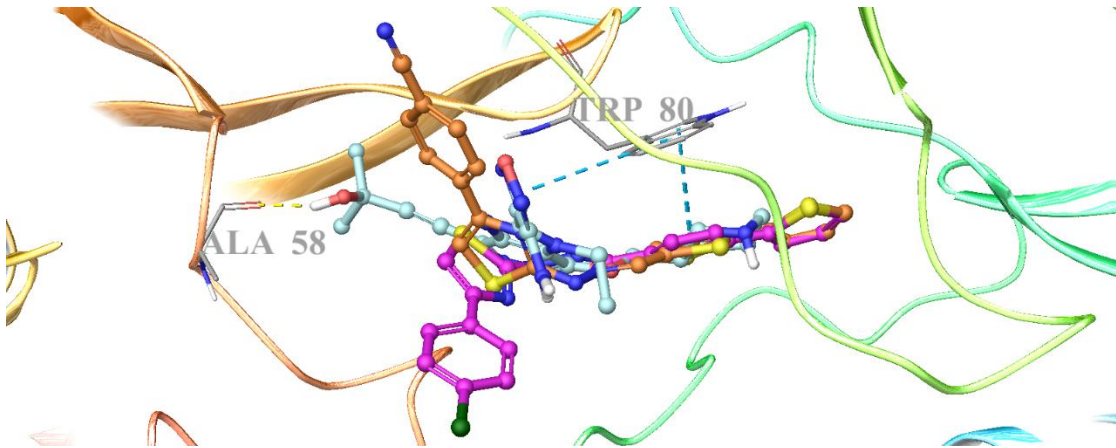
5.5. *In Silico* Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi

5.5.1. Moleküler docking sonuçlarının değerlendirilmesi

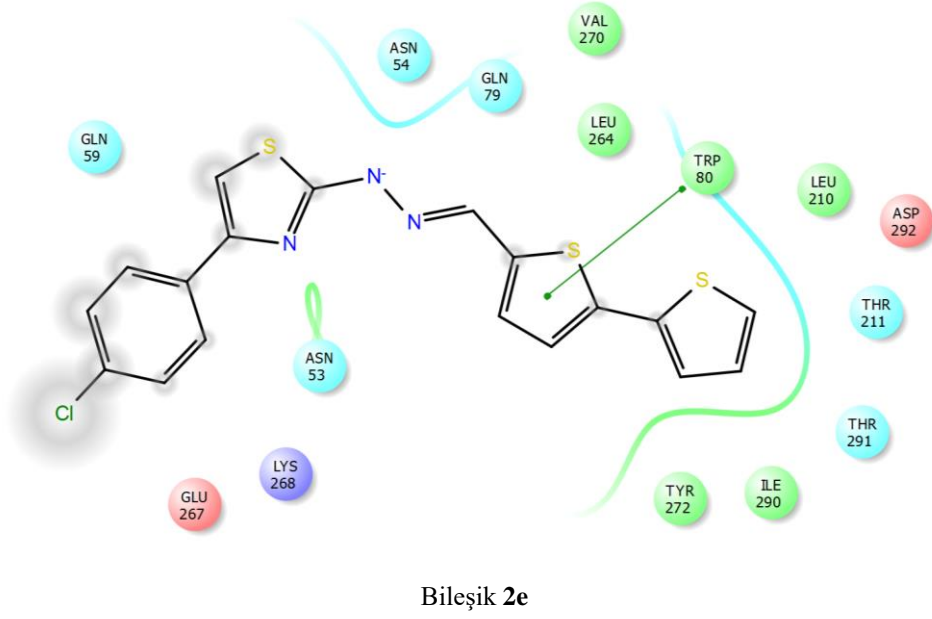
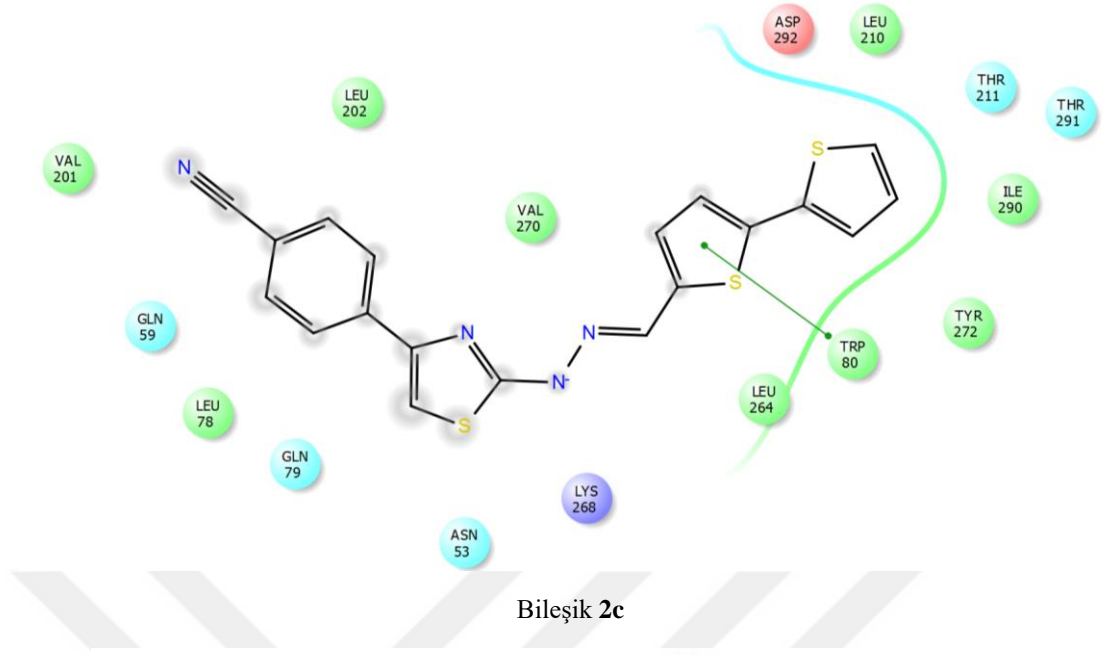
In vitro çalışmalarda en aktif Akt inhibitörleri olarak tespit edilen **2c** ve **2e** kodlu bileşikler için moleküler docking çalışmaları Akt enziminin (PDB kodu: 4EJN) aktif bölgesinde GSK690693 bileşiğine kıyasla gerçekleştirilmiştir (Şekil 5.66).

Docking sonuçları bu iki bileşiğin aktif bölgeye affinitesinde hidrazon yapısına komşu tiyofen halkasının önemini göstermektedir. Her iki bileşik de tiyofen grubu aracılığıyla Trp80 amino asidi (Rehan vd., 2014) ile π - π etkileşimleri oluşturmuştur (Şekil 5.67). Benzer etkileşimi, GSK690693 bileşiğinde 1,2,5-oksadiazol halkası da sağlamıştır. Bununla birlikte **2c** ve **2e** kodlu bileşikler, GSK690693 bileşiğinin yaptığı Ala58 etkileşimini göstermemişlerdir.

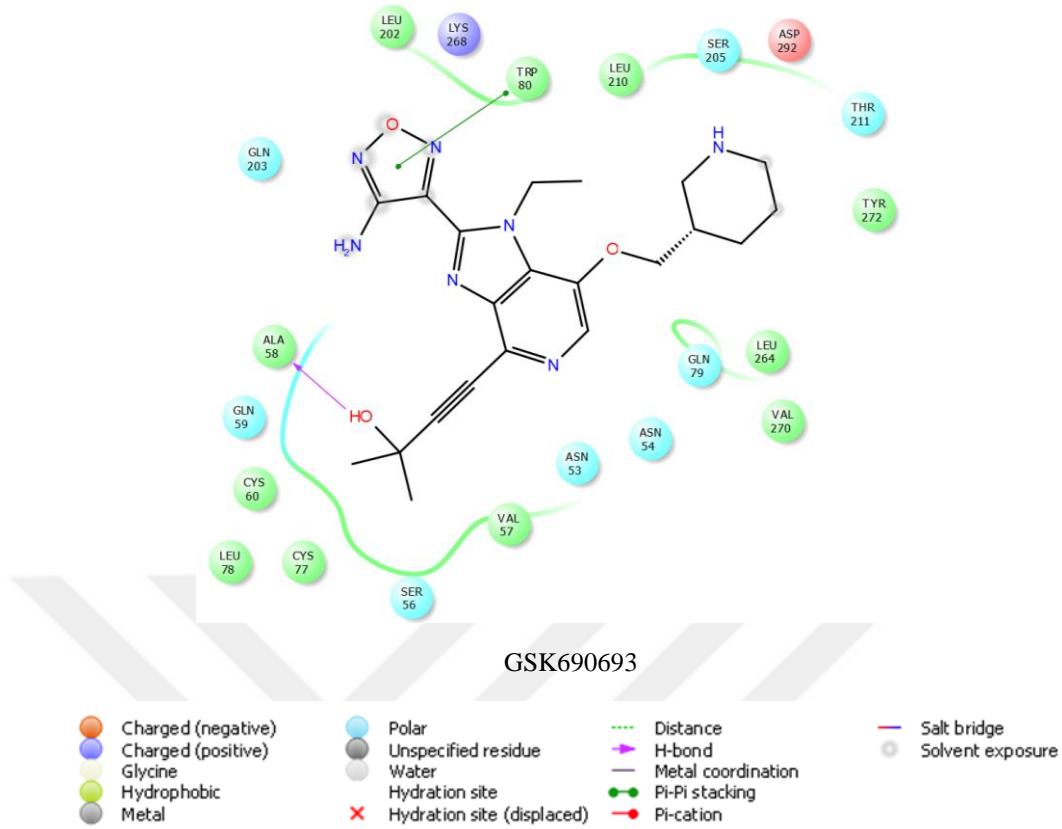
Bileşikler **2c** ve **2e**'nin docking skorlarının (sırasıyla -6.176 kcal/mol ve -5.938 kcal/mol) GSK690693 bileşiğinin docking skoru (-6.073 kcal/mol) ile benzerlik göstermesi, her iki bileşiğin de aktif bölgeye yüksek affinitesini kanıtlamaktadır.



Şekil 5.66. Bileşikler **2c**, **2e** ve GSK690693'ün (sırasıyla turuncu, mor ve turkuaz renginde top ve çubuk şeklinde gösterilmiştir) Akt aktif bölgesindeki docking pozları



Şekil 5.67. Bileşikler 2c, 2e ve GSK690693'ün Akt aktif bölgesindeki etkileşimleri



Şekil 5.67. (Devam) Bileşikler 2c, 2e ve GSK690693'ün Aktif bölgesindeki etkileşimleri

5.5.2. ADME sonuçlarının değerlendirilmesi

Çok sayıda aday bileşik için ADME deneysel prosedürlerini gerçekleştirmek maliyetli ve zaman alıcı olduğu için, ilaç adaylarının farmakokinetik profillerinin tahminine yönelik *in silico* yaklaşımlar, ilaç keşfinin erken aşamasında, zaman ve para tasarrufu sağlamak ve deneyler için gerekli olan çok sayıda hayvandan kaynaklanan etik sorunlardan kaçınmak için çok önemli bir rol oynamaktadır (Veber vd., 2002; Wang vd., 2015; Kumar, Kini ve Rathi, 2021). **2a-1** kodlu bileşiklerin farmakokinetik profilleri (Tablo 5.5), Schrödinger Maestro moleküler modelleme programındaki *in silico* ADME modülü olan QikProp aracılığıyla tahmin edilmiştir.

In silico ADME çalışmasında, tüm bileşiklerin tahmini oktanol/su partiyon katsayısı (QPlogPo/w), tahmini insan serum albumine bağlanma oranı (QPlogKhsa), toplam çözücü erişilebilir yüzey alanı (SASA) değerleri önerilen aralıkta, %oral absorpsiyonları ise 100.000 olarak bulunmuştur (Tablo 5.5). Ayrıca **2a-1** kodlu bileşikler Lipinski'nin beş kuralına (Lipinski vd., 2001) ve Jorgensen'in üç kuralına uymaktadırlar.

Tüm bileşiklerin Lipinski'nin ve Jorgensen'in kurallarına uymaları ve %oral absorpsiyon değerleri göz önünde bulundurulduğunda, iyi oral biyoyararlanıma sahip ilaç adayı bileşikler olmaları öngörülmektedir.

Tablo 5.5. Sonuç bileşiklerinin (2a-1) tahmini ADME verileri

| Bileşik | QPlogPo/w* | QPlogKhsa* | SASA* | %Oral Absorpsiyon* | Lipinski'nin 5 Kuralı** | Jorgensen'in 3 Kuralı** |
|---------|------------|------------|---------|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| 2a | 5.377 | 0.713 | 660.917 | 100.000 | 1 | 1 |
| 2b | 4.671 | 0.662 | 699.198 | 100.000 | 0 | 1 |
| 2c | 4.616 | 0.538 | 699.144 | 100.000 | 0 | 1 |
| 2d | 5.614 | 0.757 | 669.945 | 100.000 | 1 | 1 |
| 2e | 5.874 | 0.832 | 684.990 | 100.000 | 1 | 1 |
| 2f | 5.951 | 0.856 | 690.032 | 100.000 | 1 | 1 |
| 2g | 6.358 | 0.976 | 711.919 | 100.000 | 1 | 1 |
| 2h | 5.691 | 0.875 | 693.164 | 100.000 | 1 | 1 |
| 2i | 5.469 | 0.720 | 697.967 | 100.000 | 1 | 1 |
| 2j | 4.087 | 0.287 | 746.504 | 100.000 | 0 | 1 |
| 2k | 6.349 | 1.094 | 731.399 | 100.000 | 1 | 1 |
| 2l | 4.914 | 0.516 | 666.770 | 100.000 | 0 | 1 |

* **QPlogPo/w** için önerilen değer aralığı: -2–6.5. **QPlogKhsa** için önerilen değer aralığı: -1.5–1.5. **SASA** için Å2 olarak önerilen değer aralığı: 300-1000. **%Oral Absorpsiyon:** Bu değer %80'den büyük olması oral absorpsiyonun yüksek, %25'den küçük olması ise oral absorpsiyonun düşük olduğunu göstermektedir.

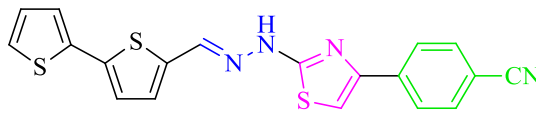
** **Lipinski'nin 5 Kuralı:** Lipinski'nin 5 Kuralını ihlal etme sayısı. Bu kurallar: Molekülün moleküler ağırlığı < 500, QPlogPo/w < 5, Hidrojen bağı donörü atom sayısı ≤ 5, Hidrojen bağı akseptör atom sayısı ≤ 10. Bu kuralları birden fazla ihlal etmeyen bileşikler ilaç adayı olarak düşünülebilir. **Jorgensen'in 3 Kuralı:** Jorgensen'in 3 Kuralını ihlal etme sayısı. Bu kurallar: QPlogS (Tahmini suda çözünürlük) > -5.7, QPPCaco (Tahmini görünür Caco-2 hücre geçirgenliği nm/s olarak) > 22 nm/s, # Primer metabolitler < 7. Bu kuralları daha az ihlal eden bileşikler (tercihen hiç ihlal etmeyen), oral yolla kullanım için daha uygun bileşikler olarak düşünülmektedir (Schrödinger Release 2016-2: QikProp, Schrödinger, New York, ABD).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, on iki adet yeni tiyazolil hidrazon türevi (**2a-1**) sentezlenmiş ve yapıları IR, NMR (^1H ve ^{13}C) ve HRMS yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinom ve CCD-19Lu insan akciğer fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik etkileri incelenmiştir. Seçici antikanser etki gösteren türevlerin apoptoz, kaspaz-3 ve Akt enzimi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

MTT testi sonuçları, triflorometil sübtitüe bileşik **2g** ($\text{IC}_{50}= 3.37\pm 0.15 \mu\text{M}$; $\text{SI}>29.67$), siyano sübtitüe bileşik **2c** ($\text{IC}_{50}= 4.47\pm 0.90 \mu\text{M}$; $\text{SI}>22.37$) ve kloro sübtitüe bileşik **2e**'nin ($\text{IC}_{50}= 5.23\pm 0.45 \mu\text{M}$; $\text{SI}>19.12$) A549 hücrelerine karşı cisplatinden ($\text{IC}_{50}= 6.97\pm 2.61 \mu\text{M}$; $\text{SI}>14.35$) daha etkili ve seçici olduklarını göstermiştir. Akım sitometri analizlerine göre, özellikle **2c** kodlu bileşik A549 hücrelerinde apoptozu (%23.30) cisplatinden daha fazla indüklemiş ve daha fazla kaspaz-3 aktivasyonuna (%19.10) neden olmuştur. Aynı zamanda, bileşik **2c** ($\text{IC}_{50}= 0.46\pm 0.03 \mu\text{M}$) Akt inhibitörü GSK690693 bileşiğinden ($\text{IC}_{50}= 4.97\pm 0.06 \mu\text{M}$) çok daha güçlü Akt inhibitörü etki göstermiştir. Moleküler docking çalışmasına göre, bu bileşik Akt substrat bağlanma bölgesine yüksek affinite göstererek Trp80 ile π - π etkileşimleri göstermiştir. *In silico* ADME verilerine göre, bileşik **2c**'nin iyi bir farmakokinetik profile sahip oral biyoyararlanımı yüksek ilaç adayı bir bileşik olduğu öngörülmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada özellikle **2c** kodlu bileşik (Şekil 6.1) A549 hücre dizisi üzerine Akt inhibisyonu aracılığıyla seçici sitotoksik ve apoptotik etki gösteren bir bileşik olarak ön plana çıkmaktadır. Bu bileşiğin cisplatine kıyasla güçlü sitotoksik ve apoptotik etkiye sahip olması ve GSK690693'e kıyasla güçlü Akt inhibitör aktivite göstermesi nedeniyle ileriki çalışmalarda *in vivo* deney aşamasına geçilmesi planlanmaktadır.



Şekil 6.1. Siyano sübtitüe bileşik **2c**

KAYNAKÇA

- Abdelazeem, A.H., Gouda, A.M., Omar, H.A., Tolba, M.F. (2014). Design, synthesis and biological evaluation of novel diphenylthiazole-based cyclooxygenase inhibitors as potential anticancer agents. *Bioorg. Chem.*, 57, 132-141.
- Akalın Çiftçi, G., Altıntop, M.D., Temel, H.E., Özdemir, A., Kaplancıklı, Z.A. (2017). Cytotoxic, apoptotic and DNA synthesis inhibitory effects of some thiazole derivatives. *Lett. Drug Des. Discov.*, 14, 554-566.
- Altıntop, M.D., Özdemir, A., Ilgın, S., Atlı, Ö. (2014a). Synthesis and biological evaluation of new pyrazole-based thiazolyl hydrazone derivatives as potential anticancer agents. *Lett. Drug Des. Discov.*, 11, 833-839.
- Altıntop, M.D., Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Ilgın, S., Atlı, Ö., Demirci, F., Kaplancıklı, Z.A. (2014b). Synthesis and *in vitro* evaluation of new nitro-substituted thiazolyl hydrazone derivatives as anticandidal and anticancer agents. *Molecules*, 19, 14809-14820.
- Altıntop, M.D., Sever, B., Akalın Çiftçi, G., Özdemir, A. (2018). Design, synthesis, and evaluation of a new series of thiazole-based anticancer agents as potent Akt inhibitors. *Molecules*, 23 (6), 1318.
- Anandan, S.K., Ward, J.S., Brox, R.D., Denny, T., Bray, M.R., Patel, D.V., Xiao, X.Y. (2007). Design and synthesis of thiazole-5-hydroxamic acids as novel histone deacetylase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 5995-5999.
- Ashwell, M.A., Lapierre, J.M., Brassard, C., Bresciano, K., Bull, C., Cornell-Kennon, S., Eathiraj, S., France, D.S., Hall, T., Hill, J., Kelleher, E., Khanapurkar, S., Kizer, D., Koerner, S., Link, J., Liu, Y., Makhija, S., Moussa, M., Namdev, N., Nguyen, K., Nicewonger, R., Palma, R., Szwaya, J., Tandon, M., Uppalapati, U., Vensel, D., Volak, L.P., Volckova, E., Westlund, N., Wu, H., Yang, R.Y., Chan, T.C. (2012). Discovery and optimization of a series of 3-(3-phenyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)pyridin-2-amines: Orally bioavailable, selective, and potent ATP-independent Akt inhibitors. *J. Med. Chem.*, 55, 5291-5310.
- Ayati, A., Emami, S., Asadipour, A., Shafiee, A., Foroumadi, A. (2015). Recent applications of 1,3-thiazole core structure in the identification of new lead compounds and drug discovery. *Eur. J. Med. Chem.*, 97, 699-718.

- Banimustafa, M., Kheirollahi, A., Safavi, M., Ardestani, S.K., Aryapour, H., Foroumadi, A., Emami, S. (2013). Synthesis and biological evaluation of 3-(trimethoxyphenyl)-2(3*H*)-thiazole thiones as combretastatin analogs. *Eur. J. Med. Chem.*, 70, 692-702.
- Borcea, A.-M., Ionuț, I., Crișan, O., Oniga, O. (2021). An overview of the synthesis and antimicrobial, antiprotozoal, and antitumor activity of thiazole and bithiazole derivatives. *Molecules*, 26, 624.
- Bozok Çetintaş, V. ve Eroğlu, Z. (2013). Cisplatin direncinde etkili moleküler mekanizmalar. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.*, 20 (2), 72-79.
- Chang, S., Zhang, Z., Zhuang, X., Luo, J., Cao, X., Li, H., Tu, Z., Lu, X., Ren, X., Ding, K. (2012). New thiazole carboxamides as potent inhibitors of Akt kinases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 1208-1212.
- Chimenti, F., Bizzarri, B., Maccioni, E., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Fioravanti, R., Granese, A., Carradori, S., Tosi, F., Ballario, P., Vernarecci, S., Filetici, P. (2009). A novel histone acetyltransferase inhibitor modulating Gcn5 network: Cyclopentylidene-[4-(4'-chlorophenyl)thiazol-2-yl]hydrazone. *J. Med. Chem.*, 52, 530-536.
- de Siqueira, L.R.P., de Moraes Gomes, P.A.T., de Lima Ferreira, L.P., de Melo Rêgo, M.J.B., Leite, A.C.L. (2019). Multi-target compounds acting in cancer progression: Focus on thiosemicarbazone, thiazole and thiazolidinone analogues. *Eur. J. Med. Chem.*, 170, 237-260.
- Easmon, J., Heinisch, G., Hofmann, J., Langer, T., Grunicke, H.H, Fink, J., Pürstinger, G. (1997). Thiazolyl and benzothiazolyl hydrazones derived from α -(*N*)-acetylpyridines and diazines: Synthesis, antiproliferative activity and CoMFA studies. *Eur. J. Med. Chem.*, 32, 397-408.
- Eicher, T. and Hauptmann, S. (2003). *The chemistry of heterocycles: Structure, reactions, syntheses and applications*. Weinheim: Wiley-VCH.
- Ergüç, A., Altıntop, M.D., Atlı, Ö., Sever, B., İşcan, G., Görmüş, G., Özdemir, A. (2018). Synthesis and biological evaluation of new quinoline-based thiazolyl hydrazone derivatives as potent antifungal and anticancer agents. *Lett. Drug Des. Discov.*, 15, 193-202.

- Galluzzi, L., Vitale, I., Michels, J., Brenner, C., Szabadkai, G., Harel-Bellan, A., Castedo, M., Kroemer, G. (2014). Systems biology of cisplatin resistance: Past, present and future. *Cell Death Dis.*, 5 (5), e1257.
- Geronikaki, A.A., Pitta, E.P. and Liaras, K.S. (2013). Thiazoles and thiazolidinones as antioxidants. *Curr. Med. Chem.*, 20, 4460-4480.
- Gomha, S.M., Ahmed, S.A. and Abdelhamid, A.O. (2015). Synthesis and cytotoxicity evaluation of some novel thiazoles, thiadiazoles, and pyrido[2,3-*d*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-ones incorporating triazole moiety. *Molecules*, 20, 1357-1376.
- Guggilapu, S.D., Guntuku, L., Reddy, T.S., Nagarsenkar, A., Sigalapalli, D.K., Naidu, V.G.M., Bhargava, S.K., Bathini, N.B. (2017). Synthesis of thiazole linked indolyl-3-glyoxylamide derivatives as tubulin polymerization inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 138, 83-95.
- Guo, K., Tang, W., Zhuo, H., Zhao, G. (2019). Recent advance of Akt inhibitors in clinical trials. *ChemistrySelect*, 4, 9040-9044.
- Gupta, R.R., Kumar, M. and Gupta, V. (1999). *Heterocyclic chemistry II: Five-membered heterocycles*. Berlin: Springer.
- Gyoba, J., Shan, S., Roa, W., Bédard, E.L.R. (2016). Diagnosing lung cancers through examination of micro-RNA biomarkers in blood, plasma, serum and sputum: A review and summary of current literature. *Int. J. Mol. Sci.*, 17, 494.
- Hirsch, F.R., Scagliotti, G.V., Mulshine, J.L., Kwon, R., Curran, W.J. Jr, Wu, Y.L., Paz-Ares, L. (2017). Lung cancer: Current therapies and new targeted treatments. *Lancet*, 389 (10066), 299-311.
- Janku, F., Stewart, D.J. and Kurzrock, R. (2010). Targeted therapy in non-small-cell lung cancer--is it becoming a reality? *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 7 (7), 401-414.
- Kaplancıklı, Z.A., Altıntop, M.D., Atli, O., Sever, B., Baysal, M., Temel, H.E., Demirci, F., Ozdemir, A. (2017a). Synthesis and evaluation of a new series of thiazole derivatives as potential antitumor agents and MMP inhibitors. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 17, 674-681.
- Kaplancıklı, Z.A., Sever, B., Altıntop, M.D., Atli, Ö., Baysal, M., Özdemir, A. (2017b). Synthesis and evaluation of new thiazolyl hydrazone derivatives as potential anticancer agents. *Lett. Drug Des. Discov.*, 14, 672-677.

- Khatik, G.L., Datusalia, A.K., Ahsan, W., Kaur, P., Vyas, M., Mittal, A., Nayak, S.K. (2018). A retrospect study on thiazole derivatives as the potential antidiabetic agents in drug discovery and developments. *Curr. Drug Discov. Technol.*, 15(3), 163-177.
- Kopyra, J., Koenig-Lehmann, C., Bald, I., Illenberger, E. (2009). A single slow electron triggers the loss of both chlorine atoms from the anticancer drug cisplatin: implications for chemoradiation therapy. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 48 (42), 7904-7907.
- Krishnaiah, M., Jin, C.H., Sreenu, D., Subrahmanyam, V.B., Rao, K.S., Son, D.H., Park, H.J., Kim, S.W., Sheen, Y.Y., Kim, D.K. (2012). Synthesis and biological evaluation of 2-benzylamino-4(5)-(6-methylpyridin-2-yl)-5(4)-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyridin-6-yl)thiazoles as transforming growth factor- β type 1 receptor kinase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 57, 74-84.
- Kumar, A., Kini, S.G. and Rathi, E. (2021). A recent appraisal of artificial intelligence and *in silico* ADMET prediction in the early stages of drug discovery. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 21 (18), 2788-2800.
- Łączkowski, K.Z., Misiura, K., Świtalska, M., Wietrzyk, J., Baranowska-Łączkowska, A., Fernandez, B., Paneth, A., Plech, T. (2014). Synthesis and *in vitro* antiproliferative activity of thiazole-based nitrogen mustards: The hydrogen bonding interaction between model systems and nucleobases. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, 14, 1271-1281.
- Lee, D.H. (2017). Treatments for EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): The road to a success, paved with failures. *Pharmacol. Ther.*, 174, 1-21.
- Leoni, A., Locatelli, A., Morigi, R., Rambaldi, M. (2014b). Novel thiazole derivatives: a patent review (2008-2012. Part 2). *Expert Opin. Ther. Pat.*, 24 (7), 759-777.
- Leoni, A., Locatelli, A., Morigi, R., Rambaldi, M. (2014a). Novel thiazole derivatives: a patent review (2008–2012; Part 1). *Expert Opin. Ther. Pat.*, 24 (2), 201-216.
- Leroux, A.E., Schulze, J.O. and Biondi, R.M. (2018). AGC kinases, mechanisms of regulation and innovative drug development. *Semin. Cancer Biol.*, 48, 1-17.
- Lescot, E., Jr., Buu-Hoï, Ng. Ph., Xuong, N.D. (1959). Thiophene derivatives. XIV. Some problems of substitution in the 2,2'-bithienyl series. *J. Chem. Soc.*, 3234-3237.

- Li, L., Zhu, T., Gao, Y.F., Zheng, W., Wang, C.J., Xiao, L., Huang, M.S., Yin, J.Y., Zhou H.H., Liu, Z.Q. (2016). Targeting DNA damage response in the radio(chemo)therapy of non-small cell lung cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, 17, 839.
- Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., Feeney, P.J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 46, 3-26.
- Mishra, C.B., Kumari, S., Tiwari, M. (2015). Thiazole: A promising heterocycle for the development of potent CNS active agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 92, 1-34.
- Morigi, R., Locatelli, A., Leoni, A., Rambaldi, M., (2015). Recent patents on thiazole derivatives endowed with antitumor activity. *Recent Pat. Anticancer Drug Discov.*, 10, 280-297.
- Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods*, 65, 55-63.
- Mustachio, L.M. and Roszik, J. (2020). Current targeted therapies for the fight against non-small cell lung cancer. *Pharmaceuticals*, 13 (11), 374.
- Mustafa, S.M., Nair, V.A., Chittoor, J.P., Krishnapillai, S. (2004). Synthesis of 1,2,4-triazoles and thiazoles from thiosemicarbazide and its derivatives. *Mini-Rev. Org. Chem.*, 1, 375-385.
- Narayanan, S., Gupta, P., Nazim, U., Ali, M., Karadkhelkar, N., Ahmad, M., Chen, Z.-S. (2019). Anti-cancer effect of indanone-based thiazolyl hydrazone derivative on colon cancer cell lines. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 110, 21-28.
- Nascimento, A.V., Bousbaa, H., Ferreira, D., Sarmiento, B. (2015). Non-small cell lung carcinoma: an overview on targeted therapy. *Curr. Drug Targets*, 16 (13), 1448-1463.
- Nitulescu, G.M., Margina, D., Juzenas, P., Peng, Q., Olaru, O.T., Saloustros, E., Fenga, C., Spandidos, D.A., Libra, M., Tsatsakis, A.M. (2016). Akt inhibitors in cancer treatment: The long journey from drug discovery to clinical use. *Int. J. Oncol.*, 48, 869-885.
- Olaussen, K.A. and Postel-Vinay, S. (2016). Predictors of chemotherapy efficacy in non-small-cell lung cancer: a challenging landscape. *Ann. Oncol.*, 27 (11), 2004-2016.

- Pabla, N. and Dong, Z. (2008). Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int.*, 73 (9), 994-1007.
- Petrou, A., Fesatidou, M. and Geronikaki, A. (2021). Thiazole ring-A biologically active scaffold. *Molecules*, 26 (11), 3166.
- Popsavin, M., Kojić, V., Spaić, S., Svirčev, M., Bogdanović, G., Jakimov, D., Aleksić, L., Popsavin, V. (2014). 2-Substituted thiazole-4-carboxamide derivatives as tiazofurin mimics: synthesis and in vitro antitumour activity. *Tetrahedron*, 70, 2343-2350.
- Rehan, M., Beg, M.A., Parveen, S., Damanhour, G.A., Zaher, G.F. (2014). Computational insights into the inhibitory mechanism of human AKT1 by an orally active inhibitor, MK-2206. *PLOS ONE*, 9 (10), e109705.
- Romagnoli, R., Baraldi, P.G., Salvador, M.K., Camacho, M.E., Preti, D., Tabrizi, M.A., Bassetto, M., Brancale, A., Hamel, E., Bortolozzi, R., Basso, G., Viola, G. (2012). Synthesis and biological evaluation of 2-substituted-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-5-aryl thiazoles as anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 20 (24), 7083-7094.
- Rouf, A. and Tanyeli, C. (2015). Bioactive thiazole and benzothiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 97, 911-927.
- Roy, N.K., Bordoloi, D., Monisha, J., Padmavathi, G., Kotoky, J., Golla, R., Kunnumakkara, A.B. (2017). Specific targeting of Akt kinase isoforms: Taking the precise path for prevention and treatment of cancer. *Curr. Drug Targets*, 18 (4), 421-435.
- Ruiz-Ceja, K.A. and Chirino, Y.I. (2017). Current FDA-approved treatments for non-small cell lung cancer and potential biomarkers for its detection. *Biomed. Pharmacother.*, 90, 24-37.
- Salehi, M., Amini, M., Ostad, S.N., Riazi, G.H., Assadieskandar, A., Shafiei, B., Shafiee, A. (2013). Synthesis, cytotoxic evaluation and molecular docking study of 2-alkylthio-4-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-5-aryl-thiazoles as tubulin polymerization inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 7648-7654.
- Secci, D., Carradori, S., Bizzarri, B., Bolasco, A., Ballario, P., Patramani, Z., Fracapane, P., Vernarecci, S., Canzonetta, C., Filetici, P. (2014). Synthesis of a novel series of thiazole-based histone acetyltransferase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 1680-1689.

- Sever, B., Altıntop, M.D., Radwan, M.O., Özdemir, A., Otsuka, M., Fujita, M., Ciftci, H.I. (2019). Design, synthesis and biological evaluation of a new series of thiazolyl-pyrazolines as dual EGFR and HER2 inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 182, 111648.
- Shah, Md.S., Rahman, M.M., Islam, Md.D., Al-Macktof, A., Ahmed, J.U., Nishino, H., Haque, Md.A. (2022). Synthesis, antimicrobial and antioxidant evaluation with *in silico* studies of new thiazole Schiff base derivatives. *J. Mol. Struct.*, 1248, 131465.
- Sharma, P.C., Bansal, K.K., Sharma, A., Sharma, D., Deep, A. (2020). Thiazole-containing compounds as therapeutic targets for cancer therapy. *Eur. J. Med. Chem.*, 188, 112016.
- Silva, I.R., Braga, A.V., Gloria, M.B.A., Machado, R.R., César, I.C., Oliveira, R.B. (2020). Preclinical pharmacokinetic study of a new thiazolyl hydrazone derivative with antifungal activity in mice plasma by LC-MS/MS. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 1149, 122180.
- Song, M., Bode, A.M., Dong, Z., Lee, M.H. (2019). AKT as a therapeutic target for cancer. *Cancer Res.*, 79, 1019-1031.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, 71 (3), 209-249.
- Tran Nguyen, M.A., Mungara, A.K., Kim, J.-A., Lee, K.D., Park, S. (2015). Synthesis, anticancer and antioxidant activity of novel carbazole-based thiazole derivatives, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 190, 191-199.
- Turan-Zitouni, G., Chevallet P., Kılıç, F.S., Erol, K. (2000). Synthesis of some thiazolyl-pyrazoline derivatives and preliminary investigation of their hypotensive activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 35, 635-641.
- Veber, D.F., Johnson, S.R., Cheng, H.-Y., Smith, B.R., Ward, K.W., Kopple, K.D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.*, 45, 2615-2623.
- Wang, L., Guo, C., Li, X., Yu, X., Li, X., Xu, K., Jiang, B., Jia, X., Li, C., Shi, D. (2019). Design, synthesis and biological evaluation of bromophenol-thiazolyhydrazone

- hybrids inhibiting the interaction of translation initiation factors eIF4E/eIF4G as multifunctional agents for cancer treatment. *Eur. J. Med. Chem.*, 177, 153-170.
- Wang, Y., Xing, J., Xu, Y., Zhou, N., Peng, J., Xiong, Z., Liu, X., Luo, X., Luo, C., Chen, K., Zheng, M., Jiang, H. (2015). *In silico* ADME/T modelling for rational drug design. *Q. Rev. Biophys.*, 48 (4), 488-515.
- Wood, S.L., Pernemalm, M., Crosbie, P.A., Whetton, A.D. (2015). Molecular histology of lung cancer: From targets to treatments. *Cancer Treat. Rev.*, 41, 361-375.
- Xu, Z., Ba, M., Zhou, H., Cao, Y., Tang, C., Yang, Y., He, R., Liang, Y., Zhang, X., Li, Z., Zhu, L., Guo, Y., Guo, C. (2014). 2,4,5-Trisubstituted thiazole derivatives: a novel and potent class of non-nucleoside inhibitors of wild type and mutant HIV-1 reverse transcriptase. *Eur. J. Med. Chem.*, 85, 27-42.
- Yılmaz, N. (2020). *Yeni triazol ve triazolotiyadiazin türevlerinin sentezi ve biyolojik etki çalışmaları*. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Zhang, Z., Cao, P., Fang, M., Zou, T., Han, J., Duan, Y., Xu, H., Yang, X., Li, Q.S. (2021). Design, synthesis, and SAR study of novel 4,5-dihydropyrazole-thiazole derivatives with anti-inflammatory activities for the treatment of sepsis. *Eur. J. Med. Chem.*, 225, 113743.
- Zeytün, E., Altıntop, M.D., Sever, B., Özdemir, A., Ellakwa, D.E., Ocak, Z., Ciftci, H.I., Otsuka, M., Fujita, M., Radwan, M.O. (2021). A new series of antileukemic agents: Design, synthesis, *in vitro* and *in silico* evaluation of thiazole-based ABL1 kinase inhibitors. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, 21 (9), 1099-1109.
- Zhou, H.-Y., Dong, F.-Q., Du, X.-L., Zhou, Z.-K., Huo, H.-R., Wang, W.-H., Zhan, H.-D., Dai, Y.-F., Meng, J., Sui, Y.-P., Li, J., Sui, F., Zhai, Y.-H. (2016). Antitumor activities of biscoumarin and dihydropyran derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26, 3876-3880.

http-1: https://www.emedicinehealth.com/non-small-cell_lung_cancer/article_em.htm
(Erişim tarihi: 13.12.2021)

http-2: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anie.200903874> (Erişim tarihi: 14.12.2021)

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Gizem BAYTEKİN YURDAER

Yabancı Dil : İngilizce (Orta derecede)

Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

- Lisans: 2013-2018, Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eskişehir.
- Lise: 2009-2013, Eskişehir Ahmet Kanatlı Anadolu Lisesi, Eskişehir.
- İlk ve Orta Öğretim: 2001-2009, Kaymaz İlköğretim Okulu, Sivrihisar / Eskişehir.
- 2018-.. (devam ediyor), Eczacı, Üniversite Eczanesi, Eskişehir.

Bilimsel Faaliyetleri:

Uluslararası sempozyumlarda poster olarak sunulan ve programda yer alan özet metin olarak yayımlanan bildiriler:

- **Baytekin, G.**, Altıntop, M.D., Sever, B., Ozdemir, A. (2017). Design, synthesis and evaluation of new thiazolyl-pyrazoline derivatives as potential anticandidal agents. *2nd International Gazi Pharma Symposium Series (GPSS-2017)*'de sunulan poster. Türkiye: Gazi Üniversitesi.