



**YENİ TİYAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ ve BİYOLOJİK ETKİ
ÇALIŞMALARI**

Ali Ergüç

Yüksek Lisans Tezi

**YENİ TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ
ve BİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMALARI**

Ali Ergüç

Yüksek Lisans Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Eskişehir, Ağustos 2016

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP

JÜRİ ve ENSTİTÜ ONAYI

Ali Ergüç'ün “Yeni Tiyazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Etki Çalışmaları” başlıklı, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı’ndaki Yüksek Lisans tezi, 15.08.2016 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	Doç. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP Anadolu Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Ahmet ÖZDEMİR Anadolu Üniversitesi	
Üye	Yard. Doç. Dr. Kaan KÜÇÜKOĞLU Atatürk Üniversitesi	

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
26.08.2016 tarih ve35..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Dilek AK
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı ve soyadı : Ali ERGÜÇ
Doğum tarihi ve yeri : 28.09.1990, Mersin/Türkiye
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Bekâr
İletişim adresleri
Adres : Mevlana Mah. 1732 Sok. No:32
Daire:2 Bornova/ İZMİR
Telefon numarası (İş) : (232) 373 9173 / 2207
Faks : (232) 373 9173
E-posta : alierg33@gmail.com

Eğitim Durumu

İlkokul/Ortaokul : 100.Yıl İlköğretim Okulu, MERSİN
1997-2004
Lise : Anamur Anadolu Lisesi, MERSİN
2004-2008
Üniversite : Anadolu Üniversitesi, ESKİŞEHİR
2009-2014
Fakülte : Eczacılık Fakültesi

Yabancı Diller

İngilizce : İyi derecede (Okuma, yazma, konuşma)
Almanca : Temel düzeyde (Okuma, yazma, konuşma)
İtalyanca : Temel düzeyde (Okuma, yazma, konuşma)

Mesleki Deneyim

Kurum : İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Birim : Eczacılık Fakültesi
Unvan : Araştırma Görevlisi (2015-.....)

ÖNSÖZ

Antikanser ve antifungal ilaçlarda karşılaşılan problemlerin başında toksisite, düşük etkinlik ve direnç gelişimi gelmektedir. Buna bağlı olarak yeni antikanser ve antifungal etkili bileşiklerin geliştirilmesi üzerine çalışmalar hız kazanmıştır. Antikanser ve antifungal ilaç tasarlama ve geliştirme çalışmalarında kinolin, tiyazol ve hidrazon türevleri önemli bir yer tutmaktadır.

Bu tez çalışmasında, kinolin halkası taşıyan yeni tiyazolil hidrazon türevi bileşikler sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin spektroskopik yöntemlerle yapıları aydınlatılmış, antifungal, antikanser ve genotoksik etkileri araştırılmıştır.

Hazırlamış olduğum bu tezi bilimsel temeller ışığında şekillendiren, anlayışı ve hoşgörüsüyle beni her zaman destekleyen başta tez danışmanım Sayın Hocam Doç. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP'a olmak üzere, Sayın Hocam Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLI'ya, Sayın Hocam Prof. Dr. Ahmet ÖZDEMİR'e, sevgili arkadaşım Araş. Gör. Belgin SEVER'e ve Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma,

Sentezlediğim bileşiklerin antifungal etki testlerini gerçekleştiren Sayın Hocam Doç. Dr. Gökalg İŞCAN'a, sitotoksisite ve genotoksisite testlerini gerçekleştiren Yard. Doç. Dr. Özlem ATLI'ya,

Sentezlediğim bileşiklerin kütle spektroskopisi analizlerini gerçekleştiren Uzm. Serkan LEVENT'e,

Hayatım boyunca hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen aileme,
en içten teşekkürlerimi sunarım.

YENİ TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve BİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMALARI

ÖZET

Medisinal kimyada, antikanser ve antifungal ilaç tasarlama ve geliştirme çalışmalarında yeni tiyazolil hidrazon türevleri önem kazanmıştır.

Bu çalışmada, kinolin halkası taşıyan yeni tiyazolil hidrazon türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, kütle spektrumları ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin antikandidal etkileri disk difüzyon yöntemi ile değerlendirilmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinoma, HepG2 insan hepatosellüler karsinoma, MCF-7 insan meme adenokarsinoma ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast (sağlıklı) hücre dizileri üzerine sitotoksik etkileri MTT yöntemi ile araştırılmıştır.

4-(4-Florofenil)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (**4**), 1 mg/mL konsantrasyonda *Candida albicans* ve *Candida krusei*'ye karşı antifungal etki göstermiştir. Antikandidal etkinliği nedeniyle, **4** no'lu bileşiğe Ames MPF genotoksisite testi uygulanmıştır. MTT ve Ames MPF testlerinde, **4** no'lu bileşiğin sitotoksik ve genotoksik etki göstermediği tespit edilmiştir.

4-(Naftalen-2-il)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (**10**) bileşiğinin A549 ve MCF-7 hücre dizilerine karşı pozitif kontrol olan cisplatinden daha selektif antikanser etki gösterdiği saptanmıştır. Bunun yanı sıra 4-(4-klorofenil)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (**5**) bileşiği HepG2 hücre dizisine karşı cisplatinden daha selektif antikanser etki göstermiştir. Selektivite indekslerinin yüksek olması nedeniyle, bu bileşikler ilerleyen araştırma süreçlerine katılmaya aday bileşikler olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tiyazol, hidrazon, kinolin, antikandidal etki, antikanser etki, genotoksisite

THE SYNTHESIS of NEW THIAZOLE DERIVATIVES and THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY STUDIES

ABSTRACT

In medicinal chemistry, new thiazolyl hydrazone derivatives have gained importance in antifungal and anticancer drug design and development.

In the current study, new thiazolyl hydrazone derivatives bearing quinoline ring were synthesized. The structures of the obtained compounds were elucidated by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, mass spectra and elemental analysis.

The anticandidal effects of the synthesized compounds were evaluated using disc diffusion method. Besides, the cytotoxic effects of these compounds on A549 human lung adenocarcinoma, HepG2 human hepatocellular carcinoma, MCF-7 human breast adenocarcinoma and NIH/3T3 mouse embryonic fibroblast (healthy) cell lines were investigated using MTT assay.

4-(4-Fluorophenyl)-2-(2-((quinolin-4-yl)methylene)hydrazinyl)thiazole (**4**) showed antifungal activity against *Candida albicans* and *Candida krusei* in the concentration of 1 mg/mL. Due to its anticandidal activity, Ames MPF genotoxicity assay was applied to compound **4**. In MTT and Ames MPF tests, it was determined that compound **4** did not show cytotoxic and genotoxic effects.

It was determined that 4-(naphthalen-2-yl)-2-(2-((quinolin-4-yl)methylene)hydrazinyl)thiazole (**10**) showed more selective anticancer activity than positive control cisplatin against A549 and MCF-7 cell lines. Besides, 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-((quinolin-4-yl)methylene)hydrazinyl)thiazole (**5**) exhibited more selective anticancer activity than cisplatin against HepG2 cell line. Due to their high selectivity index, these compounds are considered as candidate compounds to participate in advancing research.

Key Words: Thiazole, hydrazone, quinoline, anticandidal activity, anticancer activity, genotoxicity

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZGEÇMİŞ	i
ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
KAYNAK BİLGİSİ	6
Tiyazol Halka Sistemi ile İlgili Genel Bilgiler	6
Tiyazol Halkasının Genel Sentez Yöntemleri	9
<i>α-Haloketonlardan Tiyazol Sentezi</i>	9
<i>α-Aminonitrillerden Tiyazol Sentezi</i>	9
<i>α-(Açilamino)ketonlardan Tiyazol Sentezi</i>	10
Hidrazon Türevleri ile İlgili Genel Bilgiler	10
Hidrazon Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi	10
Tiyazolil Hidrazon Türevlerinin Antifungal ve Antikanser Etkileri üzerine Çalışmalar	11
GEREÇLER	20
Kullanılan Kimyasal Maddeler	20
Kullanılan Cihazlar	20
YÖNTEMLER	22
Başlangıç ve Sonuç Maddelerinin Genel Sentez Yöntemleri	22
<i>Yöntem A: 4-Kinolinkarboksaldehit tiyosemikarbazonun Genel Sentez Yöntemi</i>	22
<i>Yöntem B: 4-Aril-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (1-10) Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi</i>	22
Elde Edilen Bileşiklerin Analizi	23
<i>Erime Noktası (E.N.) Tayini</i>	23
<i>IR Spektrumlarının Alınması</i>	23
<i>¹H NMR Spektrumlarının Alınması</i>	23

<i>¹³C NMR Spektrumlarının Alınması</i>	23
<i>C, H, N Tayini</i>	23
<i>Kütle Spektrumlarının Alınması</i>	23
<i>Biyolojik Etki Testleri</i>	24
<i>Yöntem C: Antikandidal Etki Testleri</i>	24
<i>Yöntem D: Sitotoksosite Testleri</i>	24
<i>Hücrelere Uygun Besi yerinin Hazırlanması</i>	24
<i>Hücrelerin Çoğaltılması</i>	25
<i>Hücrelerin Plakalara Ekilmesi</i>	25
<i>Hücrelere MTT Sitotoksosite Testinin Uygulanması</i>	25
<i>Yöntem E: Genotoksosite Testi</i>	26
BULGULAR ve TARTIŞMA	27
Sentez Çalışmaları	27
<i>4-Kinolinkarboksaldehit tiyosemikarbazon</i>	27
<i>4-Fenil-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (1)</i>	28
<i>4-(4-Siyanofenil)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (2)</i>	29
<i>4-(4-Nitrofenil)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (3)</i>	30
<i>4-(4-Florofenil)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (4)</i>	31
<i>4-(4-Klorofenil)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (5)</i>	32
<i>4-(4-Bromofenil)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (6)</i>	33
<i>4-(4-Metilfenil)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (7)</i>	34
<i>4-(4-Metoksifenil)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (8)</i>	35
<i>4-(4-Metilsülfonilfenil)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (9)</i>	36
<i>4-(Naftalen-2-il)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (10)</i>	37
Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi	38
<i>4-Kinolinkarboksaldehit tiyosemikarbazonun Elde Edilişi</i>	38
<i>4-Aril-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol Türevlerinin Elde Edilişi</i>	39
Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	40
<i>IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi</i>	40
<i>¹H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi</i>	40
<i>¹³C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi</i>	40
<i>Kütle Spektrumlarının Değerlendirilmesi</i>	40
Antikandidal Etki Testlerinin Sonuçlarının Değerlendirilmesi	41

Antikanser Etki Testlerinin Sonuçlarının Değerlendirilmesi	42
Genotoksisite Testinin Sonuçlarının Değerlendirilmesi	44
SONUÇ ve ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	48
EKLER	56
EK 1. Bileşik 1'e ait IR Spektrumu	56
EK 2. Bileşik 1'e ait ¹ H NMR Spektrumu	57
EK 3. Bileşik 1'e ait ¹³ C NMR Spektrumu	58
EK 4. Bileşik 1'e ait Kütle Spektrumu	59
EK 5. Bileşik 2'ye ait IR Spektrumu	60
EK 6. Bileşik 2'ye ait ¹ H NMR Spektrumu	61
EK 7. Bileşik 2'ye ait ¹³ C NMR Spektrumu	62
EK 8. Bileşik 2'ye ait Kütle Spektrumu	63
EK 9. Bileşik 3'e ait IR Spektrumu	64
EK 10. Bileşik 3'e ait ¹ H NMR Spektrumu	65
EK 11. Bileşik 3'e ait ¹³ C NMR Spektrumu	66
EK 12. Bileşik 3'e ait Kütle Spektrumu	67
EK 13. Bileşik 4'e ait IR Spektrumu	68
EK 14. Bileşik 4'e ait ¹ H NMR Spektrumu	69
EK 15. Bileşik 4'e ait ¹³ C NMR Spektrumu	70
EK 16. Bileşik 4'e ait Kütle Spektrumu	71
EK 17. Bileşik 5'e ait IR Spektrumu	72
EK 18. Bileşik 5'e ait ¹ H NMR Spektrumu	73
EK 19. Bileşik 5'e ait ¹³ C NMR Spektrumu	74
EK 20. Bileşik 5'e ait Kütle Spektrumu	75
EK 21. Bileşik 6'ya ait IR Spektrumu	76
EK 22. Bileşik 6'ya ait ¹ H NMR Spektrumu	77
EK 23. Bileşik 6'ya ait ¹³ C NMR Spektrumu	78
EK 24. Bileşik 6'ya ait Kütle Spektrumu	79
EK 25. Bileşik 7'ye ait IR Spektrumu	80
EK 26. Bileşik 7'ye ait ¹ H NMR Spektrumu	81
EK 27. Bileşik 7'ye ait ¹³ C NMR Spektrumu	82
EK 28. Bileşik 7'ye ait Kütle Spektrumu	83
EK 29. Bileşik 8'e ait IR Spektrumu	84

EK 30. Bileşik 8 'e ait ^1H NMR Spektrumu	85
EK 31. Bileşik 8 'e ait ^{13}C NMR Spektrumu	86
EK 32. Bileşik 8 'e ait Kütle Spektrumu	87
EK 33. Bileşik 9 'a ait IR Spektrumu	88
EK 34. Bileşik 9 'a ait ^1H NMR Spektrumu	89
EK 35. Bileşik 9 'a ait ^{13}C NMR Spektrumu	90
EK 36. Bileşik 9 'a ait Kütle Spektrumu	91
EK 37. Bileşik 10 'a ait IR Spektrumu	92
EK 38. Bileşik 10 'a ait ^1H NMR Spektrumu	93
EK 39. Bileşik 10 'a ait ^{13}C NMR Spektrumu	94
EK 40. Bileşik 10 'a ait Kütle Spektrumu	95



ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE NO ve ADI	SAYFA
Çizelge 1 Sonuç Bileşikleri	5
Çizelge 2 Patojen <i>Candida</i> suşları	24
Çizelge 3 Bileşik 4 ve Standart Antifungal Maddelerin Oluşturduğu İnhibisyon Zonu Çapları (mm)	41
Çizelge 4 Bileşiklerin A549, HepG2, MCF-7 ve NIH/3T3 Hücre Dizilerine karşı Sitotoksik Etkileri	43
Çizelge 5 Bileşiklere ait Sİ Değerleri	44
Çizelge 6 Bileşik 4'e ait Ames Genotoksisite Testi Sonuçları	46



ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ADI	SAYFA
Şekil 1 Tiyazol Halka Yapısı Taşıyan Antifungal Etkili Ajanlar	2
Şekil 2 Antikanser Etkili Tiyazol Türevleri	3
Şekil 3 İzoniazit	3
Şekil 4 Antikanser Etkili Kinolin Türevleri	4
Şekil 5 Tiyazol Halkası ve Redüklenmiş Formları	6
Şekil 6 Tiyamin	6
Şekil 7 Tiyazol Halka Yapısı Taşıyan Bazı İlaçlar	7
Şekil 8 Hantzsch Tiyazol Sentezi	9
Şekil 9 α -Haloketonların Tiyozamitler ile Reaksiyonu	9
Şekil 10 Cook-Heilbron Tiyazol Sentezi	9
Şekil 11 Gabriel Sentezi	10
Şekil 12 Nifuroksazit	10
Şekil 13 Hidrazon Sentezi	11
Şekil 14 Piridin Halkası Taşıyan Tiyazolil hidrazon Türevleri	11
Şekil 15 3-Süstitüe siklobütan Halkası Taşıyan Tiyazolil hidrazon Türevleri	12
Şekil 16 <i>N</i> -(1-Benzil-2-feniletilden/1-fenilbutilden)- <i>N'</i> -[4-ariltiyazol-2-il]hidrazonlar	12
Şekil 17 2,4-Disüstitüe tiyazol Halkası Taşıyan Schiff Bazları	13
Şekil 18 [4-(4'-Süstitüe-fenil)tiyazol-2-il]hidrazin Türevleri	13
Şekil 19 Ravukonazol Analöü Tiyazol Halkası Taşıyan Triazol Türevleri	14
Şekil 20 Pirazol Halkası Taşıyan Tiyazolil hidrazon Türevleri	14
Şekil 21 Nitro Süstitüe Tiyazolil hidrazon Türevleri	15
Şekil 22 Tiyazol Türevi Nitrojen Mustardlar	16
Şekil 23 1-Kloro-4-(3,4-diklorofenil)-3,4-dihidronaftalen Halkası Taşıyan Tiyazol Türevleri	17
Şekil 24 CPTH2 ve BF1	18
Şekil 25 Karbazol Halkası Taşıyan Tiyazol Türevleri	18
Şekil 26 Triazol Halkası Taşıyan Tiyazol Türevleri	19
Şekil 27 4-Kinolinkarboksaldehit tiyosemikarbazonun Sentezi	22

Şekil 28	4-Aril-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (1-10) Türevlerinin Sentezi	22
Şekil 29	4-Kinolinkarboksaldehit tiyosemikarbazonun Elde Edilişi için Önerilen Mekanizma	38
Şekil 30	Sonuç Bileşiklerinin Elde Edilişi için Önerilen Mekanizma	39
Şekil 31	Bileşik 4 (12 mm) ve ketokonazolün (39 mm) <i>C. albicans</i> (ATCC 90028) üzerinde oluşturduğu inhibisyon zonları	42
Şekil 32	Bileşik 4 (13 mm) ve ketokonazolün (25 mm) <i>C. krusei</i> (ATCC 6258) üzerinde oluşturduğu inhibisyon zonları	42
Şekil 33	Bileşik 4'e ait Ames Testi Grafikleri	46



SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

A549	: Human Lung Adenocarcinoma Cell Line (İnsan Akciğer Adenokarsinoma Hücre Dizisi)
Ames MPF	: Ames Microplate Format
ATCC	: American Type Culture Collection (Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu)
ATP	: Adenozin trifosfat
BALB/3T3	: Normal Mouse Fibroblast Cell Line (Normal Fare Fibroblast Hücre Dizisi)
BE	: Neuroblastoma Cell Line (Nöroblastoma Hücre Dizisi)
BHT	: Butilhidroksitoluen
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü)
DMEM	: Dulbecco's Modified Eagle's Medium
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DMSO- <i>d</i> ₆	: Dimetil sülfoksit- <i>d</i> ₆
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EMEM	: Eagle's Minimum Essential Medium
E.N.	: Erime Noktası
ESI	: Electrospray Ionization (Elektrosprey İyonlaştırma)
ESOGÜ	: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
FBS	: Fetal Bovine Serum
GM	: Growth Medium (Büyüme Medyumu)
HAT	: Histon asetiltransferaz
HCT116	: Human Colon Carcinoma Cell Line (İnsan Kolon Karsinoma Hücre Dizisi)
HeLa	: Human Cervical Adenocarcinoma Cell Line (İnsan Servikal Adenokarsinoma Hücre Dizisi)
HepG2	: Human Hepatocellular Carcinoma Cell Line (İnsan Hepatosellüler Karsinoma Hücre Dizisi)
HT-29	: Human Colon Cancer Cell Line (İnsan Kolon Kanser Hücre Dizisi)
hTopoII	: Human topoisomerase II (İnsan topoizomeraz II)

IC ₅₀	: Inhibitory Concentration (50%) (İnhibe Edici Konsantrasyon (%50))
IR	: Infrared (Kızılötesi)
<i>m/z</i>	: Kütle/yük
MCF-7	: Human Breast Adenocarcinoma Cell Line (İnsan Meme Adenokarsinoma Hücre Dizisi)
mM	: Milimolar
MS	: Mass spectrometry (Kütle spektrometrisi)
MTT	: 3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
MV4-11	: Biphenotypic B Myelomonocytic Leukemia Cell Line (Bifenotipik B Miyelomonositik Lösemi Hücre Dizisi)
NIH/3T3	: Mouse Embryonic Fibroblast Cell Line (Fare Embriyonik Fibroblast Hücre Dizisi)
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
OD	: Optik Dansisite
RPMI	: Roswell Park Memorial Institute
SI	: Selectivity Index (Selektivite İndeksi)
TMS	: Tetrametilsilan
U87	: Human Glioblastoma Cell Line (İnsan Glioblastoma Hücre Dizisi)

GİRİŞ ve AMAC

Kanser, dünya genelinde en hızlı yayılan hastalıktır. Günümüzde, her yıl 7 milyon insan kanserden ölmektedir ve 25 milyona yakın insan kanser teşhisi ile yaşamaktadır. Gelişmiş ülkelerde en önemli ölüm nedeni olarak gösterilen kanser, gelişmekte olan ülkelerde kalp hastalıklarından sonra ikinci sıradaki ölüm sebebidir. Genel nüfusun yaş ortalamasının artışı ile birlikte kanserin yarattığı sıkıntının boyutları da artmaktadır. Kadın ve erkek popülasyonların yaş ortalaması 1970 yılında sırasıyla 56.4 ve 61.2 iken, 2010 yılında sırasıyla 67.5 ve 73.3 olarak bulunmuştur. Kanser riski 55 yaşından sonra gelişmiş ülkelerde %78 oranında artarken, gelişmekte olan ülkelerde %58 oranında artmıştır. Araştırmacılar, 2030 yılında yeni kanser teşhislerinin sayısının 21 milyon civarında olacağını, her yıl 17 milyon hastanın kanser nedeniyle öleceğini ve 75 milyon hastanın kanser teşhisi ile yaşayacağını öngörmektedir (Popat ve ark., 2013; Rebucci ve Michiels, 2013).

2016 yılı Amerikan Kanser Birliği'nin hazırladığı rapora göre, kadınlarda en sık teşhis edilen kanser tipleri sırasıyla meme (%29), akciğer (%13) ve kolorektal (%8) kanserleridir. Erkeklerde ise bu durumu sırasıyla prostat (%21), akciğer (%14) ve kolorektal (%8) kanser tipleri izlemektedir. Bununla birlikte kanser ile ilişkili ölümler incelendiğinde, hem erkeklerde hem de kadınlarda akciğer kanseri ilk sırada (sırasıyla %27 ve %26) yer almaktadır (American Cancer Society, 2016).

Son yıllarda, hepatosellüler karsinomanın görülme sıklığı da (%2.7) artmaktadır. Hepatosellüler karsinoma dünyada en sık görülen kanserler arasında 5. sırada, kansere bağlı ölümlerde ise 3. sırada yer almaktadır (Attwa ve El-Etreby, 2015).

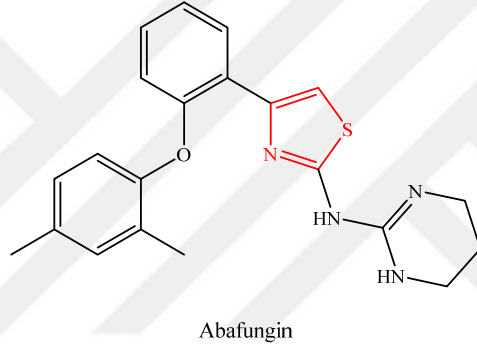
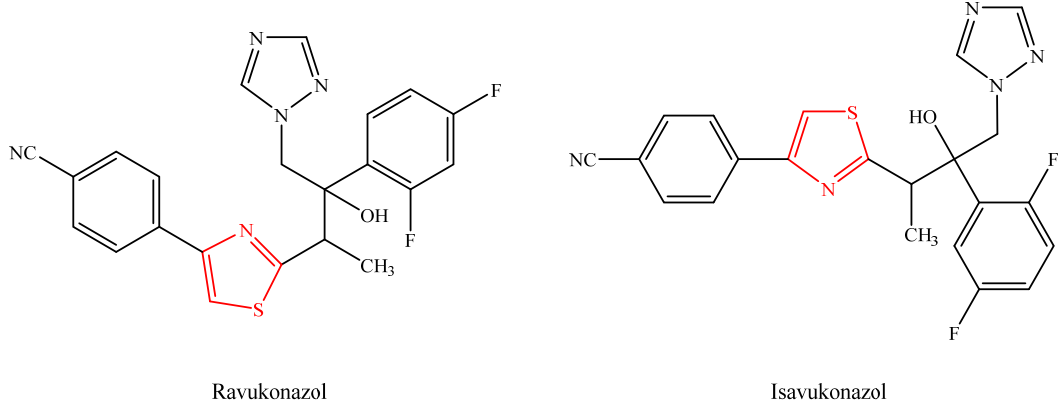
Son yirmi yılda, immün sistemi baskılanmış hastaların sayısının artması nedeniyle sıklıkla hastane kökenli olarak gelişen invaziv fungal enfeksiyonların görülme sıklığında da artış meydana gelmiştir. Yüksek morbidite ve mortalite oranı ile karakterize bu enfeksiyonların %80'i *Candida* türü mantarlara bağlıdır. Bu enfeksiyonların %50'sinden fazlası *Candida albicans* ile, geri kalanı *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii* ve diğer *Candida* türleri ile oluşur (Dalgıç ve İnce, 2005; Sancak, 2007; Küçüköğlü, 2008; Altıntop, 2009).

Günümüzde fungal enfeksiyonların tedavisi halen büyük bir sorun oluşturmaktadır. Bu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçlar oldukça sınırlı sayıdadır. Bunun nedeni ökaryotik yapıdaki bu mikroorganizmalara etkili, ama insan hücresi üzerine toksik etki göstermeyen seçici bileşiklerin bulunmasının zor olmasıdır (Dalgıç ve İnce, 2005).

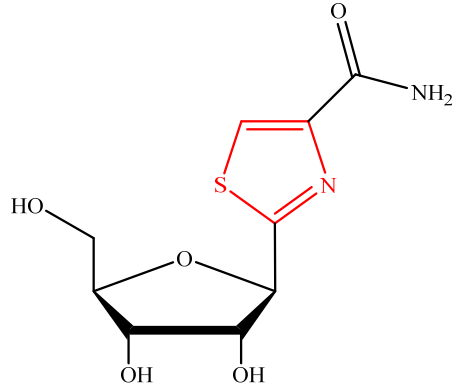
Antifungal ve antikanser ilaçların kullanımı toksisite, düşük etkinlik ve ilaç direnci nedeniyle oldukça kısıtlıdır. Bu nedenle son yıllarda medisinal kimya alanında, kullanımda olan kemoterapötik ilaçlardan daha etkili, daha az toksik ve yan etkileri en aza indirilmiş yeni kemoterapötik ilaç tasarlama ve geliştirme çalışmaları önem kazanmıştır (Shapiro ve ark., 2011; Kathiravan ve ark., 2012; Pfaller, 2012; Rebucci ve Michiels, 2013; Foo ve Michor, 2014).

Literatürde tiazol halkası taşıyan bileşiklerin antifungal ve antikanser etkileri üzerine çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Antifungal etkili isavukonazol (Pettit ve ark., 2015), ravukonazol (Pasqualotto ve ark., 2010) ve abafungin (**Şekil 1**); antikanser etkili bleomisin, tiazofurin (Popsavin ve ark., 2014) ve dasatinib

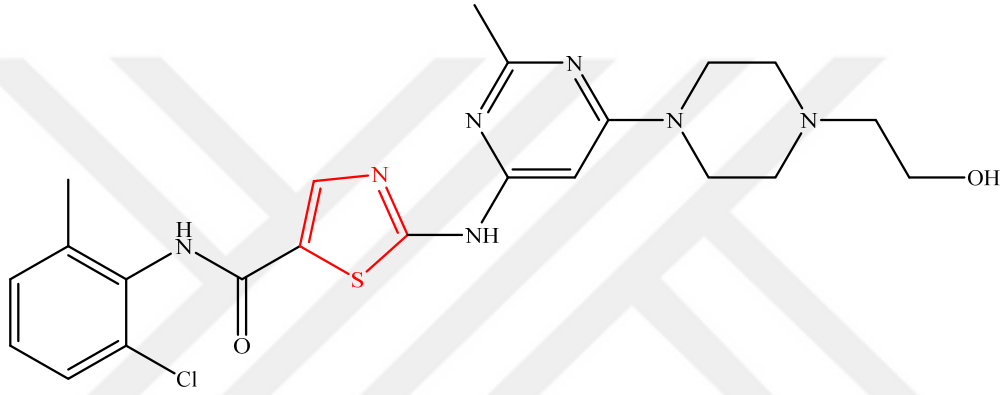
(Abruzzese ve ark., 2014) (**Şekil 2**) tiyazol halkası taşımaktadırlar (Kashyap ve ark., 2012; Leoni ve ark., 2014; Ayati ve ark., 2015; Rouf ve Tanyeli, 2015; Das ve ark., 2016).



Şekil 1. Tiyazol Halka Yapısı Taşıyan Antifungal Etkili Ajanlar



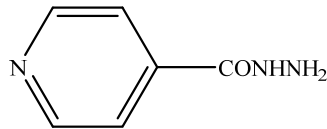
Tiazofurin



Dasatinib

Şekil 2. Antikanser Etkili Tiyazol Türevleri

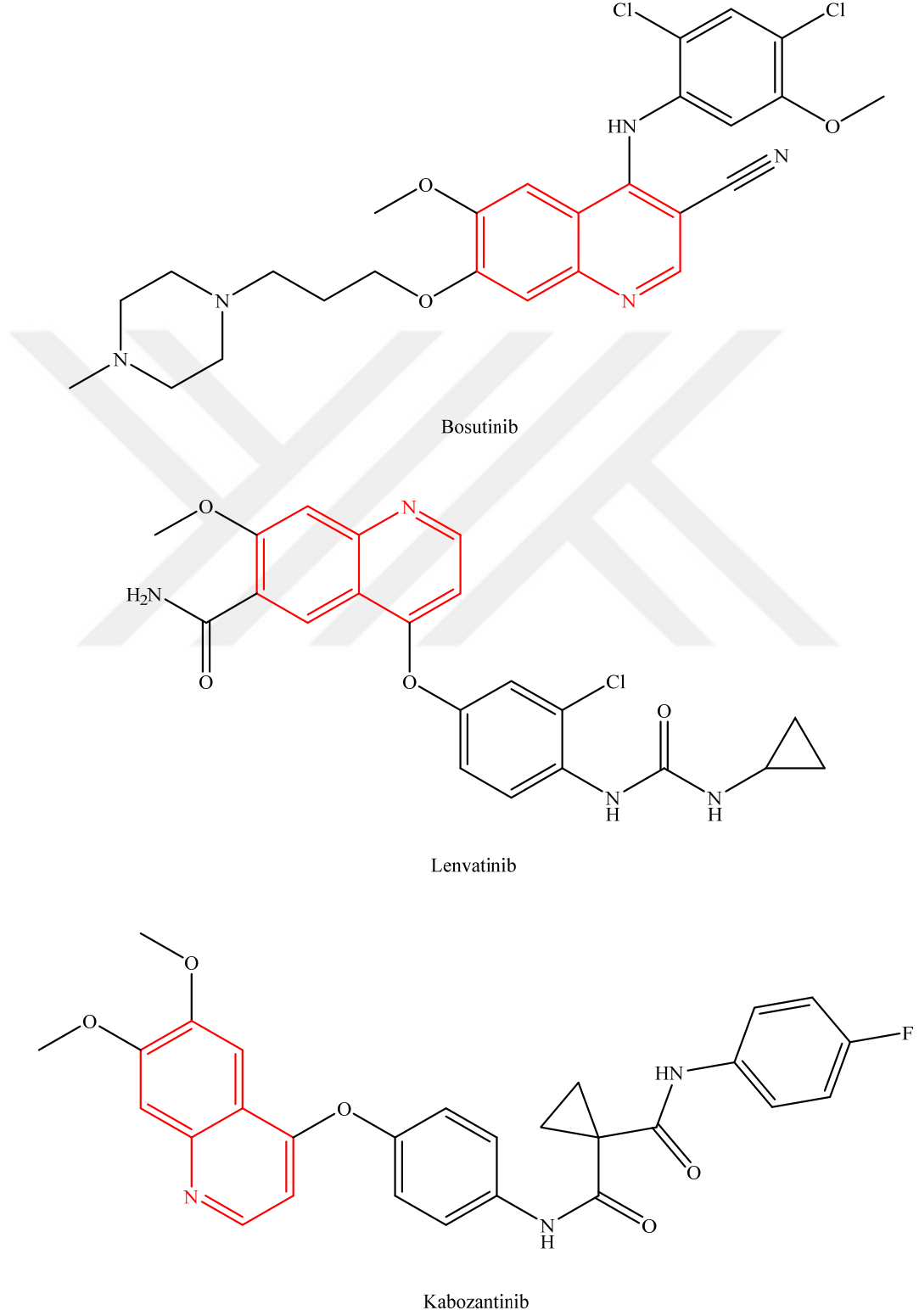
Tiyazol türevlerinin yanı sıra, hidrazit-hidrazon yapısı taşıyan bileşikler mikrobiyal enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır (Rollas ve Küçükgül, 2007; Narang ve ark., 2012; Kumar ve Narasimhan, 2013). 1950'li yıllarda izoniazit adlı ilacın antitüberküloz etkisinin bulunması ile birlikte (Judge ve ark., 2012), hidrazit-hidrazon türevi bileşiklerin başta antimikobakteriyel olmak üzere antimikrobiyal etkileri üzerine yapılan çalışmalar artmıştır (Şekil 3). Son yıllarda, araştırmacılar hidrazon türevi bileşiklerin antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra antikanser aktiviteleri üzerine de birçok çalışma gerçekleştirmişlerdir (Kumar ve Narasimhan, 2013).



Şekil 3. İzoniazit

Bu çalışmada, yan zincirde heteroaromatik halka olarak antifungal ve antikanser etkileri destekleyen kinolin halkası tercih edilmiştir. Kinolin halkasının birçok hastalığın tedavisinde önemli bir yere sahip olması, medisinal kimyacıları kinolin halkası taşıyan yeni kemoterapötik bileşiklerin keşfine yöneltmiştir. Antikanser

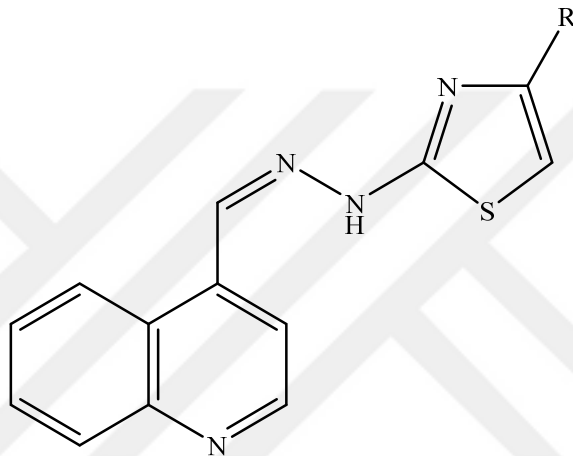
etkili bosutinib, lenvatinib ve kabozantinib gibi birçok önemli ilacın yapısında kinolin halkası bulunmaktadır (Musiol ve ark, 2010; Afzal ve ark, 2015; Bhadury ve Pang, 2015; Gopaul ve ark., 2015) (Şekil 4).



Şekil 4. Antikanser Etkili Kinolin Türevleri

Literatür bilgileri ışığında, bu çalışmada kinolin halkası taşıyan yeni tiyazolil hidrazon türevlerinin sentezlenmesi ve sentezlenen bileşiklerin antikandidal ve antikanser etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla 4-aril-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol türevleri sentezlenmiştir (**Çizelge 1**). Elde edilen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmış ve bu bileşiklerin antikandidal etkileri disk difüzyon yöntemi ile değerlendirilmiştir. En etkili antikandidal bileşiğin genotoksik etkisi de Ames MPF genotoksisite testi ile araştırılmıştır. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinoma, HepG2 insan hepatosellüler karsinoma, MCF-7 insan meme adenokarsinoma ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast (sağlıklı) hücre dizilerine karşı sitotoksik etkileri MTT yöntemi ile değerlendirilmiştir.

Çizelge 1. Sonuç Bileşikleri



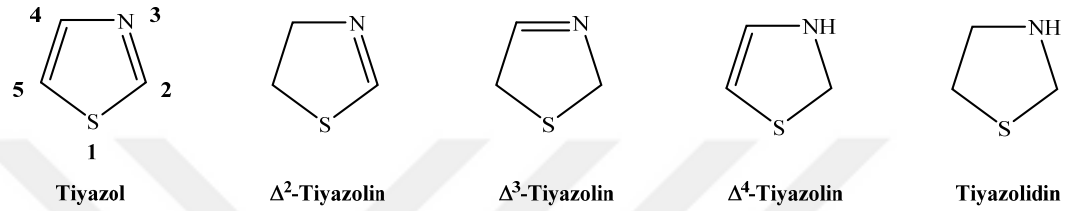
Bileşik	R
1	Fenil
2	4-Siyanofenil
3	4-Nitrofenil
4	4-Florofenil
5	4-Klorofenil
6	4-Bromofenil
7	4-Metilfenil
8	4-Metoksifenil
9	4-(Metilsülfol)fenil
10	Naftalen-2-il

KAYNAK BİLGİSİ

Tiyazol Halka Sistemi ile İlgili Genel Bilgiler

Tiyazol, birinci konumunda kükürt ve üçüncü konumunda azot atomu içeren beş üyeli heterosiklik bileşiktir (Gupta ve ark., 1999). Tiyazol halka sistemi üzerine çalışmalar 19. yüzyılın sonuna doğru başlamıştır (Hantzsch ve Weber, 1887; Mustafa ve ark., 2004; Siddiqui ve ark., 2009).

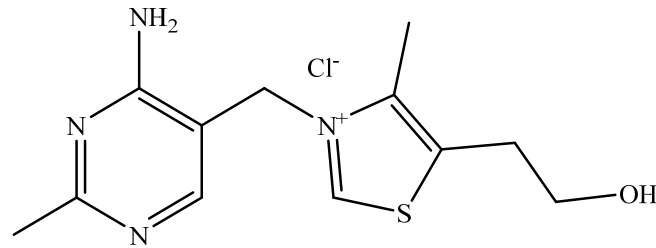
Tiyazol halkası, ilk defa Hantzsch ve Weber (1887) tarafından ‘tiyofen serilerinin piridini’ olarak tanımlanmıştır. Doğru numaralandırılması ‘Ring Index’ tarafından önerildiği gibidir ve tiyazol halkasının redüklenmiş formlarında çift bağın yeri Δ^2 , Δ^3 ve Δ^4 şeklinde belirtilmektedir (**Şekil 5**) (Mustafa ve ark., 2004).



Şekil 5. Tiyazol Halkası ve Redüklenmiş Formları

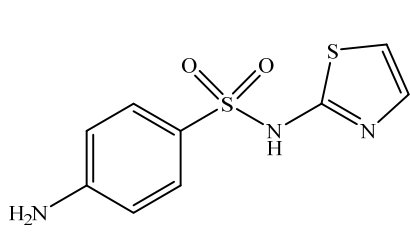
Literatürde tiyazol halka sisteminin kimyası ve biyolojik aktivitesi üzerine çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Kashyap ve ark., 2012; Leoni ve ark., 2014; Ayati ve ark., 2015; Rouf ve Tanyeli, 2015; Das ve ark., 2016).

Tiyazol halkası, biyolojik olarak aktif birçok doğal bileşiğin yapısında bulunmaktadır. Bu doğal bileşiklerin başında suda çözünen bir vitamin olan tiyamin (B₁ vitamini) gelmektedir (**Şekil 6**).

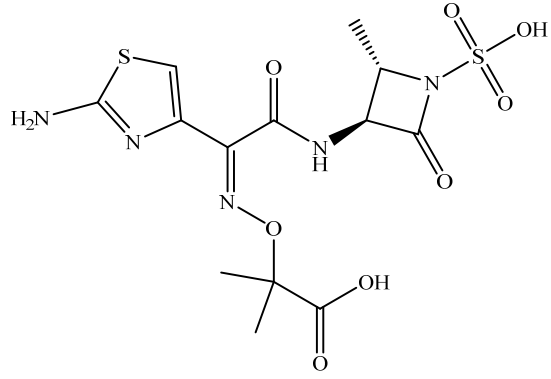


Şekil 6. Tiyamin

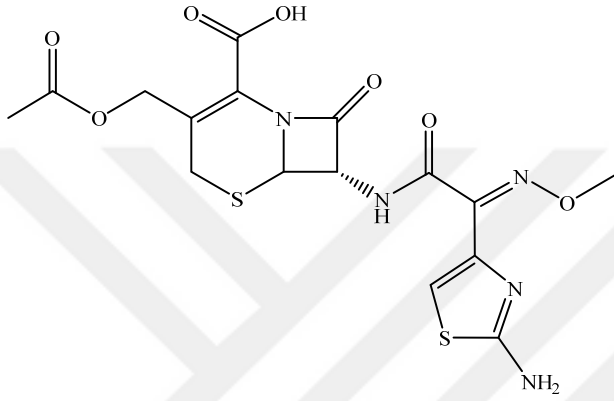
Günümüzde klinik kullanımda olan ve çeşitli amaçlarla kullanılan birçok ilacın yapısında da tiyazol halkası bulunmaktadır. Antibakteriyel etkili sülfatiazol; β -laktam antibiyotikler aztreonam, sefotaksim, sefodizim, seftriakson; antifungal etkili isavukonazol, ravukonazol, abafungin; antikanser etkili bleomisin, tiazofurin ve dasatinib; antiretroviral etkili ritonavir; nonsteroidal antiinflamatuvar meloksikam; histamin H₂-reseptör blokörü antiülser etkili nizatidin ve famotidin tiyazol halkası taşımaktadırlar (**Şekil 7**) (Kashyap ve ark., 2012; Leoni ve ark., 2014; Ayati ve ark., 2015; Rouf ve Tanyeli, 2015).



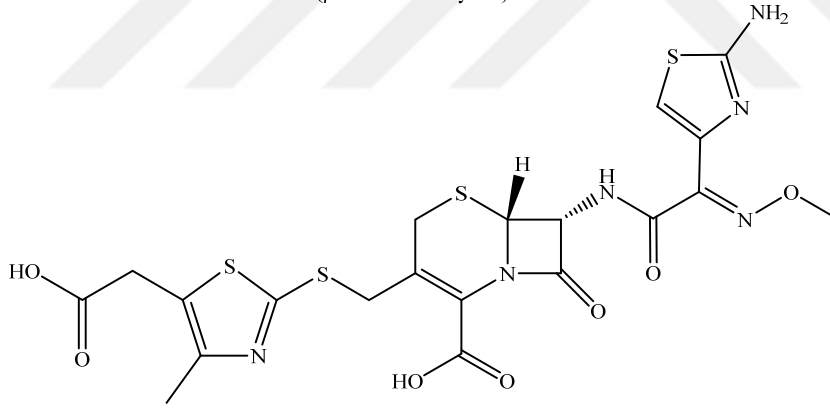
Sülfafiyazol (Antibakteriyel)



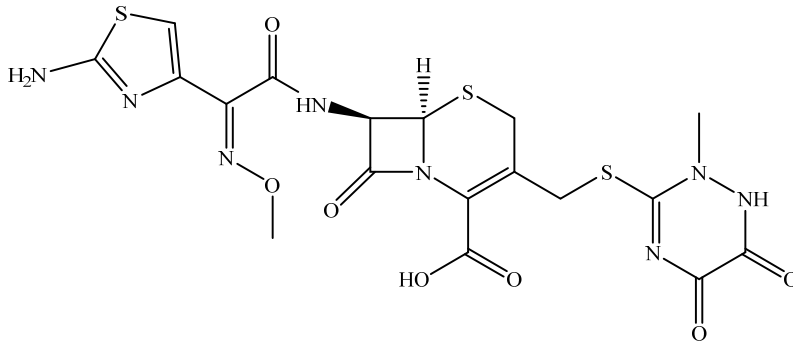
Aztreonam (β-Laktam antibiyotik)



Sefotaksim (β-Laktam antibiyotik)

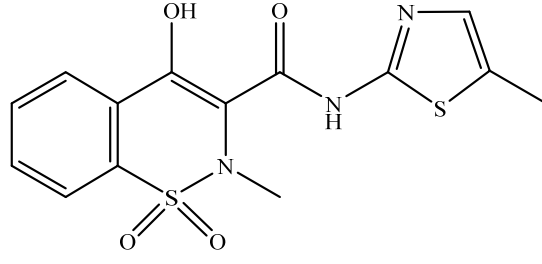


Sefodizim (β-Laktam antibiyotik)

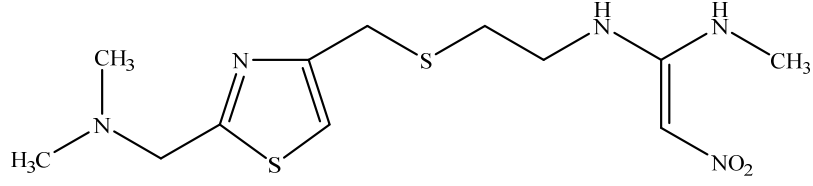


Seftriakson (β-Laktam antibiyotik)

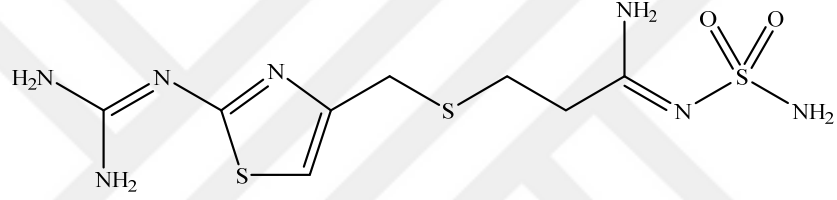
Şekil 7. Tiyazol Halka Yapısı Taşıyan Bazı İlaçlar



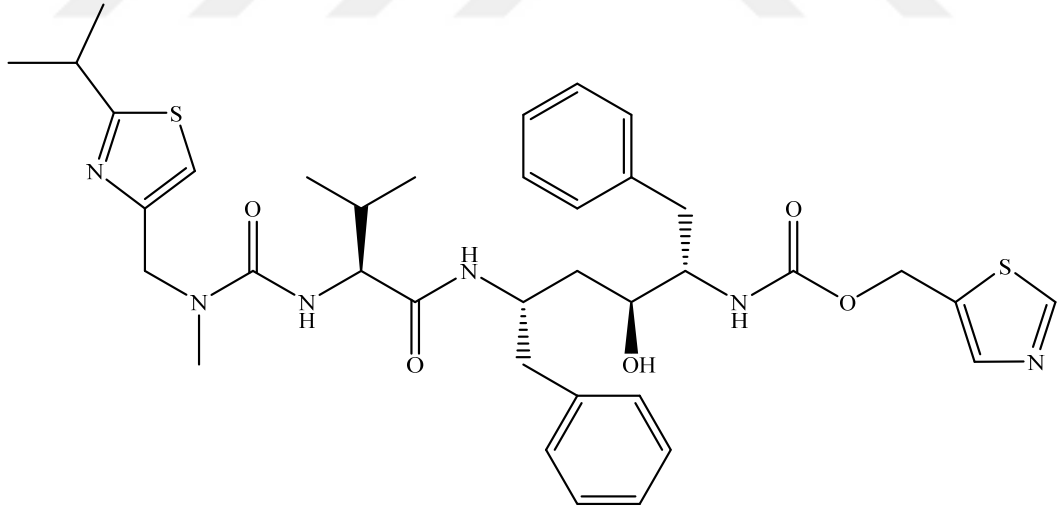
Meloksikam (NSAI)



Nizatidin (Histamin H₂-reseptör blokörü)



Famotidin (Histamin H₂-reseptör blokörü)



Ritonavir (Antiretroviral)

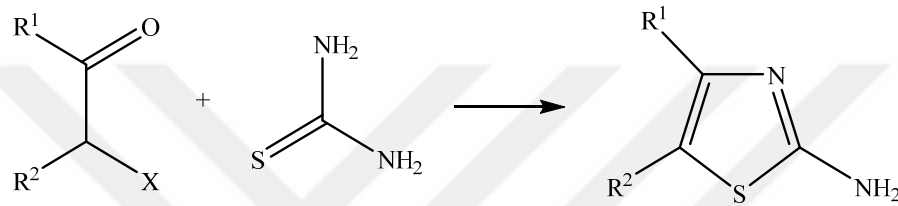
Şekil 7. (Devam) Tiyazol Halka Yapısı Taşıyan Bazı İlaçlar

Tiyazol halka sistemi için antimikrobiyal (Ozadali ve ark., 2014; Qin ve ark., 2014), antiviral (Xu ve ark., 2014), antiprotozoal (Makam ve ark., 2014), antikanser (Popsavin ve ark., 2016), antioksidan (Geronikaki ve ark., 2013), antikonvülzan (Mishra ve ark., 2015), antidiyabetik (Xu ve ark., 2012), antihipertansif (Turan-Zitouni ve ark., 2000), antikolinesteraz (Turan-Zitouni ve ark., 2013; Rahim ve ark., 2015), analjezik ve antienflamatuvar (El-Achkar ve ark., 2015) aktiviteler bildirilmiştir.

Tiyazol Halkasının Genel Sentez Yöntemleri

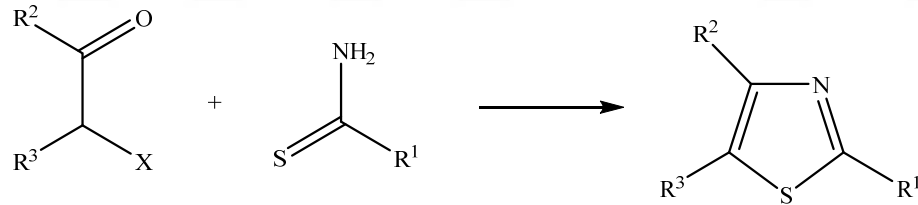
α -Haloketonlardan Tiyazol Sentezi

1887 yılında yapılan bir çalışma, α -haloketonların tiyoüre ile reaksiyonu sonucu yüksek verimde 2-aminotiyazol türevlerinin oluştuğunu bildirmiştir (**Şekil 8**) (Eicher ve Hauptmann, 2003; Mustafa ve ark., 2004).



Şekil 8. Hantzsch Tiyazol Sentezi

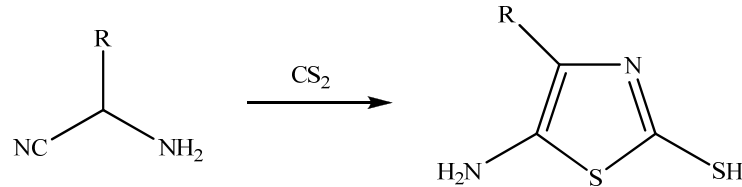
α -Haloketonlar ile tiyoüre türevlerinin kullanıldığı Hantzsch tiyazol sentezi, günümüzde hala önemini korumaktadır (Mustafa ve ark., 2004). Bununla birlikte, α -haloketonların tiyoamidler ile reaksiyonu sonucu da tiyazol türevleri elde edilmektedir (**Şekil 9**).



Şekil 9. α -Haloketonların Tiyoamidler ile Reaksiyonu

α -Aminonitrillerden Tiyazol Sentezi

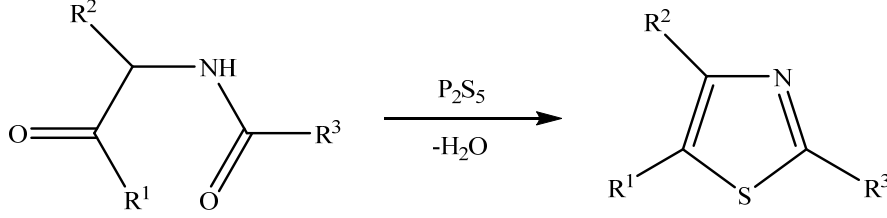
Cook-Heilbron tiyazol sentezinde, α -aminonitrillerin karbon disülfür, karbonil sülfür, izotiyosiyanatlar, ditiyokarboksilli asitlerin tuzları veya esterleri ile reaksiyonu sonucu 5-aminotiyazoller oluşmaktadır (**Şekil 10**) (Eicher ve Hauptmann, 2003).



Şekil 10. Cook-Heilbron Tiyazol Sentezi

α -(Açilamino)ketonlardan Tiyazol Sentezi

Gabriel sentezinde, α -(açilamino)ketonların fosfor pentasülfür ile reaksiyonu sonucu tiyazol türevleri elde edilmektedir (**Şekil 11**) (Gupta ve ark., 1999).



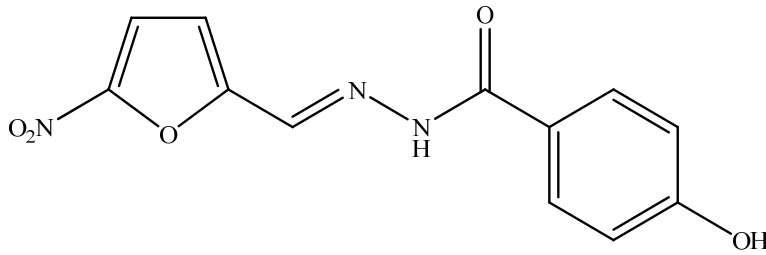
Şekil 11. Gabriel Sentezi

Hidrazon Türevleri ile İlgili Genel Bilgiler

Literatürde hidrazon türevi bileşiklerin biyolojik aktiviteleri üzerine çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu konuyla ilgili Rollas ve Küçükgüzel (2007) tarafından bir derleme yayınlanmıştır. Narang ve arkadaşları (2012), hidrazit-hidrazon türevlerinin biyolojik etkileri ve kimyasal sentezi, Kumar ve Narasimhan (2013) ise hidrazit-hidrazon türevlerinin antimikrobiyal ve antikanser etkileri üzerine derleme yayınlamışlardır.

Hidrazonlar için antimikrobiyal (Gürsoy ve ark., 1997; Küçükgüzel ve ark., 1999; Rollas ve ark., 2002; Vicini ve ark., 2002; Cacic ve ark., 2006; Masunari ve Tavares, 2007; Kaplancikli ve ark., 2008; Önkol ve ark., 2008; Gurkok ve ark., 2009; Kumar ve ark., 2009; Altıntop ve ark., 2012), antiviral (Vicini ve ark., 2009), antimalaryal (Gemma ve ark., 2006), antikonvülzan (Ragavendran, 2007), antidepresan (Ergenç ve ark., 1998; Can ve ark., 2012), antikanser (Terzioğlu ve Gürsoy, 2003; Xia ve ark., 2008; Altıntop ve ark., 2012), analjezik ve antienflamatuvar (Todeschini ve ark., 1998; Fraga ve Barreiro, 2006; Salgın-Gökşen ve ark., 2007) aktiviteler bildirilmiştir.

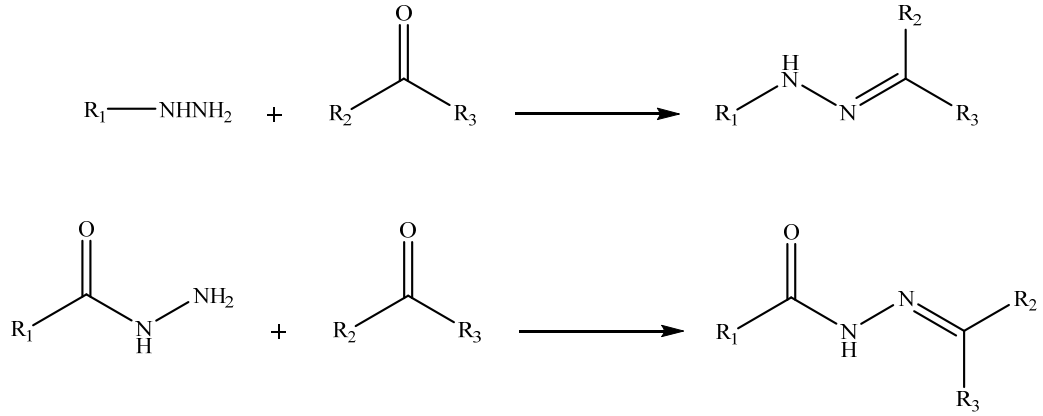
Nitrofuran türevi bağırsak antiseptiği olan nifuroksazit de yapısında hidrazon grubu taşımaktadır (**Şekil 12**) (Masunari ve Tavares, 2007; Kayaalp, 2009).



Şekil 12. Nifuroksazit

Hidrazon Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi

Hidrazonlar, sübtitüe hidrazin/hidrazitlerin aldehit veya ketonlarla etanol, butanol, glasiyel asetik asit, etanol-glasiyel asetik asit gibi çözücüler içinde ısıtılması sonucu elde edilmektedir (**Şekil 13**) (Yale ve ark., 1953; Rollas ve Küçükgüzel, 2007).



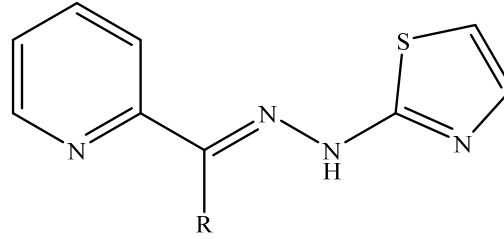
R₁, R₂, R₃= H, alkil, aril, heteroaril

Şekil 13. Hidrazon Sentezi

Tiyazolil Hidrazon Türevlerinin Antifungal ve Antikanser Etkileri üzerine Çalışmalar

Literatürde tiyazolil hidrazon türevi bileşiklerin antifungal ve antikanser etkileri üzerine yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

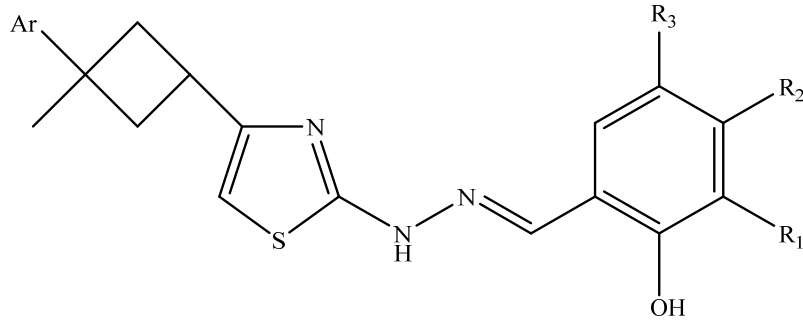
Easmon ve arkadaşları (1997), tiyazolil ve benzotiyazolil hidrazon türevlerini elde etmişler ve bu bileşiklerin antiproliferatif etkilerini değerlendirmişlerdir. Yapılan etki çalışmalarında, test edilen bileşikler özellikle Burkitt lenfoma hücrelerine karşı iyi antiproliferatif etki göstermişlerdir. Bu seride, bazı bileşiklerin hidroksiüreden 13-900 kat daha etkili oldukları ve hidroksiüreye çapraz direnç göstermedikleri saptanmıştır (**Şekil 14**).



R= H, CH₃

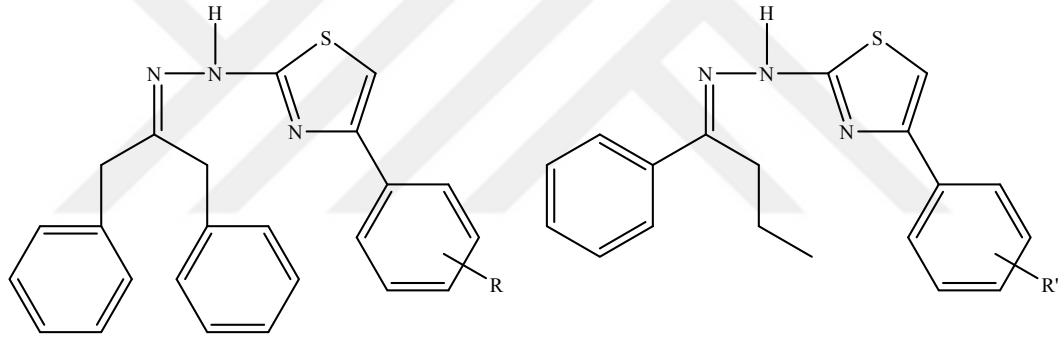
Şekil 14. Piridin Halkası Taşıyan Tiyazolil hidrazon Türevleri

Cukurovali ve arkadaşları (2006), 3-sübstitüe siklobütan halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* ve *C. tropicalis* üzerine inhibitör etkilerini araştırmışlardır. Bu bileşikler arasında, flukonazol (MIC= 8 µg/mL) ile kıyaslandığında 2,4-dihidroksibenzaldehit [4-(3-metil-3-fenilsiklobutil)-1,3-tiyazol-2-il]hidrazon bileşiğinin *C. tropicalis* (MIC= 16 µg/mL) türüne karşı en etkili bileşik olduğu saptanmıştır (**Şekil 15**).



Şekil 15. 3-Süstitüe siklobütan Halkası Taşıyan Tiyazolil hidrazon Türevleri

Özdemir ve arkadaşları (2008), *N*-(1-benzil-2-feniletilden)-*N'*-[4-ariltiyazol-2-il]hidrazon ve *N*-(1-fenilbutiliden)-*N'*-[4-ariltiyazol-2-il]hidrazon türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin *Candida* türlerine karşı antifungal etkilerini değerlendirmişlerdir. *N*-(1-Benzil-2-feniletilden)-*N'*-[4-ariltiyazol-2-il]hidrazon türevlerinden tiyazol halkasının dördüncü konumdaki fenil üzerinde 4-metoksi, 4-kloro süstitüentlerini taşıyan bileşikler ve *N*-(1-fenilbutiliden)-*N'*-[4-ariltiyazol-2-il]hidrazon türevlerinden tiyazol halkasının dördüncü konumdaki fenil üzerinde 4-metil, 4-nitro, 4-kloro süstitüentlerini taşıyan türevler antikandidal etki göstermişlerdir (**Şekil 16**).

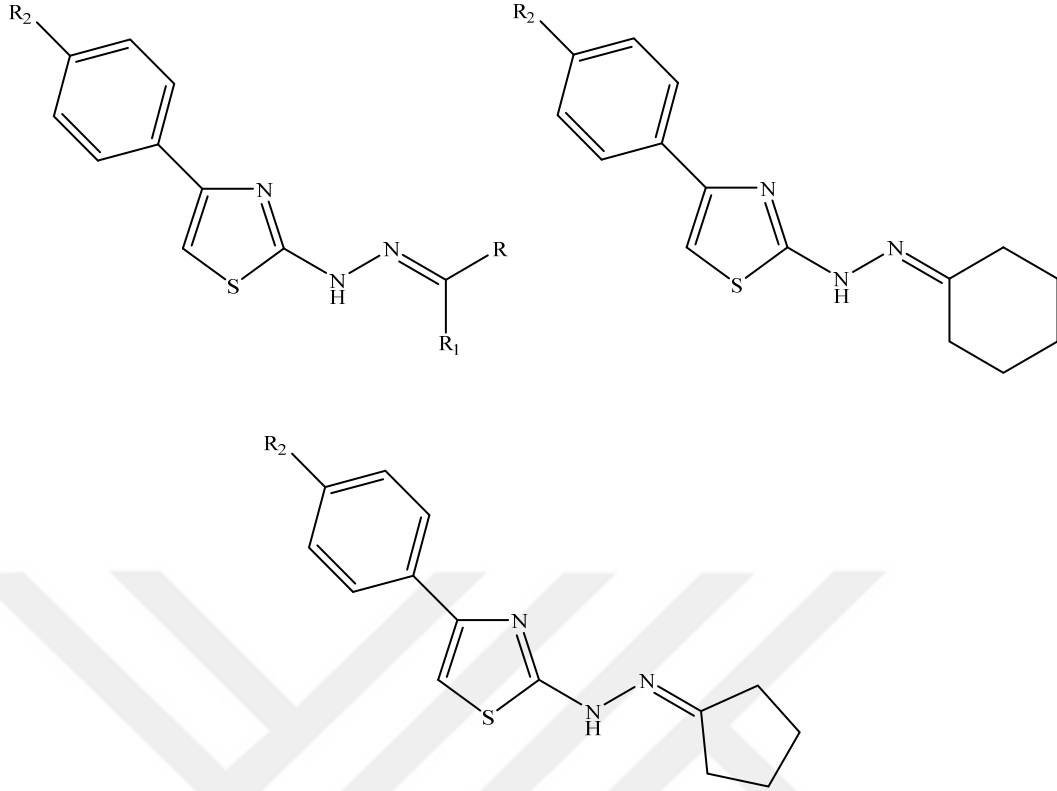


R= H, 4-OCH₃, 4-NO₂, 4-Cl, 2,5-diOCH₃

R'= 4-CH₃, 4-OCH₃, 4-NO₂, 4-Cl, 2,5-diOCH₃

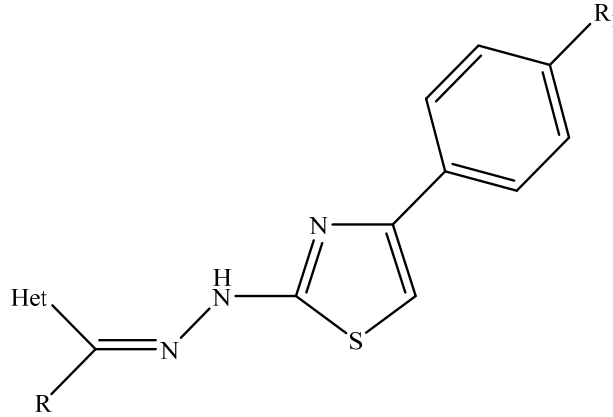
Şekil 16. *N*-(1-Benzil-2-feniletilden/1-fenilbutiliden)-*N'*-[4-ariltiyazol-2-il]hidrazonlar

Bharti ve arkadaşları (2010), 2,4-disüstitüe tiyazol halkası taşıyan Schiff bazları elde etmişler ve bu bileşiklerin *E. coli*, *S. aureus*, *S. typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Vibrio cholerae* bakterilerine karşı antibakteriyel, *C. albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus flavus*, *Chrysosporium tropicum* mantarlarına karşı antifungal etkilerini değerlendirmişlerdir (**Şekil 17**). Yapılan mikrobiyolojik testlerde, bazı bileşiklerin iyi antibakteriyel (MIC=12.5-50 µg/mL) ve antifungal etki (MIC= 6.25-25 µg/mL) gösterdikleri tespit edilmiştir.



Şekil 17. 2,4-Disübstitüe tiyazol Halkası Taşıyan Schiff Bazları

Chimenti ve arkadaşları (2011), [4-(4'-sübstitüe-fenil)tiyazol-2-il]hidrazin türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin patojenik *Candida* türlerine karşı antifungal etkilerini araştırmışlardır. Tiyazolün ikinci konumundaki hidrazona bağlı yapıların antikandidal etki açısından önem taşıdığı saptanmıştır (Şekil 18).



Het: Fur-2-il, tiyofen-2-il, piridin-3-il, piridin-4-il; R: H, CH₃; R₁: CH₃, OCH₃

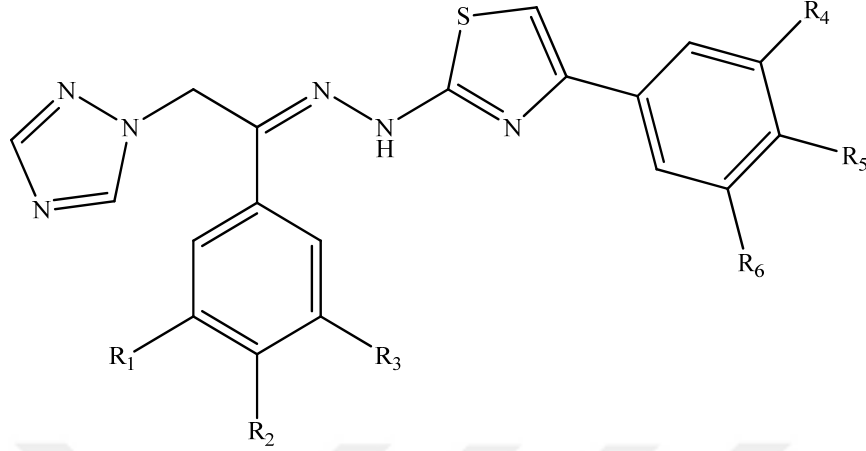
Het: Piridin-2-il, naftalen-2-il, kumarin-3-il; R: CH₃; R₁: CH₃, OCH₃

Het: Naftalen-1-il, benzodioksol-5-il, indol-3-il; R: H, R₁: CH₃, OCH₃

Şekil 18. [4-(4'-Sübstitüe-fenil)tiyazol-2-il]hidrazin Türevleri

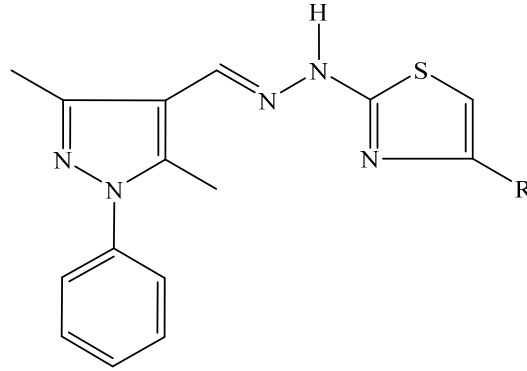
Gaikwad ve arkadaşları (2012), ravukonazol analogu tiyazol halkası taşıyan triazol türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin 4 patojenik bakteri (*B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*) ve 2 patojenik mantara (*C. albicans*, *Aspergillus*)

niger) karşı kalitatif ve kantitatif antimikrobiyal etkilerini araştırmışlardır (**Şekil 19**). Yapılan antimikrobiyal etki çalışmalarında, sentezlenen bileşiklerin çoğunun güçlü antibakteriyel ve antifungal etki gösterdikleri saptanmıştır.



Şekil 19. Ravukonazol Analogu Tiyazol Halkası Taşıyan Triazol Türevleri

Altıntop ve arkadaşları (2014a), pirazol halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinoma ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücre dizilerine karşı sitotoksik etkilerini değerlendirmişlerdir (**Şekil 20**). Bu bileşikler arasında, cisplatin (IC₅₀= 0.01 mM) ile kıyaslandığında 2-[2-((3,5-dimetil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)metilen)hidrazinil]-4-[4-(triflorometil)fenil]tiyazol bileşiğinin A549 hücre dizisine (IC₅₀= 0.0316 mM) karşı en etkili bileşik olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, bu tiyazolil hidrazon türevinin NIH/3T3 hücre dizisine karşı daha yüksek konsantrasyonda (IC₅₀= 1 mM) etki göstermesi, bu bileşiğin A549 hücre dizisine karşı antikanser etkisinin seçici olduğunu göstermiştir.

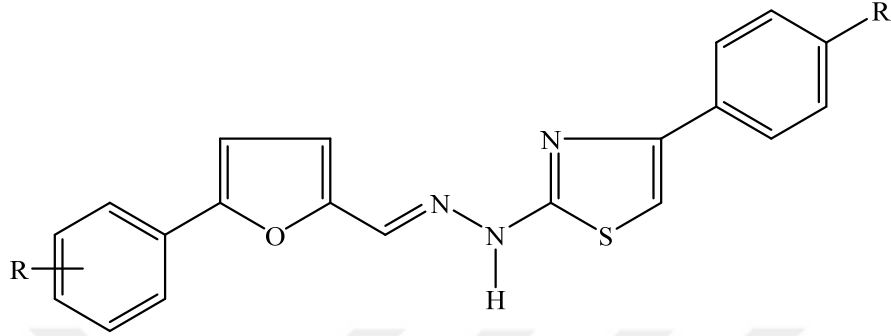


R= Fenil, 4-nitrofenil, 4-florofenil, 4-klorofenil, 4-bromofenil, 4-metilfenil, 4-metoksifenil, 4-siyanofenil, 4-triflorometilfenil, 4-metilsülfonilfenil, naftalen-2-il

Şekil 20. Pirazol Halkası Taşıyan Tiyazolil hidrazon Türevleri

Altıntop ve arkadaşları (2014b), nitro süstitüe tiyazolil hidrazon türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin antikandidal etkileri ile MCF-7 insan meme adenokarsinoma ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücre dizilerine karşı sitotoksik aktivitelerini araştırmışlardır (**Şekil 21**). Sentezlenen bileşikler arasında, *Candida utilis* mikroorganizmasına karşı (MIC= 250 µg/mL) en etkili antifungal bileşiğin 2-[2-((5-(4-kloro-2-nitrofenil) furan-2-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-

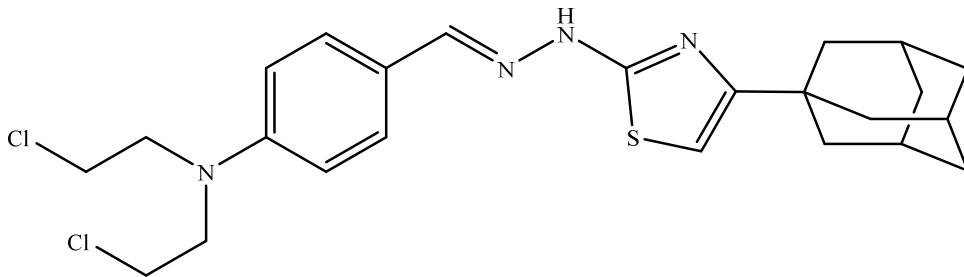
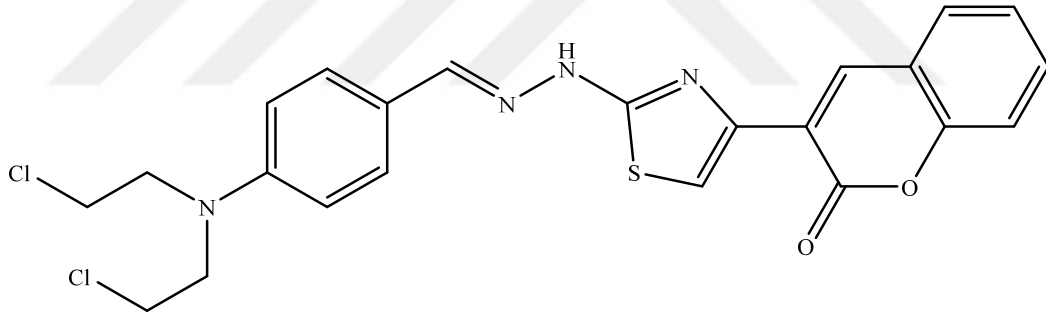
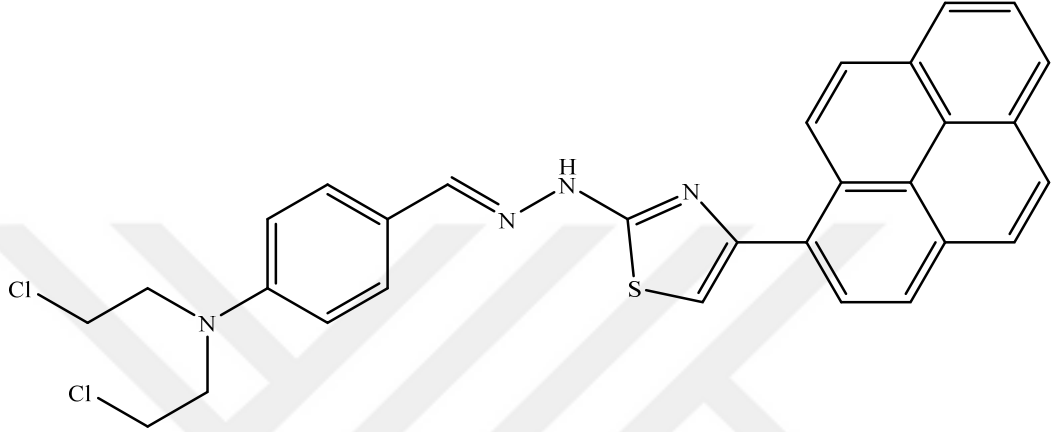
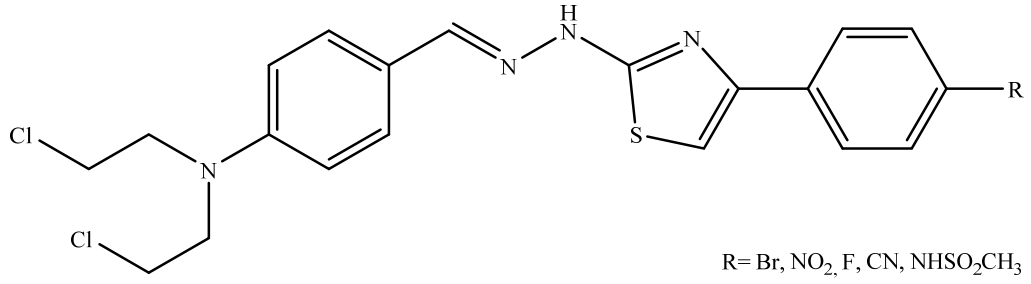
metoksifenil)tiyazol olduğu, cisplatin ($IC_{50} = 31.2 \mu\text{g/mL}$) ile kıyaslandığında, MCF-7 hücre dizisine karşı en etkili antikanser bileşiğin ise 2-[2-((5-(4-kloro-2-nitrofenil)furan-2-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-klorofenil)tiyazol ($IC_{50} = 125 \mu\text{g/mL}$) olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, bu türevlerin NIH/3T3 hücre dizisine karşı daha yüksek konsantrasyonda ($IC_{50} > 500 \mu\text{g/mL}$) etki göstermeleri, bu bileşiklerin etkilerinin seçici olduğunu göstermiştir.



R= *p*-NO₂, *p*-Cl-*o*-NO₂; R'= H, NO₂, F, Cl, Br, CH₃, OCH₃

Şekil 21. Nitro Sübstitüe Tiyazolil hidrazon Türevleri

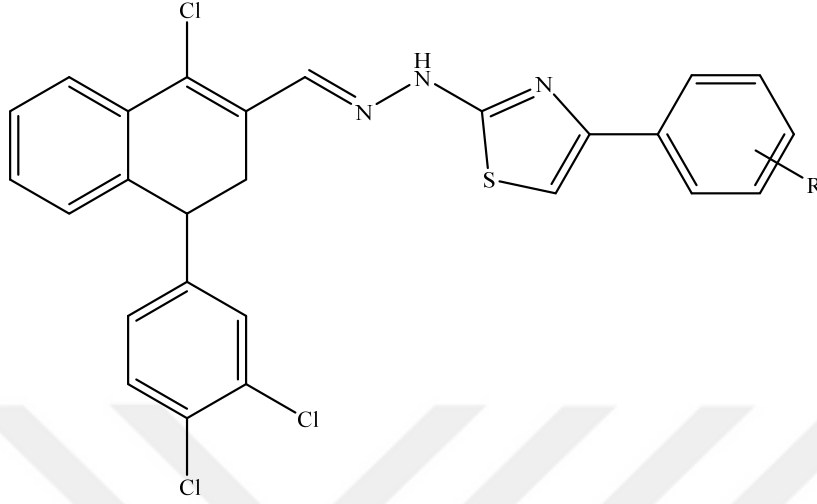
Łączkowski ve arkadaşları (2014), tiyazol türevi sekiz adet nitrojen mustard sentezlemişler ve bu bileşiklerin MV4-11 bifenotipik B miyelomonositik lösemi, A549 insan akciğer karsinoma, HCT116 insan kolon karsinoma ve MCF-7 insan meme karsinoma ve BALB/3T3 normal fare fibroblast hücrelerine karşı antiproliferatif etkilerini araştırmışlardır (Şekil 22). Yapılan etki testlerinde, (*E*)-4-((2-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)hidrazono)metil)-*N,N*-bis(2-kloroetil)anilin, (*E*)-*N,N*-bis(2-kloroetil)-4-((2-(4-(4-nitrofenil)tiyazol-2-il)hidrazono)metil)anilin, (*E*)-*N*-(4-(2-(2-(4-(bis(2-kloroetil)amino)benziliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamit, (*E*)-*N,N*-bis(2-kloroetil)-4-((2-(4-(adamant-1-il)tiyazol-2-il)hidrazono)metil)anilin bileşikleri MV4-11 hücrelerine karşı 0.634-3.61 $\mu\text{g/mL}$ IC_{50} aralığında antiproliferatif etki göstermişlerdir. Bu türevler arasında, (*E*)-*N*-(4-(2-(2-(4-(bis(2-kloroetil)amino)benziliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamit bileşiğinin MCF-7 ve HCT116 hücrelerine karşı da sırasıyla $2.32 \pm 0.6 \mu\text{g/mL}$ ve $2.81 \pm 0.9 \mu\text{g/mL}$ IC_{50} değerlerinde çok güçlü etki gösterdiği saptanmıştır. Bu bileşik, klinikte insan solid tümörlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan antikanser ilaç olan cisplatine benzer etki göstermiştir. (*E*)-4-((2-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)hidrazono)metil)-*N,N*-bis(2-kloroetil)anilin ve (*E*)-*N*-(4-(2-(2-(4-(bis(2-kloroetil)amino)benziliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamit bileşiklerinin BALB/3T3 normal fare fibroblast hücre dizisine karşı düşük sitotoksik etkileri, bu bileşiklerin kanser hücrelerine karşı selektivitelerini işaret etmiştir. Bu çalışmada, (*E*)-*N*-(4-(2-(2-(4-(bis(2-kloroetil)amino)benziliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamitin deoksiribonükleik asit (DNA) bazları ile oluşturduğu model kompleks sistemlerin etkileşim ve bağlanma enerjilerinin kuantum kimyasal hesaplamaları da gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiğin guanin ile etkileşiminin, diğer nükleobazlarla etkileşiminden çok daha güçlü olduğu bulunmuştur. İnsan topoizomeraz II (hTopoII) enziminin adenosin trifosfat (ATP)-bağlama alanı ve DNA bağlanma sitesi ile bilgisayar simülasyonları gerçekleştirilmiştir. Test edilen bileşikler, hTopoII enziminin potansiyel inhibitörleri olarak tanımlanmıştır.



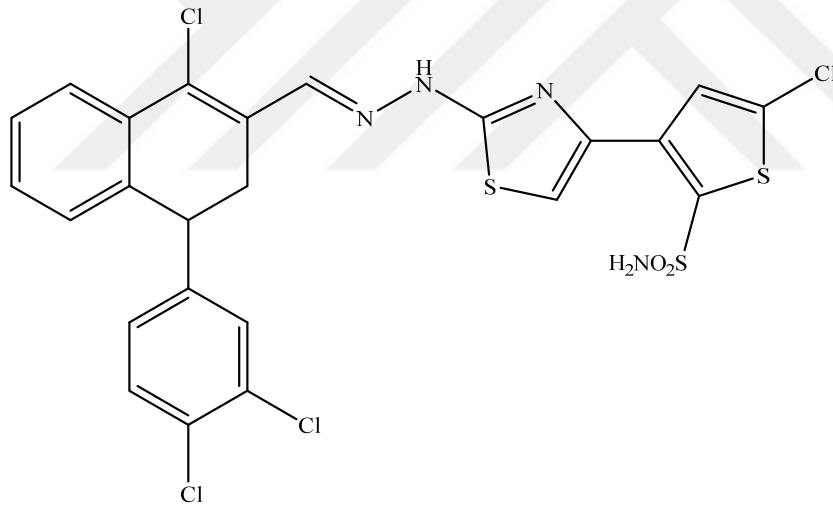
Şekil 22. Tiyazol Türevi Nitrojen Mustardlar

Chidananda ve arkadaşları (2014), 1-kloro-4-(3,4-diklorofenil)-3,4-dihidronaftalen halkası taşıyan 1,3,4-oksadiazolin ve 1,3-tiyazol türevlerini (Şekil 23) sentezlemişler ve bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkilerini araştırmışlardır. Seçilen bileşiklerin HeLa servikal adenokarsinoma hücre dizisine

karşı sitotoksik etkileri de değerlendirilmiştir. Yapılan etki testlerinde, bazı bileşiklerin HeLa hücre dizisine karşı kayda değer sitotoksik aktivite gösterdikleri saptanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin çoğunluğu orta ya da iyi derecede antibakteriyel ve antifungal etki göstermişlerdir.

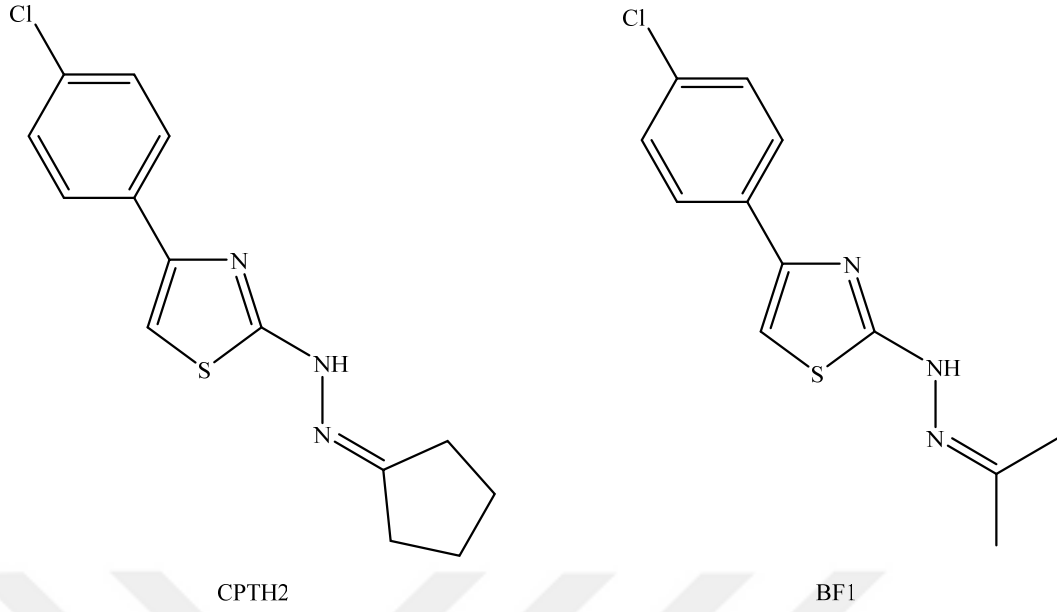


R= H, 4-NO₂, 2,4-(Cl)₂, 4-Cl, 4-F, 4-Me, 4-Br, 3-CONH₂-4-OH, 4-OCH₃



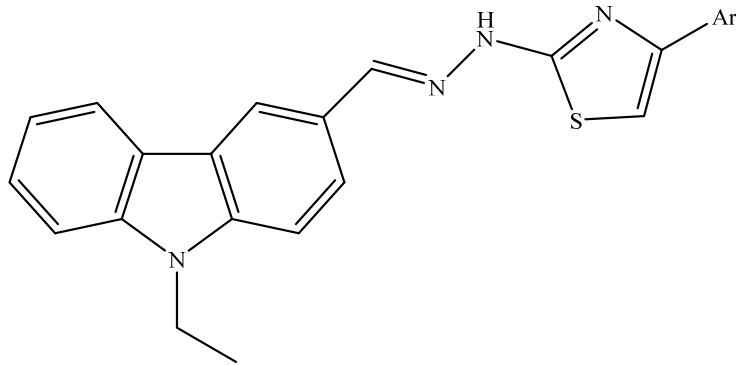
Şekil 23. 1-Kloro-4-(3,4-diklorofenil)-3,4-dihidronaftalen Halkası Taşıyan Tiyazol Türevleri

Daha önce yapılan bir çalışmada, Chimenti ve arkadaşları (2009) tarafından siklopentiliden-[4-(4'-klorofenil)tiyazol-2-il]hidrazon (CPTH2) bileşiği *in vitro* ve *in vivo* Gcn5p ağını modüle eden bir histon asetiltransferaz (HAT) inhibitörü olarak tanımlanmıştır. Secci ve arkadaşları (2014) ise, CPTH2 öncü bileşiğinden yola çıkarak tiyazolil hidrazon türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin HAT inhibitör etkilerini araştırmışlardır. Yapılan etki testlerinde, 1-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-2-(propan-2-iliden)hidrazin (BF1) bileşiğinin histon H3 asetilasyonu için substrat selektivitesi ve *in vitro* rekombinant HAT Gcn5 ve p300 üzerine inhibitör aktivite gösterdiği saptanmıştır. BF1 bileşiği, HeLa servikal adenokarsinoma (kontrol), U87 glioblastoma ve BE nöroblastoma hücreleri üzerinde denenmiştir. BF1 uygulaması ile geniş çaplı histon H3 asetilasyonu ve lizin 18 spesifik asetilasyonu azalmıştır (Şekil 24).



Şekil 24. CPTH2 ve BF1

Tran Nguyen ve arkadaşları (2015), karbazol halkası taşıyan tiyazol türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin A549 insan akciğer, MCF-7 insan meme ve HT-29 insan kolon kanser hücre dizilerine karşı sitotoksik etkilerini değerlendirmişlerdir (Şekil 25). Elde edilen tiyazol türevleri arasında, 4-(4-bromofenil)-2-(2-((9-etil-9*H*-karbazol-3-il)metilen)hidrazinil)tiyazol ve 2-(2-((9-etil-9*H*-karbazol-3-il)metilen)hidrazinil)-4-(4-nitrofenil)tiyazol bileşikleri üç kanser hücre dizisine karşı kayda değer sitotoksik etki göstermişlerdir. Bununla birlikte, bu türevlerin antioksidan etkileri de araştırılmış ve test edilen bileşiklerin referans bileşik olan butilhidroksitoluenden (BHT) daha yüksek antioksidan etkiye sahip oldukları saptanmıştır.

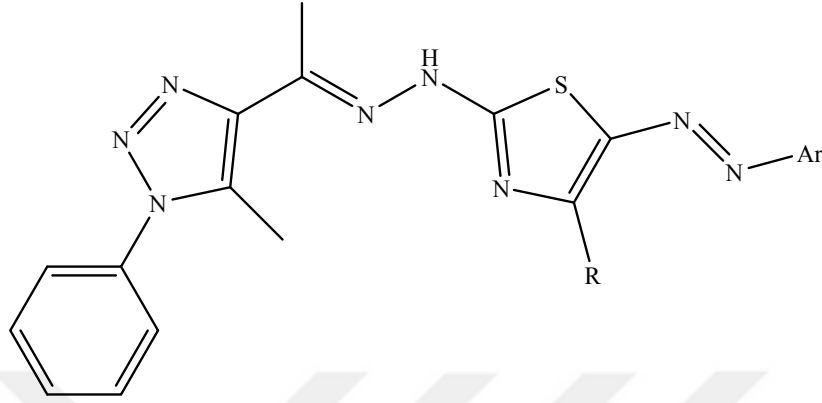


Ar= Fenil, 4-metilfenil, 4-metoksifenil, 4-triflorometoksifenil, 4-klorofenil, 4-bromofenil, 4-nitrofenil, 3-nitrofenil, 4-siyanofenil, naftalen-1-il

Şekil 25. Karbazol Halkası Taşıyan Tiyazol Türevleri

Gomha ve arkadaşları (2015), triazol halkası taşıyan tiyazol, tiyadiazol ve piriido[2,3-*d*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidin-5(1*H*)-on türevleri sentezlemişlerdir. Elde edilen bileşiklerin MCF-7 insan meme karsinoma ve HepG2 insan hepatosellüler karsinoma hücre dizilerine karşı antitümör etkileri ve yapı-etki

ilişkileri değerlendirilmiştir. Yapılan etki testlerinde, 4-metil-2-(2-(1-(5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden)hidrazinil)-5-(fenildiazenil)tiyazol bileşiği MCF-7 insan meme karsinoma ve HepG2 insan hepatosellüler karsinoma hücre dizilerine (sırasıyla $IC_{50} = 3.4 \pm 0.23 \mu M$ ve $1.19 \pm 0.07 \mu M$) karşı kayda değer etki göstermiştir (Şekil 26).



R= CH₃, Ar= Fenil, *p*-tolil, *m*-tolil, 4-metoksifenil, 4-klorofenil, 4-bromofenil;
R= Fenil, Naftalen-2-il, 2-Tiyenil, Ar= Fenil

Şekil 26. Triazol Halkası Taşıyan Tiyazol Türevleri

GEREÇLER

Kullanılan Kimyasal Maddeler

2,4'-Dibromoasetofenon	: Acros, Belçika
2-Bromo-1-[4-(metilsülfonil)fenil]-1-etanon	: Maybridge, Belçika
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-Bromoasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
4-Kinolinkarboksaldehit	: Sigma-Aldrich, Almanya
Ames Microplate Format (MPF) genotoksisite kiti	: Xenometrix, İsviçre
Dimetil sülfoksit (DMSO)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Dimetil sülfoksit- <i>d</i> ₆ (DMSO- <i>d</i> ₆)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Eagle's Minimum Essential Medium (EMEM)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Etanol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Fetal Bovine Serum (FBS)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Glukoz-6-fosfat	: Sigma-Aldrich, Almanya
Magnezyum klorür	: Sigma-Aldrich, Almanya
Mikrozomal sıçan karaciğer S9 enzimi	: Xenometrix, İsviçre
Nikotinamit adenin dinükleotit fosfat sodyum tuzu	: Sigma-Aldrich, Almanya
Penisilin-Streptomisin	: Sigma-Aldrich, Almanya
Potasyum klorür	: Sigma-Aldrich, Almanya
Roswell Park Memorial Institute (RPMI) besi yeri	: Sigma-Aldrich, Almanya
Sodyum dihidrojen fosfat	: Sigma-Aldrich, Almanya
Tiyosemikarbazit	: Acros, Belçika

Kullanılan Cihazlar

Elementel analiz cihazı	: Perkin Elmer EAL 240
ELISA okuyucu	: Biotek, ABD
Erime derecesi tayin cihazı	: Mettler-Toledo MP90, Ohio, ABD

Hücre Sayım Cihazı	: Biorad, ABD
İnfrared spektrofotometresi	: Shimadzu, Japonya
İnverted mikroskop	: Leica, Almanya
Karbondiyoksit inkübatörü	: Thermo Scientific, ABD
Kütle spektrometresi	: Shimadzu, Kyoto, Japonya
Soğutmalı santrifüj	: Eppendorf, ABD
Steril çalışma kabini	: Heal Force, Çin
Varian Mercury-400 FT-NMR spektrometresi	: Agilent, Palo Alto, CA, ABD

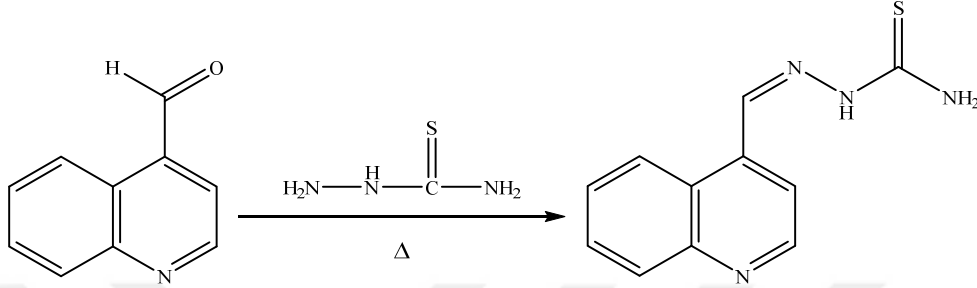


YÖNTEMLER

Başlangıç ve Sonuç Maddelerinin Genel Sentez Yöntemleri

Yöntem A: 4-Kinolinkarboksaldehit tiyosemikarbazonun Genel Sentez Yöntemi

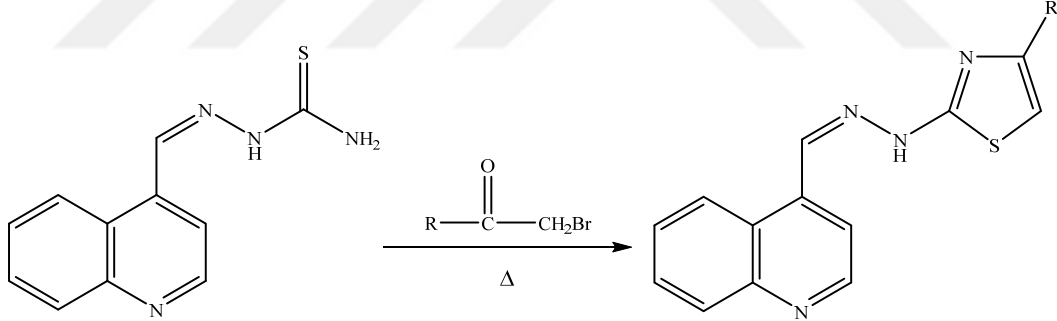
Eşdeğer miktar 4-kinolinkarboksaldehit ve tiyosemikarbazit etanol içinde 12 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatılmıştır. Çöken madde süzülerek alınmış ve kurutulmuştur. Elde edilen madde etanol ile saflaştırılmıştır (Şekil 27).



Şekil 27. 4-Kinolinkarboksaldehit tiyosemikarbazonun Sentezi

Yöntem B: 4-Aril-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (1-10) Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi

Eşdeğer miktar 4-kinolinkarboksaldehit tiyosemikarbazon ve fenaçil bromür türevi etanol içinde 6 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatılmıştır. Çöken madde süzülerek alınmış ve kurutulmuştur. Elde edilen madde etanol ile saflaştırılmıştır (Şekil 28).



Şekil 28. 4-Aril-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (1-10) Türevlerinin Sentezi

Elde Edilen Bileşiklerin Analizi

Erime Noktası (E.N.) Tayini

Elde edilen bileşiklerin erime noktaları, bir ucu kapalı kılcal tüpler içerisinde erime derecesi tayin cihazı ile saptanmıştır. İşlem 3 kez tekrarlanmıştır.

IR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin Infrared (IR) spektrumları, IR spektrofotometresinde alınmıştır.

¹H NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin ¹H Nükleer Manyetik Rezonans (¹H NMR) spektrumları, DMSO-*d*₆ içinde çözelti haline getirildikten sonra tetrametilsilana (TMS) karşı 400 MHz NMR spektrometresinde alınmıştır.

¹³C NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin ¹³C Nükleer Manyetik Rezonans (¹³C NMR) spektrumları, DMSO-*d*₆ içinde çözelti haline getirildikten sonra tetrametilsilana karşı 100 MHz NMR spektrometresinde alınmıştır.

C, H, N Tayini

Elde edilen bileşiklerin C, H, N yüzdeleri, elementel analiz aleti kullanılarak saptanmıştır.

Kütle Spektrumlarının Alınması

Bileşiklerin kütle spektrumları, LCMSMS 8040 (Shimadzu, Kyoto, Japonya) üçlü quadropole kütle spektrometresinde elektrosprey iyonlaştırma (ESI) pozitif ve negatif modda kullanılarak Shimadzu Labsolution yazılımı ile alınmıştır.

Biyolojik Etki Testleri

Yöntem C: Antikandidal Etki Testleri

Antikandidal etkinlik testi kısmen modifiye edilmiş CLSI M44-A2 protokolüne (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009) göre gerçekleştirilmiştir. Bir gece önceden Sabouraud Dekstroz Agar plaklarında geliştirilen *Candida* türlerinden (Çizelge 2) 4-5 adet kolonin seçimi yapılmış ve steril tuzlu suda (%0.85) süspansiyon edilmiştir. McFarland No 0.5 bulanıklık standardına göre ayarlanan kültürler %2 glukoz ve 0.5 µg/mL metilen mavisi içeren Mueller Hinton Agar plaklarına steril eküvyonlu çubuklar ile inoküle edilmiştir. Steril delici ile açılan çukurlara numune ve standart antifungallerin 1, 0.1 ve 0.01 mg/mL konsantrasyonda 3 farklı dozu pipetlenmiştir. Numunelerin çözülmesinde kullanılan DMSO da kontrol olarak test edilmiştir. 35 °C'de 1 gece inkübasyon sonunda oluşan zonlar cetvel ile ölçülerek kaydedilmiştir.

Çizelge 2. Patojen *Candida* suşları

<i>Candida</i> suşu	Kaynak
<i>Candida albicans</i>	ESOGÜ-Klinik
<i>Candida albicans</i>	ATCC® 90028™
<i>Candida glabrata</i>	ESOGÜ-Klinik
<i>Candida albicans</i>	ATCC® 24433™
<i>Candida krusei</i>	ATCC® 34135™
<i>Candida tropicalis</i>	ATCC® 750™
<i>Candida parapsilosis</i>	ATCC® 22019™
<i>Candida krusei</i>	ATCC® 6258™

Yöntem D: Sitotoksikite Testleri

Sentezlenen bileşiklerin antikanser etkilerinin araştırılmasında, HepG2 insan hepatosellüler karaciğer karsinoma (ATCC® HB-8065™), A549 insan akciğer adenokarsinoma (ATCC® CCL-185™), MCF-7 insan meme adenokarsinoma (ATCC® HTB-22™) hücre dizileri kullanılmıştır. Antikanser aktivitenin selektivitesi ise NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücre dizisi (ATCC® CRL-1658™) üzerinde değerlendirilmiştir.

Hücrelere Uygun Besi yerinin Hazırlanması

HepG2 İnsan hepatosellüler karaciğer karsinoma ve MCF-7 insan meme adenokarsinoma hücre dizileri için, son konsantrasyonda %10 FBS, % 1 Penisilin-Streptomisin, %89 EMEM ve 2 g/L sodyum bikarbonat içerecek şekilde hazırlanan besi yeri kullanılmış ve pH 7.4'e ayarlanmıştır.

A549 İnsan akciğer adenokarsinoma hücre dizisi için son konsantrasyonda %10 FBS, %1 Penisilin-Streptomisin ve %89 RPMI-1640 Medyum, 2 g/L sodyum bikarbonat içerecek şekilde hazırlanan besi yeri kullanılmış pH 7.4'e ayarlanmıştır.

NIH/3T3 Fare embriyonik fibroblast hücre dizisi için ise son konsantrasyonda %10 FBS, %1 Penisilin-Streptomisin, %89 DMEM ve 2 g/L sodyum bikarbonat içerecek şekilde hazırlanan besi yeri kullanılmış ve pH 7.4'e ayarlanmıştır.

Hücrelerin Çoğaltılması

Deneylede kullanılan hücrelerin çoğaltılması ve deneye hazırlanması için 2-3 günde bir rutin olarak pasajlama işlemi yapılmıştır. Hücreler kültür şişesine 5 mL fosfat tamponu ilave edilerek yıkanmış ve yıkama çözeltisi ortamdan uzaklaştırılmıştır. Kültür şişesine tripsin EDTA çözeltisi (1X) konularak hafifçe çalkalandıktan sonra inkübatörde yaklaşık 5 dk. bekletilmiştir (%5 CO₂, %95 nem ve 37 °C). İnkübatörden alınan kültür şişelerinin üzerine 20-25 mL besi yeri ilave edilerek hücreler süspansiyon edilmiş ve 1:2, 1:3 bölünerek yeni kültür şişelerine alınmıştır. Kültür şişeleri inkübatöre konularak inkübasyona bırakılmıştır.

Hücrelerin Plakalara Ekilmesi

İnkübatörden alınan hücre kültür şişesi, ölü hücrelerin besi yeri çözeltisine geçmesini sağlamak için hafifçe çalkalanmış ve steril bir pipetle kültür şişesi içindeki besi yeri alınarak atılmıştır. Kültür şişesine Tripsin-EDTA çözeltisi (1X) konularak hafifçe çalkalandıktan sonra inkübatörde yaklaşık 5 dk. bekletilmiştir. İnkübatörden alınan kültür şişelerinin içine besi yeri ilave edilerek pipet yardımıyla santrifüj tüpüne alınmıştır. Santrifüj tüpü içindeki hücre süspansiyonu çalkalandıktan sonra 10 µL alınarak 10 µL tripan mavisi ile boyanmış ve 10 µL'si otomatik hücre sayma cihazında sayılmıştır. Hücre süspansiyonu 1x10⁴ hücre/kuyucuk olacak şekilde hücre kültür plakasına dağıtılarak 24 saat inkübasyona bırakılmıştır.

Hücrelere MTT Sitotoksikite Testinin Uygulanması

MTT (3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) testi, canlı hücrelerdeki metabolik aktivitenin ölçülmesinde kullanılmaktadır.

Tetrazolyum tuzları metabolizma ve solunum zinciri tam olarak çalışan hücrelerde mitokondriyal süksinat dehidrogenaz enzimi ile formazana dönüşmektedir (Berridge ve ark., 2005). Sentezlenen bileşiklerin 0.000316-1 mM arasında 8 seri dilüsyonları (0.000316; 0.001; 0.00316; 0.01; 0.0316; 0.1; 0.316; 1 mM) plakalara uygulanarak 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. 24 Saatlik inkübasyon süresi sonunda hücre kültürlerinin üst kısmı ters çevrilerek atılmıştır. Hücreler fosfat tamponu ile yıkanmış ve yıkama çözeltisi ortamdan uzaklaştırılmıştır. Hücrelere besi yeri ilavesinden sonra, 20 µL MTT çözeltisi (5 mg/mL, MTT toz halde fosfat tamponunda çözülmüştür) her bir kuyucuğa eklenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antiproliferatif etkinliklerinin kıyaslanabilmesi amacıyla günümüzde kanser tedavisinde rutin olarak kullanılan cisplatin kanser hücre dizilerine 0.000316-1 mM aralığında 8 dilüsyonu şeklinde pozitif kontrol olarak uygulanmıştır. Üç saatlik inkübasyonun sonunda kuyucukların içeriği boşaltılarak 100 µL DMSO her kuyucuğa eklenmiştir. Üç saatlik inkübasyon süresi sonunda plakalar 5 dk. hafifçe çalkalanarak optik dansite (OD) 540 nm'de okunmuştur. Test maddelerinin her bir konsantrasyonu için % inhibisyon değerleri hesaplanmıştır. % İnhibisyon değerlerine karşılık konsantrasyonları ile doz-cevap eğrisi çizilerek maddelerin inhibitör konsantrasyon 50 (IC₅₀) değerleri hesaplanmış ve maddelerin sitotoksik özellikleri yorumlanmıştır. Son DMSO konsantrasyonu < %0.1 olacak şekilde

ayarlanmıştır (Altıntop ve ark, 2014b). Tüm deneyler 4 tekrarlı ve 3 farklı zamanda tekrar edilerek yapılmıştır. Selektiviteleri önceki çalışmalar ile belirtilen formül yardımıyla hesaplanmıştır (Popiołkiewicz ve ark., 2005). IC₅₀ değeri 1 mM'dan büyük değerler 1 olarak alınmıştır.

$$\% \text{ İnhibisyon} = 100 - [(OD_{\text{test maddesi}} - OD_{\text{kör}} / OD_{\text{çözücü kontrol}} - OD_{\text{kör}})] \times 100$$

$$\text{Selektivite İndeksi (SI)} = (IC_{50 \text{ NIH/3T3}} / IC_{50 \text{ HepG2/MCF-7/A549}}) \times 100$$

Yöntem E: Genotoksisite Testi

S. typhimurium TA98 ve TA100 suşlarını içeren viallere büyüme medyumunu (GM) ilave edilmiş ve homojen dağılım için pipetleme yapılmıştır. Kültür tüpüne bakteri süspansiyonu ve GM eklenmiştir. 12-16 Saat 37 °C, 250 rpm'de karıştırılarak inkübe edilmiştir. Süre sonunda süspansiyonun 600 nm'de optik dansitesi (OD600) ölçülmüştür. OD600 değeri 2.5'tan büyük ise deney prosedürüne devam edilmiştir. Test maddelerine ait belirlenen altı farklı konsantrasyonda (5-2.5-1.25-0.625-0.3125-0.156 mg/mL) 10 µL hacminde dilüsyonları hazırlanmıştır. Maruziyet plağına maruziyet medyumunu, bakteri, test maddesi ve S9 enzim fraksiyonu eklenmiş ve 90 dk. inkübe edilmiştir. Süre sonunda bakteri suşlarına özel mor indikatör medium her bir kuyucuğa eklenmiştir. Her kuyucukta 50 µL olacak şekilde içerikler, belirlenen deney dizaynına göre 384'lük plakaya aktarılmış ve 37 °C' de 48 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda plakadaki bakteriyel metabolizma pH'ı değiştirerek mor rengi sarıya dönüştürmüştür. Sarı kuyucukların sayısı belirlenmiştir. Veri analiz programında istatistiksel analiz yapılarak test maddelerinin genotoksik özellikleri yorumlanmıştır. Dozlara göre pozitif (sarı) kuyucukların sayısının ortalamaları üçerli tekrarlardan hesaplanmış ve taban çizgisinden (taban çizgisi = negatif kontrollerin ortalaması + 1 standart sapma) kaç katı artış gösterdikleri test maddesinin her bir dozu için ayrı ayrı belirlenmiştir. Taban çizgisi 1'in altında ise 1'e ayarlanmıştır. Yüksek ve düşük çoğalma hızlarına bağlı olarak kültürlerin değerlendirme kriterleri belirlenmiştir (Flückiger-Isler ve Kamber, 2012).

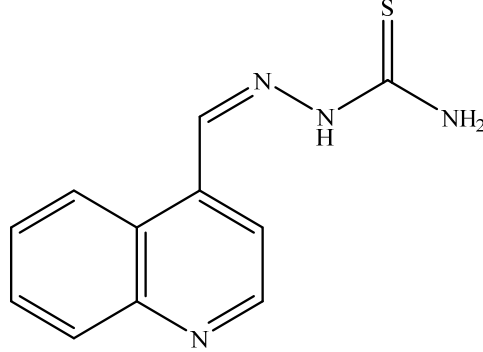
Bu kriterler; zemin çizgisi ≤ 3 ise; zemin çizgisinin 2-3 katı olan belirgin artışlar zayıf mutajen; 3 kattan büyük artışlar mutajen olarak sınıflandırılmıştır. Bu durumda, en az iki ardışık dozun t-testine (p<0.05) göre istatistiksel olarak anlamlılık taşıması veya en yüksek non-toksik konsantrasyonun anlamlı bir artışa sahip olması gerekmektedir. Zemin çizgisi > 3 ise; zemin çizgisinin 1.5-2.5 katı anlamlı artışlar zayıf mutajen; 2.5 kattan büyük anlamlı artışlar ise mutajen olarak sınıflandırılmıştır. Bu durumda, en az iki ardışık dozun t-testine (p<0.05) göre istatistiksel olarak anlamlılık taşıması veya en yüksek non-toksik konsantrasyonun anlamlı bir artışa sahip olması gerekmektedir.

Tüm dozlar istatistiki anlamlılık açısından Student t-testi kullanılarak (p<0.05) değerlendirilmiştir. Bir test maddesinin muğlak olarak değerlendirilmesi için istatistiki anlamlı (p<0.05) artışlar ile doz-cevap eğilimi göstermesi fakat aynı zamanda zemin çizgisinden belirtilen katlarında artış göstermemesi söz konusu olmalıdır ya da zemin çizgisinin belirlenen katı artış gösterip istatistiksel olarak anlamlılığa (p<0.05) sahip olmaması gerekmektedir. Bu özellikleri taşımayan kimyasallar negatif olarak kabul edilmiştir (Flückiger-Isler ve ark., 2012).

BULGULAR ve TARTIŞMA

Sentez Çalışmaları

4-Kinolinkarboksaldehit tiyosemikarbazon

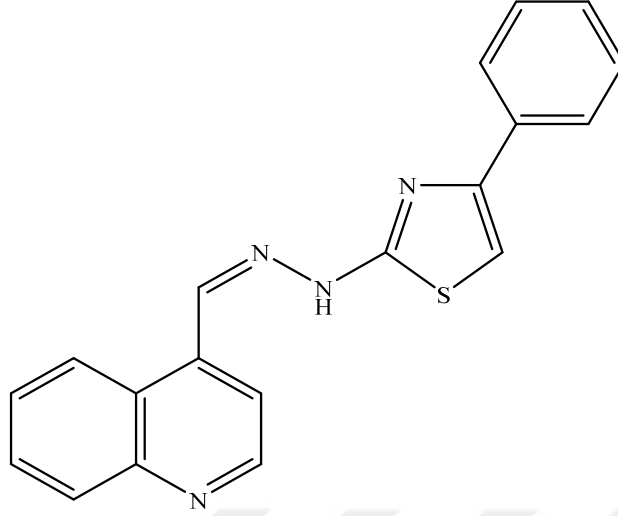


4-Kinolinkarboksaldehit (0.06 mol; 9.43 g) ve tiyosemikarbazit (0.06 mol; 5.47 g) kullanılarak Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir.

Verim : %90

E.N. : 240-243 °C, Literatür E.N.: 237-238 °C (dekompoze) (Bernstein ve ark., 1951).

4-Fenil-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (1)



4-Kinolinkarboksaldehit tiyosemikarbazon (2 mmol; 0.461 g) ve 2-bromoasetofenon (2 mmol; 0.398 g) kullanılarak Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %80

E.N. : 281-282 °C

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3117.10 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2999.44 (Alifatik C-H asimetrik gerilim bandı), 2877.92 (Alifatik C-H simetrik gerilim bandı), 1627.03, 1603.88, 1545.05, 1516.11, 1492.97, 1480.43 (C=N, C=C gerilim bandları ve N-H eğilme bandı), 1442.82, 1415.81, 1376.27 (C-H eğilme bandları), 1287.54, 1251.86 (C-N gerilim bandları), 1206.53, 1175.66, 1161.20, 1045.46, 1022.32 (Aromatik C-H düzlem içi eğilme bandı), 891.15, 796.64, 764.81, 697.30 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.32-7.36 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.53 (d, *J*= 2.8 Hz, 1H), 7.86-7.89 (m, 2H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.11-8.15 (m, 1H), 8.20 (d, *J*= 5.6 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 8.73-8.76 (m, 1H), 8.82 (d, *J*= 3.2 Hz, 1H), 9.18 (dd, *J*= 0.8 Hz, *J*=5.6 Hz, 1H), 13.21 (br, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 105.79 (CH), 117.51 (CH), 122.34 (CH), 124.57 (CH), 124.86 (CH), 125.50 (2CH), 127.80 (CH), 128.60 (2CH), 129.48 (CH), 133.66 (CH), 133.95 (C), 134.68 (C), 139.52 (C), 144.35 (CH), 145.91 (C), 150.67 (C), 167.17 (C).

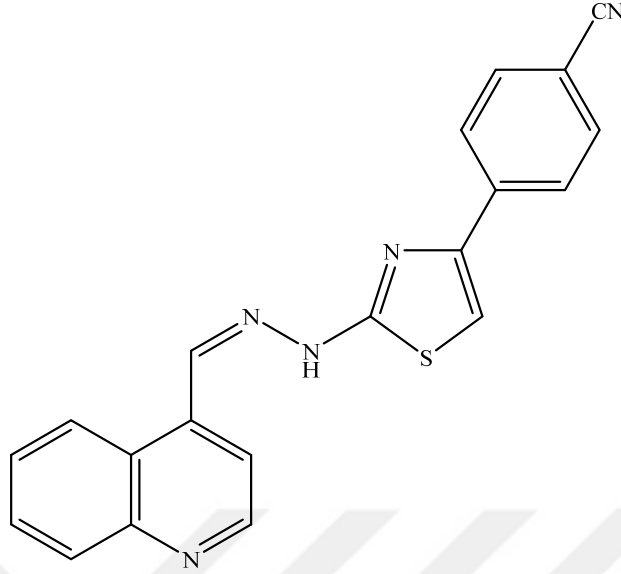
Elementel analiz : C₁₉H₁₄N₄S için

Hesaplanan : C, 69.07; H, 4.27; N, 16.96.

Bulunan : C, 69.05; H, 4.26; N, 16.99.

MS (*ESI*) (*m/z*): 331.15 (%100, M+1), 332.20 (%27.60, M+2), 333.20 (%7.92, M+3).

4-(4-Siyanofenil)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (2)



4-Kinolinkarboksaldehit tiyosemikarbazon (2 mmol; 0.461 g) ve 2-bromo-4'-siyanoasetofenon (2 mmol; 0.448 g) kullanılarak Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %91

E.N. : 311-312 °C

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3123.85, 3043.80 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2970.50 (Alifatik C-H asimetric gerilim bandı), 2877.92 (Alifatik C-H simetric gerilim bandı), 2222.09 (C≡N gerilim bandı), 1629.92, 1604.84, 1545.05, 1519.97, 1492.97 (C=N, C=C gerilim bandları ve N-H eğilme bandı), 1416.78, 1374.34 (C-H eğilme bandları), 1288.50, 1252.82 (C-N gerilim bandları), 1203.63, 1174.70, 1043.53, 1022.32 (Aromatik C-H düzlem içi eğilme bandı), 911.40, 881.51, 839.07, 811.10, 799.53, 740.70, 699.23 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.83-7.98 (m, 4H), 8.06 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 8.11-8.16 (m, 2H), 8.23 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 8.74 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.16 (d, *J*= 4.8 Hz, 1H), 13.23 (br, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 109.33 (CH), 112.60 (C), 117.51 (C), 118.05 (CH), 123.46 (CH), 123.86 (CH), 124.73 (CH), 126.14 (2CH), 129.21 (CH), 129.48 (C), 132.70 (2CH), 132.93 (C), 133.16 (CH), 135.81 (C), 139.52 (C), 145.69 (CH), 150.67 (C), 167.17 (C).

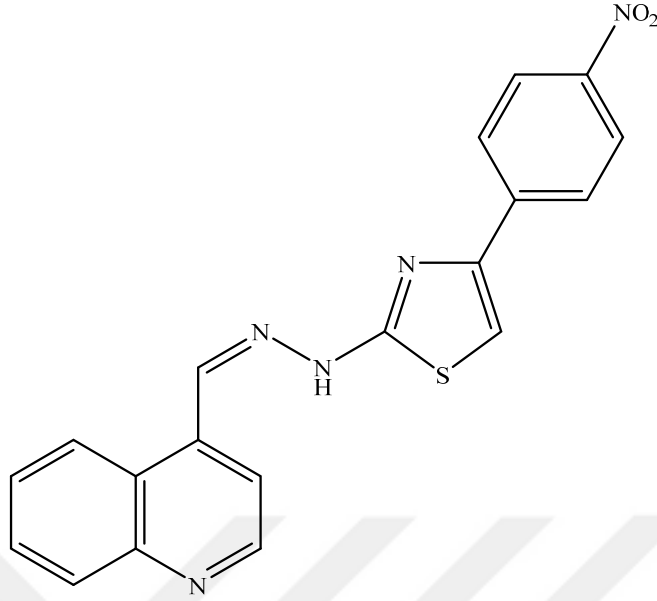
Elementel analiz : C₂₀H₁₃N₅S için

Hesaplanan : C, 67.59; H, 3.69; N, 19.70.

Bulunan : C, 67.62; H, 3.67; N, 19.69.

MS (*ESI*) (*m/z*): 356.15 (%100, *M*+1), 357.20 (%40.96, *M*+2), 358.20 (%11.47, *M*+3).

4-(4-Nitrofenil)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (3)



4-Kinolinkarboksaldehit tiyosemikarbazon (2 mmol; 0.461 g) ve 2-bromo-4'-nitroasetofenon (2 mmol; 0.488 g) kullanılarak Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %89

E.N. : 308-309 °C

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3073.70 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2988.83, 2913.60 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1627.03, 1600.99, 1594.23, 1547.94, 1525.76, 1507.43, 1494.90 (C=N, C=C gerilim bandları ve N-H eğilme bandı), 1414.85, 1374.34 (C-H eğilme bandları), 1335.76, 1283.68, 1248.96 (C-N gerilim bandları), 1151.55, 1105.26, 1033.89 (Aromatik C-H düzlem içi eğilme bandı), 912.37, 852.57, 840.04, 822.68, 786.03, 758.06, 712.73, 626.89 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.87 (s, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.06-8.16 (m, 4H), 8.21-8.24 (m, 3H), 8.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 13.23 (br, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 110.79 (CH), 118.64 (CH), 124.23 (CH), 124.63 (2CH), 125.04 (CH), 125.24 (CH), 126.90 (2CH), 129.28 (C), 129.65 (CH), 133.32 (C), 136.47 (C), 140.61 (CH), 146.36 (CH), 146.87 (C), 149.33 (C), 152.45 (C), 168.10 (C).

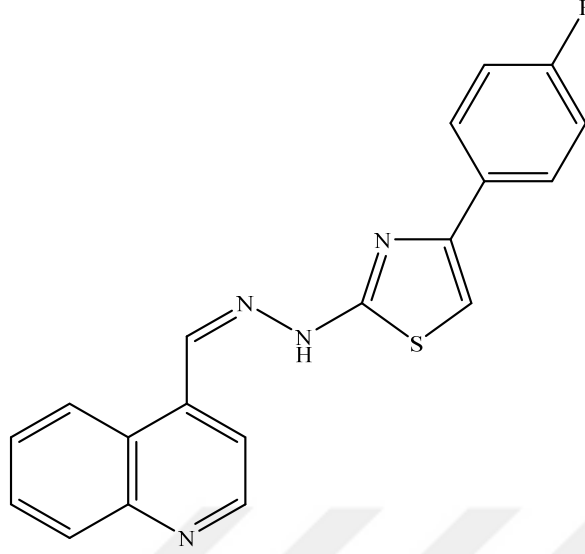
Elementel analiz : C₁₉H₁₃N₅O₂S için

Hesaplanan : C, 60.79; H, 3.49; N, 18.66.

Bulunan : C, 60.76; H, 3.52; N, 18.66.

MS (*ESI*) (*m/z*): 376.20 (%100, M+1), 377.20 (%38.64, M+2), 378.15 (%12.01, M+3).

4-(4-Florofenil)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (4)



4-Kinolinkarboksaldehit tiyosemikarbazon (2 mmol; 0.461 g) ve 2-bromo-4'-floroasetofenon (2 mmol; 0.434 g) kullanılarak Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %82

E.N. : 287-288 °C

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3119.03, 3056.34 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2999.44, 2895.28, 2758.33 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1627.99, 1597.13, 1575.91, 1546.01, 1518.04, 1493.93, 1481.39 (C=N, C=C gerilim bandları ve N-H eğilme bandı), 1446.67, 1410.99, 1375.30 (C-H eğilme bandları), 1323.22, 1287.54, 1251.86 (C-N gerilim bandları), 1215.21, 1151.55, 1094.65, 1045.46 (Aromatik C-H düzlem içi eğilme bandı), 911.40, 896.94, 831.36, 806.28, 795.67, 731.05, 686.69 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.24 (t, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.89-7.91 (m, 2H), 7.99 (t, *J*= 7.6 Hz, 7.2 Hz, 1H), 8.12 (t, *J*= 7.6 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*= 5.6 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 8.72 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.18 (d, *J*= 5.6 Hz, 1H), 13.22 (br, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 105.53 (CH), 115.31 (CH), 115.52 (CH), 117.51 (CH), 122.39 (C), 124.55 (CH), 124.80 (CH), 127.51 (d, *J*= 8.3 Hz, 2CH), 129.44 (CH), 130.57 (C), 133.59 (CH), 134.70 (CH), 139.60 (C), 144.40 (CH), 145.73 (C), 149.69 (C), 162.90 (C), 167.06 (C).

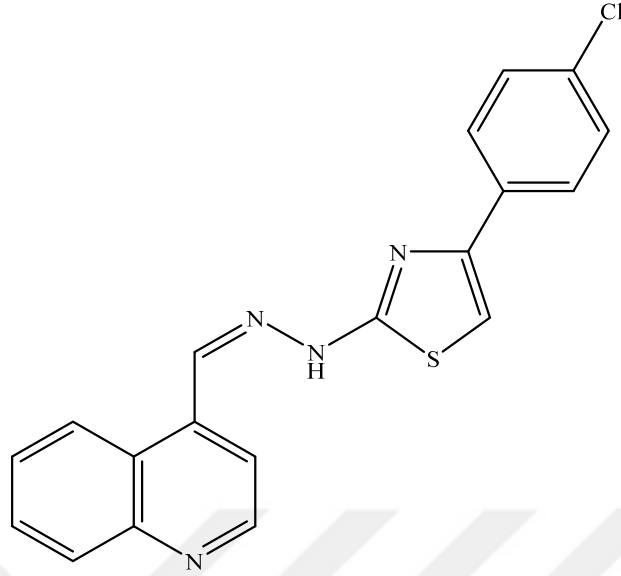
Elementel analiz : C₁₉H₁₃FN₄S için

Hesaplanan : C, 65.50; H, 3.76; N, 16.08.

Bulunan : C, 65.52; H, 3.77; N, 16.05.

MS (*ESI*) (*m/z*): 349.20 (%100, M+1), 350.20 (%35.30, M+2), 351.20 (%10.39, M+3).

4-(4-Klorofenil)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (5)



4-Kinolinkarboksaldehit tiyosemikarbazon (2 mmol; 0.461 g) ve 2-bromo-4'-kloroasetofenon (2 mmol; 0.467 g) kullanılarak Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %86

E.N. : 306-307 °C

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3076.59 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2991.72, 2881.77, 2751.57 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1627.99, 1608.70, 1546.01, 1525.76, 1516.11, 1494.90, 1471.75 (C=N, C=C gerilim bandları ve N-H eğilme bandı), 1415.81, 1373.38 (C-H eğilme bandları), 1291.40, 1253.78, 1221.96 (C-N gerilim bandları), 1180.49, 1156.37, 1085.01, 1041.61, 1010.74 (Aromatik C-H düzlem içi eğilme bandı), 907.55, 821.71, 753.23, 730.09, 692.47, 626.89 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.47-7.50 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.87-7.91 (m, 2H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.11-8.15 (m, 1H), 8.19 (d, *J*= 5.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.18 (d, *J*= 5.6 Hz, 1H), 13.22 (br, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 106.63 (CH), 117.74 (CH), 122.82 (C), 124.61 (CH), 124.89 (CH), 127.28 (2CH), 128.71 (2CH), 129.49 (CH), 132.28 (CH), 132.95 (C), 133.56 (CH), 135.02 (C), 140.03 (C), 144.83 (CH), 145.44 (C), 149.62 (C), 167.25 (C).

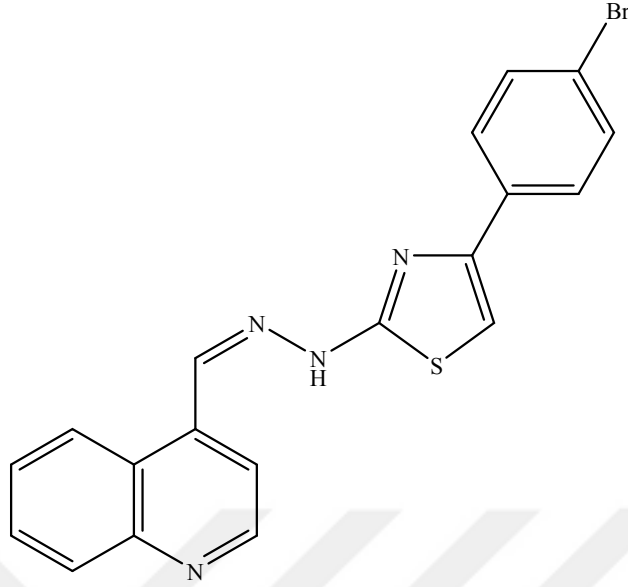
Elementel analiz : C₁₉H₁₃ClN₄S için

Hesaplanan : C, 62.55; H, 3.59; N, 15.36.

Bulunan : C, 62.55; H, 3.58; N, 15.37.

MS (*ESI*) (*m/z*): 365.15 (%100, M+1), 366.20 (%23.54, M+2), 367.15 (%39.43, M+3), 368.15 (%7.5, M+4).

4-(4-Bromofenil)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (6)



4-Kinolinkarboksaldehit tiyosemikarbazon (2 mmol; 0.461 g) ve 2,4'-dibromoasetofenon (2 mmol; 0.556 g) kullanılarak Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %87

E.N. : 314-315 °C

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3076.59 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2989.79 (Alifatik C-H asimetrik gerilim bandı), 2881.77 (Alifatik C-H simetrik gerilim bandı), 1627.03, 1608.70, 1546.01, 1524.79, 1493.93, 1469.82, 1465.00 (C=N, C=C gerilim bandları ve N-H eğilme bandı), 1415.81, 1373.38, 1363.73 (C-H eğilme bandları), 1291.40, 1253.78, 1222.92 (C-N gerilim bandları), 1180.49, 1173.73, 1154.45, 1041.61, 1005.92 (Aromatik C-H düzlem içi eğilme bandı), 906.58, 820.75, 808.21, 752.27, 727.19, 690.55, 625.93, 621.11 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.59-7.61 (m, 3H), 7.81 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.08-8.12 (m, 1H), 8.17 (d, *J*= 6 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 8.72 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.16 (d, *J*= 5.6 Hz, 1H), 13.22 (br, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 107.16 (CH), 118.28 (CH), 121.38 (CH), 123.49 (C), 125.08 (CH), 125.36 (CH), 128.06 (2CH), 129.93 (CH), 132.11 (2CH), 133.78 (C), 133.94 (CH), 135.60 (C), 140.72 (C), 145.46 (CH), 145.70 (C), 150.19 (C), 167.75 (C).

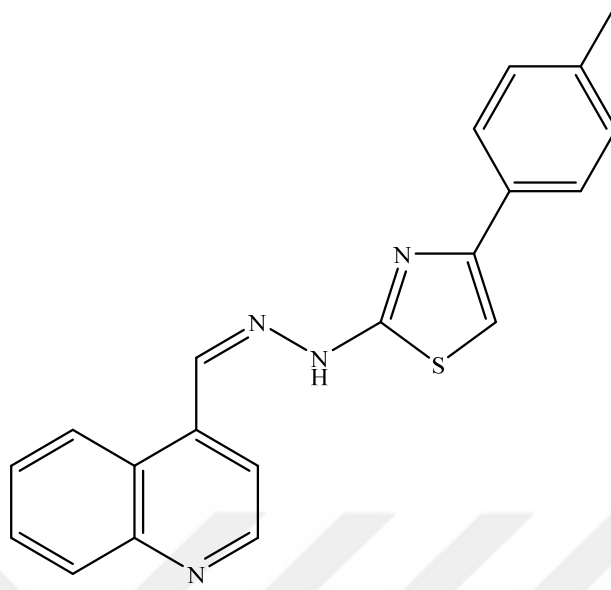
Elementel analiz : C₁₉H₁₃BrN₄S için

Hesaplanan : C, 55.76; H, 3.20; N, 13.69.

Bulunan : C, 55.75; H, 3.21; N, 13.69.

MS (ESI) (*m/z*): 409.10 (%98.80, M), 411.10 (%100, M+2), 412.10 (%25.52, M+3), 413.10 (%7.83, M+4).

4-(4-Metilfenil)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (7)



4-Kinolinkarboksaldehit tiyosemikarbazon (2 mmol; 0.461 g) ve 2-bromo-4'-metilasetofenon (2 mmol; 0.426 g) kullanılarak Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %78

E.N. : 284-285 °C

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3076.46, 3020.53 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2985.81, 2912.51, 2875.86 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1627.92, 1598.99, 1546.91, 1519.91, 1490.97, 1479.40 (C=N, C=C gerilim bandları ve N-H eğilme bandı), 1413.82, 1371.39 (C-H eğilme bandları), 1321.24, 1280.73, 1249.87, 1222.87 (C-N gerilim bandları), 1193.94, 1157.29, 1109.07, 1039.63, 1020.34 (Aromatik C-H düzlem içi eğilme bandı), 906.54, 885.33, 815.89, 783.10, 756.10, 723.31, 684.73, 624.94 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2.32 (s, 3H), 7.21 (d, *J*= 7.6 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.74 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 7.99 (t, *J*= 7.2 Hz, 1H), 8.13 (t, *J*= 7.2 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*= 6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 8.72 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.18 (d, *J*= 5.6 Hz, 1H), 13.20 (br, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 20.80 (CH₃), 104.92 (CH), 117.52 (CH), 122.44 (C), 124.59 (CH), 124.92 (CH), 125.48 (2CH), 129.22 (2CH), 129.52 (CH), 131.31 (C), 133.70 (CH), 134.64 (C), 137.21 (CH), 139.63 (C), 144.46 (CH), 145.87 (C), 150.70 (C), 167.08 (C).

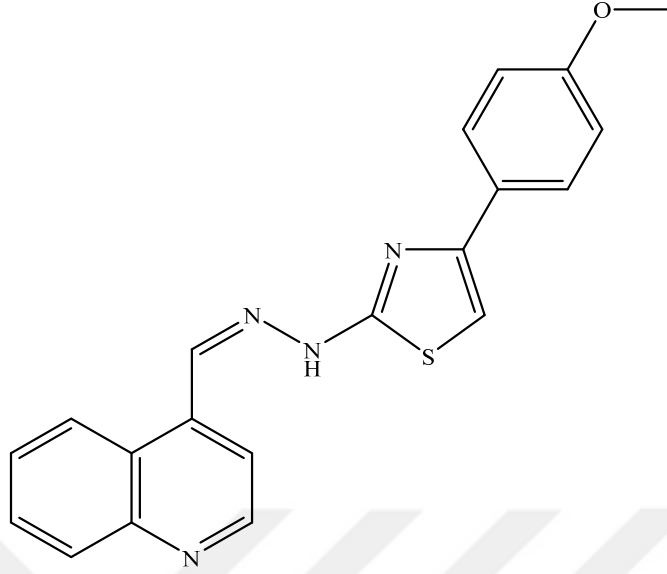
Elementel analiz : C₂₀H₁₆N₄S için

Hesaplanan : C, 69.74; H, 4.68; N, 16.27.

Bulunan : C, 69.73; H, 4.67; N, 16.29.

MS (*ESI*) (*m/z*): 345.20 (%100, M+1), 346.25 (%33.44, M+2), 347.25 (%9.62, M+3).

4-(4-Metoksifenil)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (8)



4-Kinolinkarboksaldehit tiyosemikarbazon (2 mmol; 0.461 g) ve 2-bromo-4'-metoksiasetofenon (2 mmol; 0,458 g) kullanılarak Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %76

E.N. : 280-281 °C

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3080.32 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2968.45, 2908.65, 2835.36 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1631.78, 1612.49, 1546.91, 1516.05, 1494.83, 1481.33 (C=N, C=C gerilim bandları ve N-H eğilme bandı), 1415.75, 1371.39, 1361.74 (C-H eğilme bandları), 1328.95, 1300.02, 1286.52, 1244.09 (C-N gerilim bandları), 1205.51, 1172.72, 1159.22, 1109.07, 1022.27 (Aromatik C-H düzlem içi eğilme bandı), 902.69, 827.46, 808.17, 781.17, 759.95, 734.88, 700.16, 630.72 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3.79 (s, 3H), 6.97-6.99 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.78-7.81 (m, 2H), 7.97-8.02 (m, 1H), 8.11-8.15 (m, 1H), 8.20 (d, *J*= 5.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.18 (d, *J*= 5.6 Hz, 1H), 13.22 (br, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 55.15 (CH₃), 103.67 (CH), 114.04 (2CH), 117.54 (CH), 122.48 (C), 124.59 (CH), 124.94 (CH), 126.79 (C), 126.91 (2CH), 129.52 (CH), 133.69 (CH), 134.65 (C), 139.67 (C), 144.48 (CH), 145.89 (C), 150.70 (C), 159.02 (CH), 167.08 (C).

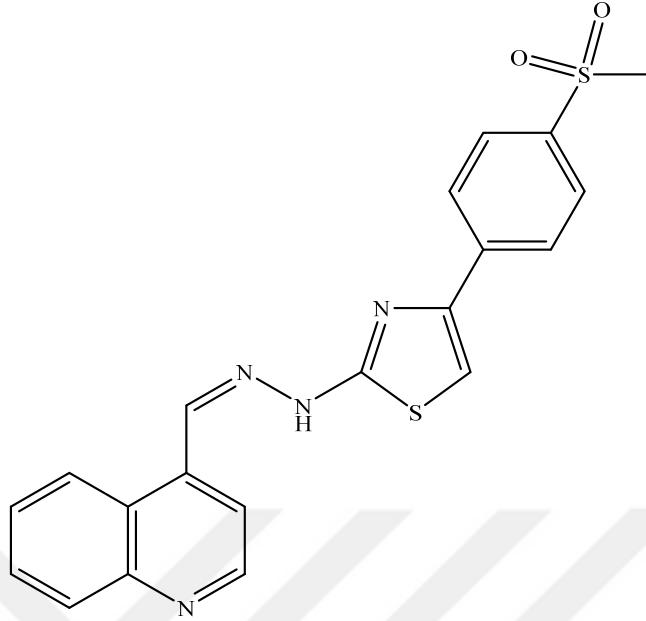
Elementel analiz : C₂₀H₁₆N₄OS için

Hesaplanan : C, 66.65; H, 4.47; N, 15.54.

Bulunan : C, 66.63; H, 4.49; N, 15.54.

MS (*ESI*) (*m/z*): 361.20 (%100, M+1), 362.25 (%23.88, M+2), 363.20 (%7.00, M+3).

4-(4-Metilsülfonilfenil)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (9)



4-Kinolinkarboksaldehit tiyosemikarbazon (2 mmol; 0.461 g) ve 2-bromo-1-[4-(metilsülfonil)fenil]-1-etanon (2 mmol; 0.554 g) kullanılarak Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %79

E.N. : 319-321 °C

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3118.90, 3082.25 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2987.74, 2906.73 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1629.85, 1593.20, 1546.91, 1525.69, 1492.90 (C=N, C=C gerilim bandları ve N-H eğilme bandı), 1444.68, 1404.18, 1371.39 (C-H eğilme bandları), 1303.88, 1278.81, 1251.80 (C-N gerilim bandları), 1207.44, 1145.72, 1087.85, 1033.85 (Aromatik C-H düzlem içi eğilme bandı), 966.34, 906.54, 833.25, 819.75, 775.38, 742.59, 704.02, 673.16, 626.87 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3.25 (s, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.99 (d, *J*= 8.0 Hz, 3H), 8.09-8.19 (m, 4H), 8.23 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 8.75 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.18 (d, *J*= 5.6 Hz, 1H), 13.22 (br, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 43.56 (CH₃), 109.18 (CH), 118.07 (CH), 123.65 (C), 124.61 (CH), 124.85 (CH), 126.18 (2CH), 127.59 (2CH), 129.33 (CH), 133.18 (CH), 135.69 (CH), 138.65 (C), 139.55 (2C), 140.94 (C), 145.53 (CH), 150.70 (C), 167.51 (C).

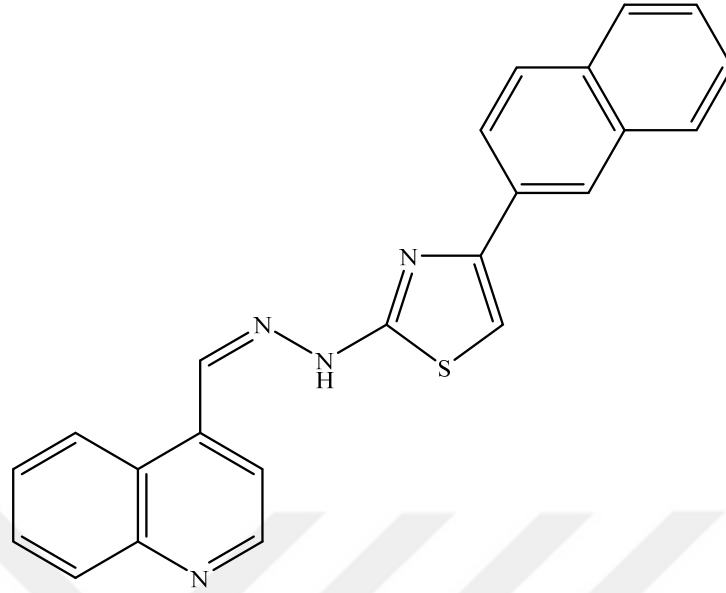
Elementel analiz : C₂₀H₁₆N₄O₂S₂ için

Hesaplanan : C, 58.81; H, 3.95; N, 13.72

Bulunan : C, 58.79; H, 3.96; N, 13.73.

MS (*ESI*) (*m/z*): 409.15 (%100, M+1), 410.20 (%45.97, M+2), 411.20 (%24.23, M+3).

4-(Naftalen-2-il)-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (10)



4-Kinolinkarboksaldehit tiyosemikarbazon (2 mmol; 0.461 g) ve 2-bromo-2'-asetonafton (2 mmol; 0.498 g) kullanılarak Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : %84

E.N. : 301-302 °C

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3084.18, 3047.53 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2989.66, 2910.58 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1629.85, 1598.99, 1548.84, 1525.69, 1490.97 (C=N, C=C gerilim bandları ve N-H eğilme bandı), 1417.68, 1373.32, 1363.67 (C-H eğilme bandları), 1290.38, 1251.80, 1222.87 (C-N gerilim bandları), 1188.15, 1159.22, 1039.63 (Aromatik C-H düzlem içi eğilme bandı), 906.54, 893.04, 852.54, 819.75, 790.81, 746.45, 711.73, 688.59, 671.23 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.49-7.55 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.90-8.02 (m, 5H), 8.12 (t, *J*= 7.6 Hz, 7.2 Hz, 1H), 8.19-8.24 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.74 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.18 (d, *J*= 6.0 Hz, 1H), 13.22 (br, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 106.63 (CH), 117.57 (CH), 122.33 (C), 123.78 (CH), 124.21 (CH), 124.58 (CH), 124.92 (CH), 126.16 (CH), 126.49 (CH), 127.56 (CH), 128.18 (d, *J*= 3.9 Hz, 2CH), 129.56 (CH), 131.44 (C), 132.49 (C), 133.03 (CH), 133.75 (CH), 134.70 (C), 139.47 (C), 144.38 (CH), 145.91 (C), 150.67 (C), 167.17 (C).

Elementel analiz : C₂₃H₁₆N₄S için

Hesaplanan : C, 72.61; H, 4.24; N, 14.73.

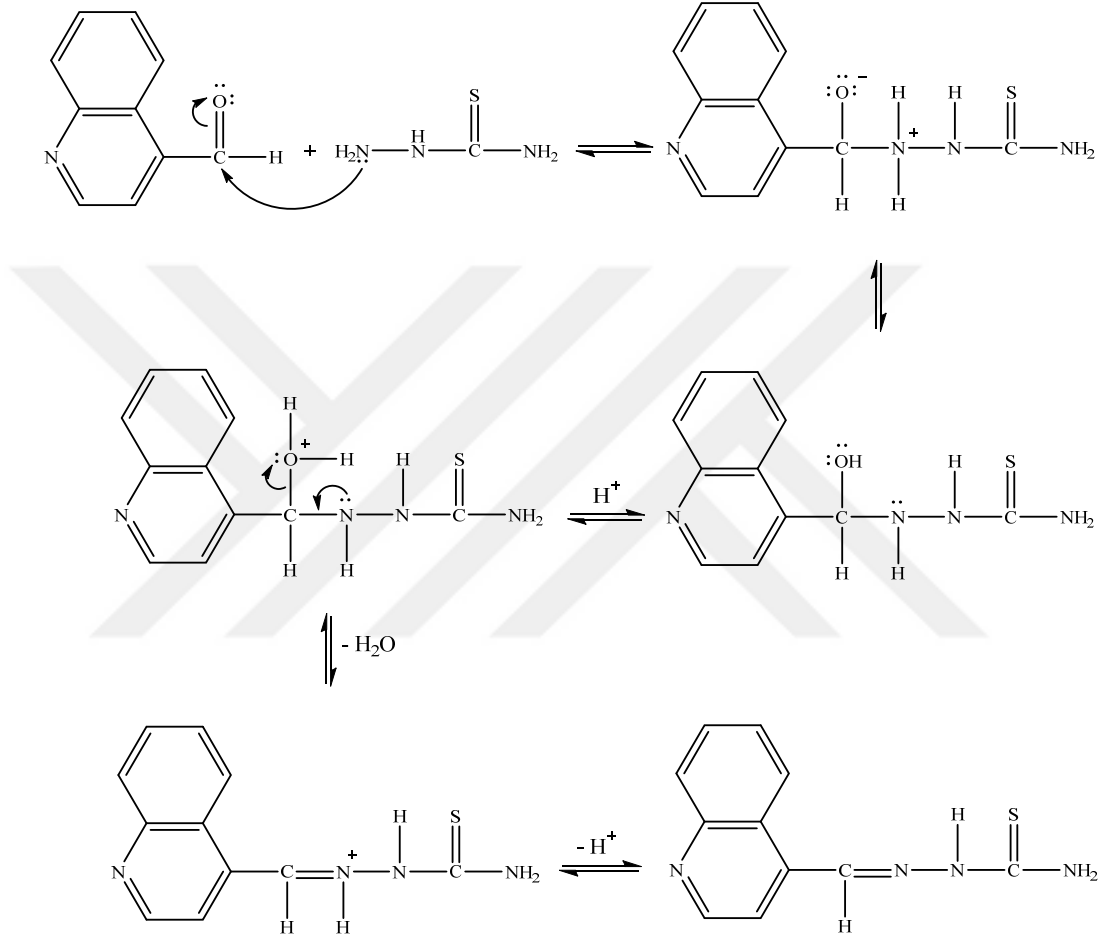
Bulunan : C, 72.63; H, 4.24; N, 14.71.

MS (*ESI*) (*m/z*): 381.20 (%100, M+1), 382.20 (%25.90, M+2), 383.20 (%8.62, M+3).

Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

4-Kinolinkarboksaldehit tiyosemikarbazonun Elde Edilişi

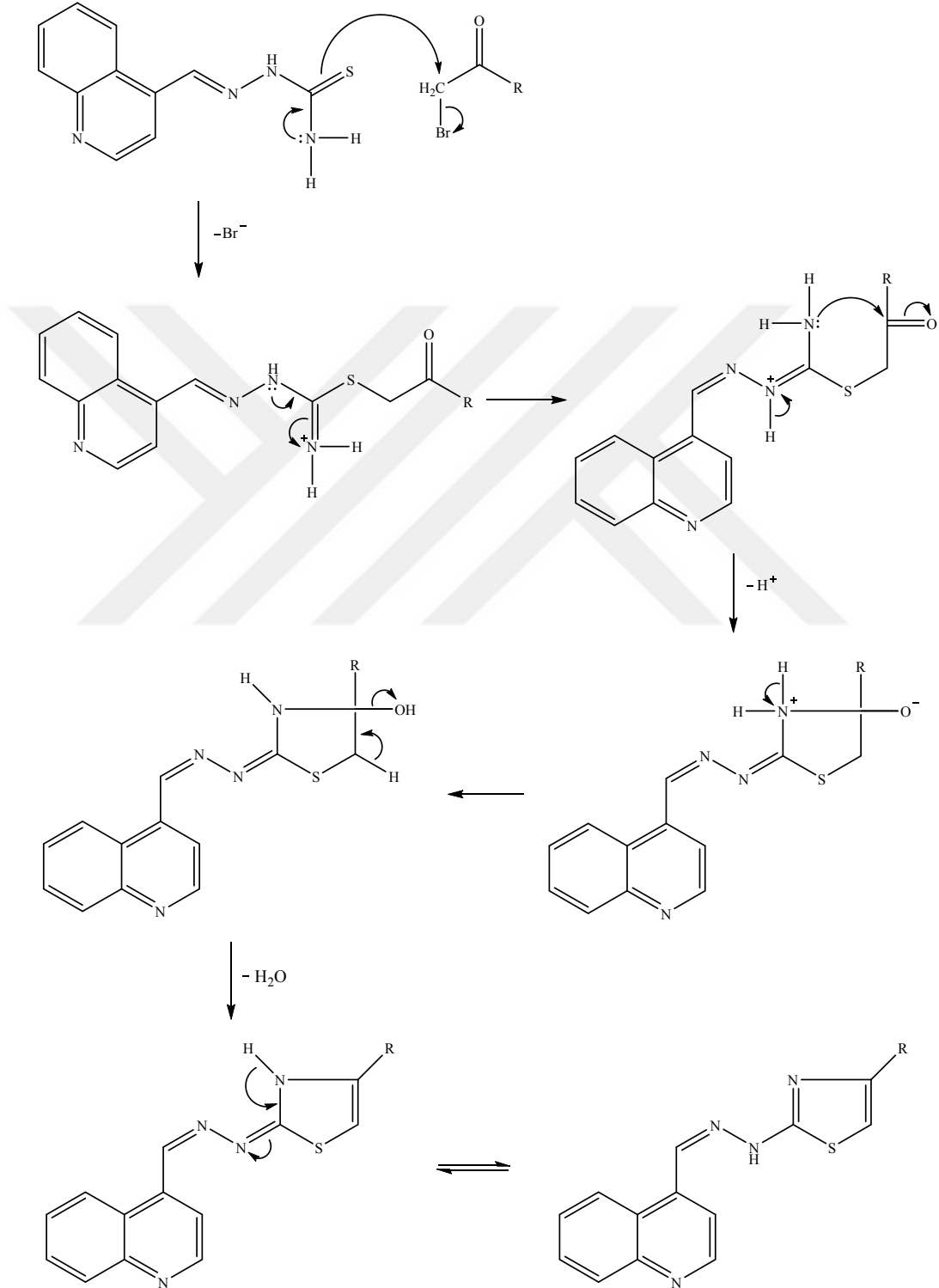
Tiyosemikarbazon oluşumunun mekanizması, iki basamaklı bir işlemdir. İlk basamak, tiyosemikarbazitin nükleofilik amin grubunun 4-kinolinkarboksaldehitin kısmi pozitif yük taşıyan karbonil karbonuna katılması, sonra azotun bir proton kaybetmesi ve oksijene bir proton bağlanmasıdır. İkinci basamakta, protonlanmış olan OH grubu su olarak ayrılır (Şekil 29).



Şekil 29. 4-Kinolinkarboksaldehit tiyosemikarbazonun Elde Edilişi için Önerilen Mekanizma

4-Aril-2-(2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil)tiyazol Türevlerinin Elde Edilişi

Son yıllarda Hantzsch yöntemi, bu yöntemin tiyosemikarbazonlara uygulanması ile sentetik kimyada önem kazanmıştır (Mustafa ve ark., 2004). Bu reaksiyon kükürt atomunun; α -haloketonun, α -karbonuna katılması ile başlar ve bu durum α -tiyo ketonu verir. Daha sonra hidrojen transferini dehidrasyon basamağı izler (Şekil 30).



Şekil 30. Sonuç Bileşiklerinin Elde Edilişi için Önerilen Mekanizma

Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Sonuç bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde, bileşiklerin sahip oldukları fonksiyonel gruplara ait karakteristik bandlar görülmektedir. Aromatik C-H gerilim bandları 3124-3020 cm^{-1} , alifatik C-H gerilim bandları 2999-2751 cm^{-1} 'de, C=N, C=C gerilim bandları ve N-H eğilme bandı 1631-1465 cm^{-1} 'de, C-H eğilme bandı 1446-1361 cm^{-1} 'de, C-N gerilim bandları 1335-1221 cm^{-1} 'de, aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları 1215-1005 cm^{-1} 'de, aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilmesi 966-621 cm^{-1} 'de kaydedilmiştir. Ayrıca siyano grubu taşıyan **2** no'lu bileşiğe ait spektrumda ise $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilim bandı 2222.09 cm^{-1} 'de saptanmıştır.

¹H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Sonuç bileşiklerine ait ¹H NMR spektrumlarında, hidrazon yapısına ait N-H protonu 13.20-13.23 ppm arasında yayvan bir pik olarak gözlemlenmiştir. Hidrazon yapısına ait CH=N protonu ise 8.0-8.5 ppm arasında kaydedilmiştir. Aromatik ve heteroaromatik protonlar 6.9-9.2 ppm arasında gözlemlenmiştir.

Tiyazol halkasının dördüncü konumunda 4-metilfenil grubu taşıyan **7** no'lu bileşiğe ait ¹H NMR spektrumunda, metil grubuna ait protonlar 2.32 ppm'de singlet pik vermiştir.

Tiyazol halkasının dördüncü konumunda 4-metoksifenil grubu taşıyan **8** no'lu bileşiğin ¹H NMR spektrumunda, metoksi grubuna ait protonlar 3.79 ppm'de singlet pik vermiştir.

Tiyazol halkasının dördüncü konumunda 4-metilsülfonilfenil grubu taşıyan **9** no'lu bileşiğin ¹H NMR spektrumunda, metilsülfonil grubuna ait protonlar 3.25 ppm'de singlet pik vermiştir.

¹³C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Sonuç bileşiklerinin ¹³C NMR spektrumlarında, tiyazol halkasının 2 numaralı konumundaki karbon 167-169 ppm, 4 numaralı konumundaki karbon 149-152 ppm, 5 numaralı konumundaki karbon 103-110 ppm bölgesinde soğurma yapmıştır. Diğer aromatik karbonlar 112-162 ppm bölgesinde gözlemlenmiştir.

Sonuç bileşiklerinde ortak olan hidrazon grubuna ait karbon beklendiği gibi 144-146 ppm bölgesinde soğurma yapmıştır.

Tiyazol halkasının dördüncü konumunda 4-metilfenil grubu taşıyan **7** no'lu bileşiğe ait ¹³C NMR spektrumunda, metil karbonuna ait pik 20.80 ppm'de gözlemlenmiştir.

Tiyazol halkasının dördüncü konumunda 4-metoksifenil grubu taşıyan **8** no'lu bileşiğin ¹³C NMR spektrumunda, metoksi karbonuna ait pik 55.15 ppm'de gözlemlenmiştir.

Tiyazol halkasının dördüncü konumunda 4-metilsülfonilfenil grubu taşıyan **9** no'lu bileşiğin ¹³C NMR spektrumunda, metilsülfonil karbonuna ait pik 43.56 ppm'de gözlemlenmiştir.

Kütle Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Sonuç bileşiklerinin kütle spektrumları, ESI yöntemi ile alınmış ve oluşan yüklü atom veya gruplar kütle/yük (m/z) oranına göre saptanmıştır.

Tüm bileşiklerin kütle spektrumlarında M+1, M+2 ve M+3 pikleri gözlemlenmiştir. Bununla birlikte klor süstitüenti taşıyan 5 no'lu ve brom süstitüenti taşıyan 6 no'lu maddelerin kütle spektrumlarında M+4 piki de kaydedilmiştir.

Antikandidal Etki Testlerinin Sonuçlarının Değerlendirilmesi

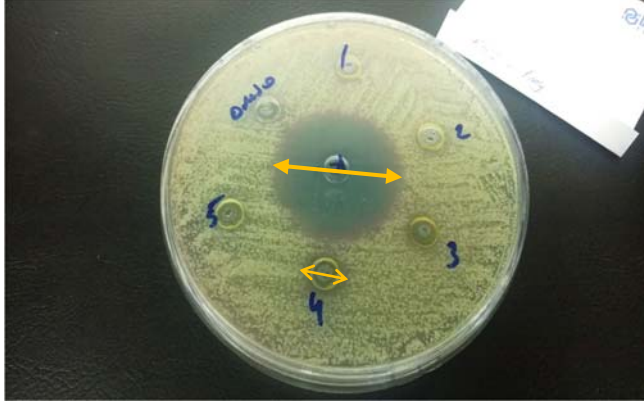
Yapılan antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçları değerlendirildiğinde, on bileşikten yalnızca flor süstitüenti taşıyan 4 no'lu bileşiğin 1 mg/mL konsantrasyonda *C. albicans* (ATCC 90028) ve *C. krusei* (ATCC 6258) suşlarına karşı etki gösterdiği gözlemlenmiştir. Diğer maddelerin hiç biri test edilen dozlarda antikandidal etkinlik göstermemiştir. Üç tekrarlı olarak gerçekleştirilen deney sonuçlarına göre, 1, 0.1 ve 0.01 mg/mL konsantrasyonlardaki standart antifungal maddelerin ölçülen zon çapları Çizelge 3'de ortalama olarak verilmiştir.

Çizelge 3. Bileşik 4 ve Standart Antifungal Maddelerin Oluşturduğu İnhibisyon Zonu Çapları (mm)

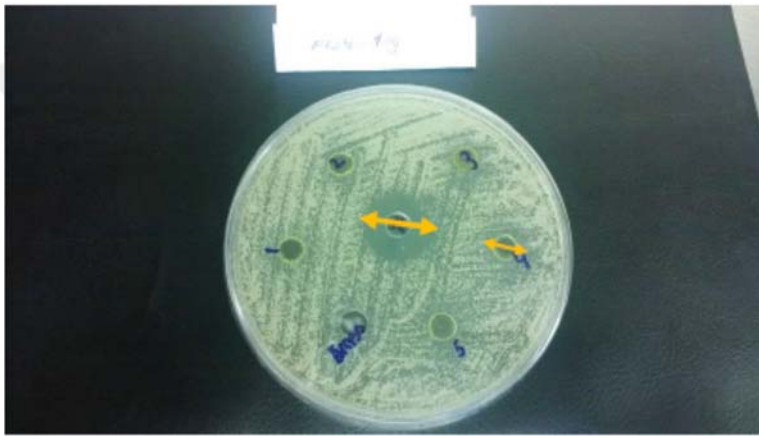
	Bileşik 4		Ketokonazol		Amfoterisin-B		
	1 mg/mL	1 mg/mL	0.1 mg/mL	0.01 mg/mL	1 mg/mL	0.1 mg/mL	0.01 mg/mL
F1	-	38 mm	38 mm	38 mm	18 mm	18 mm	18 mm
F52	12 mm	39 mm	40 mm	40 mm	19 mm	18 mm	19 mm
F90	-	32 mm	32 mm	32 mm	15 mm	20 mm	16 mm
F124	-	40 mm	40 mm	40 mm	18 mm	17 mm	16 mm
F125	-	20 mm	20 mm	20 mm	15 mm	15 mm	14 mm
F127	-	40 mm	40 mm	40 mm	20 mm	20 mm	20 mm
F128	-	36 mm	36 mm	38 mm	20 mm	20 mm	18 mm
F129	13 mm	25 mm	26 mm	26 mm	15 mm	15 mm	16 mm

- : İnhibisyon zonu gözlenmemiştir. **F1**: *Candida albicans* (ESOGÜ-Klinik izolat), **F52**: *Candida albicans* (ATCC 90028), **F90**: *Candida glabrata* (ESOGÜ-Klinik izolat), **F124**: *Candida albicans* (ATCC 24433), **F125**: *Candida krusei* (ATCC 34135), **F127**: *Candida tropicalis* (ATCC 750), **F128**: *Candida parapsilosis* (ATCC 22019), **F129**: *Candida krusei* (ATCC 6258).

Amfoterisin-B test edilen *Candida* türlerine karşı 3 farklı dozda 15-20 mm zon çapları oluştururken, ketokonazol ise 25-40 mm arasında inhibisyon zonları oluşturmuştur. Aynı dozlarda uygulanan 4 no'lu bileşik ise uygulanan en yüksek dozunda *C. albicans* (Şekil 31) ve *C. krusei*'ye (Şekil 32) karşı sırasıyla 12 ve 13 mm'lik inhibisyon zonları oluşturmuştur. Standart antifungal maddeler ile karşılaştırıldığında, 4 no'lu bileşiğin antikandidal etkisinin zayıf olduğu görülmektedir.



Şekil 31. Bileşik 4 (12 mm) ve ketokonazolün (39 mm) *C. albicans* (ATCC 90028) üzerinde oluşturduğu inhibisyon zonları



Şekil 32. Bileşik 4 (13 mm) ve ketokonazolün (25 mm) *C. krusei* (ATCC 6258) üzerinde oluşturduğu inhibisyon zonları

Antikanser Etki Testlerinin Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Sitotoksikite testleri, ilaç adaylarının hücrelerin temel fonksiyonlarına etkilerini belirleyerek hücresel hasarın değerlendirilmesi temeline dayanmaktadır. Bu testler hücre sayısına, morfolojisine ve metabolik aktivitesine dayanarak ilaç adaylarının toksisitesi ve güvenilirliği hakkında ön bilgi sağlamaktadır (Pohjala ve ark., 2007). Sitotoksik etkilerin belirlenmesi ve mekanizmasının aydınlatılmasında mitokondriyal aktivite tayini (MTT/XTT) sık kullanılan bir yöntemdir (Langdon ve ark., 2010).

Sonuç bileşiklerinin A549 insan akciğer adenokarsinoma, HepG2 insan hepatosellüler karsinoma ve MCF-7 insan meme adenokarsinoma hücre dizileri üzerindeki antikanser etkileri MTT yöntemi kullanılarak değerlendirilmiş ve IC₅₀ değerleri belirlenmiştir (Çizelge 4).

Naftalen halkası taşıyan **10** no'lu bileşiğin (IC₅₀= 0.059±0.007 mM) A549 hücre dizisine karşı cisplatinden (IC₅₀= 0.084±0.02 mM) daha etkili olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, klor sübstitüenti taşıyan **5** ve brom sübstitüenti taşıyan **6** no'lu bileşikler A549 hücre dizisine karşı sitotoksik etkilerini sırasıyla 0.119±0.004 ve 0.977±0.03 mM konsantrasyonlarında göstermişlerdir.

Klor süstitüenti taşıyan **5** no'lu bileşiğin ($IC_{50}= 0.084\pm 0.001$ mM) HepG2 hücre dizisine karşı cisplatinden ($IC_{50}= 0.113\pm 0.006$ mM) daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Siyano süstitüenti taşıyan **2** no'lu bileşik ($IC_{50}= 0.124\pm 0.02$ mM) ise HepG2 hücre dizisi üzerinde cisplatine benzer etki göstermiştir. Bununla birlikte **6** ve **10** no'lu bileşikler HepG2 hücre dizisine karşı sitotoksik etkilerini sırasıyla 0.804 ± 0.03 mM ve 0.329 ± 0.01 mM konsantrasyonlarında göstermişlerdir. MTT testi sonuçları, özellikle klor ve siyano süstitüentlerinin HepG2 hücre dizisine karşı antikanser etkiyi arttırdıklarını göstermektedir.

Naftalen halkası taşıyan **10** no'lu bileşiğin ($IC_{50}= 0.075\pm 0.005$ mM) MCF-7 hücre dizisine karşı cisplatinden ($IC_{50}= 0.140\pm 0.01$ mM) daha etkili olduğu saptanmıştır. **10** no'lu bileşiğin antikanser etkinliği, tiyazol halkasının dördüncü konumuna bağlı naftalen halkasının bileşiğin yağda çözünürlüğünü artırmasına bağlanabilir.

Çizelge 4. Bileşiklerin A549, HepG2, MCF-7 ve NIH/3T3 Hücre Dizilerine karşı Sitotoksik Etkileri

Bileşik	IC_{50} (mM)			
	A549	HepG2	MCF-7	NIH/3T3
1	>1	>1	>1	>1
2	>1	0.124±0.02	>1	>1
3	>1	>1	>1	>1
4	>1	>1	1	>1
5	0.119±0.004	0.084±0.001	>1	>1
6	0.977±0.03	0.804±0.03	>1	>1
7	>1	>1	>1	>1
8	>1	>1	>1	>1
9	>1	>1	>1	>1
10	0.059±0.007	0.329±0.01	0.075±0.005	>1
Cisplatin	0.084±0.02	0.113±0.006	0.140±0.01	>1

İlaç adaylarının geliştirilme sürecinde SI, karşılaştırılmalarına olanak sağlayan bir gösterge olarak önem kazanmıştır. İlaç adaylarına ait selektivite indeksinin 100'den çok büyük değerlere ulaşması ve pozitif kontrol olan ilaçtan daha büyük bir selektivite indeksine sahip olması bileşiklerin ilaç adayı olarak daha ileri aşamalara taşınabileceklerinin de en önemli belirleyicisidir. Antikanser ve antifungal etkileri araştırılan bileşiklerin ise sağlıklı hücrelere zarar vermeksizin, kanserli hücrelere veya etkin oldukları patojenlere selektivite göstermeleri gerekmektedir (Popiołkiewicz ve ark., 2005; López-Lázaro, 2015). Bu sebeple sonuç bileşiklerinin NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast (sağlıklı) hücre dizisi üzerinde sitotoksiteleri incelenerek selektivite indeksleri saptanmıştır.

Antikanser etkili türevlerin selektivite indekslerinin yüksek olması, antikanser etkilerinin seçici olduğunu göstermektedir (**Çizelge 5**). Özellikle **10** no'lu bileşiğin A549 ve MCF-7 hücre dizisine karşı, **5** no'lu bileşiğin ise HepG2 hücre dizisine karşı pozitif kontrol olan cisplatinden daha yüksek selektivite indeksine sahip oldukları bulunmuştur.

Çizelge 5. Bileşiklere ait SI Değerleri

Bileşik	SI değerleri (mM)		
	A549 için	HepG2 için	MCF-7 için
1	100	100	100
2	100	806	100
3	100	100	100
4	100	100	100
5	840	1190	100
6	102	124	100
7	100	100	100
8	100	100	100
9	100	100	100
10	1695	304	1333
Cisplatin	1190	885	714

Genotoksisite Testinin Sonuçlarının Değerlendirilmesi

İlaç geliştirilme süreçlerinde, bileşiklerin genotoksik etkilerinin belirlenmesinde erken dönemde tercih edilen en avantajlı testler *in vitro* genotoksisite test yöntemleridir (Flückiger-Isler ve ark., 2004). Ames testi, ilaç geliştirilme sürecinde güvenilirlik taramalarının ana bileşeni olup potansiyel mutajen ve karsinojen bileşiklerin belirlenmesinde öncül bir test olarak uygulanmaktadır (Flückiger-Isler ve ark., 2004; Thybaud ve ark., 2007; Greene ve ark., 2010). Günümüzde, standart Ames testine alternatif olarak agar plakalar yerine küçük kuyucuklu plakalarda sıvı bir süspansiyon içinde gelişen bakterileri kullanan daha verimli Ames MPF testi geliştirilmiştir (Houck ve Kavlock, 2008).

Yapılan antimikrobiyal duyarlılık testinde, yalnızca flor sübstitüenti taşıyan **4** no'lu bileşik antikandidal etki gösterdiği için, **4** no'lu bileşiğin genotoksisitesinin belirlenmesinde Ames MPF genotoksisite testi uygulanmıştır (**Çizelge 6**).

Ames MPF genotoksisite testinde kullanılan *S. typhimurium* suşları TA98 ve TA100'dür. TA100 baz çifti değişimi, TA98 ise çerçeve kayması mutasyonlarının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bu mutasyonlar histidin kaynağı olmadan histidin taşıyan organizmaların büyümesini durdurmaktadır. Maddelerin mutajenik

potansiyeli, değişik konsantrasyonlarına bu organizmaların maruz bırakılmasının ardından büyüme potansiyellerinin gözlenmesi ile değerlendirilmektedir. Bakteride histidin geninde baz değişimleri veya çerçeve kaymaları gibi mutajenik bir olay meydana gelmesi ile bakteri histidin olmayan ortamda da büyüme göstermekte ve buna bağlı olarak maddenin mutajenik olduğuna karar verilebilmektedir (Kouvelis ve ark., 2011; Chandrasekaran ve ark., 2010). Bileşiklerin metabolik aktivasyon ile mutajenite kazanabilme ihtimalleri göz önünde bulundurularak uygun ortam için sıçan karaciğerinden elde edilen S9 karaciğer mikrozomal enzim fraksiyonu eklenmektedir (Kouvelis ve ark., 2011).

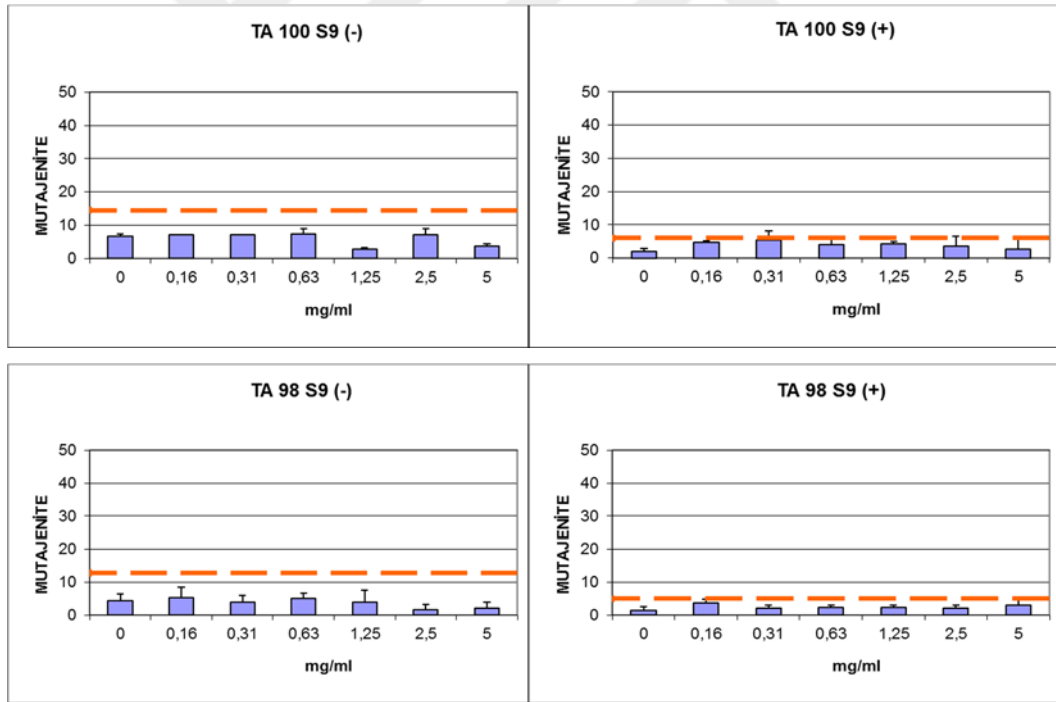
Ames MPF genotoksisite testinde, 4 no'lu bileşiğin TA98 suşuna karşı S9 enziminin bulunmadığı ortamda 6.41 zemin çizgisine sahip olduğu bulunmuştur. 4 No'lu bileşiğin tüm konsantrasyonlarda kriterlere göre zemin çizgisinin 1.5-2.5 katı artışlar göstermediği ve herhangi bir istatistiksel anlamlılığa da sahip olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle TA98 suşuna karşı metabolik aktivasyonun olmadığı koşullarda mutajenik olmadığı sonucuna varılmıştır. TA98 suşuna karşı metabolik aktivasyon ile S9 enzim varlığında 2.49 zemin çizgisine sahip olarak bulunmuştur. 4 No'lu bileşiğin tüm konsantrasyonlarında kriterlere göre 2-3 katı anlamlı artışlara veya doza bağımlı etkiye rastlanmamıştır. 0.16 mg/mL dozunda gözlenen anlamlılık zemin çizgisinin 2-3 katına ulaşmadığından ve bir doza bağımlı anlamlı artışa rastlanmadığından TA98 suşuna karşı metabolik aktivasyon varlığında bileşiğin genotoksik olmadığı saptanmıştır. TA 100 suşuna karşı ise direkt olarak bileşiğin S9 enzim fraksiyonu olmaksızın 7.24 zemin çizgisine sahip olduğu bulunmuştur. Kriterlere göre, bileşik zemin çizgisinin 1.5-2.5 katı artışlar göstermemiştir. İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenen 1.25 mg/mL ve 5 mg/mL konsantrasyonlarında da yine 1.5-2.5 katı artışlara ulaşmamış, bunun yanı sıra doza bağımlı bir etki de göstermemiştir. Bu sebeple 4 no'lu bileşik TA 100 suşuna karşı S9 enzim fraksiyonu olmaksızın herhangi bir mutajenite göstermemiştir. TA 100 suşuna karşı bileşiğin metabolik yollar ile aktif olabileceği ortamda yani S9 enzim fraksiyonu varlığında zemin çizgisi 3 olarak saptanmıştır. 4 No'lu bileşik 0.16 ve 1.25 mg/mL konsantrasyonlarında anlamlı farklılık tespit edilse de zemin çizgisinin 2-3 katı artışlara hiç bir konsantrasyonda ulaşmamış ve yine doz-bağımlı etki sergilememiştir. Bu bulgulara göre, 4 no'lu bileşik hem TA 98 hem de TA100 suşuna karşı metabolik aktivasyon varlığında ve yokluğunda genotoksik etki göstermemiştir (**Şekil 33**).

Sonuç olarak, 4 no'lu bileşik *C. albicans* ve *C. krusei*'ye karşı selektif antifungal etki göstermiştir. Bu konsantrasyonlarda 4 no'lu bileşiğin sağlıklı hücrelere karşı sitotoksik etkinlik göstermediği MTT testi ile tespit edilmiştir.

Çizelge 6. Bileşik 4'e ait Ames Genotoksisite Testi Sonuçları

Bileşik	Konsantrasyon (mg/mL)	Mutajenite							
		Taban Çizgisi		TA 98		Taban Çizgisi		TA 100	
		S9+	S9-	S9+	S9-	S9+	S9-	S9+	S9-
4	0.16	2.49	6.41	1.47*	0.83	3.00	7.24	1.56*	0.97
	0.31			0.80	0.62			1.78	0.97
	0.63			0.94	0.78			1.33	1.01
	1.25			0.94	0.62			1.44*	0.37*
	2.5			0.80	0.26			1.22	0.97
	5			1.21	0.31			0.89	0.51*

* Student-t testine göre $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.



Şekil 33. Bileşik 4'e ait Ames Testi Grafikleri

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, kinolin halkası taşıyan yeni tiyazolil hidrazon türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin antikandidal etkileri disk difüzyon yöntemi ile değerlendirilmiştir. Yalnızca flor süstitüenti taşıyan **4** no'lu bileşik 1 mg/mL konsantrasyonda *C. albicans* (ATCC 90028) ve *C. krusei* (ATCC 6258) suşlarına karşı antifungal etki göstermiştir. Antikandidal etkinliği nedeniyle, **4** no'lu bileşiğe Ames MPF genotoksisite testi uygulanmıştır. Yapılan MTT ve Ames MPF testlerinde, **4** no'lu bileşiğin sitotoksik ve genotoksik etki göstermediği saptanmıştır. Sonuç olarak, **4** no'lu bileşiğin antikandidal etkisinin selektif olduğu bulunmuştur.

Sentezlenen bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinoma, HepG2 insan hepatosellüler karsinoma ve MCF-7 insan meme adenokarsinoma hücre dizilerine karşı sitotoksik etkileri de MTT yöntemi ile araştırılmıştır. Bu bileşiklerin NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast (sağlıklı) hücre dizisi üzerinde sitotoksisiteleri de incelenerek selektivite indeksleri tespit edilmiştir.

Siyano süstitüenti taşıyan **2** no'lu bileşik HepG2 hücrelerine karşı selektif antikanser etki göstermekte, bu açıdan pozitif kontrol olan cisplatine de çok yakın görülmektedir. Klor süstitüenti taşıyan **5** no'lu bileşik hem A549 hem de HepG2 hücrelerine karşı selektif antikanser aktivite göstermektedir. Brom süstitüenti taşıyan **6** no'lu bileşiğin de A549 ve HepG2 hücrelerine karşı antikanser aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Naftalen halkası taşıyan **10** no'lu bileşik ise A549, HepG2 ve MCF-7 hücrelerine karşı selektif antikanser aktivite göstermiştir. Tüm bileşikler NIH/3T3 hücre dizisine karşı sitotoksik etki göstermemişlerdir.

Terapötik etkinlik açısından kıyaslandıklarında, **5** no'lu bileşiğin HepG2 hücrelerine karşı, **10** no'lu bileşiğin ise A549 ve MCF-7 hücrelerine karşı pozitif kontrol olan cisplatinden daha selektif antikanser etkinliğe sahip oldukları bulunmuştur. Ayrıca **2** no'lu bileşiğin de HepG2 hücrelerine karşı selektivite indeksinin yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak, daha sonra yapılacak çalışmalarda, **2**, **5** ve **10** no'lu bileşiklerin antikanser etki mekanizmaları ve apoptotik etkileri araştırılabilir.

Tiyazol halkasının dördüncü konumundaki fenil halkası üzerinden türevlendirme antifungal etki açısından yarar sağlayabilir. Daha sonra yapılacak çalışmalarda, farklı fenaçil bromür türevleri kullanılarak tiyazol halkasının dördüncü konumunda *o*- ve *m*-florofenil, difloro ve triflorofenil halkası taşıyan türevler sentezlenerek elde edilen bileşiklerin antifungal etkileri, **4** no'lu bileşiğin antifungal etkisi ile karşılaştırılabilir. Buna bağlı olarak, flor süstitüentinin antikandidal etkiye katkısı değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

Abruzzese, E., Breccia, M., Latagliata, R., Second-generation tyrosine kinase inhibitors in first-line treatment of Chronic Myeloid Leukaemia (CML), *BioDrugs*, 28, 17-26 (2014).

Afzal, O., Kumar, S., Haider, R., Ali, R., Kumar, R., Jaggi, M., Bawa, S., A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline, *Eur. J. Med. Chem.*, 97, 871-910 (2015).

Altıntop, M.D., Bazı Yeni Triazol Türevlerinin Sentezleri ve Antifungal Etkilerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (2009).

Altıntop, M.D., Özdemir, A., Ilgın, S., Atlı, Ö., Synthesis and biological evaluation of new pyrazole-based thiazolyl hydrazone derivatives as potential anticancer agents, *Lett. Drug Des. Discov.*, 11, 833-839 (2014a).

Altıntop, M.D., Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Ilgın, S., Atlı, Ö., İşcan, G., Kaplancıklı, Z.A., Synthesis and biological evaluation of some hydrazone derivatives as new anticandidal and anticancer agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 58, 299-307 (2012).

Altıntop, M.D., Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Ilgın, S., Atlı, Ö., Demirci, F., Kaplancıklı, Z.A., Synthesis and *in vitro* evaluation of new nitro-substituted thiazolyl hydrazone derivatives as anticandidal and anticancer agents, *Molecules*, 19, 14809-14820 (2014b).

American Cancer Society, Global Cancer Facts & Figures 2016, Atlanta, American Cancer Society, 2016.

Attwa, M.H., El-Etreby, S.A., Guide for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma, *World J. Hepatol.*, 7(12), 1632-1651 (2015).

Ayati, A., Emami, S., Asadipour, A., Shafiee, A., Foroumadi, A., 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 (2015).

Bernstein, J., Yale, H.L., Losee, K., Holsing, M., Martins, J., Lott, W.A., The chemotherapy of experimental tuberculosis. III. The synthesis of thiosemicarbazones and related compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, 73 (3), 906-912 (1951).

Berridge, M.V., Herst, P.M., Tan, A.S., Tetrazolium dyes as tools in cell biology: new insights into their cellular reduction, *Biotechnol. Annu. Rev.*, 11, 127-152 (2005).

Bhadury, P.S., Pang, J., Anti-cancer drug design using natural and synthetic pharmacophores, *Curr. Org. Chem.*, 19, 1460-1490 (2015).

Bharti, S.K., Nath, G., Tilak, R., Singh, S.K., Synthesis, anti-bacterial and anti-fungal activities of some novel Schiff bases containing 2,4-disubstituted thiazole ring, *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 651-660 (2010).

Cacic, M., Trkovnik, M., Cacic, F., Has-Schon, E., Synthesis and antimicrobial activity of some derivatives of (7-hydroxy-2-oxo-2*H*-chromen-4-yl)-acetic acid hydrazide, *Molecules*, 11, 134-147 (2006).

Can, Ö.D., Altıntop, M.D., Demir Özkay, Ü., Üçel, U.İ., Doğruer, B., Kaplancıklı, Z.A., Synthesis of thiadiazole derivatives bearing hydrazone moieties and evaluation of their pharmacological effects on anxiety, depression, and nociception parameters in mice, *Arch. Pharm. Res.*, 35 (4), 659-669 (2012).

Chidananda, N., Poojary, B., Sumangala, V., Suchetha Kumari, N., Unnikrishnan, Hantzsch and Schiff's reaction: synthesis, *in vitro* cytotoxic and antimicrobial activity of [1,3,4]oxadiazoline and [1,3]thiazole derivatives, *Med. Chem. Res.*, 23, 3979-3997 (2014).

Chimenti, F., Bizzarri, B., Bolasco, A., Secci, D., Chimenti, P., Granese, A., Carradori, S., D'Ascenzio, M., Lilli, D., Rivanera, D., Synthesis and biological evaluation of novel 2,4-disubstituted-1,3-thiazoles as anti-*Candida* spp. agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 378-382 (2011).

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., A novel histone acetyltransferase inhibitor modulating Gcn5 network: Cyclopentylidene-[4-(4'-chlorophenyl)thiazol-2-yl]hydrazone, *J. Med. Chem.*, 52, 530-536 (2009).

Clinical and Laboratory Standards Institute, Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts; approved guideline, 2nd ed., M44-A2, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2009.

Cukurovali, A., Yilmaz, İ., Gur, S., Kazaz, C., Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some new thiazolylhydrazone derivatives containing 3-substituted cyclobutane ring, *Eur. J. Med. Chem.*, 41, 201-207 (2006).

Dalgıç, N., İnce, E., Sistemik etkili antifungal ilaçlar, *Klinik Pediatri*, 4 (3), 90-98 (2005).

Das, D., Sikdar, P., Bairagi, M., Recent developments of 2-aminothiazoles in medicinal chemistry, *Eur. J. Med. Chem.*, 109, 89-98 (2016).

Easmon, J., Heinisch, G., Hofmann, J., Langer, T., Grunicke, H.H, Fink, J., Pürstinger, G., Thiazolyl and benzothiazolyl hydrazones derived from α -(*N*)-acetylpyridines and diazines: synthesis, antiproliferative activity and CoMFA studies, *Eur. J. Med. Chem.*, 32, 397-408 (1997).

Eicher, T., Hauptmann, S., *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses and Applications*, 2nd Ed., Wiley-VCH, Weinheim, 149-155, 2003.

El-Achkar, G.A., Jouni, M., Mrad, M.F., Hirz, T., El Hachem, N., Khalaf, A., Hammoud, S., Fayyad-Kazan, H., Eid, A.A., Badran, B., Merhi, R.A., Hachem, A., Hamade, E., Habib, A., Thiazole derivatives as inhibitors of cyclooxygenases *in vitro* and *in vivo*, *Eur. J. Pharmacol.*, 750, 66-73 (2015).

Ergenç, N., Günay, N.S., Demirdamar, R., Synthesis and antidepressant evaluation of new 3-phenyl-5-sulfonamidoindole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 33, 143-148 (1998).

Flückiger-Isler, S., Baumeister, M., Braun, K., Gervais, V., Hasler-Nguyen, N., Reimann R., Van Gompel, J., Wunderlich, H.G., Engelhardt, G., Assessment of the performance of the Ames IITM assay: a collaborative study with 19 coded compounds, *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.*, 558(1-2), 181-197 (2004).

Flückiger-Isler, S., Kamber, M., Direct comparison of the Ames microplate format (MPF) test in liquid medium with the standard Ames pre-incubation assay on agar plates by use of equivocal to weakly positive test compounds, *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.*, 747(1), 36-45 (2012).

Foo, J., Michor, F., Evolution of acquired resistance to anti-cancer therapy, *J. Theor. Biol.*, 355, 10-20 (2014).

Fraga, C.A.M., Barreiro, E.J., Medicinal chemistry of N-acylhydrazones: New lead-compounds of analgesic, antiinflammatory and antithrombotic drugs, *Curr. Med. Chem.*, 13, 167-198 (2006).

Gaikwad, N.D., Patil, S.V., Bobade, V.D., Hybrids of ravuconazole: Synthesis and biological evaluation, *Eur. J. Med. Chem.*, 54, 295-302 (2012).

Gemma, S., Kukreja, G., Fattorusso, C., Persico, M., Romano, M.P., Altarelli, M., Savini, L., Campiani, G., Fattorusso, E., Basilico, N., Taramelli, D., Yardley, V., Butini, S., Synthesis of *N1*-arylidene-*N2*-quinoly- and *N2*-acrydinyhydrazones as potent antimalarial agents active against CQ-resistant *P. falciparum* strains, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 5384-5388 (2006).

Geronikaki, A.A., Pitta, E.P., Liaras, K.S., Thiazoles and thiazolidinones as antioxidants, *Curr. Med. Chem.*, 20, 4460-4480 (2013).

Gomha, S.M., Ahmed, S.A., Abdelhamid, A.O., 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 (2015).

Gopaul K., Shintre S.A., Koorbanally N.A., A Review on the synthesis and anti-cancer activity of 2-substituted quinolines, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, 15, 631-646 (2015).

Greene, N., Aleo, M.D., Louise-May, S., Price, D.A., Will, Y., Using an in vitro cytotoxicity assay to aid in compound selection for in vivo safety studies, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 5308-5312 (2010).

Gupta, R.R., Kumar, M., Gupta, V., *Heterocyclic Chemistry II Five-membered Heterocycles*, Springer, Berlin, 416-420, 1999.

Gurkok, G., Altanlar, N., Suzen, S., Investigation of antimicrobial activities of indole-3-aldehyde hydrazide/hydrazone derivatives, *Chemotherapy*, 55, 15-19 (2009).

Gürsoy, A., Terzioglu, N., Ötük, G., Synthesis of some new hydrazide-hydrazone, thiosemicarbazides and thiazolidinones as possible antimicrobials, *Eur. J. Med. Chem.*, 32, 753-757 (1997).

Hantzsch, A., Weber, H.J., Ueber verbindungen des thiazols (Pyridins der thiophenreihe), *Ber.*, 20, 3118-3132 (1887).

Houck, K.A., Kavlock, R.J., Understanding mechanisms of toxicity: insights from drug discovery research, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 227(2), 163-178 (2008).

Judge, V., Narasimhan, B., Ahuja, M., Isoniazid: the magic molecule, *Med. Chem. Res.*, 21, 3940-3957 (2012).

Kaplancikli, Z.A., Turan-Zitouni, G., Ozdemir, A., Teulade, J.-C., Synthesis and antituberculosis activity of new hydrazide derivatives, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 341, 721-724 (2008).

Kashyap, S.J., Garg, V.K., Sharma, P.K., Kumar, N., Dudhe, R., Gupta, J.K., Thiazoles: having diverse biological activities, *Med. Chem. Res.*, 21, 2123-2132 (2012).

Kathiravan, M.K., Salake, A.B., Chothe, A.S., Dudhe, P.B., Watode, R.P., Mukta, M.S., Gadhwane, S., The biology and chemistry of antifungal agents: A review. *Bioorg. Med. Chem.*, 20, 5678-5698 (2012).

Kayaalp, S.O., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 12.baskı, Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık Tic. Ltd. Şti., Ankara, 266-268, 2009.

Kumar, P., Narasimhan, B., Hydrazides/Hydrazones as antimicrobial and anticancer agents in the new millennium, *Mini-Rev. Med. Chem.*, 13, 971-987 (2013).

Kumar, P., Narasimhan, B., Sharma, D., Judge, V., Narang, R., Hansch analysis of substituted benzoic acid benzylidene/furan-2-yl-methylene hydrazides as antimicrobial agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 1853-1863 (2009).

Küçükgül, S.G., Rollas, S., Erdeniz, H., Kiraz, M., Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of ethyl 2-arylhydrazono-3-oxobutyrate, *Eur. J. Med. Chem.*, 34, 153-160 (1999).

Küçüköğlü, K., Antifungal Tedavide Son Gelişmeler, *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, 37 (1), 63-90 (2008).

Łączkowski, K.Z., Misiura, K., Świtalska, M., Wietrzyk, J., Baranowska-Łączkowska, A., Fernandez, B., Paneth, A., Plech, T., 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 (2014).

Langdon, S.R., Mulgrew, J., Paolini, G.V., van Hoorn, W.P., Predicting cytotoxicity from heterogeneous data sources with Bayesian learning, *J. Cheminform.*, 2(11), 1-18 (2010).

Leoni, A., Locatelli, A., Morigi, R., Rambaldi, M., Novel thiazole derivatives: a patent review (2008–2012; Part 1), *Expert Opin. Ther. Patents*, 24(2), 201-216 (2014).

López-Lázaro, M., Two preclinical tests to evaluate anticancer activity and to help validate drug candidates for clinical trials, *Oncosci.*, 2(2), 91-98 (2015).

Makam, P., Thakur, P.K., Kannan, T., *In vitro* and *in silico* antimalarial activity of 2-(2-hydrazinyl)thiazole derivatives, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 52, 138-145 (2014).

- Masunari, A., Tavares, L.C., A new class of nifuroxazide analogues: Synthesis of 5-nitrothiophene derivatives with antimicrobial activity against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*, *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 4229-4236 (2007).
- Mishra C.B., Kumari S., Tiwari M., Thiazole: A promising heterocycle for the development of potent CNS active agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 92, 1-34 (2015).
- Musiol, R., Serda, M., Hensel-Bielowka, S., Polanski, J., Quinoline-based antifungals, *Curr. Med. Chem.*, 17, 1960-1973 (2010).
- Mustafa, S.M., Nair, V.A., Chittoor, J.P., Krishnapillai, S., Synthesis of 1,2,4-triazoles and thiazoles from thiosemicarbazide and its derivatives, *Mini-Rev. Org. Chem.*, 1, 375-385 (2004).
- Narang, R., Narasimhan, B., Sharma, S., A review on biological activities and chemical synthesis of hydrazide derivatives, *Curr. Med. Chem.*, 19, 569-612 (2012).
- Ozadali, K., Tan, O.U., Yogeewari, P., Dharmarajan, S., Balkan, A., Synthesis and antimycobacterial activities of some new thiazolylhydrazone derivatives, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24, 1695-1697 (2014).
- Önkol, T., Gökçe, M., Tosun, A.U., Polat, S., Serin, M.S., Tezcan, S., Microwave synthesis and antimicrobial evaluation of 5-chloro-2(3H)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(p-substituted benzal)hydrazone derivatives and 5-chloro-2(3H)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(p-substituted acetophenone)hydrazone derivatives, *Turk J. Pharm. Sci.*, 5 (3), 155-166 (2008).
- Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Kaplancikli, Z.A., Demirci, F., Iscan, G., Studies on hydrazone derivatives as antifungal agents, *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, 23 (4), 470-475 (2008).
- Pasqualotto, A.C., Thiele, K.O., Goldani, L.Z., Novel triazole antifungal drugs: Focus on isavuconazole, ravuconazole and albaconazole, *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 11(2), 165-174 (2010).
- Pettit, N.N., Carver, P.L., Isavuconazole: A new option for the management of invasive fungal infections, *Ann. Pharmacother.*, 49(7), 825-842 (2015).
- Pfaller, M.A., Antifungal drug resistance: Mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment, *Am. J. Med.*, 125 (1), S3-13 (2012).
- Pohjala, L., Tammela, P., Samanta, S.K., Yli-Kauhaluoma, J., Vuorela, P., Assessing the data quality in predictive toxicology using a panel of cell lines and cytotoxicity assays, *Anal. Biochem.*, 362, 221-228 (2007).
- Popat, K., McQueen, K., Feeley, T.W., The global burden of cancer, *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, 27, 399-408 (2013).
- Popiołkiewicz, J., Polkowski, K., Skierski, J.S., Mazurek, A.P., In vitro toxicity evaluation in the development of new anticancer drugs-genistein glycosides, *Cancer Lett.*, 229(1), 67-75 (2005).

- Popsavin, M., Kojić, V., Spaić, S., Svirčev, M., Bogdanović, G., Jakimov, D., Aleksić, L., Popsavin, V., 2-Substituted thiazole-4-carboxamide derivatives as tiazofurin mimics: synthesis and in vitro antitumour activity, *Tetrahedron*, 70, 2343-2350 (2014).
- Popsavin, M., Kojić, V., Torović, L., Svirčev, M., Spaić, S., Jakimov, D., Aleksić, L., Bogdanović, G., Popsavin, V., Synthesis and in vitro antitumour activity of tiazofurin analogues with nitrogen functionalities at the C-2' position, *Eur. J. Med. Chem.*, 111, 114-125 (2016).
- Sancak, B., Araştırılmakta olan antifungal etkili diğer bileşikler, *İnfeksiyon Dergisi*, 21, 189-194 (2007).
- Shapiro, R.S., Robbins, N., Cowen, L.E., Regulatory circuitry governing fungal development, drug resistance, and disease, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 75(2), 213–267 (2011).
- Qin, Y.-J., Wang, P.-F., Makawana, J.A., Wang, Z.-C., Wang, Z.-N., Yan-Gu, Jiang, A.-Q., Zhu, H.-L., Design, synthesis and biological evaluation of metronidazole–thiazole derivatives as antibacterial inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24, 5279-5283 (2014).
- Ragavendran, J.V., Sriram, D., Patel, S.K., Reddy, I.V., Bharathwajan, N., Stables, J., Yogeewari, P., Design and synthesis of anticonvulsants from a combined phthalimide-GABA-anilide and hydrazone pharmacophore, *Eur. J. Med. Chem.*, 42, 146-151 (2007).
- Rahim, F., Javed, M.T., Ullah, H., Wadood, A., Taha, M., Ashraf, M., Qurat-ul-Ain, Khan, M.A., Khan, F., Mirza, S., Khan, K.M. Synthesis, molecular docking, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory potential of thiazole analogs as new inhibitors for Alzheimer disease, *Bioorg Chem.*, 62, 106-116 (2015).
- Rebucci, M., Michiels, C., Molecular aspects of cancer cell resistance to chemotherapy, *Biochem. Pharmacol.*, 85, 1219-1226 (2013).
- Rollas, S., Gulerman, N., Erdeniz, H., Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazolines, *Il Farmaco*, 57, 171-174 (2002).
- Rollas, S., Küçükgülzel, Ş.G., Biological activities of hydrazone derivatives, *Molecules*, 12, 1910-1939 (2007).
- Rouf, A., Tanyeli, C., Bioactive thiazole and benzothiazole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 97, 911-927 (2015).
- Salgın-Gökşen, U., Gökhan-Kelekçi, N., Göktaş, Ö., Köysal, Y., Kılıç, E., Işık, Ş., Aktay, G., Özalp, M., 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities, *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 5738-5751 (2007).

Secci, D., Carradori, S., Bizzarri, B., Bolasco, A., Ballario, P., Patramani, Z., Fragapane, P., Vernarecci, S., Canzonetta, C., Filetici, P., Synthesis of a novel series of thiazole-based histone acetyltransferase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 1680-1689 (2014).

Siddiqui, N., Arshad, M.F., Ahsan, W., Alam, M.S., Thiazoles: A valuable insight into the recent advances and biological activities, *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.*, 1 (3), 136-143 (2009).

Terzioğlu, N., Gürsoy, A., Synthesis and anticancer evaluation of some new hydrazone derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-*b*]-[1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazone, *Eur. J. Med. Chem.*, 38, 781-786 (2003).

Thybaud, V., Aardemab, M., Clements, J., Dearfield, K., Galloway, S., Hayashi, M., Jacobson-Kram, D., Kirkland, D., Macgregor, J.T., Marzin, D., Ohyamaj, W., Schuler, M., Suzuki, H., Zeiger, E., Strategy for genotoxicity testing: Hazard identification and risk assessment in relation to *in vitro* testing, *Mutat. Res.*, 627, 41-58 (2007).

Todeschini, A.R., Miranda, A.L., Silva C.M., Parrini, S.C., Barreiro, E.J., Synthesis and evaluation of analgesic, antiinflammatory and antiplatelet properties of new 2-pyridylarylhydrazone derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 33, 189-199 (1998).

Tran Nguyen, M.A., Mungara, A.K., Kim, J.-A., Lee, K.D., Park, S., Synthesis, anticancer and antioxidant activity of novel carbazole-based thiazole derivatives, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 190, 191-199 (2015).

Turan-Zitouni, G., Chevallet P., Kılıç, F.S., Erol, K., Synthesis of some thiazoly-pyrazoline derivatives and preliminary investigation of their hypotensive activity, *Eur. J. Med. Chem.*, 35, 635-641 (2000).

Turan-Zitouni, G., Ozdemir, A., Kaplancikli, Z.A., Altintop, M.D., Temel, H.E., Akalın Çiftçi, G., Synthesis and biological evaluation of some thiazole derivatives as new cholinesterase inhibitors, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 28(3), 509-514 (2013).

Vicini, P., Incerti, M., La Colla, P., Loddo, R., Anti-HIV evaluation of benzo[d]isothiazole hydrazones, *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 1801-1807 (2009).

Vicini, P., Zani, F., Cozzini, P., Doytchinova, I., Hydrazones of 1,2-benzisothiazole hydrazides: Synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations, *Eur. J. Med. Chem.*, 37, 553-564 (2002).

Xia, Y., Fan, C.-D., Zhao, B.-X., Zhao, J., Shin, D.-S., Miao, J.-Y., Synthesis and structure-activity relationships of novel 1-arylmethyl-3-aryl-1*H*-pyrazole-5-carbohydrazone derivatives as potential agents against A549 lung cancer cells, *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 2347-2353 (2008).

Xu, Q., Huang, L., Liu, J., Ma, L., Chen, T., Chen, J., Peng, F., Cao, D., Yang, Z., Qiu, N., Qiu, J., Wang, G., Liang, X., Peng, A., Xiang, M., Wei, Y., Chen, L., Design, synthesis and biological evaluation of thiazole- and indole-based derivatives for the treatment of type II diabetes, *Eur. J. Med. Chem.*, 52, 70-81 (2012).

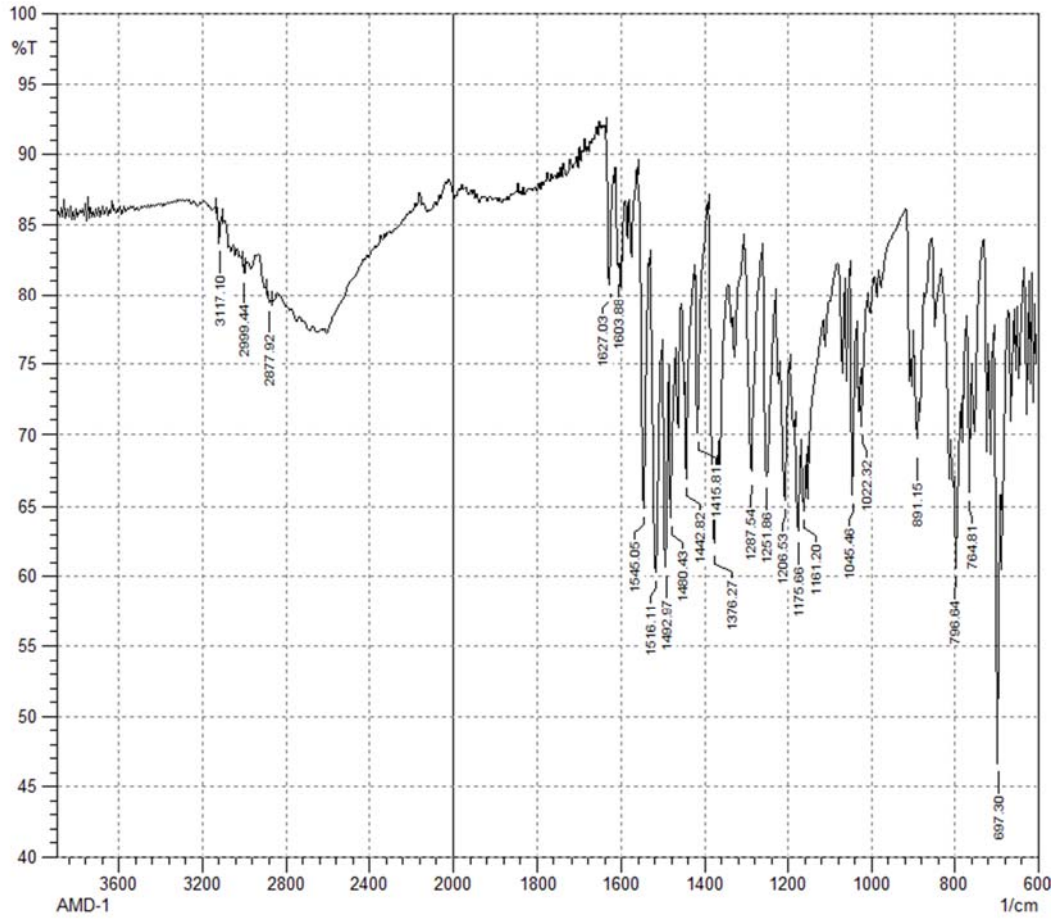
Xu, Z., Ba, M., Zhou, H., Cao, Y., Tang, C., Yang, Y., He, R., Liang, Y., Zhang, X., Li, Z., Zhu, L., Guo, Y., Guo, C., 2,4,5-Trisubstituted thiazole derivatives: a novel and potent class of non-nucleoside inhibitors of wild type and mutant HIV-1 reverse transcriptase, *Eur. J. Med. Chem.*, 85, 27-42 (2014).

Yale, H.L., Losee, K., Martins, J., Holsing, M., Perry, F.M., Bernstein, J., Chemotherapy of experimental tuberculosis. VIII. The synthesis of acid hydrazides, their derivatives and related compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 1933-1942 (1953).

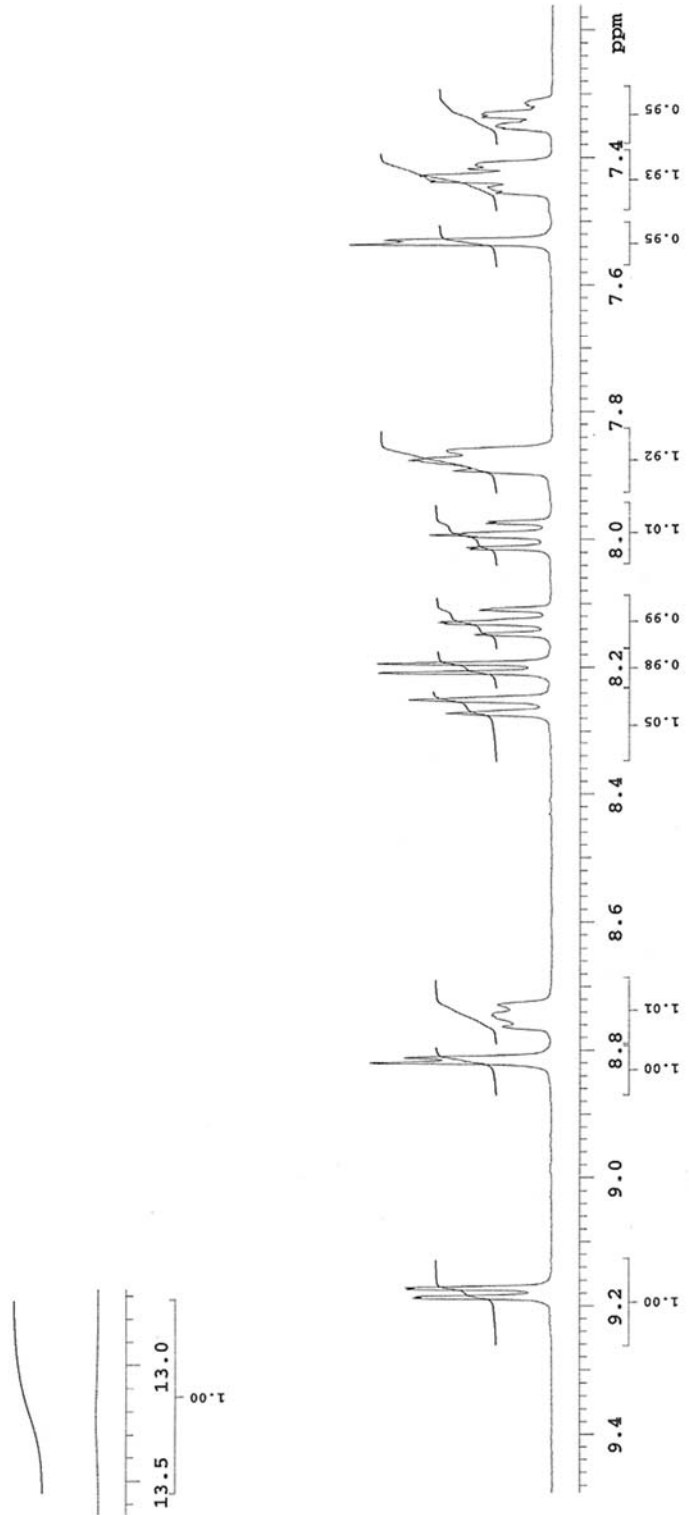


EKLER

EK 1. Bileşik 1'e ait IR Spektrumu



EK 2. Bileşik 1'e ait ^1H NMR Spektrumu



EK 3. Bileşik 1'e ait ¹³C NMR Spektrumu



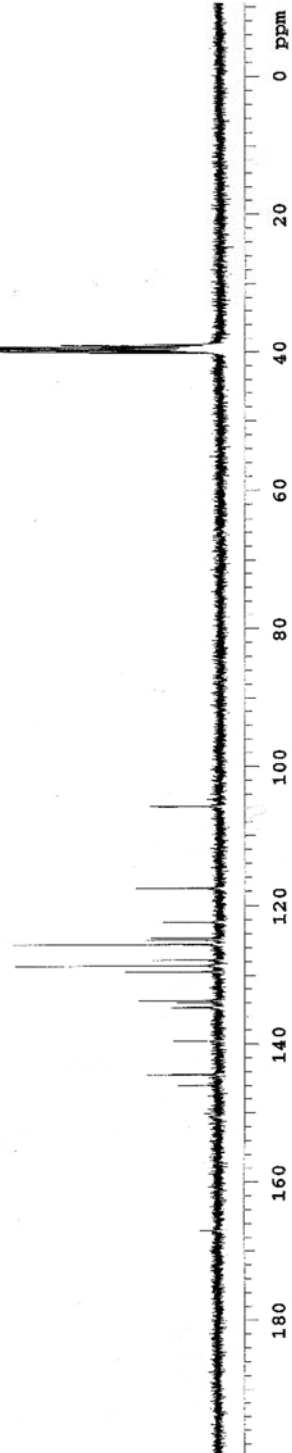
Sample Name:
AMD-1

Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmr2ys/data
Sample directory:
AMD-1_20141214_01
FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Dec 14 2014

Temp. 35.0 C / 308.1 K
Operator: vnmr1

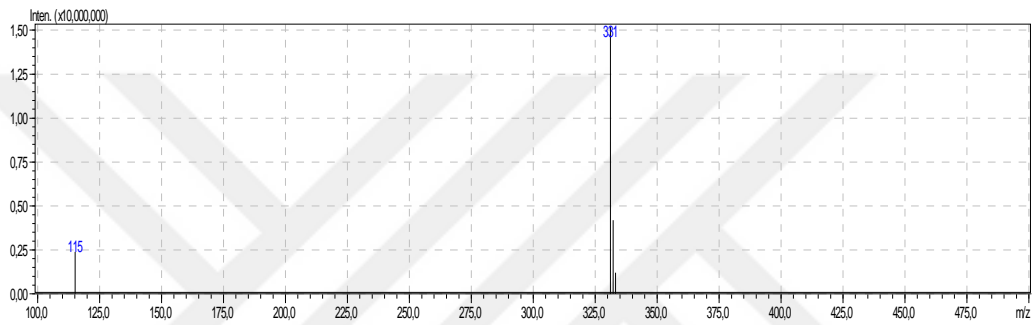
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
256 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243839 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 28 min



EK 4. Bileşik 1'e ait Kütle Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : 1
Sample ID :
Data Filename : 1_001.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : amd.lcb
Vial # : 1-46
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 30.08.2015 17:50:10
Date Processed : 30.08.2015 17:51:11
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator

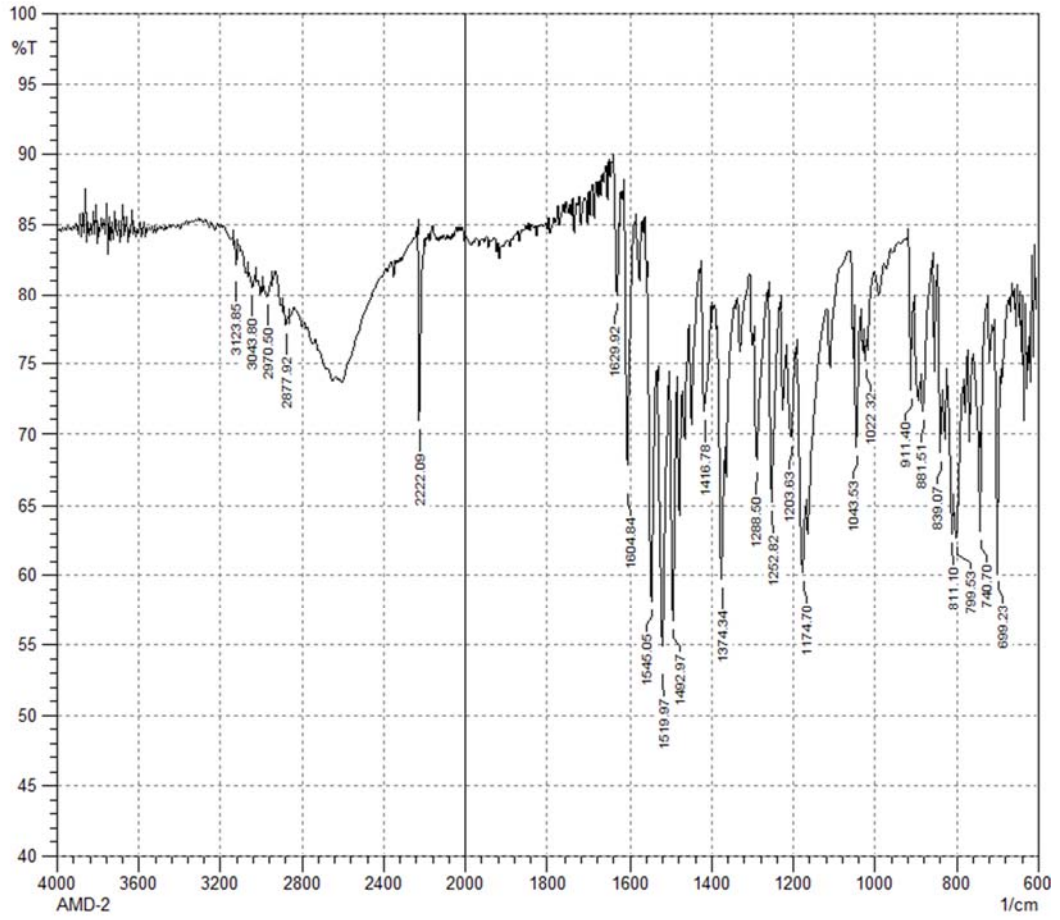


[MS Spectrum]

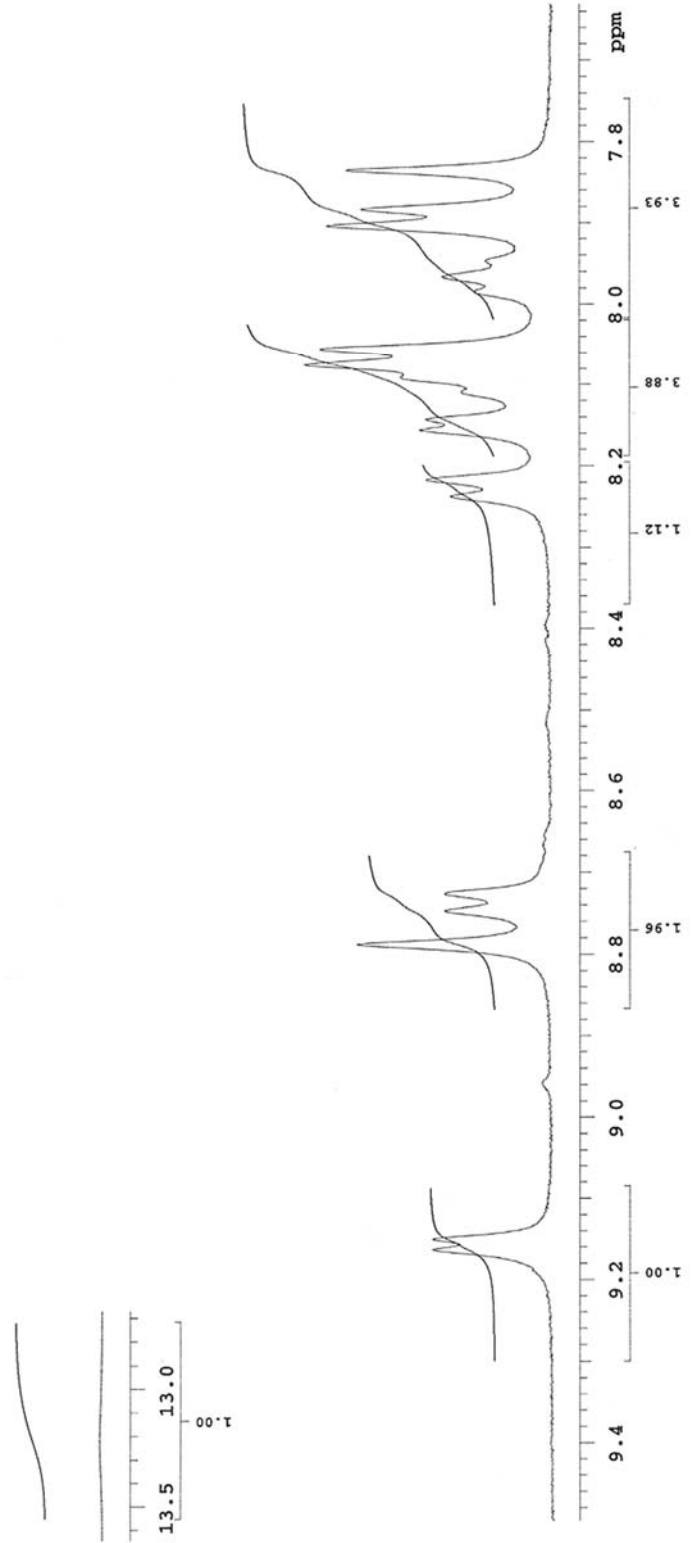
of Peaks 4
Raw Spectrum [0,167->0,167],(scan:[11->11])
Background [0,233->0,283],(scan:[15->18])
Base Peak m/z 331,15 (Inten :
15.176.132)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
115,15	2385730	15,72
331,15	15176132	100,00
332,20	4189270	27,60
333,20	1202437	7,92
Event	1	

EK 5. Bileşik 2'ye ait IR Spektrumu



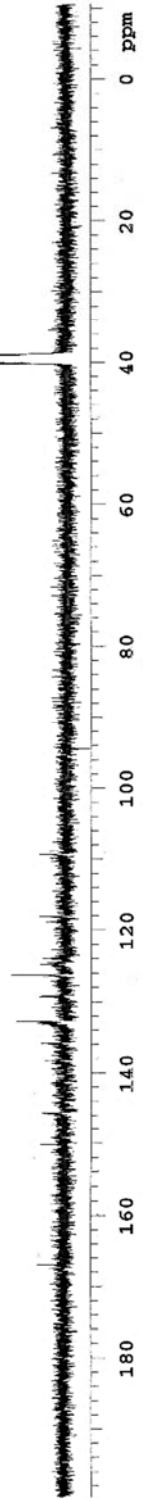
EK 6. Bileşik 2'ye ait ^1H NMR Spektrumu



EK 7. Bileşik 2'ye ait ^{13}C NMR Spektrumu

Agilent Technologies

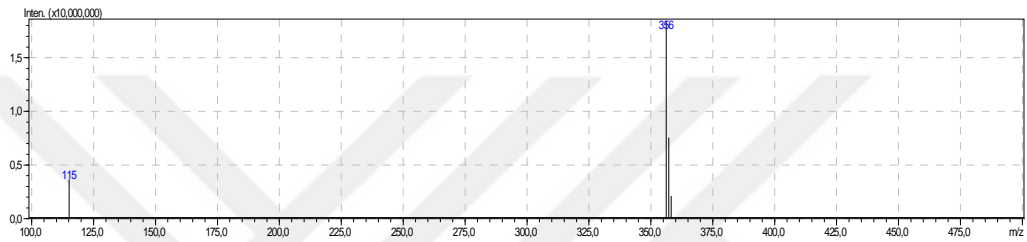
Sample Name:
AMD-2
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
AMD-2_20141214_01
Fidfile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Dec 14 2014
Temp. 32.0 C / 305.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
64 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243820 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 3 hr, 40 min



EK 8. Bileşik 2'ye ait Kütle Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : 2
Sample ID :
Data Filename : 2_002.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : amd.lcb
Vial # : 1-47
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 30.08.2015 17:51:40
Date Processed : 30.08.2015 17:52:41
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator

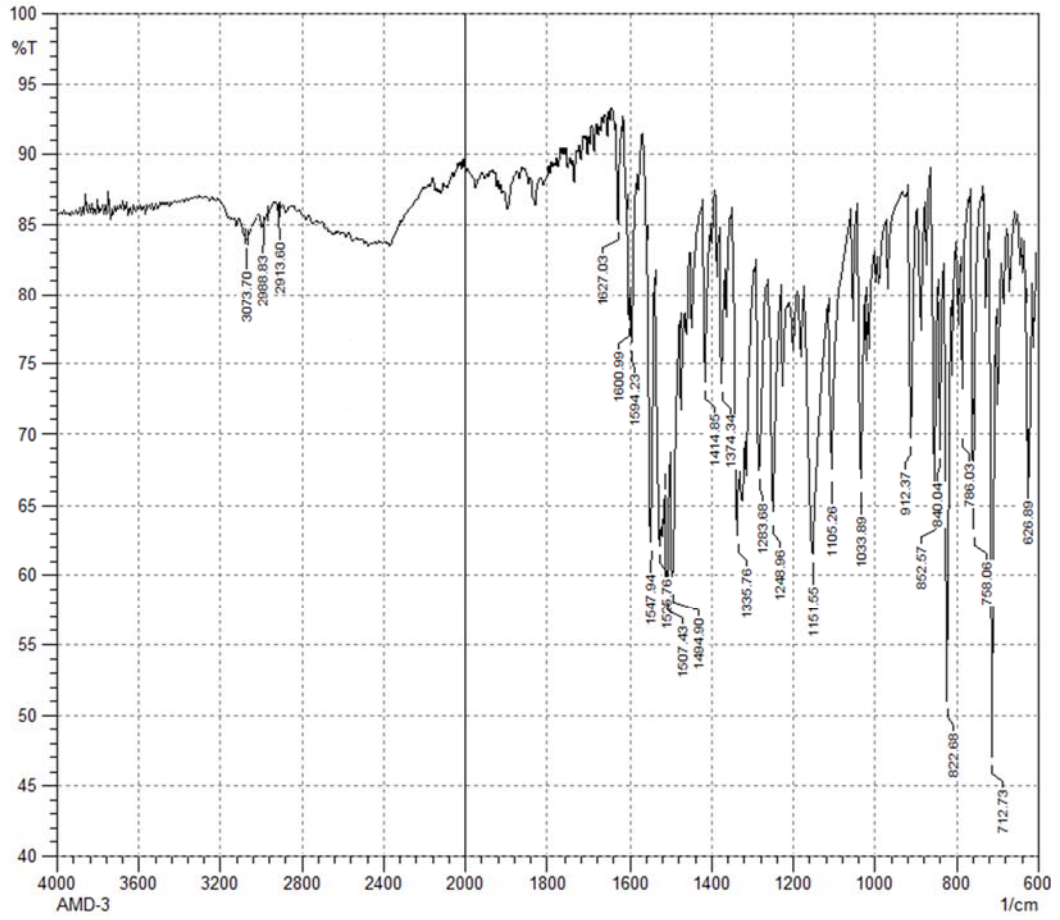


[MS Spectrum]

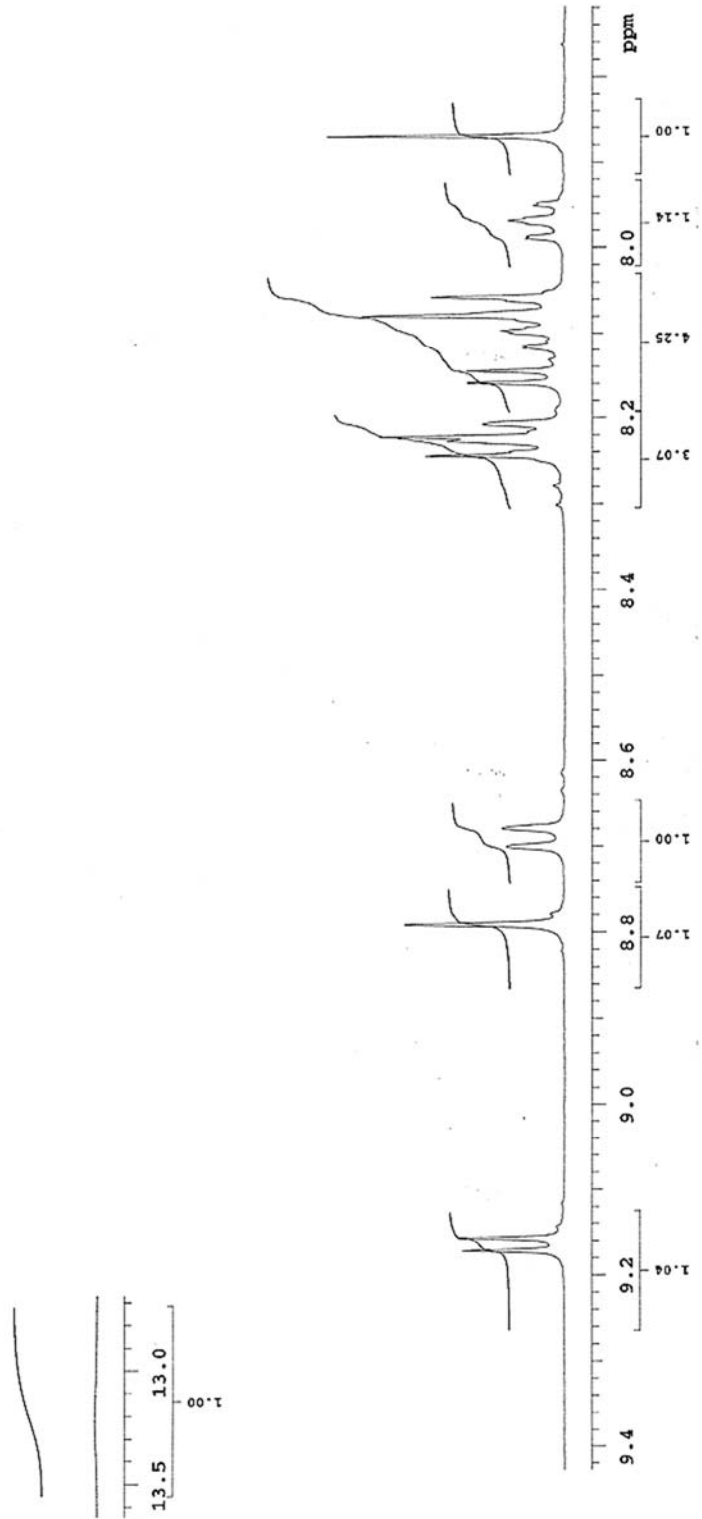
of Peaks 4
Raw Spectrum [0,167->0,167],(scan:[11->11])
Background [0,200->0,717],(scan:[13->44])
Base Peak m/z 356,15 (Inten : 18.404.780)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
115,15	3662503	19,90
356,15	18404780	100,00
357,20	7538500	40,96
358,20	2111935	11,47
Event	1	

EK 9. Bileşik 3'e ait IR Spektrumu



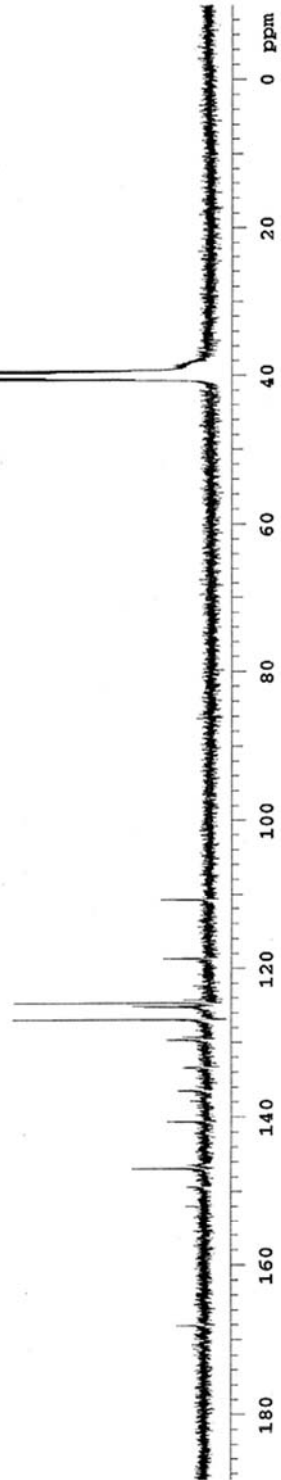
EK 10. Bileşik 3'e ait ^1H NMR Spektrumu



EK 11. Bileşik 3'e ait ^{13}C NMR Spektrumu

Agilent Technologies

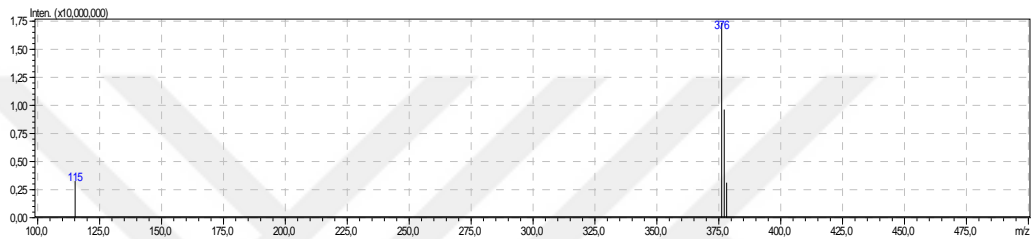
Sample Name:
AMD_3
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
AMD_3_20141215_01
FidFile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Dec 15 2014
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
64 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243292 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 9 hr, 33 min



EK 12. Bileşik 3'e ait Kütle Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : 3
Sample ID :
Data Filename : 3_003.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : amd.lcb
Vial # : 1-48
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 30.08.2015 17:53:09
Date Processed : 30.08.2015 17:54:10
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator

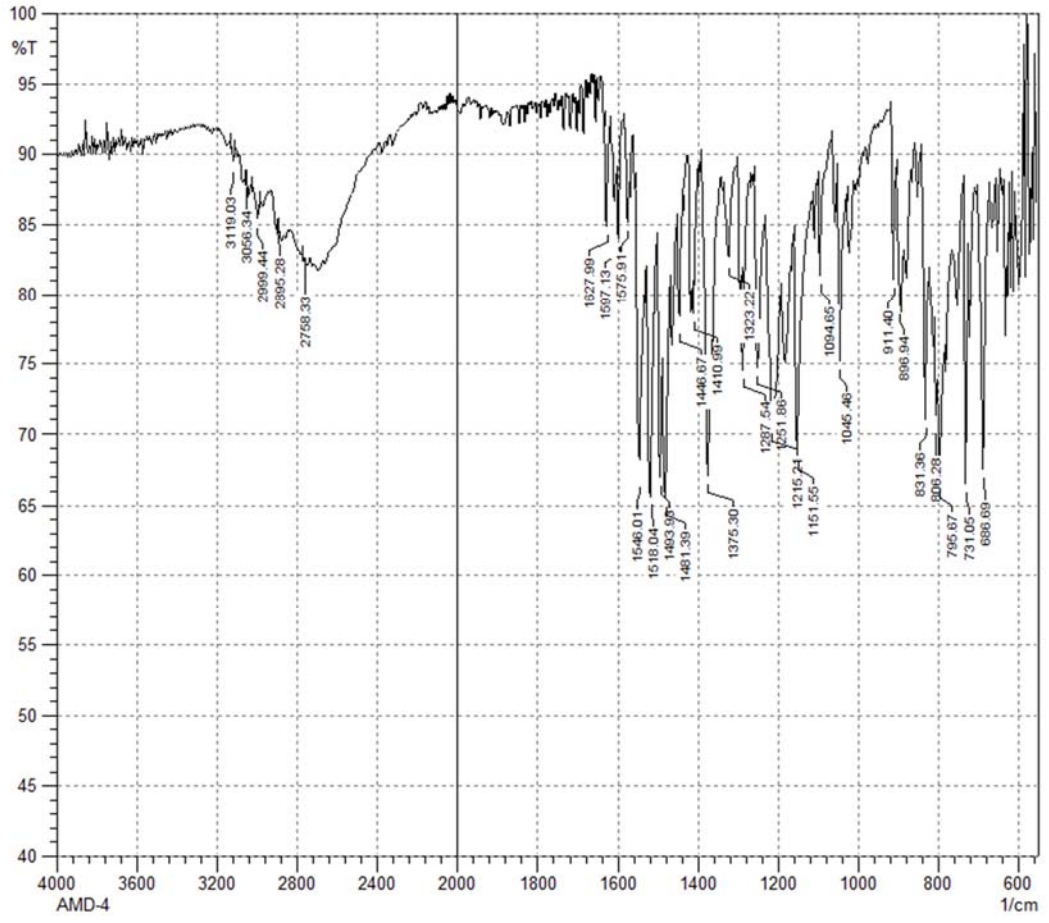


[MS Spectrum]

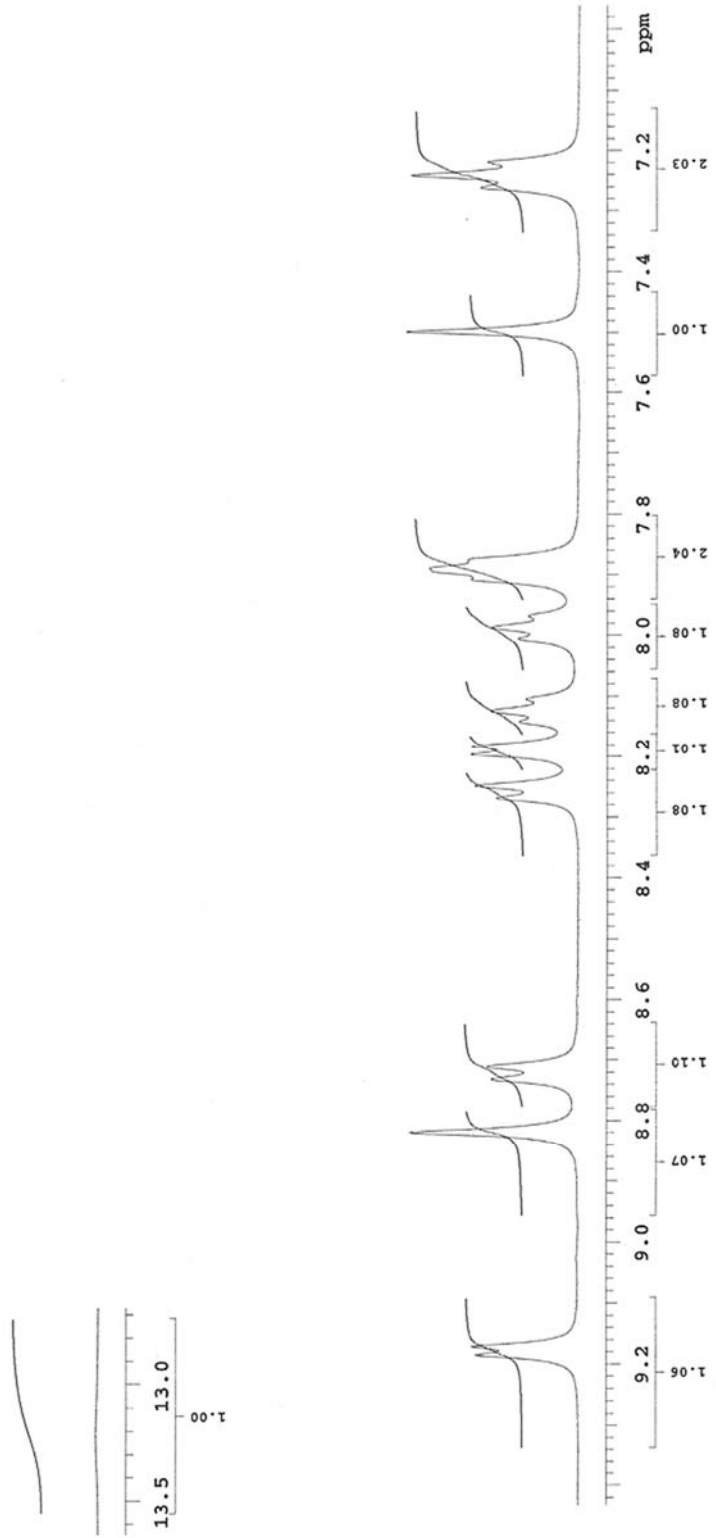
of Peaks 4
Raw Spectrum [0,167->0,167],(scan:[11->11])
Background [0,217->0,500],(scan:[14->31])
Base Peak m/z 376,20 (Inten : 17.931.866)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
115,15	3014656	16,81
376,20	17931866	100,00
377,20	6928206	38,64
378,15	2152902	12,01
Event	1	

EK 13. Bileşik 4'e ait IR Spektrumu



EK 14. Bileşik 4'e ait ^1H NMR Spektrumu



EK 15. Bileşik 4'e ait ^{13}C NMR Spektrumu



Sample Name:

AMD-4

Data Collected on:

mercury400-mercury400

Archive directory:

/home/vnmr1/vnmrns/data

Sample directory:

AMD-4_20141215_01

FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)

Solvent: dms0

Data collected on: Dec 15 2014

Temp. 37.0 C / 310.1 K

Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.550 sec

Width 21141.6 Hz

2368 repetitions

OBSERVE C13, 100.6243859 MHz

DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz

Power 38 dB

continuously on

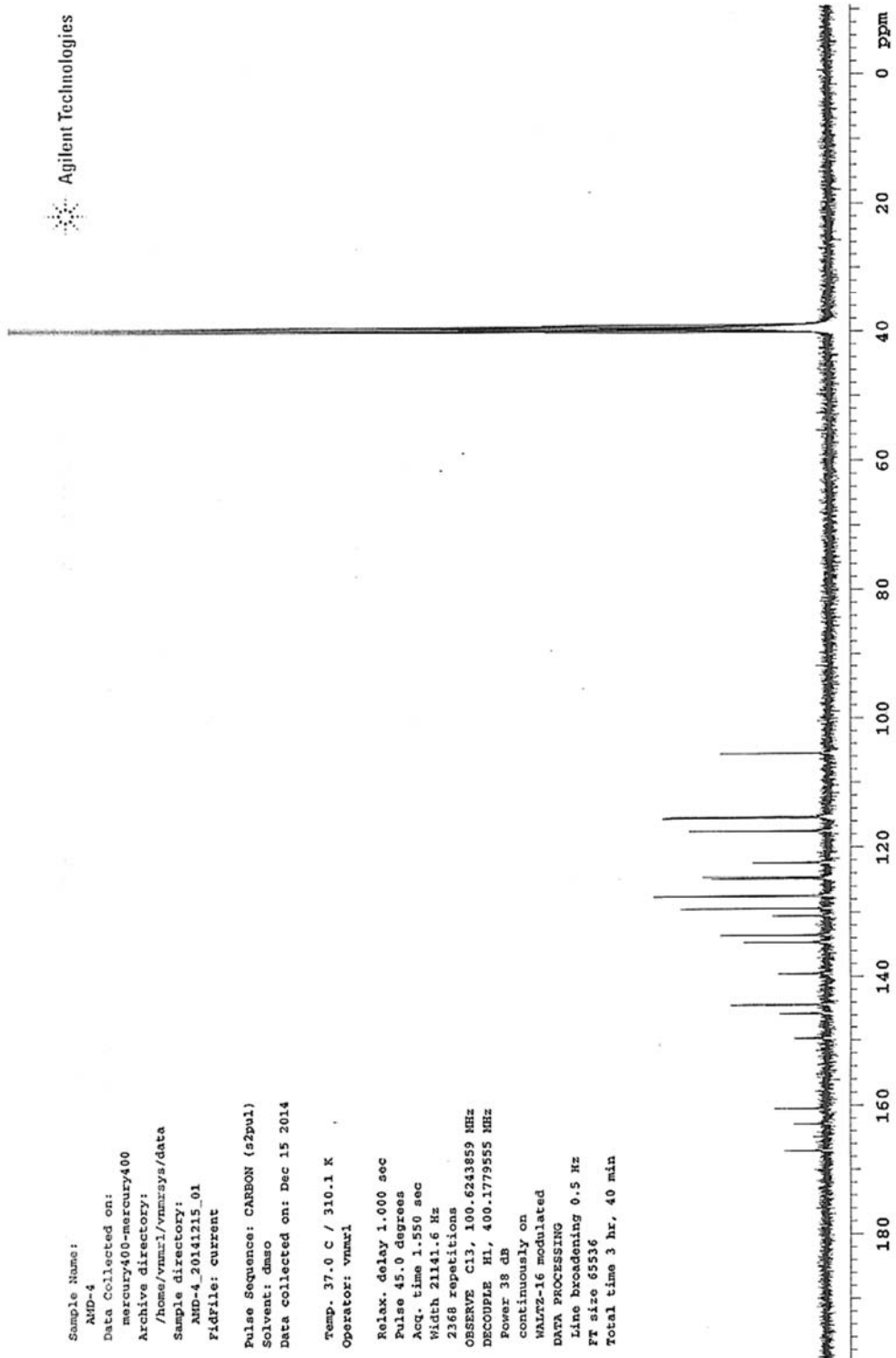
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

FT size 65536

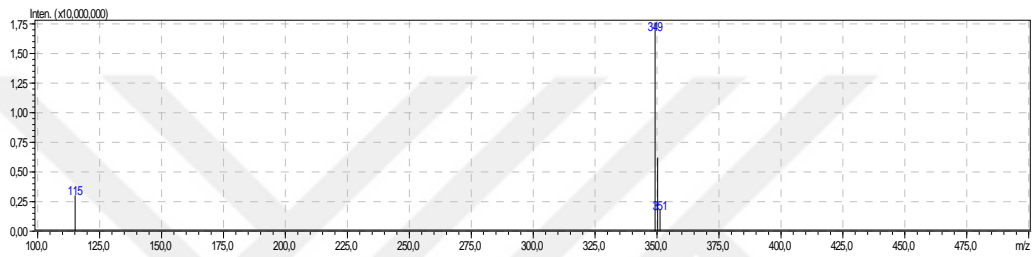
Total time 3 hr, 40 min



EK 16. Bileşik 4'e ait Kütle Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : 4
Sample ID :
Data Filename : 4_004.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : amd.lcb
Vial # : 1-49
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 30.08.2015 17:54:38
Date Processed : 30.08.2015 17:55:39
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator

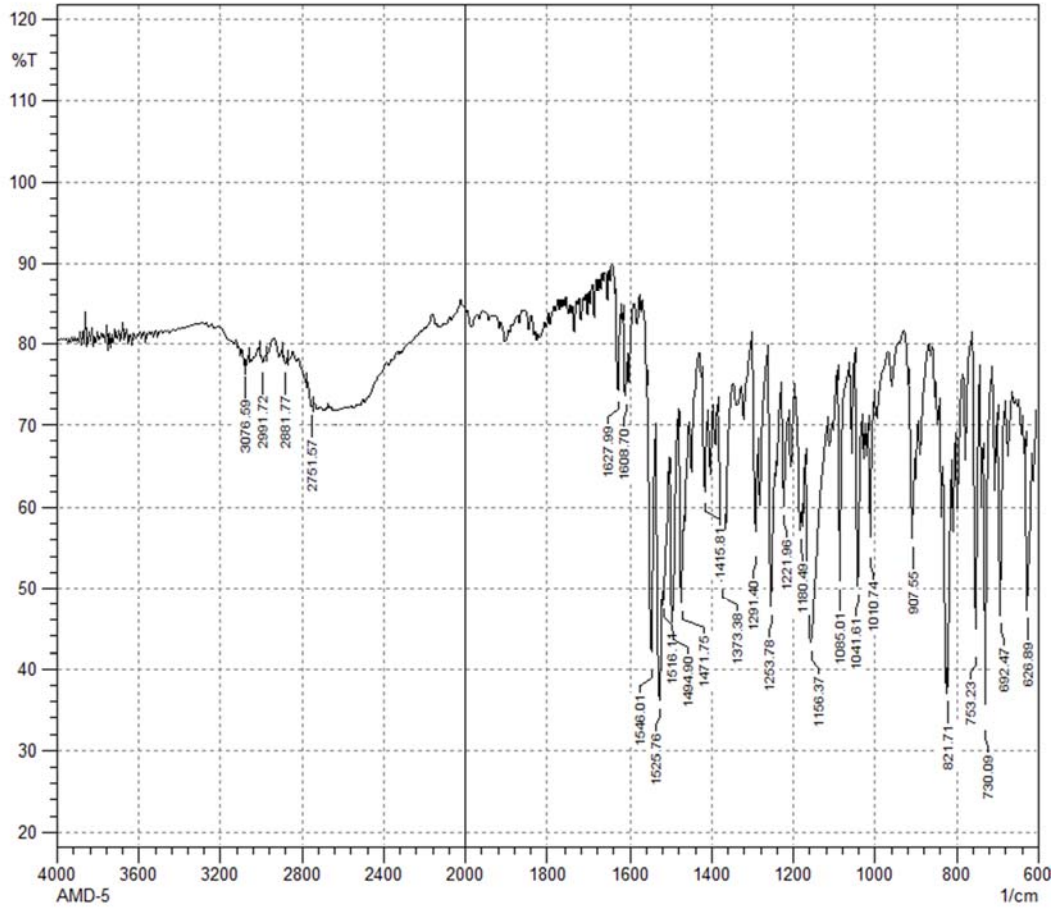


[MS Spectrum]

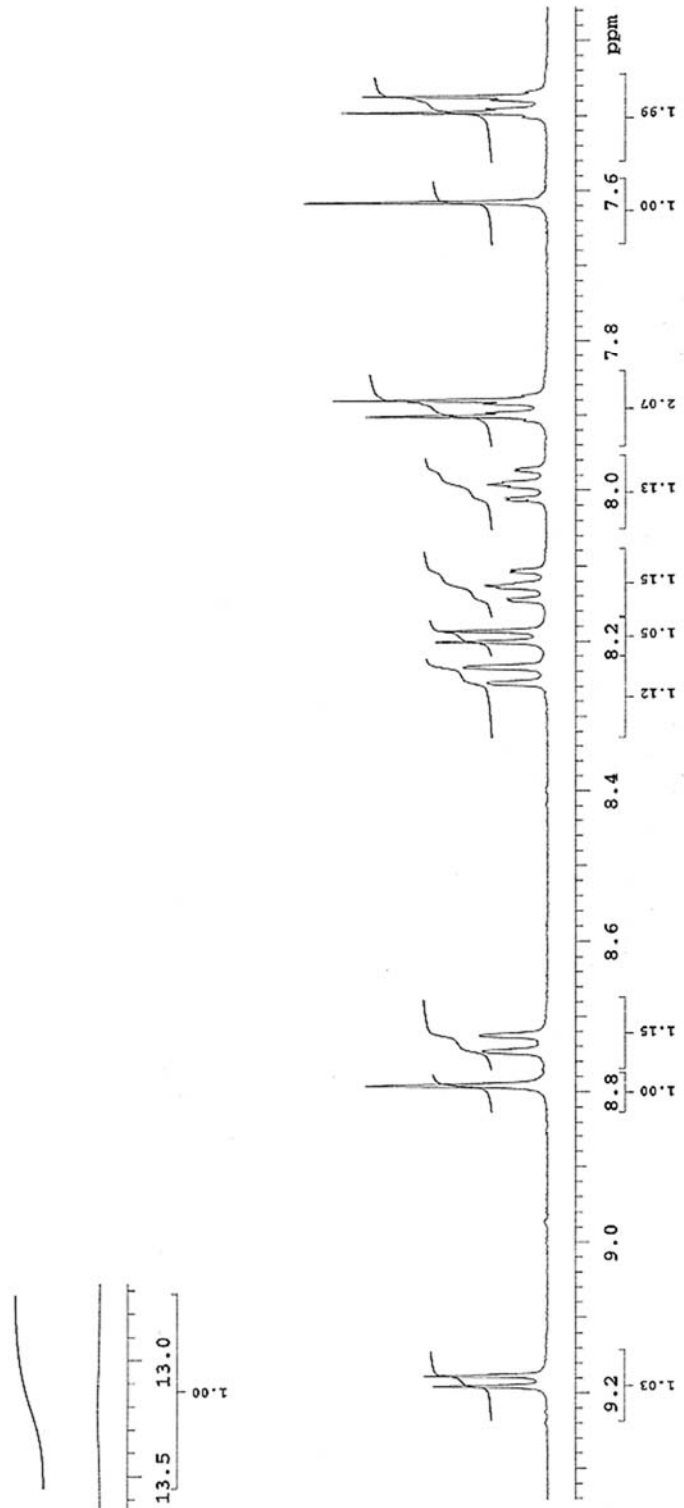
of Peaks : 4
Raw Spectrum : [0,167->0,183],(scan:[11->12])
Background : [0,400->0,817],(scan:[25->50])
Base Peak : m/z 349,20 (Inten : 17.614.419)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
115,15	3020226	17,15
349,20	17614419	100,00
350,20	6218705	35,30
351,20	1829539	10,39
Event	1	

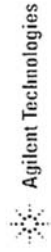
EK 17. Bileşik 5'e ait IR Spektrumu



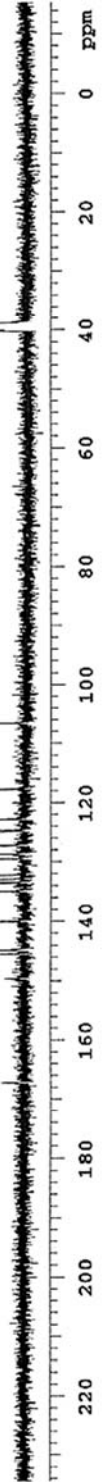
EK 18. Bileşik 5'e ait ^1H NMR Spektrumu



EK 19. Bileşik 5'e ait ^{13}C NMR Spektrumu



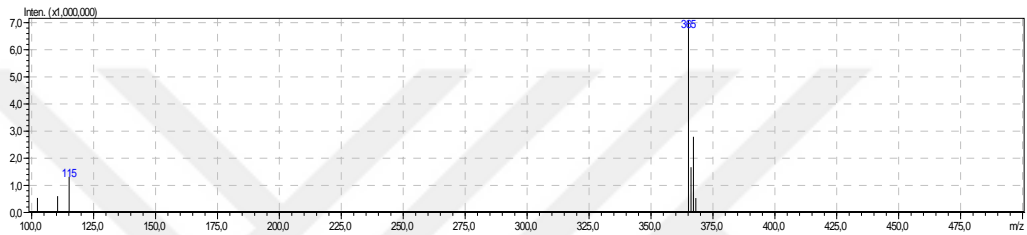
Sample Name:
AMD-5
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vmar1/vmarsys/Data
Sample directory:
AMD-5_20141216_02
FidFile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmso
Data collected on: Dec 16 2014
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vmar1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
4096 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 3 hr, 19 min



EK 20. Bileşik 5'e ait Kütle Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : 5
Sample ID :
Data Filename : 5_005.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : amd.lcb
Vial # : 1-50
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 30.08.2015 17:56:09
Date Processed : 30.08.2015 17:57:10
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator

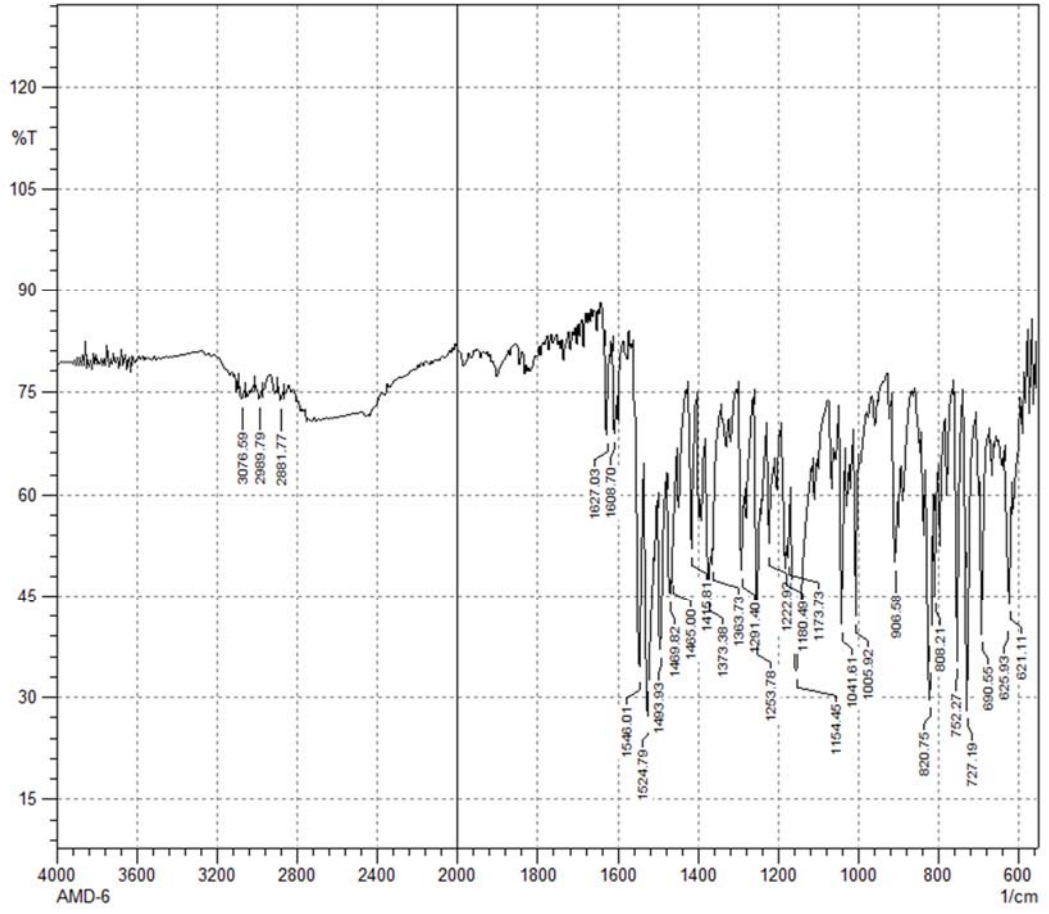


[MS Spectrum]

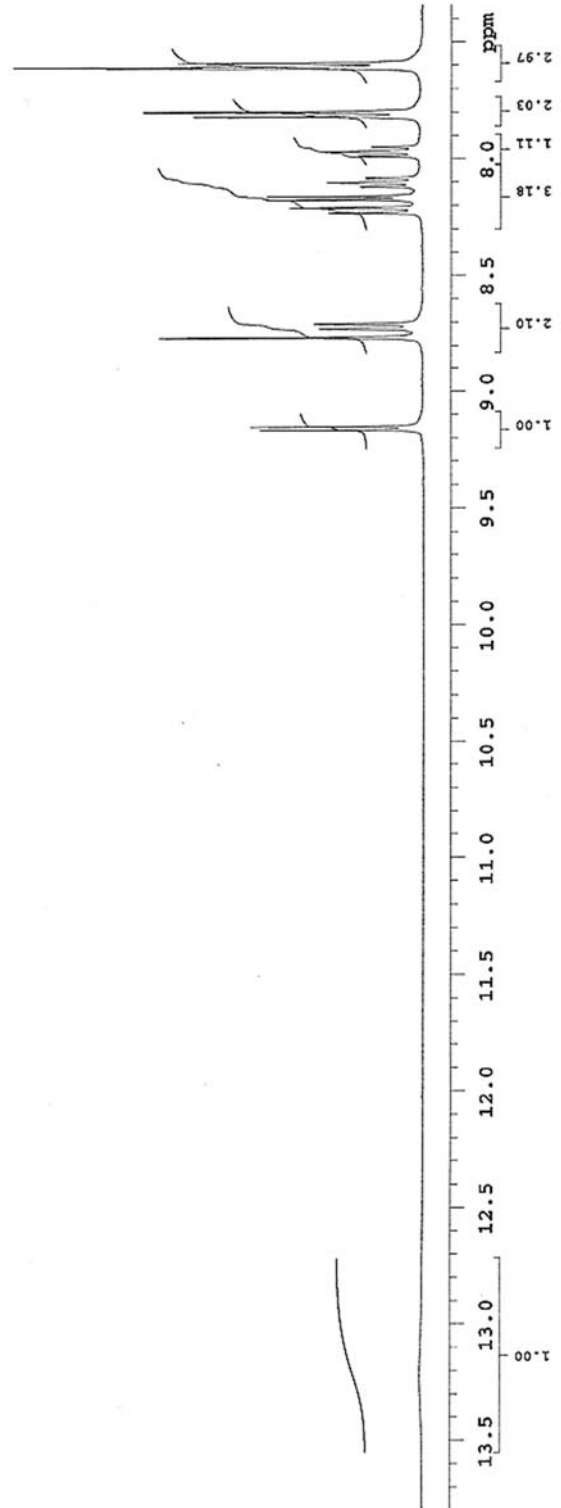
of Peaks : 7
Raw Spectrum : [0,183->0,200],(scan:[12->13])
Background : [0,217->0,317],(scan:[14->20])
Base Peak : m/z 365,15 (Inten : 7.085.725)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
102,30	537735	7,59
110,50	604258	8,53
115,15	1319009	18,62
365,15	7085725	100,00
366,20	1668286	23,54
367,15	2794197	39,43
368,15	531289	7,50
Event	1	

EK 21. Bileşik 6'ya ait IR Spektrumu



EK 22. Bileşik 6'ya ait ^1H NMR Spektrumu



EK 23. Bileşik 6'ya ait ¹³C NMR Spektrumu

Agilent Technologies

Sample Name:
AMD-6

Data Collected on:
mercury400-mercury400

Archive directory:
/home/vnmr1/vnmr5s/data

Sample directory:
AMD-6_20141216_01

Fidfile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)

Solvent: dmsd

Data collected on: Dec 16 2014

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.304 sec

Width 25129.6 Hz

3008 repetitions

OBSERVE C13, 100.6243292 MHz

DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz

Power 38 dB

continuously on

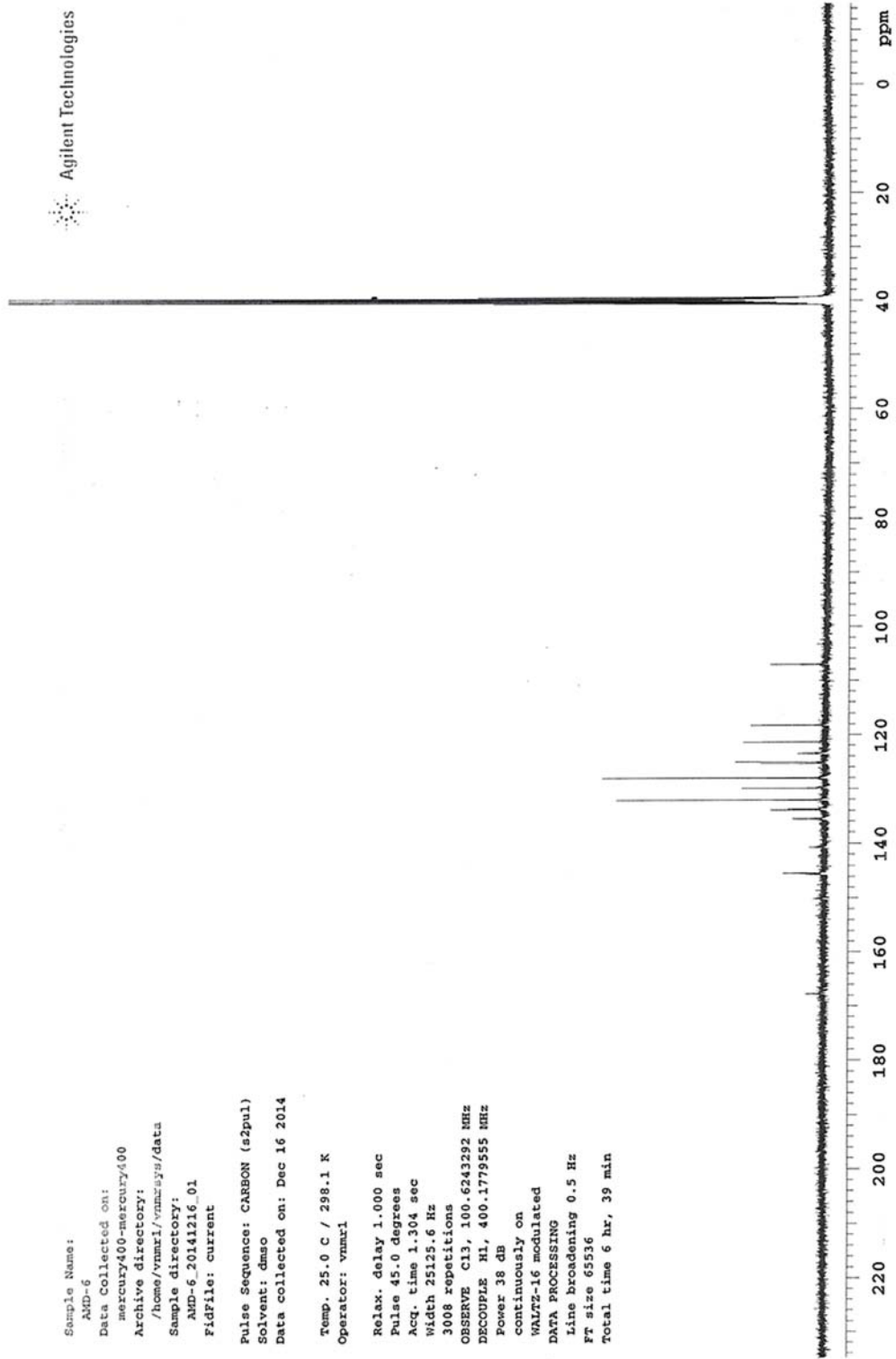
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

FT size 65536

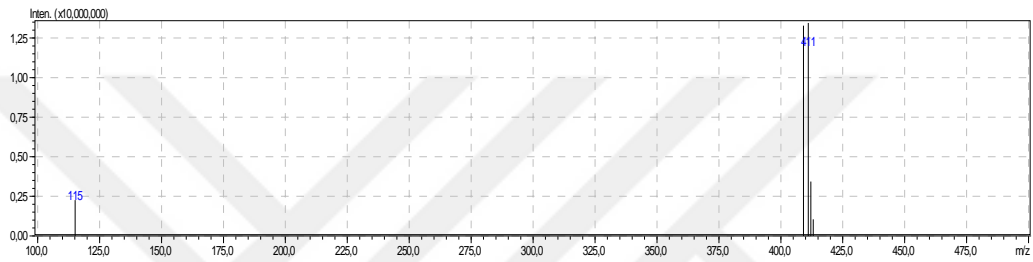
Total time 6 hr, 39 min



EK 24. Bileşik 6'ya ait Kütle Spektromu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : 6
Sample ID :
Data Filename : 6_006.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : amd.lcb
Vial # : 1-51
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 30.08.2015 17:57:37
Date Processed : 30.08.2015 17:58:38
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator

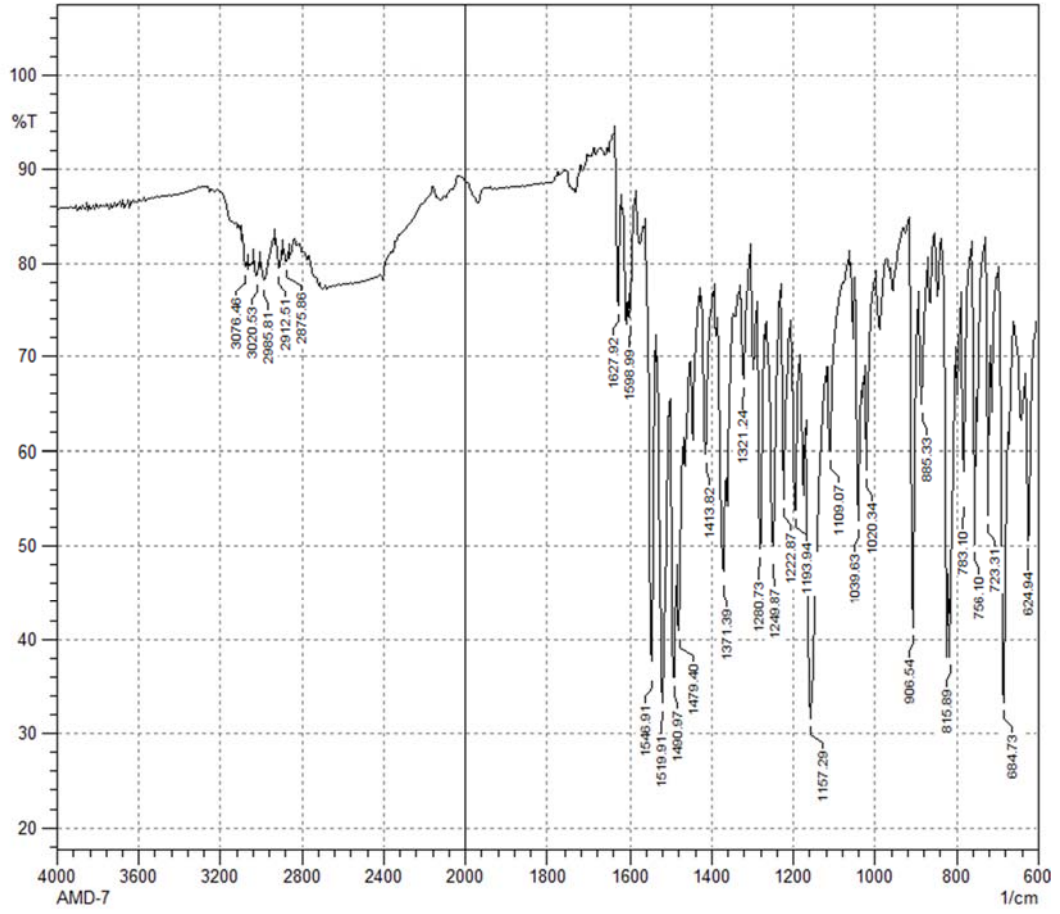


[MS Spectrum]

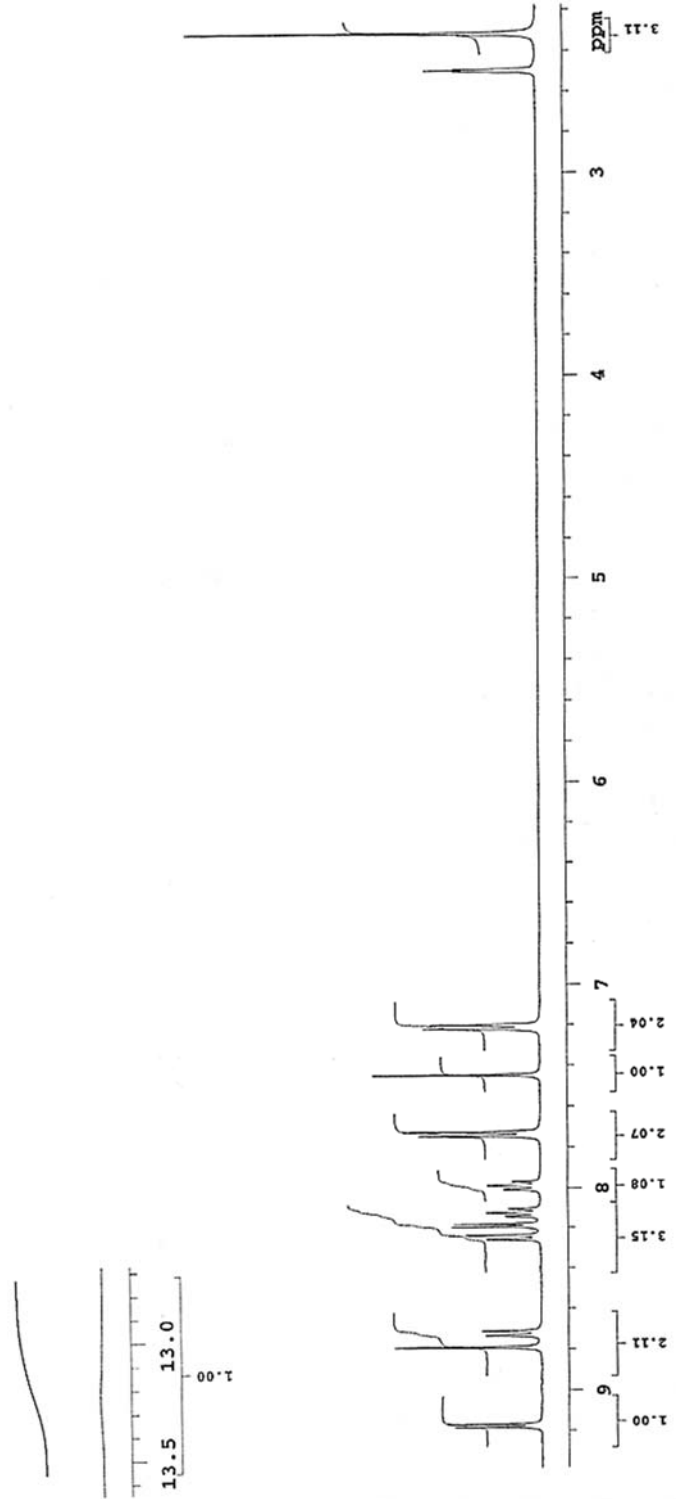
of Peaks 5
Raw Spectrum [0,167->0,200],(scan:[11->13])
Background [0,350->0,650],(scan:[22->40])
Base Peak m/z 411,10 (Inten : 13.450.023)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
115,15	2257159	16,78
409,10	13288505	98,80
411,10	13450023	100,00
412,10	3432033	25,52
413,10	1052784	7,83
Event	1	

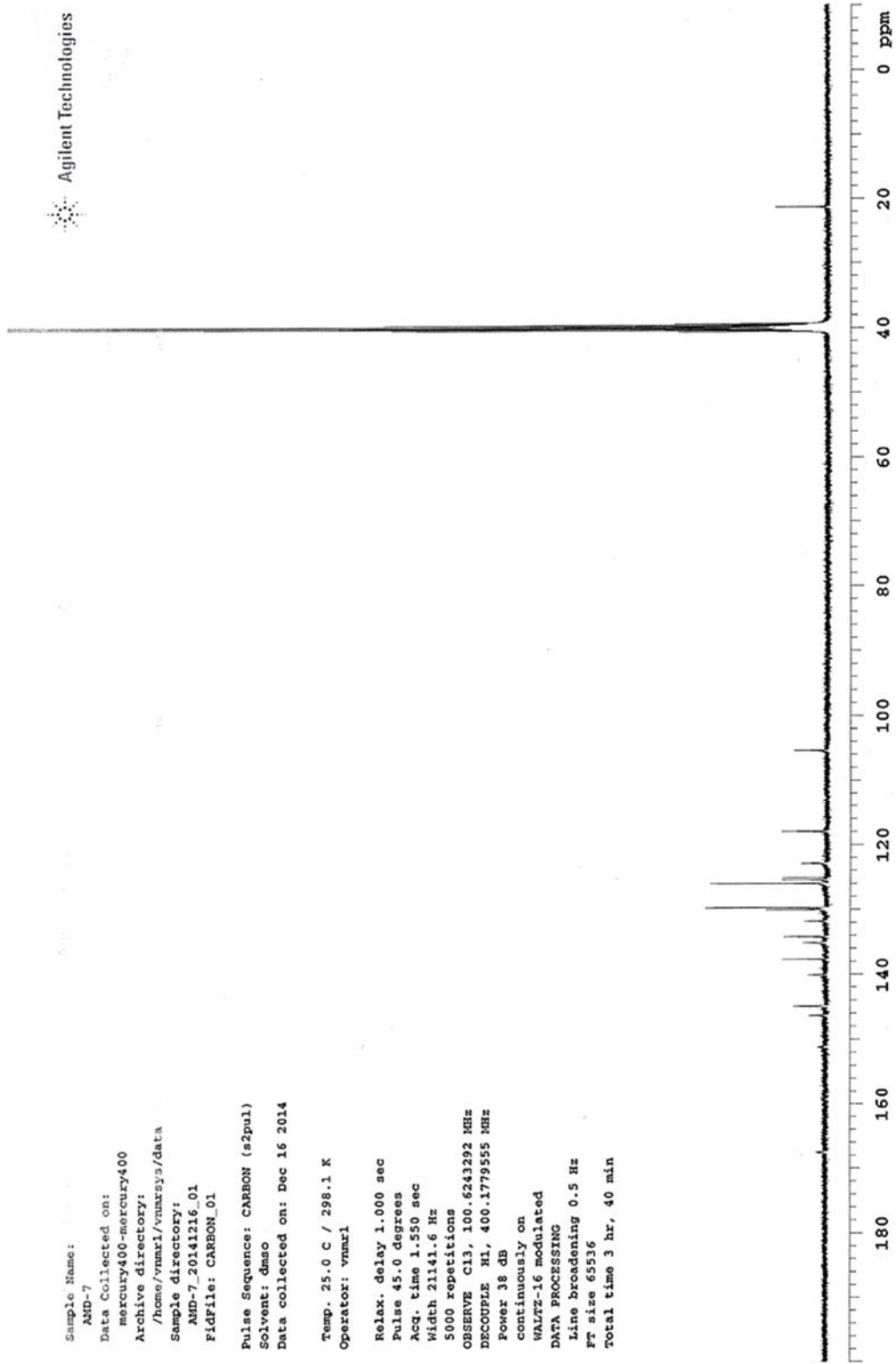
EK 25. Bileşik 7'ye ait IR Spektrumu



EK 26. Bileşik 7'ye ait ^1H NMR Spektrumu



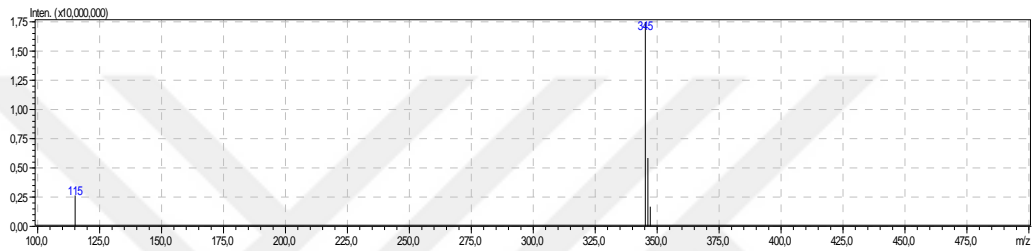
EK 27. Bileşik 7'ye ait ^{13}C NMR Spektrumu



EK 28. Bileşik 7'ye ait Kütle Spektromu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : 7
Sample ID :
Data Filename : 7_007.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : amd.lcb
Vial # : 1-52
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 30.08.2015 17:59:05
Date Processed : 30.08.2015 18:00:06
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator

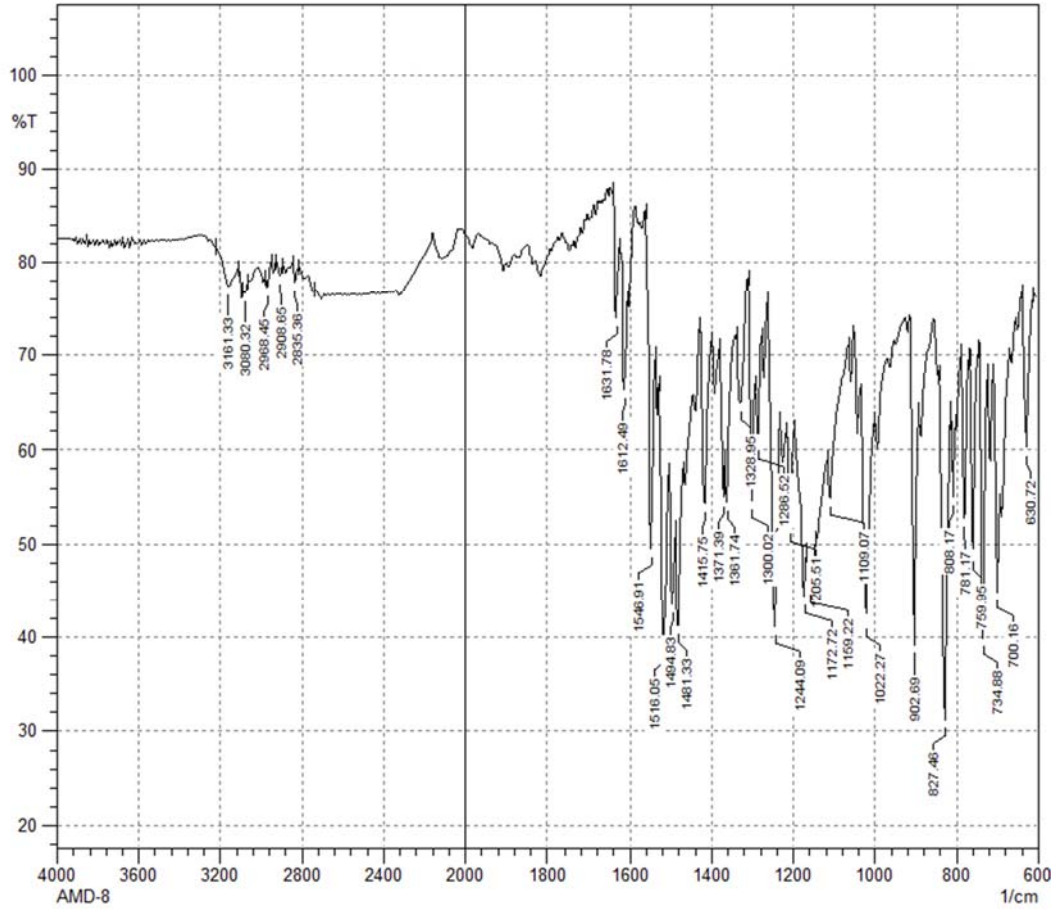


[MS Spectrum]

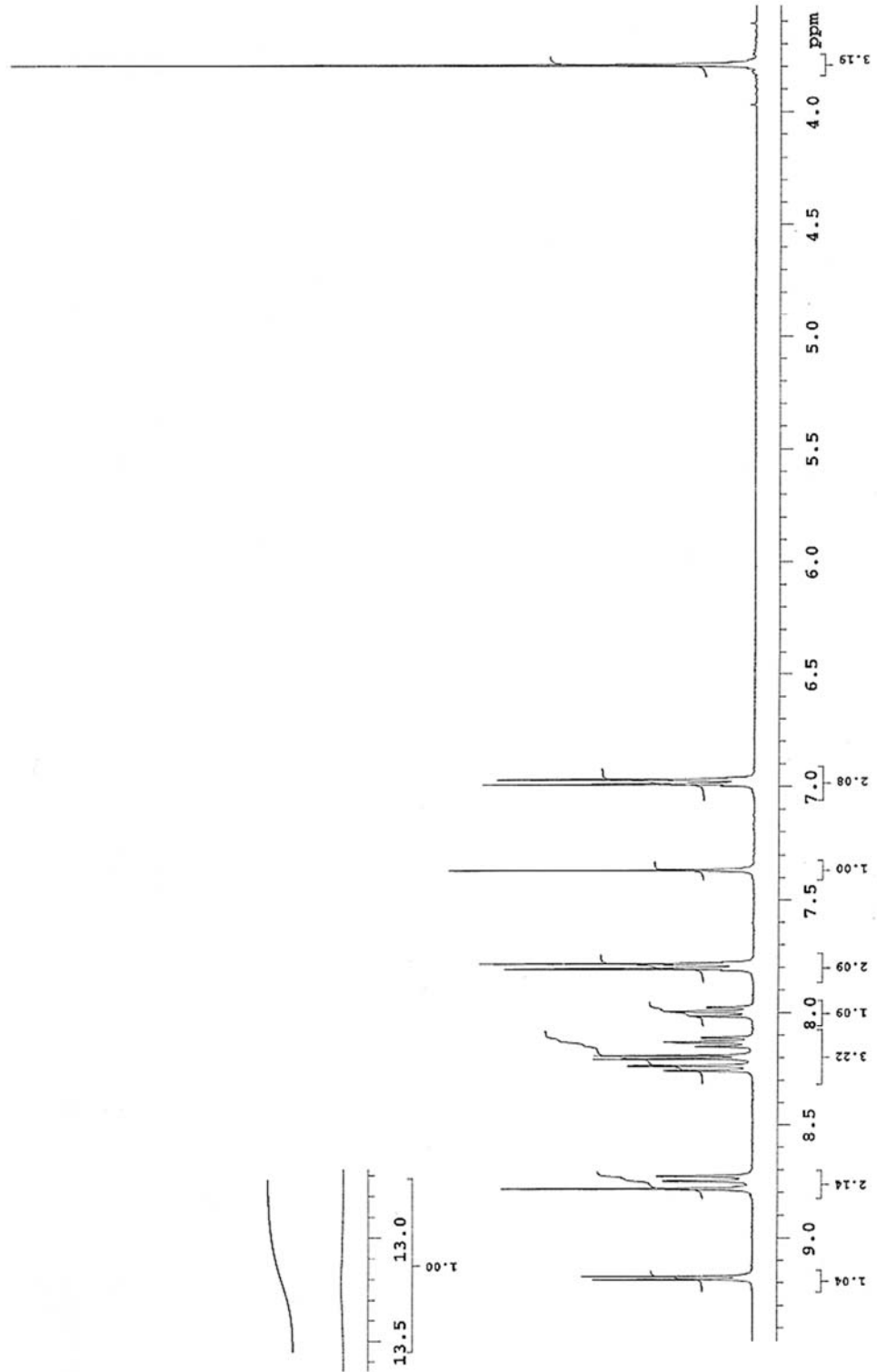
of Peaks 4
Raw Spectrum [0,167->0,183],(scan:[11->12])
Background [0,433->0,783],(scan:[27->48])
Base Peak m/z 345,20 (Inten : 17.486.208)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
115,15	2647751	15,14
345,20	17486208	100,00
346,25	5847927	33,44
347,25	1682746	9,62
Event	1	

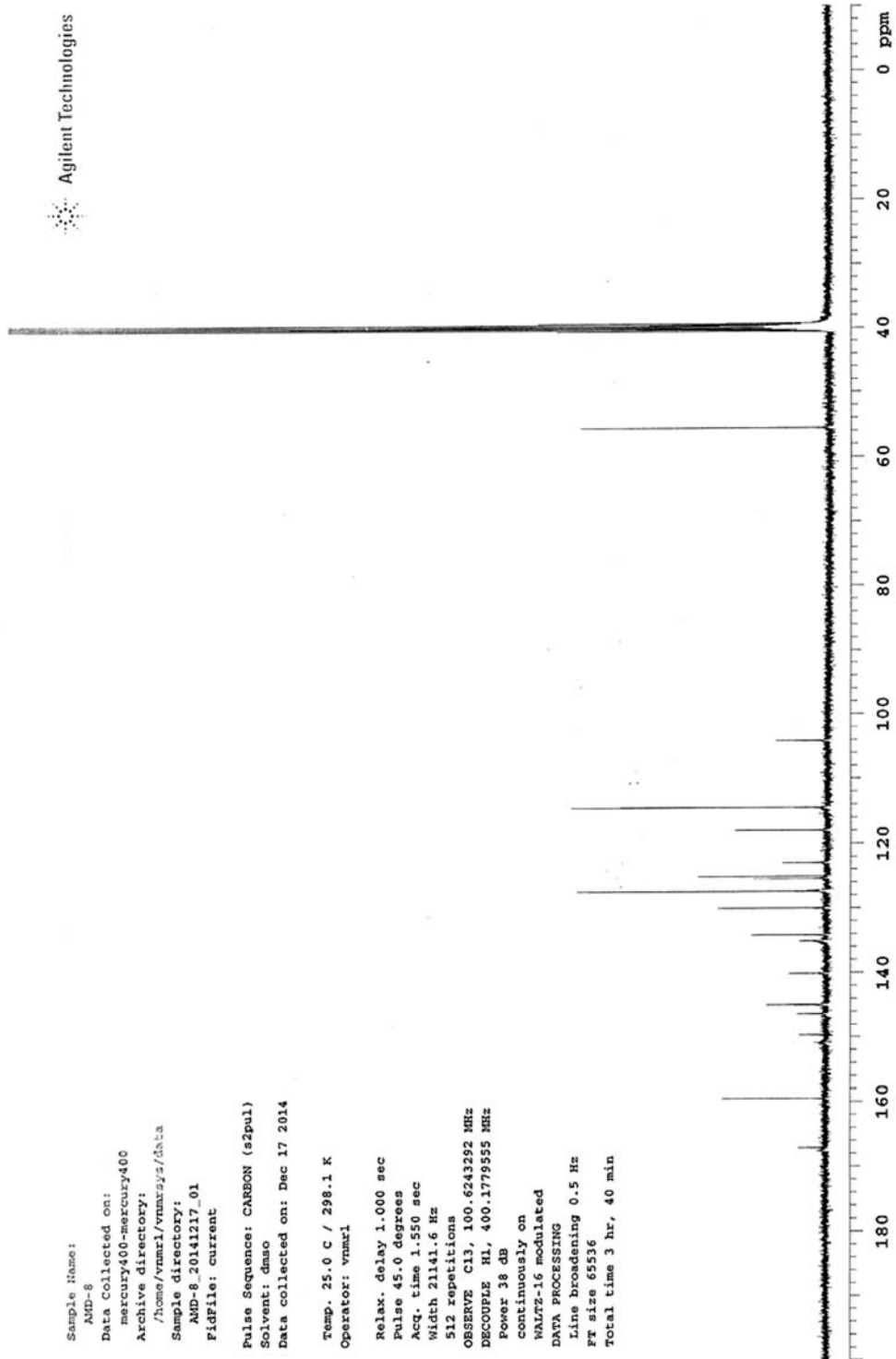
EK 29. Bileşik 8'e ait IR Spektrumu



EK 30. Bileşik 8'e ait ^1H NMR Spektrumu



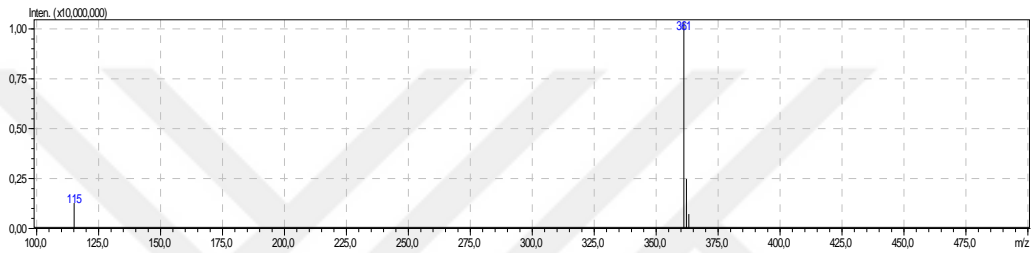
EK 31. Bileşik 8'e ait ^{13}C NMR Spektrumu



EK 32. Bileşik 8'e ait Kütle Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : 8
Sample ID :
Data Filename : 8_008.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : amd.lcb
Vial # : 1-53
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 30.08.2015 18:00:34
Date Processed : 30.08.2015 18:01:36
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator

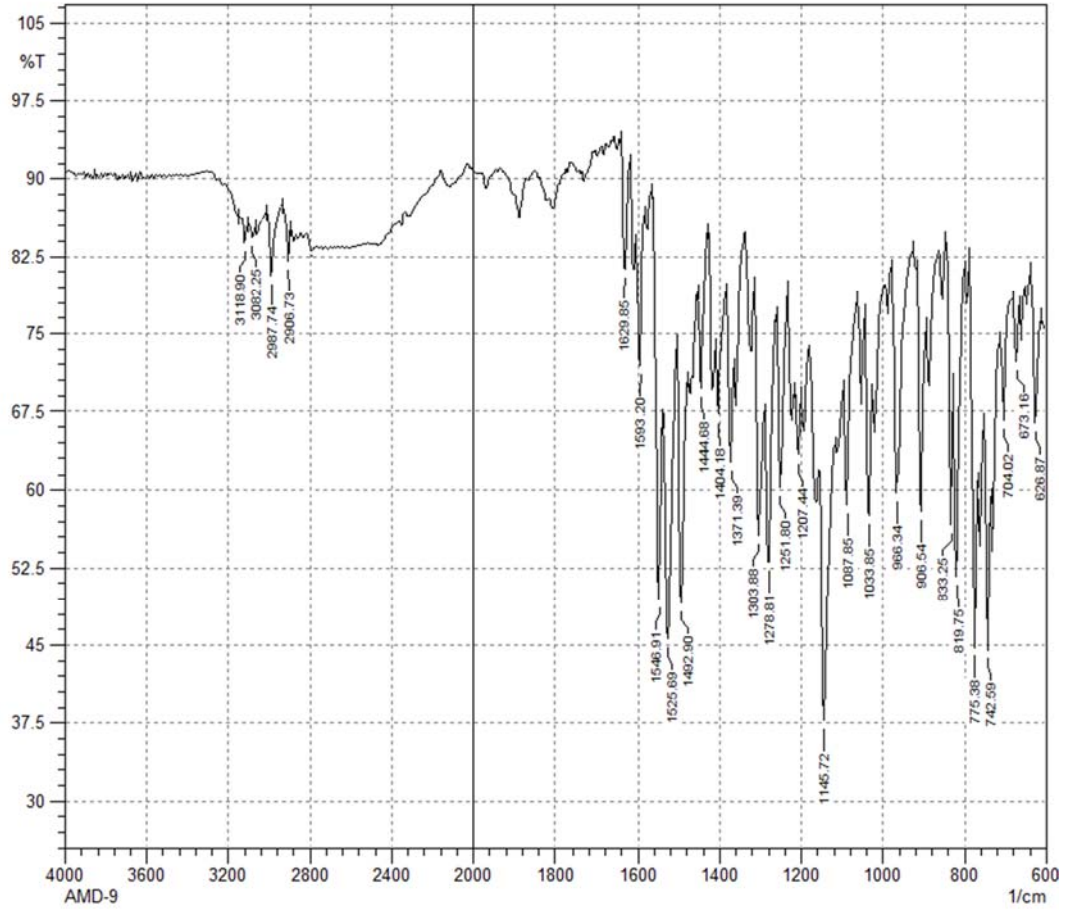


[MS Spectrum]

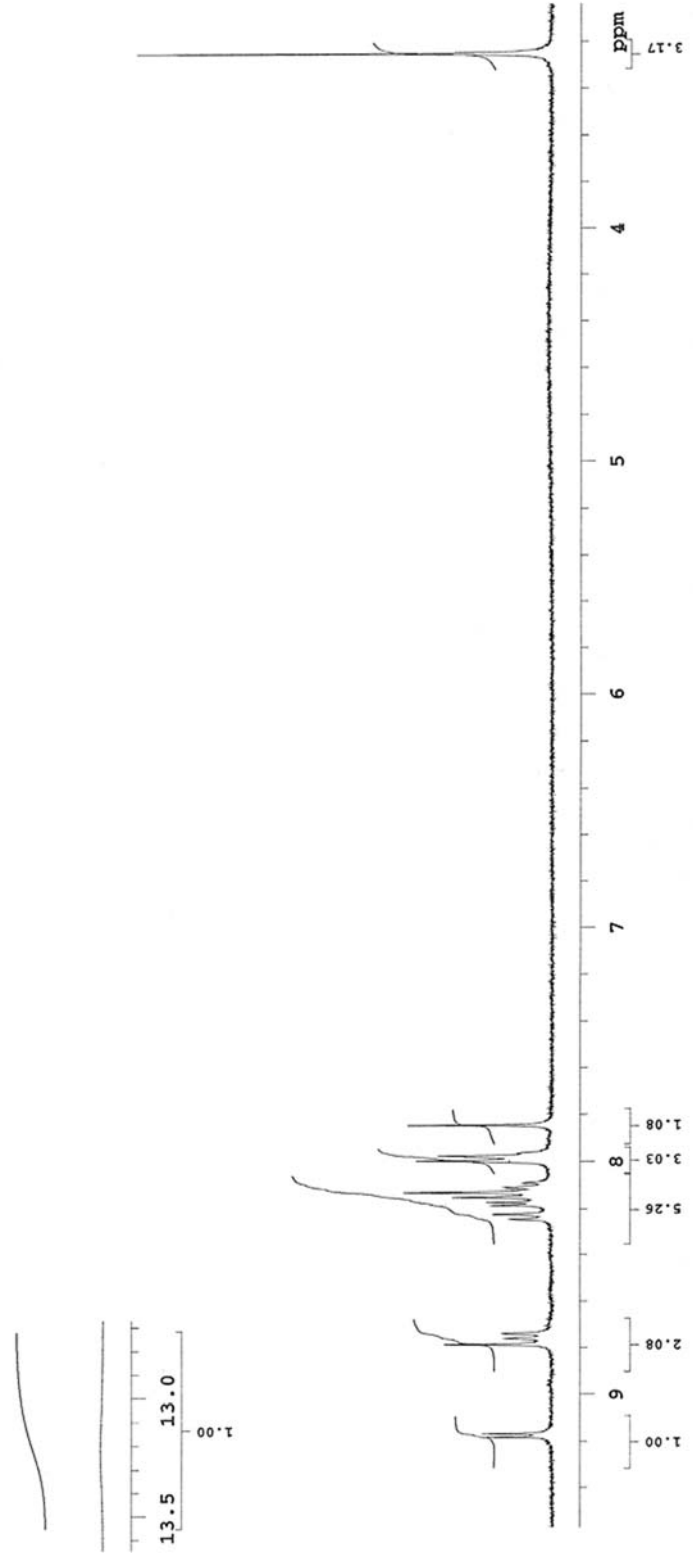
of Peaks 4
Raw Spectrum [0,200->0,233],(scan:[13->15])
Background [0,283->0,633],(scan:[18->39])
Base Peak m/z 361,20 (Inten :

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
115,15	1269849	12,27
361,20	10348362	100,00
362,25	2470826	23,88
363,20	723893	7,00
Event	1	

EK 33. Bileşik 9'a ait IR Spektrumu



EK 34. Bileşik 9'a ait ^1H NMR Spektrumu



EK 35. Bileşik 9'a ait ¹³C NMR Spektrumu

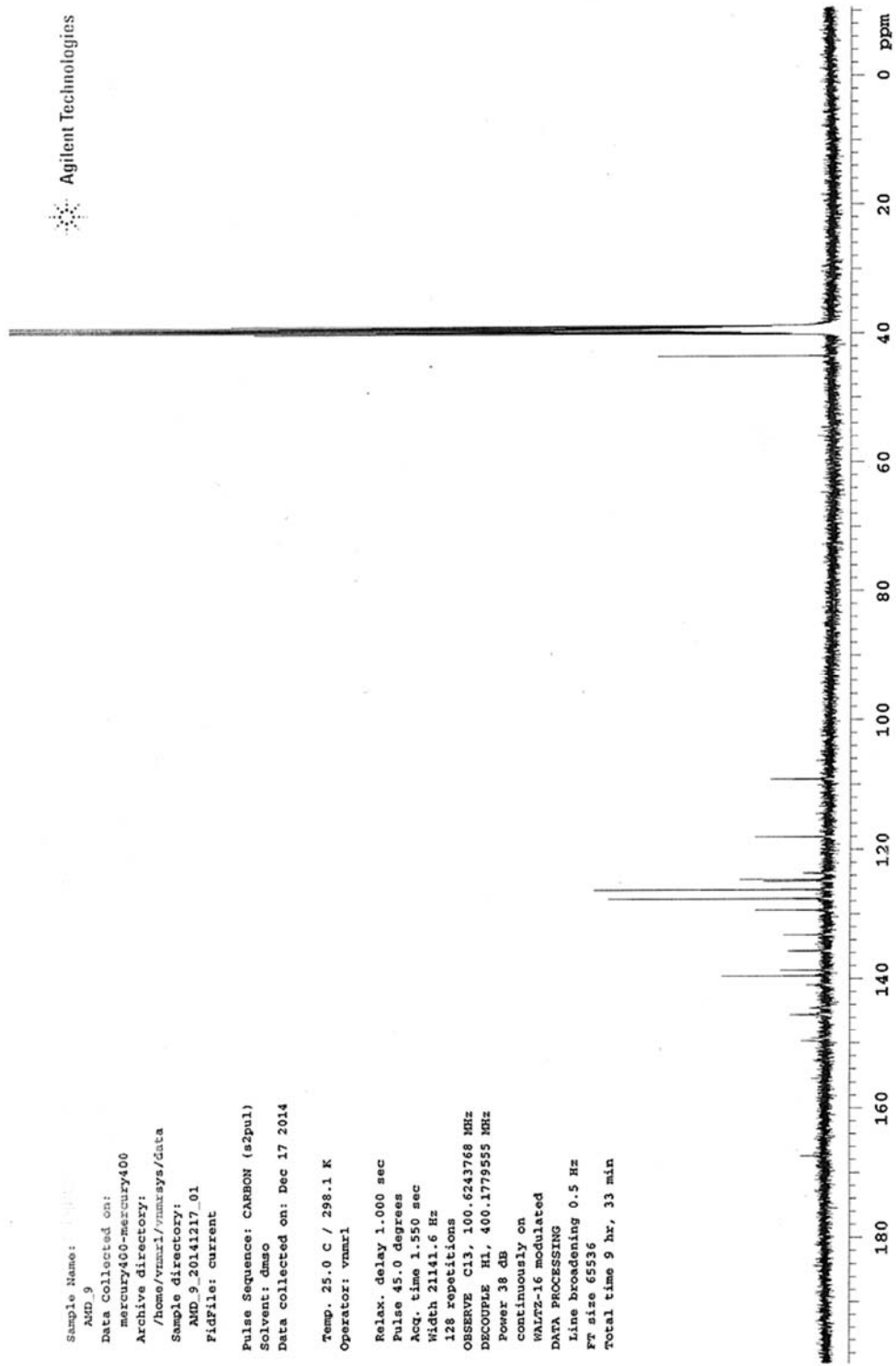


Sample Name: AMD_9
Data Collected on: mercury400-mercury400
Archive directory: /home/vnmr1/vnmr1sys/data
Sample directory: AMD_9_20141217_01
FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Dec 17 2014

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

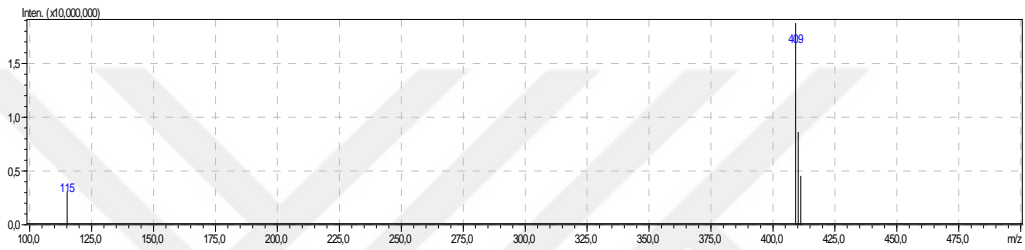
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
128 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243768 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
Ft size 65536
Total time 9 hr, 33 min



EK 36. Bileşik 9'a ait Kütle Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : 9
Sample ID :
Data Filename : 9_009.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : amd.lcb
Vial # : 1-54
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 30.08.2015 18:02:04
Date Processed : 30.08.2015 18:03:07
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator

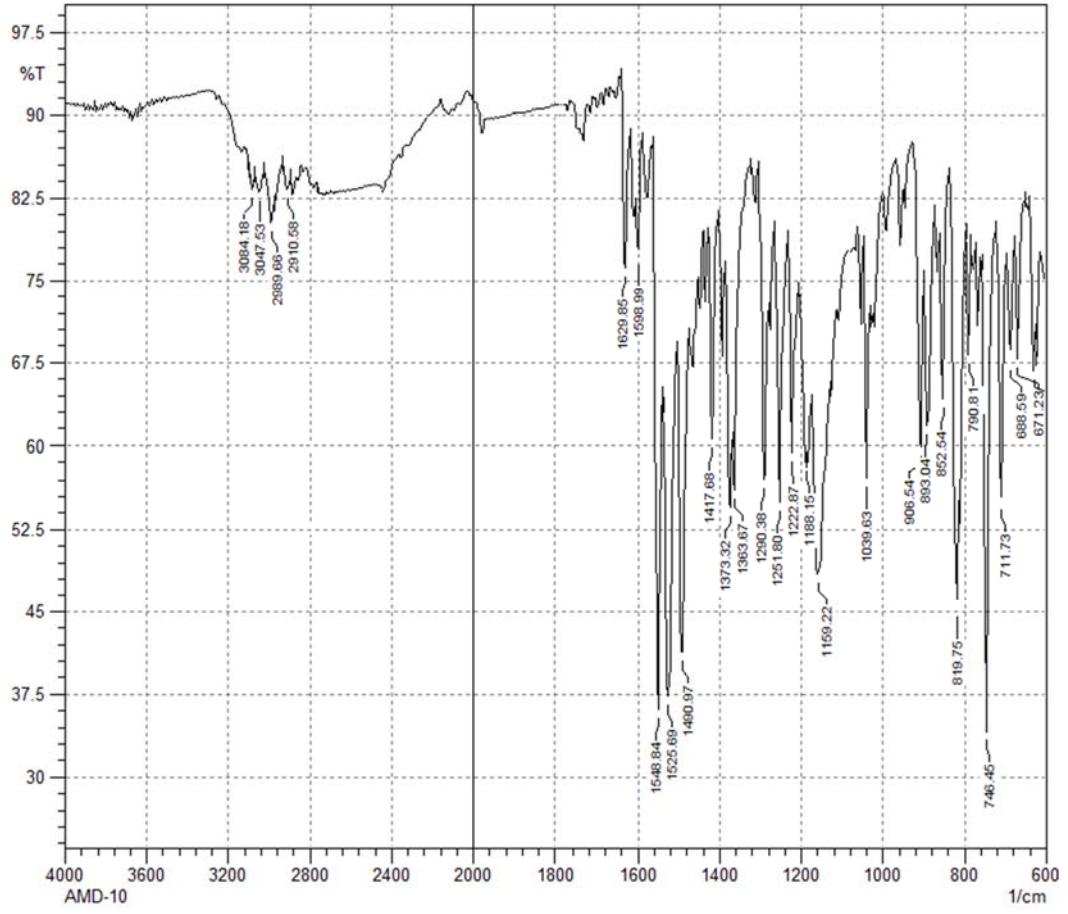


[MS Spectrum]

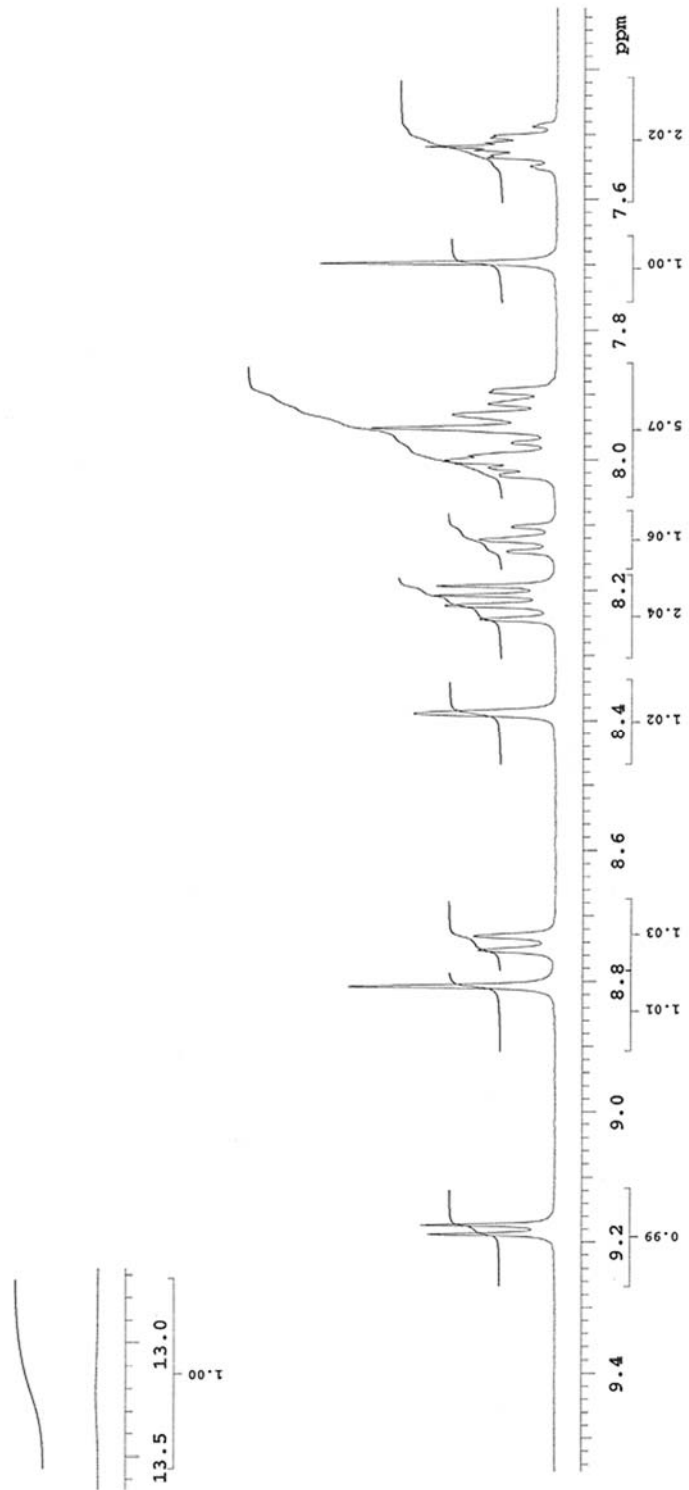
of Peaks 4
Raw Spectrum [0,150->0,167],(scan:[10->11])
Background [0,350->0,883],(scan:[22->54])
Base Peak m/z 409,15 (Inten :18.739.035)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
115,15	3094784	16,52
409,15	18739035	100,00
410,20	8614469	45,97
411,20	4541065	24,23
Event	1	

EK 37. Bileşik 10'a ait IR Spektrumu



EK 38. Bileşik **10**'a ait ^1H NMR Spektrumu



EK 39. Bileşik 10'a ait ¹³C NMR Spektrumu

Agilent Technologies

Sample Name:
AMD-10

Data Collected on:
mercury400-mercury400

Archive directory:
/home/vmar1/vmarsys/Data

Sample directory:
AMD-10_20141217_01

File: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)

Solvent: dmsc

Data collected on: Dec 17 2014

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Operator: vmar1

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.550 sec

Width 21141.6 Hz

320 repetitions

OBSERVE C13, 100.6243768 MHz

DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz

Power 38 dB

continuously on

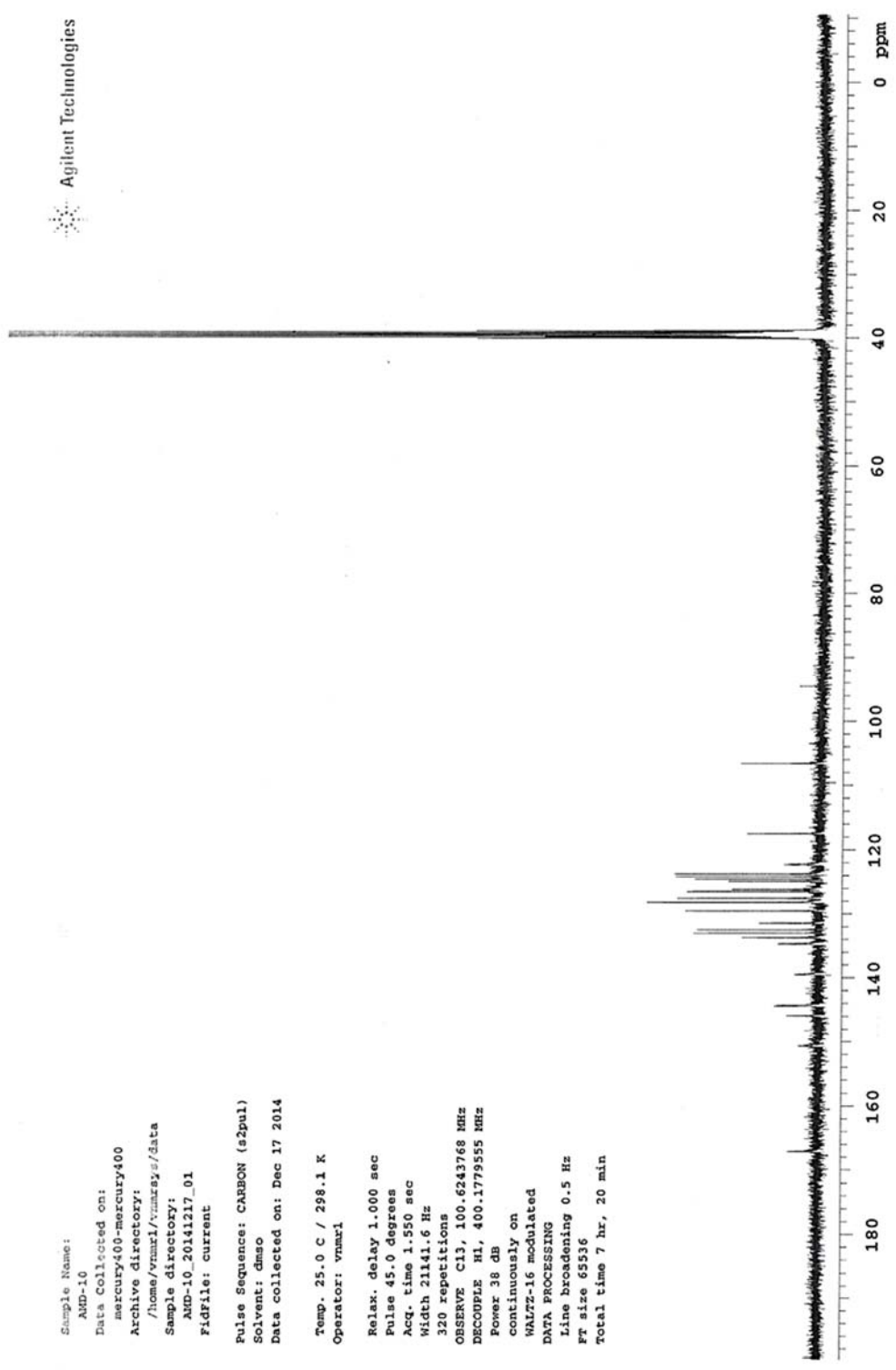
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

FT size 65536

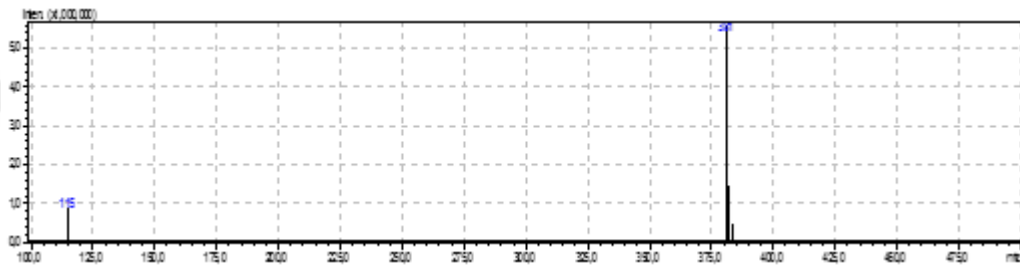
Total time 7 hr, 20 min



EK 40. Bileşik 10'a ait Kütle Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : 10
Sample ID :
Data Filename : 10_010.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : amd.lcb
Vial # : 1-55
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 30.08.2015 18:03:35
Date Processed : 30.08.2015 18:04:35
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

of Peaks : 6
Raw Spectrum : [0,183->0,200],(scan:[12->13])
Background : [0,200->0,267],(scan:[13->17])
Base Peak : m/z 381,20 (Inten : 5.617.252)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
115,15	877847	15,63
381,20	5617252	100,00
382,20	1454617	25,90
383,20	484041	8,62
Event	1	