

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

1,2,4-TRİAZOL-5-ON HALKASI İÇEREN YENİ HETEROSİKLİK
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

Ergün GÜLTEKİN

EKİM 2022
TRABZON



KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünce

Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : / /

Tezin Savunma Tarihi : / /

Tez Danışmanı :

Trabzon

ÖNSÖZ

K.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı Doktora programı kapsamında hazırlanan “1,2,4-Triazol-5-on Halkası İçeren Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi" başlıklı bu tez çalışması 216Z086 nolu TÜBİTAK projesi tarafından desteklenmiş ve K.T.Ü. Fen Fakültesi, Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında tamamlanmıştır.

Yüksek lisans ve doktora eğitimim süresince her türlü desteğini sağlayan, değerli bilgi ve birikimlerinden yararlandığım danışman hocam Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK) vermiş olduğu proje desteği ile hem bilimsel faaliyetlerin gerçekleştirilmesi hem de yeni araştırmacıların yetişmesine yardımcı olduğundan dolayı teşekkürlerimizi sunarız.

Tez izleme Komitesi (TİK) üyeleri hocalarım Prof. Dr. Ahmet YAŞAR'a ve Prof. Dr. Nuran KAHRİMAN'a ilgi ve yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım. Maddelerimizin biyolojik aktivite çalışmalarını yapan Prof. Dr. Yakup KOLCUOĞLU, Arş. Gör. Yakup Kara ve Prof. Dr. Sevgi KOLAYLI'ya, doking çalışmaları için Prof. Dr. Atilla AKDEMİR ve Doç. Dr. Halil İbrahim GÜLER'e, X-Ray çalışmaları için Prof. Dr. Mustafa Serkan SOYLU'ya yaptıkları katkıdan dolayı teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde bana destek olan değerli aileme, her türlü desteğini esirgemeyen iki değerli insan; saygıdeğer büyüklerim Ali ve Sezgin GÜLTEKİN'e sonsuz derecede minnettarım ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Ergün GÜLTEKİN

Trabzon 2022

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Doktora Tezi olarak sunduğum “1,2,4-Triazol-5-on Halkası İçeren Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN’ın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri kendim topladığımı, deneyleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 12/10/2022

Ergün GÜLTEKİN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	iii
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ÖZET	x
SUMMARY	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xv
KISALTMALAR ve SEMBOLLER DİZİNİ.....	xvi
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş	1
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR	28
2.1. Docking Çalışmaları	29
2.2. Sentez Çalışmaları	29
2.2.1. 4-Amino-1-pentil-3-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (43) Bileşiğinin Sentezi	29
2.2.2. 1-Pentil-3-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (44) Bileşiğinin Sentezi	30
2.2.3. Etil 2-(5-okso-1-pentil-3-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4(5 <i>H</i>)-il)asetat (45) Bileşiğin Sentezi	30
2.2.4. 2-(5-Okso-1-pentil-3-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4(5 <i>H</i>)-il)asetohidrazid (46) Bileşiğinin Sentezi.....	31
2.2.5. 2-[(5-Okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-sübstitüefenil Semikarbazit (47a-p) Türevlerinin Sentezi.....	31
2.2.6. 2-[(5-Okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-sübstitüefenil tiyosemikarbazit (48a-p) Bileşiklerinin Sentezi	32
2.2.7. 4-({5-[(Sübstitüefenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (113a-o) Bileşiklerinin Sentezi	32
2.2.8. 4-{[4-(Sübstitüefenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]metil}-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (114a-l) Bileşiklerinin Sentezi	33
2.3. Enzim inhibisyon çalışmaları.....	33
2.3.1. Tirosinaz aktivite tayini.....	34
2.3.1.1. Optimum pH tayini.....	34
2.3.1.2. Optimum Sıcaklık Tayini	35
2.3.1.3. Optimum Enzim Konsantrasyonunun Belirlenmesi.....	35
2.3.1.4. Optimum Substrat Konsantrasyonunun, V_{maks} ve K_m 'nin Belirlenmesi.....	36
2.3.1.5. Sentezlenen Bileşiklerin İnhibitör Etkisinin İncelenmesi	37

2.3.2.	Üreaz Aktivite Tayini	38
2.4.	Kristal Yapı Analizi	39
3.	BULGULAR	40
3.1.	Moleküler Modelleme Çalışmaları	40
3.2.	Sentez Çalışmaları	45
3.2.1.	4-Amino-1-pentil-3-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (43).....	46
3.2.2.	1-Pentil-3-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (44)	46
3.2.3.	Etil 2-(5-okso-1-pentil-3-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4(5 <i>H</i>)-il)asetat (45)	47
3.2.4.	2-(5-okso-1-pentil-3-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4(5 <i>H</i>)-il)asetohidrazid (46).....	47
3.2.5.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(2-florofenil) semikarbazit (47a)	48
3.2.6.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(3-florofenil) semikarbazit (47b).....	49
3.2.7.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(4-florofenil) semikarbazit (47c)	49
3.2.8.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(2,4-diflorofenil) semikarbazit (47d)	50
3.2.9.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(2-klorofenil) semikarbazit (47e)	51
3.2.10.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(3-klorofenil) semikarbazit (47f).....	51
3.2.11.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(4-klorofenil) semikarbazit (47g).....	52
3.2.12.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(2,4-diklorofenil) semikarbazit (47h).....	53
3.2.13.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(3,5-diklorofenil) semikarbazit (47i).....	53
3.2.14.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(2-bromofenil) semikarbazit (47j).....	54
3.2.15.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(3-bromofenil) semikarbazit (47k).....	55
3.2.16.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(4-bromofenil) semikarbazit (47l).....	55
3.2.17.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(2-(triflorometil) fenil) semikarbazit (47m)	56
3.2.18.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(3-(triflorometil) fenil) semikarbazit (47n)	57
3.2.19.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(4-(triflorometil) fenil) semikarbazit (47o)	57

3.2.20.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(3,5-bis(triflorometil)fenil) semikarbazit (47p)	58
3.2.21.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(2-florofenil) tiyosemikarbazit (48a)	59
3.2.22.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(3-florofenil) tiyosemikarbazit (48b)	59
3.2.23.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(4-florofenil) tiyosemikarbazit (48c)	60
3.2.24.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(2,4-diflorofenil) tiyosemikarbazit (48d)	61
3.2.25.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(2-klorofenil) tiyosemikarbazit (48e)	61
3.2.26.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(3-klorofenil) tiyosemikarbazit (48f)	62
3.2.27.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(4-klorofenil) tiyosemikarbazit (48g)	63
3.2.28.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(2,4-diklorofenil) tiyosemikarbazit (48h)	63
3.2.29.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(3,5-diklorofenil) tiyosemikarbazit (48i)	64
3.2.30.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(2-bromofenil) tiyosemikarbazit (48j)	65
3.2.31.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(3-bromofenil) tiyosemikarbazit (48k)	65
3.2.32.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(4-bromofenil) tiyosemikarbazit (48l)	66
3.2.33.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(2-triflorometil)fenil) tiyosemikarbazit (48m)	67
3.2.34.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(3-triflorometil)fenil) tiyosemikarbazit (48n)	67
3.2.35.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(4-triflorometil)fenil) tiyosemikarbazit (48o)	68
3.2.36.	2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(3,5-bis(triflorometil)fenil) tiyosemikarbazit (48p)	69
3.2.37.	4-({5-[(2-Florofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (113a)	69
3.2.38.	4-({5-[(3-Florofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (113b)	70
3.2.39.	4-({5-[(4-Florofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (113c)	71
3.2.40.	4-({5-[(2,4-Diflorofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (113d)	71

3.2.41.	4-({5-[(2-klorofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113e)	72
3.2.42.	4-({5-[(3-Klorofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113f).....	73
3.2.43.	4-({5-[(4-Klorofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113g)	73
3.2.44.	4-({5-[(2,4-Diklorofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113h)	74
3.2.45.	4-({5-[(3,5-Diklorofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113i).....	75
3.2.46.	4-({5-[(2-Bromofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113j).....	75
3.2.47.	4-({5-[(3-Bromofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113k)	76
3.2.48.	4-({5-[(4-Bromofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113l).....	77
3.2.49.	4-({5-[(3-(Triflorometil)fenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113m).....	77
3.2.50.	4-({5-[(4-(Triflorometil)fenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113n).....	78
3.2.51.	4-({5-[(3,5-bis(Triflorometil)fenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113o)	79
3.2.52.	4-{[4-(2-florofenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114a)	79
3.2.53.	4-{[4-(3-florofenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114b)	80
3.2.54.	4-{[4-(4-florofenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114c)	81
3.2.55.	4-{[4-(2,4-Diflorofenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114d).....	81
3.2.56.	4-{[4-(2-Klorofenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114e)	82
3.2.57.	4-{[4-(4-Klorofenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114f).....	83
3.2.58.	4-{[4-(2,4-Diklorofenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114g).....	83
3.2.59.	4-{[4-(3,5-Diklorofenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114h).....	84
3.2.60.	4-{[4-(2-Bromofenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114i)	84
3.2.61.	4-{[4-(3-Bromofenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114j).....	85

3.2.62.	4-{[4-(4-Bromofenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114k)	86
3.2.63.	4-{[4-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114l)	86
3.3.	Biyolojik Aktiviteler	87
3.3.1.	Tirosinaz Aktivitesi	87
3.3.2.	Üreaz Aktivitesi	89
3.4.	Kristal Yapı Analizi	91
4.	TARTIŞMA VE SONUÇLAR	98
5.	ÖNERİLER	108
6.	KAYNAKLAR	112
7.	EKLER	126
ÖZGEÇMİŞ		

Doktora Tezi

ÖZET

1,2,4-TRİAZOL-5-ON HALKASI İÇEREN YENİ HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Ergün GÜLTEKİN

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN
2022, 125 Sayfa, 133 Sayfa Ek

Bu çalışmada, 4-amino-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (42) bileşiğinden başlanarak 4-amino-1-pentil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on bileşiği (43) sentezlendi. Daha sonra 43 numaralı bileşiğin hipofosforöz asitli ortamda sodyum nitrit ile reaksiyonundan 44 bileşiği elde edildi. 44 bileşiğinin etilbromoasetatla muamelesi ile 45 bileşiği sıvı olarak elde edilmiştir. Elde edilen sıvı 45 bileşiği saflaştırılmadan etanollü ortamda hidrazin hidrat ile reaksiyonundan 46 bileşiği sentezlendi. 46 bileşiğinin izosiyanatlar ile muamelesinden 47a-p türevleri sentezlendi. 46 bileşiğinin izotiyosiyanatlar ile muamelesinden 48a-p türevleri sentezlendi. Bir sonraki basamakta ise 48 türevi bileşiklerin sülfürik asitli ortamda halka kapanması sonucunda 113a-o türevi bileşikler elde edildi. 48 türevi bileşiklerin bir başka halkalanma ürünü olan 114a-l bileşiklerinin sentezi ise 2N NaOH'li ortamda gerçekleşmiştir. Sentezlenen 62 adet yeni heterosiklik bileşiğin yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, Elementel Analiz, X-Ray ve Kütle spektroskopileri kullanılarak aydınlatılmıştır. Elde edilen bileşiklerden 43-48 bileşikleri için tirosinaz aktivitesi, 113 ve 114 türevi bileşikler için ise üreaz aktivitesi çalışmaları yapılmıştır. Tüm bileşiklerin doking çalışmaları yapılmıştır. 113m bileşiğinin yapısı X-ray ile aydınlatılmıştır. 43-48 türevi bileşiklerden bir adet scı makale yayınlanmıştır.

Anahtar Kelimeler :1,2,4-Triazol-5-on, 1,3,4-tiyadiazol, 1,2,4-triazol-5-tiyon, semikarbazit, tiyosemikarbazit, tirosinaz, üreaz, X-ray, doking

PhD. Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITIES OF NEW HETEROCYCLIC COMPOUNDS CONTAINING 1,2,4-TRIAZOL-5-ONE RING

Ergün GÜLTEKİN

Karadeniz Technical University
Institute of Naturel Sciences
Department of Chemistry
Supervisor: Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN
2022, 125 Pages, 133 Pages Appendix

In this study, starting from the compound 4-amino-3-phenyl-1H-1,2,4-triazol-5-one (42), 4-amino-1-pentyl-3-phenyl-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one compound (43) was synthesized. Then, compound 44 was obtained from the reaction of compound 43 with sodium nitrite in hypophosphorous acidic medium. Compound 45 was obtained as liquid by treatment of 44 with ethylbromoacetate. Compound 46 was synthesized from the reaction of liquid 45 compound with hydrazine hydrate in ethanolic medium without purification. 47a-p derivatives were synthesized from the treatment of 46 compounds with isocyanates. 48a-p derivatives were synthesized from the treatment of 46 compounds with isothiocyanates. In the next step, 113a-o derivatives were obtained as a result of ring closure of 48 derivatives in sulfuric acid medium. Synthesis of 114a-1 compounds, another cyclization product of 48 derivatives, was carried out in the presence of 2N NaOH. The structures of 62 newly synthesized heterocyclic compounds were elucidated using IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, Elemental Analysis, X-Ray and Mass spectroscopy. Among the obtained compounds, tyrosinase activity for 43-48 compounds and urease activity for 113 and 114 compounds were conducted. Docking studies of all compounds were carried out. The structure of the 113m compound was clarified by X-ray. A SCI article has been published from 43-48 derivative compounds.

Key Words : 1,2,4-Triazol-5-one, 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-triazol-5-thione, semicarbazide, thiosemicarbazide, tyrosinase, urease, X-ray, docking

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. 1,2,4-Triazol halkası içeren bazı ilaçlar	2
Şekil 2. (Tiyo)semikarbazit türevlerinin genel sentez yöntemi	3
Şekil 3. Biyolojik aktif bazı (tiyo)semikarbazit türevleri	3
Şekil 4. Biyolojik aktif bazı tiyosemikarbazit türevleri.....	4
Şekil 5. Biyolojik aktif bazı tiyosemikarbazit türevleri.....	5
Şekil 6. Biyolojik aktif bazı tiyosemikarbazit türevleri.....	5
Şekil 7. Biyolojik aktif bazı tiyosemikarbazit türevleri.....	6
Şekil 8. Biyolojik aktif bazı semikarbazit türevleri	6
Şekil 9. Biyolojik aktif bazı semikarbazit türevleri	7
Şekil 10. Son yıllarda sentezlenen biyolojik aktif bazı tiyosemikarbazit türevleri	7
Şekil 11. Son yıllarda sentezlenen biyolojik aktif bazı tiyosemikarbazit türevleri	8
Şekil 12. Grubumuz tarafından sentezlenen bazı tiyosemikarbazit türevleri	8
Şekil 13. Tirosinaz inhibisyonu aktivitesine sahip 1,2,4-triazol türevleri.....	10
Şekil 14. Tirosinaz inhibisyonu aktivitesine sahip 1,2,4-triazol türevleri.....	11
Şekil 15. Tirosinaz aktivitesi için sentezlenmesi düşünülen bileşikler	11
Şekil 16. Docking çalışması sonucu önerilen yapı formülü	12
Şekil 17. Amino bileşiğinden NH bileşiğinin sentezi	13
Şekil 18. NH bileşiğinden hidrazit bileşiğinin sentezi	13
Şekil 19. Hidrazit bileşiğinden hedef bileşiklerin sentezi	14
Şekil 20. Tiyosemikarbazitlerin bazı halkalanma ürünleri.....	14
Şekil 21. Biyolojik aktif bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri	15
Şekil 22. Biyolojik aktif bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri	15
Şekil 23. Biyolojik aktif bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri	16
Şekil 24. Biyolojik aktif bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri	16
Şekil 25. Biyolojik aktif bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri	17
Şekil 26. Biyolojik aktif bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri	17
Şekil 27. Biyolojik aktif bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri	17
Şekil 28. Biyolojik aktif bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri	18
Şekil 29. İlaç olarak kullanılan bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri.....	19
Şekil 30. Biyolojik aktif bazı 1,2,4-triazol-5-tiyol türevleri.....	19
Şekil 31. Biyolojik aktif bazı 1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri.....	20

Şekil 32. Biyolojik aktif bazı 1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri.....	20
Şekil 33. Biyolojik aktif bazı 1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri.....	21
Şekil 34. Üreaz enzimi varlığında ürenin parçalanması	21
Şekil 35. Üreaz inhibisyonuna sahip bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri	23
Şekil 36. Üreaz inhibisyonuna sahip bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri	23
Şekil 37. Üreaz inhibisyonuna sahip bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri	24
Şekil 38. Üreaz inhibisyonuna sahip bazı merkapt 1,2,4-triazol türevleri	24
Şekil 39. Üreaz inhibisyonuna sahip bazı merkapt 1,2,4-triazol türevleri	25
Şekil 40. Üreaz inhibisyonuna sahip bazı merkapt 1,2,4-triazol türevleri	25
Şekil 41. Üreaz inhibisyonuna sahip bazı merkapt 1,2,4-triazol türevleri	26
Şekil 42. N-1 süstitüe 1,2,4-triazoller (111 , 112) ve N-4 süstitüe 1,2,4-triazoller (113 , 114).....	26
Şekil 43. Sentezlenmesi planlanan hedef bileşikler.....	27
Şekil 44. Tirosinaz enziminin pH-%Bağıl Aktivite grafiği	34
Şekil 45. Tirosinaz enzimin Sıcaklık-Bağıl Aktivite değişim grafiği	35
Şekil 46. Tirosinaz aktivitesi üzerine protein miktarının etkisi.....	36
Şekil 47. Tirosinaz aktivitesi için substrat doygunluk eğrisi.....	37
Şekil 48. Tirosinaz aktivitesi için Lineweaver-Burk eğrisi	37
Şekil 49. 48e Molekülünün <i>Agaricus bisporus</i> Tirosinaz enzim aktif bölgesiyle kurduğu olası bağlanma ilişkileri. Molekül 48e turkuaz, Cu ⁺² iyonları turkuaz küreler, protein karbon atomları ve omurga gri ve hidrojen bağları kırmızı kesik çizgiler ile gösterilmiştir. Ayrıca, aktif bölge alanı kırmızı (parsiyel negatif) ve mavi (parsiyel pozitif) gösterilmiştir.	40
Şekil 50. 48m Molekülünün <i>Agaricus bisporus</i> Tirosinaz enzim aktif bölgesiyle kurduğu olası bağlanma ilişkileri. Molekül 48m mor, Cu ⁺² iyonları turkuaz küreler, protein karbon atomları ve omurga gri ve hidrojen bağları kırmızı kesik çizgiler ile gösterilmiştir. Ayrıca, aktif bölge alanı kırmızı (parsiyel negatif) ve mavi (parsiyel pozitif) gösterilmiştir.	41
Şekil 51. Hedef proteinin aktif bölgesinde 113a molekülünün bağlanma poz profili (A), mavi renkli molekül reseptörü temsil eder ve sarı renkli molekül ligandı gösterir. 113a molekülü ile Jack bean Üreazının iki boyutlu (2D) (B) ve üç boyutlu (3D) (C) etkileşim analizi.	44
Şekil 52. Hedef proteinin aktif bölgesinde 114b molekülünün bağlanma poz profili (A), mavi renkli molekül reseptörü temsil eder ve sarı renkli molekül ligandı gösterir. 114b molekülü ile Jack bean Üreazının iki boyutlu (2D) (B) ve üç boyutlu (3D) (C) etkileşim analizi.	45
Şekil 53. 48m molekülü için Lineweaver-Burk eğrisi.	89
Şekil 54. 47m molekülü için Lineweaver-Burk eğrisi.	89

Şekil 55. 114b bileşiği için Lineweaver-Burk eğrisi. 114b bileşiğinin farklı konsantrasyonlarının K_m ve V_{max} deerleri üzerine etkisi.....	90
Şekil 56. 113m Bileşiğinin moleküler yapısı.	93
Şekil 57. 113m bileşiğinin $CH\cdots F$ hidrojen bağı etkileşimleri (hidrojen bağları kesikli çizgilerle gösterilmiştir).	95
Şekil 58. 113m Molekülünde F3B ile gösterilen flor atomu ile halka pi elektronları arasında oluşan 3.18 Å uzunluğundaki $C-F\cdots\pi$ etkileşimi.....	96
Şekil 59. 113m Molekülünün a ekseni boyunca kristal düzenlenmesi. 113m 'nin 2 boyutlu yapısı $CH\cdots F$ hidrojen bağı ve $C-F\cdots\pi$ etkileşimleri tarafından (001) düzleminde oluşmuştur.	97
Şekil 60. 43 Bileşiğinin sentez mekanizması	98
Şekil 61. 44 Bileşiğinin sentez mekanizması	99
Şekil 62. 45 Bileşiğinin sentez mekanizması	100
Şekil 63. 46 Bileşiğinin sentez mekanizması	100
Şekil 64. 47a-p Türevi bileşiklerin sentez mekanizması.....	101
Şekil 65. 48a-p Türevi bileşiklerin sentez mekanizması.....	102
Şekil 66. 113a-o Türevi bileşiklerin sentez mekanizması.....	103
Şekil 67. 114a-l Türevi bileşiklerin sentez mekanizması.....	104
Şekil 68. Tiyon-tiyol tautomerisi.....	104
Şekil 69. Amino-Schiff bazı türevi bileşiklerinin sentez denklemi.....	108
Şekil 70. NH bileşiğinin alkillendirme ve açillendirme ürünleri.....	109
Şekil 71. Hidrazitlerden elde edile bazı heterosiklik halkalar	110
Şekil 72. Tiyosemikarbazitlerin bazı halkalanma ürünleri.....	110
Şekil 73. 1,3,4-Tiyadiazollerin alkillendirme türevleri	111
Şekil 74. 114 Türevi bileşiklerin Mannich reaksiyonu ürünleri.....	111
Şekil 75. 114 Türevi bileşiklerin alkillendirme ve açillendirme ürünleri.....	111

TABLÖLER DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Bağlanma enerjisi, K_i ve bağlanma bölgelerindeki H bağlarının sayısı ile üreaz enzimine (PDB ID: 4GY7) karşı ligandların ve referans moleküllerin özeti.....	42
Tablo 2. Sentezlenen moleküllerin (43-48) tirozinaz inhibisyonu sonucunda hesaplanan IC_{50} değerleri	88
Tablo 3. 113 ve 114 Numaralı moleküllerin üreaz inhibisyonu sonuçları	90
Tablo 4. 113m bileşiğinin kristallografik verileri	91
Tablo 5. 113m Bileşiği için bağ uzunluğu ve açısı ($\text{\AA}$, $^\circ$)	92
Tablo 6. 113m bileşiği için hidrojen bağı bilgisi ve $Y-X\cdots Cg$ (π -halkası) etkileşim analizi	92



KISALTMALAR ve SEMBOLLER DİZİNİ

ACD: Advanced Chemistry Development

APT: Karbon türünü belirleyen spektrum

Ar: Aromatik halka

CaCl₂: Kalsiyum klorür

CH₂Cl₂: Diklorometan

cm: Santimetre

D₂O: Döteryum oksit

dk: Dakika

DMF: Dimetil formamit

DMSO: Dimetil sülfoksit

E.N.: Erime noktası

EI (MS): Kütle Spektrometresi (Electrospray Ionization Spectrometry)

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

FT-IR: Infrared Spektrometresi (Fourier Transform Infrared Spectrometry)

Hz: Hertz

H₃PO₂: Hipofosforik asit

TLC: İnce tabaka kromatografisi

J: Eşleşme Sabiti

K₂CO₃: Potasyum karbonat

m/z: Kütle/yük oranı

M.A.: Molekül ağırlığı

mL: Mililitre

MgSO₄: Magnezyum sülfat

MHz: Mega Hertz

MW: Mikrodalga

NaNO₂: Sodyum nitrit

NaOH: Sodyum hidroksit

NMP: N-metil-2-pirrolidinon

NMR: Nükleer manyetik rezonans

PPO: Poli fenol oksidaz

SK: Semikarbazit

TEA: Trietilamin

TSK: Tiyosemikarbazit

TsCl: Tosil klorür

bs: Broad (geniş) singlet

d: Dublet

m: Multiplet

q: Kuartet

s: Singlet

t: Triplet

[M]⁺: Moleküler iyon

°C: Santigrat derece

¹³C-NMR: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans

¹H-NMR: Proton Nükleer Manyetik Rezonans

2D: İki boyutlu

δ: Kimyasal kayma (ppm)

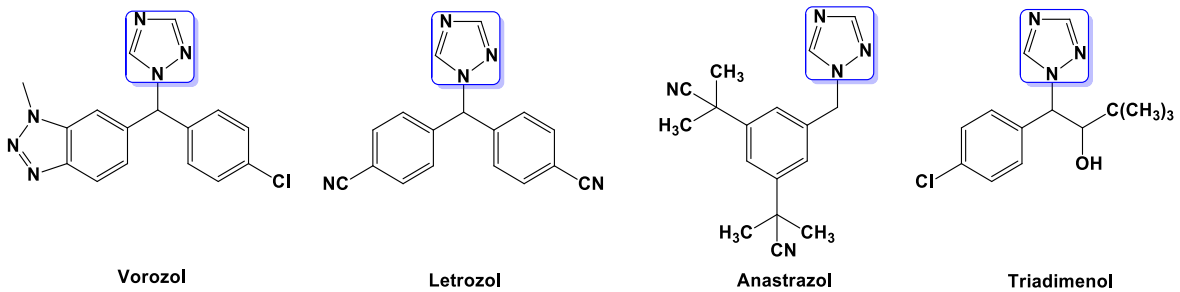
v: Dalga sayısı (cm⁻¹)

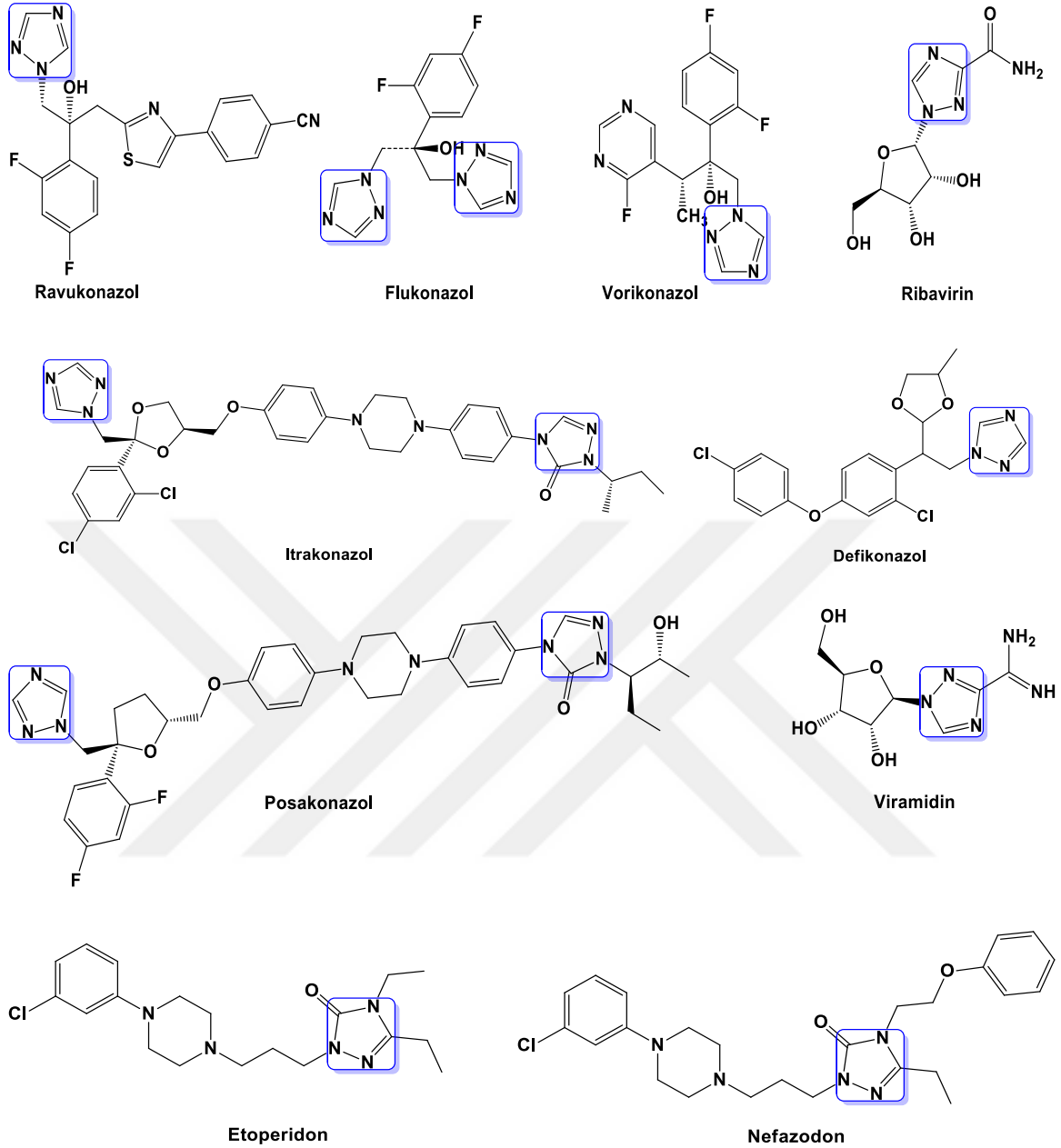
1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Son yıllarda azot, karbon ve oksijen taşıyan birçok heterohalkalı bileşikler elde edilmiş ve çeşitli farmakolojik özellikleri incelenmiştir. FDA tarafından onaylanan ve ilaç olarak kullanılan bileşiklerin yaklaşık %75'i azot bazlı heterosiklik yapılardır [1]. Bu tür heterosiklik yapıların ilaç ham maddesi olarak kullanılabilirliğinden dolayı azol türevi bileşikler farmasötik kimyacılar tarafından üzerinde önemle durulan bir çalışma alanı haline gelmiştir [2]. Bu heterosiklik bileşikler arasında 1,2,4-triazoller; hidrojen bağlama kapasitesi, dipol özellikleri, biyolojik reseptörlere yüksek afinitesi, rijiditesi, hücre geçirgenliği ve çözünürlüğü gibi fizikokimyasal özellikleri nedeniyle önemli bir farmakofor gruptur [3,4]. Ayrıca, 1,2,4-triazol halkasına sahip pek çok heterosiklik yapılar antikanser, antimikrobiyal, antifungal, antitüberküloz, antiinflamatuvar, antiviral, antioksidan, antidepresan, antidiyabetik ve enzim inhibisyonu gibi geniş bir biyolojik aktivite spektrumu sergilemektedirler [4,5].

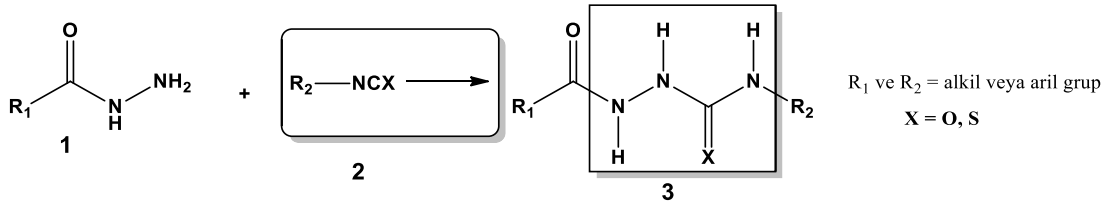
1,2,4-Triazol çekirdeği taşıyan heterosiklik bileşiklerin piyasada birçok ilacın yapısında bulunduğu bilinmektedir ki; bunlara aromataz inhibitörü olarak meme kanseri tedavisinde kullanılan Vorozol, Letrozol ve Anastrozol [6], antifungal ilaç olarak kullanılan Triadimenol, Ravukonazol, Definokonazol, İtrakonazol, Flukonazol, Pasakonazol ve Vorikonazoller [7-9], hepatit C tedavisinde kullanılan Viramidin [10], antiviral olarak kullanılan Ribavirin [11], antidepresan olarak kullanılan Nefazodon ve Etoperidon [12, 13] örnek olarak verilebilir (Şekil 1).





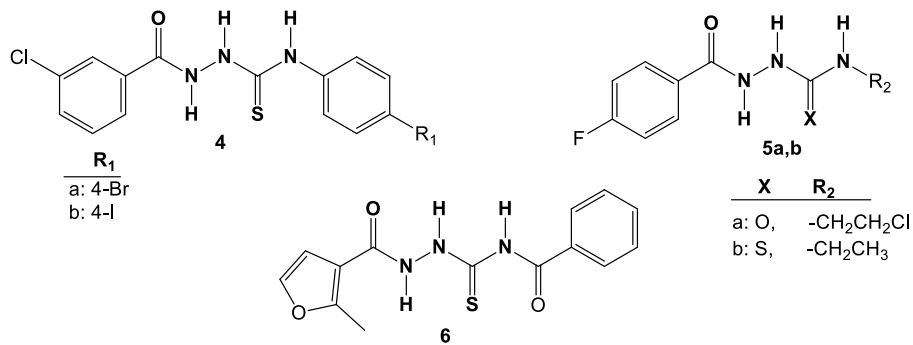
Şekil 1. 1,2,4-Triazol halkası içeren bazı ilaçlar

Semikarbazit (SK) ve tiyosemikarbazit (TSK) türevleri, diğer adıyla hidrazinkarbo(tiy)amidler, genel olarak hidrazitlerin (1) izo(tiy)siyanatlar (2) ile reaksiyonlarından elde edilirler [14]. (Tiy)semikarbazit türevleri (3) 1,2,4-triazol, 1,3,4-oksadiazol ve 1,3,4-tiyadiazol gibi birçok heterohalkalı yapıların sentezinde ara ürün olarak kullanılmalarının yanı sıra bu bileşiklerin önemli farmakolojik özellikler gösterdikleri de bilinmektedir [15] (Şekil 2).



Şekil 2. (Tiyo)semikarbazit türevlerinin genel sentez yöntemi

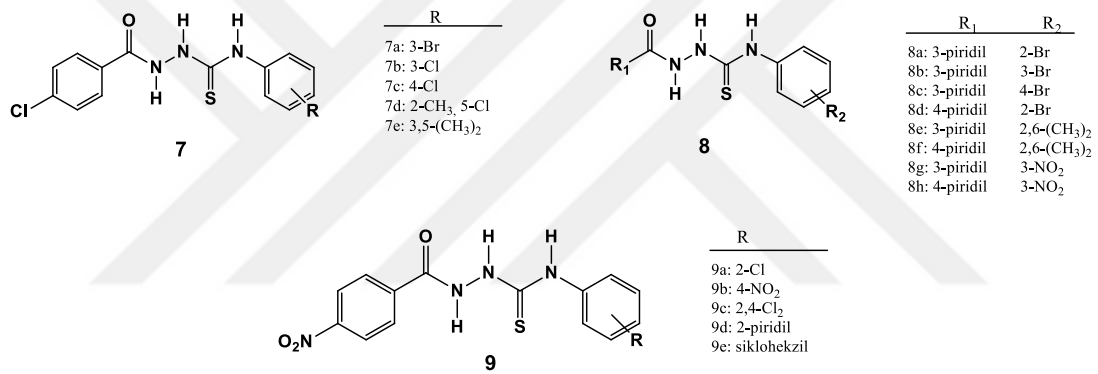
Literatürde değişik süstitüe gruplar içeren (tiyo)semikarbazit türevi bileşiklerin farklı farmakolojik özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. Bunlardan Plech ve grubu tarafından sentezlenen **4a,b** bileşiklerinin *B. Cereus* ATCC 10876'ya karşı standart ilaç olarak kullanılan Ampicillin'den daha yüksek aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir [16]. 2007'de El-Sadek tarafından yapılan bir çalışmada **5a** bileşiğinin U251 ve Hepg2'ye karşı iyi derecede sitotoksik aktivite gösterdiği ifade edilmiştir [17]. Sheikhy ve arkadaşları tarafından sentezlenen 1-(4-florobenzoil)-*N*-4-etiltiyosemikarbazit (**5b**) bileşiğinin ise ileri derecede antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlendi [18]. Ayrıca, Paneth ve grubu tarafından sentezlenen **6** numaralı bileşiğin *S. aureus* DNA giraza karşı Ampicillin, Nitrofurantoin ve Vancomycin gibi standart olarak kullanılan ilaçlardan daha aktif olduğu belirtildi [19] (Şekil 3).



Şekil 3. Biyolojik aktif bazı (tiyo)semikarbazit türevleri

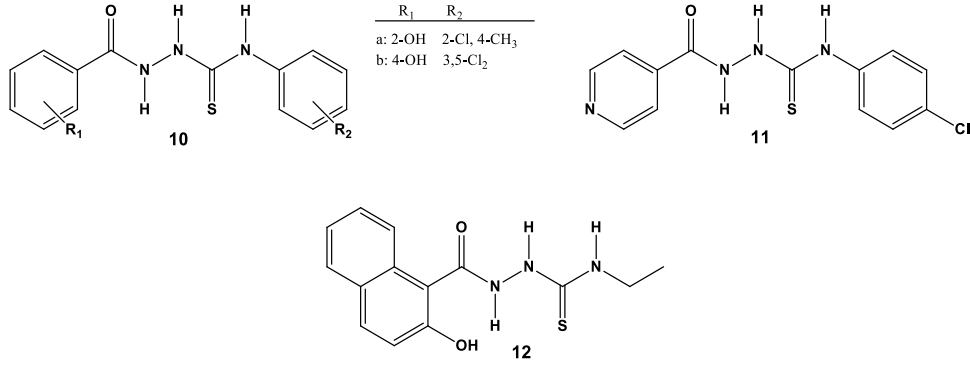
K.M. Khan ve arkadaşları tarafından bir seri 1-[(4'-klorofenil)karbonil-4-(aril)tiyosemikarbazit türevi sentezlemiş ve bu bileşiklerin üreaz inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında **7a** (IC₅₀ = 2.31 ± 0.01 µM), **7b** (IC₅₀ = 2.14 ± 0.04 µM), **7c** (IC₅₀ = 1.14 ± 0.06 µM), **7d** (IC₅₀ = 2.15 ± 0.05 µM) ve **7e** (IC₅₀ = 0.32 ± 0.01 µM) bileşiklerinin referans bileşik olarak kullanılan tiyoüre (IC₅₀ = 21.25 ± 0.13 µM)'den

çok daha fazla aktif olduğu görülmüştür [20]. K.M. Khan ve grubunun literatüre kazandırdığı başka bir çalışmada 25 adet nikotinik ve izonikotinik tiyosemikarbazit türevi bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin üreaz inhibitör aktiviteleri standart tiyoüre ($IC_{50} = 21.25 \pm 0.13 \mu M$)’ye karşı bakıldı ve birkaç bileşiğin dışındaki tüm bileşiklerin $IC_{50} = 1.13 \pm 0.01$ ile $IC_{50} = 51.42 \pm 0.13 \mu M$ değerleri arasında mükemmel inhibisyon gösterdiğini ortaya çıkardı. Sentezlenen bu bileşikler arasında **8a-h** bileşiklerinin en yüksek aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir [21]. M. Pitucha ve arkadaşları tarafından sentezlenen bir seri tiyosemikarbazit bileşiklerinin antibakteriyel ve antiproliferatif aktiviteleri incelenmiş ve **8a-c** türevlerinin *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. mutans* ve *S. sanguinis*’e karşı iyi derecede antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Ek olarak **9d** ve **9e** bileşiklerinin A549, HepG2 ve MCF-7 hücre bölünmesini önemli ölçüde inhibe ettiği ortaya konmuştur [22] (Şekil 4).



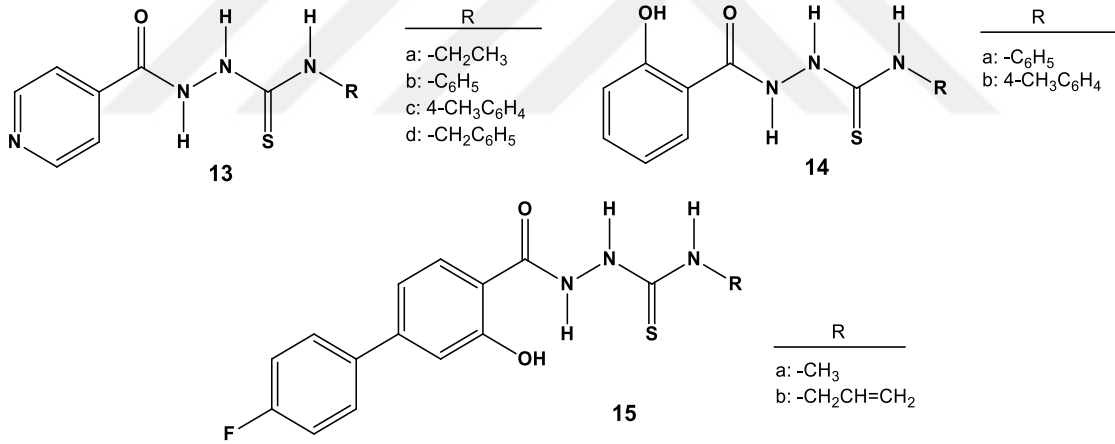
Şekil 4. Biyolojik aktif bazı tiyosemikarbazit türevleri

Plech ve arkadaşlarının bir başka makalesinde, sentezlenen bir seri TSK türevlerinden **10a,b** bileşiklerinin *S. aureus* bakterisine karşı ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir antibiyotik olan Vankomisin’den daha aktif olduğu belirlendi [23]. Bhat ve grubu tarafından sentezlenen **11** bileşiğinin *Candida albicans* ATCC 66027, *Candida spp.* 12810 (blood) ve *Candida spp.* 178 (HVS) bakterilerine karşı İtrakonazol’dan daha iyi aktivite gösterdikleri saptanmıştır [24]. Doğan ve grubu tarafından sentezlenen TSK türevlerinden **12** bileşiğinin *S. aureus*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* karşı antibakteriyel aktivitesi, *C. albicans*’a karşı antifungal aktivitesi bakılmış ve iyi düzeyde antimikrobiyal aktivite sergiledikleri görülmüştür [25] (Şekil 5).



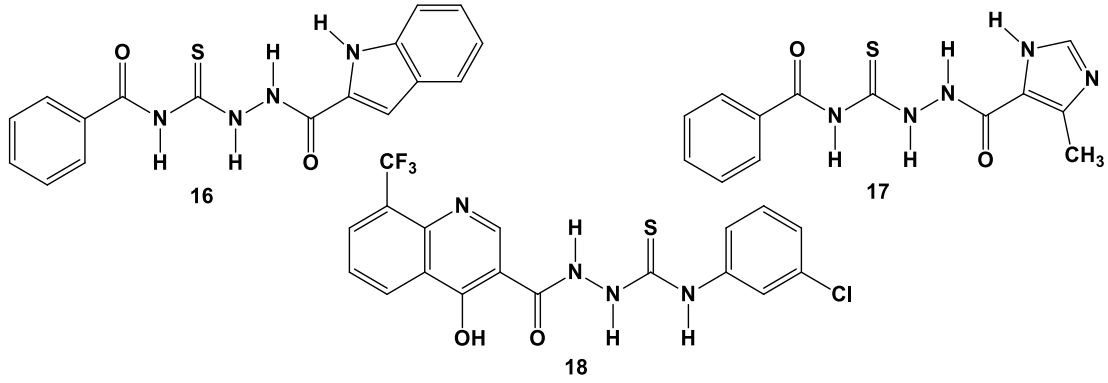
Şekil 5. Biyolojik aktif bazı tiyosemikarbazit türevleri

S. Işık ve arkadaşları tarafından bazı piridin ve fenol hidrazinkarbotiyoamid türevlerinin karbonik anhidraz I, II ve IV etkileşimleri incelenmiş ve **13a-d** ve **14a-b** bileşiklerinin çok iyi derecede karbonik anhidraz I inhibitör aktivite gösterdiği saptanmıştır [26]. G. Küçükgül tarafından yapılan bir çalışmada **15 a,b** bileşiklerinin *Vaccinia* virüsü ve *Herpes simplex* virüsüne karşı antiviral etki gösterdiği belirlenmiştir [27] (Şekil 6).



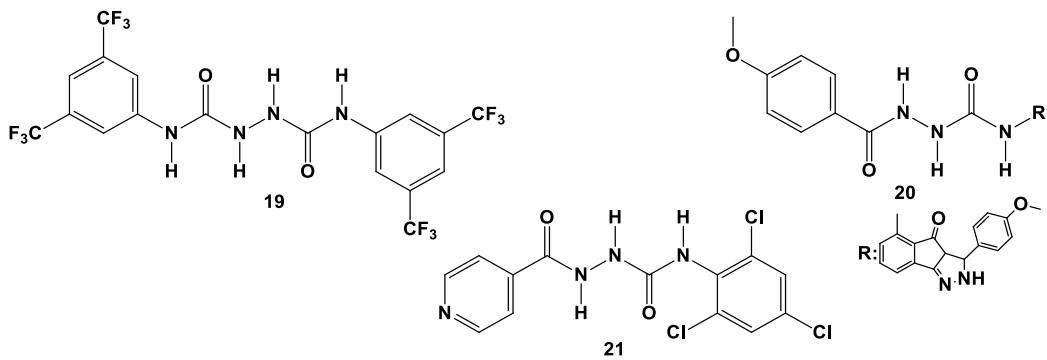
Şekil 6. Biyolojik aktif bazı tiyosemikarbazit türevleri

A. Siwek ve grubunca yapılan bir araştırmada **16** ve **17** bileşiklerinin bakteriyel topoizomeras IV inhibitör etkisi gösterdikleri kaydedilmiştir [28]. K. D. Thomas tarafından yapılan bir çalışmada ise **18** bileşiğinin *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 ve *M. smegmatis* (MC2) ATCC 19420 karşı standart antitüberküloz ilaç olan İzoniazid (INH) ve Rifampin (RIF)'e yakın aktiviteye sahip oldukları görülmüştür [29] (Şekil 7).



Şekil 7. Biyolojik aktif bazı tiyosemikarbazit türevleri

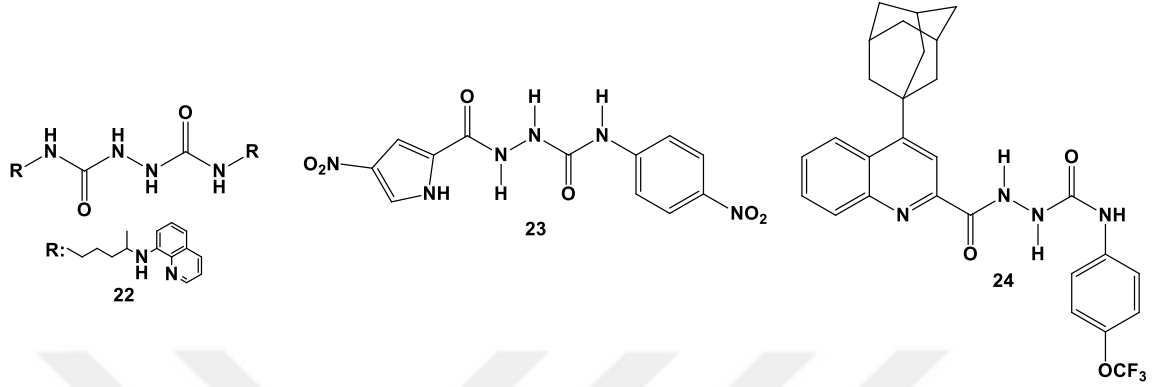
Wilson L.J. tarafından sentezlenen bir seri semikarbazit türevi bileşiklerden **19** bileşiğinin Metisilin ve Siprofloksasin dirençli *S. aureus*, Vankomisin dirençli *E. Faecium*, ve Penisilin dirençli *S. pneumoniae* patojenlere karşı geniş spektrumlu antibakteriyel aktivite gösterdiği belirtilmiştir [30]. Nugiel D.A. ve arkadaşları tarafından sentezlenen **20** bileşiğinin insanlarda CDK-inhibitör özelliği gösterdiği ifade edilmiştir [31]. Rychtarcikova ve ekibi tarafından sentezlenen **21** bileşiğinin *M. tuberculosis* H₃₇RV, *M. avium* 330/88 ve *M. kansasii* 235/80 bakterilerine karşı iyi düzeyde antibakteriyel aktivite sergilediği literatürde mevcuttur [32] (Şekil 8).



Şekil 8. Biyolojik aktif bazı semikarbazit türevleri

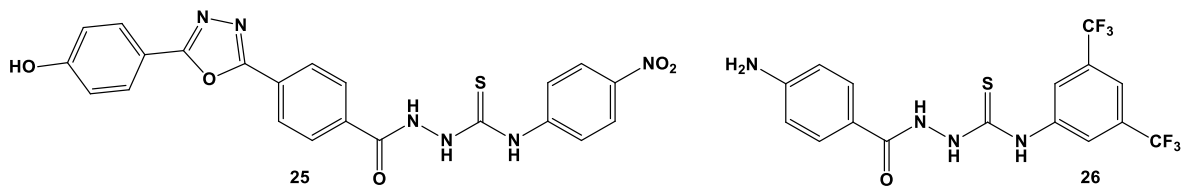
B. Zorc ve grubunca elde edilen bir seri primaquine semikarbazit türevi bileşiklerin in vitro ortamda sitostatik aktiviteleri bakılmış ve **22** bileşiğinin MCF-7 hücrelerine karşı (IC₅₀ = 0.2 ± 0.09 µM) en iyi aktivite gösterdiği saptanmıştır [33]. R. Karpoormath ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada 4-nitropirol semikarbazit türevi bileşikler sentezlenmiş bu bileşikler arasında **23** tipi bileşiğinin M37RV'ye karşı en iyi aktivite gösterdiği saptanmış

olup, gelecekte antitüberküloz adayı bileşik olacağı ifade edilmiştir [34]. 4-(Adamantan-1-il)kinolin-2-karbohidrazid bileşiklerinin semikarbazit türevleri sentezlenmiş ve **24** bileşiğinin *M. tuberculosis* H₃₇Rv'e karşı en aktif olduğu saptanmıştır [35] (şekil 9).



Şekil 9. Biyolojik aktif bazı semikarbazit türevleri

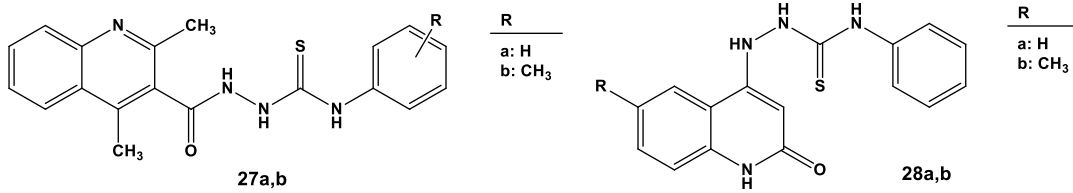
Son yıllarda Ullah ve grubunca yapılan bir araştırmada antialzaymır inhibitör aktivitesi için bir seri bileşik sentezlenmiş ve bunlar arasından **25** numaralı bileşiğin bir kolinesteraz inhibitörü olan Eserin ($IC_{50}=0.85\pm0.0001 \mu M$)'e karşı asetilkolinesteraz aktivitesi ($IC_{50}=2.21\pm0.23 \mu M$) olarak bulunmuştur [36]. Bir diğer araştırma Han ve grubunca yapılmış ve bir seri tiyosemikarbazit türevi bileşik sentezlenmiş ve bunlar arasından **26** numaralı bileşiğin ($MIC=4 \mu g/mL$), gram pozitif bir bakteri olan *S. aureus* ATCC 29213'e karşı antimikrobiyal aktivitesinin standart ilaç olan Ampisillin ($MIC=32 \mu g/mL$) ve Gentamisin ($MIC=8 \mu g/mL$)'den daha yüksek olduğu görülmüştür [37] (Şekil 10).



Şekil 10. Son yıllarda sentezlenen biyolojik aktif bazı tiyosemikarbazit türevleri

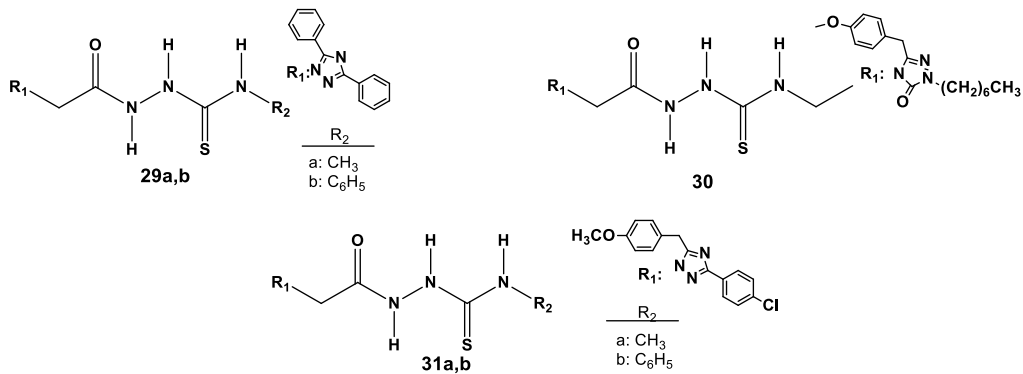
Patel ve grubunca sentezlenen bir seri bileşiğin antimalaryal aktiviteleri klorokin ($MIC=0.02 \mu g/mL$)'e karşı bakılmış ve bunlar arasında **27a,b** bileşikler (MIC=0.02 $\mu g/mL$) *P. falciparum*'a karşı kayda değer bir etkiye sahiptir [38]. Elbastawes ve grubunca yapılan

bir diğer araştırmada sentezlenen bileşiklerin tiyoüreye ($IC_{50}=22.8\pm1.31 \mu M$) karşı üreaz inhibisyonu bakılmış ve **28a,b** bileşikleri tiyoüreden daha yüksek inhibisyon değerlerine ($IC_{50}=0.58\pm0.15 \mu M$) ve ($IC_{50}=0.43\pm0.09 \mu M$) sahip oldukları görülmüştür [39] (Şekil 11).



Şekil 11. Son yıllarda sentezlenen biyolojik aktif bazı tiyosemikarbazit türevleri

Grubumuz tarafından da 1,2,4-triazol halkası taşıyan tiyosemikarbazit türevi bileşikler sentezlenmiştir ve bu çalışmaların birinde sentezlenen bileşiklerin anti üreaz aktiviteleri ve asetilkolin esteraz (AChE) aktiviteleri incelenmiş, **29a,b** bileşiklerinin tiyoüre ($IC_{50}=12.02\pm0.06 \text{ mg/mL}$) ile mukayese edildiğinde iyi derecede anti üreaz aktivitesi ($IC_{50}=0.48\pm0.00 \text{ mg/mL}$ ve $IC_{50}=0.59\pm0.00 \text{ mg/mL}$) ve **29b** bileşiğinin ($IC_{50}=0.54\pm0.01 \text{ mg/mL}$) de donepezil ($IC_{50}=0.03\pm0.00 \text{ mg/mL}$) ile mukayese edildiğinde orta derecede AChE aktivite gösterdiği saptanmıştır [40]. Bir başka çalışmada 1,2,4-triazol-3-on halkalı tiyosemikarbazit türevleri içerisinde **30** bileşiğinin çok iyi derecede antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir [41]. Ayrıca, grubumuz tarafından sentezlenen **30** ve **31a,b** moleküllerinin Orlistat'a karşı iyi derecede antilipaz aktivite gösterdikleri saptanmıştır. **31b** bileşiği de tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan antidiyabetik bir ilaç olan Akarboz'a ($IC_{50}=69.16\pm5.20 \mu M$) karşı anti α -glukozidaz aktivite tayini yapılmış ve çok iyi düzeyde ($IC_{50}=19.15\pm2.86 \mu M$) anti α -glukozidaz aktiviteye sahip olduğu görülmüştür [41, 42] (Şekil 12).



Şekil 12. Grubumuz tarafından sentezlenen bazı tiyosemikarbazit türevleri

Tirosinaz (EC 1.14.18.1) Tip 3 bakır merkez içeren ve ayrıca polifenol oksidaz (PPO) ve katekol oksidaz isimleriyle de bilinen, basit canlılardan kompleks organizmalara kadar çok geniş bir yelpazede yaygın olarak bulunan bir enzimdir [43]. Bu enzim sınıfı mono ve orto dihidroksi fenolik bileşiklerin o-kinonlara yükseltgenmesinden sorumludur. Katalizledikleri reaksiyon sonucunda oluşan oldukça elektrofilik ve kararsız yapıdaki kinonik bileşikler kendiliğinden otooksidasyona uğrayabilir (melanin pigment oluşumu) ya da aminoasit veya nükleik asit gibi nükleofilik hedeflerle çapraz bağlanma (cross-link) bileşikleri oluşturabilirler [44]. Bu enzimin küf mantarları ve bitkilerde fizyolojik ve biyolojik özellikleri henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak yapılan çalışmalar patojenlere ve zararlı böceklerle karşı bitkilerin savunma sistemlerinde rol aldıklarını göstermiştir [45].

İnsanlarda anormal melanin pigmenti oluşumu sonucu meydana gelen melasma, çil, yüzde ve vücutta oluşan büyük çaplı kahverengi lekeler, yaşlanma sonucu oluşan lekeler vs. ciddi estetik problemler oluşturmaktadır [46]. Bunlara ilave olarak tirosinaz sebze ve meyvelerde arzu edilmeyen esmerleşme reaksiyonlarına neden olduğu bilinmektedir. Bu reaksiyonlar meyve ve sebzelerin rafta uzun süre beklemesi veya hasat sonrası işlemlerde oluşan yaralanmalar sonucunda meydana gelmektedir. Meyve ve sebzelerin bu şekilde doku bütünlüğünün bozulması, dış görünümünde meydana gelen renklenmeler ve tadında oluşan bozulmalar bu ürünlerin kullanımını kısıtlamakta ve ayrıca raf ömürlerinin de azalması neticesinde ekonomik açıdan ciddi kayıplara sebep olabilmektedir. Bu sebeple, yeni tirosinaz inhibitörlerinin keşfi ve karakterize edilmesi gıda sektörü açısından ciddi anlamda önem kazanmaktadır.

İlaç olarak kullanılan tirosinaz inhibitörleri, enzimin mono ve difenolaz aktivitelerini farklı yollarla inhibe ederek melanin formasyonunun oluşumunu önleyebilmekte ya da oluşan o-kinon formlarını renksiz konjugatlara dönüştürebilmektedir [47, 48].

Kozmetik endüstrisinde tirosinaz inhibitörlerinin deri beyazlatıcı etkilerinden dolayı kullanımının önemi gün geçtikçe artmaktadır. Bu amaçla kullanılan ajanlar güçlü tirosinaz inhibitörleridirler. Bu sebeple, aşırı renk koyulaşmasının neden olduğu hastalıkların tedavisinde ve güneş yanıkları sonucu vücudun çeşitli bölgelerinde meydana gelebilen güneş lekelerinin oluşumunun önlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar [49, 50].

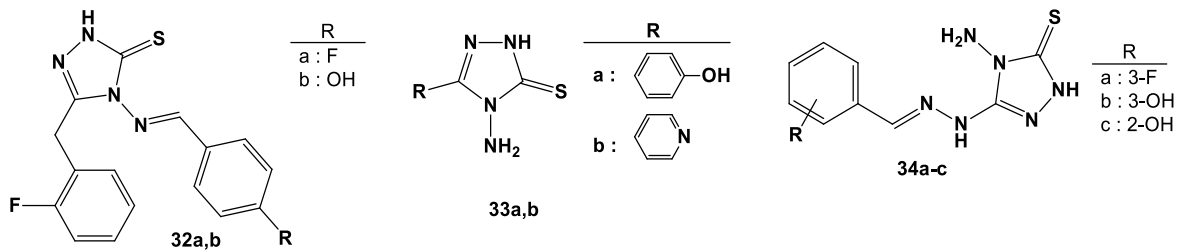
Tirosinaz ayrıca, beyinde dopaminden melanin oluşumunun katalizini gerçekleştirir. Oluşan aşırı miktardaki melanin, Parkinson hastalığı ve bu hastalığa bağlı nörodejeneratif hareket bozukluklarına sebep olabilmektedir. Doğal olarak tirosinaz bu hastalıklarla direkt

olarak ilişkilidir. Ayrıca deride anormal tirosinaz aktivitesi kanser oluşumuyla sonuçlanabilmektedir. Bu sebeple, bu tür hastalıklara yakalanmış ya da yakalanma riski olan kişilerde insan sağlığının korunması amacıyla, melanin formasyonunun ve dolayısıyla tirosinaz aktivitesinin kontrol altına alınması oldukça önemlidir [51-54].

Yukarıda bahsi geçen bilgiler ışığında Tirosinaz inhibitörlerinin potansiyel kullanım alanları özetlenecek olursa,

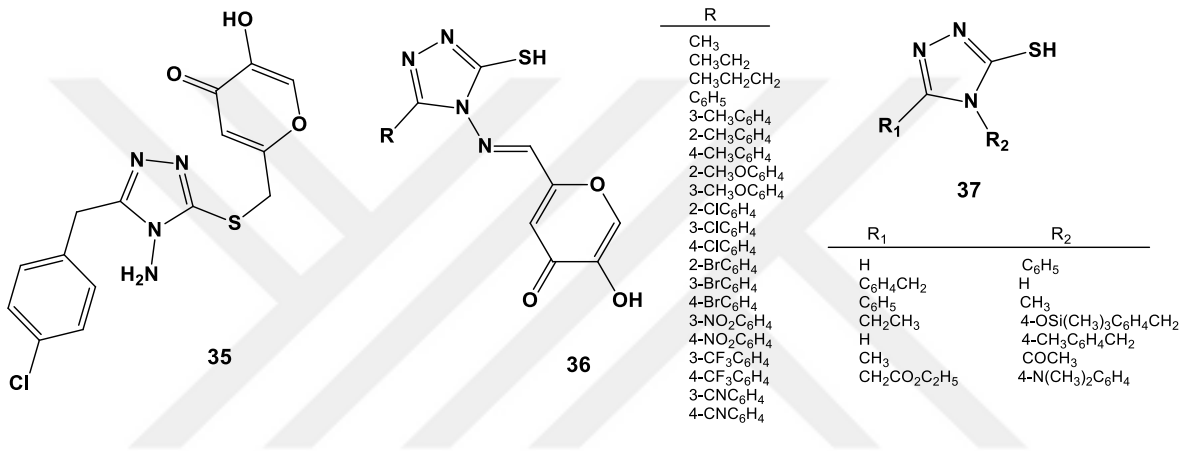
- Gıda sektöründe PPO katalizli reaksiyonlar sonucu oluşan istenmeyen renk değişimlerinin önüne geçmek amacıyla, bu enzimler için üretilen sentetik veya doğal inhibitörler bireysel veya kombine halde yaygın olarak kullanılmaktadır.
- Tirosinaz inhibitörleri böceklerde kutikular sklerozitasyona sebep olduklarından böcek öldürücü sprelerde kullanılmaktadırlar.
- Parkinson hastalığının tedavisinde ve ayrıca hiperpigmentasyona sahip insanlarda ve cüzzamlılarda tirosinaz inhibitörleri kozmetik ve terapatik amaçlı kullanılmaktadır [55].

Bu bilgilerden yola çıkılarak literatür araştırması yapıldığında 1,2,4-triazol halkası içeren bazı bileşiklerin potansiyel tirosinaz inhibitör'ü olabileceği kaydedilmiştir. Bunlardan, M. Rafiq ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bir seri 1,2,4-triazol Schiff bazı türevi bileşikler sentezlenmiş ve bunların içerisinde **32a** ($IC_{50} = 10.09 \pm 1.03 \mu M$) ve **32b** ($IC_{50} = 6.23 \pm 0.85 \mu M$) bileşiklerinin referans inhibitör olan kojik asit'e ($IC_{50} = 10.09 \pm 1.03 \mu M$) karşı en yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür [56]. Ghani ve grubunca elde edilen 4-amino-1,2,4-triazol-5-tiyon (**33a,b**) ($IC_{50} = 2.40 \pm 0.068 \mu M$ ve $IC_{50} = 1.01 \pm 0.01 \mu M$) türevi bileşiklerin yeni potansiyel tirosinaz inhibitörü (kojik asit $IC_{50} = 22.3 \pm 0.71 \mu M$) olabileceği kaydedilmiştir [57]. Yu-long ve ekibi tarafından yapılan patent çalışmasında sentezlenen 4-amino-1,2,4-triazol-5-tiyon Schiff bazı türevi ($IC_{50} = 12.5, 7.0$ ve $1.5 \mu M$) yapıların (**34a-c**) AHMZ standardına karşı (CAS No.1750-12-5, $IC_{50} = 32.5 \mu M$) iyi derecede tirosinaz inhibisyon aktivitesi gösterdikleri kaydedilmiştir [58] (Şekil 13).



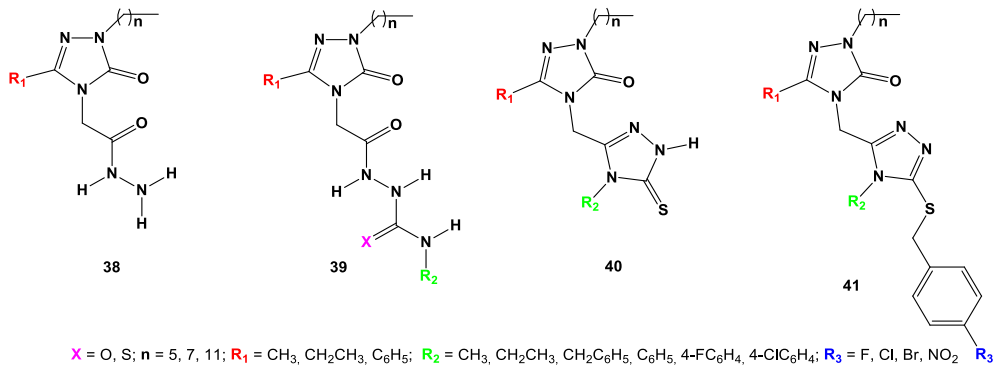
Şekil 13. Tirosinaz inhibisyonu aktivitesine sahip 1,2,4-triazol türevleri

W. Xi ve arkadaşları tarafından sentezlenen bir seri 5-substitue-3-merkapt-4-amino-1,2,4-triazol türevi yapılar içerisinde **35** bileşiğinin standart inhibitör olan kojik asite ($IC_{50}=19.00 \pm 0.75 \mu M$) karşı en iyi tirozinaz inhibisyon ($IC_{50} = 4.50 \pm 0.34 \mu M$) aktivitesi gösterdiği ifade edilmiştir [59]. W. Xie tarafından yapılan patent çalışmasında ise **36** türevi bileşiklerin tirozinaz enzimi üzerinde yapılan çalışmalarda iyi derecede inhibisyon gösterdiği tespit edilmiştir [60]. Shinji tarafından yapılan patent çalışmasında, **37** tipi 3-merkapt-1,2,4-triazol bileşiklerinin melanin oluşum inhibitörü olarak cilt beyazlatmasında kozmetik ürünü olarak kullanılacağını belirtmektedir [61] (Şekil 14).



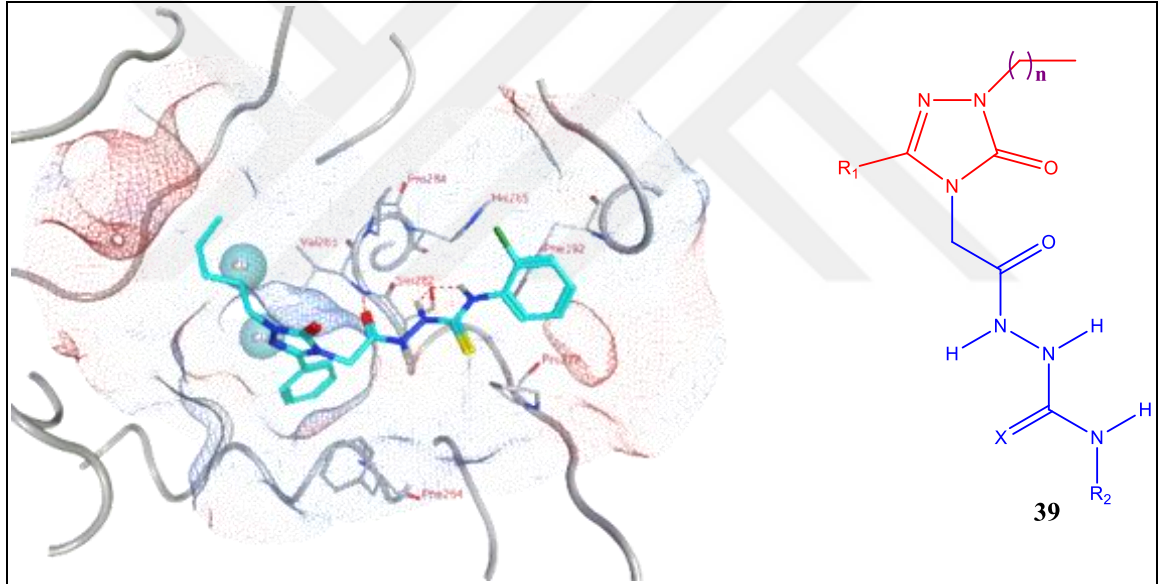
Şekil 14. Tirozinaz inhibisyonu aktivitesine sahip 1,2,4-triazol türevleri

Bu literatür bilgileri doğrultusunda, tez çalışmamızın ilk kısmında 1,2,4-triazol-3-on halkasına sahip yeni heterosiklik bileşiklerin sentezlenmesi ve bunların tirozinaz inhibitör özelliklerinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla, **38-41** numaralı 4 farklı tirozinaz inhibitör aday bileşiklerin sentezi düşünülmüştür (Şekil 15).



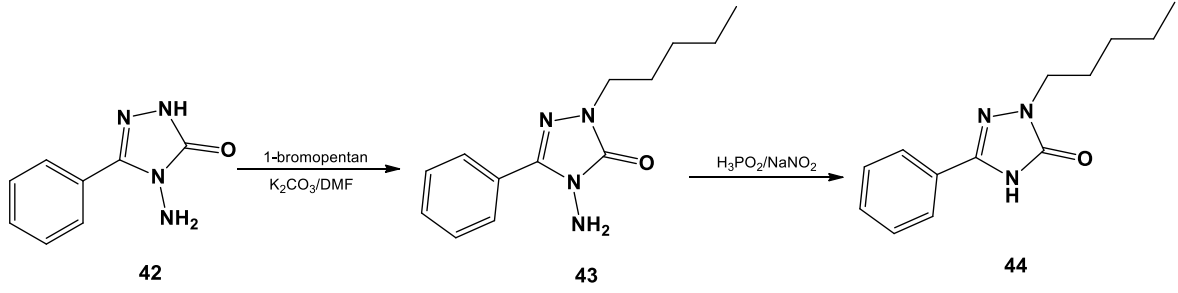
Şekil 15. Tirozinaz aktivitesi için sentezlenmesi düşünülen bileşikler

Tirosinaz inhibitör adayları bileşiklerin formülleri Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Atilla AKDEMİR'e gönderilerek bu bileşiklere docking çalışmaları GOLD programı ile yapılmıştır (v5.6.0, CCDC, Cambridge, BK). Çalışmada aktif bölgesinde Tropolone kristalize olmuş *Agaricus bisporus* tirosinaz enziminin kristal yapısı kullanılmıştır (pdb kodu: 2y9x; 2.78 Å). Docking çalışması yapılan moleküllerin tirosinaz enziminin aktif bölgesiyle şekil uyumluluğu ve kurabildiği etkileşimler ışığında değerlendirilmiştir. Bunun neticesinde dok edilen bileşikler içerisinde, aktif bölgeye en uyumlu **39** tipi (tiyo)semikarbazit türevlerinin olabileceği belirlenmiştir. Yapılan öneriler doğrultusunda R₁=fenil halkası; n=7 karbondan daha kısa bir alkil zinciri; R₂= halojen içeren fenil grupları olması durumunda bu bileşiklerin tirosinaz inhibitör etkisinin olabileceği teorik olarak öngörülmüştür (Şekil 16).



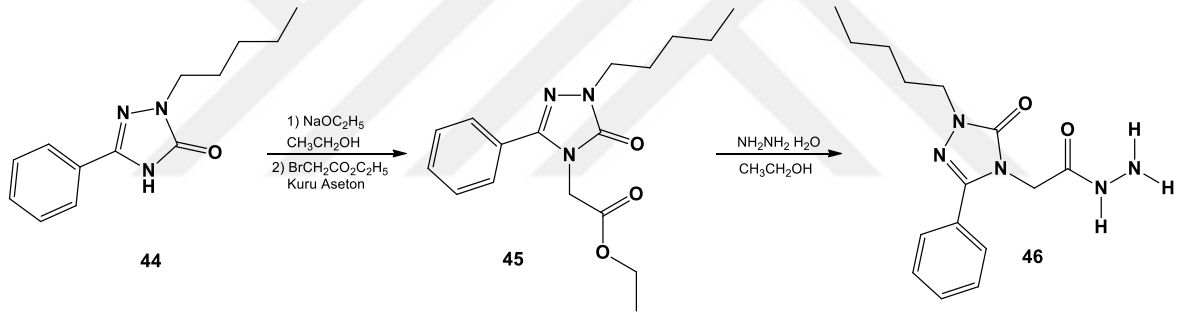
Şekil 16. Docking çalışması sonucu önerilen yapı formülü

Bu öngörüler doğrultusunda, hedefe yönelik sentez gerçekleştirilerek hem kimyasal maddeden, zamandan hem de maddi tasarruf edilerek tirosinaz inhibitör etkisine sahip olması beklenen yeni 32 adet (tiyo)semikarbazit türevi bileşik tasarlanmıştır. Bu amaçla, literatürdeki yöntemlere göre 4-amino-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (**42**) bileşiği elde edilmiş [62] ve bu bileşik başlangıç maddesi olarak kullanılmış önce 4-amino-1-pentil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (**43**) bileşiği, ardından bunun deaminasyonu ile 1-pentil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (**44**) bileşiği elde edilmiştir (Şekil 17).



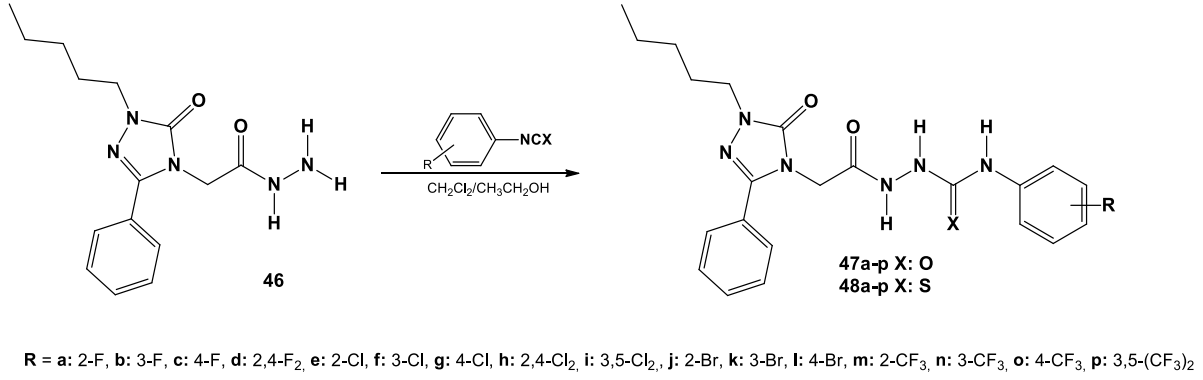
Şekil 17. Amino bileşiğinden NH bileşiğinin sentezi

Bir sonraki basamakta **44** numaralı bileşiğin önce sodyum etoksitle ardından da etil bromoasetat ile muamelesinden etil 2-(5-okso-1-pentil-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)asetat (**45**) bileşiği elde edilmiş ve bu bileşiğin de hidrazin hidrat ile reaksiyonundan 2-(5-Okso-1-pentil-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)asetohidrazid (**46**) bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 18).



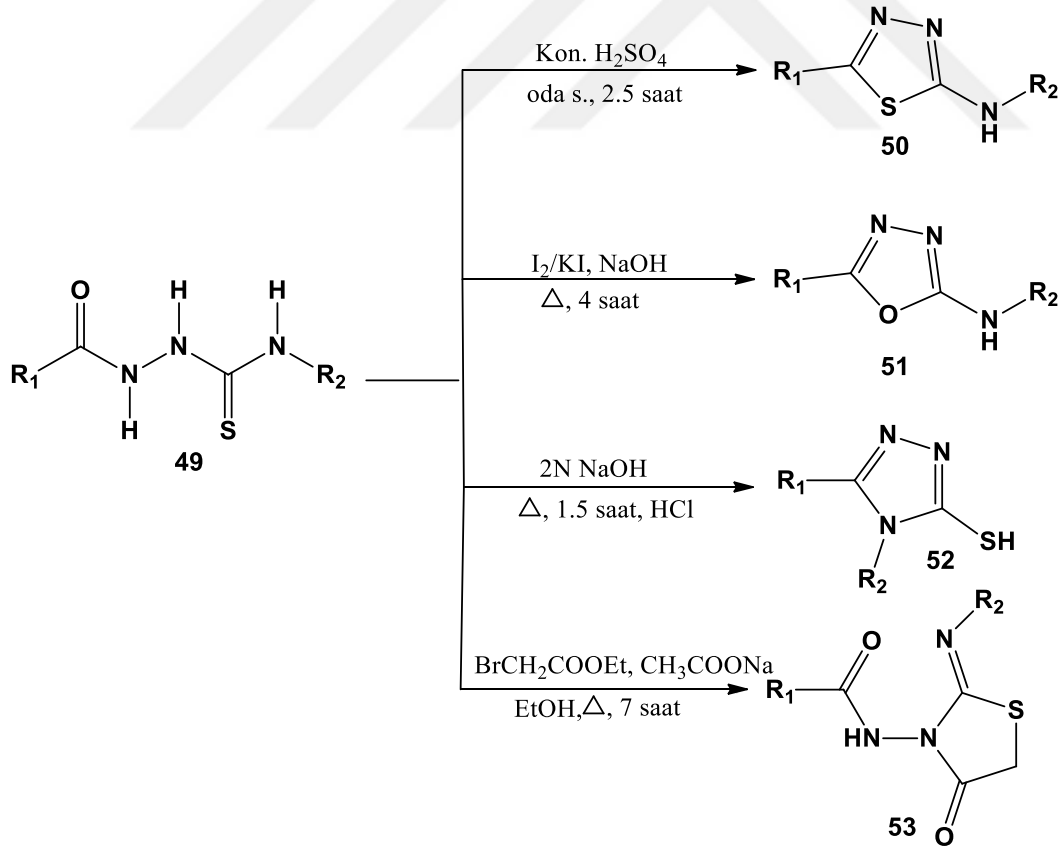
Şekil 18. NH bileşiğinden hidrazit bileşiğinin sentezi

Bir sonraki basamakta, **46** bileşiğinin uygun izosiyanatlarla reaksiyonundan 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-sübstitüefenil semikarbazit (**47a-p**) türevi bileşikler; izotiyosiyanatlarla reaksiyonundan ise 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-sübstitüefenil tiyosemikarbazit (**48a-p**) türevi bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 19).



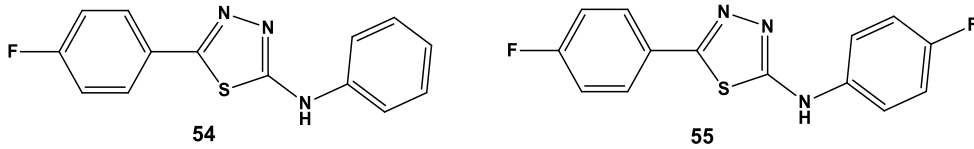
Şekil 19. Hidrazit bileşiğinden hedef bileşiklerin sentezi

Bunlara ilaveten, tiyosemikarbazit türevlerinin (**49**) önemli farmakolojik özelliklere sahip olmalarının yanı sıra, 1,3,4-tiyadiazoller (**50**), 1,3,4-oksadiazoller (**51**), merkapt 1,2,4-triazoller (**52**) ve 1,3-tiyazoller (**53**) gibi heterosiklik bileşiklerin sentezinde başlangıç ürünü olarak kullanılmaktadırlar [63] (Şekil 20).



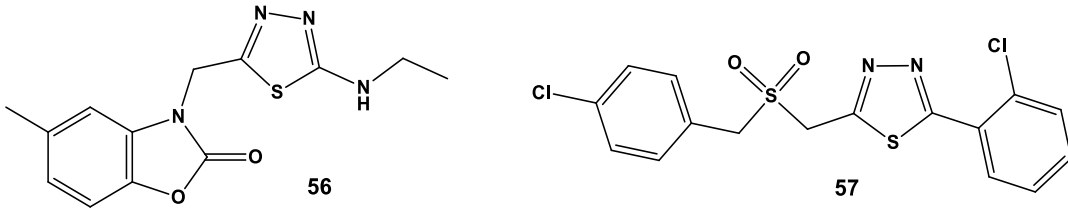
Şekil 20. Tiyosemikarbazitlerin bazı halkalanma ürünleri

Bu ürünler (**50-53**) arasında, 1,3,4-tiyadiazoller (**50**), kükürt ve azot atomları taşıyan önemli beş üyeli farmakoforlardan biridir. Oruç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sentezlenen 1,3,4-tiyadiazol türevi arasında **54** ve **55** numaralı bileşiklerin *M. tuberculosis* H37R'ye karşı (MIC=6.25 µg/mL) iyi düzeyde anti tüberküloz aktivite gösterdikleri literatürde bildirilmiştir [64] (Şekil 21).



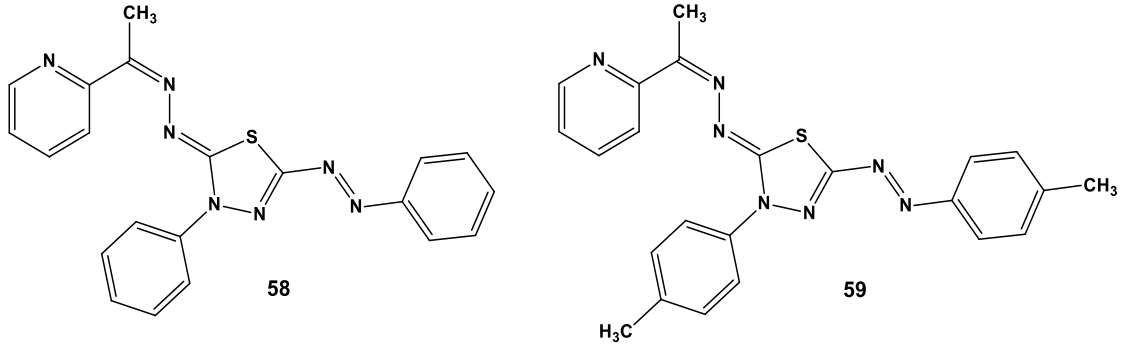
Şekil 21. Biyolojik aktif bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri

Gökşen ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada sentezlenen bileşikler arasından **56** numaralı bileşik Indomethacin'e karşı 90 dk.da %84.8'ini inhibe ederek önemli derecede antiinflamatuvar aktivite göstermiştir [65], Patmavathi ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise **57** numaralı bileşiğin ise gram pozitif bakteri *B. subtilis*'e karşı 31 mm inhibisyon alanı ile standart olan kloramfenikol (38mm)'e karşı antimikrobiyal aktivite sergilediği belirtilmiştir [66] (Şekil 22).



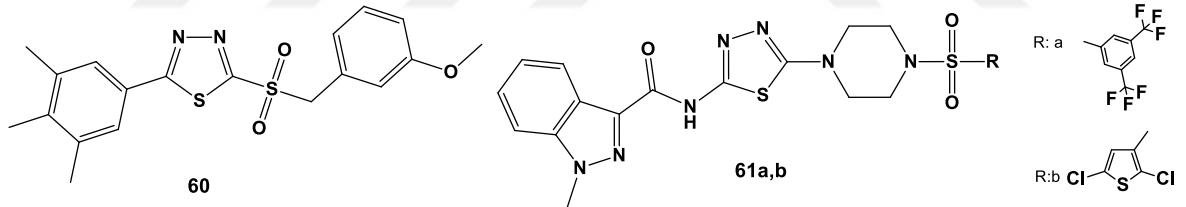
Şekil 22. Biyolojik aktif bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri

Saleh ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada **58** ve **59** numaralı yapıların *S. aureus* ve *E. coli* bakterilerine karşı antibakteriyel aktiviteleri incelenmiş ve iyi derecede antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları literatüre kazandırılmıştır [67] (Şekil 23).



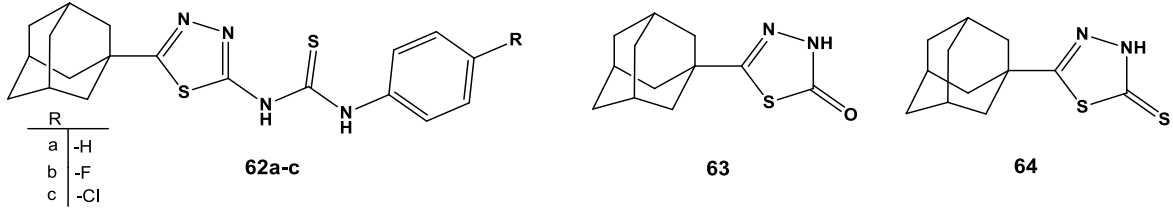
Şekil 23. Biyolojik aktif bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri

Chen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada **60** numaralı bileşiğin *G. zea*, *B. cinerea* ve *S. sclerotiorum* fungusitlerine karşı (%İnh=43.2 ± 6.6, 53.4±7.0, 74.5±3.1) standart olan Hyme-xazol'a yakın derecede antifugal aktivite (%İnh= 52.9±3.0, 75.4±4.1, 77.5±2.8) [68], Harish ve grubunca yapılan bir diğer araştırmada ise **61a,b** moleküllerinin, yapılan in vitro çalışmalarda iyi derecede antikonvülzan aktiviteye sahip oldukları görülmüştür [69] (Şekil 24).



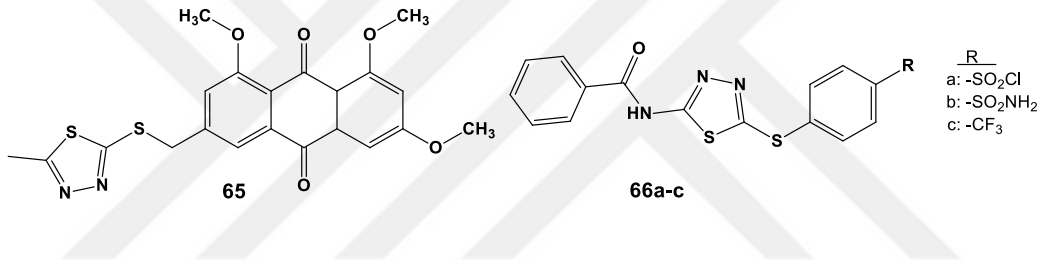
Şekil 24. Biyolojik aktif bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri

Kadi ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada **62a-c**, **63** ve **64** numaralı 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin *B. subtilis*'e karşı standart olan Gentamisin (inh. Alanı =25mm) ve Ampisillin (inh. alanı =21mm)'e yakın düzeyde (inh. alanı =14,19,20,13,14 mm) kayda değer derecede antimikrobiyal aktivite gösterdikleri literatürde mevcuttur [70] (Şekil 25).



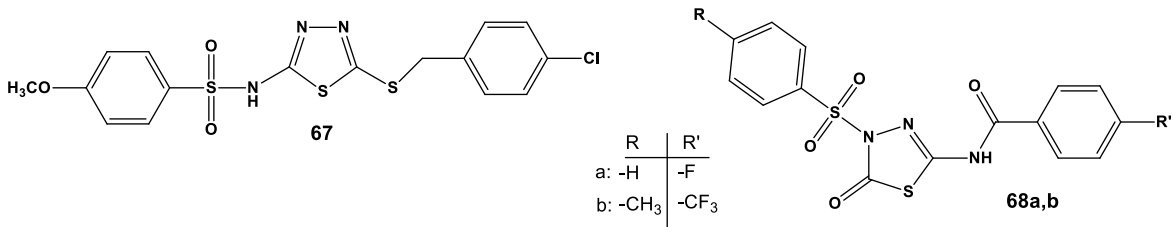
Şekil 25. Biyolojik aktif bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri

Dong ve çalışma grubu tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise **65** numaralı bileşiğin, %54.62 inhibisyon hızıyla standart olan Ningnanmycin'e karşı (inh. hızı=%53.40) antiviral aktivite gösterdiği saptanmıştır [71], Pattanayak ve grubunca yapılan bir diğer araştırmada ise **66a-c** bileşiklerinin antidepresan aktivite gösterdikleri görülmüştür [72] (Şekil 26).



Şekil 26. Biyolojik aktif bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri

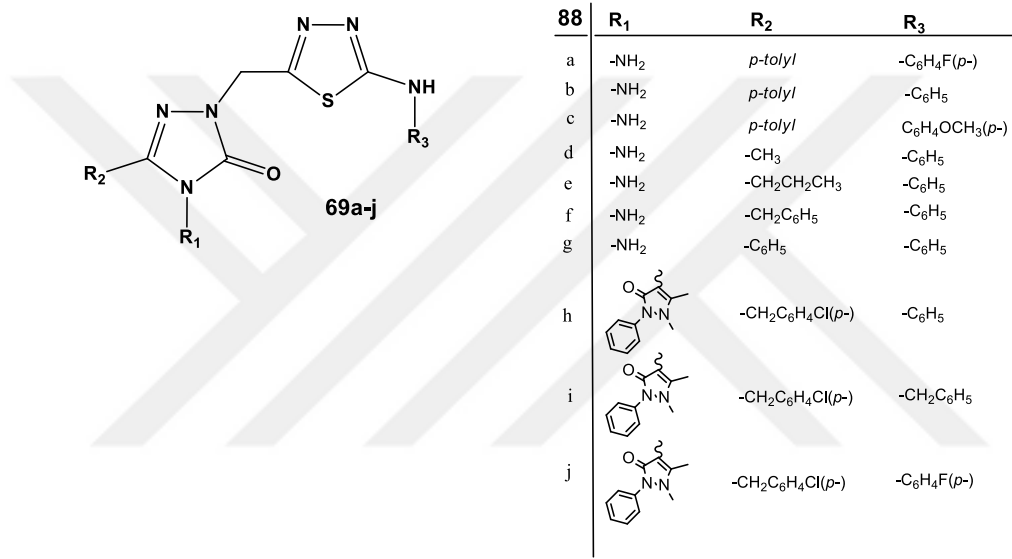
Abas ve grubunca yapılan başka bir araştırmada **67** numaralı bileşiğin antikanser etki gösterdiği [73], Schenone ve grubunca bir başka araştırma yapılmış ve **68a,b** yapılarının analjezik aktiviteye sahip oldukları görülmüştür [74] (Şekil 27).



Şekil 27. Biyolojik aktif bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri

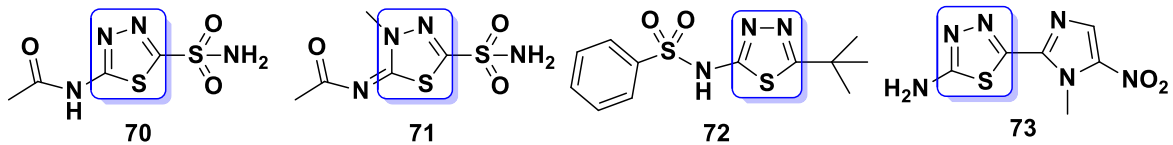
Demirbaş ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada **69a-c** serisi bileşiklerden **69c** bileşiği *C. tropicalis* ve *C. albicans* mikroorganizmaları kullanılarak antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiş ve iyi düzeyde antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları görülmüştür

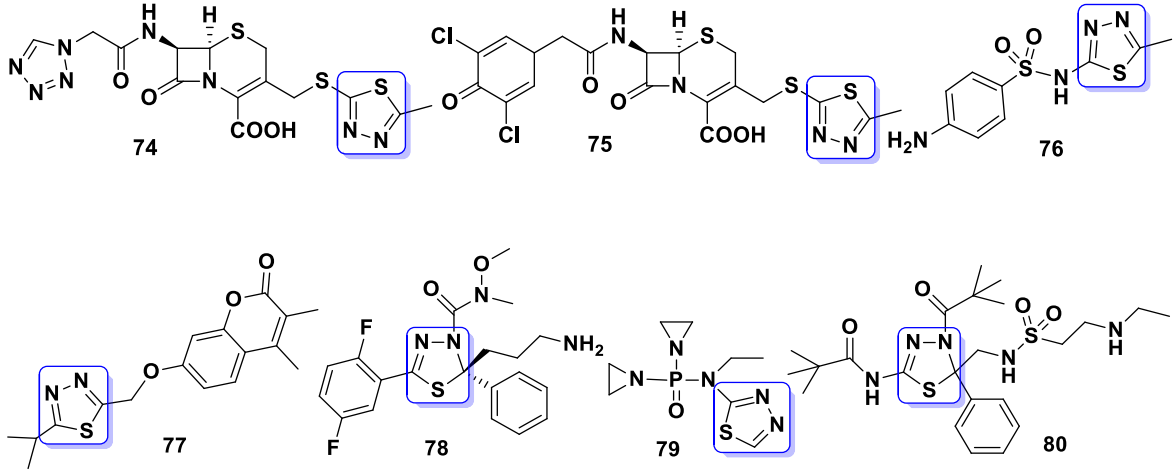
[75]. Yine Demirbaş ve grubu tarafından sentezlenen **69d-g** serisi bileşiklerden **69d,f**, bileşikleri *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ATCC 13883, *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC6633 mikroorganizmalarına karşı iyi derecede antimikrobiyal aktivite, **69g** bileşiği ise , *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ATCC 13883 mikroorganizmalarına karşı iyi derecede antimikrobiyal aktivite göstermiştir [76]. Bayrak ve grubunca yapılan bir diğer araştırmada ise sentezlenen **69h-j** bileşikleri *E. coli*, *E. aerogenes*, *Y. pseudotuberculosis*, ve *P. aeruginosa* mikroorganizmalarına karşı iyi derecede antimikrobiyal aktivite göstermiştir [77] (Şekil 28).



Şekil 28. Biyolojik aktif bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri

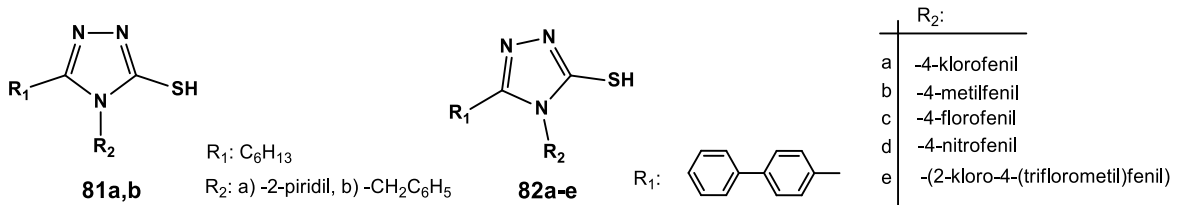
Bu biyolojik özelliklerinin yanı sıra, glaukoma tedavisinde kullanılan Acetazolamide (**70**) ve Methazolamide (**71**) [78], antidiyabetik olarak kullanılan Glybuzole (**72**) [79], antiparazitik olarak kullanılan Megazole (**73**) [80], antibakteriyel olarak Cefazolin (**74**), Cefazedone (**75**), Sulfamethizole (**76**) [81], antidepresan olarak Atibepnone (**77**) [82] ve antikanser olarak kullanılanlara ise Filanesib (**78**), Azetepa (**79**) ve Litronesib (**80**) 1,3,4-tiyadiazol halkası içeren ilaçlara örnek olarak verilebilir [83-85] (Şekil 29).





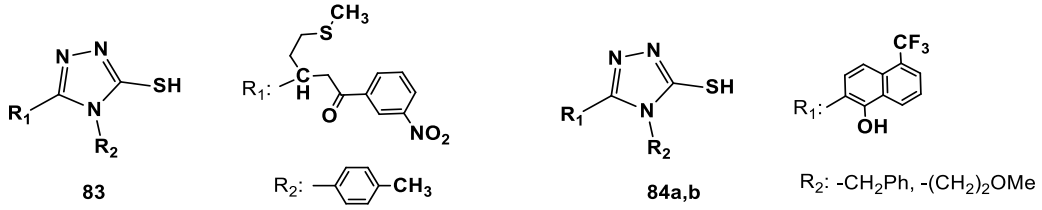
Şekil 29. İlaç olarak kullanılan bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri

Tiyosemikarbazitlerin bazik ortamda halkalaşma reaksiyonlarıyla elde edilen merkaptotriazol türevi bileşiklerin farklı farmakolojik özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. Bunlardan Nadeem ve grubunca yapılan bir araştırmada alkali ortamda halkalanmayla elde edilen **81a,b** moleküllerinin antioksidan aktiviteye sahip olduğu [86], bir başka çalışmada Kumar ve arkadaşları tarafından sentezlenen **82a,b,d,e** molekülleri çok iyi düzeyde antiinflamatuvar, **82a,c,d,e** molekülleri ise *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, ve *P. aeruginosa* karşı yüksek düzeyde antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları görülmüştür [87] (Şekil 30).



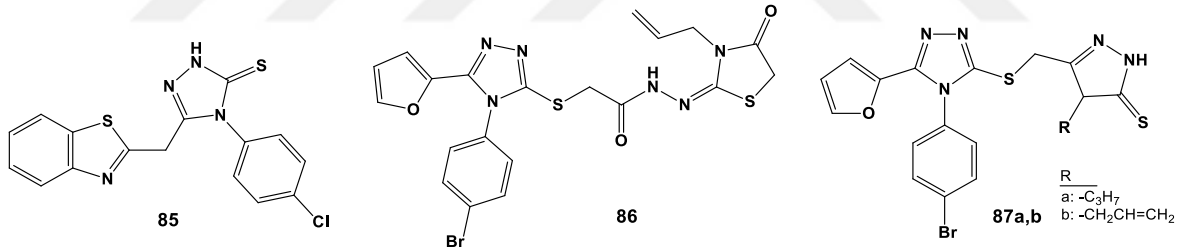
Şekil 30. Biyolojik aktif bazı 1,2,4-triazol-5-tiyol türevleri

Profire ve grubunun çalışmaları sonucu elde edilen **83** numaralı bileşiğin *B. antracis* ve *B. coreus*'a karşı antimikrobiyal testler yapılmış ve antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu görülmüştür [88], Adhikari ve grubunca yapılan bir diğer çalışmada elde edilen **84a,b** moleküllerinin iyi derecede antifungal aktiviteye sahip oldukları literatüre kazandırılmıştır [89] (Şekil 31).



Şekil 31. Biyolojik aktif bazı 1,2,4-triazol-5-tiyol türevleri

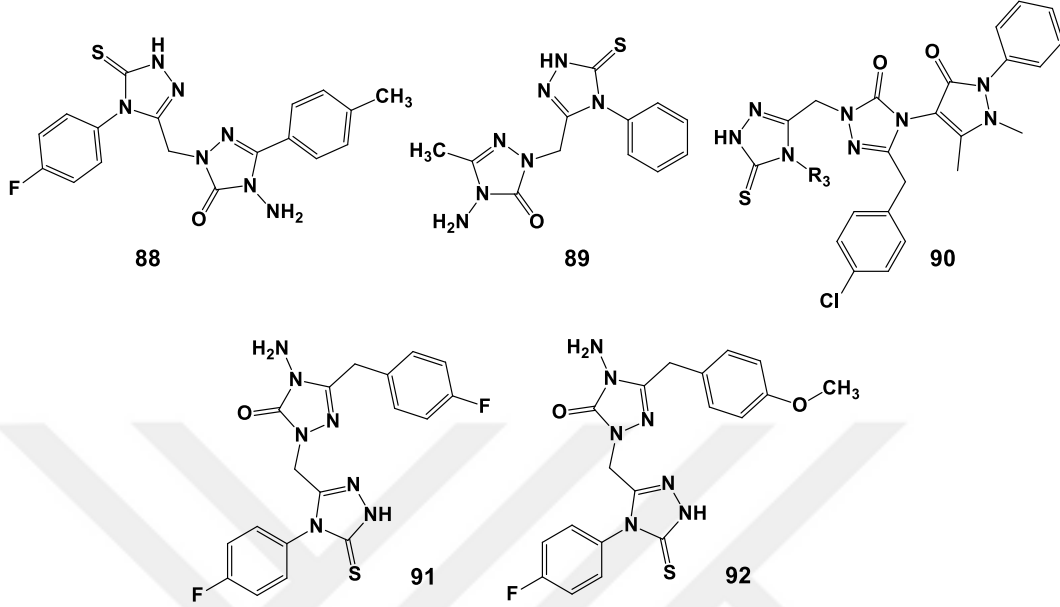
Hassan ve grubunca yapılan bir araştırmada **85** numaralı merkaptto 1,2,4-triazol bileşiğinin *A. Fumigatus* ve *C. Albicans* mantarlarına karşı antifungal aktivite testleri yapılmış ve iyi derecede antifungal aktiviteye sahip oldukları görülmüştür [90], Dincel ve grubunca yapılan bir başka araştırmada ise **86** numaralı bileşiğin *C. albicans* ATCC 10231, *C. parapsilosis* ATCC 22019, *T. men-tagrophytes* var. *erinacei* NCPF375 ve *T. tonsurans* NCPF245 mantarlarına karşı çok iyi derecede antifungal aktivite; **86**, **87a,b** bileşiklerinin ise *S. aureus* ATCC 29213, ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 bakterilerine karşı iyi düzeyde antibakteriyel etkiye sahip olduğu görülmüştür [91] (Şekil 40).



Şekil 32. Biyolojik aktif bazı 1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri

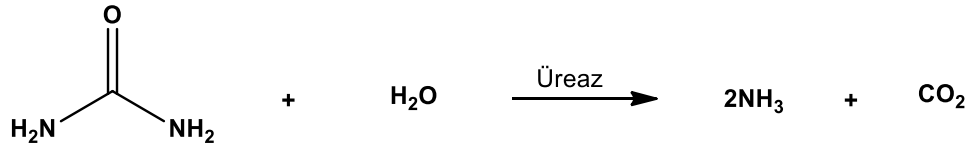
Demirbaş ve grubu tarafından sentezlenen **88** bileşiğinin *C. tropicalis* ve *C. albicans* mikroorganizmalarına karşı iyi düzeyde antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu görülmüştür [75]. Demirbaş ve grubunca yapılan bir diğer araştırmada **89** bileşiği *E. coli* ve *S. aureus* ATCC 25923 mikroorganizmalarına karşı iyi derecede antimikrobiyal aktivite göstermiştir [76]. Bayrak ve grubu tarafından sentezlenen **90** bileşiği ise *C. albicans*, *C. tropicalis*, *A. niger* ve *S. cerevisiae* mikroorganizmalarına karşı iyi derecede antimikrobiyal aktivite göstermiştir [77]. Grubumuz tarafından yapılan sentezlenen **91** bileşiği yüksek derecede antioksidan aktiviteye sahiptir [92], **92** türevi bileşiklerin yeni analoglarının sentezi özellikle lösemi kanserlerine karşı antikanser aktivitelerinin test edilmesi, yapı-aktivite ilişkilerinin

incelenmesi ile muhtemelen daha iyi antikanser bileşikleri elde edilmesine fayda sağlayacaktır [93] (Şekil 33).



Şekil 33. Biyolojik aktif bazı 1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri

Üreaz (üre amidohidrolaz, E.C. 3.5.1.5.) enzimi hidrolazlar sınıfından olan ve üreyi, amonyak ve karbondioksite hidrolizleyen nikel bağlı bir metaloenzimdir. Summer tarafından 1926 yılında soya fasulyesinden kristalize edilerek ilk kez bir enzim saf olarak elde edilmiş olup, enzimlerin protein yapıda olduğu kanıtlanmıştır [94] (Şekil 34).



Şekil 34. Üreaz enzimi varlığında ürenin parçalanması

Enzimin üç boyutlu yapısı X-ışını kristalografisi ile 1930'lu yıllarda bulunmasına rağmen, ancak bilgisayar teknolojisindeki gelişmeyle 1967 yılında tam olarak aydınlatılabilmektedir [95].

Üreaz enziminin son zamanlarda araştırmacıların ilgi odağı olmasının nedenleri arasında;

- Atık sulardan üre temizleme,

- Biyolojik sıvılarda üre miktarının hesaplanması,
- Yapay böbrekte ürenin kandan uzaklaştırılması,
- Mevye suyu ve alkollü içeceklerden ürenin uzaklaştırılması gerekliliği
- Diagnostik kit olarak,
- Kanda üre tayininde biyosensör olarak,
- Gıda endüstrisinde,
- Hg^{2+} ölçümü gibi biyoteknolojik çalışmalarda kullanılması sayılabilir [96].

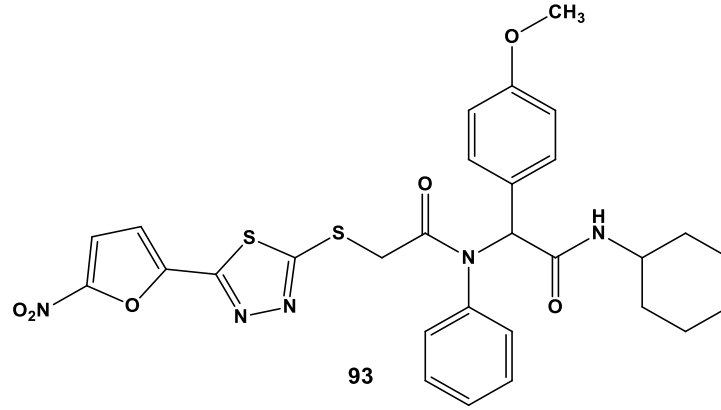
Üreaz enzimi bitki, mantar ve bakterilerde bulunur. Üreyi azot ve karbondioksit dönüştürerek azot döngüsünde etkili bir role sahiptir. [97]. Ayrıca, zirai gübreleme işleminde ürenin parçalanmasını hızlandırmada, insan ve hayvanlarda birçok hastalığın meydana gelmesinde de önemli rol oynar. Araştırması yapılan yaygın üreaz içeren kaynaklar aşağıdaki gibidir;

- 1- *Klebsiella aerogenes*: Geviş getiren hayvanların sindirim sisteminde yaşar ve taşıdığı üreaz (KAU)'dan dolayı azot metabolizmasında ciddi bir role sahip olan bir bakteridir.
- 2- *Bacillus pasteurii*: Toprakta ve atık sularda yaşayan bu tür ziraat için özel öneme sahiptir. Bitkiler için toprağı içerdığı üreaz (BPU) sayesinde azotça zengin hale getirir.
- 3- *Canavalia ensiformis*: Bir fasulye türü olan bu form bulunduğu bitkide topraktaki azot miktarının eksik olduğu durumlarda azotça zengin olan argininden sağlanan üreyi içerdığı üreaz (JBU) ile amonyağa dönüştürerek azot eksikliğine çözüm bulmaya yardımcı olur.
- 4- *Helicobacter pylori*: İnsanlarda mide rahatsızlığına sebep olan bakteri türüdür. Midenin asidik yapısında değişiklikler meydana getirerek ülser vb hastalıklara sebebiyet verir [98].

Bazı üreaz inhibitörleri hidroksiamik asit, L-askorbik asit, ninhidrin, 2,2-dipiridil disülfid, tioller, fosforamidaz, borik ve boranik asit, ağır metal iyonları ve fosfatlar olarak sayılabilir [99].

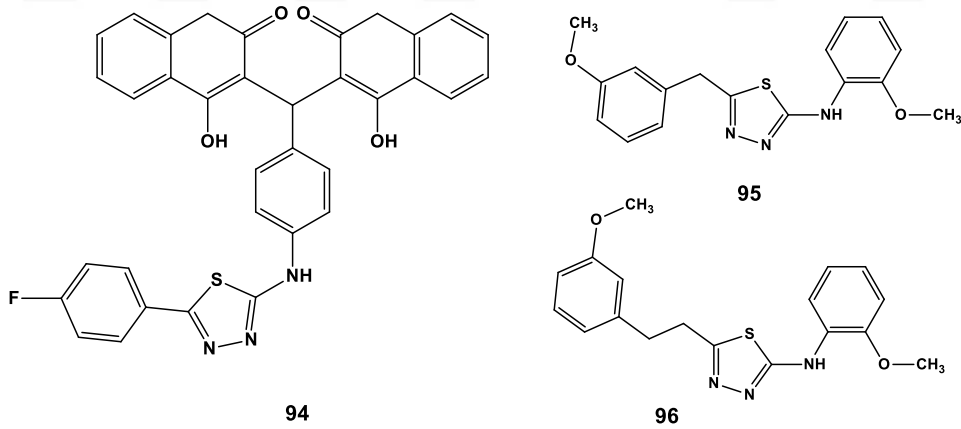
İnsanlarda ve hayvanlarda üreaz taşıyan patojenlerin meydana getirdiği hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere potansiyel ilaç olabilecek ajanların geliştirilebilmesi ve çevrede bırakılan olumsuz etkilerin en aza indirilebilmesi için üreaz inhibitör çalışmaları önem arz etmektedir [100,101].

Literatür taraması yapıldığında, Asadi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sentezlenen 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin **93** numaralı bileşik yüksek derecede üreaz inhibisyonuna ($IC_{50} = 1.92 \pm 0.13$) sahip olduğu literatürde mevcuttur [102] (Şekil 35).



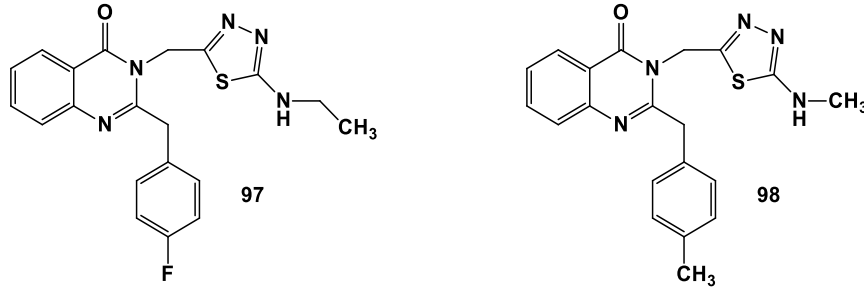
Şekil 35. Üreaz inhibisyonuna sahip bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri

Alomari ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada **94** numaralı 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşik ($IC_{50} = 5.55 \pm 1.2 \mu M$) standart olarak kullanılan tiyoüreye ($IC_{50} = 21.40 \pm 0.21 \mu M$) karşı iyi derecede üreaz inhibisyonu aktivitesi gösterdiği [103], Saleem ve grubunca yapılan bir araştırmada tiyoüreye ($IC_{50} = 26 \pm 5 \mu M$) karşı **95** numaralı bileşik $IC_{50} = 1.55 \pm 0.16 \mu M$ ve **96** numaralı bileşik ise $IC_{50} = 5.51 \pm 1.2 \mu M$ üreaz inhibisyon konsantrasyonlarına sahip oldukları görülmüştür [104] (Şekil 36).



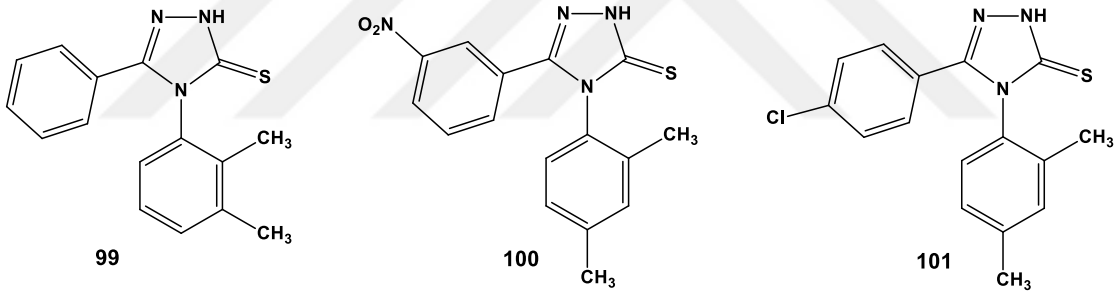
Şekil 36. Üreaz inhibisyonuna sahip bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri

Menteşe ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada **97** bileşiğinin inhibisyon konsantrasyonu $IC_{50} = 1.88 \pm 0.17 \mu M$ ile tiyoüreden ($IC_{50} = 15.06 \pm 0.68 \mu M$) çok daha aktif olduğu [105] ve Karaali ve grubu tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise **98** bileşiği ($IC_{50} = 0.29 \pm 0.03 \mu M$) de tiyoüreye karşı ($IC_{50} = 15.08 \pm 0.71 \mu M$) iyi derecede üreaz inhibisyon aktivitesine sahip oldukları literatüre kazandırılmıştır [106] (Şekil 37).



Şekil 37. Üreaz inhibisyonuna sahip bazı 1,3,4-tiyadiazol türevleri

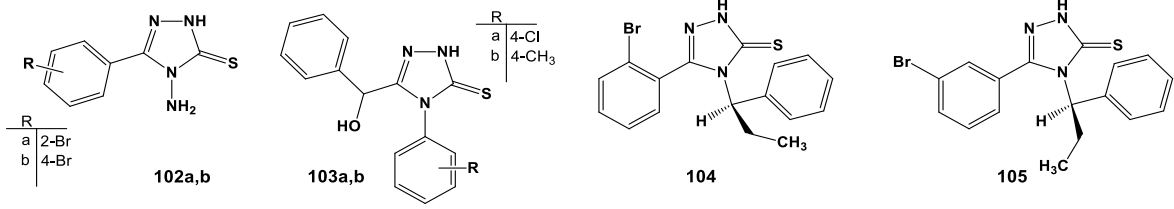
Khan ve grubunca yapılan bir diğer araştırmada **99-101** numaralı merkaptotriazol türevi bileşiklerin sırasıyla ($IC_{50} = 86.60 \pm 0.04 \mu M$), ($IC_{50} = 45.60 \pm 0.04 \mu M$) ve ($IC_{50} = 170.76 \pm 0.23 \mu M$) inhibisyon değerleri ile standart üreaz inhibitörü olan tiyoüreye ($IC_{50} = 21.0 \pm 0.11 \mu M$) karşı umut verici düzeyde üreaz inhibisyonu aktivitesine sahip oldukları görülmüştür [107] (Şekil 38).



Şekil 38. Üreaz inhibisyonuna sahip bazı merkaptotriazol türevleri

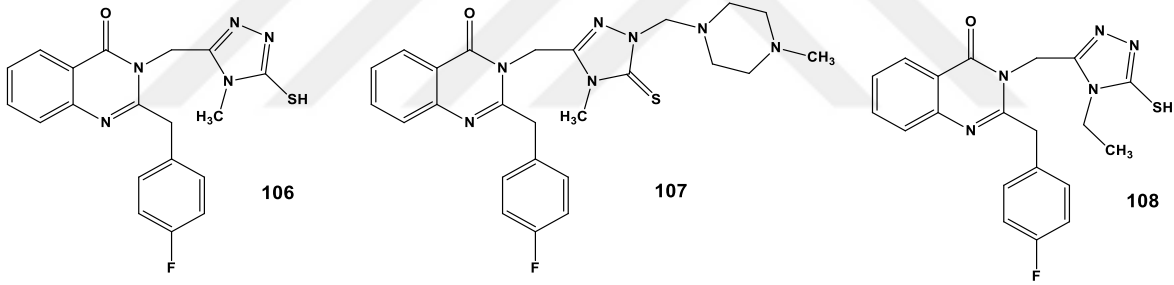
Khan ve arkadaşları tarafından sentezlenen **102a,b** bileşiklerinin sırasıyla $IC_{50} = 17.5 \pm 0.52 \mu M$ ve $IC_{50} = 4.3 \pm 0.16 \mu M$ inhibisyon konsantrasyonuna sahip merkaptotriazol türevi bileşiklerin standart üreaz inhibitörü olan tiyoüreden ($IC_{50} = 21.0 \pm 0.11 \mu M$) daha yüksek üreaz inhibisyon aktivitesine sahip oldukları [108], Akthar ve grubunca yapılan bir diğer çalışmada **103a,b** numaralı sırasıyla $IC_{50} = 18.9 \mu M$ ve $IC_{50} = 16.7 \mu M$ inhibisyon konsantrasyonuna sahip merkaptotriazol türevi bileşiklerin standart üreaz inhibitörü olan tiyoüreden ($IC_{50} = 21.0 \pm 0.11 \mu M$) daha yüksek üreaz inhibisyon aktivitesine sahip oldukları [109], Serwar ve grubunca yapılan bir diğer araştırmada ise **104** ve **105** numaralı bileşiklerin *in vivo* çalışmalarda standart tiyoüreden ($IC_{50} = 21.0 \pm 0.11 \mu M$) daha yüksek inhibisyon

konsantrasyonuna ($IC_{50} = 7.8 \pm 0.2 \mu M$ ve $IC_{50} = 12.4 \pm 0.2 \mu M$) sahip oldukları görülmüştür [110] (Şekil 39).



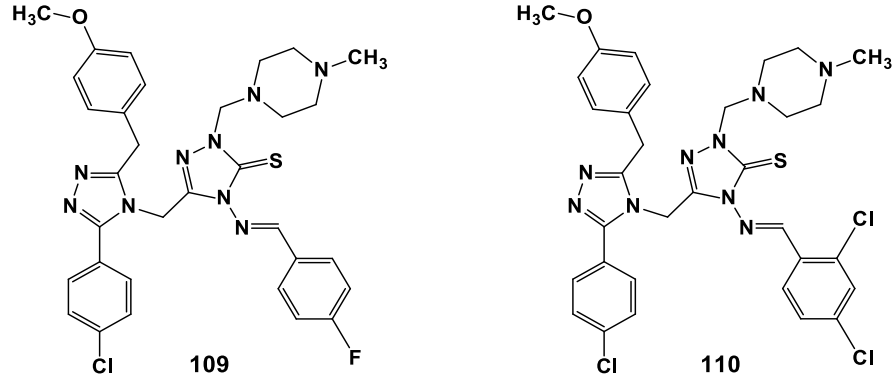
Şekil 39. Üreaz inhibisyonuna sahip bazı merkaptto 1,2,4-triazol türevleri

Karaali ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada **106** ($IC_{50} = 3.45 \pm 0.07 \mu M$) ve **107** ($IC_{50} = 0.25 \pm 0.01 \mu M$) numaralı, Mentşe ve grubunca yapılan bir diğr araştırmada ise **108** ($IC_{50} = 2.60 \pm 0.15 \mu M$) numaralı merkaptto triazol türevi bileşiklerin standart üreaz inhibitörü olan tiyoüre ve asetohidroksamik asitten daha yüksek üreaz inhibisyon aktivitesine sahip oldukları görülmüştür [105,106] (Şekil 40).



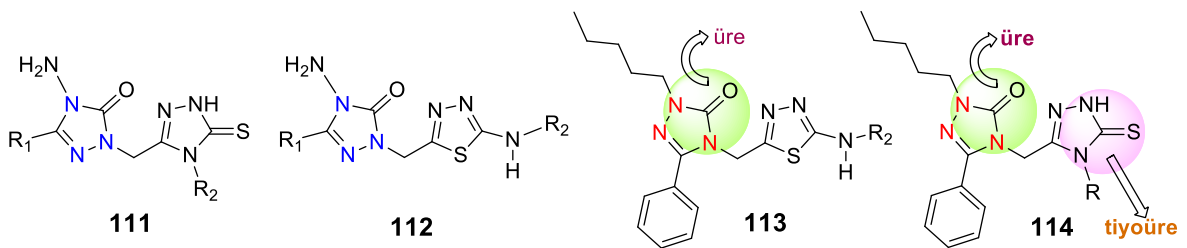
Şekil 40. Üreaz inhibisyonuna sahip bazı merkaptto 1,2,4-triazol türevleri

Grubumuz tarafından sentezlenen **109** ve **110** numaralı merkaptto triazol türevi bileşiklerin standart tiyoüreden ($IC_{50} = 19.15 \pm 1.30 \mu g/mL$) daha yüksek inhibisyon konsantrasyonuna ($IC_{50} = 12.39 \pm 0.35 \mu g/mL$ ve $IC_{50} = 16.12 \pm 1.06 \mu g/mL$) sahip oldukları görülmüştür [111] (Şekil 41).



Şekil 41. Üreaz inhibisyonuna sahip bazı merkpto 1,2,4-triazol türevleri

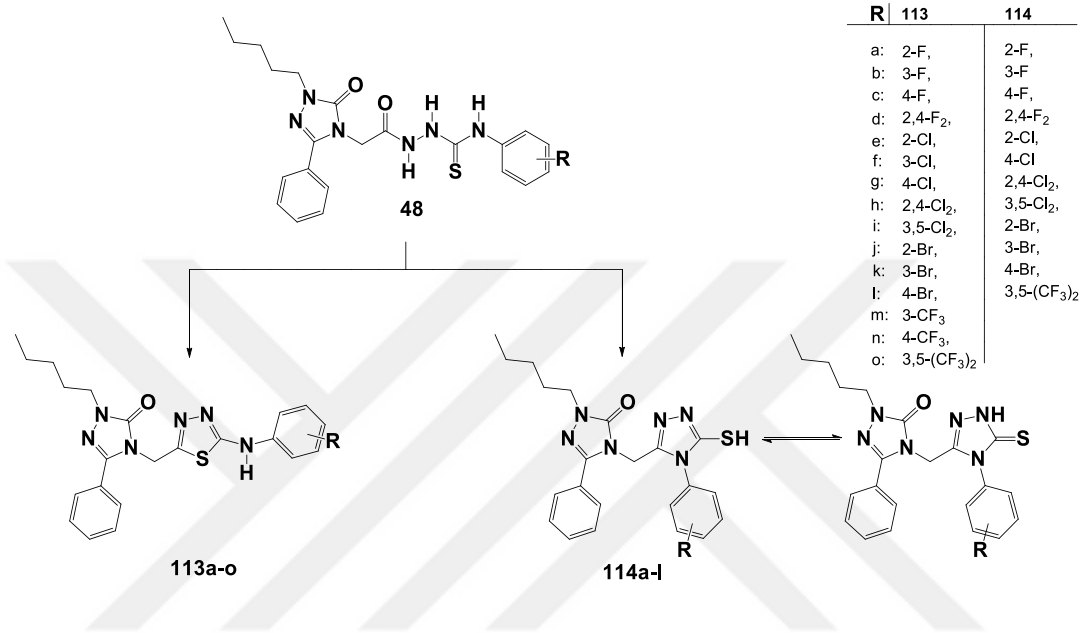
Diğer taraftan, 4-amino-1,2,4-triazol-3-on halkası taşıyan, 1,2,4-triazol-5-tiyon (**111**) ve 1,3,4-tiyadiazol (**112**) türevleri sentezlendi ve antimikrobiyal [76, 77], antikanser [93], anti-üreaz, anti-ksantin oksidaz ve antioksidan [92] aktivite sergiledikleri görülmüştür. Bu çalışmalarda sentezlenen bileşiklerde 1,2,4-triazol-5-on halkasına, merkpto 1,2,4-triazol ve 1,3,4-tiyadiazol grupları N-1 azotundan bağlanmışken (**111** ve **112**), mevcut çalışmamızda ise bu gruplar N-4 pozisyonundan bağlanmaktadır (**113** ve **114**). Ayrıca, N-alkil süstitüe edilmiş heterosiklik bileşiklerdeki alkil grupları biyolojik aktiviteleri artırdığından [112-114], bu çalışmada 1,2,4-triazol-3-on halkasına N-1 konumunda bir pentil grubu eklenmiştir. Ek olarak, 1,2,4-triazol-3-on halkasındaki NCON grubunun üre ile yapısal benzerliği ve merkpto 1,2,4-triazoldeki NCSN grubunun tiyoüre ile yapısal benzerliği nedeniyle üreaz inhibisyonu için önemli farmakoforlardır. [108, 110] (Şekil 42).



Şekil 42. N-1 süstitüe 1,2,4-triazoller (**111**, **112**) ve N-4 süstitüe 1,2,4-triazoller (**113**, **114**)

Bu bilgiler göz önüne alınarak, çalışmamızın bu kısmında **48** türevi bileşiklerin asidik ortamda halka kapanmasıyla 4-({5-[(süstitüefenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (**113a-o**) türevi bileşikler ve yine **48** türevi bileşiklerin bazik ortamda halka kapanmasıyla 4-{{4-[(süstitüefenil)-5-tiyon-

4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (**114a-l**) türevi bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin üreaz inhibisyonu, moleküler dockingleri ve 4-({5-[(3-(triflorometil)fenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (**113m**) bileşiğinin kristal yapı analizi gerçekleştirilmiştir (Şekil 43).



Şekil 43. Sentezlenmesi planlanan hedef bileşikler

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

Bu tez çalışmasında gerçekleştirilen deneyler sonucunda 62 adet yeni bileşik literatüre kazandırılmıştır. Kullanılan kimyasallar ve çözenler yerli ve yurtdışı tabanlı firmalardan temin edilmiştir. Sentezlenen yapıların ^{13}C -NMR ve ^1H -NMR verileri DMSO- d_6 (dötero dimetilsülfoksit) çözücüsü ve iç standart olarak TMS (tetrametilsilan) kullanılarak BRUKER 400 MHz NMR (Nükleer Manyetik Rezonans) cihazında elde edilmiştir. Erime noktaları 9200 Thermo Scientific dijital erime noktası tayin cihazında belirlenmiştir. IR spektrumları ise PerkinElmer Frontier FT-IR spektrofotometresinde ATR tekniği kullanılarak elde edilmiştir. Kütle spektrumları Agilent LC/MS-TOF 6230 series ve Thermo Scientific TSQ Quantum Access Max cihazları kullanılarak elde edilmiştir. Elementel analiz verileri Costech ECS-4010 ve Thermo Fisher Scientific FlashSMART cihazlarında alınmıştır.

Tüm deneysel çalışmalar K.T.Ü. Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. IR spektrumları K.T.Ü. Fen Fakültesi Kimya Bölümü Enstrümental Analiz Laboratuvarı'nda alınmıştır. ^{13}C -NMR ve ^1H -NMR spektrumları ise K.T.Ü. Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda alınmıştır. Kütle spektrumlarının birinci bölümü (**43-48**) Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında Agilent LC/MS-TOF 6230 series cihazında, ikinci kısma ait olanlar (**113,114**) ise Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda alınmıştır. Elementel analiz sonuçlarının birinci kısma ait olanlar (**43-48**) Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında Costech ECS-4010 cihazında, ikinci kısmı (**113,114**) ise Artvin Çoruh Üniversitesi Tıbbi Aromatik Bitkiler Uygulama ve Araştırma Merkezinde Thermo Fisher Scientific FlashSMART cihazında alınmıştır.

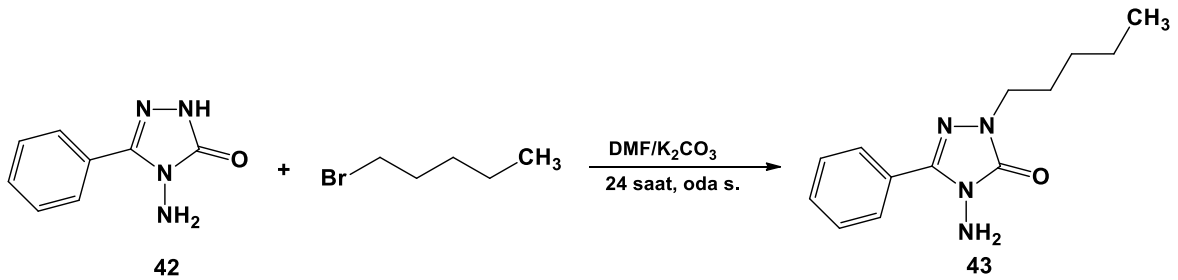
216Z086 nolu TÜBİTAK 3001 projemizin tezin ilk kısmını (**43-48**) oluşturduğu tirosinaz inhibitörü adayı olabilecek 1,2,4-triazol-3-on halkası içeren yeni (tiyo)semikarbazit türevi bileşiklerin sentezi ve tirosinaz aktivitesi üzerine etkilerinin incelenmesi amacıyla bu çalışmada elde edilmek istenen bileşiklerin sentezi için kullanılan başlangıç bileşiği olan 4-amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (**42**) bileşiği literatürdeki yöntemle göre elde edilmiştir [62].

2.1. Docking Çalışmaları

47-48 numaralı ligandların tirozinaz enziminin aktif bölgesiyle, **113** ve **114** türevi ligandların üreaz enziminin aktif bölgesiyle olası afinite ve olası ligand-protein bağlanma ilişkilerini aydınlatmak için docking çalışmaları yürütülmüştür. Böylece, tüm moleküller için aktif bölge ile uyumluluğu ve teorik ligand-protein bağlanma gücü hesaplanmıştır. **47-48** numaralı ligandların docking çalışmalarında GOLD Suite programı (versiyon 5.6.0, CCDC, Cambridge, BK) ve "ChemScore scoring function" kullanılmıştır. **113** ve **114** türevi ligandların docking çalışmalarında ise AutoDock 4.2 yazılımı kullanılarak ligandların yapıları Chemdraw yazılımı ile çizildi ve BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2018 ile pdb dosyasına dönüştürüldü. Tüm docking sonuçları (pozlar) yüksek skordan düşük skora göre sıralanmıştır. Her kaydedilmiş poz için ligand ve enzimin aktif bölgesi arasındaki uyumluluk (protein ile hidrojen bağları kuran, elektrostatik bağlar kuran ve hidrofobik bağlar kuran; ligand-protein şekil uyumluluğu) incelenmiştir. Yüksek skor gösteren ve enzimin aktif bölgesiyle güçlü bağlar kuran ligandlar için sentez önerilmiştir [115,116].

2.2. Sentez Çalışmaları

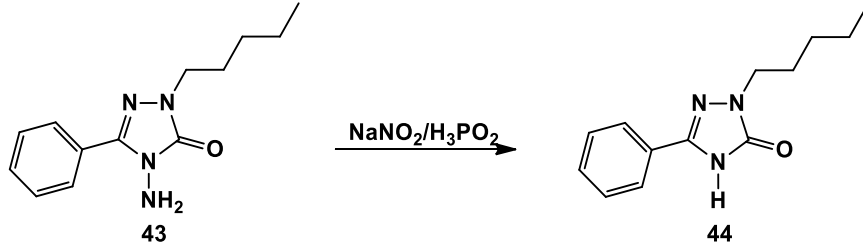
2.2.1. 4-Amino-1-pentil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (43) Bileşiğinin Sentezi



4-Amino-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on bileşiğinin (**42**) (10 mmol, 1.76 g) DMF (100 mL)'deki çözeltisine kuru K₂CO₃ (25 mmol, 3.45 g) ilave edilerek karışım 80 °C'de 1 saat karıştırıldı. Ardından karışım soğutuldu, 1-bromopentan (11 mmol) ilave edildi ve reaksiyon 24 saat daha 80°C'de yağ banyosunda karıştırıldı (reaksiyon süresi İTK ile belirlendi, hegzan:etilasetat 9:1). Bu süre sonunda elde edilen karışım buzlu suya döküldü.

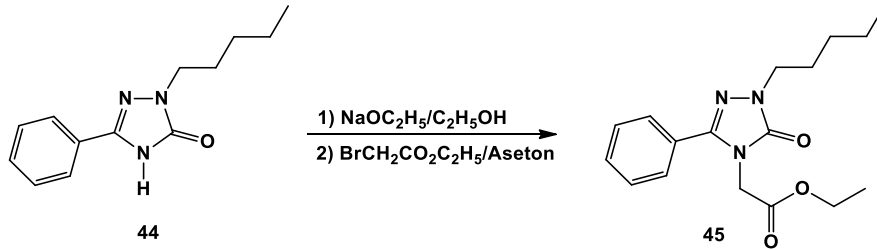
Çöken madde süzüldü ve etanol:su (3:1) karışımından birkaç defa kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.2. 1-Pentil-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (44) Bileşiğinin Sentezi



43 Bileşiği (10 mmol, 2,46 g) oda koşullarında %50'lik H_3PO_2 çözeltisinde (30 mL) çözülerek üzerine NaNO_2 (50 mmol, 3,45 g/10 mL H_2O) çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon boyunca kahverengi $\text{NO}_{2(g)}$ çıkışı gözlemlendi. Gaz çıkışı tamamen bitince reaksiyon karışımı 1 saat daha oda koşullarında karışmaya bırakıldı. Karışım bir gece 0-4°C'de bekletildikten sonra çöken madde süzüldü ve alkol-su (3:1) karışımından birkaç defa kristallendirilerek saflaştırıldı.

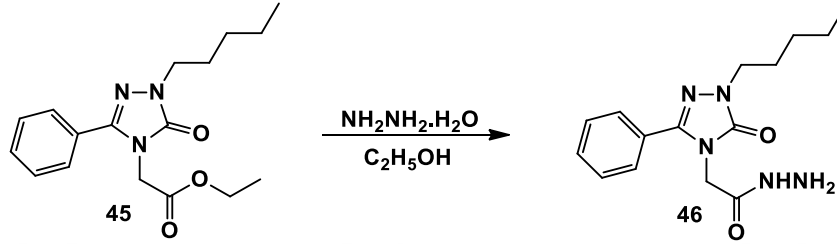
2.2.3. Etil 2-(5-okso-1-pentil-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)asetat (45) Bileşiğinin Sentezi



44 Bileşiği (10 mmol'nin 50 mL absole alkoldeki çözeltisine, metalik sodyum (0,23 g, 10 mmol)'un 50 mL absole alkoldeki çözeltisi ilave edildi ve 2 saat geri soğutucu altında nemden korunarak kaynatıldı. Soğutulan karışımın çözücüsü düşük basınç altında uzaklaştırılarak sodyum tuzu elde edildi ve tuz kuru aseton da çözülerek üzerine etil bromoasetat (10mmol) ilave edildi ve geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda soğutulan karışımdan aseton düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ele geçen yağimsı kısma su ilave edildi ve sulu karışım CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Toplanan CH_2Cl_2 fazları MgSO_4 ile

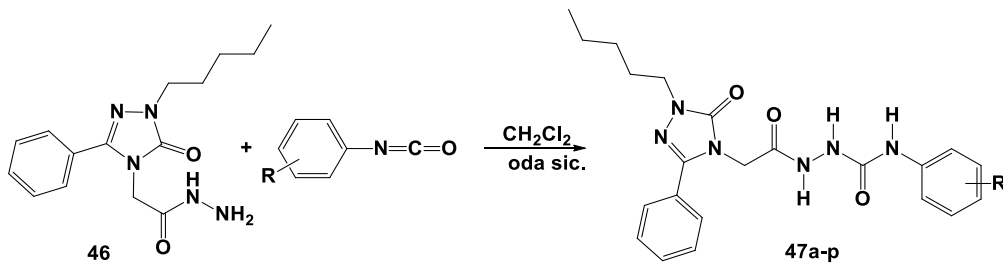
kurutuldu ve tekrar çözücüsü uzaklaştırılarak yağimsı-viskoz bir sıvı olan **45** bileşiği elde edildi. Saflaştırılmaksızın bir sonraki adım için kullanıldı.

2.2.4. 2-(5-Okso-1-pentil-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)asetohidrazid (**46**) Bileşiğinin Sentezi



Etil 2-(5-okso-1-pentil-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-4-il)asetat (**45**) bileşiği (10 mmol, 3,17 g) 50 mL mutlak etanolde çözüldü. Üzerine 25 mmol (1,25 mL) hidrazin hidrat çözeltisi ilave edildi ve 6 saat boyunca geri soğutucu altında nemden korunarak kaynatıldı (reaksiyon süresi İTK ile belirlendi, hegzan:etil asetat 10:1). Elde edilen çözelti düşük basınç altında evapore edilerek oluşan katı madde etil asetat-petrol eteri (1:2)'den birkaç defa kristallendirilerek saflaştırıldı.

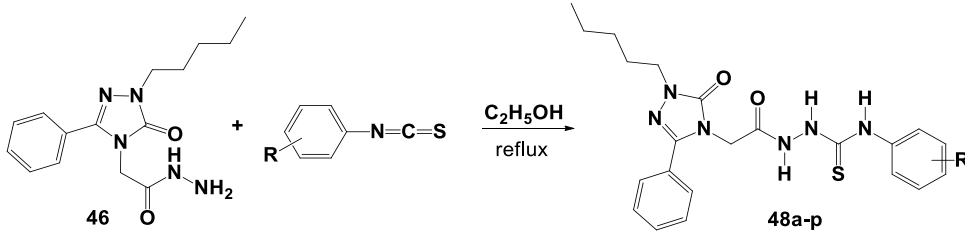
2.2.5. 2-[(5-Okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-sübstitüefenil Semikarbazit (**47a-p**) Türevlerinin Sentezi



R = a: 2-F, **b:** 3-F, **c:** 4-F, **d:** 2,4-F₂, **e:** 2-Cl, **f:** 3-Cl, **g:** 4-Cl, **h:** 2,4-Cl₂, **i:** 3,5-Cl₂, **j:** 2-Br, **k:** 3-Br, **l:** 4-Br, **m:** 2-CF₃, **n:** 3-CF₃, **o:** 4-CF₃, **p:** 3,5-(CF₃)₂

Asetohidrazit (**46**)'in (10 mmol, 3,03 g) 50 mL CH₂Cl₂'da ki çözeltisine uygun izosiyanatlar (10 mmol) ilave edilerek karışım oda sıcaklığında yaklaşık 24 saat karıştırıldı. Bu sürelerin sonunda çöken madde 1 gece 0-4°C'de bekletildikten sonra süzülüp etanol-su (4:1) karışımından birkaç defa kristallendirilerek saflaştırıldı.

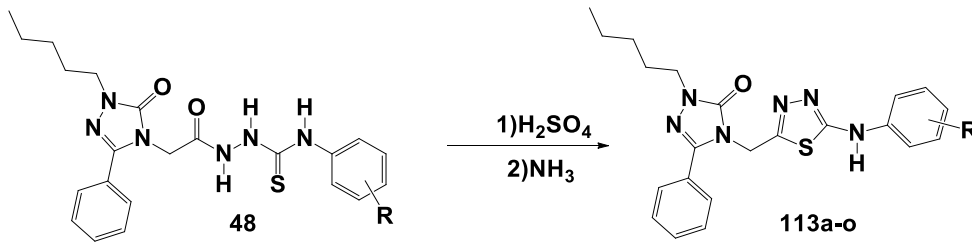
2.2.6. 2-[(5-Okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-sübstitüefenil tiyosemikarbazit (48a-p) Bileşiklerinin Sentezi



R = a: 2-F, b: 3-F, c: 4-F, d: 2,4-F₂, e: 2-Cl, f: 3-Cl, g: 4-Cl, h: 2,4-Cl₂, i: 3,5-Cl₂, j: 2-Br, k: 3-Br, l: 4-Br, m: 2-CF₃, n: 3-CF₃, o: 4-CF₃, p: 3,5-(CF₃)₂

2-(5-Okso-1-pentil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-4-il)asetohidrazit (**46**) bileşiği (10 mmol, 3,03 g) ile uygun izotiyosiyanatlar (10 mmol) 100 mL absolve alkolü ortamda nemden korunarak geri soğutucu altında yaklaşık 6 saat boyunca kaynatıldı (reaksiyon süresi İTK ile belirlenmiştir (hegzan:etilasetat 9:1)). Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı 1 gece buzdolabında bekletildi. Soğutulan karışımda çöken maddeler süzülerek ayrıldı, kurutuldu ve etil asetat-petrol eteri (1:2) ile birkaç defa kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.7. 4-[(5-[(Sübstitüefenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113a-o) Bileşiklerinin Sentezi

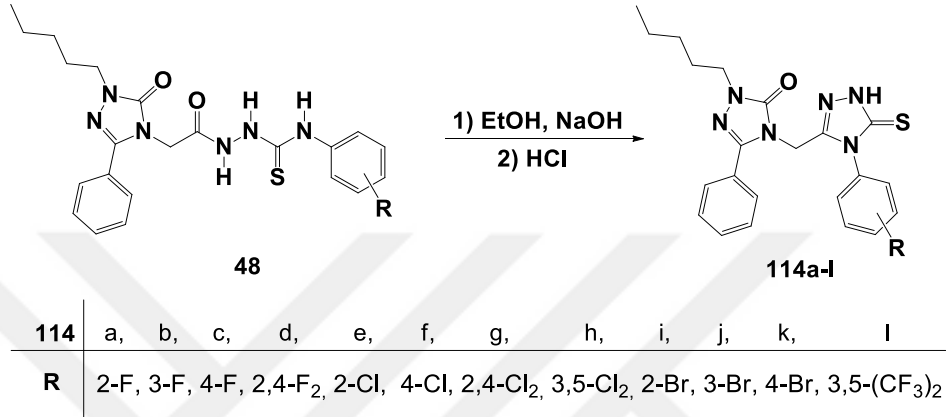


113	a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o
R	2-F, 3-F, 4-F, 2,4-F ₂ , 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2,4-Cl ₂ , 3,5-Cl ₂ , 2-Br, 3-Br, 4-Br, 3-CF ₃ , 4-CF ₃ , 3,5-(CF ₃) ₂

Soğuk konsantre sülfirik asit (28 mL) içine **48** türevi tiyosemikarbazitler (10 mmol) küçük miktarlar halinde kısım kısım ilave edildi ve 2 saat reaksiyon soğukta karıştırıldı. Yarım saat daha oda sıcaklığında ilaveten karıştırılmaya devam eden reaksiyon karışımı buzlu suya döküldü ve amonyak ile alkali (pH=8) hale getirildi ve ortamda beyaz çökelti gözlemlendi. Karışım 1 gece 0-4°C'de bekletildi ve soğutulan karışımda iyice çökmüş

haldeki nihai ürün süzülerek ayrıldı ve elde edilen katı ürün kurutularak etanol:su (5:1) ile birkaç kez kristallendirilerek saf ürün (**113a-o**) elde edildi.

2.2.8. 4-{[4-(Süstitüefenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (**114a-l**) Bileşiklerinin Sentezi



48 Türevi tiyosemikarbazit (0.01 mol) bileşikleri etanolde (10 mL) çözüldü, üzerine 2N NaOH_(aq) (100 mL) çözeltisi ilave edildi. Karışım 8 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre boyunca reaksiyon karışımı TLC ile izlendi (etil asetat:petrol eteri, 1:6). Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra konsantre HCl_(aq) ile pH ~3-4'e kadar asitlendirildi. Bu esnada çöken kısmı süzüldü ve bol soğuk su ile yıkandıktan sonra etanol:su (5:1) ile birkaç defa kristallendirilerek arzu edilen saf ürüne varıldı (**114a-l**).

2.3. Enzim inhibisyon çalışmaları

Tirosinaz inhibisyon çalışmalarının gerçekleştirilmesi amacıyla mantar tirosinazı (*Agaricus bisporus tyrosinase*) kullanılmıştır. Mantar tirosinazı bu amaçla oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bunun sebebi, mantar tirosinazının ucuz olması, ticari olarak kolay ulaşılabilmesi ve insan kötü huylu melanomunda bulunan tirosinaza benzer olarak binükleer bakır merkezi içermesinden kaynaklanmaktadır [117-120]. Üreaz inhibisyon çalışmalarının gerçekleştirilmesi amacıyla Jack bean üreazı (*Canavalia ensiformis*) kullanılmıştır [98]. Sentezlenen organik bileşiklerin üreaz enzimi inhibisyonu etkisi, amonyak oluşum prensibi temelinde araştırıldı [121]. IC₅₀ değerleri, enzimin maksimum

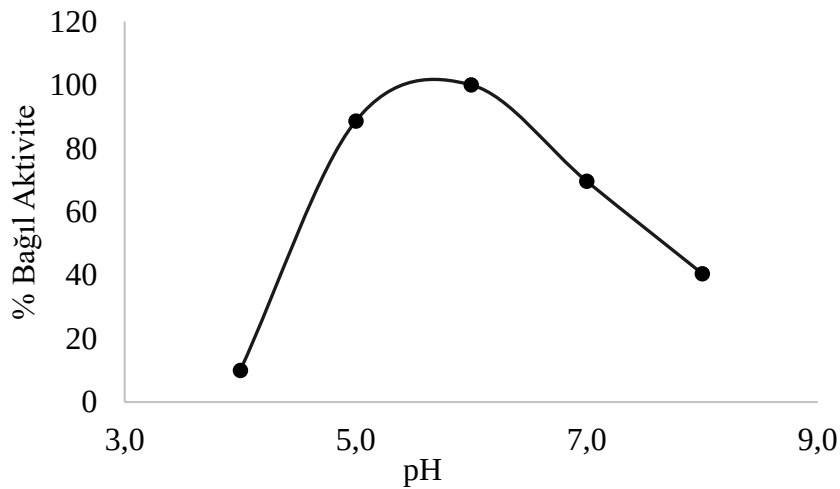
aktivitesinin %50 inhibisyonunu sağlayan değer olarak hesaplandı. Sonuçların değerlendirilmesinde standart olarak tiyoüre kullanıldı [122].

2.3.1. Tirosinaz aktivite tayini

PFO aktivitesi spektrofotometrik olarak Tirosinaz için 500 nm’de absorbanstaki artışın ölçülmesiyle belirlendi [123]. Substrat çözeltisi ve MBTH konsatrasyonları arasında 10:1 oranı olacak şekilde ve %2 (v/v) DMF içeren reaksiyon karışımına enzim ve son hacim 1 mL olacak şekilde tampon çözelti ilavesiyle reaksiyon başlatıldı. Oluşan üründen dolayı reaksiyon karışımının absorban değışimi 1 dk. boyunca belirtilen dalga boyunda izlenerek aktivite hesabı yapıldı. Bir ünite (U) PFO aktivitesi, 1 mL reaksiyon karışımında 1 dakikada oluşan 1 μ M ürün miktarı olarak tanımlanmıştır [124].

2.3.1.1. Optimum pH tayini

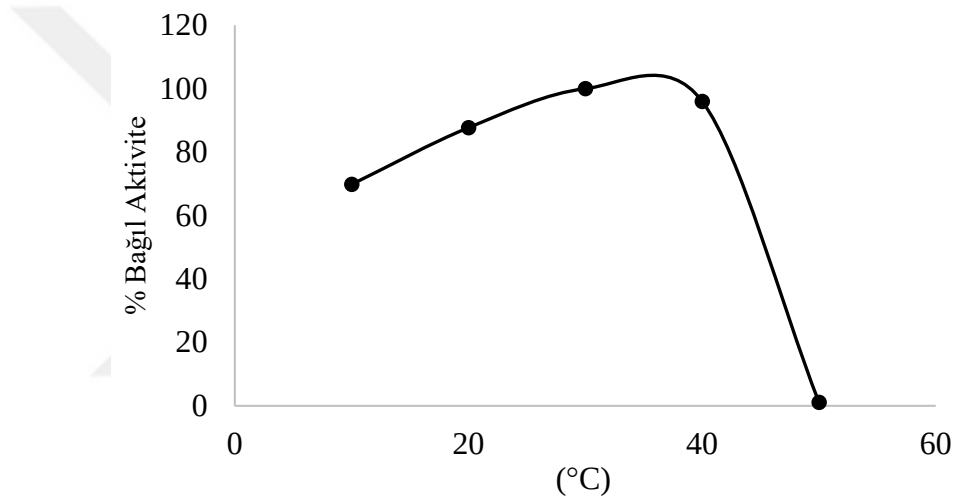
Tirosinaz aktivitesi, pH’ın bir fonksiyonu olarak 50 mM asetat tamponunda pH 4.0 ve pH 5.0; 50 mM fosfat tamponunda pH 6.0 ve pH 7.0; 50 mM Tris-HCl tamponunda pH 8.0 değerleri için substrat olarak L-Tirosin kullanılarak belirlendi (Şekil 44). Elde edilen pH değerleri optimum substrat konsantrasyonu, protein miktarının aktivite üzerine etkisi ve diğer parametrelerin belirlenmesinde kullanıldı.



Şekil 44. Tirosinaz enziminin pH-%Bağıl Aktivite grafiğı

2.3.1.2. Optimum Sıcaklık Tayini

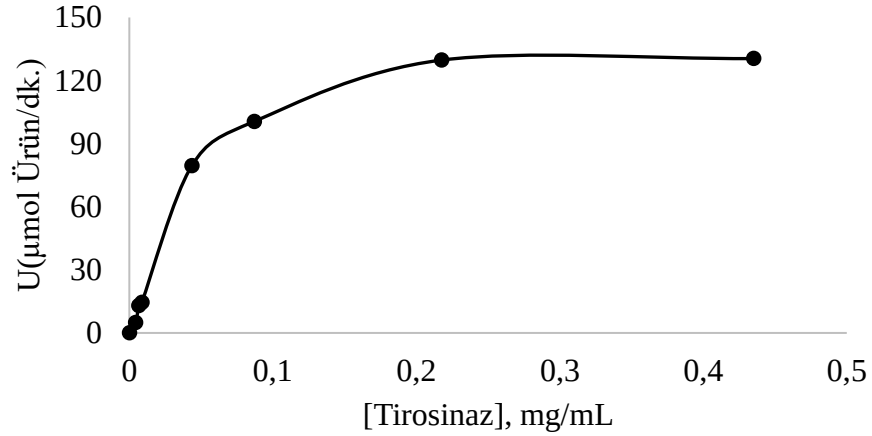
Enzimin optimum sıcaklığının belirlenmesi amacıyla, tirosinaz aktivitesi 10-50 °C aralığındaki sıcaklık değerlerinde aktivite ölçümleriyle belirlendi (Şekil 45). Tampon ve her bir substrat çözeltisi karışımları substratlar için belirlenen optimum pH değerlerinde ve yukarıda belirtilen sıcaklık aralığında 5 dakika inkübe edildi. Tampon ve substrat karışımın küvete boşaltılması esnasında meydana gelebilecek sıcaklık değişimini önlemek amacıyla küvetler birkaç dakika su banyosunda bekletildi. Karışıma enzim ilave edilerek ölçümler mümkün olduğu kadar hızlı bir şekilde yapıldı.



Şekil 45. Tirosinaz enzimin Sıcaklık-Bağıl Aktivite değişim grafiği

2.3.1.3. Optimum Enzim Konsantrasyonunun Belirlenmesi

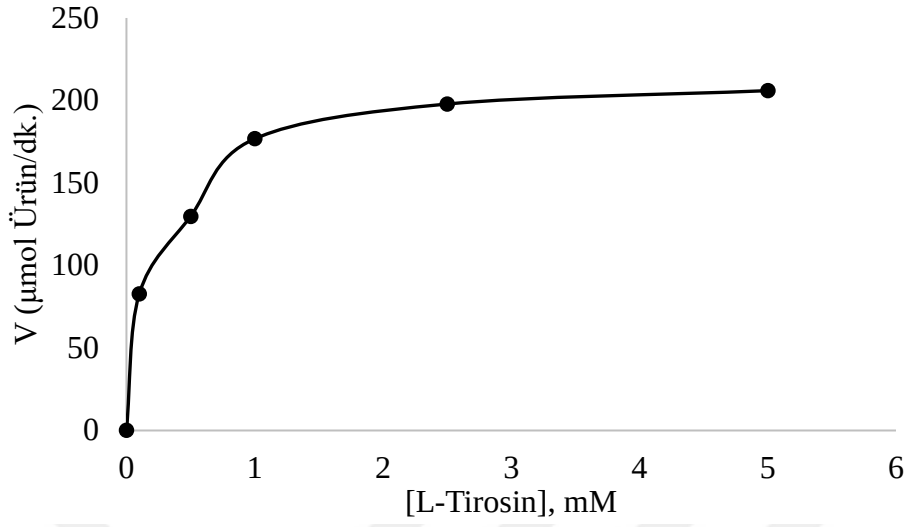
Enzimin aktivitesinin maksimum absorbans verdiği optimum protein miktarını belirlemek için daha önceden belirlenen optimum pH'da sabit substrat miktarına karşılık proteinin değişen miktarlarındaki (0,0044-0,435 mg/mL) aktivite değişimi grafiğe geçirilerek enzimin doygunluğa eriştiği noktadaki protein miktarı bulundu (Şekil 46).



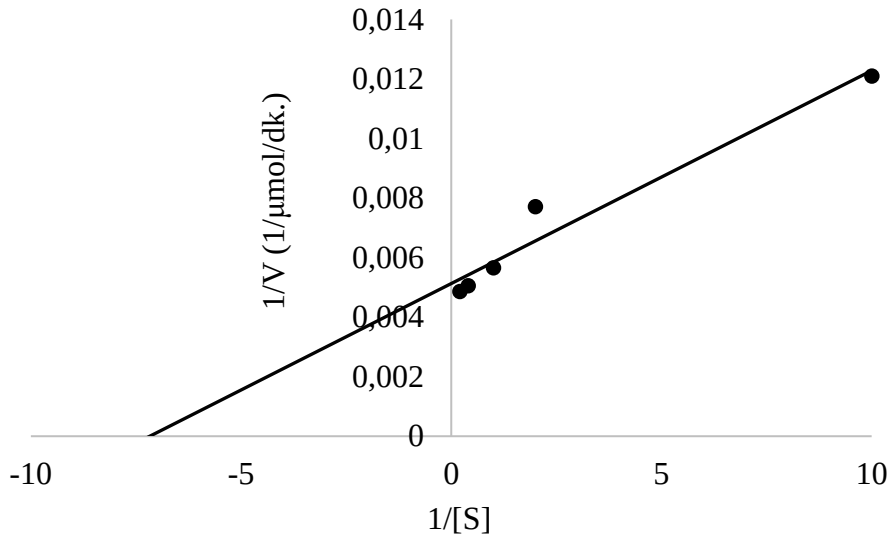
Şekil 46. Tirozinaz aktivitesi üzerine protein miktarının etkisi

2.3.1.4. Optimum Substrat Konsantrasyonunun, V_{maks} ve K_m 'nin Belirlenmesi

Enzimin optimum aktivite gösterdiği substrat konsantrasyonunun belirlenmesi için daha önce belirlenen optimum şartlarda (protein miktarı, pH ve sıcaklık) substrat olarak L-Tirosin'in değişen konsantrasyonlarına (0,1-5 mM) karşı ölçülen hız değerleri grafiğe geçirildi (Şekil 47). Böylece hazırlanan substrat doygunluk eğrisinden enzim aktivitesi için optimum substrat konsantrasyonu tayin edildi. Kinetik verilerin eldesi için ise yukarıda bahsedilen deney sonuçları kullanılarak Lineweaver-Burk eğrisi hazırlandı (Şekil 48) ve bu eğriden yararlanılarak enzim aktivitesi için V_{maks} ve K_m değerleri hesaplandı.



Şekil 47. Tirosinaz aktivitesi için substrat doygunluk eğrisi



Şekil 48. Tirosinaz aktivitesi için Lineweaver-Burk eğrisi

2.3.1.5. Sentezlenen Bileşiklerin İnhibitör Etkisinin İncelenmesi

İnhibisyon çalışmaları için sentezlenen organik moleküllerin (inhibitör) farklı konsantrasyonda (0,002-20 μM) çözücü olarak DMF kullanılarak çözeltileri hazırlandı. Enzim ve inhibitör molekülü arasında inhibisyon için gerekli olan en iyi inkübasyon süresini belirlemek amacıyla farklı inkübasyon sürelerinde aktivite tayinleri yapıldı ve optimum zaman aralığı 10 dk. olarak belirlendi.

Belirlenen bu optimum şartlar altında enzim ve inhibitör molekülünün ön inkübasyonunun ardından reaksiyon karışımında çözücü konsantrasyonu %2 olacak şekilde aktivite ölçümleri gerçekleştirildi [125].

Gerçekleştirilen bu çalışmalar sonucunda elde edilen verilerden IC_{50} değerleri hesaplandı (Tablo 2).

Sentezlenen iki farklı bileşik grubu arasından (**47** ve **48** tipi) en düşük IC_{50} değerine sahip 2 molekül seçilerek, bu moleküller ve enzim arasındaki etkileşim şekli belirlendi. Bu sayede çekirdek molekülü aynı ancak süstitüent grupları farklı olan iki tip molekül için model oluşturulmuş oldu. Seçimi yapılan moleküllerin inhibisyon şeklini belirleyebilmek amacıyla, IC_{50} değerinin belirlenmesinde kullanılan (%25-%75 inhibisyon aralığında) iki farklı inhibitör konsantrasyonunda (0,2 ve 0,02 μ M) ve inhibitör içermeyen ortamda aktivite ölçümleri yapılarak Lineweaver-Burk eğrileri çizildi. Çizilen bu grafiklerden K_m ve V_{maks} değerleri belirlenerek inhibisyon şeklinin her iki inhibitör molekü için nonkompetitif olduğu belirlendi.

Ayrıca her bir inhibitör molekül varlığında tirozinaz aktivitesi için K_i değerleri hesaplandı.

2.3.2. Üreaz Aktivite Tayini

Sentezlenen **113** ve **114** türevi bileşiklerin üreaz aktivitesi Weatherburn-Berthelot yöntemi kullanılarak ortamda oluşan amonyak miktarının belirlenmesi prensibine göre test edildi [121]. Etanolde 1mg/ml çözeltisi hazırlanan bileşiklerin her biri için azalan konsantrasyonlarda çalışma çözeltileri hazırlandı. Her numune için sırasıyla 200 μ L Jack bean üreaz, 500 μ L tampon (100 mM üre, 0.01 M K_2HPO_4 , 1 mM EDTA ve 0.01 M LiCl, pH 8.2) ve 100 μ L numune pipetlendi ve oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra test tüplerine sırasıyla fenol reaktifi (550 μ L, %1 a/h fenol ve %0,005 w/v sodyum nitroprussid) ve alkali reaktifi (650 μ L, %0.5 a/h sodyum hidroksit ve %0.1 h/h NaOCl) eklendi. 50 dakikalık inkübasyondan sonra, her bir organik bileşiğin farklı konsantrasyonlarındaki absorban değerleri UV'de 625 nm'de okunmuştur. IC_{50} değerleri, enzimin maksimum aktivitesinin %50 inhibisyonunu sağlayan değer olarak hesaplandı. Sonuçların değerlendirilmesinde standart olarak tiyoüre kullanıldı [122].

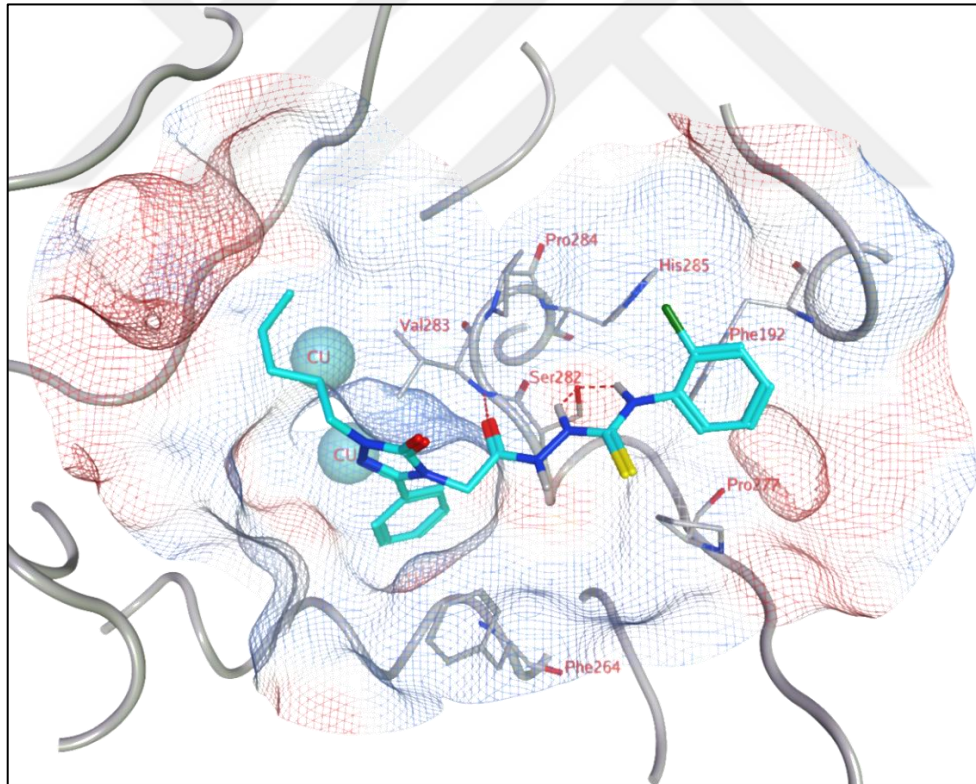
2.4. Kristal Yapı Analizi

Sentezlenen **113** tipi bileşiklerden **113m** bileşiği kristal olarak elde edilmiştir ve X ışını kırınım analizi ile yapısının aydınlatılması için kristal yapı Giresun Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa Serkan SOYLU'ya gönderilerek bu bileşiğin yapısı aydınlatılmıştır. **113m**'nin yapısı, oda sıcaklığında gerçekleştirilen X-ışını kırınım çalışmaları ile elde edilmiştir. $0.10 \times 0.05 \times 0.03 \text{ mm}^3$ boyutlarına sahip uygun bir kristal seçildi ve bir Oxford Diffraction Xcalibur difraktometresine monte edildi. Yapı, **ShelXS** çözüm programı ile direkt yöntemler kullanılarak ve grafik ara yüz olarak Olex2 1.3 kullanılarak çözülmüştür [126,127]. Modele, F^2 'de tam matris en küçük kareler minimizasyonu kullanılarak **ShelXL** ile açıklık kazandırıldı [128]. Hidrojen olmayan tüm atomlar anizotropik olarak netleştirildi. Hidrojen atom pozisyonları geometrik olarak hesaplandı ve yapı aydınlığa kavuşturuldu.

3. BULGULAR

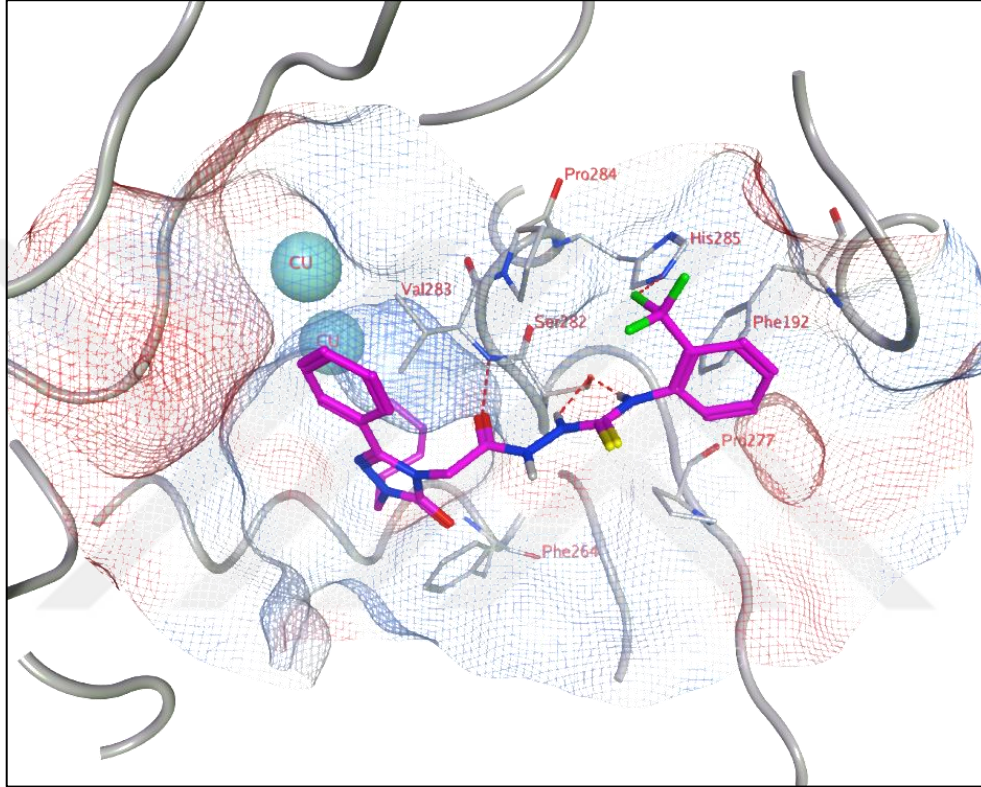
3.1. Moleküler Modelleme Çalışmaları

47-48 numaralı moleküller *Agaricus bisporus* Tirozinaz enziminin aktif bölgesine dok edilmiştir ve moleküllerin önemli bir kısmı molekül **48e**'ye benzer şekilde bağlanmaktadır. Moleküller aktif bölge Cu^{+2} iyonları ile etkileşim kuramamaktadır (Şekil 49). Bunun yerine Ser282 yan zincir hidroksil grubu ve Val283 omurga NH grubu ile hidrojen bağları mevcuttur (Şekil 49). Sübstitüe fenil halkası Phe192 ile hidrofobik etkileşim kurmaktadır. Molekülün diğer fenil halkası Phe264 ve Val283 ile hidrofobik etkileşim kurmaktadır. Molekülün alifatik zinciri ise Val283 ile hidrofobik etkileşim kurmaktadır. Bu etkileşimler göz önünde tutulduğunda alifatik zincir 5 karbon atomundan daha uzun olması bağlanma açısından olumlu olmadığını düşünmekteyiz



Şekil 49. **48e** Molekülünün *Agaricus bisporus* Tirozinaz enzim aktif bölgesiyle kurduğu olası bağlanma ilişkileri. Molekül **48e** turkuaz, Cu^{+2} iyonları turkuaz küreler, protein karbon atomları ve omurga gri ve hidrojen bağları kırmızı kesik çizgiler ile gösterilmiştir. Ayrıca, aktif bölge alanı kırmızı (parsiyel negatif) ve mavi (parsiyel pozitif) gösterilmiştir.

Enzim inhibisyon deneylerinde molekül **47m** ve **48m** nonkompetitif olarak enzimi inhibe ettiği tespit edilmiştir. Bu moleküller de **48e**'ye benzer şekilde bağlansa da bazı farklılıklar bulunmaktadır (Şekil 50). Yine molekül Ser282 ve Val283 ile hidrojen bağları kurmaktadır. Molekülün triflorometil sübstitüenti His285 yan zinciri ile etkileşim kurmaktadır. Alifatik yan zincir ve fenil halkası Val283 ile hidrofobik etkileşim kurmaktadır.



Şekil 50. **48m** Molekülünün *Agaricus bisporus* Tirosinaz enzim aktif bölgesiyle kurduğu olası bağlanma ilişkileri. Molekül **48m** mor, Cu^{+2} iyonları turkuaz küreler, protein karbon atomları ve omurga gri ve hidrojen bağları kırmızı kesik çizgiler ile gösterilmiştir. Ayrıca, aktif bölge alanı kırmızı (parsiyel negatif) ve mavi (parsiyel pozitif) gösterilmiştir.

Docking sonuçlarına göre moleküller reaksiyonlarda önemli rol oynaması öngörülen Cu^{+2} iyonları ile etkileşim kurmamaktadır. Molekülün alifatik zinciri ve fenil halkası güçlü hidrojen veya elektrostatik bağlar ile aktif bölgeye bağlanmamaktadır. Dolayısıyla, tirosin ile tam olarak aynı yere bağlanmamaktadır ve non-kompetitif inhibisyon beklenmektedir.

Üreaz inhibisyonu için sentezi planlanan yirmi yedi ligandın (**113a-o** ve **114a-l**) ve referans bileşiklerin (Asetohidroksamik asid (N-hidroksiasetamit) ve Tiyoüre) başarılı bir şekilde dockengi yapılmasından sonra tüm ligandların reseptör proteine, referans moleküller

Asetohidroksamik asit (N-hidroksiasetamid) ve Tiyoüre'den daha etkili bir şekilde bağlandığı görüldü. *In vitro* ve *in silico* sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde **113a** ve **114b** ligandlarının üreaz enzimi üzerinde oldukça etkili olduğu görülmektedir. **113a** bileşiği -8.75 kcal/mol'lük düşük bağlanma enerjisi ve 383.82 nM K_i değeri ile hedef proteine güçlü bir şekilde bağlanır. **113a** ile üreaz enziminin aktif bölgesi arasındaki etkileşimler incelendiğinde; Arg609 ile iki hidrojen bağı, His593 ile iki hidrojen ve bir karbon-hidrojen bağı ve Val591 ile bir karbon-hidrojen bağı oluşur, bunların tümü 3 Å'nin altında ve bunlardan biri 2 Å'nin altındadır. His593'ün sırasıyla 1.96 Å ve 2.90 Å uzunluklarında bir hidrojen ve bir karbon-hidrojen bağı yaparak daha etkili olduğu görülüyor. His593, üreaz enziminin aktif bölgesindeki bir proton donörüdür [115]. Ayrıca His407 ve His409 pozisyonlarında sırasıyla 4.74 Å ve 4.14 Å uzunluğunda iki alkil bağı oluşur. His407 ve His409 kalıntılarının özellik anahtarı, tele nitrojen yoluyla metal bağlamadır [115]. Ek olarak, Arg439 ile 2.83 Å uzunluğunda bir pi-yalnız çift bağı oluşturulur. Tüm bu sonuçlara göre bileşik **113a**'nın hedef proteinin aktif bölgesindeki kalıntılara oldukça etkili bir şekilde bağlandığı görülmektedir.

114b ve hedef proteinin aktif bölgesi ile kenetlenme sonuçları incelendiğinde, ligandın -8.37 kcal/mol bağlanma enerjisi ve 729.71 nM inhibisyon sabiti ile reseptöre etkin bir şekilde bağlandığı görülmektedir. Ligand ve reseptör protein arasında iki hidrojen ve bir karbon-hidrojen bağı, on pi-alkil bağı, bir pi-kükürt, pi-kasyon ve pi-yalnız çiftinin olduğu görülmektedir. Atomik mesafeleri çok daha düşük olan (≤ 3 Å) beş bağ vardır. Buradaki enzimin aktif bölgesinde bir proton vericisi olan anahtar kalıntı His593, 1.96 Å uzunluğunda güçlü bir hidrojen bağı ve 3.69 Å uzunluğunda bir pi-kasyon bağı oluşturduğu için etkili görünmektedir. Bağlanma enerjileri ve K_i değerleri hakkında diğer ligandlarla olan detaylar tablo 1'de gösterilmektedir. **113a** ve **114b**'nin reseptöre etkin bir şekilde bağlanmayı, etkileşime girdiği kalıntıları ve etkileşimleri (2D ve 3D) gösteren sabitlenmiş pozları Şekil 51 ve şekil 52'de verilmiştir.

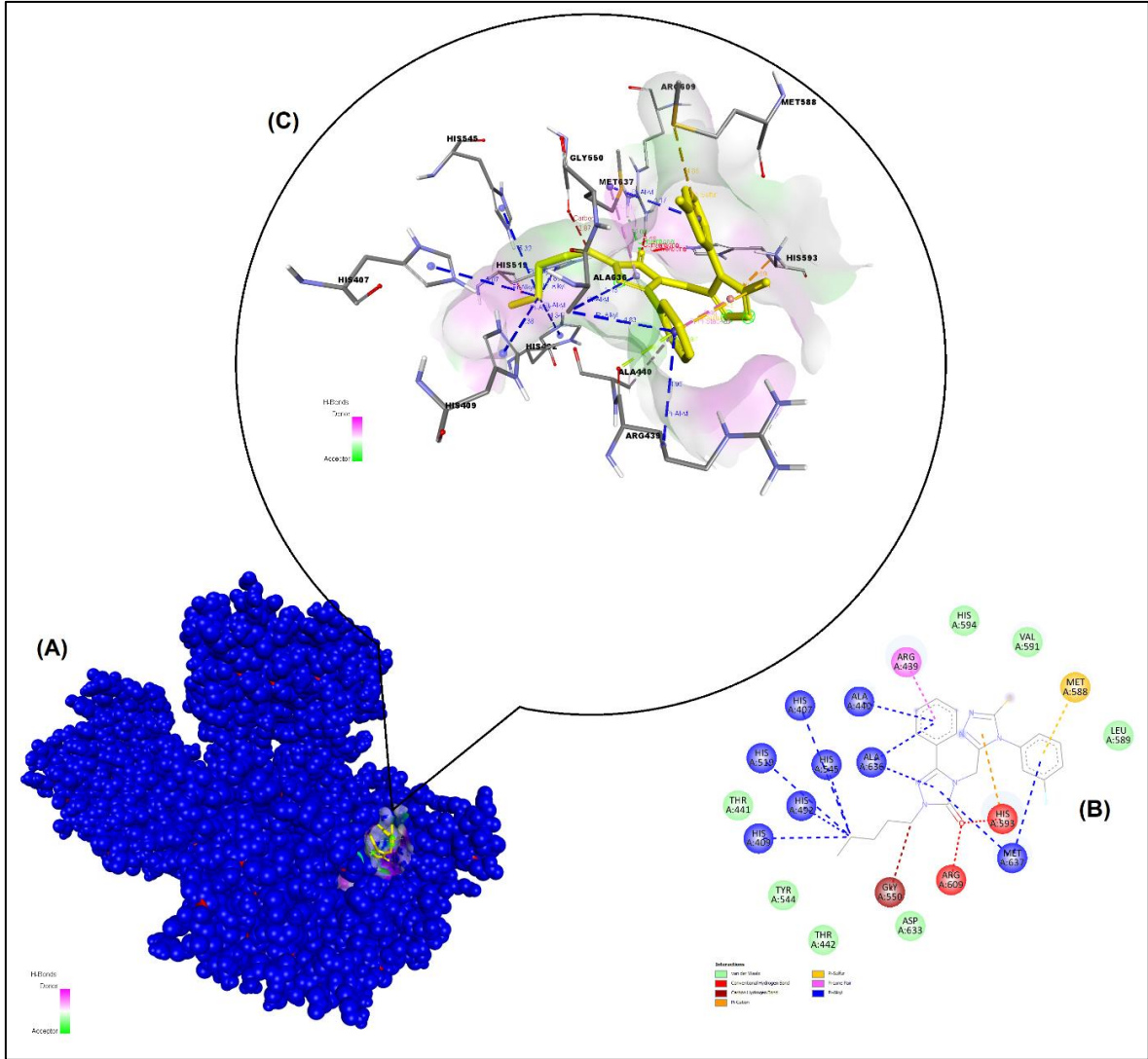
Tablo 1. Bağlanma enerjisi, K_i ve bağlanma bölgelerindeki H bağlarının sayısı ile üreaz enzimine (PDB ID: 4GY7) karşı ligandların ve referans moleküllerin özeti.

	Tüm Reseptör			Reseptörün Aktif Bölgesi		
Ligand No	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	K_i	Hidrojen Bağı Sayısı	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	K_i	Hidrojen Bağı Sayısı
113a	-8.40	694.89 nM	1	-8.75	383.82 nM	5

Tablo 1'in devamı

113b	-8.92	288.64 nM	3	-8.74	391.86 nM	4
113c	-8.38	719.05 nM	3	-8.54	548.60 nM	3
113d	-8.45	640.44 nM	3	-8.76	377.57 nM	5
113e	-9.03	240.51 nM	3	-8.41	680.79 nM	5
113f	-9.38	133.86 nM	0	-9.01	249.60 nM	5
113g	-8.73	399.48 nM	1	-9.14	198.80 nM	4
113h	-9.00	252.21 nM	2	-8.94	279.62 nM	2
113i	-8.68	435.48 nM	1	-8.51	583.02 nM	4
113j	-8.69	425.87 nM	2	-9.17	188.96 nM	6
113k	-9.05	233.97 nM	5	-9.42	125.38 nM	6
113l	-9.35	139.08 nM	2	-9.60	91.37 nM	6
113m	-8.31	814.69 nM	3	-9.04	235.69 nM	7
113n	-8.39	710.37 nM	4	-8.89	302.88 nM	7
113o	-8.44	645.69 nM	4	-7.49	3.24 µM	3
114a	-8.83	334.45 nM	1	-8.01	1.35 µM	3
114b	-8.08	1.19 µM	1	-8.37	729.71 nM	3
114c	-8.62	479.44 nM	1	-8.04	1.27 µM	3
114d	-8.90	297.84 nM	7	-7.67	2.37 µM	6
114e	-8.83	337.11 nM	1	-7.75	2.10 µM	4
114f	-8.92	288.14 nM	1	-8.48	606.36 nM	3
114g	-9.21	178.30 nM	2	-8.25	899.08 nM	2
114h	-8.19	993.81 nM	2	-8.76	378.61 nM	5
114i	-8.78	364.81 nM	0	-8.03	1.30 µM	2
114j	-9.15	196.96 nM	1	-8.38	725.64 nM	5
114k	-8.70	421.62 nM	4	-8.72	407.95 nM	4
114l	-7.48	3.30 µM	7	-8.21	952.81 nM	7
*Referans Bileşik 1	-4.49	511.76 µM	5	-4.83	289.23 µM	5
**Referans Bileşik 2	-3.16	4.83 mM	4	-3.51	2.69 mM	5

* Asetohidroksamik asit (*N*-hidroksiasetamid), **Tiyoüre



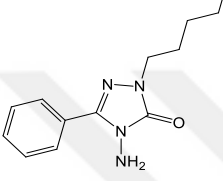
Şekil 52. Hedef proteinin aktif bölgesinde **114b** molekülünün bağlanma poz profili (A), mavi renkli molekül reseptörü temsil eder ve sarı renkli molekül ligandı gösterir. **114b** molekülü ile Jack bean Üreazının iki boyutlu (2D) (B) ve üç boyutlu (3D) (C) etkileşim analizi.

3.2. Sentez Çalışmaları

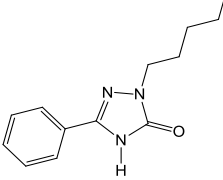
216Z086 Numaralı TÜBİTAK 3001 projesi destekli bu tez çalışmasında 1,2,4-triazol-3(5)-on halkası taşıyan 62 adet yeni heterohalkalı bileşik sentezlenmiş, sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında FT-IR spektrumlarının alınımında ATR tekniği kullanılmıştır. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumları DMS- d_6 çözeltisinde alınmış, standart olarak tetrametil silan (TMS) kullanılmış ve ortaya çıkan piklerin kimyasal kayma değerleri bu standarta göre belirlenmiştir. DMSO- d_6 'da alınan spektrumların ^1H -NMR'larında yaklaşık 2.50 ppm civarında, ^{13}C -NMR spektrumlarında ise 40 ppm civarında

çözücünden ileri gelen karakteristik pikler gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra, kullanılan çözücünün içerdiği çok az miktardaki H₂O'dan ileri gelen pikler 3.50 ppm civarında ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, sentezlenen tüm bileşiklerin kütle spektrumlarında her bileşiğe ait [M+Na]⁺, [M+1]⁺ ve/veya [M]⁺ iyon pikleri önerilen yapıyı doğrulamaktadır. Elementel analiz sonuçları hesaplanan ve bulunan değerlerin $\pm 0,4\%$ 'ü içinde C, H, N ve S analizi şeklinde bulunmuştur.

3.2.1. 4-Amino-1-pentil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (43)

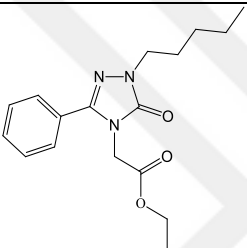
	E. N. : 83-84°C Verim : 2,28 g, %93 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) : 3303, 3190 (NH₂), 3055 (aromatik CH), 2955, 2871 (alifatik CH), 1698 (C=O), 1581 (C=N) (Ek Şekil 1). ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) : 0.86 (t, 3H, CH₃, J = 8.0 Hz), 1.25-1.34 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 1.65-1.72 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 3.75 (t, 2H, N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃, J = 8.0 Hz), 5.51 (s, 2H, NH₂), Ar-H: [7.47-7.49 (m, 3H), 7.98-8.00 (m, 2H)] (Ek Şekil 2). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) : 14.32 (CH₃), 22.12 (CH₂), 28.36 (CH₂), 28.58 (CH₂), 45.38 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), Ar-C: [127.27, 127.96 (2CH), 128.79 (2CH), 130.25 (CH)], 144.69 (triazol C-3), 153.74 (triazol C-5) (Ek Şekil 3). Elementel Analiz : C₁₃H₁₈N₄O Hesaplanan (%) : C. 63.39; H. 7.37; N. 22.75 Bulunan (%) : C. 63.53; H. 7.28; N. 22.93 EI MS m/z (%) : MA: 246.31 g/mol; 274.27 (62), 247.15 ([M+H]⁺, 100), 177.08 (34) (Ek Şekil 4).
---	--

3.2.2. 1-Pentil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (44)

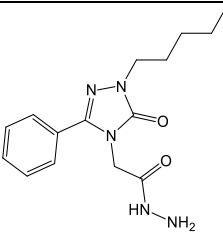
	E.N. : 138-139 °C Verim : 2,12 g, %92 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) : 3063 (NH), 2929, 2861 (alifatik CH), 1677 (C=O), 1591 (C=N) (Ek Şekil 5). ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) : 0.85 (t, 3H, CH₃, J = 6.0 Hz), 1.23-1.32 (m, 4H, 2CH₂), 1.64-1.71 (m, 2H, CH₂), 3.69 (t, 2H, N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃, J = 8.0 Hz), Ar-H: [7.45-7.49 (m, 3H), 7.78-7.80 (m, 2H)], 12.21 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 6).
---	---

	^{13}C-NMR (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.30 (CH_3), 22.12 (CH_2), 28.50 (CH_2), 28.62 (CH_2), 44.35 ($\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$), Ar-C: [125.18 (2CH), 127.19, 129.38 (2CH), 130.35 (CH)], 143.78 (triazole C-3), 154.75 (triazole C-5) (Ek Şekil 7). Elementel Analiz: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ Hesaplanan (%) : C, 67,51; H, 7,41; N, 18,17 Bulunan (%) : C, 67.45; H, 7.35; N, 18.23 EI MS m/z (%): MA: 231.29 g/mol; 274.27 (14), 232.14 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 162.06 (18) (Ek Şekil 8).
--	---

3.2.3. Etil 2-(5-okso-1-pentil-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)asetat (45)

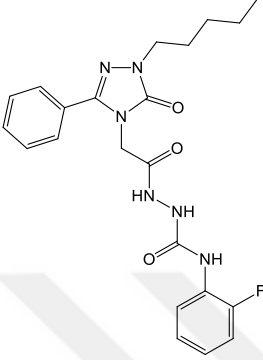
	FTIR (ν_{max}, cm^{-1}): 3067 (aromatik CH), 2960, 2934, 2875, 2861 (alifatik CH), 1748, 1712 ($\text{C}=\text{O}$), 1607 ($\text{C}=\text{N}$), 1209 ($\text{C}-\text{O}$) (Ek Şekil 9).
--	---

3.2.4. 2-(5-okso-1-pentil-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)asetohidrazid (46)

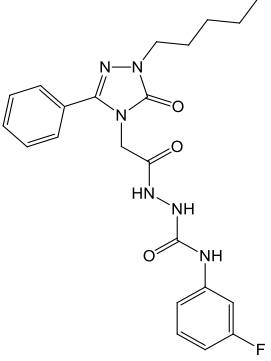
	E.N. : 58-59°C Verim : 2,33 g, %77 FTIR (ν_{max}, cm^{-1}): 3334 (NH), 3259, 3228 (NH_2), 3044 (aromatik CH), 2954, 2869 (alifatik CH), 1676, 1640 ($\text{C}=\text{O}$), 1584 ($\text{C}=\text{N}$) (Ek Şekil 10). ^1H-NMR (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.87 (t, 3H, CH_3, $J = 8.0$ Hz), 1.24-1.35 (m, 4H, 2CH_2), 1.66-1.73 (m, 2H, CH_2), 3.74 (t, 2H, $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 4.29 (s, 4H, $\text{N}-\text{CH}_2 + \text{NH}_2$) Ar-H: [7.48-7.63 (m, 5H)], 9.36 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 11). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.31 (CH_3), 22.11 (CH_2), 28.36 (CH_2), 28.56 (CH_2), 43.44 ($\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$), 45.04 ($\text{N}-\text{CH}_2$), Ar-C: [127.42, 128.22 (2CH), 129.36 (2CH), 130.66 (CH)], 145.99 (triazol C-3), 153.87 (triazol C-5), 166.41 ($\text{C}=\text{O}$) (Ek Şekil 12). Elementel Analiz: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ Hesaplanan (%): C, 59.39; H, 6.98; N, 23.09 Bulunan (%): C, 59.57; H, 6.88; N, 23.17
---	---

	EI MS m/z (%): MA: 303.36 g/mol; 326.16 ([M+Na] ⁺ , 100), 304.17 ([M+H] ⁺ , 3), 244.14 (14) (Ek Şekil 13).
--	--

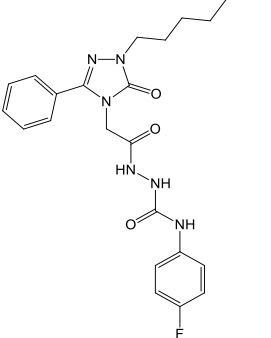
3.2.5. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(2-florofenil) semikarbazit (47a)

	E.N. : 198-199 °C Verim : 3,93 g, %88 FTIR (ν_{max}, cm⁻¹): 3230, 3095 (NH), 3042 (aromatik CH), 2937, 2873 (alifatik CH), 1686, 1646 (C=O), 1608 (C=N), 1263 (C-F) (Ek Şekil 14). ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz): 0.87 (t, 3H, CH₃, <i>J</i> = 8.0 Hz), 1.28-1.32 (m, 4H, CH₂), 1.67-1.74 (m, 2H, CH₂), 3.76 (t, 2H, N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.45 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [7.01-7.06 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.49-7.57 (m, 3H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.94 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz)], 8.48 (s, 1H, NH), 8.57 (s, 1H, NH), 10.25 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 15). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.32 (CH₃), 22.12 (CH₂), 28.37 (CH₂), 28.55 (CH₂), 43.48 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.08 (N-CH₂), Ar-C: [115.59 (CH, <i>d</i>, <i>J</i>_{CF} = 19.0 Hz), 124.92 (CH, <i>d</i>, <i>J</i>_{CF} = 3.0 Hz), 127.24, 127.49 (C, <i>d</i>, <i>J</i>_{CF} = 18.0 Hz), 127.97 (CH), 128.20 (2CH), 129.35 (CH), 129.44 (2CH), 130.73 (CH)], 145.87 (triazol C-3), 153.87 (triazol C-5), 163.08 (d, C, <i>J</i>_{C-F} = 248.0 Hz), 167.22 (C=O), 171.21 (C=O) (Ek Şekil 16). Elementel Analiz: C₂₂H₂₅FN₆O₃ Hesaplanan (%): C, 59.99; H, 5.72; N, 19.08 Bulunan (%): C, 59.78; H, 5.83; N, 19.26 EI MS m/z (%): MA: 440.47 g/mol; 463.18 ([M+Na]⁺, 100), 441.20 ([M+H]⁺, 27) (Ek Şekil 17).
---	--

3.2.6. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(3-florofenil) semikarbazit (47b)

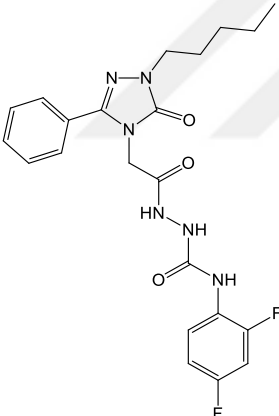
	E.N. : 199-200 °C Verim : 3,65 g, %83 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3274, 3211, (NH), 3029 (aromatik CH), 2937, 2862 (alifatik CH), 1683, 1642 (C=O), 1605 (C=N), 1229 (C-F) (Ek Şekil 18). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH_3, $J = 6.0$ Hz), 1.26-1.34 (m, 4H, CH_2), 1.66-1.73 (m, 2H, CH_2), 3.77 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 4.45 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [6.76-6.81 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 2H), 7.45-7.65 (m, 6H)], 8.41 (s, 1H, NH), 8.95 (s, 1H, NH), 10.22 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 19). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.31 (CH_3), 22.11 (CH_2), 28.38 (CH_2), 28.54 (CH_2), 43.76 ($\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.10 ($\text{N-CH}_2$), Ar-C: [105.62 (CH, d, $J_{\text{CF}} = 26.0$ Hz), 108.81 (CH, d, $J_{\text{CF}} = 21.0$ Hz), 114.70 (CH), 127.14, 127.96 (CH), 128.30 (2CH), 129.46 (2CH), 130.77 (CH), 141.90 (C, d, $J_{\text{CF}} = 12.0$ Hz)], 145.92 (triazol C-3), 153.94 (triazol C-5), 162.73 (C, d, $J_{\text{C-F}} = 239.0$ Hz), 167.39 (C=O), 171.10 (C=O) (Ek Şekil 20). Elementel Analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_3$ Hesaplanan (%): C, 59.99; H, 5.72; N, 19.08 Bulunan (%): C, 59.71; H, 5.80; N, 19.27 EI MS m/z (%): MA: 440.47 g/mol; 463.18 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100), 441,19 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 19), 304.17 (6), 272.14 (6) (Ek Şekil 21).
---	---

3.2.7. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(4-florofenil) semikarbazit (47c)

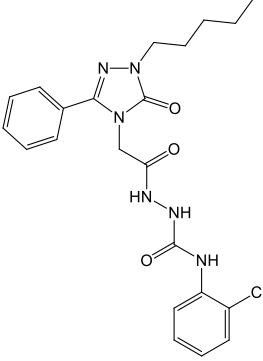
	E.N. : 175-176 °C Verim : 3,74 g, %85 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3324, 3255, (NH), 3097 (aromatik CH), 2928, 2873 (alifatik CH), 1727, 1687, 1671 (C=O), 1615 (C=N), 1198 (C-F) (Ek Şekil 22). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH_3, $J = 6.0$ Hz), 1.26-1.31 (m, 4H, CH_2), 1.66-1.73 (m, 2H, CH_2), 3.77 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 4.46 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.08-7.14 (m, 2H), 7.46-7.55 (m, 5H), 7.63-7.65 (m,
---	--

	2H)], 8.30 (s, 1H, NH), 8.77 (s, 1H, NH), 10.18 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 23). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.30 (CH₃), 22.12 (CH₂), 28.38 (CH₂), 28.54 (CH₂), 43.74 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.09 (N-CH₂), Ar-C: [115.60 (2CH, d, <i>J</i>_{C-F} = 22.0 Hz), 120.81 (2CH), 127.14, 128.29 (2CH), 129.46 (2CH), 130.76 (CH), 136.29 (C, d, <i>J</i>_{C-F} = 2.0 Hz)], 145.93 (triazol C-3), 153.94 (triazol C-5), 157.91 (C, d, <i>J</i>_{C-F} = 236.0 Hz), 167.40 (C=O), 171.12 (C=O) (Ek Şekil 24). Elementel Analiz: C₂₂H₂₅FN₆O₃ Hesaplanan (%): C, 59.99; H, 5.72; N, 19.08 Bulunan (%): C, 60.17; H, 5.59; N, 18.92 EI MS m/z (%): MA: 440.47 g/mol; 463.18 ([M+Na]⁺, 100), 304.17 (5), 274.27 (11) (Ek Şekil 25).
--	--

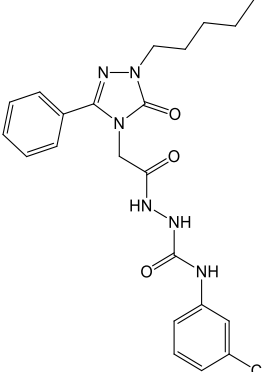
3.2.8. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(2,4-diflorofenil) semikarbazit (47d)

	E,N : 210-211 °C Verim : 3,57 g, %78 FTIR (ν_{max}, cm⁻¹): 3335, 3307 (NH), 3061 (aromatik CH), 2938, 2861 (alifatik CH), 1728, 1694, 1673 (C=O), 1612 (C=N), 1197 (C-F) (Ek Şekil 26). ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz): 0.87 (t, 3H, CH₃, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.27-1.33 (m, 4H, CH₂), 1.67-1.74 (m, 2H, CH₂), 3.76 (t, 2H, N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.44 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [7.03-7.07 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 3H), 7.64 (d, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.83 (s, 1H)], 8.46 (s, 1H, NH), 8.54 (s, 1H, NH), 10.24 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 27). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.31 (CH₃), 22.12 (CH₂), 28.36 (CH₂), 28.54 (CH₂), 43.50 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.08 (N-CH₂), Ar-C: [104.36 (CH, q, <i>J</i>_{C-F} = 25.0 Hz), 111.51 (CH, dd, <i>J</i>_{C-F} = 13.0 Hz), 123.98, 127.22, 127.93 (CH), 128.21 (2CH), 129.44 (2CH), 130.72 (CH)], 145.88 (triazol C-3), 153.87 (triazol C-5), 161.90 (C, d, <i>J</i>_{C-F} = 246.0 Hz), 163.24 (C, d, <i>J</i>_{C-F} = 247.0 Hz), 167.25 (C=O), 171.16 (C=O) (Ek Şekil 28). Elementel Analiz: C₂₂H₂₄F₂N₆O₃ Hesaplanan (%): C, 57.64; H, 5.28; N, 18.33 Bulunan (%): C, 57.52; H, 5.17; N, 18.41 EI MS m/z (%): MA: 458.46 g/mol; 481.17 ([M+Na]⁺, 100), 458.19 ([M+H]⁺, 17), 304.17 (10) (Ek Şekil 29).
---	---

3.2.9. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(2-klorofenil) semikarbazit (47e)

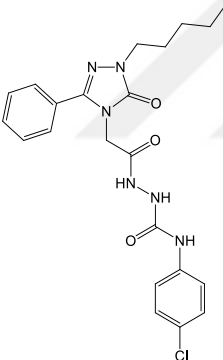
	E.N. : 220-221 °C Verim : 3,69 g, %81 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3306, 3268, 3233 (NH), 3051 (aromatik CH), 2928, 2869 (alifatik CH), 1742, 1671 (C=O), 1593 (C=N), 755 (C-Cl) (Ek Şekil 30). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.87 (t, 3H, CH_3, $J = 8.0$ Hz), 1.24-1.35 (m, 4H, CH_2), 1.66-1.73 (m, 2H, CH_2), 3.76 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 4.46 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.02-7.07 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.44-7.54 (m, 4H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.98-8.03 (m, 1H)], 8.25 (s, 1H, NH), 8.87 (s, 1H, NH), 10.29 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 31). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.33 (CH_3), 22.13 (CH_2), 28.37 (CH_2), 28.55 (CH_2), 43.44 ($\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.08 ($\text{N-CH}_2$), Ar-C: [123.24, 124.22 (CH), 127.26, 127.94 (CH), 128.09 (CH), 128.17 (2CH), 129.44 (2CH), 129.72 (CH), 130.73 (CH), 136.11], 145.87 (triazol C-3), 153.86 (triazol C-5), 155.09, 167.20 (C=O), 171.25 (C=O) (Ek Şekil 33). Elementel Analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_3$ Hesaplanan (%) : C, 57.83; H, 5.51; N, 18.39 Bulunan (%) : C, 57.94; H, 5.59; N, 18.36 EI MS m/z (%) : MA: 456.93 g/mol; 480.15 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 25), 479.15 ($[\text{M}+\text{Na}-1]^+$, 100), 458.17 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 5), 457.17 ($[\text{M}]^+$, 20), 304.17 (13) (Ek Şekil 34).
---	--

3.2.10. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(3-klorofenil) semikarbazit (47f)

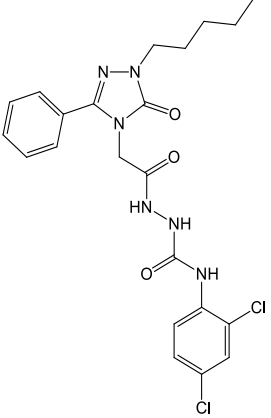
	E.N. : 205-206 °C Verim : 2,87 g, %77 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3282, 3227 (NH), 3039 (aromatik CH), 2934, 2861 (alifatik CH), 1706, 1686, 1645 (C=O), 1592 (C=N), 771 (C-Cl) (Ek Şekil 35). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH_3, $J = 6.0$ Hz), 1.27-1.32 (m, 4H, CH_2), 1.66-1.73 (m, 2H, CH_2), 3.77 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 4.46 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.01-7.03 (q, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H),
---	--

	7.48-7.55 (m, 3H), 7.58-7.68 (m, 3H)], 8.45 (s, 1H, NH), 8.92 (s, 1H, NH), 10.22 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 36). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.31 (CH₃), 22.12 (CH₂), 28.39 (CH₂), 28.55 (CH₂), 43.76 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.10 (N-CH₂), Ar-C: [117.40 (CH), 122.12 (CH), 127.13, 127.98 (CH), 128.31 (2CH), 129.45 (2CH), 130.56 (CH), 130.77 (CH), 133.46, 141.58], 145.93 (triazol C-3), 153.94 (triazol C-5), 167.41 (C=O), 170.42 (C=O) (Ek Şekil 37). Elementel Analiz: C₂₂H₂₅ClN₆O₃ Hesaplanan (%) : C, 57.83; H, 5.51; N, 18.39 Bulunan (%) : C, 57.82; H, 5.62; N, 18.31 EI MS m/z (%) : MA: 456.93 g/mol; 480.15 ([M+Na]⁺, 25), 479.15 ([M+Na-1]⁺, 100), 458.17 ([M+H]⁺, 6), 457.17 ([M]⁺, 23), 304.17 (17) (Ek Şekil 38).
--	--

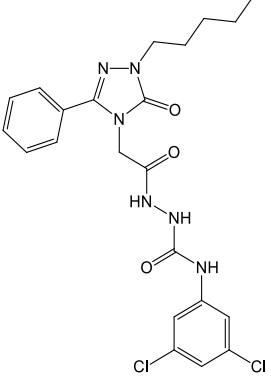
3.2.11. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(4-klorofenil) semikarbazit (47g)

	E.N. : 211-212 °C Verim : 3,37 g, %74 FTIR (ν_{max}, cm⁻¹): 3313, 3273, 3200 (NH), 3073 (aromatik CH), 2934, 2872 (alifatik CH), 1730, 1686, 1668 (C=O), 1599 (C=N), 697 (C-Cl) (Ek Şekil 39). ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH₃, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.26-1.30 (m, 4H, CH₂), 1.66-1.73 (m, 2H, CH₂), 3.77 (t, 2H, N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.46 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [7.29-7.34 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 5H), 7.63-7.65 (m, 2H)], 8.37 (s, 1H, NH), 8.87 (s, 1H, NH), 10.20 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 40). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.31 (CH₃), 22.12 (CH₂), 28.39 (CH₂), 28.55 (CH₂), 43.75 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.10 (N-CH₂), Ar-C: [120.57 (2CH), 126.05, 127.14, 128.29 (2CH), 128.96 (2CH), 129.46 (2CH), 130.76 (CH), 139.01], 145.92 (triazol C-3), 153.94 (triazol C-5), 167.39 (C=O), 171.09 (C=O) (Ek Şekil 41). Elementel Analiz: C₂₂H₂₅ClN₆O₃ Hesaplanan (%) : C, 57.83; H, 5.51; N, 18.39 Bulunan (%) : C, 57.58; H, 5.44; N, 18.39 EI MS m/z (%) (Spektrum 42): MA: 456.93 g/mol; 479.15 ([M+Na]⁺, 100), 304.17 (25), 272.14 (10) (Ek Şekil 42).
---	--

3.2.12. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(2,4-diklorofenil) semikarbazit (47h)

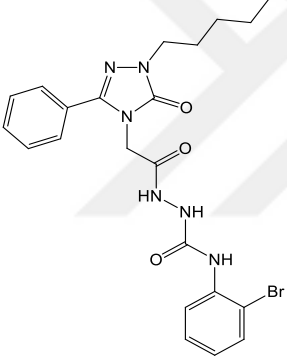
	E.N. : 229-230 °C Verim : 4,07 g, %83 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3339, 3310, 3273 (NH), 3059 (aromatik CH), 2931, 2861 (alifatik CH), 1737, 1694, 1673 (C=O), 1595 (C=N), 696 (C-Cl) (Ek Şekil 43). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.88 (t, 3H, CH_3, $J = 6.0$ Hz), 1.30-1.31 (m, 4H, CH_2), 1.69-1.72 (m, 2H, CH_2), 3.77 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 4.47 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.38-7.41 (m, 1H), 7.52-7.66 (m, 6H), 8.04 (s, 1H)], 8.35 (s, 1H, NH), 8.92 (s, 1H, NH), 10.31 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 44). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.33 (CH_3), 22.12 (CH_2), 28.37 (CH_2), 28.55 (CH_2), 43.44 ($\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.08 ($\text{N-CH}_2$), Ar-C: [127.25, 127.94 (CH), 128.17 (2CH), 129.09 (CH), 129.36 (CH), 129.45 (2CH), 130.74 (CH), 131.24, 135.37, 139.12], 145.86 (triazol C-3), 153.86 (triazol C-5), 167.19 (C=O), 171.20 (C=O) (Ek Şekil 45). Elementel Analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3$ Hesaplanan (%) : C, 53.78; H, 4.92; N, 17.10 Bulunan (%) : C, 53.87; H, 4.97; N, 17.14 EI MS m/z (%): MA: 491.37 g/mol; 514.11 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 25), 513.11 ($[\text{M}+\text{Na}-1]^+$, 100), 492.13 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 7), 491.13 ($[\text{M}]^+$, 30), 304.17 (16) (Ek Şekil 46).
---	--

3.2.13. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(3,5-diklorofenil) semikarbazit (47i)

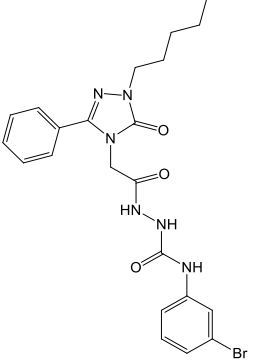
	E.N. : 209-210 °C Verim : 4,22 g, %86 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3306, 3275, 3224 (NH), 3033 (aromatik CH), 2933, 2862 (alifatik CH), 1687, 1656 (C=O), 1591 (C=N), 692, 668 (C-Cl) (Ek Şekil 47). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.85 (t, 3H, CH_3, $J = 8.0$ Hz), 1.26-1.33 (m, 4H, CH_2), 1.67-1.74 (m, 2H, CH_2), 3.77 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 4.47 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.17-7.19 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.57-7.64 (m, 4H)], 8.66 (s, 1H, NH), 9.08 (s, 1H, NH), 10.27 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 48).
---	--

	¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.29 (CH₃), 22.11 (CH₂), 28.38 (CH₂), 28.54 (CH₂), 43.82 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.13 (N-CH₂), Ar-C: [117.04 (2CH), 121.57 (CH), 127.08, 128.34 (2CH), 129.45 (2CH), 130.79 (CH), 134.44, 142.58], 145.96 (triazol C-3), 153.96 (triazol C-5), 167.46 (C=O), 171.05 (C=O) (Ek Şekil 50). Elementel Analiz: C₂₂H₂₄Cl₂N₆O₃ Hesaplanan (%) : C, 53.78; H, 4.92; N, 17.10 Bulunan (%) : C, 53.85; H, 4.87; N, 17.15 EI MS m/z (%) : MA: 491.37 g/mol; 514.11 ([M+Na]⁺, 23), 513.11 ([M+Na-1]⁺, 100), 492.13 ([M+H]⁺, 7), 491.13 ([M]⁺, 30), 304.17 (16) (Ek Şekil 51).
--	---

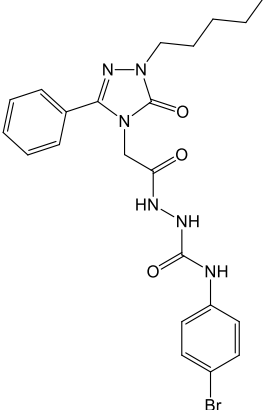
3.2.14. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(2-bromofenil) semikarbazit (47j)

	E.N. : 209-210 °C Verim : 4,05 g, %81 FTIR (ν_{max}, cm⁻¹): 3301, 3255 (NH), 3059 (aromatik CH), 2928, 2859 (alifatik CH), 1726, 1689, 1671 (C=O), 1593 (C=N), 749 (C-Br) (Ek Şekil 52). ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz): 0.87 (t, 3H, CH₃, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.24-1.36 (m, 4H, CH₂), 1.66-1.73 (m, 2H, CH₂), 3.76 (t, 2H, N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.47 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [6.96-7.01 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.89-7.96 (m, 1H)], 8.08 (s, 1H, NH), 8.94 (s, 1H, NH), 10.29 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 53). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.33 (CH₃), 22.13 (CH₂), 28.37 (CH₂), 28.55 (CH₂), 43.44 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.09 (N-CH₂), Ar-C: [117.90, 124.90 (CH), 127.27, 128.18 (2CH), 128.62 (CH), 129.45 (2CH), 130.74 (CH), 132.96 (2CH), 137.23], 145.88 (triazol C-3), 153.86 (triazol C-5), 167.22 (C=O), 171.25 (C=O); (Ek Şekil 54). Elementel Analiz: C₂₂H₂₅BrN₆O₃ Hesaplanan (%): C, 52.70; H, 5.03; N, 16.76 Bulunan (%): C, 52.77; H, 5.15; N, 16.95 EI MS m/z (%) : MA: 501.38 g/mol; 525.10 ([M+Na+1]⁺, 100), 524.10 ([M+Na]⁺, 24), 523.10 ([M+Na-1]⁺, 98), 501.12 ([M]⁺, 16), 304.17 (14) (Ek Şekil 55).
--	---

3.2.15. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(3-bromofenil) semikarbazit (47k)

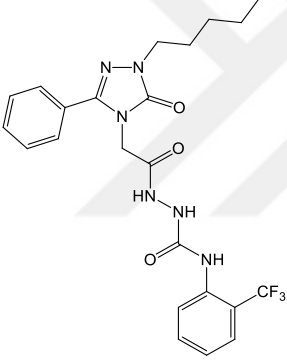
	E.N. : 198-199 °C Verim : 3,85 g, %77 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3291, 3262 (NH), 3085 (aromatik CH), 2928, 2858 (alifatik CH), 1732, 1686, 1670 (C=O), 1591 (C=N), 665 (C-Br) (Ek Şekil 56). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.87 (t, 3H, CH_3, $J = 6.0$ Hz), 1.26-1.34 (m, 4H, CH_2), 1.66-1.73 (m, 2H, CH_2), 3.77 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 4.46 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.15 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 4H), 7.63-7.65 (m, 2H), 7.81-7.83 (m, 1H)], 8.45 (s, 1H, NH), 8.90 (s, 1H, NH), 10.22 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 57). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.31 (CH_3), 22.12 (CH_2), 28.38 (CH_2), 28.54 (CH_2), 43.79 ($\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.11 ($\text{N-CH}_2$), Ar-C: [117.78 (CH), 121.28 (CH), 121.98, 125.03 (CH), 127.12, 128.31 (2CH), 129.46 (2CH), 130.78 (CH), 131.07 (CH), 141.72], 145.94 (triazol C-3), 153.95 (triazol C-5), 167.42 (C=O), 171.09 (C=O) (Ek Şekil 58). Elementel Analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrN}_6\text{O}_3$ Hesaplanan (%): C, 52.70; H, 5.03; N, 16.76 Bulunan (%): C, 52.79; H, 5.09; N, 16.81 EI MS m/z (%): MA: 501.38 g/mol; 525.10 ($[\text{M}+\text{Na}+1]^+$, 100), 524.10 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 24), 523.10 ($[\text{M}+\text{Na}-1]^+$, 98), 501.12 ($[\text{M}]^+$, 29), 304.17 (25) (Ek Şekil 59).
---	---

3.2.16. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(4-bromofenil) semikarbazit (47l)

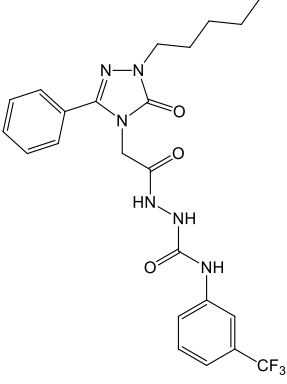
	E.N. : 219-220 °C Verim : 4,00 g, %80 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3314, 3273, 3198 (NH), 3075 (aromatik CH), 2956, 2871 (alifatik CH), 1731, 1687, 1669 (C=O), 1594 (C=N), 697 (C-Br) (Ek Şekil 60). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH_3, $J = 6.0$ Hz), 1.26-1.33 (m, 4H, CH_2), 1.66-1.73 (m, 2H, CH_2), 3.77 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 4.45 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.43-7.55 (m, 7H), 7.63-7.65 (m, 2H)], 8.37 (s, 1H, NH), 8.87 (s, 1H, NH), 10.20 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 61).
---	--

	¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.31 (CH₃), 22.13 (CH₂), 28.39 (CH₂), 28.55 (CH₂), 43.74 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.10 (N-CH₂), Ar-C: [113.97, 120.98 (2CH), 127.14, 128.29 (2CH), 129.46 (2CH), 130.76 (CH), 131.85 (2CH), 139.44], 145.92 (triazol C-3), 153.93 (triazol C-5), 167.39 (C=O), 171.08 (C=O) (Ek Şekil 62). Elementel Analiz: C₂₂H₂₅BrN₆O₃ Hesaplanan (%): C, 52.70; H, 5.03; N, 16.76 Bulunan (%): C, 52.59; H, 4.97; N, 16.75 EI MS m/z(%): MA: 501.38 g/mol; 525.10 ([M+Na+1]⁺, 100), 524.10 ([M+Na]⁺, 24), 503.11 ([M+2]⁺, 25), 501.12 ([M]⁺, 25), 304.17 (35), 272.14 (13) (Ek Şekil 63).
--	--

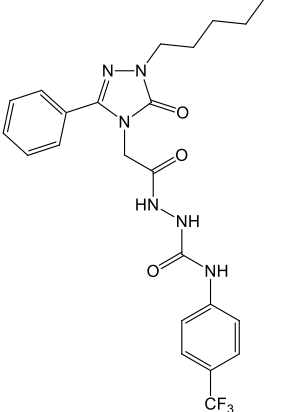
3.2.17. 2-[[5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(2-(triflorometil) fenil) semikarbazit (47m)

	E.N. : 209-210 °C Verim : 3,62 g, %74 FTIR (ν_{max}, cm⁻¹): 3367, 3250 (NH), 3057 (aromatik CH), 2937, 2862 (alifatik CH), 1731, 1693, 1673 (C=O), 1593 (C=N), 1322, 1107 (C-F) (Ek Şekil 64). ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz): 0.87 (t, 3H, CH₃, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.24-1.35 (m, 4H, CH₂), 1.67-1.74 (m, 2H, CH₂), 3.76 (t, 2H, N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.45 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [7.28-7.34 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.62-7.69 (m, 4H), 7.76-7.83 (m, 1H)], 8.07 (s, 1H, NH), 8.86 (s, 1H, NH), 10.29 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 65). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.29 (CH₃), 22.13 (CH₂), 28.38 (CH₂), 28.55 (CH₂), 43.48 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.09 (N-CH₂), Ar-C: [124.35 (C, q, <i>J</i>_{CF} = 271.0 Hz), 124.54 (CH), 126.48 (CH, d, <i>J</i>_{CF} = 5.0 Hz), 127.26, 127.41, 128.18 (2CH), 129.42 (2CH), 130.71 (CH), 133.47 (CH), 136.69], 145.87 (triazol C-3), 153.88 (triazol C-5), 167.11 (C=O), 171.19 (C=O) (Ek Şekil 66). Elementel Analiz: C₂₃H₂₅F₃N₆O₃ Hesaplanan (%): C, 56.32; H, 5.14; N, 17.13 Bulunan (%): C, 56.41; H, 5.20; N, 17.19 EI MS m/z (%): MA: 490.48 g/mol; 513.18 ([M+Na]⁺, 100), 491.20 ([M+H]⁺, 33), 304.17 (8) (Ek Şekil 67).
--	---

3.2.18. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(3-(triflorometil) fenil) semikarbazit (47n)

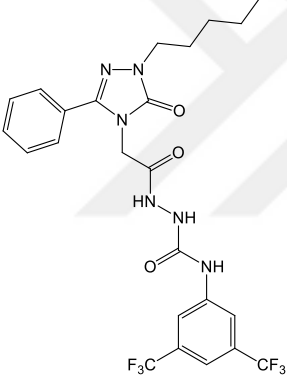
	E.N. : 155-156 °C Verim : 4,26 g, %87 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3270, 3208 (NH), 3065 (aromatik CH), 2934, 2874 (alifatik CH), 1680, 1640 (C=O), 1334, 1119 (C-F) (Ek Şekil 68). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.85 (t, 3H, CH_3, $J = 8.0$ Hz), 1.26-1.33 (m, 4H, CH_2), 1.67-1.74 (m, 2H, CH_2), 3.78 (t, 2H, N-$\underline{\text{CH}_2}$-(CH_2)$_3$-CH_3), 4.48 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.32 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.47-7.56 (m, 4H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.77 (bs, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H)], 8.54 (s, 1H, NH), 9.08 (s, 1H, NH), 10.26 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 69). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.25 (CH_3), 22.10 (CH_2), 28.38 (CH_2), 28.53 (CH_2), 43.86 (N-$\underline{\text{CH}_2}$-(CH_2)$_3$-CH_3), 45.09 (N-CH_2), Ar-C: [115.06 (CH), 118.73 (CH), 122.56 (CH), 124.68 (C, q, $J_{\text{CF}} = 270.0$ Hz), 127.13, 128.33 (2CH), 129.42 (2CH), 129.86 (C, d, $J_{\text{CF}} = 32.0$ Hz), 130.24 (CH), 130.73 (CH), 140.92], 145.94 (triazol C-3), 153.98 (triazol C-5), 167.50 (C=O), 171.13 (C=O) (Ek Şekil 70). Elementel Analiz: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ Hesaplanan (%): C, 56.32; H, 5.14; N, 17.13 Bulunan (%): C, 56.43; H, 5.06; N, 17.21 EI MS m/z (%): MA: 490.48 g/mol; 513.18 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100), 491.20 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 18), 344.21 (13) (Ek Şekil 71).
---	--

3.2.19. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(4-(triflorometil) fenil) semikarbazit (47o)

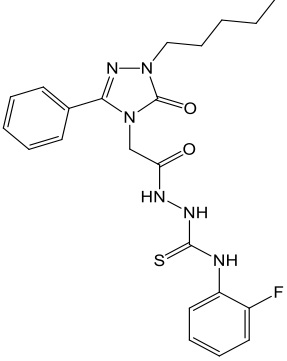
	E.N. : 209-210 °C Verim : 4,60 g, %94 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3272, 3237, 3138 (NH), 2941, 2870 (alifatik CH), 1686 (C=O), 1599 (C=N), 1330, 1109 (C-F) (Ek Şekil 72). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH_3, $J = 6.0$ Hz), 1.27-1.34 (m, 4H, CH_2), 1.67-1.74 (m, 2H, CH_2), 3.78 (t, 2H, N-$\underline{\text{CH}_2}$-(CH_2)$_3$-CH_3, $J = 8.0$ Hz), 4.47 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.50-7.56 (m, 3H), 7.63-7.66 (m, 4H), 7.71 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz)], 8.51 (s, 1H, NH), 9.16 (s, 1H, NH), 10.25 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 73).
---	---

	¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.28 (CH₃), 22.12 (CH₂), 28.39 (CH₂), 28.54 (CH₂), 43.74 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.10 (N-CH₂), Ar-C: [118.68 (2CH), 122.45 (C, d, J_{CF} = 32.0 Hz), 125.01 (C, q, J_{CF} = 269.0 Hz), 126.42 (2CH, d, J_{CF} = 4.0 Hz), 127.14, 128.29 (2CH), 129.46 (2CH), 130.77 (CH), 143.79], 145.92 (triazol C-3), 153.94 (triazol C-5), 167.39 (C=O), 171.06 (C=O) (Ek Şekil 74). Elementel Analiz: C₂₃H₂₅F₃N₆O₃ Hesaplanan (%): C, 56.32; H, 5.14; N, 17.13 Bulunan (%): C, 56.25; H, 4.50; N, 17.57 EI MS m/z (%): MA: 490.48 g/mol; 513.18 ([M+Na]⁺, 100), 491.20 ([M+H]⁺, 12), 304.17 (6) (Ek Şekil 75).
--	---

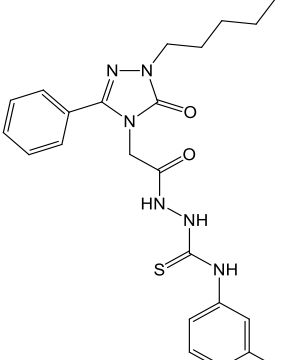
3.2.20. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-(3,5-bis(triflorometil)fenil) semikarbazit (47p)

	E.N. : 228-229 °C Verim : 34,74 g, %85 FTIR (ν_{max}, cm⁻¹): 3314, 3200 (NH), 3065 (aromatik CH), 2935, 2860 (alifatik CH), 1743, 1693, 1671 (C=O), 1582 (C=N), 1386, 1177, 1120 (C-F) (Ek Şekil 76). ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz): 0.84 (t, 3H, CH₃, J = 8.0 Hz), 1.25-1.33 (m, 4H, CH₂), 1.66-1.73 (m, 2H, CH₂), 3.77 (t, 2H, N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃, J = 8.0 Hz), 4.49 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [7.43-7.56 (m, 3H), 7.58-7.66 (m, 3H), 8.26 (s, 2H)], 8.85 (s, 1H, NH), 9.55 (s, 1H, NH), 10.32 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 77). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.24 (CH₃), 22.07 (CH₂), 28.35 (CH₂), 28.50 (CH₂), 43.89 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.07 (N-CH₂), Ar-C: [115.10 (CH), 118.62 (2CH), 123.80 (2C, q, J_{CF} = 271.0 Hz), 127.07, 128.37 (2CH), 129.40 (2CH), 130.74 (CH), 131.08 (2C, J_{CF} = 32.0 Hz), 142.20], 145.98 (triazol C-3), 153.98 (triazol C-5), 167.57 (C=O), 171.07 (C=O) (Ek Şekil 78). Elementel Analiz : C₂₄H₂₄F₆N₆O₃ Hesaplanan (%) : C, 51.61; H, 4.33; N, 15.05 Bulunan (%) : C, 51.74; H, 4.25; N, 15.03 EI MS m/z (%): MA: 558.48 g/mol; 581.17 ([M+Na]⁺, 100), 559.18 ([M+H]⁺, 8) (Ek Şekil 79).
--	---

3.2.21. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(2-florofenil) tiyosemikarbazit (48a)

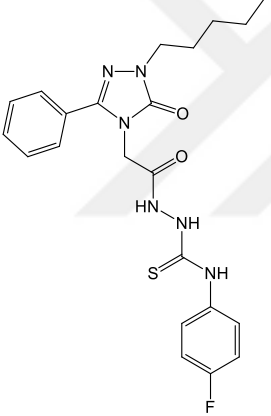
	E.N. : 169-170 °C Verim : 3,69 g, %81 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3289, 3227, 3198 (NH), 3050 (aromatik CH), 2932, 2870 (alifatik CH), 1703, 1676 (C=O), 1606 (C=N), 1336 (C-F), 1237 (C=S) (Ek Şekil 80). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz):) : 0.87 (t, 3H, CH_3, $J = 8.0$ Hz), 1.26-1.33 (m, 4H, CH_2), 1.66-1.73 (m, 2H, CH_2), 3.76 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 4.54 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.19-7.31 (m, 4H), 7.47-7.63 (m, 3H), 7.62 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz)], 9.54 (s, 1H, NH), 9.99 (s, 1H, NH), 10.52 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 81). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.33 (CH_3), 22.12 (CH_2), 28.36 (CH_2), 28.54 (CH_2), 43.69 ($\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.09 ($\text{N-CH}_2$), Ar-C: [116.27 (CH, d, $J_{\text{C-F}} = 20.0$ Hz), 121.71, 124.54 (CH, d, $J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz), 127.18, 128.27 (2CH), 128.86 (CH), 129.45 (2CH), 130.71 (CH), 131.20 (CH)], 145.92 (triazol C-3), 153.91 (triazol C-5), 157.89 (C, d, $J_{\text{C-F}} = 246.0$ Hz), 167.28 (C=O), 182.49 (C=S) (Ek Şekil 82). Elementel Analiz : $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$ Hesaplanan (%) : C, 57.88; H, 5.52; N, 18.41 Bulunan (%) : C, 57.95; H, 5.65; N, 18.43 EI MS m/z (%): MA: 456.54 g/mol; 479.16 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 65), 457.18 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 304.17 (26), 272.14 (37) (Ek Şekil 83).
---	---

3.2.22. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(3-florofenil) tiyosemikarbazit (48b)

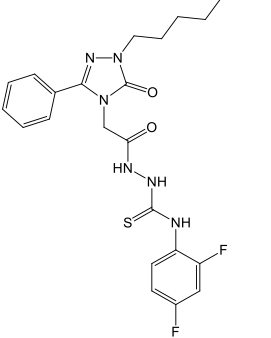
	E.N. : 177-178 °C Verim : 3,42 g, %75 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3286, 3227, 3117 (NH), 3061 (aromatik CH), 2933, 2874 (alifatik CH), 1702, 1674 (C=O), 1614 (C=N), 1227 (C=S) (Ek Şekil 84). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz):) : 0.86 (t, 3H, CH_3, $J = 8.0$ Hz), 1.26-1.34 (m, 4H, CH_2), 1.66-1.73 (m, 2H, CH_2), 3.77 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 4.53 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.02 (s, 1H), 7.30-7.54 (m, 6H), 7.63 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz)], 9.71 (s, 1H, NH), 9.98 (s, 1H, NH), 10.53 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 85).
---	--

	¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.30 (CH₃), 22.11 (CH₂), 28.37 (CH₂), 28.54 (CH₂), 43.93 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.12 (N-CH₂), Ar-C: [112.40 (CH), 119.78 (CH), 121.42 (CH), 127.09, 128.34 (2CH), 129.45 (2CH), 130.09 (CH), 130.75 (CH), 141.17], 145.93 (triazole C-3), 153.97 (triazole C-5), 162.01 (C, d, <i>J</i>_{C-F} = 240.0 Hz), 167.17 (C=O), 181.12 (C=S) (Ek Şekil 86). Elementel Analiz: C₂₂H₂₅FN₆O₂S Hesaplanan (%): C, 57.88; H, 5.52; N, 18.41 Bulunan (%): C, 57.70; H, 5.67; N, 18.72 EI MS m/z (%): MA: 456.54 g/mol; 479.16 ([M+Na]⁺, 63), 457.18 ([M+H]⁺, 100), 304.17 (30), 272.14 (32) (Ek Şekil 87).
--	--

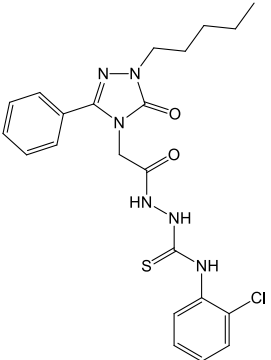
3.2.23. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(4-florofenil) tiyosemikarbazit (48c)

	E.N. : 177-178 °C Verim : 3,42 g, %75 FTIR (ν_{max}, cm⁻¹): 3286, 3227, 3117 (NH), 3061 (aromatik CH), 2933, 2874 (alifatik CH), 1702, 1674 (C=O), 1614 (C=N), 1227 (C=S) (Ek Şekil 88). ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz):): 0.87 (t, 3H, CH₃, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.26-1.34 (m, 4H, CH₂), 1.66-1.73 (m, 2H, CH₂), 3.76 (t, 2H, N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.54 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [7.18-7.23 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 5H), 7.63 (d, 2H, <i>J</i> = 8.00 Hz)], 9.67 (s, 1H, NH), 9.87 (s, 1H, NH), 10.48 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 89). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.32 (CH₃), 22.12 (CH₂), 28.37 (CH₂), 28.54 (CH₂), 43.84 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.11 (N-CH₂), Ar-C: [115.33 (2CH, d, <i>J</i> = 23.0 Hz), 127.14, 128.07 (CH), 128.32 (2CH), 129.47 (2CH), 130.74 (2CH), 135.73 (C, d, <i>J</i>_{C-F} = 3.0 Hz)], 145.96 (triazol C-3), 153.96 (triazol C-5), 160.02 (C, d, <i>J</i>_{C-F} = 244.0 Hz), 167.19 (C=O), 181.26 (C=S) (Ek Şekil 90). Elementel Analiz : C₂₂H₂₅FN₆O₂S Hesaplanan (%) : C, 57.88; H, 5.52; N, 18.41 Bulunan (%) : C, 57.70; H, 5.67; N, 18.72 EI MS m/z (%): MA: 456.54 g/mol; 479.16 ([M+Na]⁺, 63), 457.18 ([M+H]⁺, 100), 304.17 (30), 272.14 (32) (Ek Şekil 91).
--	--

3.2.24. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(2,4-diflorofenil) tiyosemikarbazit (48d)

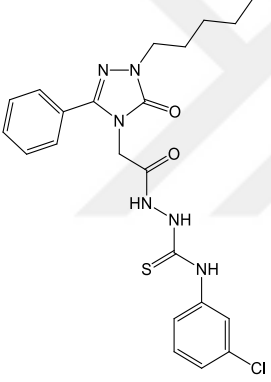
	E.N. : 184-185 °C Verim : 3.60 g, %76 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3278, 3239, 3127 (NH), 3060 (aromatik CH), 2955, 2930 (alifatik CH), 1702, 1673 (C=O), 1615 (C=N), 1233 (C=S) (Ek Şekil 92). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.87 (t, 3H, CH_3, $J = 6.0$ Hz), 1.27-1.35 (m, 4H, CH_2), 1.66-1.73 (m, 2H, CH_2), 3.76 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 4.54 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.08-7.13 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.59-7.63 (m, 2H)], 9.53 (s, 1H, NH), 10.05 (s, 1H, NH), 10.53 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 93). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.31 (CH_3), 22.13 (CH_2), 28.37 (CH_2), 28.55 (CH_2), 43.70 ($\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.10 ($\text{N-CH}_2$), Ar-C: [104.76 (CH, t, $J = 25.0$ Hz), 111.58 (CH, d, $J = 20.0$ Hz), 124.02 (C, d, $J_{\text{C-F}} = 16.0$ Hz), 127.19, 128.27 (2CH), 129.45 (2CH), 130.71 (CH), 132.37(CH)], 145.93 (triazol C-3), 153.92 (triazol C-5), 158.12 (C, d, $J_{\text{CF}} = 249.0$ Hz), 161.10 (C, d, $J_{\text{C-F}} = 249.0$ Hz), 167.28 (C=O), 182.77 (C=S) (Ek Şekil 94). Elementel Analiz : $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ Hesaplanan (%) : C, 55.68; H, 5.10; N, 17.71 Bulunan (%) : C, 55.87; H, 4.73; N, 18.09 EI MS m/z (%): MA: 474.53 g/mol; 497.15 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 81), 475.16 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100) (Ek Şekil 95).
---	---

3.2.25. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(2-klorofenil) tiyosemikarbazit (48e)

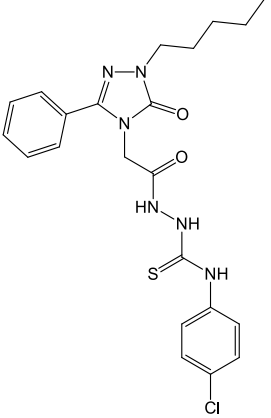
	E.N. : 182-183 °C Verim : 3,26 g, %69 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3263, 3237, 3196 (NH), 3064 (aromatik CH), 2930, 2868 (alifatik CH), 1720, 1677 (C=O), 1591 (C=N), 1198 (C=S), 694 (C-Cl) (Ek Şekil 96). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.87 (t, 3H, CH_3, $J = 8.0$ Hz), 1.26-1.33 (m, 4H, CH_2), 1.68-1.71 (m, 2H, CH_2), 3.75 (t, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 4.55 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.31-7.36 (m, 3H), 7.46-7.53 (m, 4H), 7.60-7.64 (m, 2H)], 9.57 (s, 1H, NH), 9.95 (s, 1H, NH), 10.51 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 97).
---	---

	¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.33 (CH₃), 22.12 (CH₂), 28.37 (CH₂), 28.54 (CH₂), 43.66 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.08 (N-CH₂), Ar-C: [127.19, 127.67 (CH), 128.29 (2CH), 128.83 (CH), 129.43 (2CH), 129.86 (CH), 130.69 (CH), 131.70 (CH), 132.14, 136.99], 145.96 (triazol C-3), 153.89 (triazole C-5), 167.38 (C=O), 182.28 (C=S) (Ek Şekil 99). Elementel Analiz : C₂₂H₂₅ClN₆O₂S Hesaplanan (%) : C, 55.86; H, 5.33; N, 17.77 Bulunan (%) : C, 55.71; H, 5.42; N, 17.85 EI MS m/z (%) : MA: 472.99 g/mol; 496.12 ([M+Na]⁺, 23), 495.13 ([M+Na-1]⁺, 96), 474.15 ([M+H]⁺, 26), 473.15 ([M]⁺, 100), 304.17 (33) (Ek Şekil 100).
--	---

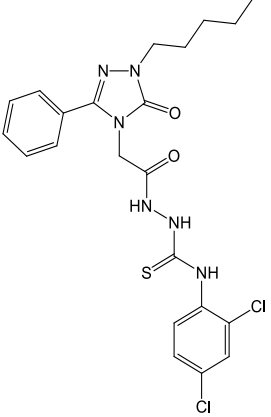
3.2.26. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(3-klorofenil) tiyosemikarbazit (48f)

	E.N. : 175-176 °C Verim : 3,49 g, %74 FTIR (ν_{max}, cm⁻¹): 3286, 3212, 3121 (NH), 3061 (aromatik CH), 2957, 2871 (alifatik CH), 1701, 1672 (C=O), 1595 (C=N), 1219 (C=S), 690 (C-Cl) (Ek Şekil 101). ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH₃, <i>J</i> = 8.0 Hz), 1.26-1.34 (m, 4H, CH₂), 1.66-1.73 (m, 2H, CH₂), 3.77 (t, 2H, N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.54 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [7.25 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.37-7.56 (m, 5H), 7.59-7.64 (m, 3H)], 9.77 (s, 1H, NH), 10.00 (s, 1H, NH), 10.53 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 102). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.31 (CH₃), 22.11 (CH₂), 28.37 (CH₂), 28.54 (CH₂), 43.92 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.12 (N-CH₂), Ar-C: [124.20 (CH), 125.40 (CH), 127.09, 128.08 (CH), 128.34 (2CH), 129.45 (2CH), 130.21 (CH), 130.76 (CH), 132.66, 140.95], 145.94 (triazol C-3), 153.96 (triazol C-5), 167.21 (C=O), 181.08 (C=S) (Ek Şekil 103). Elementel Analiz : C₂₂H₂₅ClN₆O₂S Hesaplanan (%) : C, 55.86; H, 5.33; N, 17.77 Bulunan (%) : C, 55.76; H, 5.43; N, 17.87 EI MS m/z (%) (Spektrum 104): MA: 472.99 g/mol; 496.13 ([M+Na]⁺, 16), 495.13 ([M+Na-1]⁺, 64), 474.15 ([M+H]⁺, 26), 473.15 ([M]⁺, 100), 304.17 (37) (Ek Şekil 104).
--	--

3.2.27. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(4-klorofenil) tiyosemikarbazit (48g)

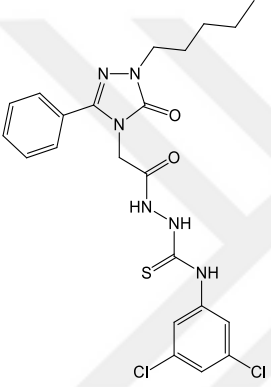
	E.N. : 180-181 °C Verim : 3,50 g, %74 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3289, 3204, 3112 (NH), 3075 (aromatik CH), 2956, 2869 (alifatik CH), 1698, 1675 (C=O), 1599 (C=N), 1227 (C=S), 690 (C-Cl) (Ek Şekil 105). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH_3, $J = 6.0$ Hz), 1.29-1.32 (m, 4H, CH_2), 1.67-1.71 (m, 2H, CH_2), 3.76 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 4.53 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.41-7.64 (m, 9H)], 9.76 (s, 1H, NH), 9.93 (s, 1H, NH), 10.50 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 106). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.31 (CH_3), 22.11 (CH_2), 28.35 (CH_2), 28.52 (CH_2), 43.87 (N-$\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.13 (N-$\text{CH}_2$), Ar-C: [127.04, 128.07 (2CH), 128.32 (2CH), 128.55 (2CH), 129.48 (2CH), 130.79 (CH), 133.46, 138.39], 145.96 (triazol C-3), 153.97 (triazol C-5), 167.15 (C=O), 181.14 (C=S) (Ek Şekil 107). Elementel Analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$ Hesaplanan (%): C, 55.86; H, 5.33; N, 17.77 Hesaplanan (%): C, 55.79; H, 5.56; N, 17.69 EI MS m/z (%): MA: 472.99 g/mol; 473.15 ($[\text{M}]^+$, 100), 304.17 (46), 274.27 (61) (Ek Şekil 108).
---	---

3.2.28. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(2,4-diklorofenil) tiyosemikarbazit (48h)

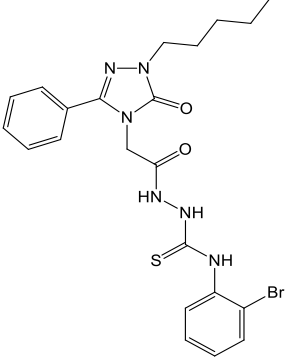
	E.N. : 178-179 °C Verim : 3.35 g, %71 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3253, 3188, 3122 (NH), 3055 (aromatik CH), 2955, 2931 (alifatik CH), 1694, 1670 (C=O), 1602 (C=N), 1212 (C=S), 694 (C-Cl) (Ek Şekil 109). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.87 (t, 3H, CH_3, $J = 6.0$ Hz), 1.27-1.33 (m, 4H, CH_2), 1.68-1.71 (m, 2H, CH_2), 3.76 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 4.56 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.35-7.71 (m, 8H)], 9.62 (s, 1H, NH), 10.06 (s, 1H, NH), 10.55 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 110). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.33 (CH_3), 22.14 (CH_2), 28.38 (CH_2), 28.55 (CH_2), 43.69 (N-$\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.10 (N-$\text{CH}_2$), Ar-C: [127.19, 127.89 (CH), 128.07 (CH),
---	--

	128.29 (2CH), 129.44 (2CH), 130.71 (CH), 132.27, 132.96 (CH), 133.32, 136.31], 145.96 (triazol C-3), 153.89 (triazol C-5), 167.34 (C=O), 182.35 (C=S) (Ek Şekil 111). Elementel Analiz: C₂₂H₂₄Cl₂N₆O₂S Hesaplanan (%): C, 52.07; H, 4.77; N, 16.56 Hesaplanan (%): C, 52.15; H, 4.85; N, 16.53 EI MS m/z (%): MA: 507.44 g/mol; 507.11 ([M]⁺, 100), 304.17 (28), 272.13 (41) (Ek Şekil 112).
--	---

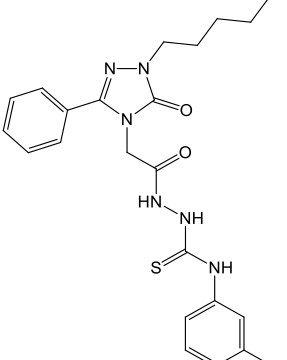
3.2.29. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(3,5-diklorofenil) tiyosemikarbazit (48i)

	E.N. : 200-201 °C Verim : 3,95 g, %78 FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3311, 3283, 3208 (NH), 3095 (aromatik CH), 2935, 2861 (alifatik CH), 1687, 1668 (C=O), 1591 (C=N), 1206 (C=S), 690 (C-Cl) (Ek Şekil 113). ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz): 0.85 (t, 3H, CH₃, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.26-1.33 (m, 4H, CH₂), 1.66-1.73 (m, 2H, CH₂), 3.77 (t, 2H, N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.54 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [7.42 (s, 1H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.62-7.72 (m, 4H)], 9.75 (s, 1H, NH), 10.17 (s, 1H, NH), 10.59 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 114). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.31 (CH₃), 22.11 (CH₂), 28.37 (CH₂), 28.54 (CH₂), 43.98 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.14 (N-CH₂), Ar-C: [123.33 (CH), 127.04, 128.09 (2CH), 128.36 (2CH), 129.45 (2CH), 130.78 (CH), 133.68, 141.87], 145.96 (triazol C-3), 153.97 (triazol C-5), 167.20 (C=O), 180.74 (C=S) (Ek Şekil 115). Elementel Analiz : C₂₂H₂₄Cl₂N₆O₂S Hesaplanan (%) : C, 52.07; H, 4.77; N, 16.56 Bulunan (%) : C, 52.01; H, 4.70; N, 16.60 EI MS m/z (%): MA: 507.44 g/mol; 529.09 ([M+Na-1]⁺, 71), 508.11 ([M+H]⁺, 27), 507.11 ([M]⁺, 100), 304.17 (34) (Ek Şekil 116).
--	--

3.2.30. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(2-bromofenil) tiyosemikarbazit (48j)

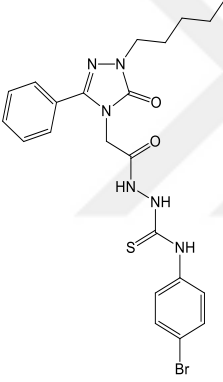
	E.N. : 191-192 °C Verim : 3,10 g, %60 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3265, 3245, 3198 (NH), 3066 (aromatik CH), 2965, 2868 (alifatik CH), 1721, 1678 (C=O), 1199 (C=S), 696 (C-Br) (Ek Şekil 117). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.87 (t, 3H, CH_3, $J = 6.0$ Hz), 1.27-1.35 (m, 4H, CH_2), 1.66-1.73 (m, 2H, CH_2), 3.76 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 4.56 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.22-7.26 (t, 1H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.60-7.69 (m, 3H)], 9.57 (s, 1H, NH), 9.93 (s, 1H, NH), 10.51 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 118). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.34 (CH_3), 22.13 (CH_2), 28.37 (CH_2), 28.55 (CH_2), 43.65 ($\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.09 ($\text{N-CH}_2$), Ar-C: [123.04, 127.21, 128.11 (CH), 128.31 (2CH), 129.06 (CH), 129.45 (2CH), 130.69 (CH), 131.70 (CH), 132.98 (CH), 138.47], 145.98 (triazol C-3), 153.89 (triazol C-5), 167.37 (C=O), 182.12 (C=S) (Ek Şekil 120). Elementel Analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrN}_6\text{O}_2\text{S}$ Hesaplanan (%): C, 51.07; H, 4.87; N, 16.24 Bulunan (%): C, 51.28; H, 4.64; N, 16.27 EI MS m/z (%): MA: 517.44 g/mol; 541.07 ($[\text{M}+\text{Na}+1]^+$, 80), 519.09 ($[\text{M}+2]^+$, 100), 518.09 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 22), 517.09 ($[\text{M}]^+$, 92), 304.17 (40) (Ek Şekil 121).
---	--

3.2.31. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(3-bromofenil) tiyosemikarbazit (48k)

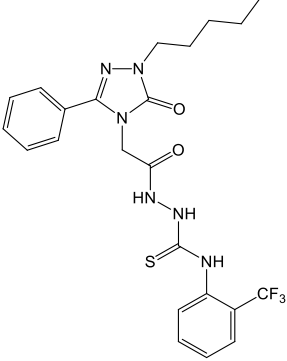
	E.N. : 191-192 °C Verim : 3,10 g, %60 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3265, 3245, 3198 (NH), 3066 (aromatik CH), 2965, 2868 (alifatik CH), 1721, 1678 (C=O), 1199 (C=S), 696 (C-Br) (Ek Şekil 122). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH_3, $J = 8.0$ Hz), 1.26-1.34 (m, 4H, CH_2), 1.66-1.73 (m, 2H, CH_2), 3.77 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 4.55 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.31-7.39 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 4H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.74 (bs, 1H)], 9.72 (s, 1H, NH), 10.01 (s, 1H, NH), 10.54 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 123).
---	---

	¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.32 (CH₃), 22.13 (CH₂), 28.38 (CH₂), 28.54 (CH₂), 43.93 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.13 (N-CH₂), Ar-C: [121.00, 124.70 (CH), 127.08, 128.09 (CH), 128.34 (2CH), 129.37 (CH), 129.46 (2CH), 130.53 (CH), 130.77 (CH), 141.07], 145.96 (triazole C-3), 153.97 (triazole C-5), 167.22 (C=O), 180.91 (C=S) (Ek Şekil 124). Elementel Analiz: C₂₂H₂₅BrN₆O₂S Hesaplanan (%): C, 51.07; H, 4.87; N, 16.24 Bulunan (%): C, 51.28; H, 4.64; N, 16.27 EI MS m/z (%): MA: 517.44 g/mol; 541.07 ([M+Na+1]⁺, 80), 519.09 ([M+2]⁺, 100), 518.09 ([M+H]⁺, 22), 517.09 ([M]⁺, 92), 304.17 (40) (Ek Şekil 125).
--	--

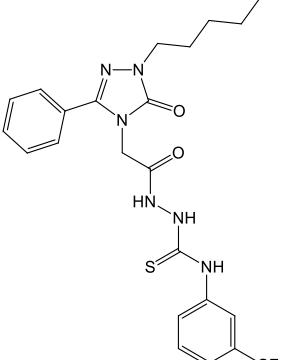
3.2.32. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(4-bromofenil) tiyosemikarbazit (48l)

	E.N. : 191-192 °C Verim : 3,10 g, %60 FTIR (ν_{max}, cm⁻¹) : 3265, 3245, 3198 (NH), 3066 (aromatik CH), 2965, 2868 (alifatik CH), 1721, 1678 (C=O), 1199 (C=S), 696 (C-Br) (Ek Şekil 126). ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz): 0.87 (t, 3H, CH₃, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.23-1.36 (m, 4H, CH₂), 1.67-1.72 (m, 2H, CH₂), 3.77 (t, 2H, N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃, <i>J</i> = 8.00 Hz), 4.53 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [7.44 (d, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.49-7.56 (m, 5H), 7.63 (d, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz)], 9.76 (s, 1H, NH), 9.94 (s, 1H, NH), 10.50 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 127). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.32 (CH₃), 22.12 (CH₂), 28.37 (CH₂), 28.53 (CH₂), 43.88 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.11 (N-CH₂), Ar-C: [121.52, 127.09, 128.07 (2CH), 128.32 (2CH), 129.47 (2CH), 130.76 (CH), 131.46 (2CH), 138.85], 145.94 (triazol C-3), 153.95 (triazol C-5), 167.11 (C=O), 183.13 (C=S) (Ek Şekil 128). Elementel Analiz: C₂₂H₂₅BrN₆O₂S Hesaplanan (%): C, 51.07; H, 4.87; N, 16.24 Bulunan (%): C, 51.28; H, 4.64; N, 16.27 EI MS m/z (%): MA: 517.44 g/mol; 541.07 ([M+Na+1]⁺, 80), 519.09 ([M+2]⁺, 100), 518.09 ([M+H]⁺, 22), 517.09 ([M]⁺, 92), 304.17 (40) (Ek Şekil 129).
--	---

3.2.33. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(2-triflorometil)fenil) tiyosemikarbazit (48m)

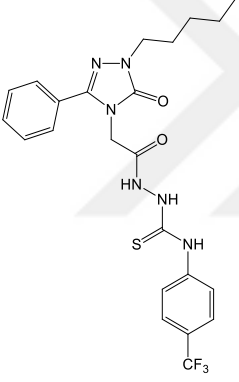
	E.N. : 179-180 °C Verim : 3,64 g, %72 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3325, 3233 (NH), 3072 (aromatik CH), 2952, 2869 (alifatik CH), 1727, 1677 (C=O), 1588 (C=N), 1316, 1105 (C-F), 1197 (C=S) (Ek Şekil 130). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.87 (t, 3H, CH_3, $J = 6.0$ Hz), 1.30-1.33 (m, 4H, CH_2), 1.67-1.72 (m, 2H, CH_2), 3.75 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 4.53 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.34 (bs, 1H), 7.46-7.54 (m, 4H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.69-7.76 (m, 2H)], 9.55 (s, 1H, NH), 9.97 (s, 1H, NH), 10.50 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 131). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.31 (CH_3), 22.12 (CH_2), 28.36 (CH_2), 28.54 (CH_2), 43.75 ($\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.07 ($\text{N-CH}_2$), Ar-C: [115.07 (CH), 123.84 (C, q, $J_{\text{CF}} = 273.0$ Hz), 126.70 (CH, d, $J_{\text{CF}} = 5.0$ Hz), 127.17, 127.41, 128.05 (CH), 128.29 (2CH), 129.41 (2CH), 130.69 (CH), 133.14 (CH), 137.93], 145.93 (triazol C-3), 153.89 (triazol C-5), 166.44 (C=O), 183.11 (C=S) (Ek Şekil 132). Elementel Analiz : $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ Hesaplanan (%) : C, 54.54; H, 4.97; N, 16.59 Bulunan (%) : C, 54.45; H, 4.96; N, 16.63 EI MS m/z (%): MA: 506.54 g/mol; 529.15 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 62), 507.17 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 304.17 (17) (Ek Şekil 133).
---	--

3.2.34. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(3-triflorometil)fenil) tiyosemikarbazit (48n)

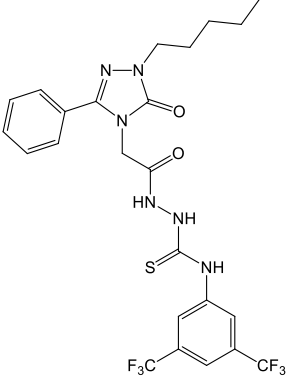
	E.N. : 153-154 °C Verim : 3,79 g, %75 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3284, 3235, 3138 (NH), 3068 (aromatik CH), 2958, 2860 (alifatik CH), 1673 (C=O), 1610 (C=N), 1329, 1126 (C-F), 1225 (C=S) (Ek Şekil 134). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.85 (t, 3H, CH_3, $J = 6.0$ Hz), 1.25-1.31 (m, 4H, CH_2), 1.66-1.73 (m, 2H, CH_2), 3.77 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 4.56 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.47-7.55 (m, 4H), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.88 (s, 2H)], 9.84 (s, 1H, NH), 10.09 (s, 1H, NH), 10.58 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 135).
---	---

	^{13}C-NMR (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.26 (CH₃), 22.10 (CH₂), 28.37 (CH₂), 28.52 (CH₂), 44.00 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.10 (N-CH₂), Ar-C: [121.95 (CH), 124.53 (C, q, $J_{\text{CF}} = 271.0$ Hz), 127.08, 127.34, 128.08 (CH), 128.35 (2CH), 129.43 (3CH), 129.72 (CH), 130.72 (CH), 140.29], 145.95 (triazol C-3), 153.99 (triazol C-5), 167.23 (C=O), 181.10 (C=S) (Ek Şekil 136). Elementel Analiz : C₂₃H₂₅F₃N₆O₂S Hesaplanan (%) : C, 54.54; H, 4.97; N, 16.59 Bulunan (%) : C, 54.62; H, 4.91; N, 16.65 EI MS m/z (%) : MA: 506.54 g/mol; 529.15 ([M+Na]⁺, 100), 507.17 ([M+H]⁺, 30), 344.21 (60) (Ek Şekil 137).
--	---

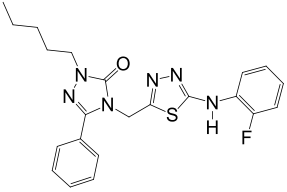
3.2.35. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(4-triflorometil)fenil) tiyosemikarbazit (48o)

	E.N. : 179-180 °C Verim : 4,09 g, %81 FTIR (ν_{max}, cm⁻¹): 3281, 3237, 3108 (NH), 3065 (aromatik CH), 2963, 2875 (alifatik CH), 1670 (C=O), 1616 (C=N), 1321, 1123 (C-F), 1216 (C=S) (Ek Şekil 138). ^1H-NMR (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.85 (t, 3H, CH₃, $J = 6.0$ Hz), 1.25-1.33 (m, 4H, CH₂), 1.65-1.72 (m, 2H, CH₂), 3.77 (t, 2H, N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃, $J = 8.0$ Hz), 4.55 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [7.48-7.56 (m, 3H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.72-7.79 (m, 4H)], 9.81 (s, 1H, NH), 10.09 (s, 1H, NH), 10.57 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 139). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.27 (CH₃), 22.11 (CH₂), 28.37 (CH₂), 28.53 (CH₂), 43.96 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.12 (N-CH₂), Ar-C: [124.68 (C, q, $J_{\text{CF}} = 270.0$ Hz), 125.69 (2CH), 127.08, 127.29, 128.06 (2CH), 128.33 (2CH), 129.46 (2CH), 130.75 (CH), 143.75], 145.93 (triazol C-3), 153.97 (triazol C-5), 167.22 (C=O), 180.99 (C=S) (Ek Şekil 140). Elementel Analiz: C₂₃H₂₅F₃N₆O₂S Hesaplanan (%) : C, 54.54; H, 4.97; N, 16.59 Bulunan (%) : C, 54.62; H, 4.99; N, 16.66 EI MS m/z (%) : MA: 506.54 g/mol; 529.16 ([M+Na]⁺, 100), 507.18 ([M+H]⁺, 94), 304.17 (22) (Ek Şekil 141).
--	---

3.2.36. 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)asetil]-4-(3,5-bis(triflorometil)fenil) tiyosemikarbazit (48p)

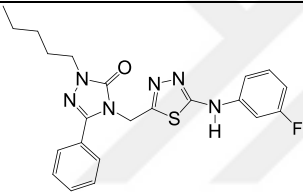
	E.N. : 176-177 °C Verim : 4,30 g, %75 FTIR (ν_{max}, cm^{-1}): 3288, 3108 (NH), 2962, 2876 (alifatik CH), 1672 (C=O), 1599 (C=N), 1379, 1127 (C-F) (Ek Şekil 142). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.84 (t, 3H, CH_3, $J = 6.0$ Hz), 1.27-1.30 (m, 4H, CH_2), 1.67-1.72 (m, 2H, CH_2), 3.77 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 4.57 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.46-7.55 (m, 3H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.41 (s, 2H)], 10.05 (s, 1H, NH), 10.34 (s, 1H, NH), 10.67 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 143). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.22 (CH_3), 22.07 (CH_2), 28.34 (CH_2), 28.48 (CH_2), 44.14 ($\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.09 ($\text{N-CH}_2$), Ar-C: [118.31 (CH), 123.67 (2C, q, $J_{\text{CF}} = 271.0$ Hz), 124.74 (2CH), 127.01, 128.39 (2CH), 129.40 (2CH), 130.36 (2C, d, $J_{\text{CF}} = 23.0$ Hz) 130.72 (CH), 141.47], 145.97 (triazol C-3), 154.01 (triazol C-5), 167.22 (C=O), 180.93 (C=S) (Ek Şekil 144). Elementel Analiz : $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ Hesaplanan (%) : C, 50.17; H, 4.21; N, 14.63 Bulunan (%) : C, 50.24; H, 4.16; N, 14.72 EI MS m/z (%): MA: 574.54 g/mol; 597.14 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 87), 575.16 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100) (Ek Şekil 145).
---	--

3.2.37. 4-({5-[(2-Florofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113a)

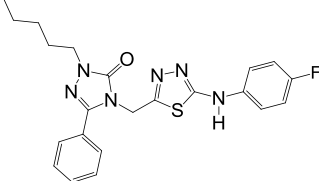
	E.N. : 152-153 °C Verim : 3.90 g, %89 FTIR (ν_{max}, cm^{-1}): 3241 (NH), 1676 (C=O), 1618 (C=N) (Ek Şekil 146). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH_3, $J = 8.0$ Hz), 1.26-1.34 (m, 4H, 2CH_2), 1.69-1.74 (m, 2H, CH_2), 3.78 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 6.0$ Hz), 5.20 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.02-7.08 (m, 1H), 7.17-7.29 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 3H), 7.71-7.73 (m, 2H), 8.31(t, 1H, $J=8.0$ Hz)], 10.20 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 147).
---	---

	¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.32 (CH₃), 22.08 (CH₂), 28.31 (CH₂), 28.53 (CH₂), 41.19 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.13 (N-CH₂), Ar-C: [115.70 (d, CH, <i>J</i>_{C-F} = 18.0 Hz), 120.99 (CH), 123.59 (d, CH, <i>J</i>_{C-F} = 8.0 Hz), 125.21 (d, CH, <i>J</i>_{C-F} = 4.0 Hz), 126.86, 128.32 (2CH), 128.69 (d, C, <i>J</i>_{C-F} = 11.0 Hz), 129.54 (2CH), 130.98 (CH)], 145.24 (triazol C-5), 152.27 (d, C, <i>J</i>_{C-F} = 242.0 Hz), 153.57 (tiyadiazol C-5), 155.82 (C=O), 165.98 (tiyadiazol C-2) (Ek Şekil 148). Elementel Analiz : C₂₂H₂₃FN₆OS Hesaplanan (%) : C, 60.26; H, 5.29; N, 19.16 Bulunan (%) : C, 60.08; H, 5.21; N, 19.02. EI MS m/z (%) : MA: 438.52 g/mol; 492.85 (100), 460.86 ([M+Na-1]⁺, 67), 439.09 ([M+H]⁺, 89) (Ek Şekil 149).
--	--

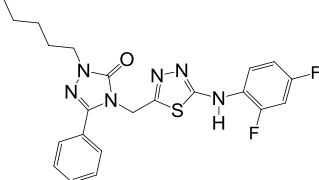
3.2.38. 4-({5-[(3-Florofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113b)

	E.N. : 172-173 °C Verim : 3.81 g, %87 FTIR (ν_{max}, cm⁻¹): 3264 (NH), 1675 (C=O), 1618 (C=N) (Ek Şekil 150). ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz): 0.87 (t, 3H, CH₃, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.26-1.35 (m, 4H, 2CH₂), 1.67-1.74 (m, 2H, CH₂), 3.79 (t, 2H, N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃, <i>J</i> = 6.0 Hz), 5.21 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [6.80-6.84 (m, 1H), 7.22-7.39 (m, 2H), 7.53-7.73 (m, 6H)], 10.62 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 151). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.32 (CH₃), 22.08 (CH₂), 28.30 (CH₂), 28.53 (CH₂), 41.20 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.13 (N-CH₂), Ar-C: [104.78 (d, CH, <i>J</i>_{C-F} = 27.0 Hz), 108.76 (d, CH, <i>J</i>_{C-F} = 21.0 Hz), 113.76 (CH), 126.85, 128.32 (2CH), 129.56 (2CH), 130.99 (CH), 131.14 (d, CH, <i>J</i>_{C-F} = 9.0 Hz), 142.39 (d, C, <i>J</i>_{C-F} = 11.0 Hz)], 145.22 (triazol C-5), 153.58 (tiyadiazol C-5), 155.21 (C=O), 162.96 (d, C, <i>J</i>_{C-F} = 240.0 Hz), 165.55 (tiyadiazol C-2) (Ek Şekil 152). Elementel Analiz : C₂₂H₂₃FN₆OS Hesaplanan (%) : C, 60.26; H, 5.29; N, 19.16 Bulunan (%) : C, 60.33; H, 5.35; N, 19.25 EI MS m/z (%) : MA: 438.52 g/mol; 492.92 (100), 461.00 ([M+Na]⁺, 84), 438.95 ([M]⁺, 84) (Ek Şekil 153).
--	---

3.2.39. 4-({5-[(4-Florofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113c)

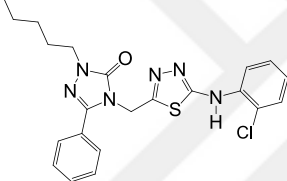
	E.N. : 141-142 °C Verim : 3.94 g, %90 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3268 (NH), 1672 (C=O), 1622 (C=N) (Ek Şekil 154). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH_3, $J = 8.0$ Hz), 1.26-1.34 (m, 4H, 2CH_2), 1.67-1.74 (m, 2H, CH_2), 3.78 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 6.0$ Hz), 5.19 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.16-7.20 (m, 2H), 7.54-7.73 (m, 7H)], 10.40 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 155). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.32 (CH_3), 22.07 (CH_2), 28.29 (CH_2), 28.53 (CH_2), 41.22 (N-$\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.13 (N-$\text{CH}_2$), Ar-C: [116.10 (d, 2CH, $J_{\text{C-F}} = 22.0$ Hz), 119.63 (d, 2CH, $J_{\text{C-F}} = 8.0$ Hz), 126.86, 128.32 (2CH), 129.54 (2CH), 130.97 (CH), 137.34], 145.21 (triazol C-5), 153.57 (tiyadiazol C-5), 154.54 (C=O), 157.75 (d, C, $J_{\text{C-F}} = 237.0$ Hz), 166.01 (tiyadiazol C-2) (Ek Şekil 156). Elementel Analiz : $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{OS}$ Hesaplanan (%) : C, 60.26; H, 5.29; N, 19.16 Bulunan (%) : C, 50.24; H, 4.16; N, 14.72 EI MS m/z (%): MA: 438.52 g/mol; 492.99 (100), 460.72 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 60), 438.95 ($[\text{M}]^+$, 51) (Ek Şekil 157).
---	--

3.2.40. 4-({5-[(2,4-Diflorofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113d)

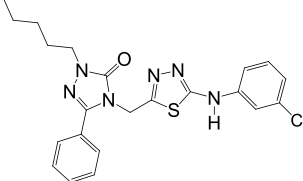
	E.N. : 174-175 °C Verim : 4.24 g, %93 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3268 (NH), 1677 (C=O), 1608 (C=N) (Ek Şekil 158). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH_3, $J = 8.0$ Hz), 1.26-1.34 (m, 4H, 2CH_2), 1.67-1.74 (m, 2H, CH_2), 3.78 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 5.19 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.08-7.13 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 3H), 7.71-7.73 (m, 2H), 8.26-8.32 (m, 1H)], 10.16 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 159). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.31 (CH_3), 22.07 (CH_2), 28.30 (CH_2), 28.53 (CH_2), 41.20 (N-$\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.13 (N-$\text{CH}_2$), Ar-C: [116.10 (d, 2CH, $J_{\text{C-F}} = 22.0$ Hz), 119.63 (d, 2CH, $J_{\text{C-F}} = 8.0$ Hz), 126.86, 128.32 (2CH), 129.54 (2CH), 130.97 (CH), 137.34], 145.21 (triazol C-5), 153.57 (tiyadiazol C-5), 154.54 (C=O), 157.75 (d, C, $J_{\text{C-F}} = 237.0$ Hz), 166.01 (tiyadiazol C-2) (Ek Şekil 160).
---	--

	(CH₂)₃-CH₃), 45.12 (N-CH₂), Ar-C: [104.56 (q, CH, J_{C-F} = 23.0 Hz), 111.68 (dd, CH, J_{C-F} = 4.0 Hz), 122.20 (d, CH, J_{C-F} = 7.0 Hz), 128.45 (d, C, J_{C-F} = 10.0 Hz), 126.84, 128.31 (2CH), 129.53 (2CH), 130.96 (CH)], 145.22 (triazol C-5), 152.38 (dd, C-F, J_{C-F} = 245.0 Hz), 153.57 (tiyadiazol C-5), 155.75 (C=O), 157.42 (dd, C-F, J_{C-F} = 241.0 Hz), 166.20 (tiyadiazol C-2) (Ek Şekil 160). Elementel Analiz : C₂₂H₂₂F₂N₆OS Hesaplanan (%) : C, 57.88; H, 4.86; N, 18.41 Bulunan (%) : C, 57.74; H, 4.97; N, 18.33 EI MS m/z (%): MA: 456.51 g/mol; 510.84 (100), 479.06 ([M+Na]⁺, 63), 457.15 ([M+1]⁺, 84) (Ek Şekil 161).
--	--

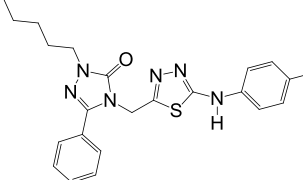
3.2.41. 4-({5-[(2-klorofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113e)

	E.N. : 172-173 °C Verim : 3.77 g, %83 FTIR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3246 (NH), 1691 (C=O), 1592 (C=N) (Ek Şekil 162). ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz): 0.85 (t, 3H, CH₃, J = 8.0 Hz), 1.23-1.34 (m, 4H, 2CH₂), 1.66-1.73 (m, 2H, CH₂), 3.78 (t, 2H, N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃, J = 8.0 Hz), 5.19 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [7.07-7.11 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 4H), 7.71-7.73 (m, 2H), 8.23 (d, 1H, J = 8.0 Hz)], 9.86 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 163). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.32 (CH₃), 22.08 (CH₂), 28.31 (CH₂), 28.54 (CH₂), 41.22 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.13 (N-CH₂), Ar-C: [122.32 (CH), 123.37, 124.80(CH), 126.85, 128.32 (3CH), 129.53 (2CH), 130.14 (CH), 130.97 (CH), 137.37], 145.22 (triazol C-5), 153.57 (tiyadiazol C-5), 156.10 (C=O), 167.58 (tiyadiazol C-2) (Ek Şekil 164). Elementel Analiz : C₂₂H₂₃ClN₆OS Hesaplanan (%) : C, 58.08; H, 5.10; N, 18.47 Bulunan (%) : C, 58.21; H, 5.00; N, 18.40 EI MS m/z (%): MA: 454.98 g/mol; 477.17 ([M+Na]⁺, 75), 454.77 ([M]⁺, 100) (Ek Şekil 165).
--	--

3.2.42. 4-({5-[(3-Klorofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113f)

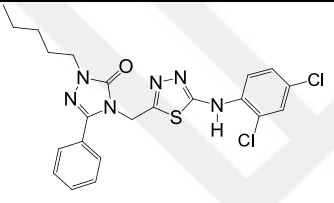
	E.N. : 167-168 °C Verim : 3.50 g, %77 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3263 (NH), 1698 (C=O), 1597 (C=N) (Ek Şekil 166). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH_3, $J = 6.0$ Hz), 1.26-1.34 (m, 4H, 2CH_2), 1.67-1.74 (m, 2H, CH_2), 3.78 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 6.0$ Hz), 5.22 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.04 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.55-7.56 (m, 3H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.89 (s, 1H)], 10.61 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 167). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.32 (CH_3), 22.09 (CH_2), 28.32 (CH_2), 28.54 (CH_2), 41.21 ($\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.14 ($\text{N-CH}_2$), Ar-C: [116.36 (CH), 117.27 (CH), 122.00 (CH), 126.86, 128.32 (2CH), 129.55 (2CH), 130.97 (CH), 131.14 (CH), 133.96, 142.08], 145.22 (triazol C-5), 153.58 (tiyadiazol C-5), 155.28 (C=O), 165.51 (tiyadiazol C-2) (Ek Şekil 168). Elementel Analiz : $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{OS}$ Hesaplanan (%) : C, 58.08; H, 5.10; N, 18.47 Bulunan (%) : C, 58.01; H, 5.22; N, 18.31 EI MS m/z (%): MA: 454.98 g/mol; 509.09 (78), 476.96 ($[\text{M}+\text{Na}-1]^+$, 73), 454.77 ($[\text{M}]^+$, 100) (Ek Şekil 169).
---	---

3.2.43. 4-({5-[(4-Klorofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113g)

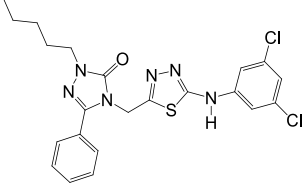
	E.N. : 181-182 °C Verim : 3.85 g, %85 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3264 (NH), 1670 (C=O), 1595 (C=N) (Ek Şekil 170). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH_3, $J = 6.0$ Hz), 1.29-1.32 (m, 4H, 2CH_2), 1.68-1.72 (m, 2H, CH_2), 3.78 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 5.20 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.37-7.39 (m, 2H), 7.54-7.73 (m, 7H)], 10.40 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 171). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.32 (CH_3), 22.08 (CH_2), 28.30 (CH_2), 28.53 (CH_2), 41.21 ($\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.13 ($\text{N-CH}_2$), Ar-C: [119.43 (2CH),
---	---

	125.88, 126.85, 128.32 (2CH), 129.38 (2CH), 129.55 (2CH), 130.98 (CH), 139.71], 145.21 (triazol C-5), 153.57 (tiyadiazol C-5), 154.97 (C=O), 165.61 (tiyadiazol C-2) (Ek Şekil 172). Elementel Analiz : C₂₂H₂₃ClN₆OS Hesaplanan (%) : C, 58.08; H, 5.10; N, 18.47 Bulunan (%) : C, 58.19; H, 4.87; N, 18.53 EI MS m/z (%) : MA: 454.98 g/mol; 508.74 (100), 476.96 ([M+Na-1]⁺, 85), 455.05 ([M]⁺, 62) (Ek Şekil 173).
--	---

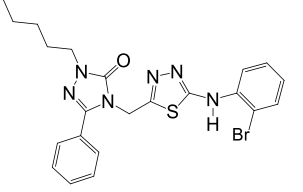
3.2.44. 4-({5-[(2,4-Diklorofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113h)

	E.N. : 172-173 °C Verim : 3.71 g, %76 FTIR (ν_{max}, cm⁻¹): 3245 (NH), 1677 (C=O), 1592 (C=N) (Ek Şekil 174). ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH₃, J = 8.0 Hz), 1.29 (bs, 4H, 2CH₂), 1.69-1.71 (m, 2H, CH₂), 3.79 (t, 2H, N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃, J = 8.0 Hz), 5.21 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [7.42-7.72 (m, 7H), 8.35 (m, 1H)], 9.97 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 175). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.32 (CH₃), 22.09 (CH₂), 28.31 (CH₂), 28.55 (CH₂), 41.20 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.14 (N-CH₂), Ar-C: [122.79 (CH), 123.62, 126.83, 127.17, 128.32 (3CH), 129.41 (CH), 129.54 (2CH), 130.98 (CH), 136.48], 145.23 (triazolC-5), 153.57 (tiyadiazolC-5), 156.62 (C=O), 166.06 (tiyadiazolC-2) (Ek Şekil 176). Elementel Analiz : C₂₂H₂₂Cl₂N₆OS Hesaplanan (%) : C, 53.99; H, 4.53; N, 17.17 Bulunan (%) : C, 53.87; H, 4.66; N, 17.33 EI MS m/z (%) : MA: 489.42 g/mol; 512.87 ([M+Na]⁺, 55), 490.82 ([M+1]⁺, 97), 489.14 ([M]⁺, 100) (Ek Şekil 177).
--	--

3.2.45. 4-({5-[(3,5-Diklorofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113i)

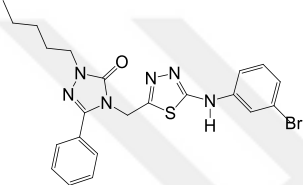
	E.N. : 181-182 °C Verim : 4.25g, %87 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3245 (NH), 1671 (C=O), 1590 (C=N) (Ek Şekil 178). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): .86 (t, 3H, CH_3, J = 8.0 Hz), 1.26-1.34 (m, 4H, 2CH_2), 1.67-1.74 (m, 2H, CH_2), 3.78 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, J = 6.0 Hz), 5.22 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.19-7.20 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 3H), 7.65-7.73 (m, 4H)], 10.79 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 179). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.33 (CH_3), 22.09 (CH_2), 28.31 (CH_2), 28.53 (CH_2), 41.19 ($\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.14 ($\text{N-CH}_2$), Ar-C: [116.01 (2CH), 121.42 (CH), 126.83, 128.32 (2CH), 129.57 (2CH), 130.99 (CH), 142.78], 145.22 (triazol C-5), 153.58 (tiyadiazol C-5), 155.92 (C=O), 165.23 (tiyadiazol C-2) (Ek Şekil 180). Elementel Analiz : $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{OS}$ Hesaplanan (%) : C, 53.99; H, 4.53; N, 17.17 Bulunan (%) : C, 53.92; H, 4.43; N, 17.26 EI MS m/z (%): MA: 489.42 g/mol; 512.59 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 43), 490.82 ($[\text{M}+1]^+$, 75), 489.07 ($[\text{M}]^+$, 100) (Ek Şekil 181).
---	--

3.2.46. 4-({5-[(2-Bromofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113j)

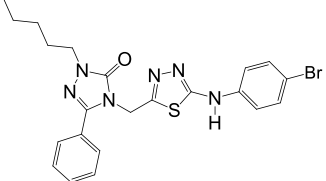
	E.N. : 113-114 °C Verim : 3.74 g, %75 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3250 (NH), 1686 (C=O), 1589 (C=N) (Ek Şekil 182). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.85 (t, 3H, CH_3, J = 8.0 Hz), 1.25-1.32 (m, 4H, 2CH_2), 1.68-1.74 (m, 2H, CH_2), 3.78 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, J = 8.0 Hz), 5.18 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.03-7.07 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 3H), 7.65-7.74 (m, 3H), 8.05-8.06 (m, 1H)], 9.73 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 183). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.33 (CH_3), 22.09 (CH_2), 28.31 (CH_2), 28.55 (CH_2), 41.27 ($\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.13 ($\text{N-CH}_2$), Ar-C: [115.02, 123.64 (CH), 125.88 (CH), 126.86, 128.33 (2CH), 128.94 (CH), 129.53 (2CH), 130.96
---	---

	(CH), 133.50 (CH), 138.77], 145.21 (triazol C-5), 153.57 (tiyadiazol C-5), 155.81 (C=O), 167.12 (tiyadiazol C-2) (Ek Şekil 184). Elementel Analiz : C₂₂H₂₃BrN₆OS Hesaplanan (%) : C, 52.91; H, 4.64; N, 16.83 Bulunan (%) : C, 53.11; H, 4.55; N, 16.84 EI MS m/z (%) : MA: 499.43 g/mol; 523.02 ([M+Na]⁺, 49), 501.04 ([M+2]⁺, 100), 498.73 ([M-1]⁺, 63) (Ek Şekil 185).
--	--

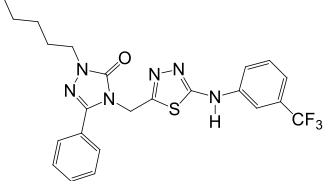
3.2.47. 4-({5-[(3-Bromofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113k)

	E.N. : 186-187 °C Verim : 4.54 g, %91 FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 3263 (NH), 1693 (C=O), 1601 (C=N) (Ek Şekil 186). ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH₃, J = 8.0 Hz), 1.29-1.34 (m, 4H, 2CH₂), 1.69-1.74 (m, 2H, CH₂), 3.79 (t, 2H, N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃, J = 6.0 Hz), 5.22 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [7.18 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.29 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.72-7.74 (m, 2H), 8.03 (m, 1H)], 10.59 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 187). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.33 (CH₃), 22.10 (CH₂), 28.32 (CH₂), 28.55 (CH₂), 41.22 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.14 (N-CH₂), Ar-C: [116.74 (CH), 120.09 (CH), 122.45, 124.91 (CH), 126.86, 128.32 (2CH), 129.56 (2CH), 130.97 (CH), 131.43 (CH), 142.20], 145.22 (triazol C-5), 153.58 (tiyadiazol C-5), 155.28 (C=O), 165.48 (tiyadiazol C-2) (Ek Şekil 188). Elementel Analiz : C₂₂H₂₃BrN₆OS Hesaplanan (%) : C, 52.91; H, 4.64; N, 16.83 Bulunan (%) : C, 53.10; H, 4.60; N, 16.72 EI MS m/z (%) : MA: 499.43 g/mol 522.60 ([M+Na]⁺, 61), 499.15 ([M]⁺, 100), 445.25 (75) (Ek Şekil 189).
---	--

3.2.48. 4-({5-[(4-Bromofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113l)

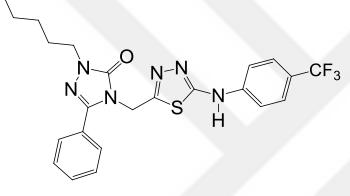
	E.N. : 191-192 °C Verim : 3.89 g, %78 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3265 (NH), 1670 (C=O), 1591 (C=N) (Ek Şekil 190). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH_3, $J = 8.0$ Hz), 1.25-1.34 (m, 4H, 2CH_2), 1.67-1.74 (m, 2H, CH_2), 3.78 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 5.20 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.49-7.58 (m, 7H), 7.71-7.73 (m, 2H)], 10.52 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 191). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.33 (CH_3), 22.08 (CH_2), 28.30 (CH_2), 28.53 (CH_2), 41.21 ($\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.13 ($\text{N-CH}_2$), Ar-C: [113.75, 119.84 (2CH), 126.85, 128.32 (2CH), 129.55 (2CH), 130.98 (CH), 132.26 (2CH), 140.11], 145.22 (tiyadiazol C-5), 153.57 (tiyadiazol C-5), 155.02 (C=O), 165.56 (tiyadiazol C-2) (Ek Şekil 192). Elementel Analiz : $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrN}_6\text{OS}$ Hesaplanan (%) : C, 52.91; H, 4.64; N, 16.83 Bulunan (%) : C, 52.94; H, 4.53; N, 16.89 EI MS m/z (%): MA: 499.43 g/mol; 522.60 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 36), 500.90 ($[\text{M}+1]^+$, 100) (Ek Şekil 193).
---	--

3.2.49. 4-({5-[(3-(Triflorometil)fenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113m)

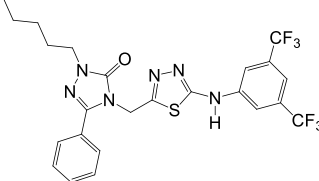
	E.N. : 165-166 °C Verim : 3.62 g, %74 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3271 (NH), 1677 (C=O), 1611 (C=N) (Ek Şekil 194). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (bs, 3H, CH_3), 1.29 (bs, 4H, 2CH_2), 1.70-1.71 (m, 2H, CH_2), 3.77-3.80 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 5.24 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.34 (d, 1H, CH, $J = 8.0$ Hz), 7.56-7.74 (m, 7H), 8.19 (s, 1H)], 10.77 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 195). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.28 (CH_3), 22.09 (CH_2), 28.32 (CH_2), 28.54 (CH_2), 41.23 ($\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.15 ($\text{N-CH}_2$), Ar-C: [113.78 (d, CH, $J_{\text{C-F}} = 4.0$ Hz), 118.59 (d, CH, $J_{\text{C-F}} = 4.0$ Hz), 121.47 (CH), 124.60
---	--

	(q, $\underline{\text{C}}\text{F}_3$, $J_{\text{C-F}} = 271.0$ Hz), 126.85, 128.31 (2CH), 129.55 (2CH), 130.29 (q, $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$, $J_{\text{C-F}} = 31.0$ Hz), 130.67 (CH), 130.96 (CH), 141.41], 145.22 (triazol C-5), 153.60 (tiyadiazol C-5), 155.45 (C=O), 165.56 (tiyadiazol C-2) (Ek Şekil 196). Elementel Analiz : $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_6\text{OS}$ Hesaplanan (%) : C, 56.55; H, 4.75; N, 17.20 Bulunan (%) : C, 56.43; H, 4.79; N, 17.33 EI MS m/z (%) : MA: 488.53 g/mol; 510.98 ($[\text{M}+\text{Na}-1]^+$, 48), 488.86 ($[\text{M}]^+$, 100) (Ek Şekil 197).
--	---

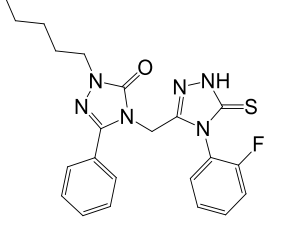
3.2.50. 4-({5-[(4-(Triflorometil)fenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113n)

	E.N. : 192-193 °C Verim : 3.71 g, %76 FTIR (ν_{max}, cm^{-1}): 3268 (NH), 1670 (C=O), 1614 (C=N) (Ek Şekil 198). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH_3, $J = 6.0$ Hz), 1.26-1.34 (m, 4H, 2CH_2), 1.67-1.74 (m, 2H, CH_2), 3.79 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 6.0$ Hz), 5.23 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.55-7.56 (m, 3H), 7.68-7.80 (m, 6H)], 10.80 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 199). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.31 (CH_3), 22.08 (CH_2), 28.30 (CH_2), 28.53 (CH_2), 41.21 (N-$\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.14 (N-$\text{CH}_2$), Ar-C: [117.69 (2CH), 120.22 (q, $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$, $J_{\text{C-F}} = 32.0$ Hz), 124.98 (q, $\underline{\text{C}}\text{F}_3$, $J_{\text{C-F}} = 270.0$ Hz), 126.84, 126.89 (d, 2CH, $J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz), 128.33 (2CH), 129.55 (2CH), 130.98 (CH), 141.41], 145.22 (triazol C-5), 153.58 (tiyadiazol C-5), 155.75 (C=O), 165.35 (tiyadiazol C-2) (Ek Şekil 200). Elementel Analiz : $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_6\text{OS}$ Hesaplanan (%) : C, 56.55; H, 4.75; N, 17.20 Bulunan (%) : C, 56.71; H, 4.97; N, 17.12 EI MS m/z (%) : MA: 488.53 g/mol; 511.05 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 67), 488.93 ($[\text{M}]^+$, 100) (Ek Şekil 201).
--	---

3.2.51. 4-({5-[(3,5-bis(Triflorometil)fenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (113o)

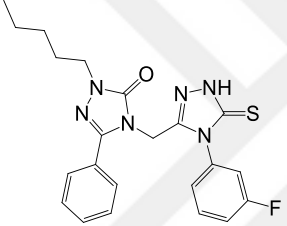
	E.N. : 223-224 °C Verim : 5.17 g, %93 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3231 (NH), 1678 (C=O), 1584 (C=N) (Ek Şekil 202). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH_3, $J = 8.0$ Hz), 1.26-1.33 (m, 4H, 2CH_2), 1.67-1.74 (m, 2H, CH_2), 3.79 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 6.0$ Hz), 5.24 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.55-7.56 (m, 3H), 7.68-7.80 (m, 3H), 8.24 (s, 2H)], 11.12 (s, 1H, NH) (Ek Şekil 203). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.30 (CH_3), 22.09 (CH_2), 28.31 (CH_2), 28.53 (CH_2), 41.20 (N-$\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.14 (N-$\text{CH}_2$), Ar-C: [114.84 (CH), 117.51 (d, 2CH, $J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz), 123.97 (q, 2CF_3, $J_{\text{C-F}} = 271.0$ Hz), 126.82, 128.30 (2CH), 129.58 (2CH), 130.99 (CH), 131.50 (q, 2C-CF_3, $J_{\text{C-F}} = 32.0$ Hz) 142.30], 145.21 (triazol C-5), 153.60 (tiyadiazol C-5), 156.29 (C=O), 165.29 (tiyadiazol C-2) (Ek Şekil 204). Elementel Analiz : $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_6\text{OS}$ Hesaplanan (%) : C, 51.80; H, 3.98; N, 15.10 Bulunan (%) : C, 51.97; H, 4.03; N, 14.94 EI MS m/z (%): MA: 556.53 g/mol; 578.53 ($[\text{M}+\text{Na}-1]^+$, 73), 556.97 ($[\text{M}]^+$, 100) (Ek Şekil 205).
---	--

3.2.52. 4-([4-(2-florofenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil)-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114a)

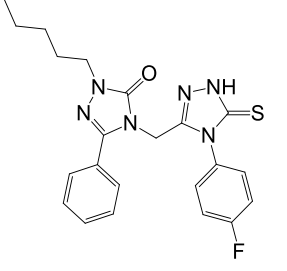
	E.N. : 197-198 °C Verim : 3.33 g, %76 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3172 (NH), 1684 (C=O), 1593 (C=N) (Ek Şekil 206). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH_3, $J = 8.0$ Hz), 1.23-1.31 (m, 4H, 2CH_2), 1.60-1.63 (m, 2H, CH_2), 3.61 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 4.86-4.97 (dd, 2H, N-CH_2, $J = 7.0$ Hz), Ar-H: [7.33-7.61 (m, 9H)], 13.95 (s, 1H, SH) (Ek Şekil 207). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.33 (CH_3), 22.09 (CH_2), 28.23 (CH_2), 28.52 (CH_2), 37.80 (N-$\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.02 (N-$\text{CH}_2$), Ar-C: [117.20 (d, CH, $J_{\text{C-F}} = 19.0$ Hz), 120.54
---	---

	(d, C, $J_{C-F} = 13.0$ Hz), 125.93 (d, CH, $J_{C-F} = 3.0$ Hz), 126.54, 128.12 (2CH), 129.31 (2CH), 130.76 (CH), 130.91 (CH), 132.97 (d, C, $J_{C-F} = 8.0$ Hz), 142.78], 144.93 (triazol C-5), 147.82 (merkaptotriazol C-3), 152.98 (C=O), 157.31 (d, C, $J_{C-F} = 250.0$ Hz), 169.13 (merkaptotriazol C-5) (Ek Şekil 208). Elementel Analiz : C₂₂H₂₃FN₆OS Hesaplanan (%) : C, 60.26; H, 5.29; N, 19.16 Bulunan (%) : C, 60.11; H, 5.43; N, 19.08 EI MS m/z (%) : MA: 438.52 g/mol; 513.08 (100), 438.88 ([M]⁺, 37) (Ek Şekil 209).
--	---

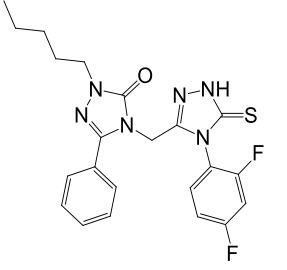
3.2.53. 4-[[4-(3-florofenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114b)

	E.N. : 142-143 °C Verim : 3.37 g, %77 FTIR (ν_{max}, cm⁻¹): 3100 (NH), 1678 (C=O), 1607 (C=N) (Ek Şekil 210). ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH₃, $J = 6.0$ Hz), 1.22-1.33 (m, 4H, 2CH₂), 1.58-1.65 (m, 2H, CH₂), 3.61 (t, 2H, N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃, $J = 6.0$ Hz), 4.97 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [7.15 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.40 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.48-7.60 (m, 6H)], 13.88 (s, 1H, SH) (Ek Şekil 211). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.30 (CH₃), 22.08 (CH₂), 28.23 (CH₂), 28.52 (CH₂), 38.13 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.00 (N-CH₂), Ar-C: [115.77 (d, CH, $J_{C-F} = 24.0$ Hz), 117.28 (d, CH, $J_{C-F} = 20.0$ Hz), 124.56 (d, CH, $J_{C-F} = 3.0$ Hz), 126.52, 128.25 (2CH), 129.34 (2CH), 130.91 (CH), 131.60 (d, CH, $J_{C-F} = 9.0$ Hz), 134.45 (d, C, $J_{C-F} = 10.0$ Hz)], 144.99 (triazol C-5), 147.81 (merkaptotriazol C-3), 153.05 (C=O), 162.37 (d, C, $J_{C-F} = 244.0$ Hz), 168.46 (merkaptotriazol C-5) (Ek Şekil 212). Elementel Analiz : C₂₂H₂₃FN₆OS Hesaplanan (%) : C, 60.26; H, 5.29; N, 19.16 Bulunan (%) : C, 60.40; H, 5.35; N, 19.01 EI MS m/z (%) : MA: 438.52 g/mol; 492.71 (75), 439.16 ([M+1]⁺, 100) (Ek Şekil 213).
--	--

3.2.54. 4-{{[4-(4-florofenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114c)}

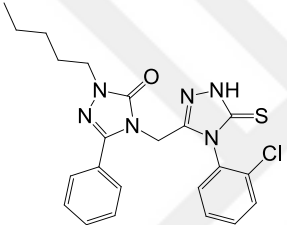
	E.N. : 209-210 °C Verim : 3.07 g, %70 FTIR (ν_{max}, cm^{-1}): 3122 (NH), 1689 (C=O), 1602 (C=N) (Ek Şekil 214). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH_3, J = 8.0 Hz), 1.21-1.33 (m, 4H, 2CH_2), 1.57-1.64 (m, 2H, CH_2), 3.62 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, J = 8.0 Hz), 4.95 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.37 (d, 4H, J = 8.0 Hz), 7.47-7.58 (m, 5H)], 13.85 (s, 1H, SH) (Ek Şekil 215). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.31 (CH_3), 22.08 (CH_2), 28.27 (CH_2), 28.53 (CH_2), 38.09 ($\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.01 ($\text{N-CH}_2$), Ar-C: [116.89 (d, 2CH, $J_{\text{C-F}}$ = 23.0 Hz), 126.54, 128.20 (2CH), 129.34 (2CH), 129.42, 130.54 (d, 2CH, $J_{\text{C-F}}$ = 9.0 Hz), 130.92 (CH)], 144.96 (triazol C-5), 147.96 (merkpto triazol C-3), 153.04 (C=O), 162.72 (d, C, $J_{\text{C-F}}$ = 245.0 Hz), 168.59 (merkpto triazol C-5) (Ek Şekil 216). Elementel Analiz : $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{OS}$ Hesaplanan (%) : C, 60.26; H, 5.29; N, 19.16 Bulunan (%) : C, 60.18; H, 5.24; N, 19.23 EI MS m/z (%): MA: 438.52 g/mol; 439.16 ($[\text{M}+1]^+$, 94), 348.86, (100) (Ek Şekil 217).
---	---

3.2.55. 4-{{[4-(2,4-Diflorofenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114d)}

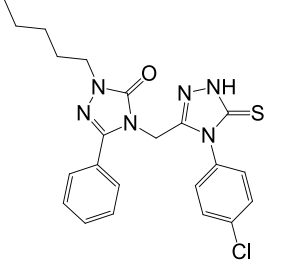
	E.N. : 124-125 °C Verim : 3.33 g, %73 FTIR (ν_{max}, cm^{-1}): 3182 (NH), 1684 (C=O), 1611 (C=N) (Ek Şekil 218). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.87 (t, 3H, CH_3, J = 6.0 Hz), 1.24-1.34 (m, 4H, 2CH_2), 1.58-1.65 (m, 2H, CH_2), 3.62 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, J = 8.0 Hz), 4.89-5.01 (dd, 2H, J = 8.0 Hz, N-CH_2), Ar-H: [7.24-7.61], 13.93 (s, 1H, SH) (Ek Şekil 219). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.19 (CH_3), 22.06 (CH_2), 28.21 (CH_2), 28.51 (CH_2), 37.68 ($\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.05 ($\text{N-CH}_2$), Ar-C: [105.84 (d, CH, $J_{\text{C-F}}$ = 24.0 Hz), 113.19
---	---

	(d, CH, $J_{C-F} = 3.0$ Hz), 117.25, 126.53, 128.11 (2CH), 129.29 (2CH), 130.92 (CH), 132.33 (d, CH, $J_{C-F} = 11.0$ Hz)], 144.89 (triazol C-5), 147.82 (merkpto triazol C-3), 152.96 (C=O), 157.85 (d, C, $J_{C-F} = 239.0$ Hz), 163.42 (d, C, $J_{C-F} = 249.0$ Hz), 169.24 (merkpto triazol C-5) (Ek Şekil 220). Elementel Analiz : C₂₂H₂₂F₂N₆OS Hesaplanan (%) : C, 57.88; H, 4.86; N, 18.41 Bulunan (%) : C, 58.03; H, 4.92; N, 18.27 EI MS m/z (%) : MA: 456.51 g/mol; 511.19 (92), 478.99 ([M+Na]⁺, 47), 457.01 ([M+1]⁺, 100) (Ek Şekil 221).
--	--

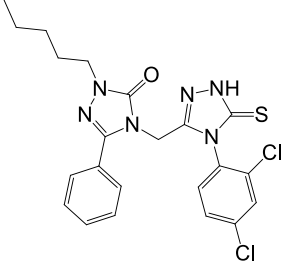
3.2.56. 4-[[4-(2-Klorofenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114e)

	E.N. : 210-211 °C Verim : 3.57 g, %79 FTIR (ν_{max}, cm⁻¹): 3100 (NH), 1677 (C=O), 1583 (C=N) (Ek Şekil 222). ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz): 0.87 (t, 3H, CH₃, $J = 8.0$ Hz), 1.23-1.34 (m, 4H, 2CH₂), 1.60-1.67 (m, 2H, CH₂), 3.63 (t, 2H, N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃, $J = 8.0$ Hz), 4.85 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [7.43-7.67 (m, 9H)], 13.94 (s, 1H, SH) (Ek Şekil 223). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.34 (CH₃), 22.10 (CH₂), 28.24 (CH₂), 28.53 (CH₂), 37.79 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.06 (N-CH₂), Ar-C: [126.60, 128.25 (2CH), 129.12 (CH), 129.32 (2CH), 130.43, 130.83 (CH), 130.90 (CH), 131.17 (CH), 132.01, 132.55 (CH)], 144.98 (triazol C-5), 147.47 (merkpto triazol C-3), 152.96 (C=O), 169.01 (merkpto triazol C-5) (Ek Şekil 224). Elementel Analiz : C₂₂H₂₃ClN₆OS Hesaplanan (%) : C, 58.08; H, 5.10; N, 18.47 Bulunan (%) : C, 57.97; H, 5.13; N, 18.31 EI MS m/z (%) : MA: 454.98 g/mol; 509.09 (77), 454.98 ([M]⁺, 100) (Ek Şekil 225).
--	---

3.2.57. 4-[[4-(4-Klorofenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114f)

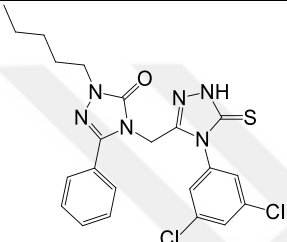
	E.N. : 162-163 °C Verim : 3.22 g, %71 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3112 (NH), 1682 (C=O), 1586 (C=N) (Ek Şekil 226). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.87 (t, 3H, CH_3, $J = 8.0$ Hz), 1.21-1.34 (m, 4H, 2CH_2), 1.57-1.65 (m, 2H, CH_2), 3.61 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 4.97 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.35 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 7.49-7.60 (m, 7H)], 13.86 (s, 1H, SH) (Ek Şekil 227). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.33 (CH_3), 22.08 (CH_2), 28.24 (CH_2), 28.56 (CH_2), 38.09 ($\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.02 ($\text{N-CH}_2$), Ar-C: [126.51, 128.20 (2CH), 129.32 (2CH), 130.00 (2CH), 130.02 (2CH), 130.93 (CH), 132.01, 134.81], 144.91 (triazol C-5), 147.81 (merkapt triazol C-3), 153.00 (C=O), 168.46 (merkapt triazol C-5) (Ek Şekil 228). Elementel Analiz : $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{OS}$ Hesaplanan (%) : C, 58.08; H, 5.10; N, 18.47 Bulunan (%) : C, 58.19; H, 4.96; N, 18.52 EI MS m/z (%): MA: 454.98 g/mol; 454.84 ($[\text{M}]^+$, 100), 440.14 (78) (Ek Şekil 229).
---	---

3.2.58. 4-[[4-(2,4-Diklorofenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114g)

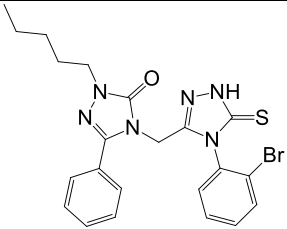
	E.N. : 142-143 °C Verim : 3.91 g, %80 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3077 (NH), 1666 (C=O), 1585 (C=N) (Ek Şekil 230). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.87 (t, 3H, CH_3, $J = 6.0$ Hz), 1.22-1.36 (m, 4H, 2CH_2), 1.59-1.66 (m, 2H, CH_2), 3.62 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 4.91 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.47-7.59 (m, 7H), 7.87 (d, CH, $J = 4.0$ Hz)], 13.96 (s, 1H, SH) (Ek Şekil 231). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.35 (CH_3), 22.10 (CH_2), 28.20 (CH_2), 28.56 (CH_2), 37.62 ($\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.10 ($\text{N-CH}_2$), Ar-C: [126.51, 128.24 (2CH), 129.28 (2CH), 129.37 (CH), 129.60, 130.44 (CH), 130.90 (CH), 132.53 (CH), 133.41, 136.39], 144.85 (triazol C-5), 147.33
---	---

	(merkaptotriazol C-3), 152.89 (C=O), 168.93 (merkaptotriazol C-5) (Ek Şekil 232). Elementel Analiz : C₂₂H₂₂Cl₂N₆OS Hesaplanan (%) : C, 53.99; H, 4.53; N, 17.17 Bulunan (%) : C, 53.81; H, 4.60; N, 17.20 EI MS m/z (%): MA: 489.42 g/mol; 512.73 ([M+Na]⁺, 100), 488.86 ([M]⁺, 87) (Ek Şekil 233).
--	--

3.2.59. 4-{[4-(3,5-Diklorofenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114h)

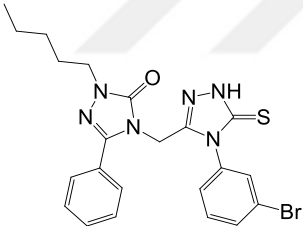
	E.N. : 158-159 °C Verim : 3.52 g, %72 FTIR (ν_{max}, cm⁻¹): 3097 (NH), 1689 (C=O), 1602 (C=N) (Ek Şekil 234). ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH₃, J = 8.0 Hz), 1.21-1.33 (m, 4H, 2CH₂), 1.58-1.65 (m, 2H, CH₂), 3.62 (t, 2H, N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃, J = 8.0 Hz), 5.03 (N-CH₂), Ar-H: [7.42-7.56 (m, 7H), 7.84 (m, 1H)], 13.97 (s, 1H, SH) (Ek Şekil 235). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.31 (CH₃), 22.10 (CH₂), 28.27(CH₂), 28.53 (CH₂), 38.06 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.04 (N-CH₂), Ar-C: [126.31, 127.42 (2CH), 128.21 (2CH), 129.38 (2CH), 130.24 (CH), 130.99 (CH), 135.03 (2C), 135.14], 144.93 (triazol C-5), 147.60 (merkaptotriazol C-3), 152.99 (C=O), 168.37 (merkaptotriazol C-5) (Ek Şekil 236). Elementel Analiz : C₂₂H₂₂Cl₂N₆OS Hesaplanan (%) : C, 53.99; H, 4.53; N, 17.17 Bulunan (%) : C, 54.10; H, 4.73; N, 17.12 EI MS m/z (%): MA: 489.42 g/mol; 490.96 ([M+1]⁺, 77), 332.83 (100) (Ek Şekil 237).
---	---

3.2.60. 4-{[4-(2-Bromofenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114i)

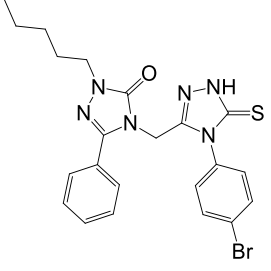
	E.N. : 207-208 °C Verim : 3.59 g, %72 FTIR (ν_{max}, cm⁻¹): 3098 (NH), 1676 (C=O), 1585 (C=N) (Ek Şekil 238). ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz): 0.87 (t, 3H, CH₃, J = 6.0 Hz), 1.25-1.32 (m, 4H, 2CH₂), 1.60-1.67 (m, 2H, CH₂),
---	--

	3.64 (t, 2H, N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃, $J = 8.0$ Hz), 4.83 (dd, 2H, N-CH₂, $J = 7.0$ Hz), Ar-H: [7.39 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.48-7.79 (m, 7H), 7.80 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz)], 13.94 (s, 1H, SH) (Ek Şekil 239). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.34 (CH₃), 22.12 (CH₂), 28.26 (CH₂), 28.54 (CH₂), 37.92 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.08 (N-CH₂), Ar-C: [122.50, 126.58, 128.29 (2CH), 129.37 (2CH), 129.69 (CH), 130.91 (CH), 131.11 (CH), 132.07, 132.70 (CH), 134.02 (CH)], 144.98 (triazol C-5), 147.30 (merkapt triazol C-3), 152.96 (C=O), 168.93 (merkapt triazol C-5) (Ek Şekil 240). Elementel Analiz : C₂₂H₂₃BrN₆OS Hesaplanan (%) : C, 52.91; H, 4.64; N, 16.83 Bulunan (%) : C, 53.07; H, 4.90; N, 16.93 EI MS m/z (%): MA: 499.43 g/mol; 500.76 ([M+1]⁺, 100), 498.66 ([M-1]⁺, 63) (Ek Şekil 241).
--	--

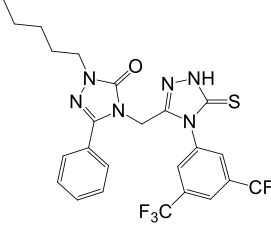
3.2.61. 4-[[4-(3-Bromofenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114j)

	E.N. : 191-192 °C Verim : 4.29 g, %86 FTIR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3093 (NH), 1685 (C=O), 1582 (C=N) (Ek Şekil 242). ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz): 0.86 (t, 3H, CH₃, $J = 8.0$ Hz), 1.20-1.33 (m, 4H, 2CH₂), 1.57-1.64 (m, 2H, CH₂), 3.61 (t, 2H, N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃, $J = 8.0$ Hz), 4.83 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [7.32 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.46-7.55 (m, 7H), 7.72-7.75 (m, 1H)], 13.90 (s, 1H, SH) (Ek Şekil 243). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 14.33 (CH₃), 22.10 (CH₂), 28.26 (CH₂), 28.54 (CH₂), 38.13 (N-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 45.02 (N-CH₂), Ar-C: [122.17, 126.46, 127.48 (CH), 128.22 (2CH), 129.35 (2CH), 130.93 (CH), 130.95 (CH), 131.75 (CH), 133.18 (CH), 134.46], 144.94 (triazol C-5), 147.78 (merkapt triazol C-3), 153.03 (C=O), 168.42 (merkapt triazol C-5) (Ek Şekil 244). Elementel Analiz : C₂₂H₂₃BrN₆OS Hesaplanan (%) : C, 52.91; H, 4.64; N, 16.83 Bulunan (%) : C, 52.95; H, 4.79; N, 16.72 EI MS m/z (%): MA: 499.43 g/mol; 522.67 ([M+Na]⁺, 65), 501.11 ([M+1]⁺, 74), 498.87 ([M-1]⁺, 100) (Ek Şekil 245).
---	---

3.2.62. 4-{{[4-(4-Bromofenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114k)}

	E.N. : 209-210 °C Verim : 3.07 g, %70 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3113 (NH), 1681 (C=O), 1584 (C=N) (Ek Şekil 246). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.87 (t, 3H, CH_3, J = 8.0 Hz), 1.22-1.34 (m, 4H, 2CH_2), 1.58-1.65 (m, 2H, CH_2), 3.61 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, J = 8.0 Hz), 4.97 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7.28 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.47-7.57 (m, 5H), 7.72 (d, 2H, J = 8.0 Hz)], 13.86 (s, 1H, SH) (Ek Şekil 247). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.34 (CH_3), 22.09 (CH_2), 28.24 (CH_2), 28.57 (CH_2), 38.10 ($\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 45.04 ($\text{N-CH}_2$), Ar-C: [123.48, 126.51, 128.20 (2CH), 129.31 (2CH), 130.27 (2CH), 130.92 (CH), 132.44, 132.95 (2CH)], 144.90 (triazol C-5), 147.76 (merkapt triazol C-3), 153.00 (triazol C-5), 168.41 (merkapt triazol C-5) (Ek Şekil 248). Elementel Analiz : $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrN}_6\text{OS}$ Hesaplanan (%) : C, 52.91; H, 4.64; N, 16.83 Bulunan (%) : C, 52.83; H, 4.55; N, 16.94 EI MS m/z (%): MA: 499.43 g/mol; 500.97 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 445.11 (65) (Ek Şekil 249).
---	---

3.2.63. 4-{{[4-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-5-tiyon-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-2-pentil-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (114l)}

	E.N. : 152-153 °C Verim : 3.61 g, %65 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3154 (NH), 1662 (C=O) (Ek Şekil 250). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 400 MHz): 0.85 (t, 3H, CH_3, J = 8.0 Hz), 1.18-1.32 (m, 4H, 2CH_2), 1.52-1.59 (m, 2H, CH_2), 3.54 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, J = 8.0 Hz), 5.08 (N-CH_2), Ar-H: [7.47-7.55 (m, 5H), 8.12 (s, 2H), 8.38 (s, 1H)], 14.07 (s, 1H, SH) (Ek Şekil 251). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm, 100 MHz): 14.25 (CH_3), 22.03 (CH_2), 28.19 (CH_2), 28.46 (CH_2), 37.98 ($\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 44.92 ($\text{N-CH}_2$), Ar-C: [123.13 (q, 2CF_3, $J_{\text{C-F}}$ = 271.0 Hz), 124.54 (CH), 126.29, 128.09 (2CH), 129.36 (2CH), 129.76 (2CH), 131.03 (CH), 131.91 (q, 2C-CF_3, $J_{\text{C-F}}$ = 34.0 Hz), 134.87], 144.79 (triazol C-5), 147.68 (merkapt triazol
---	---

	C-3), 152.93 (C=O), 168.50 (merkpto triazol C-5) (Ek Şekil 252). Elementel Analiz : C₂₄H₂₂F₆N₆OS Hesaplanan (%) : C, 51.80; H, 3.98; N, 15.10 Bulunan (%) : C, 51.68; H, 3.90; N, 15.07 EI MS m/z (%) : MA: 556.53 g/mol; 610.87 (100), 557.04 ([M+1]⁺, 97) (Ek Şekil 253).
--	---

3.3. Biyolojik Aktiviteler

3.3.1. Tirosinaz Aktivitesi

Çalışma kapsamında sentezlenen moleküllerin (**43-48**) tirosinaz aktivitesi üzerine inhibisyon aktivitesini incelemek amacıyla, ticari olarak satın alınan enzimin öncelikle, gereç ve yöntemler kısmında anlatıldığı şekliyle aktivitesini göstereceği optimum şartlar ve bazı kinetik özellikleri belirlenmiştir.

Yapılan optimizasyon ve kinetik çalışmalar sonucu çizilen grafikler ve elde edilen bulgular Şekil 44-48’de ifade edilmiştir.

Bu çalışma kapsamında gerçekleştirilecek olan inhibisyon çalışmalarının sağlıklı bir şekilde yürütülebilmesi için satın alınan ticari enzimin bazı kinetik özellikleri belirlendi.

Yapılan bu çalışmalardan elde edilen bulgular aşağıda ifade edilmektedir;

Gerçekleştirilen optimum pH çalışmaları neticesinde enzim en iyi aktivite gösterdiği değerin pH 6,0 olduğu tespit edilmiştir (Şekil 44).

Tirosinaz aktivitesinin sıcaklığa bağlı olarak değişimi 10-50 °C arasında denenmiş Sıcaklık-%Bağıl Aktivite grafiği Şekil 45’te gösterilmiştir. Buna göre monofenolaz aktivitesi için optimum sıcaklık değerinin 30 °C olduğu bulunmuştur.

Tirosinaz aktivitesi için substrat olarak kullanılan L-Tirosin varlığında ve substratın sabit bir konsantrasyonunda, reaksiyon karışımındaki protein miktarına bağlı olarak değişimi incelendi. Elde edilen hiperbolik eğriden monofenolaz aktivitesi için optimum protein miktarı 0,2 mg/mL olarak belirlendi (Şekil 46). Yapılacak olan inhibisyon çalışmalarında monofenolaz aktivitesinin ölçülmesi için reaksiyon karışımları nihai konsantrasyonları belirtilen miktarlarda protein içerecek şekilde hazırlandı.

Optimum substrat konsantrasyonunun belirlenmesi amacıyla, protein miktarı sabit tutularak, enzimin kinetik verilerle karakterize edilmesi amacıyla konsantrasyon aralığı monofenolaz aktivitesi için 0,1-5 mM olacak şekilde L-Tirosin substratı kullanılarak oluşan

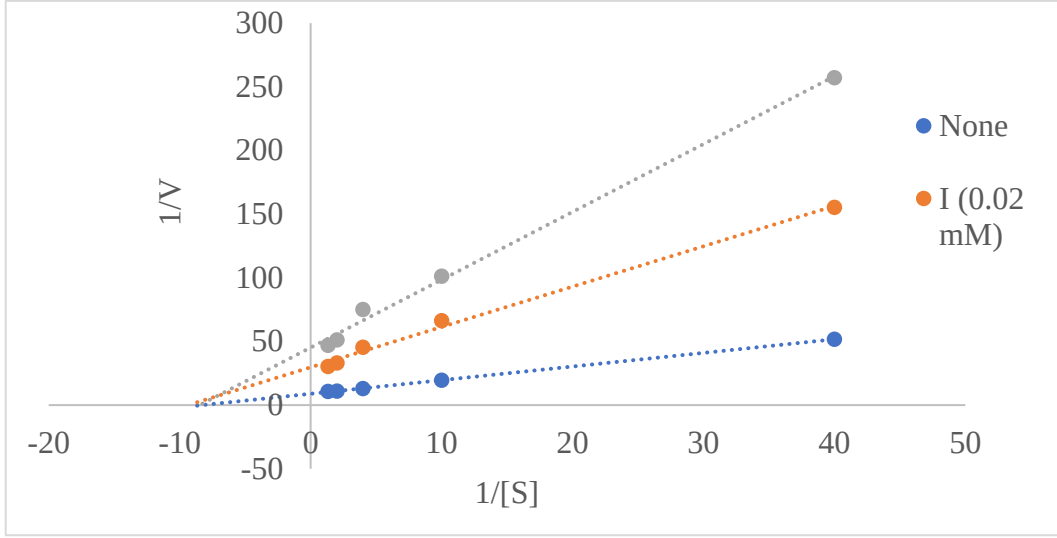
oksidasyonun ürünlerinin oluşum hızları belirlendi. Optimum substrat konsantrasyonunun belirlenmesi için substrat doygunluk eğrisi (Şekil 47), kinetik veriler için ise Lineweaver-Burk eğrisi çizildi (Şekil 48). Substrat doygunluk eğrisinden basit Michealis-Menten kinetiğine uyduğu gözlenen enzim aktivitesinin, etkili bir aktivitenin gözlenmesi için monofenolaz aktivitesi durumunda 1 mM L-Tirosin olması gerektiği bulundu. Lineweaver-Burk eğrisinden enzimin monofenolaz aktivitesi için L-Tirosin substratı varlığında V_{maks} değeri 196,078 $\mu\text{M}/\text{dak mg protein}$ ve K_m değeri 0,137 mM olarak hesaplandı.

Gerçekleştirilen inhibisyon çalışmaları sonucunda elde edilen IC_{50} değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

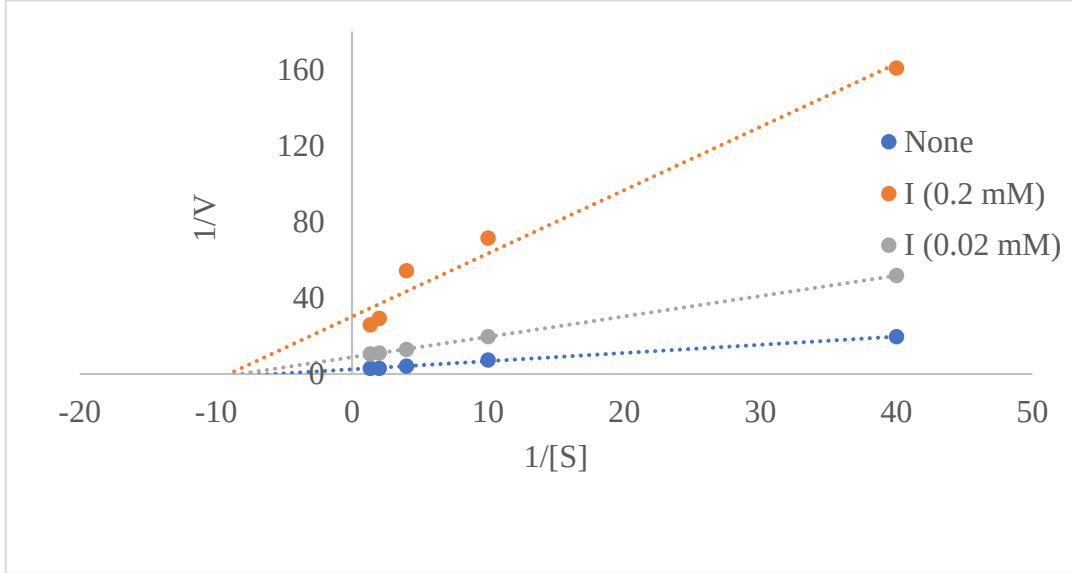
Tablo 2. Sentezlenen moleküllerin (43-48) tirosinaz inhibisyonu sonucunda hesaplanan IC_{50} değerleri

Molekül No	IC_{50} (μM)	Molekül No	IC_{50} (μM)
43	>20	47o	>20
44	>20	47p	0.00197 $\pm$ 0,0063
46	>20	48a	>20
47a	>20	48b	15.2 $\pm$ 1,21
47b	>20	48c	0.0145 $\pm$ 0,0079
47c	>20	48d	0.019 $\pm$ 0,04
47d	>20	48e	4.68 $\pm$ 2,15
47e	>20	48f	5.4 $\pm$ 2,05
47f	>20	48g	0.1885 $\pm$ 0,24
47g	>20	48h	>20
47h	0.00162 $\pm$ 0,0109	48i	0.17 $\pm$ 0,36
47i	>20	48j	>20
47j	>20	48k	>20
47k	>20	48l	0.0199 $\pm$ 0,014
47l	>20	48m	5.62 $\pm$ 1,64
47m	0.00166 $\pm$ 0,0217	48n	>20
47n	0.00165 $\pm$ 0,019	48o	1.49 $\pm$ 0,42
		48p	>20
		Kojik asit	14.09 $\pm$ 0,2

IC_{50} değerleri dikkate alındığında en düşük değerlere sahip olan **47m** ve **48m** moleküllerinin inhibisyon şeklini belirlemek amacıyla sabit inhibitör ve değişen substrat konsantrasyonlarında Lineweaver-Burk eğrileri çizildi. Elde edilen sonuçlardan her iki molekül için inhibisyon şekli nonkompetitif olarak bulundu (Şekil 53, 54).



Şekil 53. **48m** molekülü için Lineweaver-Burk eğrisi.



Şekil 54. **47m** molekülü için Lineweaver-Burk eğrisi.

3.3.2. Üreaz Aktivitesi

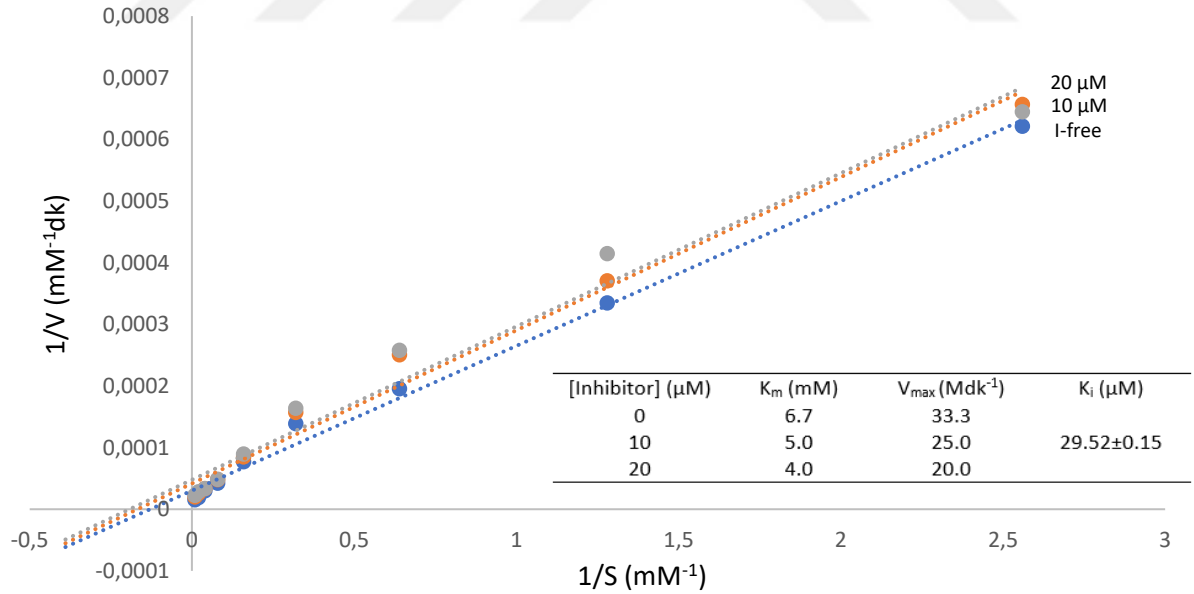
Çalışma kapsamında sentezlenen moleküllerin (**113-114**) üreaz aktivitesi üzerine inhibisyon aktivitesini incelemek amacıyla aktivitesini göstereceği optimum şartlar ve bazı kinetik özellikleri literatürde mevcuttur ve ilgili yöntemler kullanılmıştır [121,122].

Gerçekleştirilen inhibisyon çalışmaları sonucunda elde edilen IC_{50} değerleri tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. **113** ve **114** Numaralı moleküllerin üreaz inhibisyonu sonuçları

Molekül No	IC ₅₀ (μM)	Molekül No	IC ₅₀ (μM)
113a	104.89±11.40	114a	25.08±4.56
113b	291.89±20.52	114b	15.96±2.28
113c	207.52±6.84	114c	27.37±4.56
113d	8102.78±194.95	114d	28.48±2.19
113e	2044.05±8.79	114e	43.96±8.79
113f	7118.99±35.17	114f	43.96±10.01
113g	-	114g	59.25±10.22
113h	-	114h	22.48±6.13
113i	-	114i	116.13±6.01
113j	-	114j	1091.24±14.02
113k	-	114k	22.025±2.00
113l	-	114l	75.47±10.78
113m	-	Tiyoüre	183.92±13.14
113n	-		
113o	-		

V_{max} , K_m , ve K_i değerleri en aktif bileşik olan **114b** bileşiğinin çalışmaları yapılarak hesaplandı. Elde edilen sonuçlardan bu molekül için inhibisyon şeklinin nonkompetitif olarak bulundu (Şekil 55). Nonkompetitif inhibisyonun K_i değeri $K_m'=(K_m.K_i)/(K_i+[I])$ eşitliğini kullanarak bulunmuştur [129].



Şekil 55. **114b** bileşiği için Lineweaver-Burk eğrisi. **114b** bileşiğinin farklı konsantrasyonlarının K_m ve V_{max} deerleri üzerine etkisi.

3.4. Kristal Yapı Analizi

Kristal yapıdaki **113m** bileşiğinin, monoklinik kristal sisteminde P21/c space grubu ile yapısı aydınlatıldı. Tüm kristal verileri ve detayları tablo 4'te verilirken, bağ mesafeleri, açılar ve H-bağı etkileşimleri sırasıyla tablo 5 ve 6'da verilmiştir.

Tablo 4. **113m** bileşiğinin kristallografik verileri

Formula	C ₄₆ H ₄₂ F ₆ N ₁₂ O ₂ S ₂
$D_{calc.}/\text{g cm}^{-3}$	1.347
μ/mm^{-1}	0.186
Formula Weight	973.04
Size/ mm^3	0.10×0.05×0.03
T/K	293(2)
Crystal System	monoclinic
Space Group	P2 ₁ /c
$a/\text{\AA}$	10.2155(9)
$b/\text{\AA}$	22.1709(18)
$c/\text{\AA}$	21.4858(17)
$\alpha/^\circ$	90.00
$\beta/^\circ$	99.677(8)
$\gamma/^\circ$	90.00
$V/\text{\AA}^3$	4797.0(7)
Z	4
Z'	1
Wavelength/ $\text{\AA}$	0.71073
Radiation type	MoK α
$\theta_{min}/^\circ$	3.36
$\theta_{max}/^\circ$	25.00
Measured Refl's.	15501
Indep't Refl's	8378
Refl's $I \geq 2 \sigma(I)$	3167
R_{int}	0.0495
Parameters	582
Restraints	26
Largest Peak	0.828
Deepest Hole	-0.378
GooF	1.037
wR_2 (all data)	0.3394
wR_2	0.2471
R_1 (all data)	0.2131
R_1	0.0985
CCDC	2176269

Tablo 5. **113m** Bileşiğı için bağ uzunluğu ve açısı (Å, °)

Atom	Atom	Bağ Uzunluğu /Å
S1A	C13A	1.734(7)
S1A	C14A	1.711(7)
O1A	C16A	1.215(8)
N1A	N2A	1.369(7)
N4A	N5A	1.380(8)
S1B	C13B	1.739(7)
S1B	C14B	1.725(6)
O1B	C16B	1.226(7)
N1B	N2B	1.369(7)
N4B	N5B	1.390(7)

Atom	Atom	Atom	Açı/°
C14A	S1A	C13A	86.0(4)
C16A	N1A	N2A	113.2(5)
C14B	S1B	C13B	86.8(3)
C16B	N1B	N2B	112.4(5)

Tablo 6. **113m** bileşiğı için hidrojen bağı bilgisi ve Y-X...Cg (Pi-halkası) etkileşim analizi

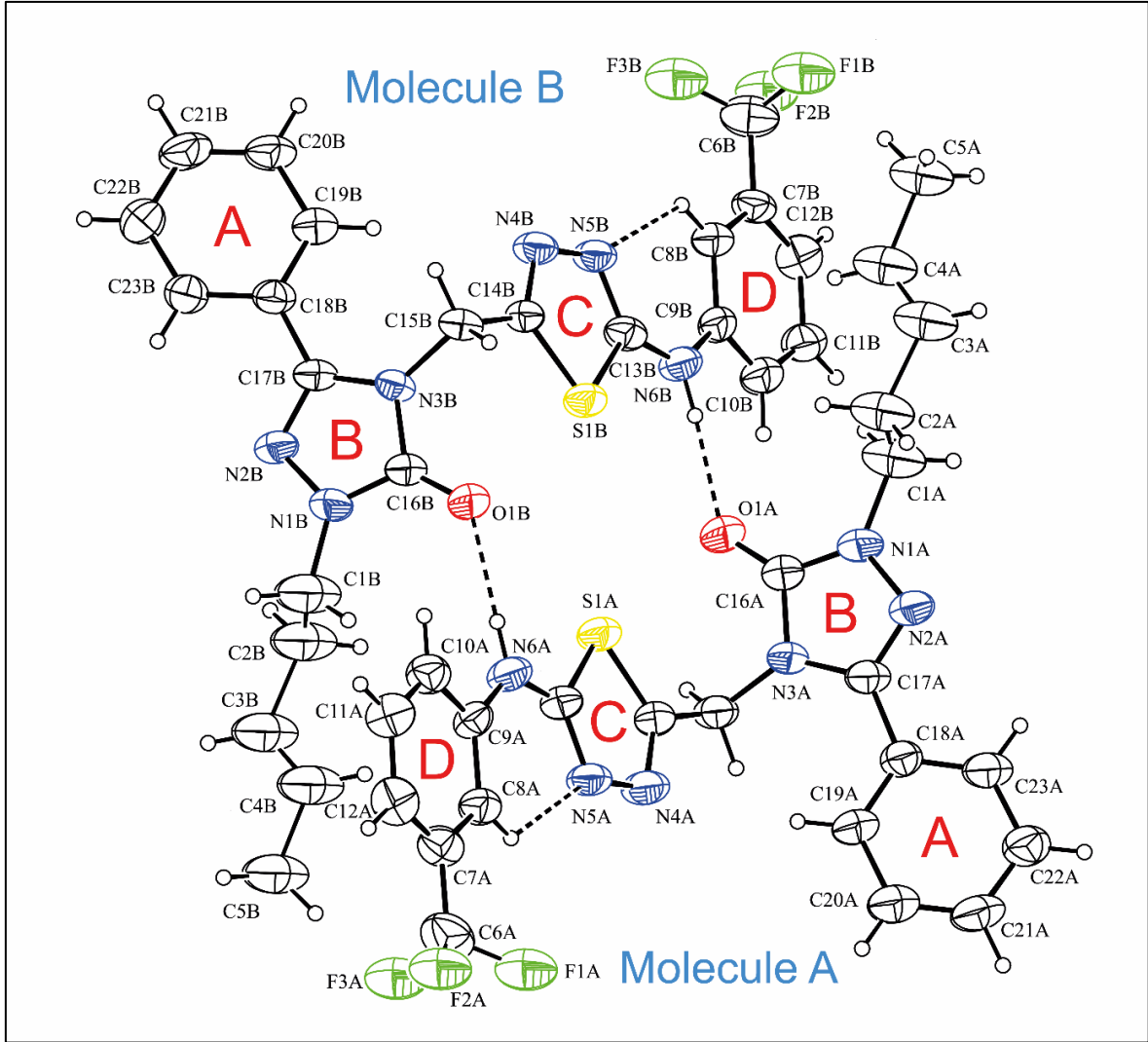
D	H	A	d(D-H)/Å	d(H...A)/Å	d(D...A)/Å	D-H...A/°
N6A	H6A	O1B	0.86	2.03	2.872(7)	166.8
C8A	H8A	N5A	0.93	2.27	2.893(10)	123.6
C15A	H15B	F1A ⁱⁱ	0.97	2.37	3.26(2)	152.4
N6B	H6B	O1A	0.86	1.98	2.837(7)	174.9
C8B	H8B	N5B	0.93	2.35	2.966(9)	123.4

i: 1+x,+y,+z

Y-X...Cg (Pi halkası) etkileşim analizi [Cg1: fenil halkasının merkezi]

Y	X	Cg1	d(Y-X)/Å	d(X...Cg1)/Å	d(Y...Cg1)/Å	Y-X...Cg1/°
C6B	F3B	Cg1 ⁱⁱ	1.36(5)	3.18(4)	4.302(9)	61.34

113m Bileşiğinin atom numaralandırması ile %30 termal elipsoidlerde çizilen atomlarla X-ışını yapısı ORTEP diyagramı şekil 56'da gösterilmiştir [130]. Asimetrik birimde iki molekül vardır. Molekül A ve Molekül B olarak adlandırılan yapının her birimi dört halka sisteminden oluşmakta ve daha fazla açıklık için şekil 56'da gösterildiğı gibi A'dan D'ye kadar adlandırılmaktadır.



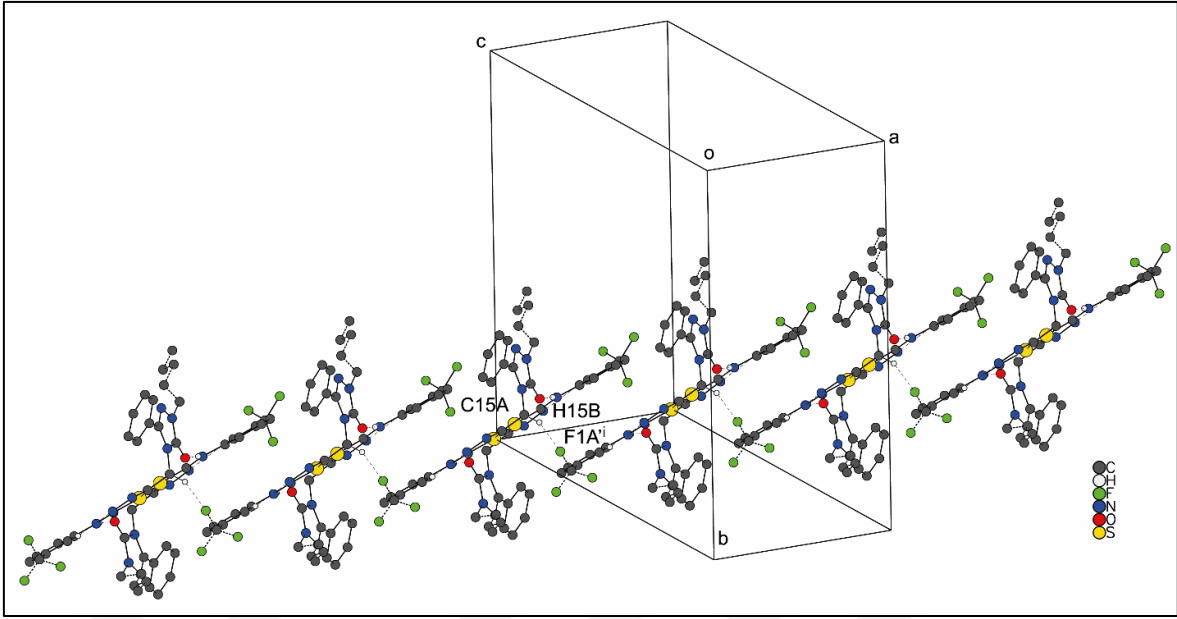
Şekil 56. **113m** Bileşiğinin moleküler yapısı.

Fenil halkaları (A ve D), A ve B molekülleri için sırasıyla $133.3(2)^\circ$ ve $132.6(2)^\circ$ ile birbirinden bükülmüştür. Fenil halkaları, beş üyeli 1,2,4-triazol (B halkası) ve 1,3,4-tiadiazol halkaları (C halkası), CH_2 ve NH zincir sistemleri ile bağlantılıdır. C halkalarındaki bağ uzunlukları benzer komplekslerle karşılaştırıldığında, **113m**'deki karbon-kükürt ve karbon-azot bağ uzunluklarının 1,3,4-tiyadiazol formuna karşılık geldiği bulunmuştur. Elde edilen kristalografik veriler, tiyadiazol halkalarının iç bağ mesafelerinin, aromatik-1,3,4-tiyadiazol bileşikleri için daha önce bildirilenlerden kayda değer bir farklılık göstermediğini ortaya koydu [131]. $1.711\text{--}1.739$ Å ortalama karbon-kükürt bağ uzunluğu, karbon-kükürt çift bağından biraz daha uzunken, karbon-azot mesafeleri **113m** için 1.326 ve 1.278 Å aralığındadır, bu da halka C'deki elektron delokalizasyonunu gösterir [132]. Beş üyeli 1,2,4-triazol halkalarının (B halkası) her biri esasen düzlemseldir, düzlemsellikten maksimum

sapma 0,07 (4) Å 'dır ve ortalama sapma A molekülü için 0,005 Å ve B molekülü için 0,0045 Å 'dır. Hem C=O hem de C=N bağ uzunlukları benzer bileşiklerde gözlemlenen değerlerle iyi bir uyum içindedir [133]. Triazol halkasındaki N1-N2 bağ uzunlukları, hem A hem de B molekülü için 1,369 Å ile aynı değere sahiptir. Sırasıyla 1.299(2) Å ve 1.304(7) Å gibi kısa bir farkla, A ve B molekülleri için C17=N2 bağlarının çift bağ karakterini ortaya çıkarır. Diğer tüm C–N bağ uzunlukları, 1.348 (9) Å ile 1.390 (8) Å arasında değişen değerlere sahiptir ve bu, B halkasındaki çift bağın delokalizasyonunu gösterir (Tablo 5).

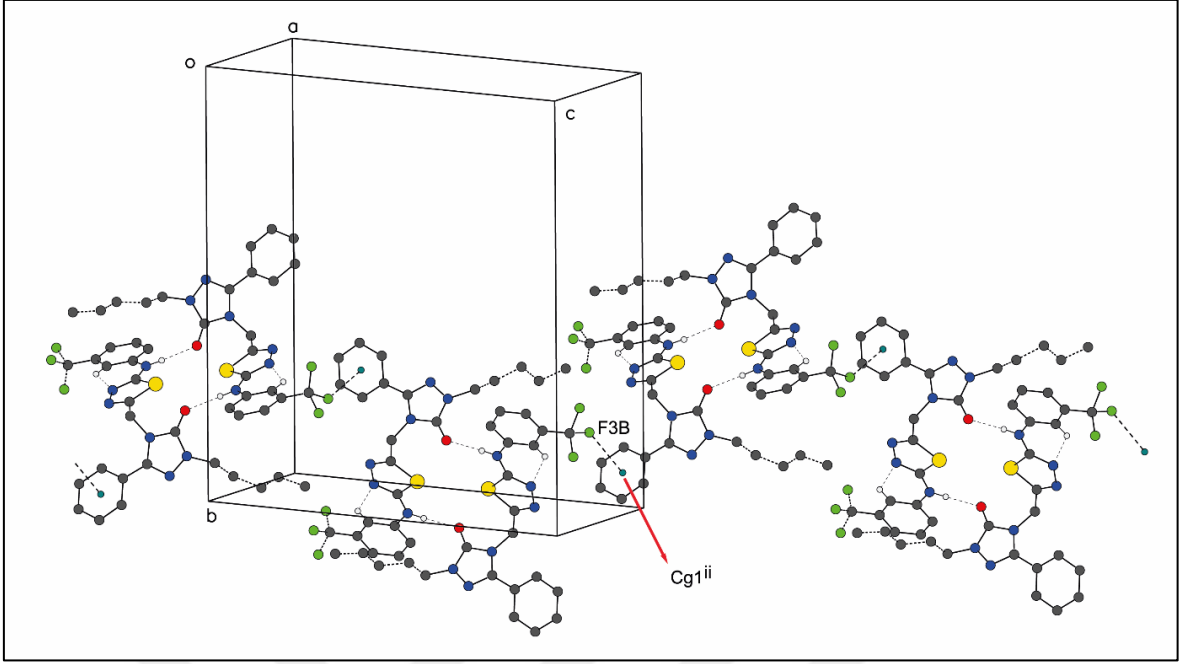
O1=C16 bağ uzunlukları (1.215(8) Å ve 1.226(7) Å), triazol halkalarındaki C=O çift bağ uzunluğu (1.226 (4) Å [134], 1.2315(18) Å [135], 1.229 (3) Å [133]) ile karşılaştırıldığında spesifiklerdir. Öte yandan C=O bağ uzunluğunun literatürdeki değerlere göre uzadığı görülmektedir (1.199 (2) Å [136]; 1.202 (4) Å [137]; 1.208 (4) Å [138]; 1.209(2) Å [139]).

113m bileşiğinin kristal örgü analizi, asimetric birimdeki A ve B moleküllerinin, N-H...O hidrojen bağları çiftleri ile bağlandığını, şekil 57'de gösterilen R22(18) halka motifli inversiyon dimerleri oluşturduğunu ve tablo 4'teki parametrelerle özetleyerek ortaya koymaktadır. Gösterilen hidrojen bağına ek olarak, dimerler şekil 57'de gösterildiği gibi C-H...F hidrojen bağlarıyla bağlanır ve tablo 4'e bakıldığında görülebileceği gibi kristalde a eksenini boyunca zincirler oluşturur.



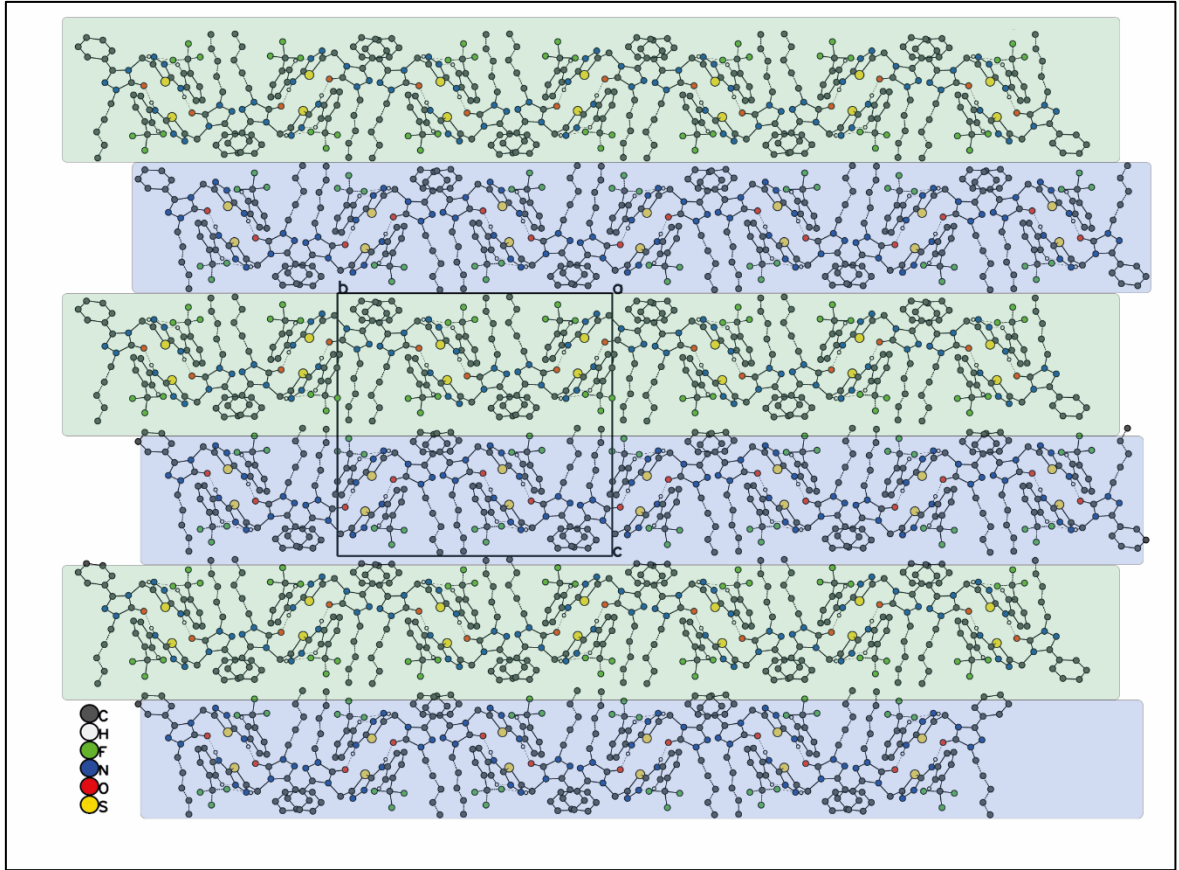
Şekil 57. **113m** bileşiğinin CH...F hidrojen bağı etkileşimleri (hidrojen bağları kesikli çizgilerle gösterilmiştir).

Burada açıklanan ve kristal örgüye katkıda bulunan başka bir etkileşim türü C-F... π etkileşimidir. C-X... π (X: Halojen) etkileşimi, organik bileşiklerde hem moleküler hem de kristal yapıda önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Aynı zamanda, diğer moleküller arası etkileşimlerle birlikte kristal örgülerdeki moleküler motiflerin oluşumunu etkilediği görülmektedir [140]. Genel olarak, bu etkileşimler zayıftır, ancak supramoleküler motiflerin üretilmesinde faydalı bağlantılar sağlar [141]. **113m** molekülünde, simetri koduyla (i: 1+x, 1/2-y, 1/) C6B-F3B...Cg1ⁱⁱ (Cg1, A molekülündeki A halkasının ağırlık merkezidir) arasında 3.18(4) Å uzunluğunda C-F... π etkileşimi gerçekleşir, şekil 58'de gösterilen yön boyunca zincirlerle sonuçlanır. Sırasıyla A ve B molekülleri için C8 ve N5 atomları arasında moleküler yapıyı stabilize eden molekül içi hidrojen bağları da vardır (Şekil 58).



Şekil 58. **113m** Molekülünde F3B ile gösterilen flor atomu ile halka pi elektronları arasında oluşan 3.18 Å uzunluğundaki C-F $\cdots$ π etkileşimi

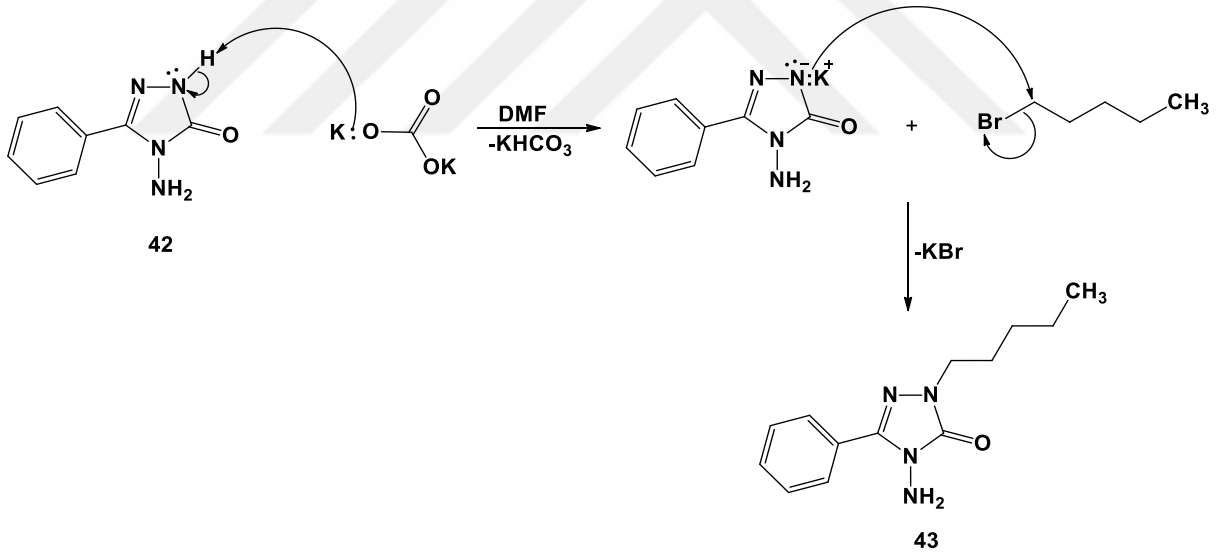
Bahsedilen tüm etkileşimlerin bir sonucu olarak, dimerler (001) düzleminde 2 boyutlu katmanlara bağlanır ve kristal düzenlenme şekil 59’da gösterildiği gibi kararlı kılınır.



Şekil 59. **113m** Molekülünün a eksenini boyunca kristal düzenlenmesi. **113m**'nin 2 boyutlu yapısı $\text{CH}\cdots\text{F}$ hidrojen bağı ve $\text{C-F}\cdots\pi$ etkileşimleri tarafından (001) düzleminde oluşmuştur.

4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

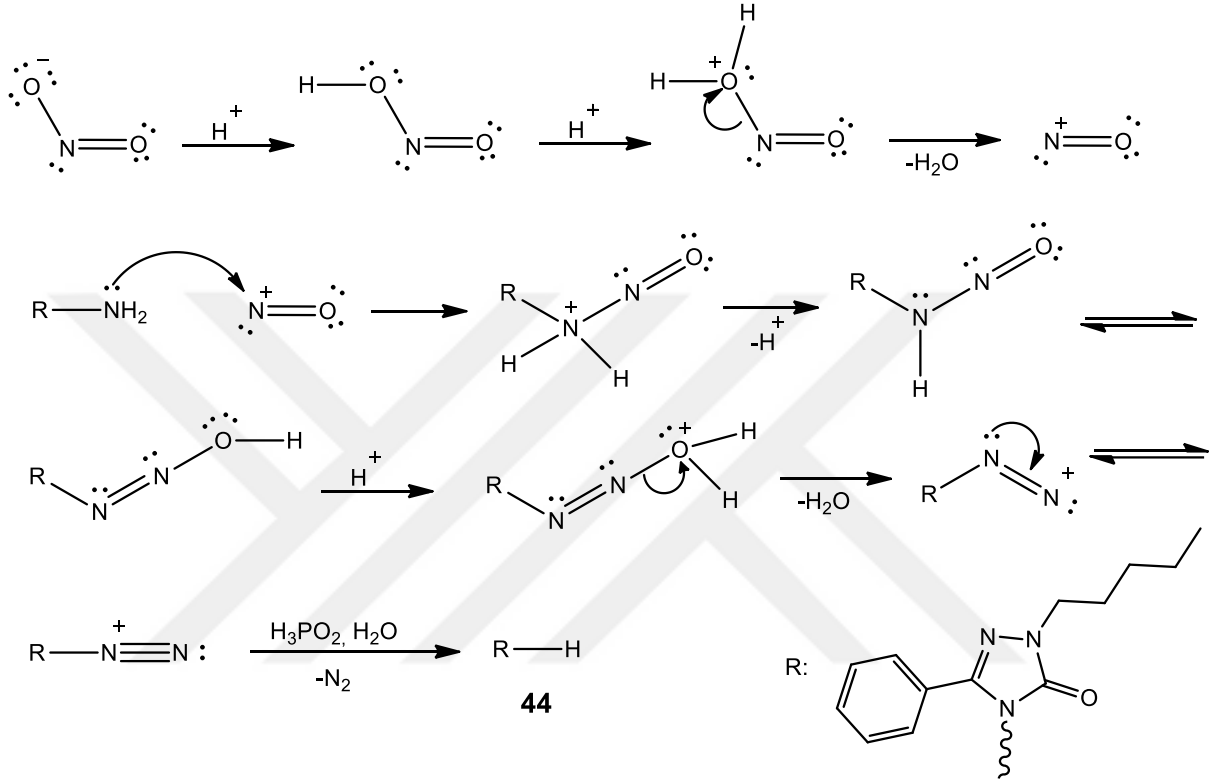
4-Amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (**42**) bileşiği literatürdeki yöntemle göre [62] sentezlendikten sonra 1-bromopentan ile K_2CO_3 varlığında DMF’li ortamda reaksiyona sokulmuş ve başlangıç maddesi olarak kullanılan 4-amino-1-pentil-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (**43**) bileşiği elde edilmiştir. **43** Bileşiğin FT-IR spektrumunda $-NH_2$ grubuna ait gerilme titreşimleri $3303, 3190\text{ cm}^{-1}$ ’de gözlemlenirken $C=O$ grubuna ait gerilme titreşimleri ise 1698 cm^{-1} ’de gözlemlenmiştir. 1H -NMR spektrumunda alifatik protonlara ait pikler $0.85\text{--}3.75\text{ ppm}$ arasında, $-NH_2$ grubuna ait pikler 5.51 ppm ’de ve aromatik protonlara ait pikler ise $7.47\text{--}8.00\text{ ppm}$ arasında gözlemlenmiştir. ^{13}C NMR spektrumunda 14.32 ppm ’de $-CH_3$ karbonuna ait pik, 45.38 ppm ’de $N-CH_2$ karbonuna ait pik, 144.69 ppm ’de triazol C-3, 153.74 ppm ’de triazol $C=O$ grubuna ait pikler gözlemlendi. Kütle spektrumunda 247.15 ’de $[M+H]^+$ piki gözlemlenmiştir. Bu spektroskopik veriler elde edilen yapıyı desteklemektedir. Bu senteze ait mekanizma aşağıdaki gibidir [142] (Şekil 60).



Şekil 60. **43** Bileşiğinin sentez mekanizması

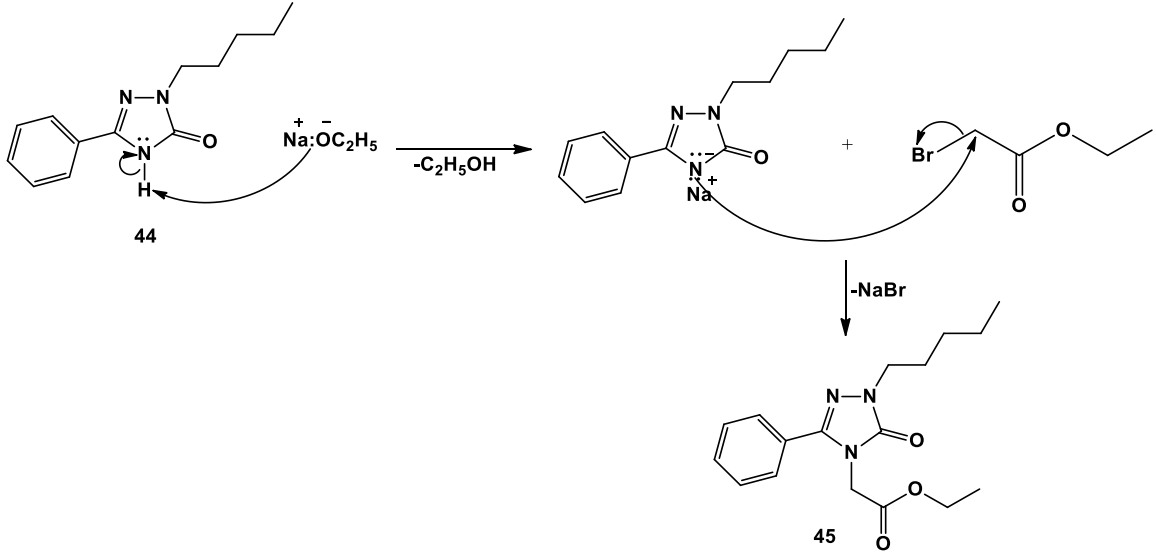
Bir sonraki basamakta **43** bileşiğinin %50’lik H_3PO_2 -li ortamda $NaNO_2$ çözeltisi ilave edilerek **43** bileşiğinin deaminasyonundan 1-pentil-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (**44**) bileşiği elde edildi. **43** Bileşiğinin IR ve 1H -NMR spektrumlarındaki NH_2 grubuna ait sinyaller kayboldu, bunların yerine NH protonuna ait FT-IR spektrumdaki gerilme titreşimleri 3063 cm^{-1} ’de ve 1H -NMR spektrumundaki pikler 12.21 ppm ’de gözlemlenmiştir.

^{13}C NMR spektrumunda 14.30 ppm'de $-\text{CH}_3$ karbonuna ait pik, 44.35 ppm'de $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}$ karbonuna ait pik, 153.91 ppm'de triazol $\text{C}=\text{O}$ grubuna ait pik gözlemlenmiştir. Kütle spektrumunda 232.14'de $[\text{M}+\text{H}]^+$ piki gözlemlenmiştir. Bu spektroskopik veriler elde edilen yapıyı (**44**) desteklemektedir. Bu senteze ait mekanizma aşağıdaki gibidir [143] (Şekil 61).



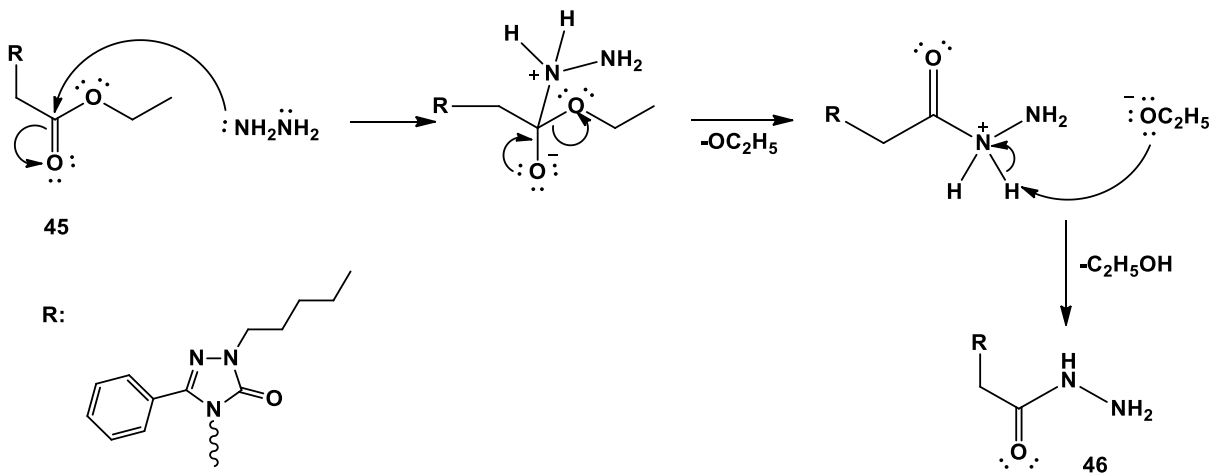
Şekil 61. **44** Bileşiğinin sentez mekanizması

44 numaralı bileşiğin etil bromo asetat ile reaksiyonundan viskoz, yağimsı olarak elde edilen etil 2-(5-okso-1-pentil-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)asetat (**45**) bileşiğine varıldı, bu bileşik saflaştırılmadan bir sonraki adım için kullanıldı. Elde edilen bileşiğe ait FT-IR spektrumunda 1748 cm^{-1} 'de ester $\text{C}=\text{O}$ grubuna ait gerilme titreşimi ve 1209 cm^{-1} 'de ise ester $\text{C}-\text{O}$ grubuna ait gerilme titreşimi gözlemlenmiştir. Bu senteze ait mekanizma aşağıdaki gibidir [142] (Şekil 62).



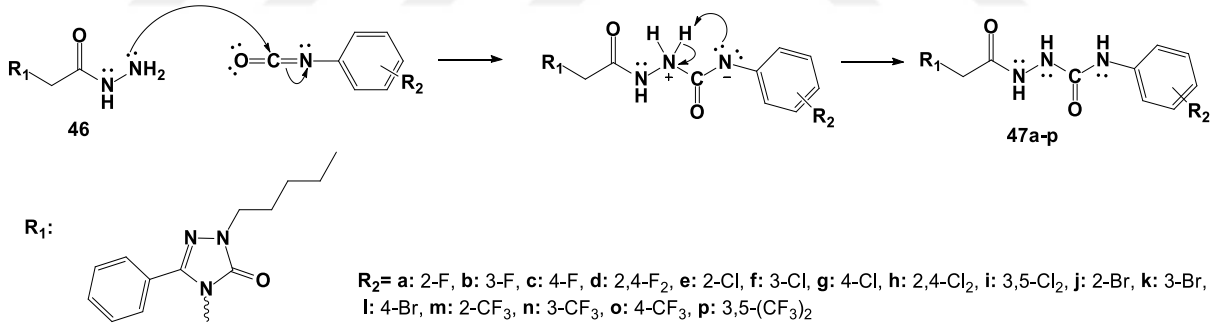
Şekil 62. **45** Bileşiğinin sentez mekanizması

45 Bileşiğinin absole alkollü ortamda hidrazin hidrat ile muamelesinden 2-(5-okso-1-pentil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)asetohidrazid (**46**) bileşiğine varıldı. Bu bileşiğin -NHNH₂ grubuna ait gerilim titreşimleri FT-IR spektrumunda 3334 (NH), 3259, 3228 (NH₂) cm⁻¹'de, ¹H-NMR spektrumunda ise 4.29 (s, 2H, NH₂) ve 9.36 (s, 1H, NH) ppm'de pikler gözlemlendi. Ayrıca, ¹³C-NMR spektrumunda ikinci C=O grubu olan hidrazit C=O sinyali ise 166.41 ppm'de gözlemlenmiştir. Kütle spektrumunda 326.16'da [M+Na]⁺ moleküler iyon piki gözlemlenmiştir. Bu senteze ait mekanizma aşağıdaki gibidir [144] (Şekil 63).



Şekil 63. **46** Bileşiğinin sentez mekanizması

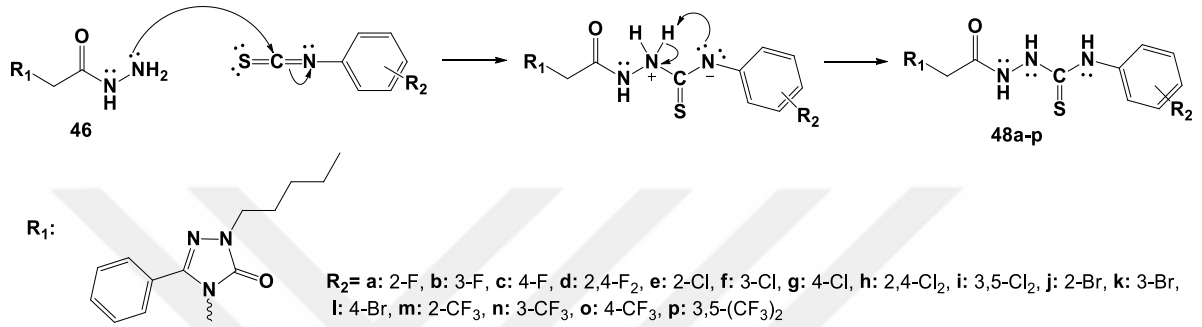
46 Bileşiğinin substitüe fenilizosyanatlar ile susuz diklorometan içersinde oda sıcaklığında reaksiyonlarından onaltı adet 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-sübstitüefenil semikarbazit (**47a-p**) türevleri elde edilmiştir. Bu bileşiklere ait FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR verileri incelendiğinde, FT-IR spektrumunda –NH ve C=O gerilim titreşimlerinin 3100-3339 ve 1640-1743 cm⁻¹ arasında olduğu gözlemlenmiştir. ¹H-NMR spektrumlarında 4.29 ppm’de görülen NH₂ pikine ait piklerin kaybolduğu, bunun yerine üç ayrı NH grubuna ait piklerin 8.08-8.85/8.57-9.55/10.18-10.32 ppm aralıklarında olduğu tespit edilmiştir. **47e** ve **47i** Bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumunda 3 NH sinyalleri sırasıyla 8.25, 8.87 ve 10.29 ve 8.66, 9.08, 10.27 ppm’de gözlemlenmiştir. Bu piklerin NH protonlarına ait olup olmadığını anlamak için D₂O ilave edilerek ¹H-NMR spektrumları yeniden alınmış ve 8.25-10.27 ppm’lik bölgede bu piklerin kaybolduğu görülmüştür (Ek Şekil 31,32 ve Ek Şekil 48,49). **47a-p** Bileşiklerinin ¹³C-NMR spektrumlarında triazol, hidrazit ve semikarbazit (karboamid) C=O karbonları yaklaşık olarak 154, 167 ve 171 ppm civarında rezonans olmuşlardır. Kütle spektrumlarında ise [M+H]⁺ veya [M+Na]⁺ pikleri gözlemlenmiştir. Bu sentezlere ait mekanizma aşağıdaki gibidir [145] (Şekil 64).



Şekil 64. **47a-p** Türevi bileşiklerin sentez mekanizması

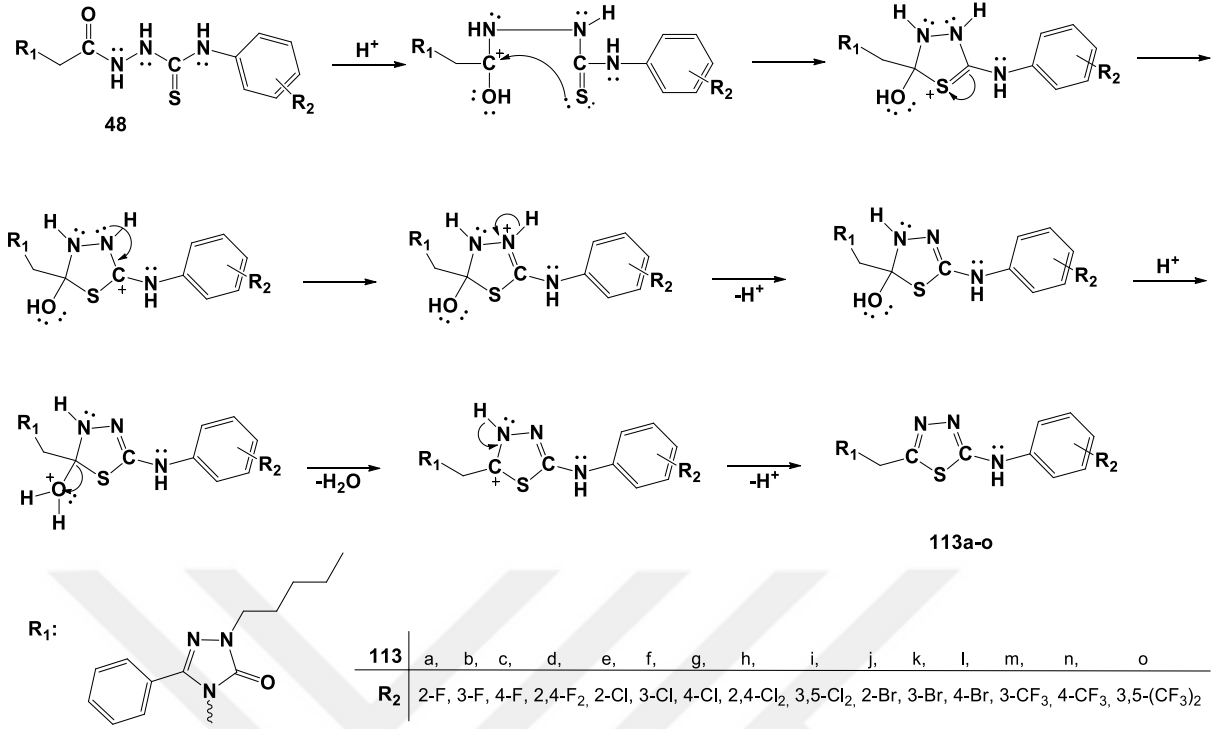
46 Bileşiğinin substitüe fenilizotiyosyanatlar ile absolu etanol içersinde reaksiyonlarından onaltı adet 2-[(5-okso-1-pentil-3-fenil-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)asetil]4-sübstitüefenil tiyosemikarbazit (**48a-p**) türevi elde edilmiştir. Bu bileşiklerin FT-IR spektrumunda –NH, C=O ve C=S gerilim titreşimleri sırasıyla 3117-3289, 1669-1678 ve 1198-1237 cm⁻¹’de gözlemlenmiştir. ¹H-NMR spektrumlarında 4.29 ppm’de görülen NH₂ pikine ait sinyallerin kaybolduğu bunun yerine üç ayrı NH grubuna ait sinyallerin 9.53-10.05/9.87-10.34/10.51-10.62 ppm aralıklarında tespit edilmiştir. Bu piklerin NH

protonlarına ait olup olmadığını anlamak için D₂O ilave edilerek ¹H-NMR spektrumları yeniden alınmış ve 9.53-10.62 ppm'lik bölgede bu piklerin kaybolduğu görülmüştür (Ek Şekil 97,98 ve Ek şekil 118,119). **48a-p** Bileşiklerinin ¹³C-NMR spektrumlarında triazol ve hidrazit C=O ve semikarbazit C=S karbonları yaklaşık olarak 154, 167 ve 181 ppm civarında rezonans almışlardır. Kütle spektrumlarında ise [M+H]⁺ veya [M+Na]⁺ pikleri gözlemlenmiştir. Bu sentezlere ait mekanizma aşağıdaki gibidir [145] (Şekil 65).



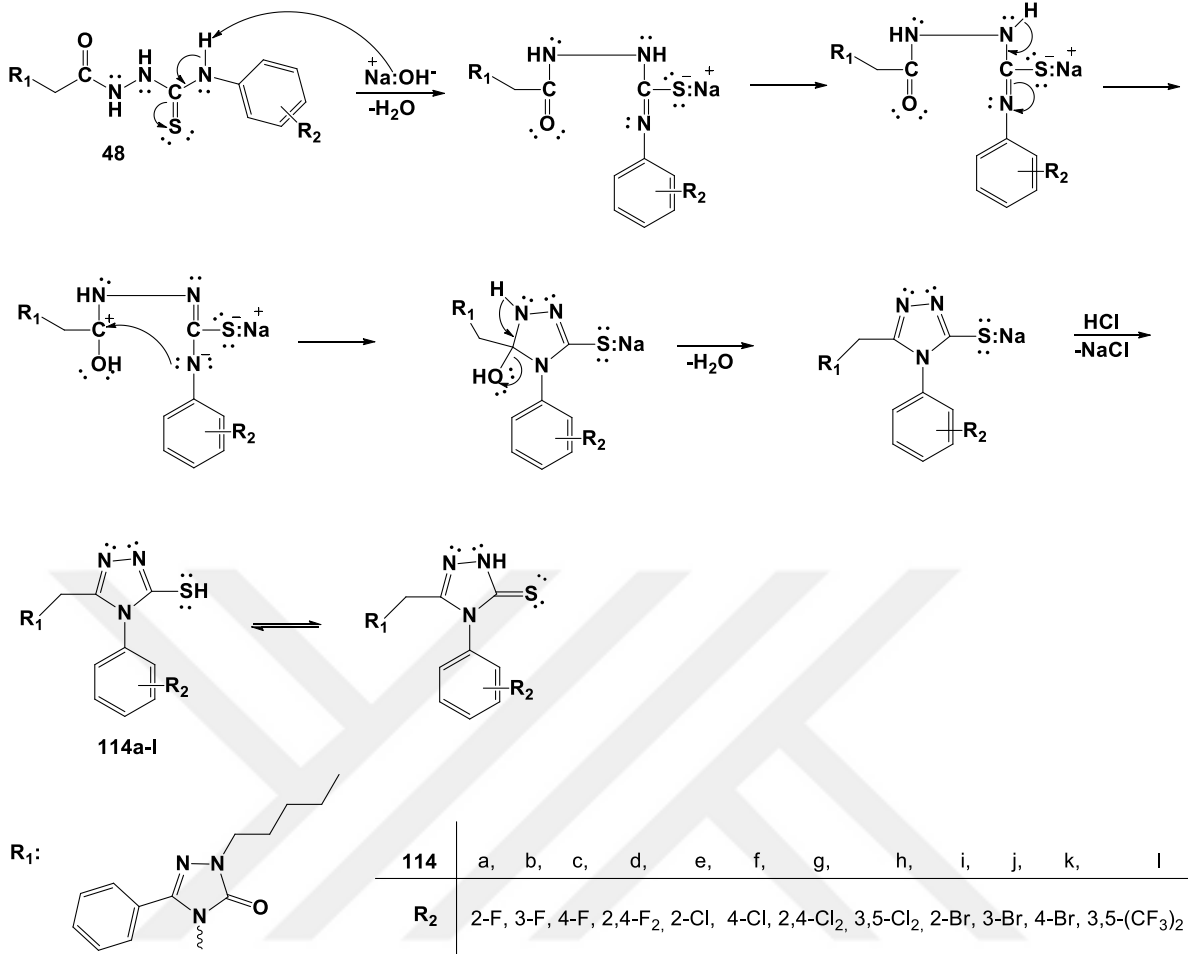
Şekil 65. **48a-p** Türevi bileşiklerin sentez mekanizması

48 Türevi bileşiklerin soğuk sülfirik asit içerisinde karıştırılmasının ardından amonyak ile nötrleştirilmesi sonucu **113a-o** bileşikleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin FT-IR spektrumunda -NH ve C=O gerilim titreşimleri sırasıyla 3271-3231 ve 1693-1670 cm⁻¹'de gözlemlenmiştir. ¹H-NMR spektrumlarında tiyosemikarbazitlerin 9.53-10.05/9.87-10.34/10.51-10.62 ppm aralıklarında görülen üç ayrı NH grubuna ait sinyallerin kaybolduğu ve yerine yeni oluşan 1,3,4-tiyadiazol halkasına bağlı -NH grubuna ait sinyallerin 11.12-9.73 ppm aralığında oldukları tespit edilmiştir. ¹³C-NMR spektrumlarında yaklaşık olarak 167 ve 181 ppm civarında rezonans alan tiyosemikarbazit grubuna ait C=O ve C=S sinyalleri kaybolmuş, bunun yerine yeni oluşan 1,3,4-tiyadiazol C-2 ve C-5 karbonlarına ait sinyaller sırasıyla 165 ve 153 ppm civarında ortaya çıkmışlardır. Kütle spektrumlarında ise [M+H]⁺ veya [M+Na]⁺ pikleri gözlemlenmiştir. Bu sentezlere ait mekanizma aşağıdaki gibidir [146] (Şekil 66).



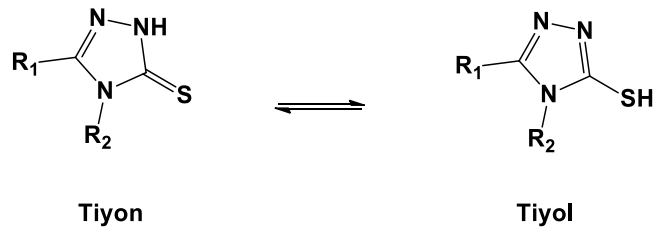
Şekil 66. **113a-o** Türevi bileşiklerin sentez mekanizması

48 Türevi bileşiklerin 2N NaOH ile geri soğutucu altında kaynatılması daha sonra asitlendirilmesi ile **114a-l** bileşikleri elde edilmiştir. Bu sentezlere ait mekanizma aşağıdaki gibidir [146] (Şekil 67).



Şekil 67. **114a-I** Türevi bileşiklerin sentez mekanizması

Literatüre kazandırılmış veriler ve ayrıca grubumuz tarafından daha önce yapılan çalışmalar dikkate alındığında **114** türevi bileşiklerin tiyon-tiyol tautomerisine sahip oldukları görülmektedir [40-42,92,147] (Şekil 68).



Şekil 68. Tiyon-tiyol tautomerisi

Bu bileşiklerin FT-IR spektrumlarında, 3182-3077 cm^{-1} aralığında NH gerilim absorpsiyon bantlarının görüldüğü, 2800-2700 cm^{-1} civarında SH absorpsiyon bantlarına ait pikler gözükmediğinden katı halde bileşiklerin tiyon tautomerik formda olduğunu desteklemektedir [40-42,92,147]. ^1H -NMR spektrumlarında -NH protonlarına ait sinyal değerleri 9-12 ppm arasında ortaya çıkarken, sentezlenen bileşiklerde 13-14 ppm civarında gözlemlenen sinyallerinin -SH protonuna ait olduğu belirlenmiş ve bu bileşiklerin DMSO- d_6 solüsyonunda tiyol tautomerik formda olduğunun kanıtıdır [40-42,92,147]. Ayrıca, ^{13}C -NMR spektrumlarında yaklaşık olarak 167 ppm ve 181 ppm civarında rezonans alan tiyosemikarbazit $\text{C}=\text{O}$ ve $\text{C}=\text{S}$ karbon sinyallerinin kaybolduğu, bunların yerine 1,2,4-triazol-5-tiyon halkasına ait C-3 ve C-5 karbon sinyalleri yaklaşık 147 ve 169 ppm civarında gözlemlenmiştir. Kütle spektrumlarında ise $[\text{M}+\text{H}]^+$ veya $[\text{M}+\text{Na}]^+$ pikleri gözlemlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerden tez çalışmasının ilk bölümünü oluşturan 1,2,4-triazol-3-on türevi bileşiklerin (**43-48**) kojik asit ($\text{IC}_{50}=14.09\pm 0.02 \mu\text{M}$) standartına karşı tirozinaz inhibisyonu çalışmaları yapılmış ve elde edilen sonuçlar tablo 2’te verilmiştir. Tablo 2’yi incelediğimizde sentezlenen bileşikler arasından **43-46** numaralı bileşikler tirozinaz inhibisyonuna sahip değildir. Semikarbazit türevi olan **47 h,m,n,p** bileşiklerinin kojik asitten çok daha yüksek inhibisyona sahip oldukları görülmektedir ve inhibisyon değerleri sırasıyla $\text{IC}_{50}=0.00162\pm 0.0109 \mu\text{M}$, $\text{IC}_{50}=0.00166\pm 0.0217 \mu\text{M}$, $\text{IC}_{50}=0.00165\pm 0.019 \mu\text{M}$, $\text{IC}_{50}=0.00197\pm 0.0063 \mu\text{M}$ ’dır. Bu değerlerden görüldüğü üzere **47** türevi bu dört bileşik birer tirozinaz inhibitörü adaydır ve standarttan yaklaşık olarak sekiz bin kat daha aktiftirler. **47** türevi diğer bileşikler ise inhibisyon değerine sahip değildirler. Tiyosemikarbazit türevi olan **48** sınıfı bileşiklerden ise **c,d,e,f,g,i,l,m,o** bileşikleri de tirozinaz inhibisyonuna sahiptirler ve bu değerler $\text{IC}_{50}=0.00162\pm 0.0109 \mu\text{M}$ ile $\text{IC}_{50}=5.62\pm 1.64 \mu\text{M}$ arasında değişmektedir. Bu bileşiklerden en aktifleri **48c,d,l** bileşikler olup **48c** kojik asitten yaklaşık bin kat daha aktiftir. En düşük aktiviteye ise **48m** bileşiği sahiptir ($\text{IC}_{50}=5.62\pm 1.64 \mu\text{M}$). Bu sonuçlar incelendiğinde, aktivite gösteren **47** tipi tüm bileşiklerin **48** tipi tüm bileşiklerden daha yüksek aktiviteye sahip olması **47** türevi bileşikler seçici kılımlıdır. **47** ve **48** tipi bileşikler karşılaştırıldığında her 2 grupta da inhibisyon aktivitesi gösteren süstituent, 2 konumunda CF_3 grubunun olduğu yapılarıdır. Bu da muhtemelen yapının molekül içi hidrojen bağı yapmasından ileri gelebilir.

Tablo 2. 43-48 Numaralı moleküllerin tirozinaz inhibisyonu sonuçları

Molekül No	IC ₅₀ (μM)	Molekül No	IC ₅₀ (μM)
43	>20	47o	>20
44	>20	47p	0.00197±0,0063
46	>20	48a	>20
47a	>20	48b	15.2±1,21
47b	>20	48c	0.0145±0,0079
47c	>20	48d	0.019±0,04
47d	>20	48e	4.68±2,15
47e	>20	48f	5.4±2,05
47f	>20	48g	0.1885±0,24
47g	>20	48h	>20
47h	0.00162±0,0109	48i	0.17±0,36
47i	>20	48j	>20
47j	>20	48k	>20
47k	>20	48l	0.0199±0,014
47l	>20	48m	5.62±1,64
47m	0.00166±0,0217	48n	>20
47n	0.00165±0,019	48o	1.49±0,42
		48p	>20
		Kojik asit	14.09±0,2

Tez çalışmasının ikinci kısmını oluşturan halka kapanma ürünleri olan 1,3,4-tiyadiazol (**113a-o**) ve merkaptotriazol (**114a-l**) bileşikleri Jack bean üreazına karşı in vitro üreaz inhibitör çalışmaları yapılmış ve standart inhibitör olarak kullanılan tiyoüreye (IC₅₀=183.92±13.14 μM) karşı elde edilen sonuçlar tablo 3'te verilmiştir. Tablo 3'te görüldüğü üzere **114a-l** bileşikleri **113a-o** bileşiklerinden daha yüksek inhibisyon aktivitesine sahiptirler. **113g-o** Bileşikler inhibisyon aktivitesi göstermemişlerdir. **113** serisi bileşiklerden 2 konumunda flor sübstitüentini taşıyan **113a** bileşiği (IC₅₀=104.89±11.40 μM) en aktif bileşik olup tiyoüreden aktif olan tek **113** türevi bileşiktir. Geri kalan bileşikler (**113b-f**) ise tiyoüreden daha düşük inhibisyon aktivitesine sahiptirler. **114** türevi bileşiklerin en yüksek üreaz inhibisyonuna sahip bileşiği **114b** (IC₅₀=15.96±2.28 μM) ve en düşük inhibisyona sahip olan ise **114j** (IC₅₀=1091.24±14.02 μM) bileşiğidir, bu bileşik aynı zamanda tiyoüreden düşük tek inhibisyon aktivitesine sahip olan tek **114** türevi bileşiktir. Geri kalan tüm bileşikler ise tiyoüreden daha yüksek üreaz inhibisyonu değerlerine sahiptirler ve bu bileşiklerin inhibisyon değerleri IC₅₀=22.03±2.00 μM ile IC₅₀=116.13±6.01 arasında değişmektedir.

Tablo 3. 113 ve 114 Numaralı moleküllerin üreaz inhibisyonu sonuçları

Molekül No	IC ₅₀ (μM)	Molekül No	IC ₅₀ (μM)
113a	104.89±11.40	114a	25.08±4.56
113b	291.89±20.52	114b	15.96±2.28
113c	207.52±6.84	114c	27.37±4.56
113d	8102.78±194.95	114d	28.48±2.19
113e	2044.05±8.79	114e	43.96±8.79
113f	7118.99±35.17	114f	43.96±10.01
113g	-	114g	59.25±10.22
113h	-	114h	22.48±6.13
113i	-	114i	116.13±6.01
113j	-	114j	1091.24±14.02
113k	-	114k	22.025±2.00
113l	-	114l	75.47±10.78
113m	-	Tiyoüre	183.92±13.14
113n	-		
113o	-		

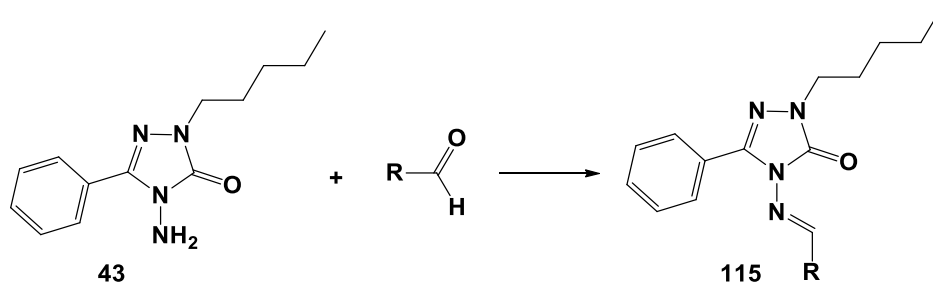
5. ÖNERİLER

Tirosinaz ve üreaz inhibitörü adayı olabilecek bileşiklerin sentezlendiği bu tez çalışmasında, inhibitör etkisi gösterebilecek muhtemel bileşikler üzerinde docking çalışmaları gerçekleştirilmiş ve önerilen bileşiklerin aktif bölgelerindeki enzim-inhibitör etkileşimlerine göre aktivite gösterebilecek muhtemel bileşikler belirlenmiştir. Sentez işlemlerine başlamadan önce bileşiklerin moleküler docking çalışmaları yapılarak biyoaktif moleküllere uygun hedef bileşikler sentezlenmelidir. Böylece hem daha az emek, daha az zaman ve hem de minimum kimyasal madde kullanılarak düşük maliyetli hedef bileşikler sentezlenebilir.

Sentez çalışmaları sonunda elde edilen moleküllerdeki 3 farklı tip hetero halka oldukça geniş farmakolojik özelliklere sahiptir. Bu hetero halkalar arasında 1,2,4-triazol-3-on [7-9,12,13,75-77], 1,2,4-triazol-5-tiyon [86-93,102-111] ve 1,3,4-tiyadiazol [78-85,64-77] halkaları farmakolojik olarak önemli bir yere sahiptir ve bu bileşikler piyasada satılan birçok ilacın yapısında bulunmaktadır. Sentezlenen bileşiklerin tirosinaz ve üreaz inhibisyonu sonuçlarına göre birçok bileşiğin standartlardan bile (kojik asit ve tiyoüre) daha aktif olduğu ortaya konmuştur. Dolayısıyla, bu tip bileşiklerin farklı biyoaktivitelerin araştırılmasına imkân tanıyan özelliklere sahip olabilecekleri açıkça görülmektedir.

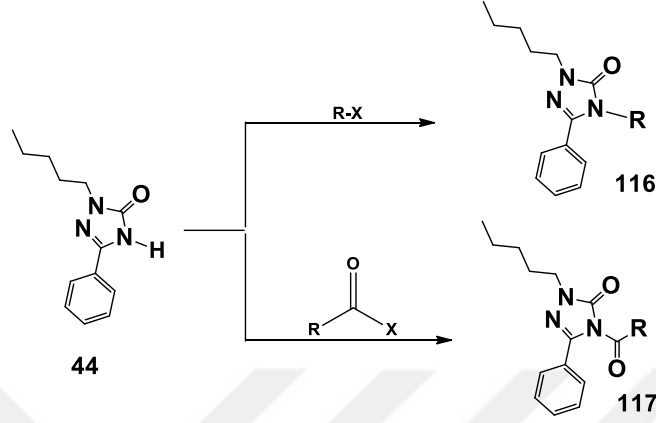
Ayrıca, yapılarında bulundurdıkları $-NH_2$, $-NH$, $-NHNH_2$, $-CONHNHCSNH-$, $-SH$, 1,2,4-triazol-5-tiyon gibi aktif süstitüent taşımaları bu maddelerin yeni biyoaktif bileşiklerin sentezinde ara ürün olarak kullanılmaları açısından da önem arz etmektedir.

43 Numaralı amino bileşiğinden yola çıkılarak amino-Schiff bazı (**115**) türevi bileşikler sentezlenebilir ve daha sonraki basamaklarda ise bunların metal kompleksleri elde edilip yeni çalışma alanları oluşturulabilir (Şekil 69).



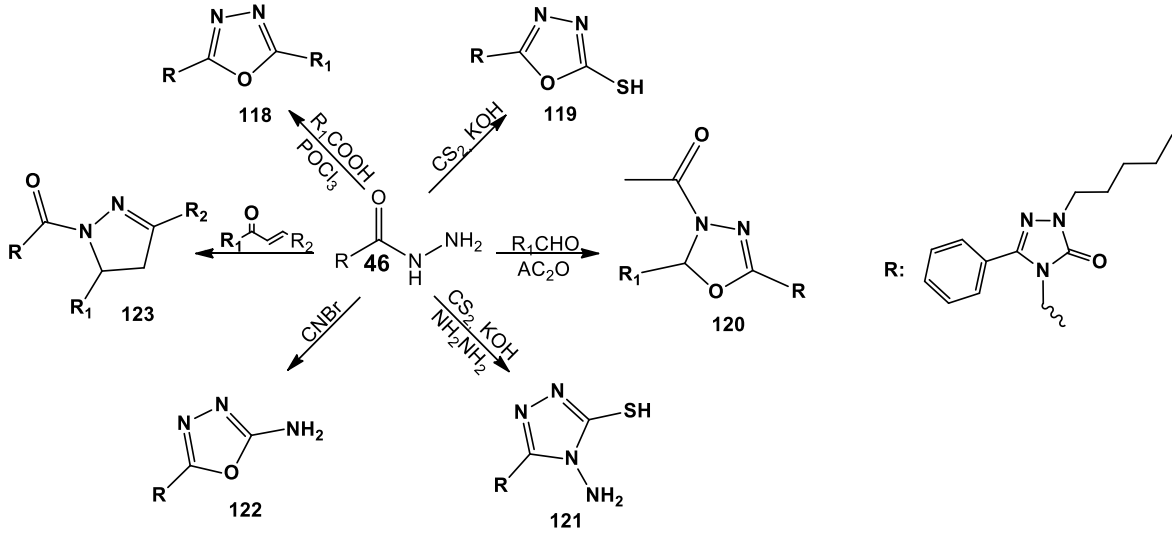
Şekil 69. Amino-Schiff bazı türevi bileşiklerinin sentez denklemi

44 Numaralı -NH bileşiğinden yola çıkılarak alkillendirme (**116**) ve açillendirme (**117**) reaksiyonları gerçekleştirilerek yeni N-alkil/açıl-1,2,4-triazol-3-on bileşikleri elde edilebilir (Şekil 70).



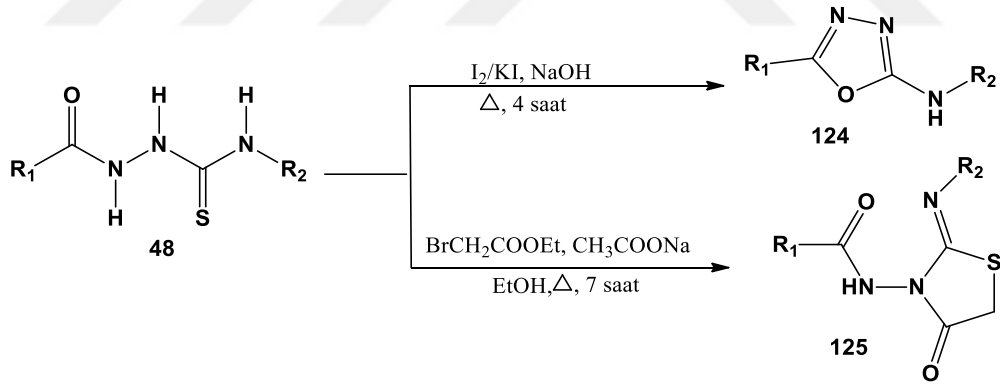
Şekil 70. NH bileşiğinin alkillendirme ve açillendirme ürünleri

Birçok heterohalkalı yapıların eldesinde bir diğer anahtar ürün olarak kullanılan hidrazitlerin (**46**) karboksilik asitlerle tepkimesinden 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazoller (**118**), bazık ortamda CS_2 ile tepkimesinden 2-tiyol-5-alkil-1,3,4-oksadiazoller (**119**), aldehitlerle tepkimesinden hidrazit hidrazonlar ve asetik anhidritli ortamda halka kapanmasıyla da 3-asetil-2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazoller (**120**), elde edilen **119** bileşiğinin hidrazin hidrat ile muamelesinden de 4-amino-5-alkil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (**121**), siyanojen bromür ile reaksiyonundan 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-oksadiazoller (**122**) ve kalkonlar ile muamelesinden ise 3,5-disübstitüe pirazoller (**123**) elde edilen bazı hetero halkalar arasında olup aşağıdaki şekilde görülmektedir[148,149] (Şekil 71).



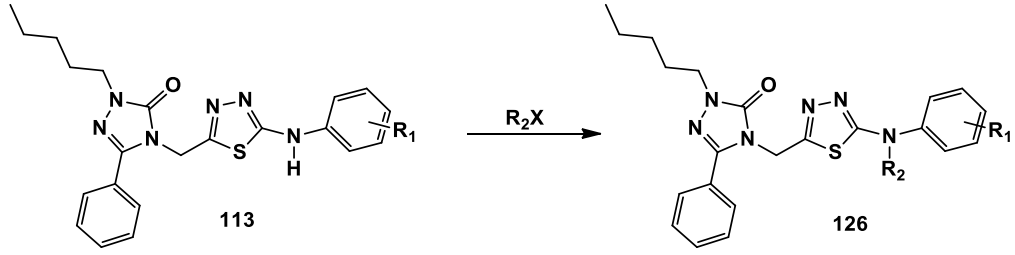
Şekil 71. Hidrazitlerden elde edile bazı heterosiklik halkalar

Ayrıca hidrazitlerin bir ürünü olan tiyosemikarbazit (**48**) bileşiklerinden de bu tez çalışmasında elde ettiğimiz 1,3,4-tiyadiazol ve merkaptotriazollerin yanında iyotlu ortamda NaOH ile ısıtılmasından 2-süstitüe amino-5-alkil-1,3,4-oksadiazoller (**124**) ve etil bromoasetat ile ise 2-imino-4-okso tiyazolidin (**125**) türevi bileşikler elde edilir (Şekil 72).



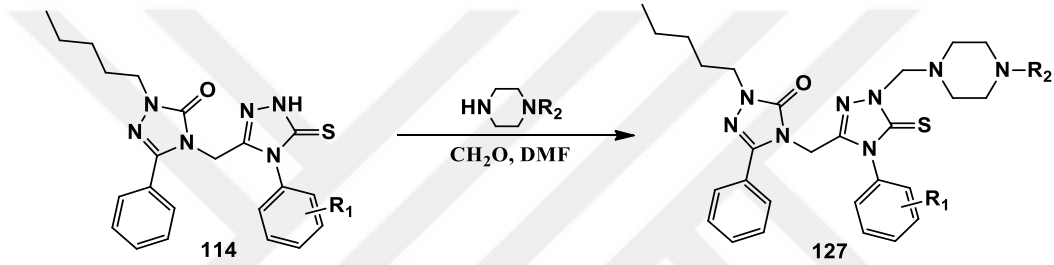
Şekil 72. Tiyosemikarbazitlerin bazı halkalanma ürünleri

113 Tipi 1,3,4-tiyadiazollerin taşıdığı-NH protonu üzerinden alkillendirilmesi sonucu yeni trialkil amin bileşikleri (**126**) elde edilebilir (Şekil 73).

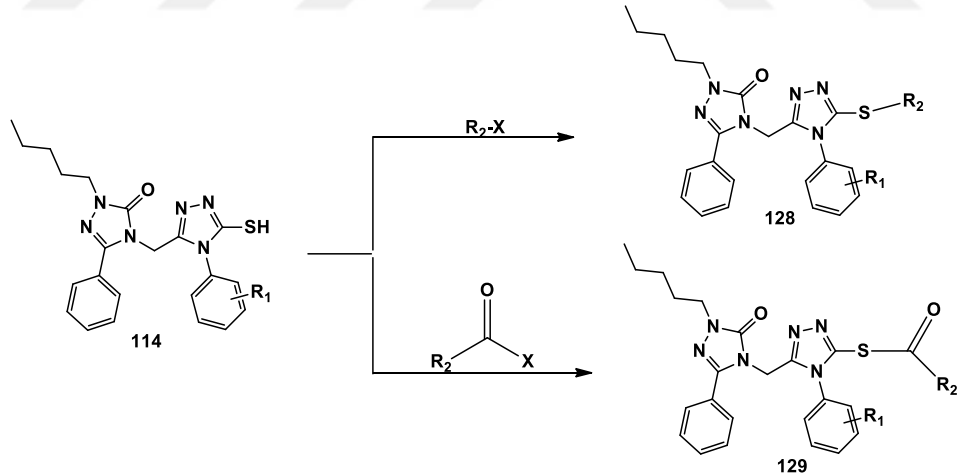


Şekil 73. 1,3,4-Tiyadiazollerin alkillendirme türevleri

114 Tipi merkapt 1,2,4-triazol türevlerinin -NH protonu üzerinden Mannich reaksiyonu ile yeni biyoaktif bileşikler (**127**) elde edilebilir (Şekil 74), ayrıca -SH protonu üzerinden de alkillendirme (**128**) veya açillendirme (**129**) yapılabilir (Şekil 75).



Şekil 74. **114** Türevi bileşiklerin Mannich reaksiyonu ürünleri



Şekil 75. **114** Türevi bileşiklerin alkillendirme ve açillendirme ürünleri

Sonuç olarak, sentezlenen 62 adet yeni heterosiklik bileşiğin yapısında taşıdıkları $-NH_2$, $-NH$, $-NHNH_2$, $-CONHNHCSNH-$, $-SH$, 1,2,4-triazol-5-tiyon gibi aktif fonksiyonel gruplardan dolayı, bu bileşiklerin yukarıda da belirtildiği gibi yeni biyoaktif bileşiklerin sentezinde ara ürün olarak kullanılarak yeni biyoaktif hetero halkalı bileşiklerin eldesinde kullanılabilirler.

6. KAYNAKLAR

1. Maddila, S., Pagadala, R. ve Jonnalagadda, S.B., 1, 2, 4-Triazoles: A Review of Synthetic Approaches and the Biological Activity, Lett. Org. Chem., 10 (2013) 693-714.
2. Patel, N.B., Khan, I.H. ve Rajani, S.D., Pharmacological Evaluation and Characterizations of Newly Synthesized 1,2,4-triazoles, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 4293-4299.
3. Wakale, V.S., Pattan, S.R. ve Tambe, V., Therapeutic Importance of 1, 2, 4-Triazole: A Review, Inter. J. Res. Pharm. Biomed. Sciences, 4 (2013) 985-1001.
4. Kharb, R., Sharma, P.C. ve Yar, M.S., Pharmacological Significance of Triazole Scaffold, J. Enzyme Inhib. Med. Chem., 26 (2011) 1-21.
5. Sahu, J.K., Ganguly, S. ve Kaushik, H., Triazoles: A Valuable Insight into Recent Developments and Biological Activities, Chinese J. Natur. Medicines, 11 (2013) 456-465.
6. Bajetti, E., Zilembo, N., Bichisao, E., Pozzi, P. ve Toffolatti, L., Steroidal Aromatase Inhibitors in Elderly Patients, Critical Reviews in Oncology/Hematology, 33 (2000) 137-142.
7. Baddley, J.W. ve Pappas, P.G., Antifungal Combination Therapy: Clinical Potential, Drugs, 65 (2005) 1461-1480.
8. Schiller, S.D. ve Fung, H.B., Posaconazole: An Extended-Spectrum Triazole Antifungal Agent, Clinical Therapeutics, 29 (2007) 1862-1886.
9. Ashok, M., Holla, B.S. ve Poojary, B., Convenient One Pot Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some New Mannich Bases Carrying 4-Methylthiobenzyl Moiety, Eur. J. Med. Chem., 42 (2007) 1095-1101.
10. Sidwell, R.W., Bailey, K.W., Wong, M.H., Barnard, D.L. ve Smee, D.F., "In Vitro and In Vivo Influenza Virus-Inhibitory Effects of Viramidine, Antiviral Research, 68 (2005) 10-17.
11. Rosina, F., Tosti, M.E., Borghesio, E., Masocco, M., Mele, A., Coppola, C., Milella, M., Borgia, G., Andreone, P., Koch, M., Zignego, A.L., Romano, M., Carrara, M., Almasio, P.L., Azzola, E., Nardone, G., Benedetti, A., Carosi, G., Mazzotta, F., Sagnelli, E. ve Rizzetto, M., Pegylated Interferon a Plus Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C: A Multicentre Independent Study Supported by the Italian Drug Agency, Digestive and Liver Disease, 46 (2014) 826,832.
12. Wen, B., Ma, L., Rodrigues, A.D. ve Zhu, M., Detection of Novel Reactive Metabolites of Trazodone: Evidence for CYP2D6-Mediated Bioactivation of m-Chlorophenylpiperazine, Drug Metab. Dispos., 36 (2008) 841-850.

13. Papakostas, G.I. ve Fava, M., A Meta-Analysis of Clinical Trials Comparing the Serotonin (5HT)-2 Receptor Antagonists Trazodone and Nefazodone with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for the Treatment of Major Depressive Disorder, Eur. Psychiatry, 22 (2007) 444-447.
14. Singhal S., Arora S., Agarwal S., Sharma R. ve Singhal, N., A Review on Potential Biological Activities of Thiosemicarbazides, WJPPS, 2,6 (2013) 4661-4681.
15. Abdel-Aziz H.A., Bhat, M.A. ve Ghazzali, M., Cyclodesulfurization of Substituted Thiosemicarbazides into 1,3,4-Oxadiazoles via Hydrazonoyl Chlorides, Phosphorus, Sulfur, and Silicon, 189 (2014) 1328-1336.
16. Plech, T., Wujec, M., Siwek, A., Kosikowska, U. ve Malm A., Synthesis and Antimicrobial Activity of Thiosemicarbazides, s-Triazoles and Their Mannich Bases Bearing 3-Chlorophenyl Moiety, Eur. J. Med. Chem., 46 (2011) 241-248.
17. El-Sadek, M.E., Aboukull, M.E., El-Sabbagh, O.I. ve Shallal, H.M., Design, Synthesis and Cytotoxic Activity of Novel 1-Aroyl-4-(2-chloroethyl) Semicarbazides, Pharm. Chem. J., 41,4 (2007) 188-192.
18. Sheikhy, M., Jalilian, A.R., Novinrooz, A. ve Motamedi-Sedeh, F., Synthesis And in vitro Antibacterial Evaluation of Some Thiosemicarbazides and Thiosemicarbazones, J. Biomedical Science and Engineering, 5 (2012) 39-42.
19. Paneth, A., Staczek, P., Plech, T., Strzelczyk, A., Dzitko, K., Wujec, M., Kosikowska, U., Grzegorzczak, A. ve Panet, P., Biological Evaluation and Molecular Modelling Study of Thiosemicarbazide Derivatives as Bacterial Type IIA Topoisomerases Inhibitors, J. Enzyme Inhib. Med. Chem., 31,1 (2016) 14–22.
20. Ali, B., Khan, K.M., Saka, U., Hussain, S., Ashraf, M., Riaz, M., Wadood, A., Taha, M. ve Perveen, S., 1-[(4'-Chlorophenyl) Carbonyl-4-(aryl) Thiosemicarbazide Derivatives as Potent Urease Inhibitors: Synthesis, in Vitro and in Silico Studies", Bioorg. Chem., 79 (2018) 363–371.
21. Alia, B., Khan, K.M., Hussain, S., Hussain, S., Ashraf, M., Riaz, M., Wadood, A. ve Perveen, S., Synthetic Nicotinic/Isonicotinic Thiosemicarbazides: In Vitro Urease Inhibitory Activities and Molecular Docking Studies, Bioorg. Chem., 79 (2018) 34–45.
22. Wos, M., Miazga-Karska, M., Kaczor, A.A., Klimek, K., Karczmarzyk, Z., Kowalczyk, D., Wysocki, W., Ginalska, G., Urbanczyk-Lipkowska, Z., Morawiak, M. ve Pitucha, M., Novel Thiosemicarbazide Derivatives with 4-Nitrophenyl Group as Multi-Target Drugs: α -Glucosidase Inhibitors with Antibacterial and Antiproliferative Activity, Biomed. Pharmacother., 93 (2017) 1269–1276.
23. Plech, T., Paneth, A., Kapron, B., Kosikowska, U., Malm, A., Strzelczyk, A. ve Staczek, P., Structure–activity Relationship Studies of Microbiologically Active

- Thiosemicarbazides Derived from Hydroxybenzoic Acid Hydrazides, Chem. Biol. Drug Des., 85 (2015) 315–325.
24. Bhat, M.A., Khan, A.A., Khan, S., Al-Omar, M.A., Parvez, M.K., Al-Dosari, M.S. ve Al-Dhfyan, A., Synthesis and anti-Candidal Activity of N-(4-aryl/cyclohexyl)- 2-(pyridine-4-yl carbonyl) Hydrazinecarbothioamide”, Bioorg. Med. Chem. Lett., 24, (2014) 1299–1302.
 25. Doğan, H.N., Rollas, S. ve Erdeniz, H., Synthesis, Structure Elucidation and Antimicrobial Activity of Some 3-Hydroxy-2-Naphthoic Acid Hydrazide Derivatives, II Farmaco, 53 (1998) 462-467.
 26. Işık, S., Vullo, D., Durdağı, S., Ekinci, D., Şentürk, M., Çetin, A., Şentürk, E. ve Supuran, C.T., Interaction of Carbonic Anhydrase Isozymes I, II, and IX with Some Pyridine and Phenol Hydrazinecarbothioamide Derivatives, Bioorg. Med. Chem. Lett., 25 (2015) 5636-5641.
 27. Küçükgül, G., Kocatepe, A., De Clercq, E., Şahin, F. ve Güllüce, M., Synthesis and Biological Activity of 4-Thiazolidinones, Thiosemicarbazides Derived from Diflunisal Hydrazide, Eur. J. Med. Chem., 41 (2006) 353-359.
 28. Siwek, A., Staczek, P., Wujec, M., Stefanska, J., Kosikowska, U., Malm, A., Jankowski, S. ve Paneth, P., Biological and Docking Studies of Topoisomerase IV Inhibition by Thiosemicarbazides, J. Mol. Model., 17 (2011) 2297-2303.
 29. Thomas, K.D., Adhikari, A.V., Telkare, S., Chowdhury, I.H., Mahmood, R., Pal, N.K., Row, G. ve Sumesh, E., Design, Synthesis and Docking Studies of New Quinoline-3-Carbohydrazide Derivatives as Antitubercular Agents, Eur. J. Med. Chem., 46 (2011) 5283-5292.
 30. Wilson, L.J., Morris, T.W., Wu, Q., Renick, P.J., Parker, C.N., Davis, M.C., MCKeever, H.D., Switzer, A., Shurum, G., Sunder, S., Jones, D.R., Soper, S.S., Dobson, L.M., Burt, T., Morand, K.L. ve Stella, M., The Identification and Characterization of Hydrazinyl Urea-Based Antibacterial Agents Through Combinatorial Chemistry, Bioorg. Med. Chem. Lett., 11 (2011) 1149-1152.
 31. Nugiel, D.A., Vidwans, A. ve Dzierba, C.D., Parallel Synthesis of Acylsemicarbazide Libraries: Preparation of Potent Cyclin Dependent Kinase (cdk) Inhibitors, Bioorg. Med. Chem. Lett., 14 (2004) 5489-5491.
 32. Rychtarcikova, Z., Kratky, M., Gazvoda, M., Komloova, M., Polanc, S., Kocavar, M., Stolarikova, J. ve Vinsova, J., N-Substituted 2-Isonicotinoylhydrazinecarboxamides - New Antimycobacterial Active Molecules, Molecules, 19 (2014) 3851-3868.
 33. Pavic, K., Perkovic, I., Cindric, M., Pranjic, M., Martin-Kleine, I., Kralj, M., Schols, D., Hadjipavlou-Litina, D., Katsori, A.M. ve Zorc, B., Novel Semicarbazides and Ureas of Primaquine with Bulky Aryl or Hydroxyalkyl Substituents: Synthesis, Cytostatic and Antioxidative Activity, Eur. J. Med. Chem., 86 (2014) 502-514.

34. Rane, R.A., Naphade, S.S., Bangalore, P.K., Palkar, M.B., Shaikh, M.S. ve Karpoomath, R., Synthesis of Novel 4-Nitropyrrole-Based Semicarbazide and Thiosemicarbazide Hybrids with Antimicrobial and Anti-Tubercular Activity, Bioorg. & Med. Chem. Lett., 24 (2014) 3079-3083.
35. Patel, S.R., Gangwal, R., Sangamwar, A.T. ve Jain, R., Synthesis, Biological Evaluation and 3D-QSAR Study of Hydrazide, Semicarbazide and Thiosemicarbazide Derivatives of 4-(adamantan-1-yl)quinoline as Anti-Tuberculosis Agents, Eur. J. Med. Chem., 85 (2014) 255-267.
36. Ullah, H., Fayyaz, F., Hussain, A., Rahim, F., Hayat, S., Uddin, I., Khan, F., Zada, H., Rehman, A.U., Wadood, A. ve Khan, K. M., New Oxadiazole Bearing Thiosemicarbazide Analogues: Synthesis, Anti-Alzheimer Inhibitory Potential and Their Molecular Docking Study, Chemical Data Collections, 41 (2022) 100915.
37. Han, M. İ., İnce, U., Gündüz, M. G., Coşkun, G. P., Birgül, K., Doğan, Ş. D. ve Küçükgülzel, Ş. G., Synthesis, Antimicrobial Evaluation and Molecular Modeling Studies of Novel Thiosemicarbazides/Semicarbazides Derived from P-Aminobenzoic Acid, Journal of Molecular Structure, 1261 (2022) 132907.
38. Patel, D. B., Darji, D. G., Patel, K. R., Rajani, D. P., Rajani, S. D. ve Patel, H. D., Synthesis of Novel Quinoline-Thiosemicarbazide Hybrids and Evaluation of Their Biological Activities, Molecular Docking, Molecular Dynamics, Pharmacophore Model Studies, and ADME-Tox Properties, Journal of Heterocyclic Chemistry, 57,3 (2020) 1183-1200.
39. Elbastawesy, M. A., El-Shaier, Y. A., Ramadan, M., Brown, A. B., Aly, A. A. ve Abuo-Rahma, G. E. D. A., Identification, and Molecular Modeling of New Quinolin-2-One Thiosemicarbazide Scaffold with Antimicrobial Urease Inhibitory Activity, Molecular Diversity, 25,1 (2021) 13-27.
40. Gültekin, E., Kolcuoglu, Y., Akdemir, A., Şirin, Y., Bektaş, H. ve Bekircan, O., A Study on Synthesis, Biological Activities and Molecular Modelling of Some Novel Trisubstituted 1,2,4-Triazole Derivatives, ChemistrySelect, 3 (2018) 8813-8818.
41. Bekircan, O., Ülker, S. ve Menteşe, E., Synthesis of Some Novel Heterocyclic Compounds Derived from 2-[3-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]acetohydrazide and Investigation of Their Lipase and α -Glucosidase Inhibition, J. Enzyme Inhib. Med. Chem., 30,6 (2015) 1002-1009.
42. Bekircan, O., Menteşe, E. ve Ülker, S., Synthesis and Pharmacological Activities of Some New 2-[1-heptyl-3-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-yl]acetohydrazide Derivatives, Z. Naturforsch., 69b (2014) 969-981.
43. Kolcuoglu, Y., Purification and Comparative Characterization of Monophenolase and Diphenolase Activities from a Wild Edible Mushroom (Macrolepiota Gracilenta), Process Biochem., 47,12 (2012) 2449-2454.

44. Yoruk, R. ve Marshall, M.R., Physicochemical Properties and Function of Plant Polyphenol Oxidase: A Review, J. Food Biochem., 27 (2003) 361–422.
45. Nakayama, T., Sato, T., Fukui, Y., Yonekura-Sakakibara, K., Hayashi, H., Tanaka, Y., Kusumi, T. ve Nishino, T., Specificity Analysis and Mechanism of Aurone Synthesis Catalyzed by Aureusidin Synthase, A Polyphenol Oxidase Homolog Responsible for flower Coloration, FEBS Lett., 499 (2001) 107–11.
46. Holcroft, B., Molecular Aspects of Dermatology, Priesly, G.C., 3, 65-112, Wiley: Chichester, UK, 1993.
47. Espin, J.C. ve Wicher, H.J., Effect of Captoril on Mushroom Tyrosinase Activity in Vitro, Biochim. Biophys. Acta., 1554, (2001) 289-300.
48. Andrawis, A. ve Kalin, V., Effect of Metihimazole on the Activity of Mushroom Tyrosinase, Biochem. J., 235 (1996) 91-96.
49. Maeda, K. ve Fukuda, M., In Vitro Effectiveness of Several Whitening Cosmetic Components in Human Melanocytes, J. Soc. Cosmet. Chem., 42,6 (1991) 361-368.
50. Khan, K.M., Maharvia, G.M., Khan, M.T.H., Shaikh, A.J., Perveen, S., Begum, S. ve Choudhary, M.I., Tetraketones: A New Class of Tyrosinase Inhibitors, Bioorganic & Medicinal Chemistry., 14,2 (2006) 344-351.
51. Cavalieri, E.L., Li, K.M., Balu, N., Saeed, M., Devanesan, P., Higginbotham, S., Zhao, J., Gross, M.L. ve Rogan, E.G., Catechol ortho-Quinones: The Electrophilic Compounds That Form Depurinating DNA Adducts and Could Initiate Cancer and Other Diseases, Carcinogenesis., 23 (2002) 1071-1077.
52. Asanuma, M., Miyazaki, I. ve Ogawa, N., Dopamine- or L-DOPA-induced Neurotoxicity: The Role of Dopamine Quinone Formation and Tyrosinase in a Model of Parkinson's Disease, Neurotox. Res., 5 (2003) 165-176.
53. Pan, T., Li, X. ve Jankovic, J., The Association Between Parkinson's Disease and Melanoma, Int. J. Cancer., 128 (2011) 2251-2260.
54. Tan, X., Song, Y.H., Park, C., Lee, K.W., Kim, J.Y., Kim, K.D., Lee, K.W., Curtis-Long, M.J. ve Park, K.H., Highly Potent Tyrosinase Inhibitor, Neorauflavane from *Campylotropis Hirtella* and Inhibitory Mechanism with Molecular Docking”, Bioorganic & Medicinal Chemistry., 24 (2016) 153–159.
55. Ferrar, P.H. ve Walker, J.R.L., İnhibition of Diphenol Oxidases: A Comperative Study”, J. Food Biochem., 20 (1996) 15-30.
56. Rafiq, M., Saleem, M., Hanif, M., Kang, S.K., Seo S.Y. ve Lee, K.H., Synthesis, Structural Elucidation and Bioevaluation of 4-Amino-1,2,4-Triazole-3-Thione’s Schiff Base Derivatives, Archive Phaem. Res., 39 (2016) 161-171.

57. Ghani, U. ve Ullah, N., New Potent Inhibitors of Tyrosinase: Novel Clues to Binding of 1,3,4-Thiadiazole-2(3H)-Thiones, 1,3,4-Oxadiazole-2(3H)-Thiones, 4-Amino-1,2,4-Triazole-5(4H)-Thiones, and Substituted Hydrazides to the Dicopper Active Site”, Bioorg. Med. Chem., 18 (2010) 4042-4048.
58. Yu, F., Jia, Y.L., Wang, H.F., Zheng, J., Cui, Y., Fang, X.Y., Zhang, L.M. ve Chen, Q.X., Synthesis of Triazole Schiff’s Base Derivatives and Their Inhibitory Kinetics on Tyrosinase Activity, PLoS one, 10,9 (2015) e0138578/1-13.
59. Xie, W., Zhang, J., Ma, X., Yang, W., Zhou, Y., Tang, X., Zou, Y., Li, H., He, J., Xie, S., Zhao, Y. ve Liu, F., Synthesis and Biological Evaluation of Kojic Acid Derivatives Containing 1,2,4-triazole as Potent Tyrosinase Inhibitors, Chem. Biol. Drug Des., 86 (2015) 1087-1092.
60. Wenlin, X., Shimin, X., Xu Fu, T. ve Shenzhen, T., Preparation of 4-[(5-Hydroxy-4-Pyran-2-ylmethylene)Amino]-3-Mercapto-1,2,4-Triazole Compounds as Tyrosinase Inhibitors and Skin Lighteners, Hunan University of Science & Technology, Peop. Rep. Chinese, Patent No. CN 103319467, (2013).
61. Shinji, Y., Melanin Formation-Inhibiting Topical Preparations Containing 1,2,4-Triazoles, Japanese, Kokai Tokkyo, Patent No. JP 05124947 A 19930521, (1993).
62. Ikizler, A. A. ve Yüksek, H., Reaction of 4-Amino-4, 5-dihydro-1H-1, 2, 4-triazol-5-ones with 2, 5-Dimethoxytetrahydrofuran, Collection of Czechoslovak chemical communications, 59,3 (1994) 731-735.
63. Molnar, M., Pavić, V., Šarkanj, B., Čačić, M., Vuković, D. ve Klenkar, J., Mono-and Bis-Dipicolinic Acid Heterocyclic Derivatives–Thiosemicarbazides, Triazoles, Oxadiazoles and Thiazolidinones as Antifungal and Antioxidant Agents. Heterocyclic Communications, 23,1 (2017) 35-42.
64. Oruc, E.E., Rollas, S., Kandemirli, F., Shvets, N., ve Dimoglo, A.S., 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. Synthesis, Structure Elucidation, and Structure-Antituberculosis Activity Relationship Investigation, J. Med. Chem., 47 (2004) 6760-6767.
65. Gökşen, U.S., Kelekçi, N. G., Göktas, Ö., Köysal, Y., Kılıc, E., Işık, Ş., Aktay, G., ve Özalp, M., 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-Thiadiazoles and Hydrazones Containing 5-Methyl-2-Benzoxazolinones: Synthesis, Analgesic-Anti-Inflammatory and Antimicrobial Activities, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 15 (2007) 5738–5751.
66. Padmavathi, V., Sudhakar Reddy, G., Padmaja, A., Kondaiah, P. ve Ali-Shazia, Synthesis, Antimicrobial and Cytotoxic Activities of 1,3,4-Oxadiazoles, 1,3,4-Thiadiazoles and 1,2,4-Triazoles, European Journal of Medicinal Chemistry, 44 (2009) 2106–2112.
67. Saleh, F. M., Helmy, M. T. ve Hassaneen, H. M., Convenient Synthesis and Antibacterial Activity of Novel 5-Phenyldiazenyl-1, 3, 4-Thiadiazole

- Derivatives, Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 196,5 (2020) 486-496.
68. Chen, C. J., Song, B. A., Yang, S., Xu, G. F., Bhadury, P. S., Jin, L. H., Hu, D.Y., Li, Q.Z., Liu, F., Xue, W., Lu, P. ve Chen, Z., Synthesis and Antifungal Activities of 5-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-2-Sulfonyl-1,3,4-Thiadiazole and 5-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-2-Sulfonyl-1,3,4-Oxadiazole Derivatives, Bioorganic & medicinal chemistry, 15,12 (2007) 3981-3989.
 69. Harish, K. P., Mohana, K. N. ve Mallesha, L., Synthesis Of Indazole Substituted-1,3,4-Thiadiazoles and Their Anticonvulsant Activity, Drug invention today, 5,2 (2013) 92-99.
 70. Kadi, A. A., Al-Abdullah, E. S., Shehata, I. A., Habib, E. E., Ibrahim, T. M. ve El-Emam, A. A., Synthesis, Antimicrobial and Anti-Inflammatory Activities of Novel 5-(1-Adamantyl)-1, 3, 4-Thiadiazole Derivatives, European journal of medicinal chemistry, 45,11 (2010) 5006-5011.
 71. Dong, L., Song, B., Wu, J., Wu, Z., Zhu, Y., Chen, X. ve Hu, D., Synthesis, and Antiviral Activity of Novel Thioether Derivatives Containing 1,3,4-Oxadiazole/Thiadiazole and Emodin Moieties, Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 191,6 (2016) 904-907.
 72. Pattanayak, P., Sharma, R. ve Sahoo, P. K., Synthesis, and Evaluation of 2-Amino-5-Sulfanyl-1, 3, 4-Thiadiazoles as Antidepressant, Anxiolytic, and Anticonvulsant Agents, Medicinal chemistry research, 18,5 (2009) 351-361.
 73. Abas, M., Bahadur, A., Ashraf, Z., Iqbal, S., Rajoka, M. S. R., Rashid, S. G., Jabeen, E., Iqbal, Z., Abbas, Q., Bais, A., Hassan, M., Liu, G., Feng, K., Lee, S.H., Nawaz, M. ve Qayyum, M. A., Designing Novel Anticancer Sulfonamide Based 2,5-Disubstituted-1,3,4-Thiadiazole Derivatives as Potential Carbonic Anhydrase Inhibitor, Journal of Molecular Structure, 1246 (2021) 131145.
 74. Schenone, S., Brullo, C., Bruno, O., Bondavalli, F., Ranise, A., Filippelli, W., Rinaldi, B., Capuano, A., ve Falcone, G., New 1,3,4-Thiadiazole Derivatives Endowed with Analgesic and Anti-Inflammatory Activities, Bioorganic & medicinal chemistry, 14,6 (2006) 1698-1705.
 75. Demirbas, A., Sahin, D., Demirbas, N. ve Karaoglu, S. A., Synthesis of some New 1,3,4-Thiadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-Triazole Derivatives and Investigation of Their Antimicrobial Activities, European journal of medicinal chemistry, 44,7 (2009) 2896-2903.
 76. Demirbas, N., Karaoglu, S. A., Demirbas, A. ve Sancak, K., Synthesis and Antimicrobial Activities of some New 1-(5-Phenylamino-[1,3,4] Thiadiazol-2-yl) Methyl-5-Oxo-[1,2,4] Triazole and 1-(4-Phenyl-5-Thioxo-[1,2,4] Triazol-3-yl) Methyl-5-Oxo-[1,2,4] Triazole Derivatives, European journal of medicinal chemistry, 39,9 (2004) 793-804.

77. Bayrak, H., Demirbas, A., Demirbas, N. ve Karaoglu, S. A., Cyclization of some Carbothioamide Derivatives Containing Antipyrine and Triazole Moieties and Investigation of Their Antimicrobial Activities, European journal of medicinal chemistry, 45,11 (2010) 4726-4732.
78. Scozzafava, A. ve Supuran, C. T., Glaucoma, and the Applications of Carbonic Anhydrase Inhibitors. Carbonic Anhydrase: Mechanism, Regulation, Links to Disease, and Industrial Applications, 75, 349-359, Springer, Dordrecht, 2014.
79. Chhajed, M., Shrivastava, A. K. ve Taile, V., Synthesis of 5-Arylidine Amino-1, 3, 4-Thiadiazol-2-[(N-substituted benzyol)] Sulphonamides Endowed with Potent Antioxidants and Anticancer Activity Induces Growth Inhibition in HEK293, BT474 and NCI-H226 Cells, Medicinal Chemistry Research, 23,6 (2014) 3049-3064.
80. P. Moradabadi, P., Tahghighi, A., Jalili-Baleh, L., Foroumadi, A., Shams-Ghahfarokhi, M. ve Razzaghi-Abyaneh, M., Antifungal Activity, Cytotoxicity and Mechanism of Action of Nitroheteroaryl-1,3,4-thiadiazole Containing N-benzyl and N-methoxyethyl Substitution Against *Aspergillus fumigatus*, Mediterr. J. Infect Microb. Antimicrob., 10,34 (2021).
81. Askin, S., Tahtaci, H., Türkeş, C., Demir, Y., Ece, A., Çiftçi, G. A. ve Beydemir, Ş., Design, Synthesis, Characterization, in Vitro and in Silico Evaluation of Novel Imidazo [2, 1-b][1, 3, 4]Thiadiazoles as Highly Potent Acetylcholinesterase and non-Classical Carbonic Anhydrase Inhibitors. Bioorganic Chemistry, 113 (2021). 105009.
82. Barbosa, G. A. D. ve De Aguiar, A. P., Synthesis of 1, 3, 4-Thiadiazole Derivatives and Microbiological Activities: A Review, Revista Virtual de Química, 11,3 (2019) 806-848.
83. Algarín, E. M., Hernández-García, S., Garayoa, M. ve Ocio, E. M., Filanesib for the Treatment of Multiple Myeloma, Expert Opinion on Investigational Drugs, 29,1 (2020) 5-14.
84. Yu, H., Yang, H., Shi, E. ve Tang, W., Development, and Clinical Application of Phosphorus-Containing Drugs, Medicine in drug discovery, 8 (2020) 100063.
85. Szeliga, M., Thiadiazole Derivatives as Anticancer Agents, Pharmacological Reports, 72,5 (2020) 1079-1100.
86. Nadeem, H., Mohsin, M., Afzaal, H., Riaz, S., Zahid, A. ve Muhammad, S. A., Synthesis and in Vitro Biological Activities of 4,5-Disubstituted 1,2,4-Triazole-3-Thiols, Advances in Microbiology, 03,04 (2013) 366-375.
87. Kumar, R., Yar, M. S., Srivastava, B. ve Rai, A. K., Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Novel 1, 2, 4-Triazole Derivatives as Potent Antibacterial and Anti-inflammatory Agents, Der Pharm. Chem, 6,1 (2014) 137-143.

88. Pintilie, O., Profire, L., Sunel, V., Popa, M. ve Pui, A., Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New 1,3,4-Thiadiazole and 1,2,4-Triazole Compounds Having a D, L-methionine moiety, Molecules, 12,1 (2007) 103-113.
89. Eswaran, S., Adhikari, A. V. ve Shetty, N. S., Synthesis and Antimicrobial Activities of Novel Quinoline Derivatives Carrying 1,2,4-Triazole Moiety, European Journal of Medicinal Chemistry, 44,11 (2009) 4637-4647.
90. Hassan, M. Z., Alsayari, A., Asiri, Y. I. ve Bin Muhsinah, A., 1,2,4-Triazole-3-Thiones: Greener, One-Pot, Ionic Liquid Mediated Synthesis and Antifungal Activity, Polycyclic Aromatic Compounds, (2021) 1-9.
91. Dincel, E. D., Ulusoy-Güzeldemirci, N., Şatana, D. ve Küçükbaşmacı, Ö., Design, Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Evaluation of some Novel Hydrazinecarbothioamide, 4-Thiazolidinone and 1,2,4-Triazole-3-Thione Derivatives, Journal of Heterocyclic Chemistry, 58,1 (2021) 195-205.
92. Bekircan, O., Baltaş, N., Menteşe, E. ve Gültekin, E., Synthesis of New Fluorine-Containing 1,2,4-Triazole-5-On Derivatives with Their Anti-Urease, Anti-Xanthine Oxidase and Antioxidant Activities, Revue Roumaine de Chimie 61,10 (2016) 733-746
93. Bekircan, O., Kucuk, M., Kahveci, B. ve Bektas, H., Synthesis, and Anticancer Evaluation of some New 4-Amino-3-(*p*-Methoxybenzyl)-4,5-Dihydro-1,2,4-Triazole-5-one Derivatives, Zeitschrift für Naturforschung B, 63,11 (2008) 1305-1314.
94. Summer, J.B., The isolation, and crystallization of the enzyme urease, J. Biol. Chem, 69 (1926) 435-441.
95. Hamarat, Ş., Immobilization of urease and research into its applications, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 1995.
96. Türksever Tetiker A., Farklı Kaynaklardan İzole Edilen Üreaz Enziminin İmmobilizasyonu ve Üre Tayininde ve Hidrolizinde Uygulanabilirliğinin Araştırılması, Doktora Tezi, T. Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne, 2016.
97. Krajewska, B., Zaborska, W. ve Leszko, M., Inhibition of Chitosan-Immobilized Urease by Slow-Binding Inhibitors: Ni^{2+} , F^- and Acetohydroxamic Acid, Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 14,4 (2001) 101-109.
98. Benini, S., Structure and Function Relationships of Urease and Cytochrome c-553 from *Bacillus pasteurii*, Doctoral dissertation, University of York, Heslington, 2000.
99. Stefano, B., Structure and Function Relationship of Urease and Cytochrome c-553 from *Bacillus Pasteurii*, A thesis the degree of doctor of philosophy, The Universty of York, Faculty of Science, Heslington, 2000.

100. Khan, K. M., Iqbal, S., Lodhi, M. A., Maharvi, G. M., Choudhary, M. I. ve Perveen, S., Biscoumarin: New Class of Urease Inhibitors; Economical Synthesis and Activity, Bioorganic & medicinal chemistry, 12,8 (2004) 1963-1968.
101. Amtul, Z., Rasheed, M., Choudhary, M. I., Rosanna, S. ve Khan, K. M., Kinetics of Novel Competitive Inhibitors of Urease Enzymes by a Focused Library of Oxadiazoles/Thiadiazoles and Triazoles, Biochemical and biophysical research communications, 319,3 (2004) 1053-1063.
102. Asadi, M., Iraj, A., Sherafati, M., Montazer, M. N., Ansari, S., Khanaposhtani, M. M., Tanideh, N., Dianatpour, M., Biglar, M., Larijani, B., Foroumadi, A., Azizian, H., Amanlou, M. ve Mahdavi, M., Synthesis, and in Vitro Urease Inhibitory Activity of 5-Nitrofuran-2-yl-Thiadiazole Linked to Different Cyclohexyl-2-(Phenylamino) Acetamides, in Silico and Kinetic Studies, Bioorganic Chemistry, 120 (2022) 105592.
103. Alomari, M., Taha, M., Imran, S., Jamil, W., Selvaraj, M., Uddin, N. ve Rahim, F., Design, Synthesis, in Vitro Evaluation, Molecular Docking and ADME Properties Studies of Hybrid bis-Coumarin with Thiadiazole as a New Inhibitor of Urease, Bioorganic chemistry, 92 (2019) 103235.
104. Saleem, M., Rafiq, M., Hanif, M., Rama, N. H., Seo, S. Y. ve Lee, K. H., Synthesis, Urease, and Acetylcholine Esterase Inhibition Activities of some 1,4-disubstituted Thiosemicarbazides and Their 2, 5-Disubstituted Thiadiazoles, Bulletin of the Korean Chemical Society, 33,8 (2012) 2741-2747.
105. Menteşe, E., Akyüz, G., Emirik, M. ve Baltaş, N., Synthesis, in Vitro Urease Inhibition and Molecular Docking Studies of some Novel Quinazolin-4 (3H)-one Derivatives Containing Triazole, Thiadiazole and Thiosemicarbazide Functionalities, Bioorganic chemistry, 83 (2019) 289-296.
106. Karaali, N., Menteşe, M., Baltas, N. ve Menteşe, E., Synthesis, and Urease Inhibition Study of some New Quinazolinone Derivatives Bearing Triazole, Thiadiazole, and Piperazine Moiety, Journal of Heterocyclic Chemistry, 55,11 (2018) 2571-2577.
107. Khan, I., Ali, S., Hameed, S., Rama, N. H., Hussain, M. T., Wadood, A., Uddin, R., Ul-Hak, Z., Khan, A., Ali, S. ve Choudhary, M. I., Synthesis, Antioxidant Activities and Urease Inhibition of some New 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives, European journal of medicinal chemistry, 45,11 (2010) 5200-5207.
108. Khan, M. U. H., Hameed, S., Yasin, K. A., Akhtar, T. ve Khan, K. M., Design, Synthesis, and Urease Inhibition Studies of a Series of 4-Amino-5-aryl-3H-1,2,4-triazole-3-thiones, Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly, 141,4 (2010) 479-484.
109. Akhtar, T., Hameed, S., Khan, K. M., Khan, A. ve Choudhary, M. I., Design, Synthesis, and Urease Inhibition Studies of some 1,3,4-Oxadiazoles and 1,2,4-Triazoles Derived from Mandelic Acid, Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 25,4 (2010) 572-576.

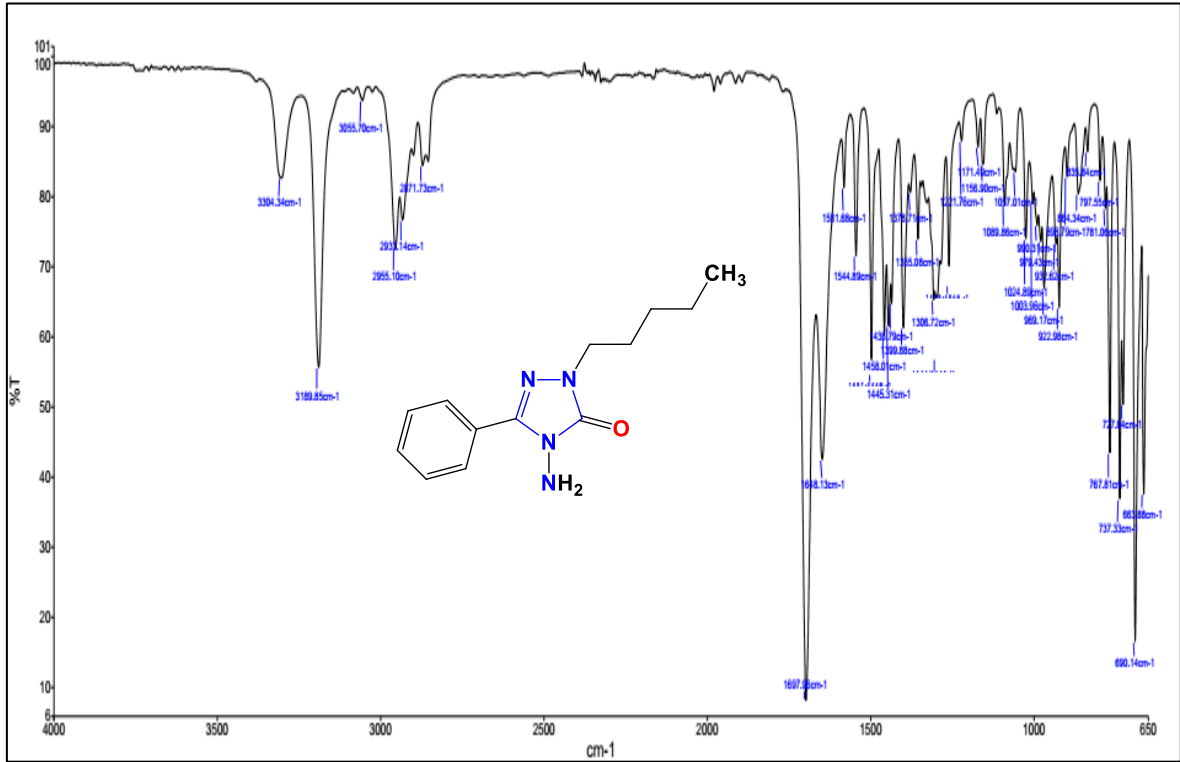
110. Serwar, M., Akhtar, T., Hameed, S. ve Khan, K. M., Synthesis, Urease Inhibition and Antimicrobial Activities of some Chiral 5-Aryl-4-(1-phenylpropyl)-2H-1, 2, 4-triazole-3 (4H)-thiones, Arkivoc, 7 (2009) 210-221.
111. Bekircan, O., Menteşe, E., Ülker, S. ve Kucuk, C., Synthesis of Some New 1, 2, 4-Triazole Derivatives Starting from 3-(4-Chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-4H-1, 2, 4-triazol with Anti-Lipase and Anti-Urease Activities, Archiv Der Pharmazie, 347,6 (2014) 387-397.
112. Pakravan, P., Kashanian, S., Khodaei, M. M. ve Harding, F. J., Biochemical and Pharmacological Characterization of Isatin and Its Derivatives: from Structure to Activity, Pharmacological Reports, 65,2 (2013) 313-335.
113. Kahriman, N., Serdaroğlu, V., Peker, K., Aydın, A., Usta, A., Fandaklı, S. ve Yaylı, N., Synthesis and Biological Evaluation of new 2,4,6-Trisubstituted Pyrimidines and Their N-alkyl Derivatives, Bioorganic chemistry, 83 (2019) 580-594.
114. Jain, A. K., Ravichandran, V., Sisodiya, M. ve Agrawal, R. K., Synthesis, and Antibacterial Evaluation of 2-Substituted-4,5-diphenyl-N-alkyl Imidazole Derivatives, Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 3,6 (2010) 471-474.
115. Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S. ve Olson, A. J., AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility, Journal of computational chemistry, 30,16 (2009) 2785-2791.
116. Biovia, D.S., Discovery Studio Modeling Environment, Dassault Systèmes, San Diego, 2017.
117. Tan, X., Song, Y. H., Park, C., Lee, K. W., Kim, J. Y., Kim, D. W., Kim, K. D., Lee, K. W., Curtis-Long, M.J. ve Park, K. H., Highly Potent Tyrosinase Inhibitor, Neorauflavane from *Campylotropis Hirtella* and Inhibitory Mechanism with Molecular Docking, Bioorganic & medicinal chemistry, 24,2 (2016) 153-159.
118. Nishioka, K., Particulate Tyrosinase of Human Malignant Melanoma: Solubilization, Purification Following Trypsin Treatment, and Characterization, European Journal of Biochemistry, 85,1 (1978) 137-146.
119. Uiterkamp, A. S. ve Mason, H. S., Magnetic dipole-dipole coupled Cu (II) pairs in nitric oxide-treated tyrosinase: A structural relationship between the active sites of tyrosinase and hemocyanin, Proceedings of the National Academy of Sciences, 70,4 (1973) 993-996.
120. Choi, J., Park, S. J. ve Jee, J. G., Analogues of Ethionamide, a Drug Used for Multidrug-Resistant Tuberculosis, Exhibit Potent Inhibition of Tyrosinase, European journal of medicinal chemistry, 106 (2015) 157-166.
121. Weatherburn, M.W., Phenol-Hypochlorite Reaction for Determination of Ammonia, Analytical chemistry, 39,8 (1967) 971-974.

122. Kolayli, S., Can, Z., Yildiz, O., Sahin, H. ve Karaoglu, S. A., A Comparative Study of the Antihyaluronidase, Antiurease, Antioxidant, Antimicrobial and Physicochemical Properties of Different Unifloral Degrees of Chestnut (*Castanea sativa* Mill.) Honeys, Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, 31, (2016) 96-104.
123. Espin, J. C., Morales, M., García-Ruiz, P. A., Tudela, J. ve García-Cánovas, F., Improvement of a Continuous Spectrophotometric Method for Determining the Monophenolase and Diphenolase Activities of Mushroom Polyphenol Oxidase, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 45(4), (1997) 1084-1090.
124. Kong, K. H., Hong, M. P., Choi, S. S., Kim, Y. T. ve Cho, S. H., Purification, and Characterization of a Highly Stable Tyrosinase from *Thermomicrobium Roseum*, Biotechnology and applied biochemistry, 31,2 (2000) 113-118.
125. Copeland, R. A., Enzymes: a practical introduction to structure, mechanism, and data analysis, 2nd edition, John Wiley & Sons, CAanada, 2000.
126. Sheldrick, G.M., A Short History of Shelx, Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography, 64,1 (2008) 112-122.
127. Dolomanov, O. V., Bourhis, L. J., Gildea, R. J., Howard, J. A. ve Puschmann, H., OLEX2: a Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program, Journal of applied crystallography, 42,2 (2009) 339-341.
128. Sheldrick, G. M., Crystal Structure Refinement with Shelxl, Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry, 71,1 (2015) 3-8.
129. Lehninger, A. L., Nelson, D. L. ve Cox, M. M., Lehninger principles of biochemistry, 5th edition, Macmillan, 2005.
130. Farrugia, L. J., Wingx and Ortep for Windows: An Update, Journal of Applied Crystallography, 45,4 (2012) 849-854.
131. Quintana, C., Klahn, A. H., Artigas, V., Fuentealba, M., Biot, C., Halloum, I., Kremer, L. ve Arancibia, R., Cyrhetrenyl and Ferrocenyl 1,3,4-Thiadiazole Derivatives: Synthesis, Characterization, Crystal Structures and in Vitro Antitubercular Activity, Inorganic Chemistry Communications, 55 (2015) 48-50.
132. Bharati, P., Bharti, A., Nath, P., Kumari, S., Singh, N. K. ve Bharty, M. K., Square Planar Pd (II) Complexes Derived from 1-Ethyl-3-phenylthiourea, 3-Mercapto-4-methyl-1,2,4-triazole and 2-Mercapto-5-methyl-1,3,4-thiadiazole: Syntheses, Spectral, Structural Characterization and Photoluminescence Properties, Inorganica Chimica Acta, 443, (2016) 160-169.
133. Bülbül, H., Köysal, Y., Yıldırım, S. Ö., Ünlüer, D., Soylu, M. S. ve Butcher, R. J. Crystal Structure, Computational Study and Hirshfeld Surface Analysis of 4-(4-Methoxyphenethyl)-5-(p-tolyl)-2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one, $C_{18}H_{19}N_3O_2$, Journal of Chemical Crystallography, (2021) 1-10.

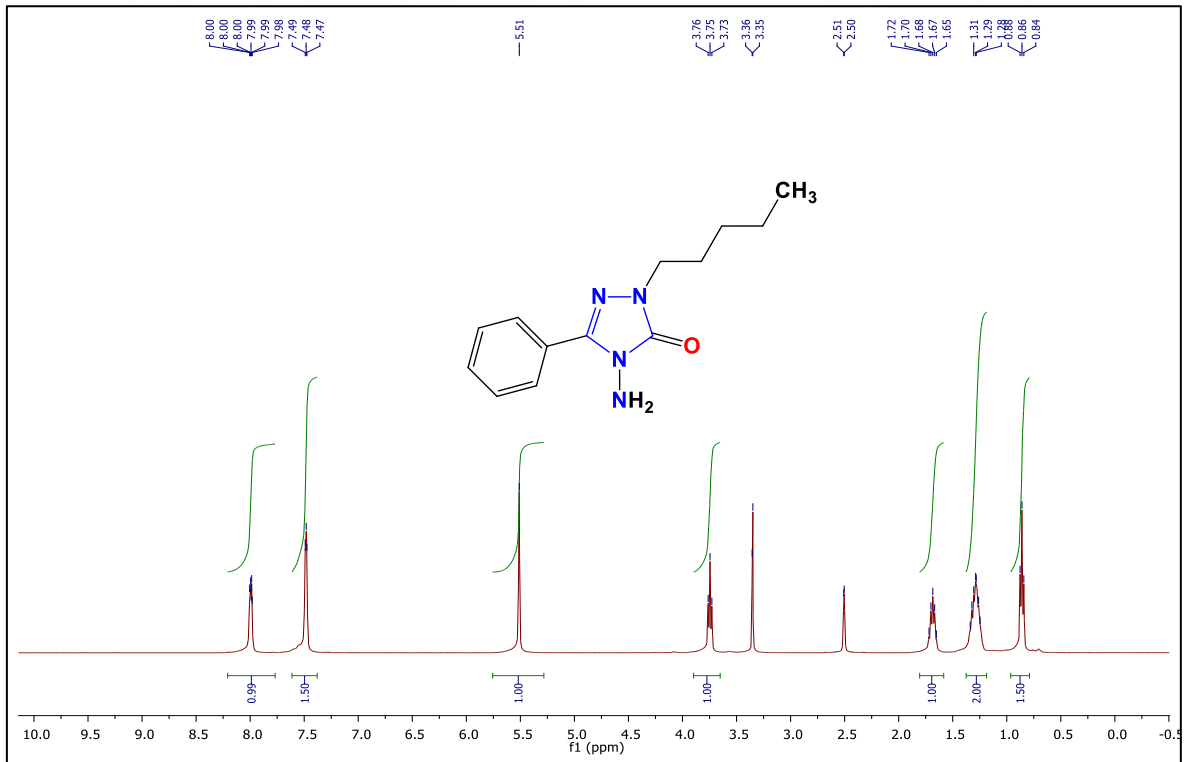
134. Ünver, Y., Sancak, K., Çelik, F., Birinci, E., Küçük, M., Soylu, S. ve Burnaz, N. A., New Thiophene-1,2,4-triazole-5(3)-ones: Highly Bioactive Thiosemicarbazides, Structures of Schiff Bases and Triazole–Thiols, European journal of medicinal chemistry, 84, (2014) 639-650.
135. Bayannavar, P. K., Sannaikar, M. S., Kumar, S. M., Inamdar, S. R., Shaikh, S. K. J., Nesaragi, A. R. ve Kamble, R. R., Synthesis, X-Ray Characterization, DFT Studies and Hirshfeld Surface Analysis of New Organic Single Crystal: 2-(4-Methoxyphenyl)-4-{{2'-(1H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl} methyl}-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (MTBT), Journal of Molecular Structure, 1179 (2019) 809-819.
136. Dandia, A., Singh, R., Khaturia, S., Mérienne, C., Morgant, G. ve Loupy, A., Efficient Microwave Enhanced Regioselective Synthesis of a Series of Benzimidazolyl/triazolyl Spiro [Indole-Thiazolidinones] as Potent Antifungal Agents and Crystal Structure of Spiro [3H-indole-3,2'-thiazolidine]-3'(1,2,4-triazol-3-yl)-2,4'(1H)-dione, Bioorganic & medicinal chemistry, 14,7 (2006) 2409-2417.
137. Ünver, Y., Düğdü, E., Sancak, K., Er, M. ve Ustabaş, R., Synthesis, and Characterization of Novel Triazol Compounds Containing a Thiophen Ring as Potential Antifungal Agents and the Structure of 2-(2-Hydroxy-2-p-tolyethyl)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one. Turkish Journal of Chemistry, 34,4 (2010) 551-564.
138. Ocak, N., Çoruh, U., Kahveci, B., Şaşmaz, S., Vazquez-Lopez, E. M. ve Erdönmez, A., 1-Acetyl-3-(p-chlorobenzyl)-4-(p-chlorobenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one, Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online, 59,6 (2003) 750-752.
139. Çoruh, U., Kahveci, B., Şaşmaz, S. ve Kim, Y., 1-Acetyl-4-(p-chlorobenzylideneamino)-3-methyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one, Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online, 59,4 (2003) 530-532.
140. Prasanna, M. D. ve Row, T. G., C–Halogen··· π Interactions and Their Influence on Molecular Conformation and Crystal Packing: A Database Study, Crystal engineering, 3,2 (2000) 135-154.
141. Saraogi, I., Vijay, V. G., Das, S., Sekar, K. ve Row, T. G., C–Halogen··· π Interactions in Proteins: A Database Study, Crystal engineering, 6,2 (2003) 69-77.
142. Jiang, X., Zhou, J., Zhou, Y., Sun, H., Xu, J., Feng, F. ve Qu, W., Convenient Method of Synthesizing Aryloxyalkyl Esters from Phenolic Esters Using Halogenated Alcohols, Molecules, 23,7 (2018) 1715.
143. Akın, Ş., 2-Heptil-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on Türevi Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2016.
144. Santosa, H., Yuniarta, T. A., Kesuma, D. ve Putra, G. S., 2-Hydroxy-N'-(4-fluorobenzoyl) benzohydrazide, Molbank, 2020,1 (2020) M1103.

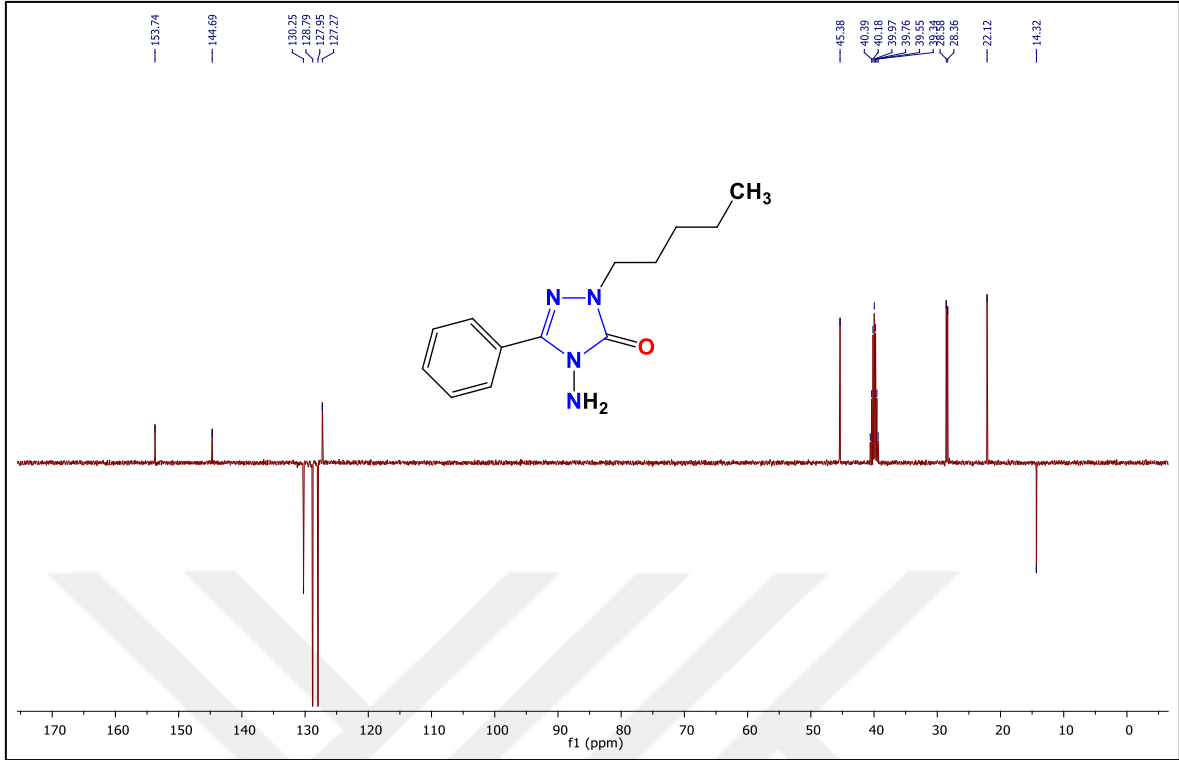
145. Gültekin, E., 3,5-Difenil-1*H*-1,2,4-triazol Halkası İçeren Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2016.
146. Akolkar, H. N., Karale, B. K., Randhavane, P. V. ve Dalavi, N. R., Synthesis and Characterization of Novel Fluorinated Thiazolyl 1,3,4-Thiadiazoles, 1,2,4-Triazoles and 1,3-Thiazoles by Conventional and Non-Conventional Methods, Indian Journal of Chemistry Section-B, 56B,03 (2017) 348-355.
147. Bekircan, O., Ülker, S. ve Menteşe, E., Synthesis of some Novel Heterocyclic Compounds Derived from 2-[3-(4-Chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl] acetohydrazide and Investigation of Their Lipase and α -Glucosidase inhibition, Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, 30,6 (2015) 1002-1009.
148. Majumdar, P., Pati, A., Patra, M., Behera, R. K. ve Behera, A. K., Acid Hydrazides, Potent Reagents for Synthesis of Oxygen-, Nitrogen-, and/or Sulfur-Containing Heterocyclic Rings, Chemical reviews, 114,5 (2014) 2942-2977.
149. Amir, M. ve Shikha, K., Synthesis and Anti-Inflammatory, Analgesic, Ulcerogenic and Lipid Peroxidation Activities of some New 2-[(2,6-Dichloroanilino) phenyl] Acetic Acid Derivatives, European journal of medicinal chemistry, 39,6 (2004) 535-545.

7. EKLER

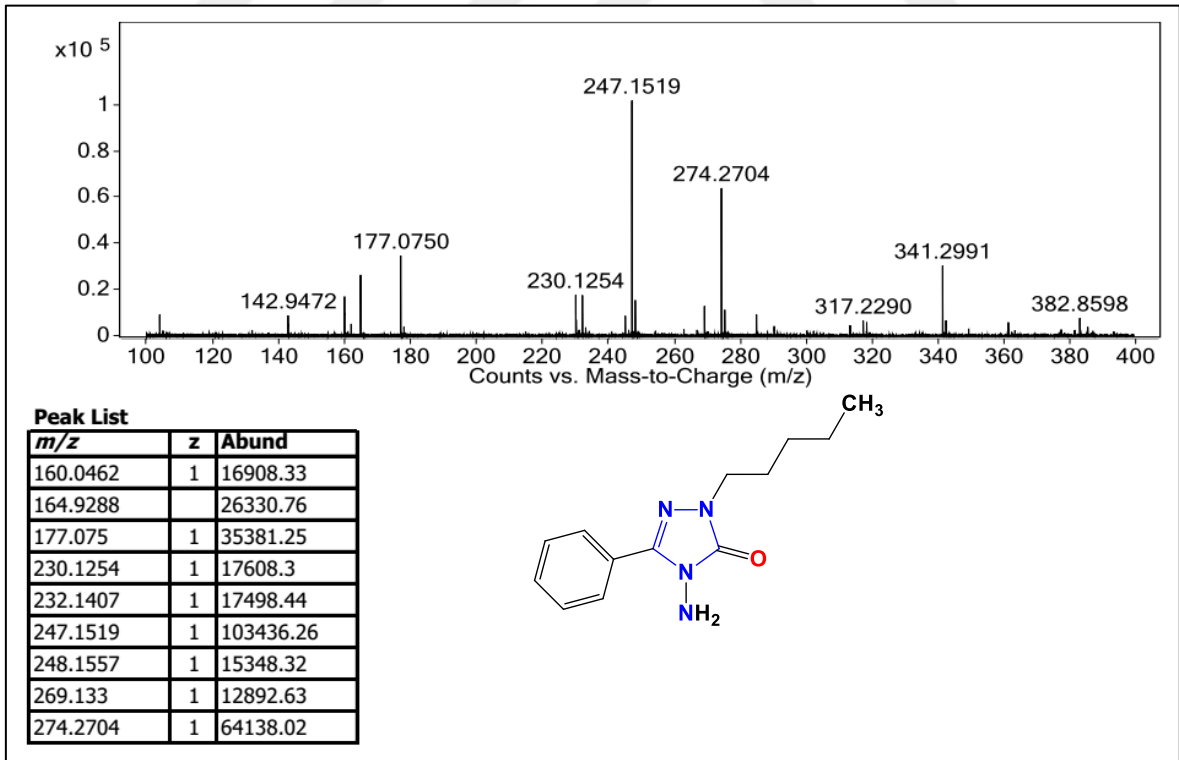


Ek Şekil 1. 43 Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹) Spektrumu

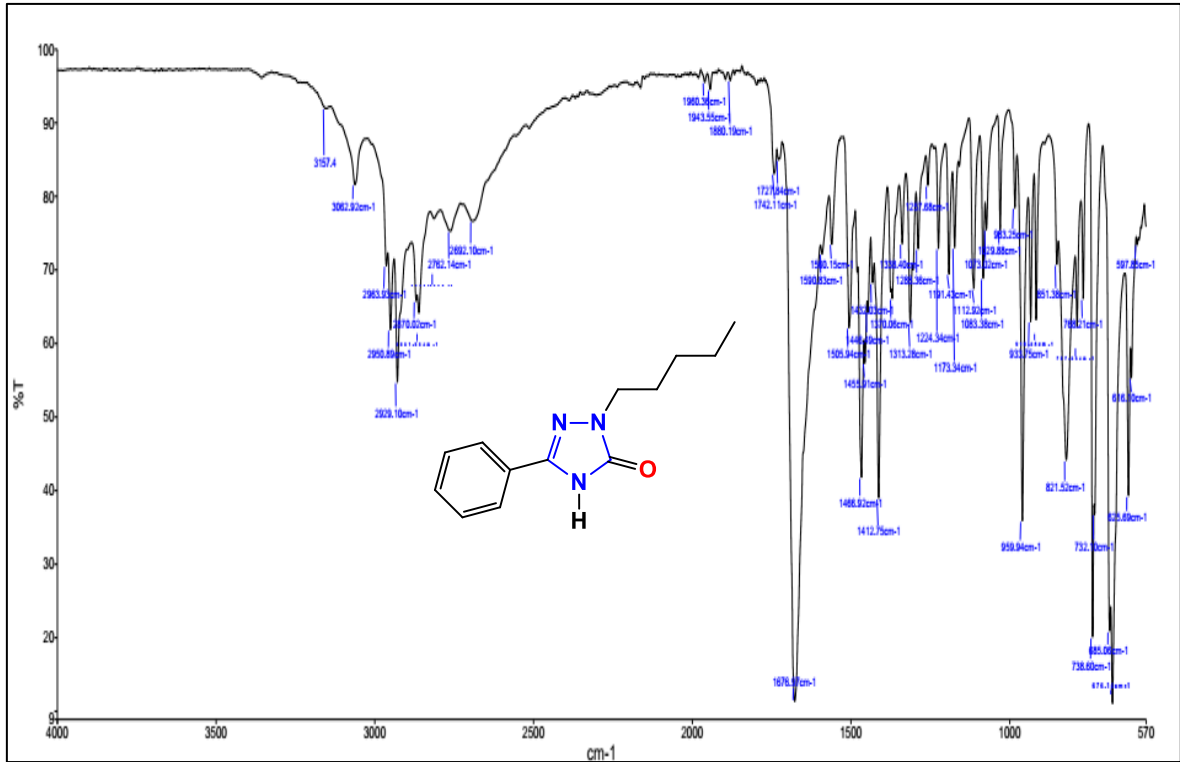




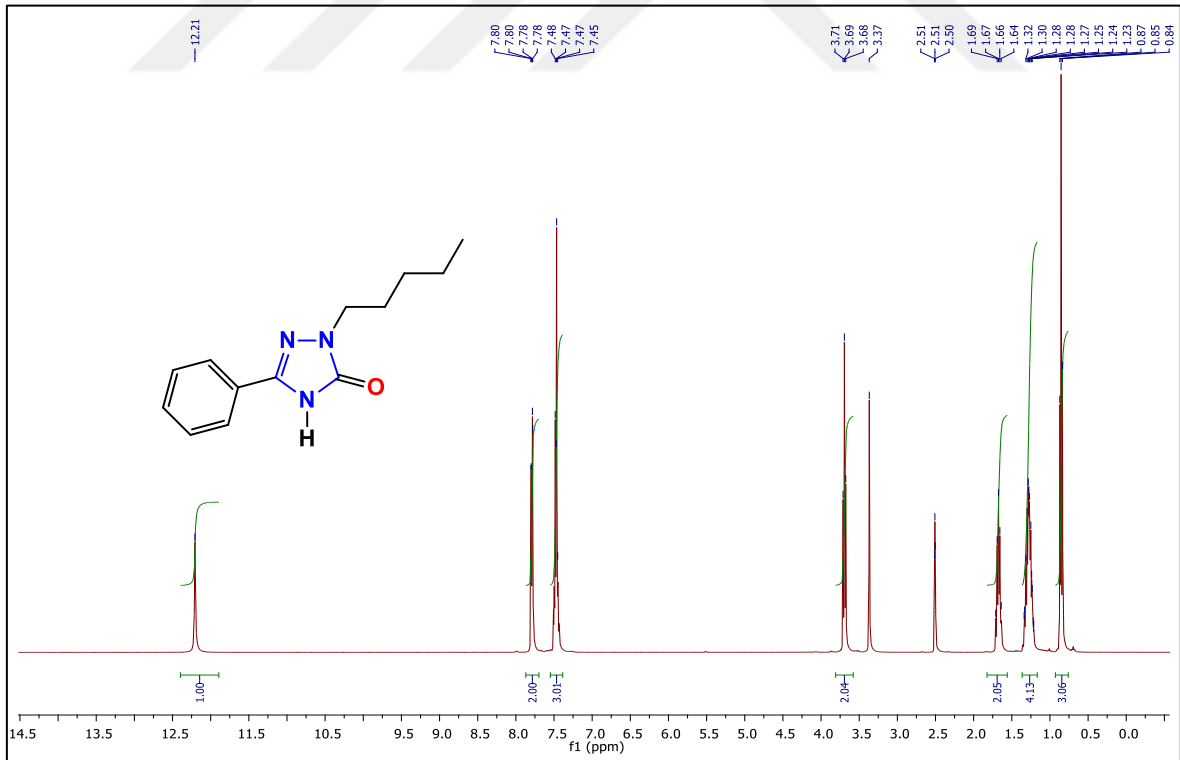
Ek Şekil 3. 43 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu



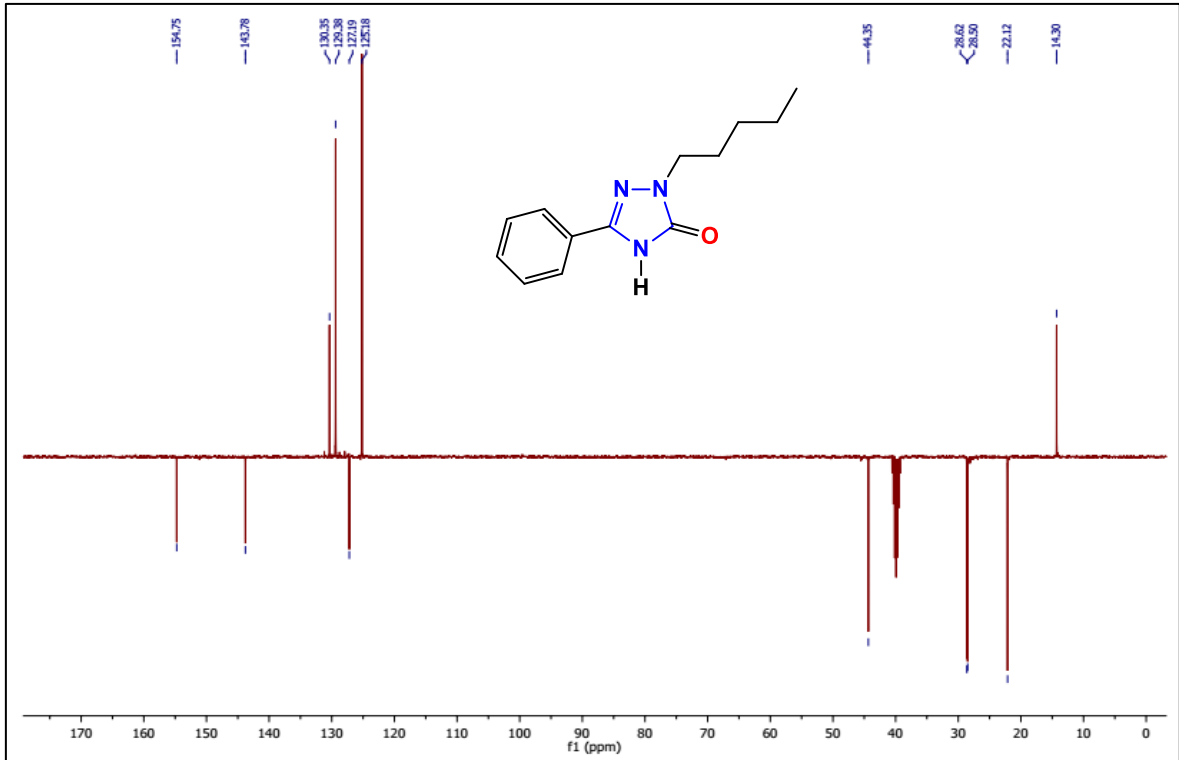
Ek Şekil 4. 43 Bileşiğin Kütle Spektrumu



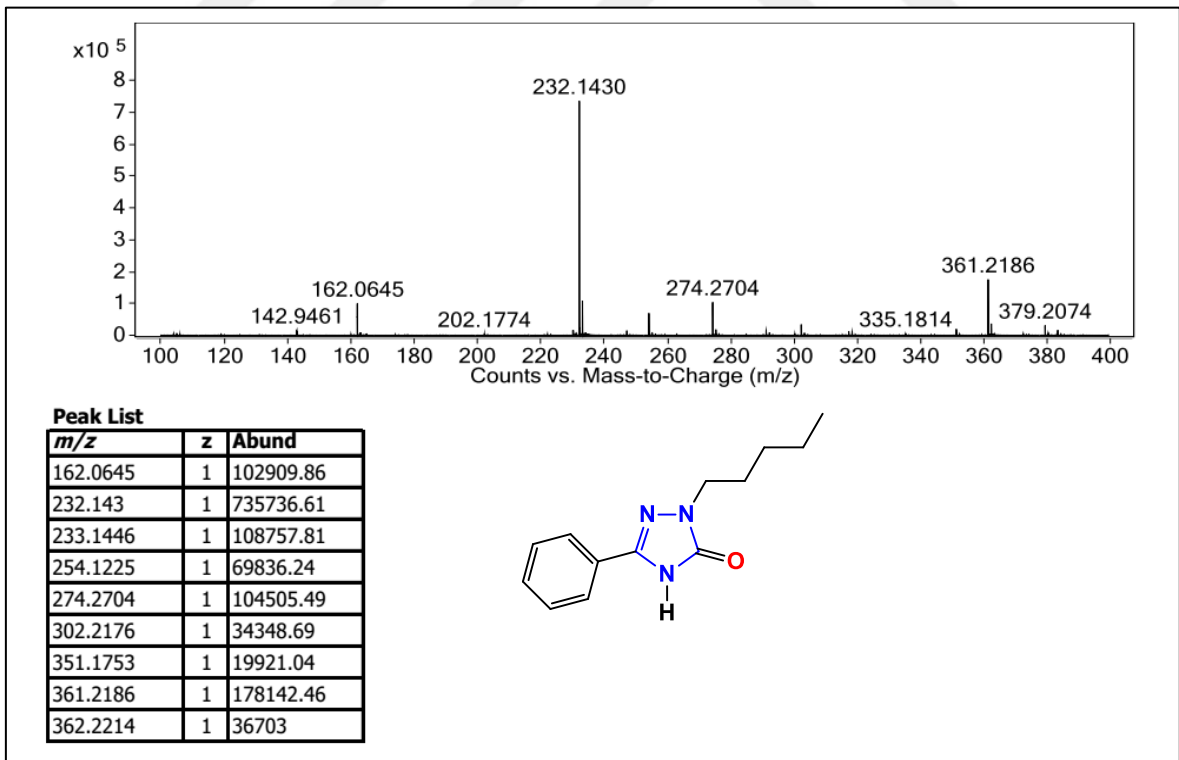
Ek Şekil 5. 44 Bileşiğinin FT-IR (ν_{max} , cm^{-1}) Spektrumu



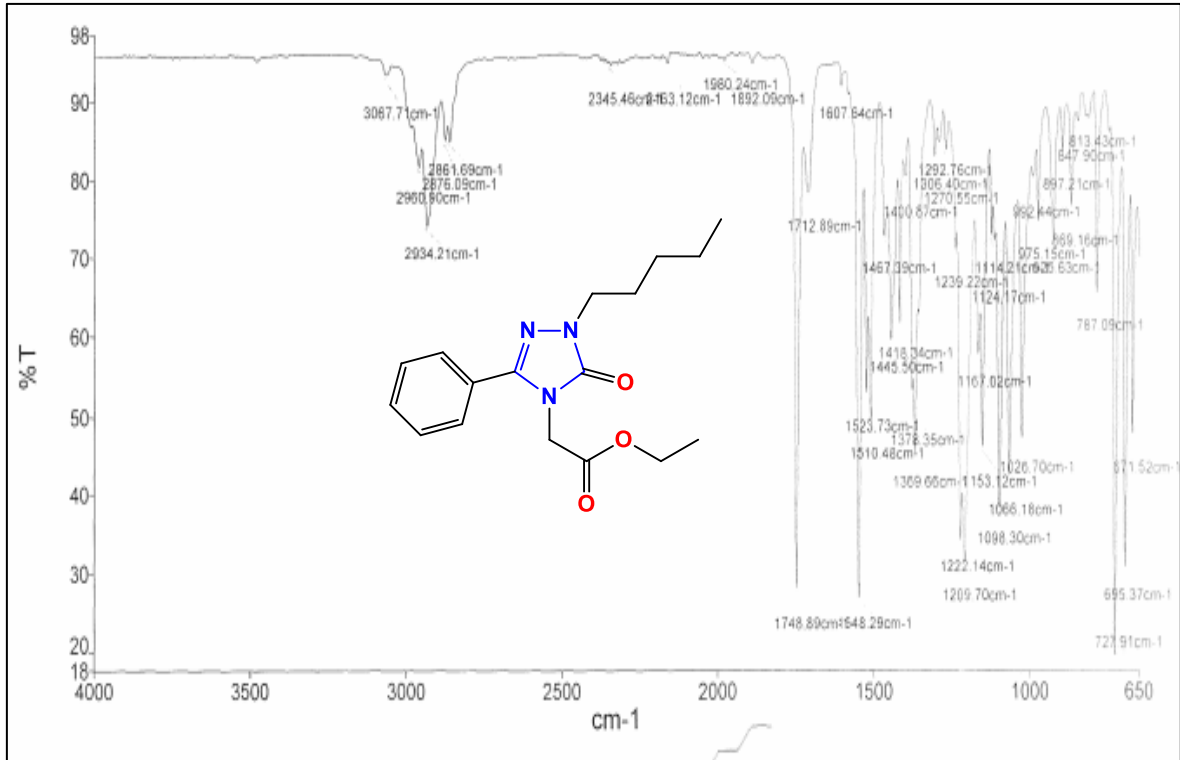
Ek Şekil 6. 44 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO-d_6 , δ ppm, 400 MHz) Spektrumu



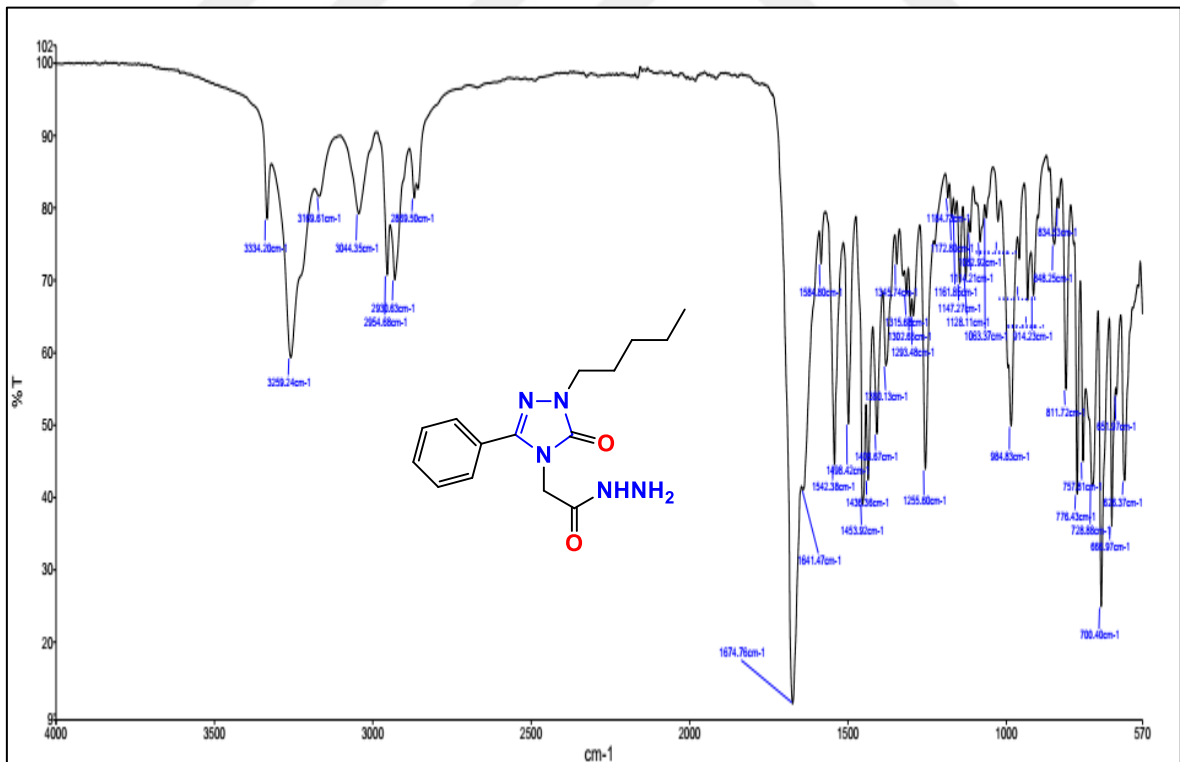
Ek Şekil 7. 44 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu



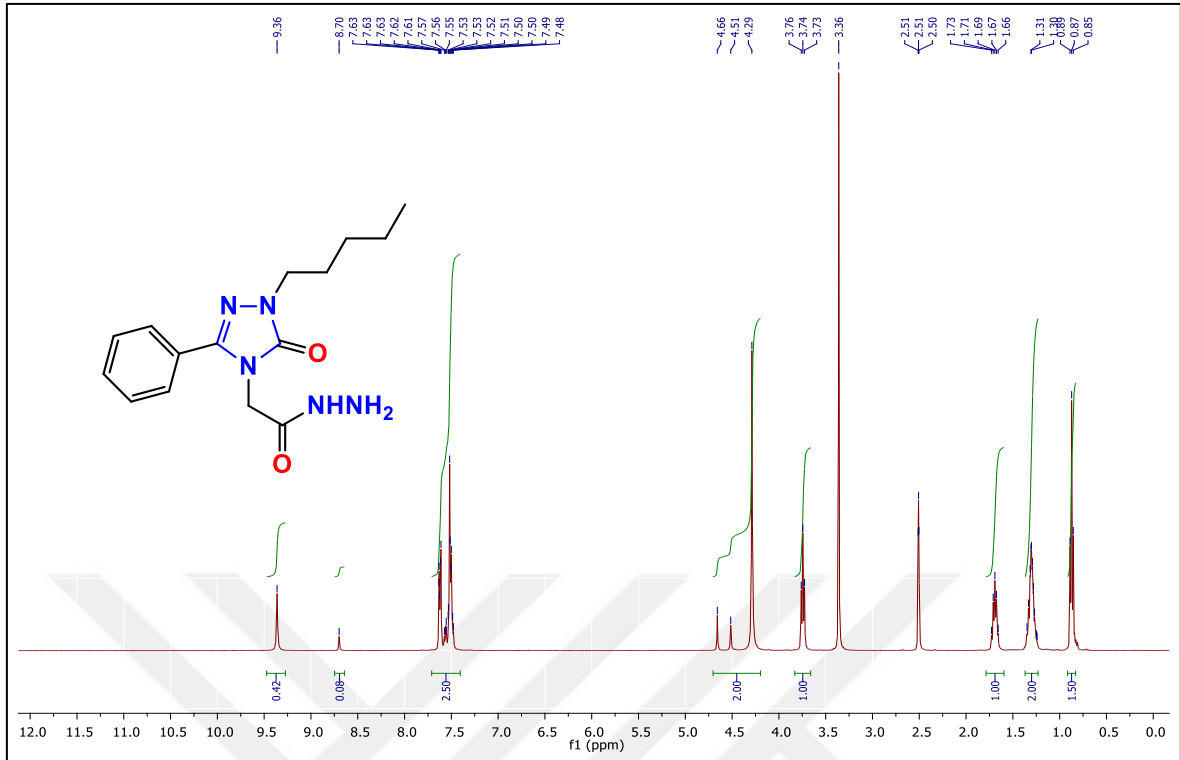
Ek Şekil 8. 44 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



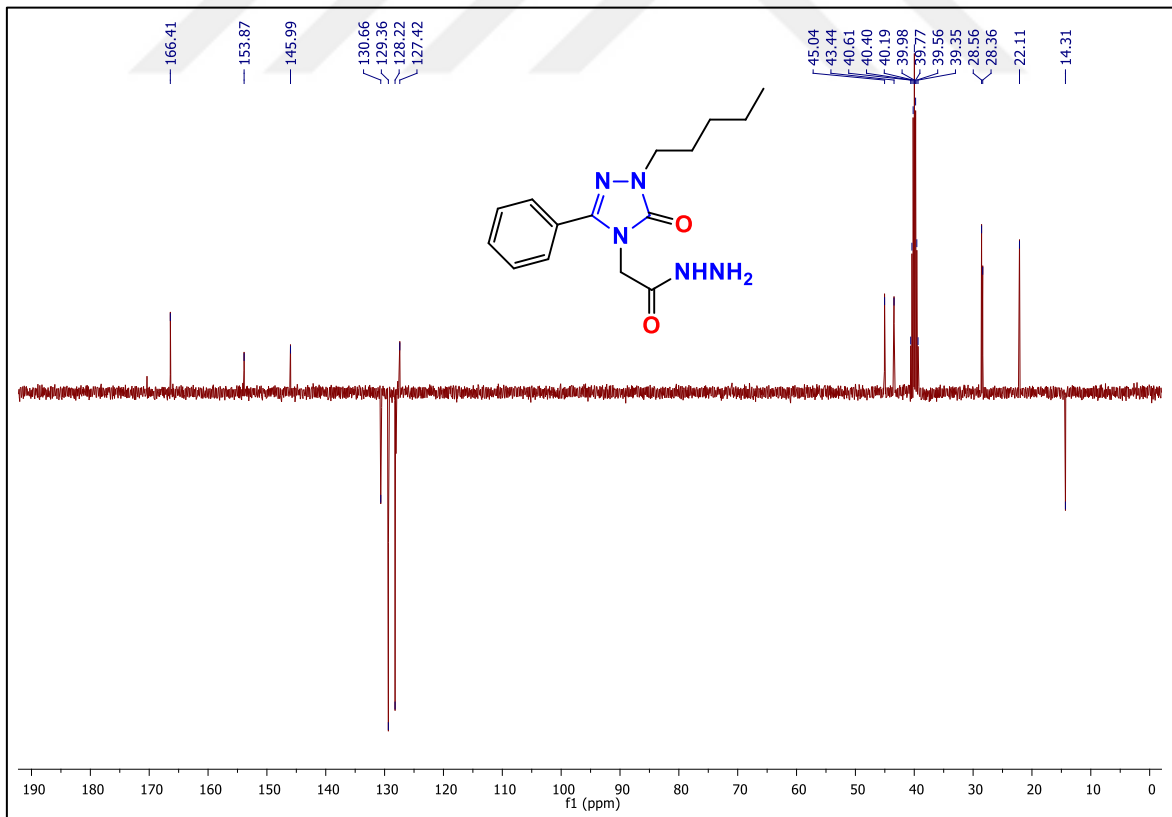
Ek Şekil 9. 45 Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹) Spektrumu



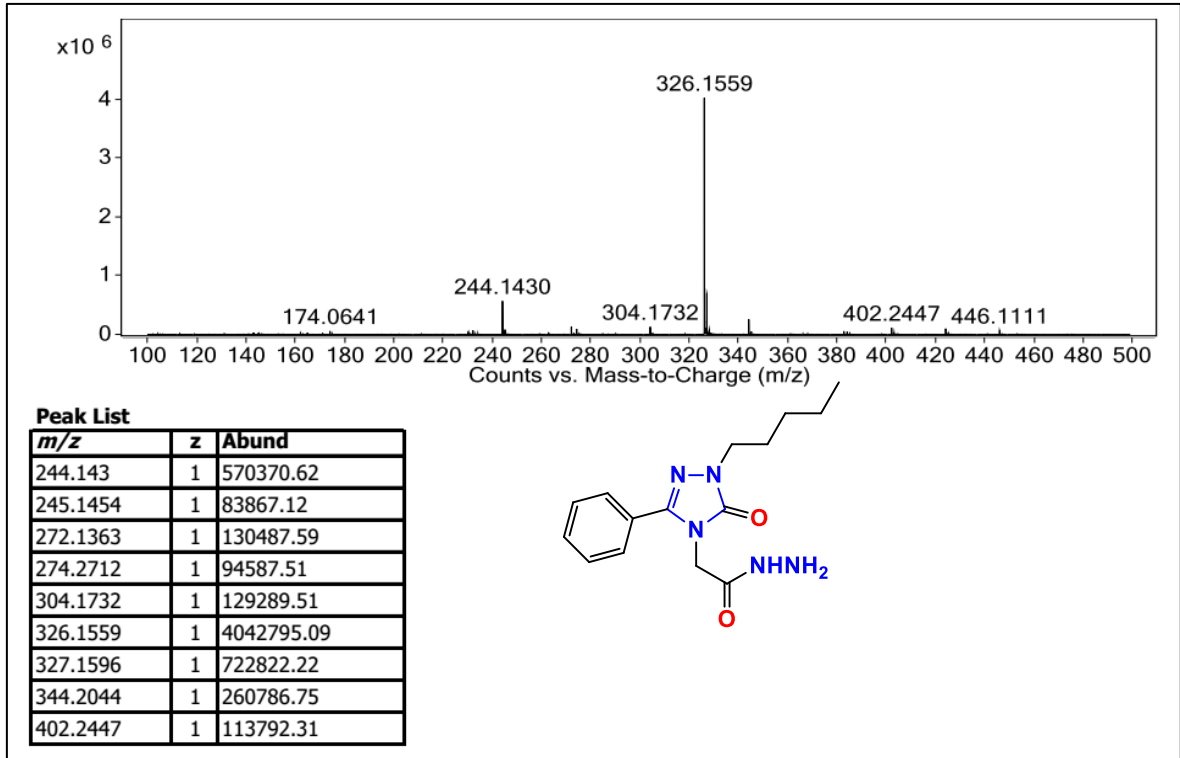
Ek Şekil 10. 46 Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹) Spektrumu



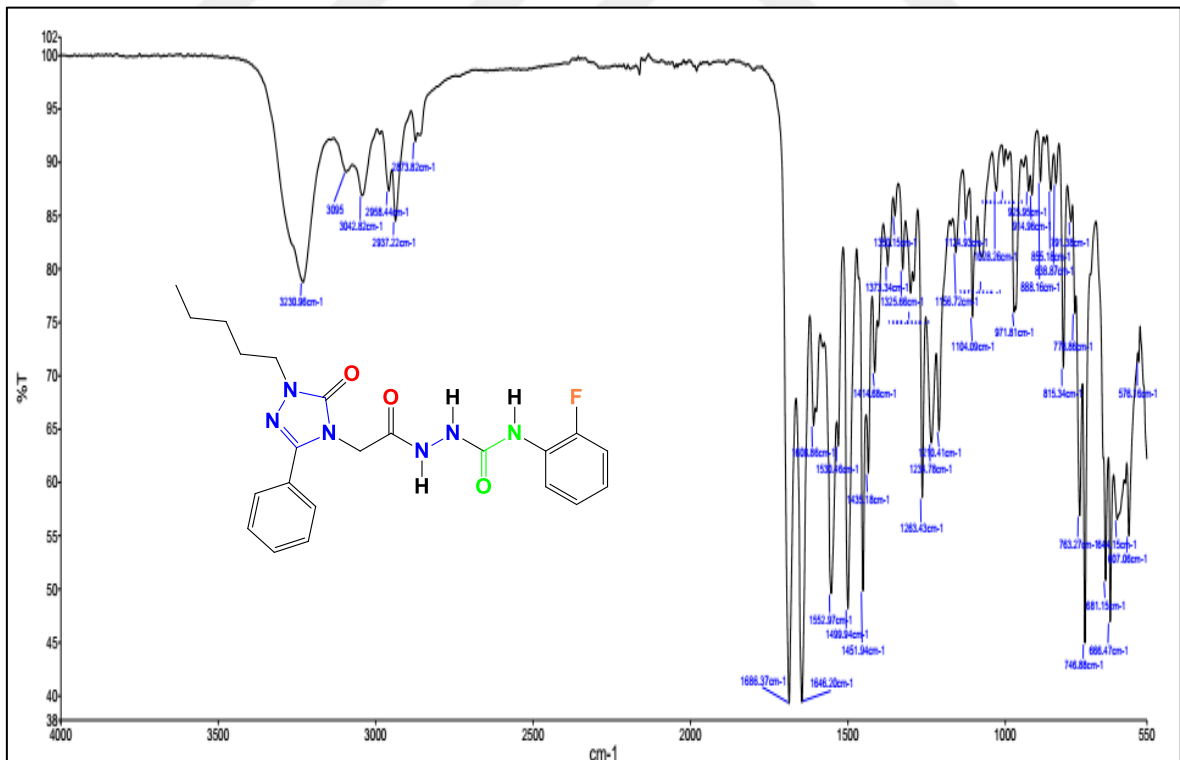
Ek Şekil 11. 46 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

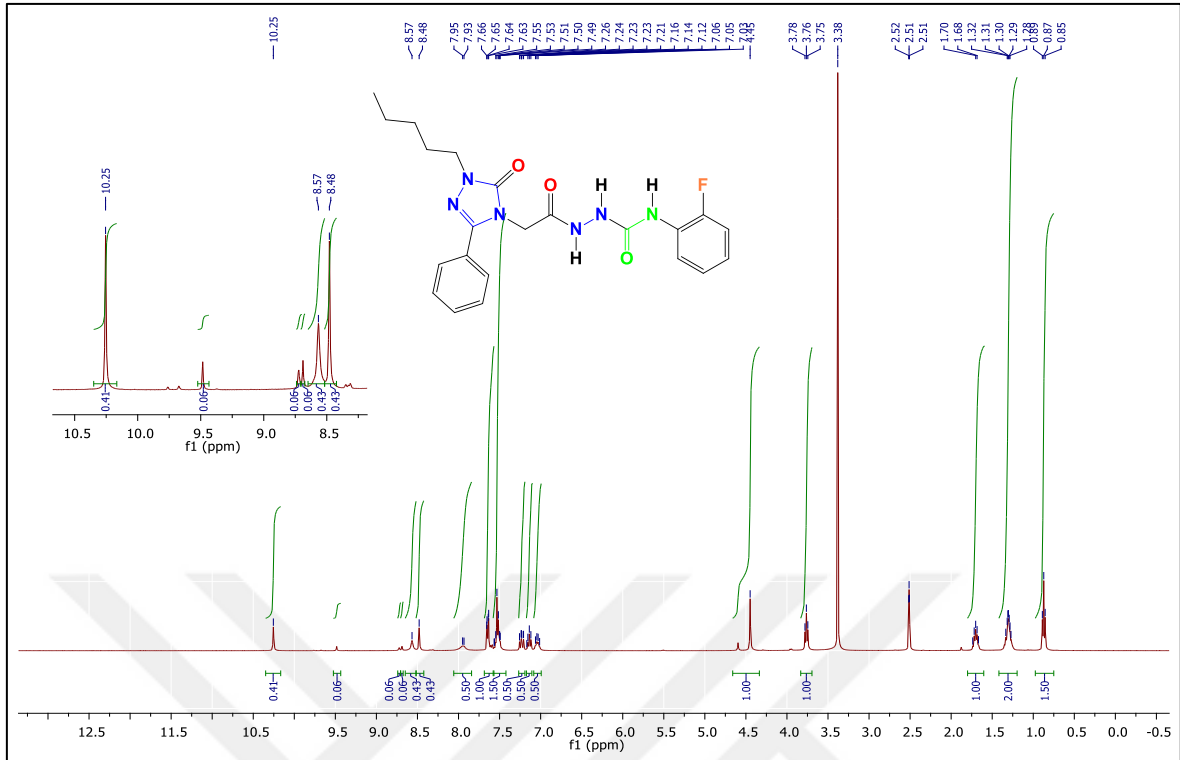


Ek Şekil 12. 46 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

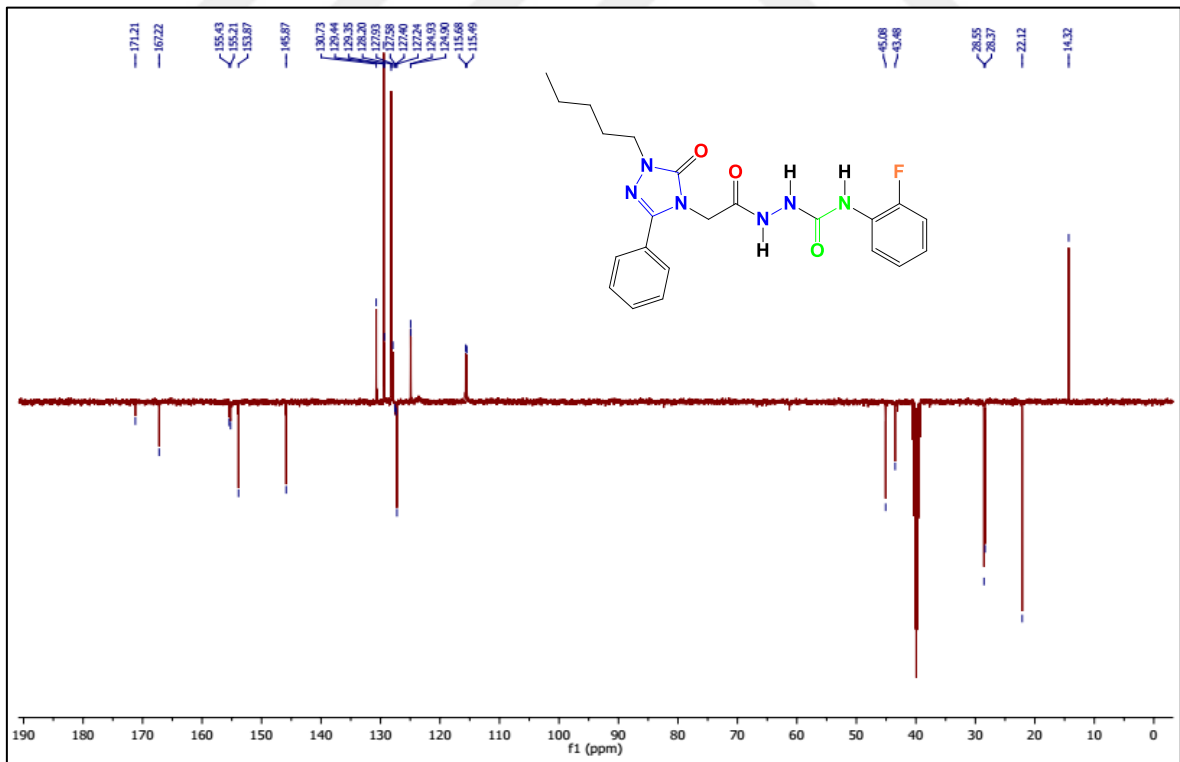


Ek Şekil 13. 46 Bileşiğinin Kütle Spektromu

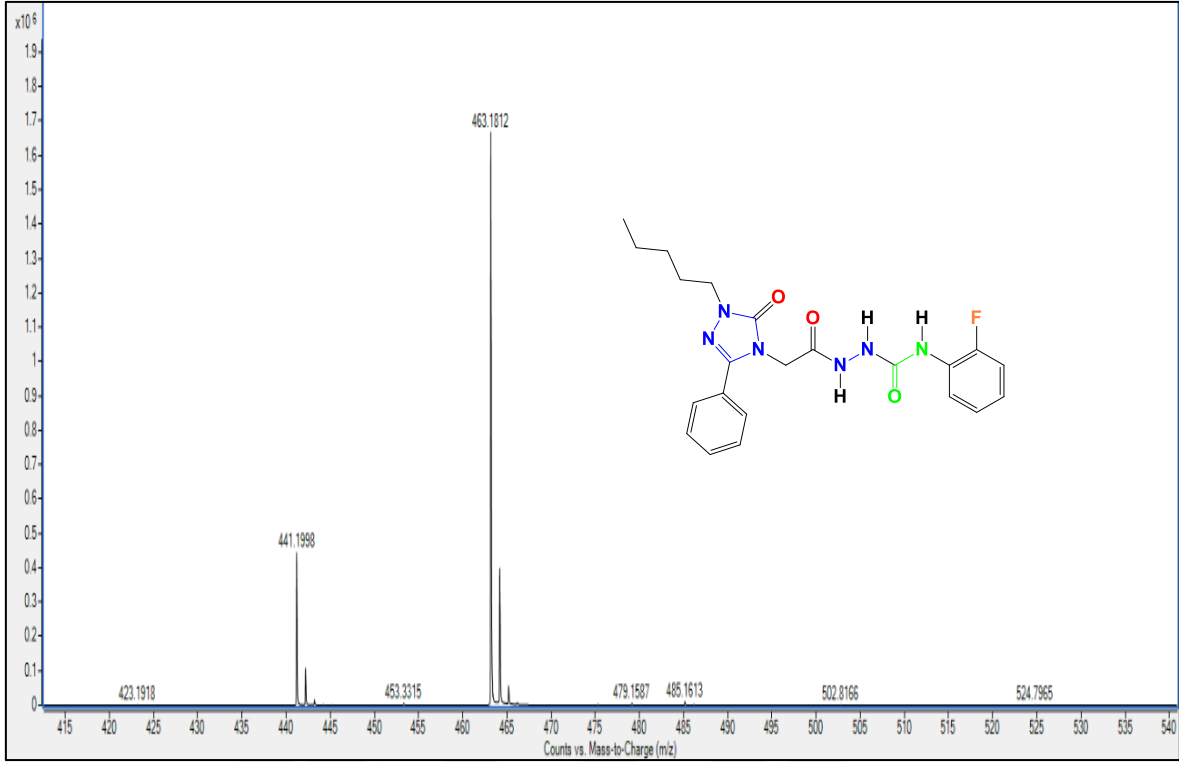
Ek Şekil 14. 47a Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹) Spektromu



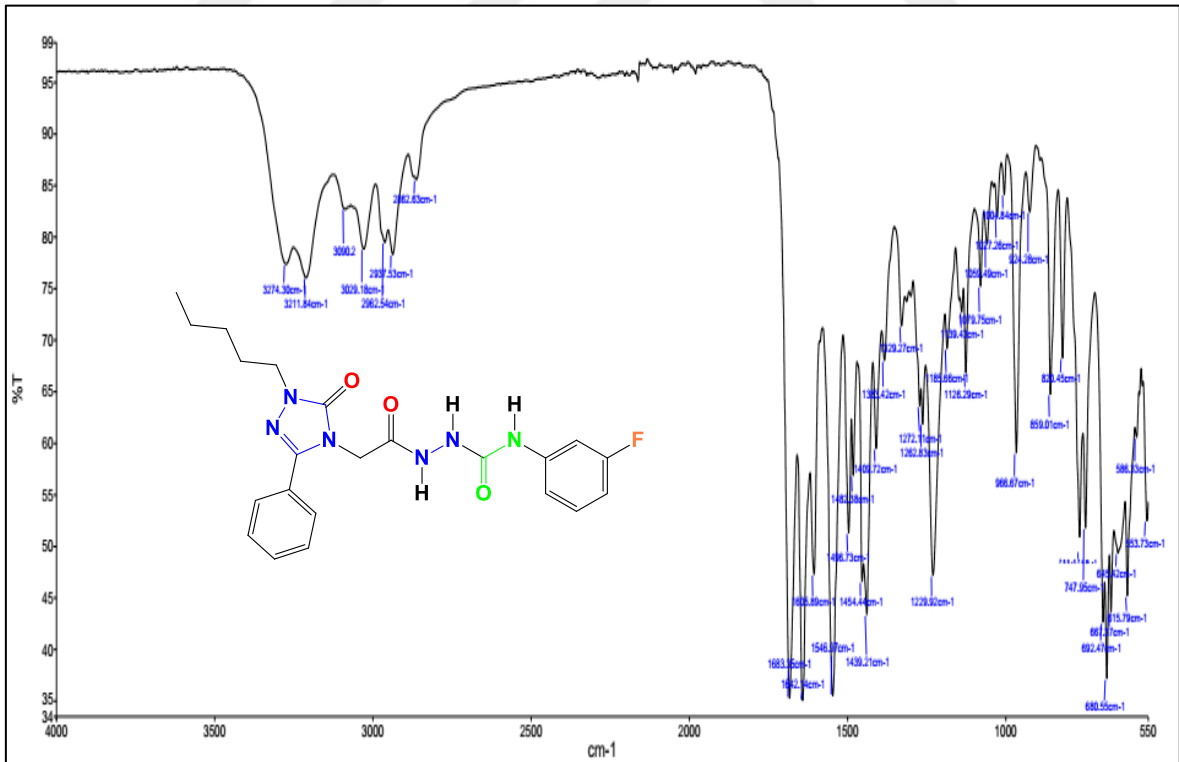
Ek Şekil 15. 47a Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

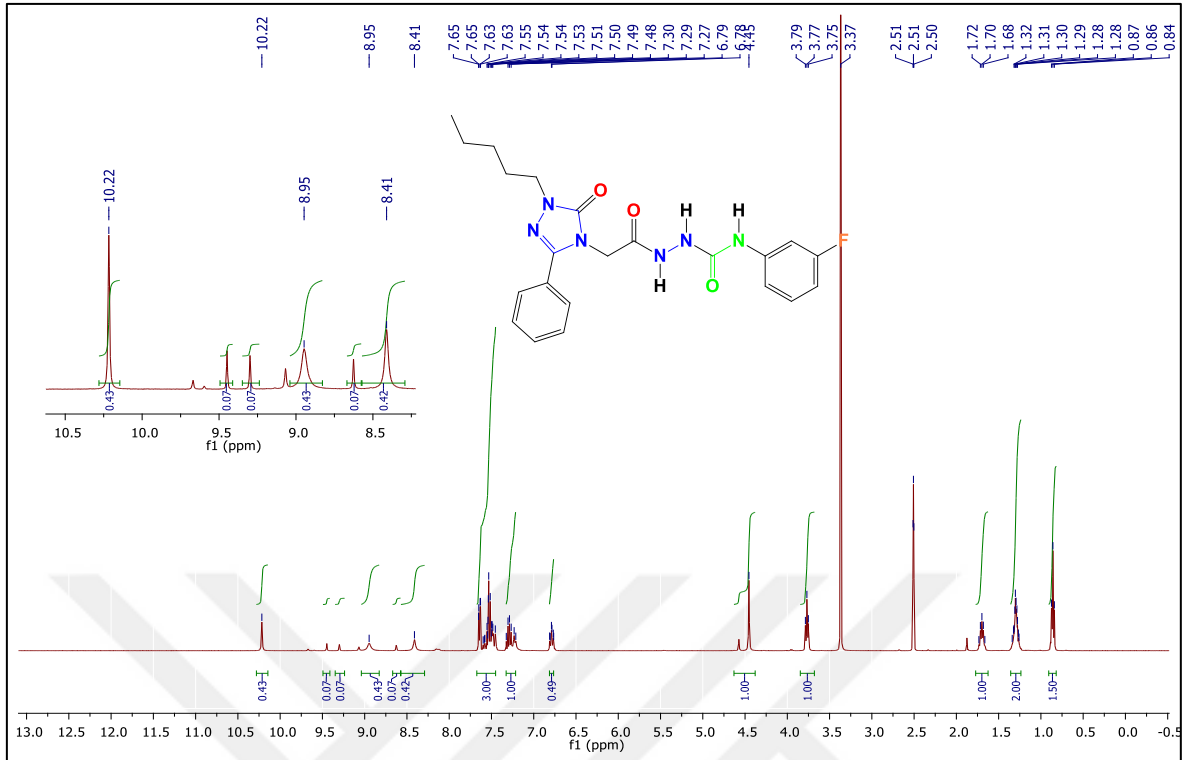


Ek Şekil 16. 47a Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

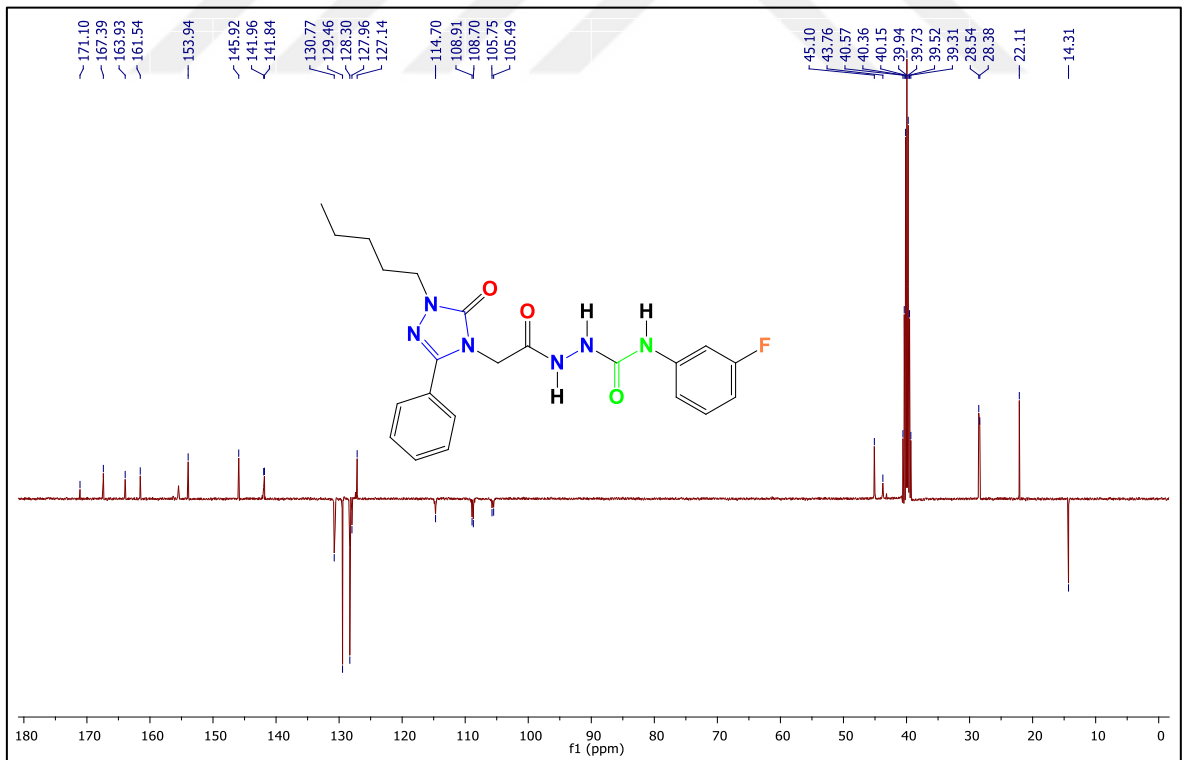


Ek Şekil 17. 47a Bileşiğinin Kütle Spektrumu

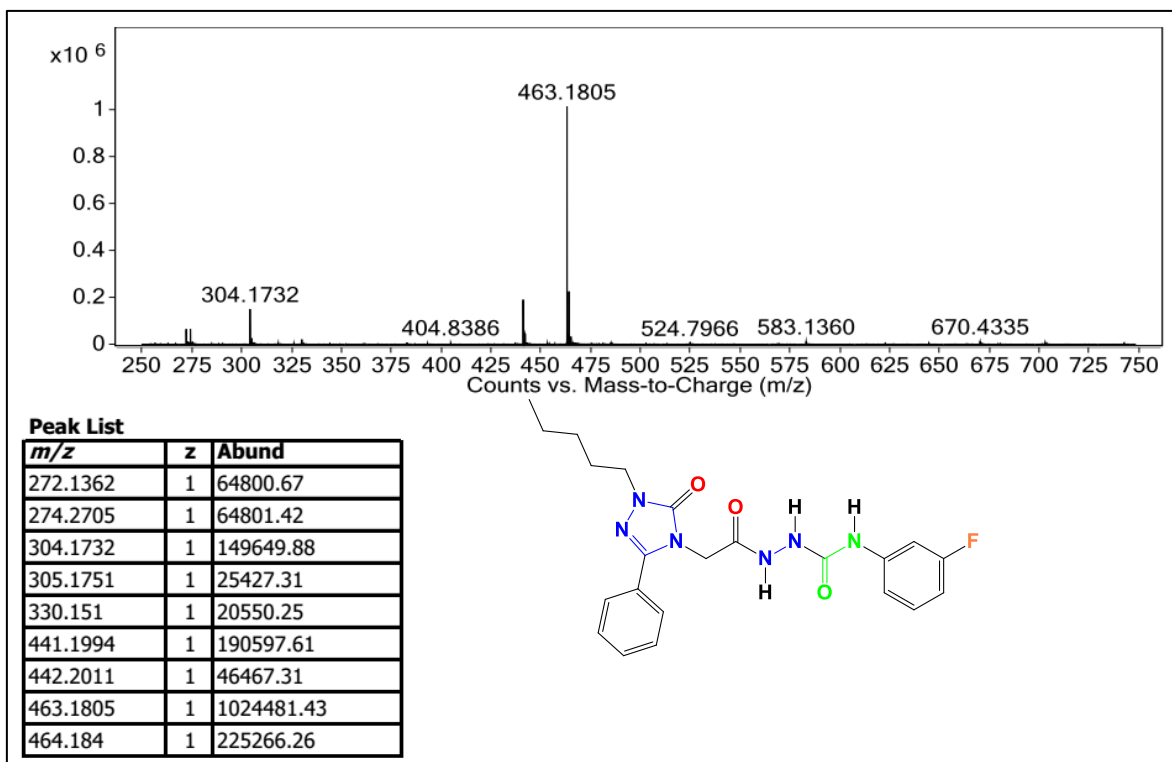
Ek Şekil 18. 47b Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹) Spektrumu



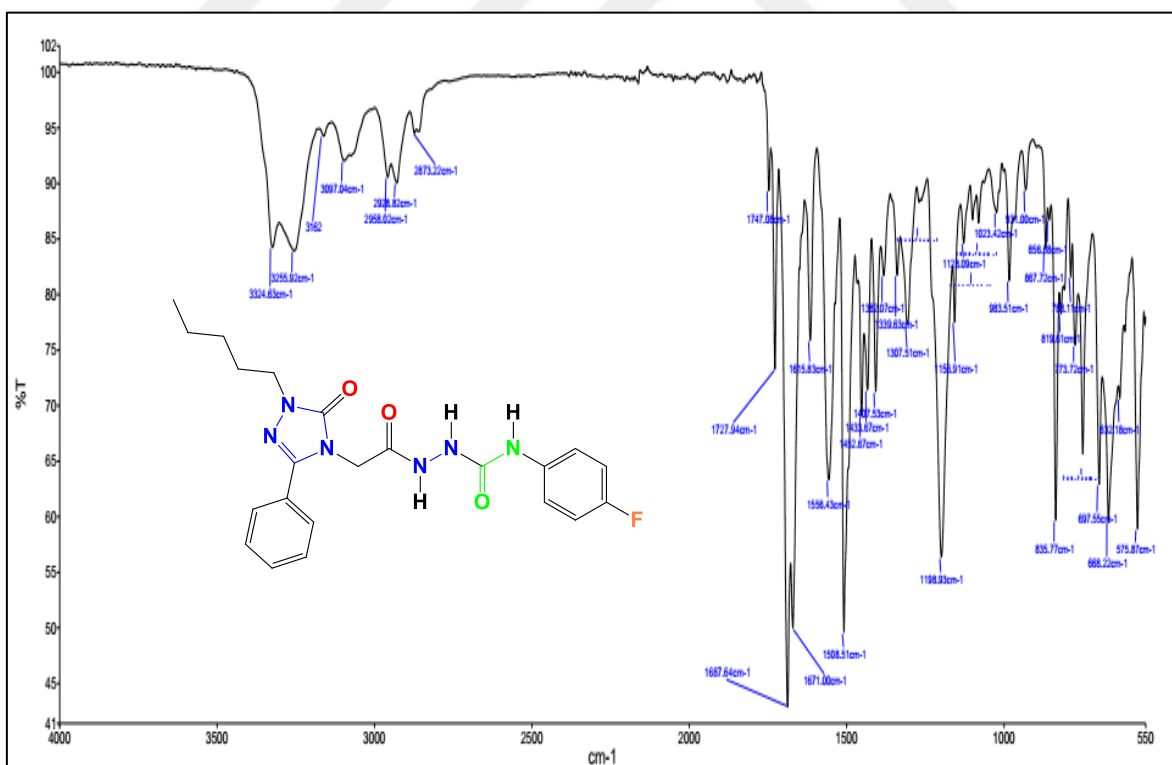
Ek Şekil 19. 47b Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

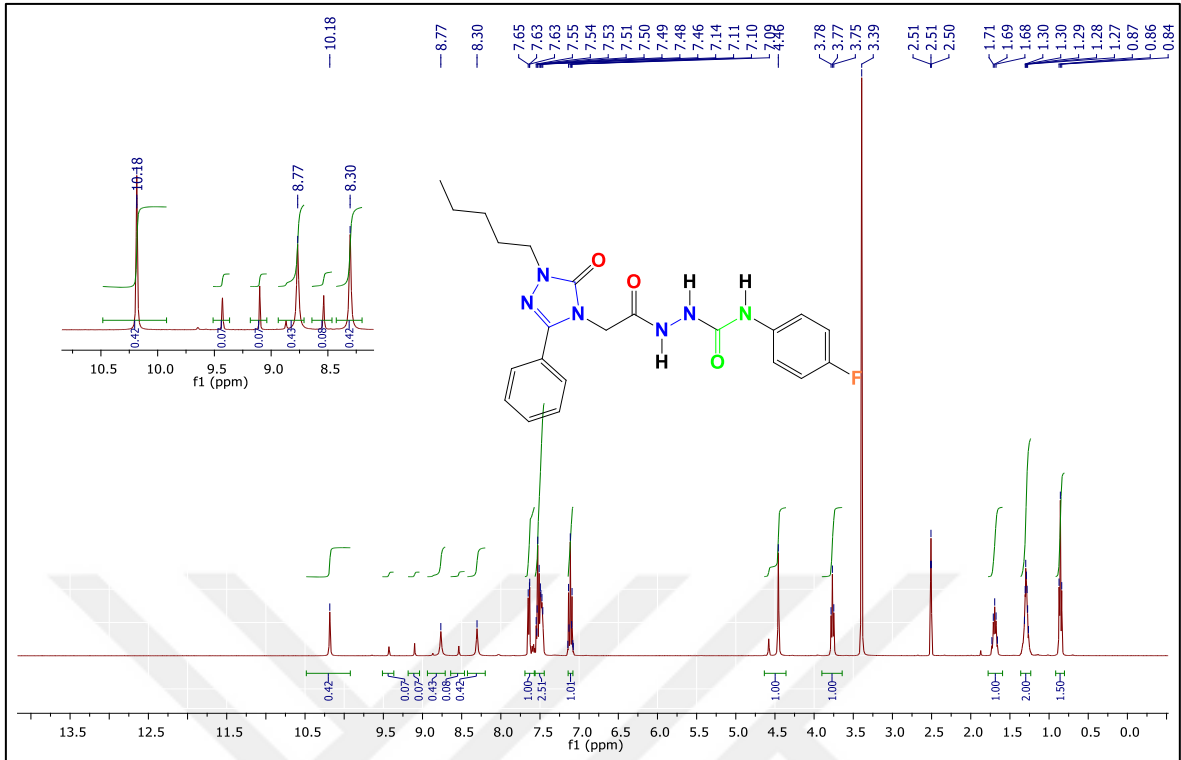


Ek Şekil 20. 47b Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

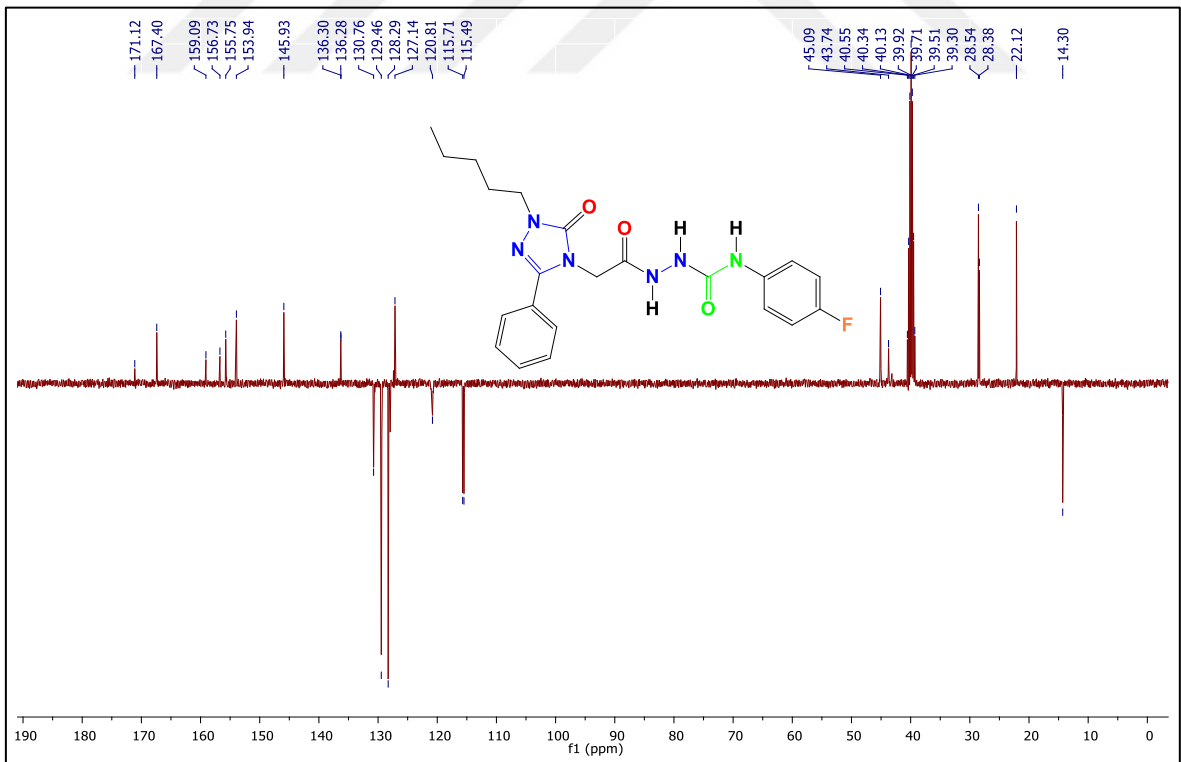


Ek Şekil 21. 47b Bileşiğinin Kütle Spektrumu

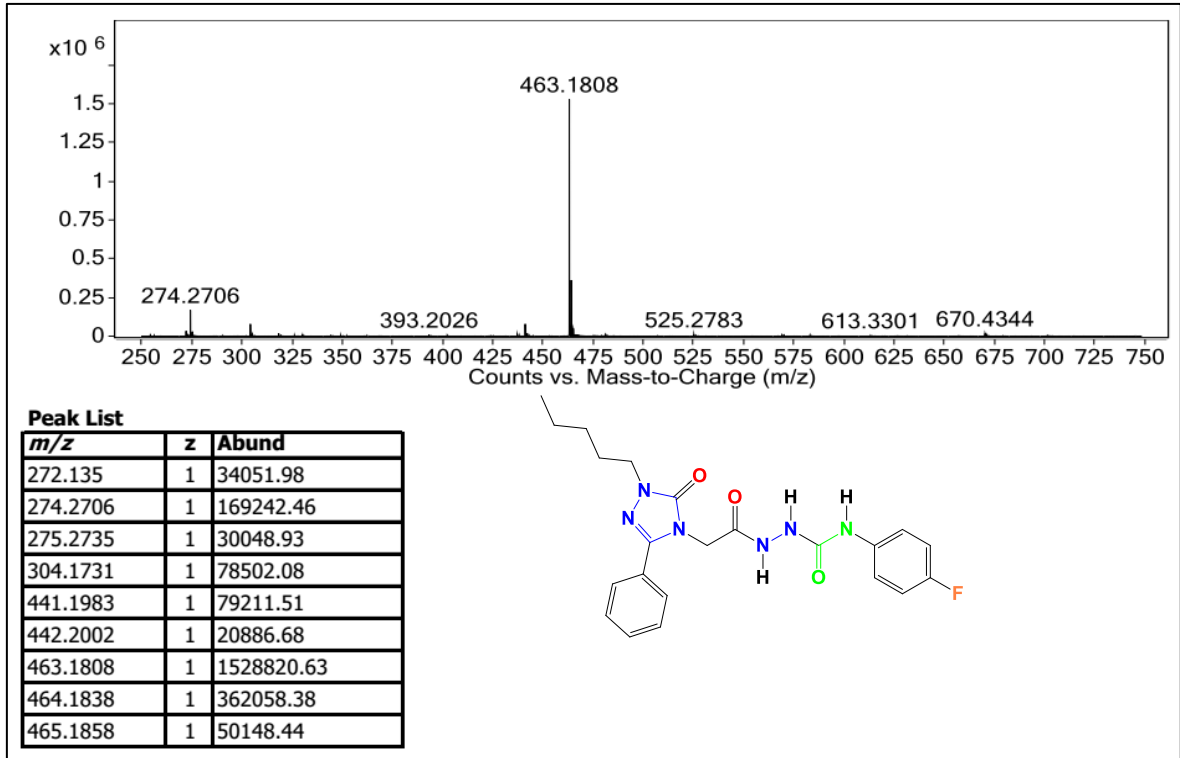
Ek Şekil 22. 47c Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



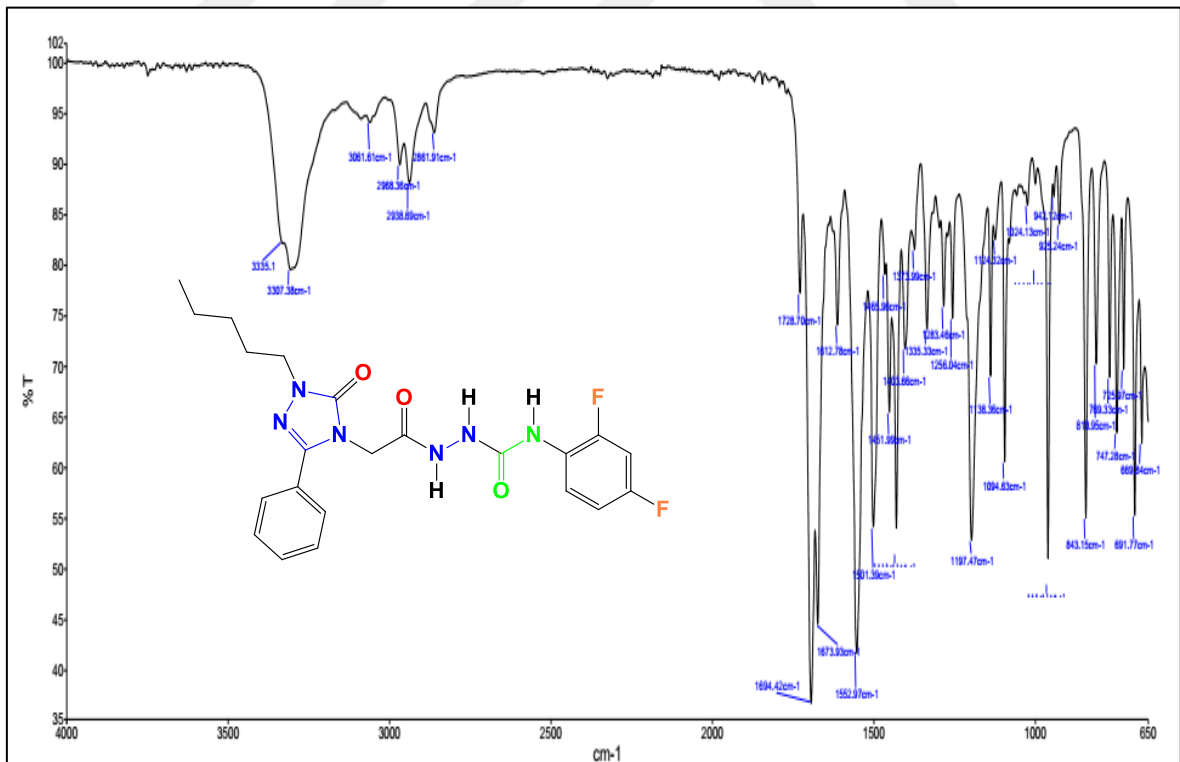
Ek Şekil 23. 47c Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

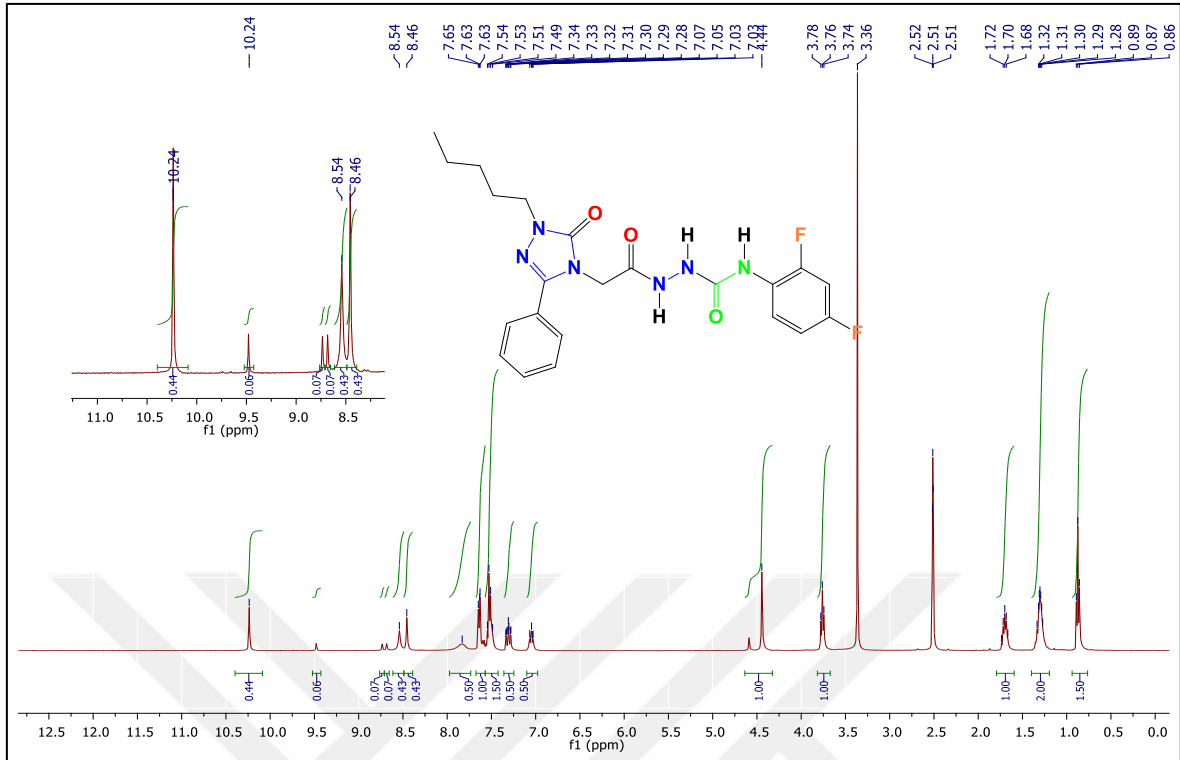


Ek Şekil 24. 47c Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

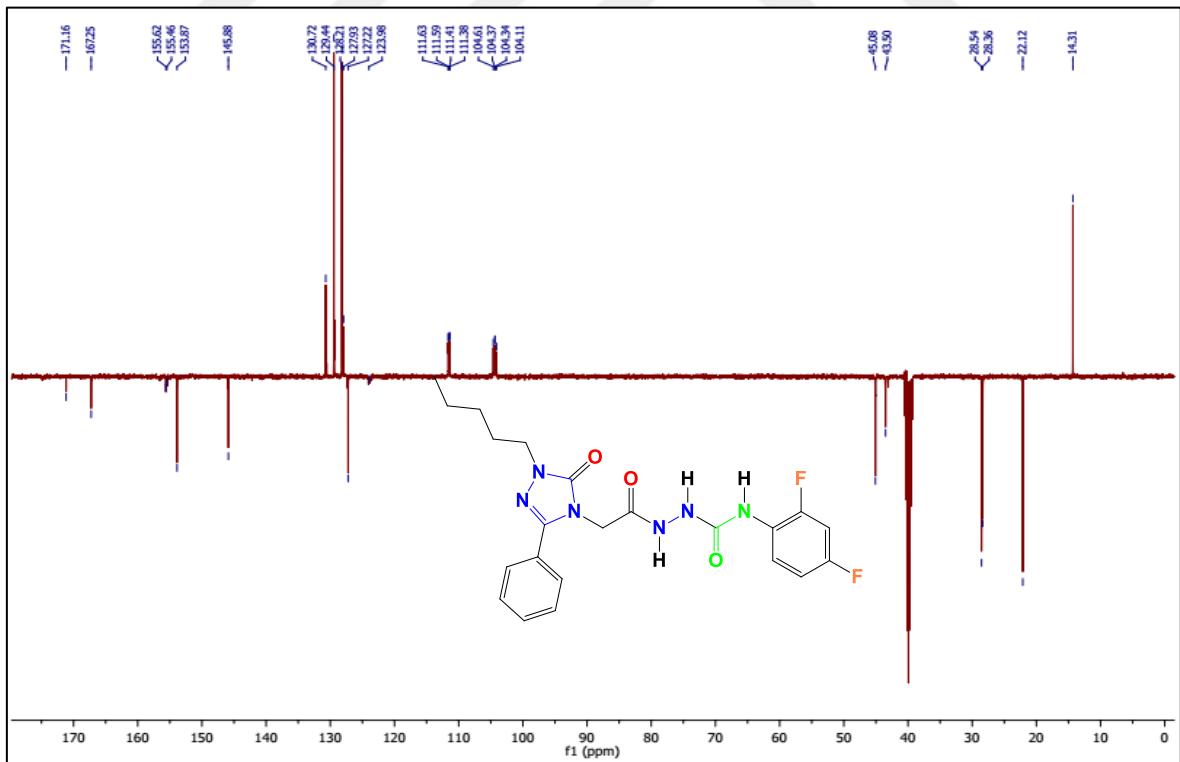


Ek Şekil 25. 47c Bileşiğinin Kütle Spektrumu

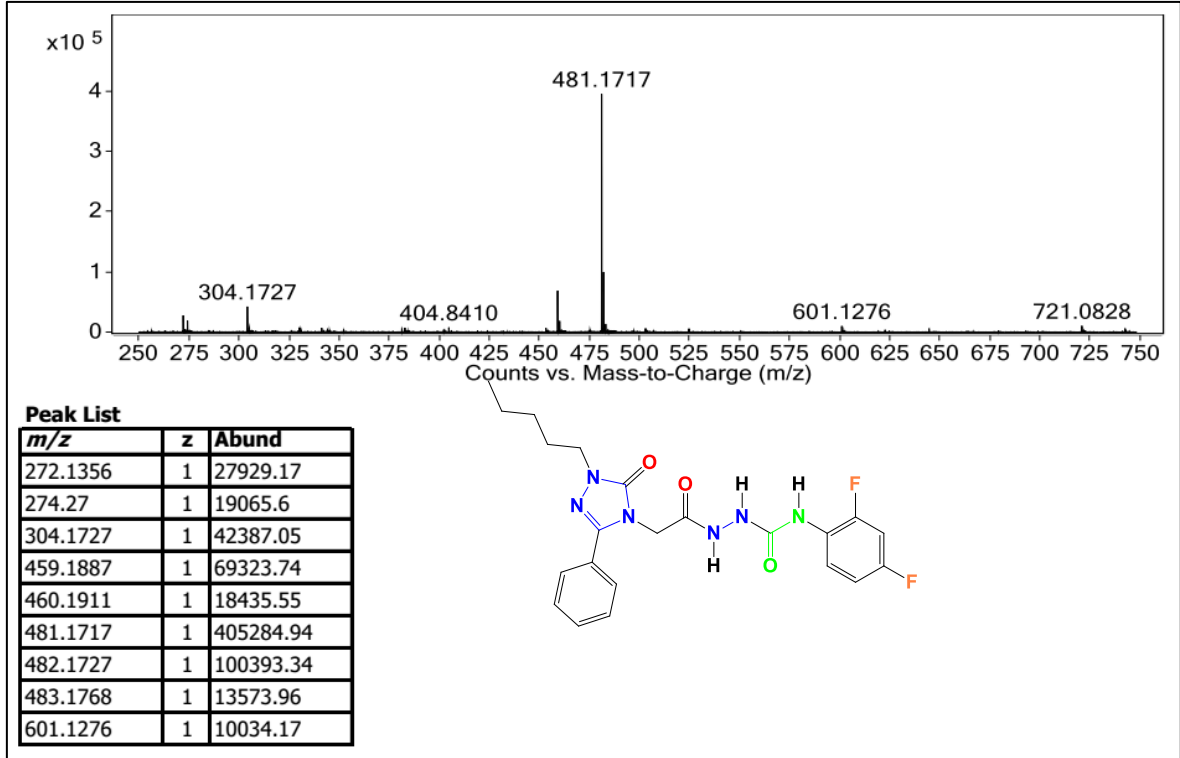
Ek Şekil 26. 47d Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



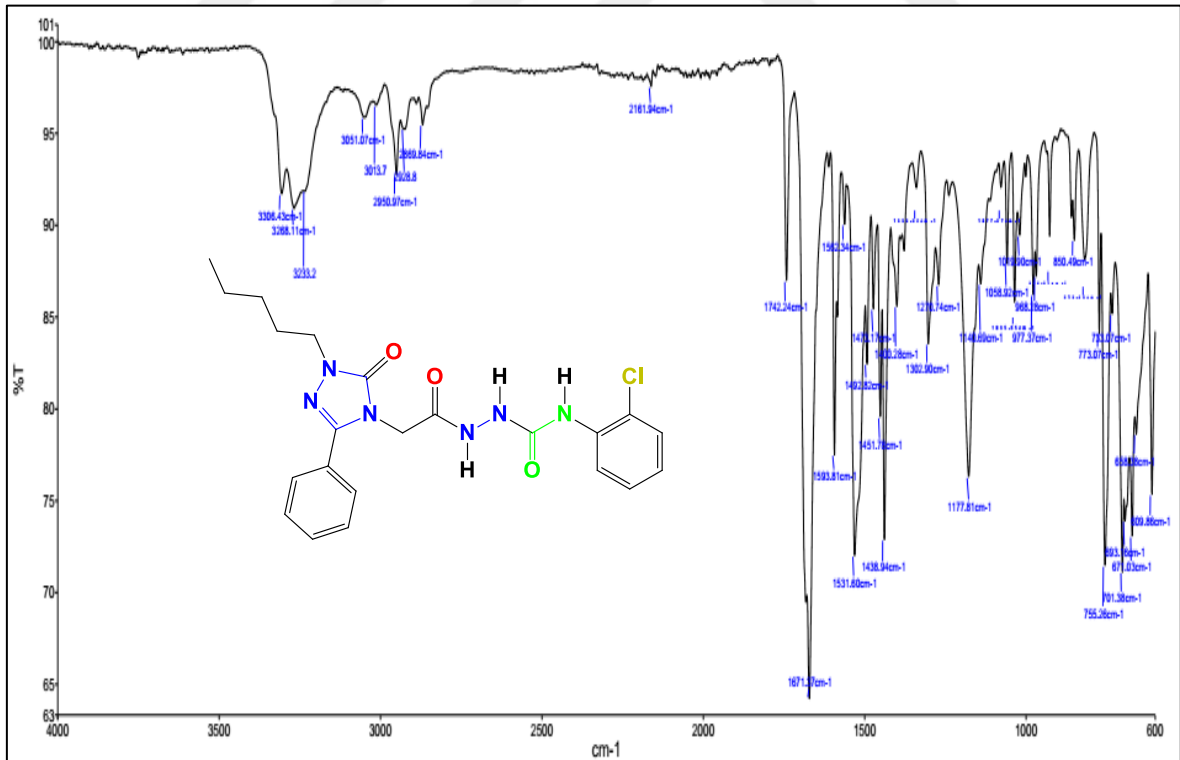
Ek Şekil 27. 47d Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

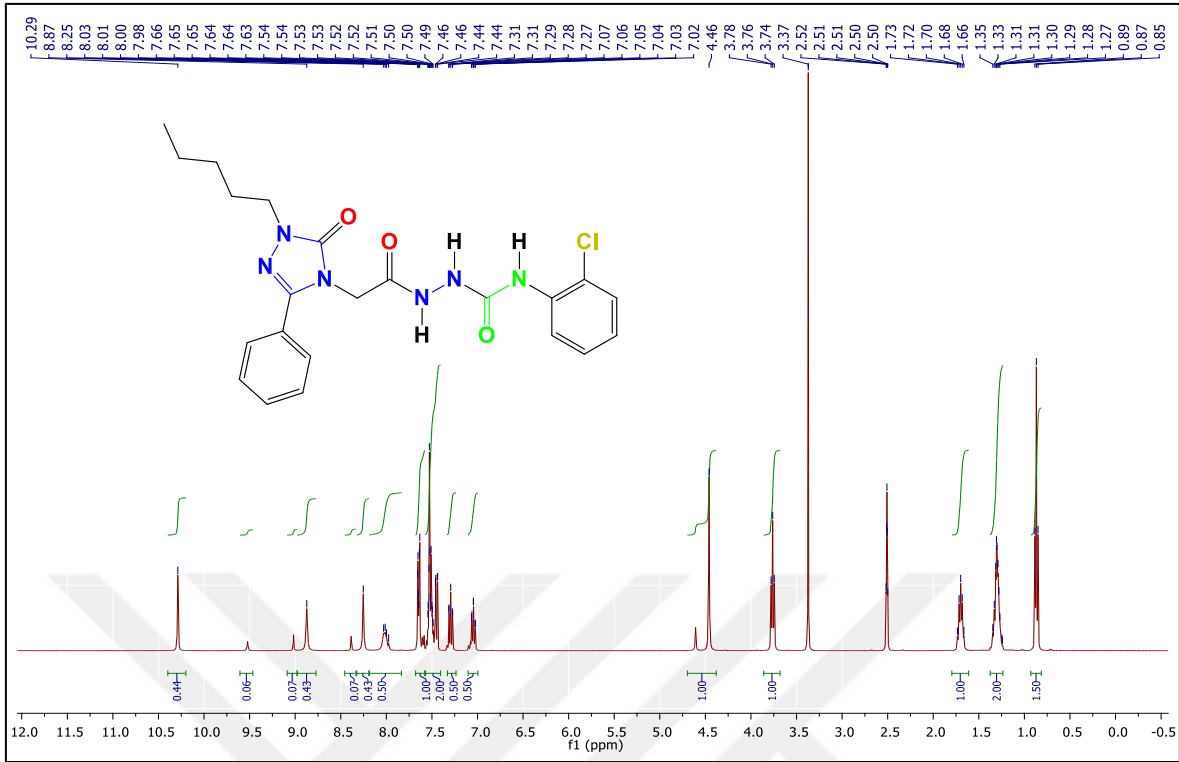


Ek Şekil 28. 47d Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

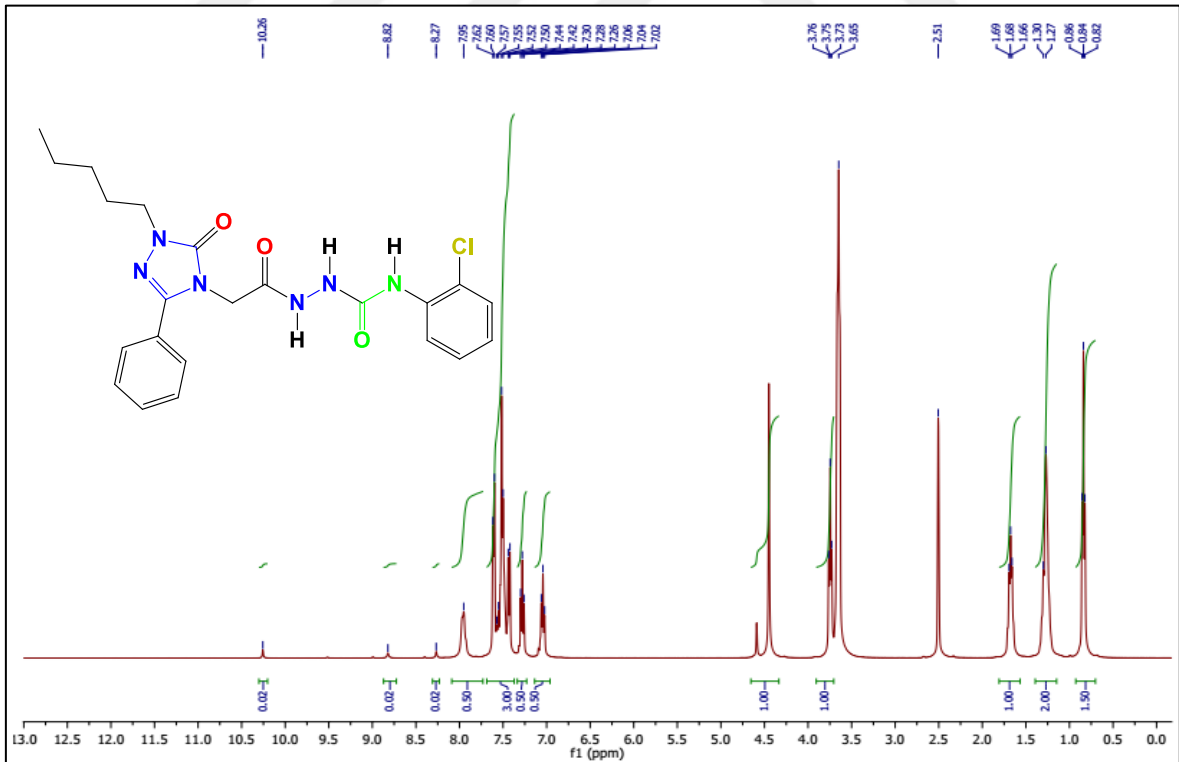


Ek Şekil 29. 47d Bileşiğinin Kütle Spektrumu

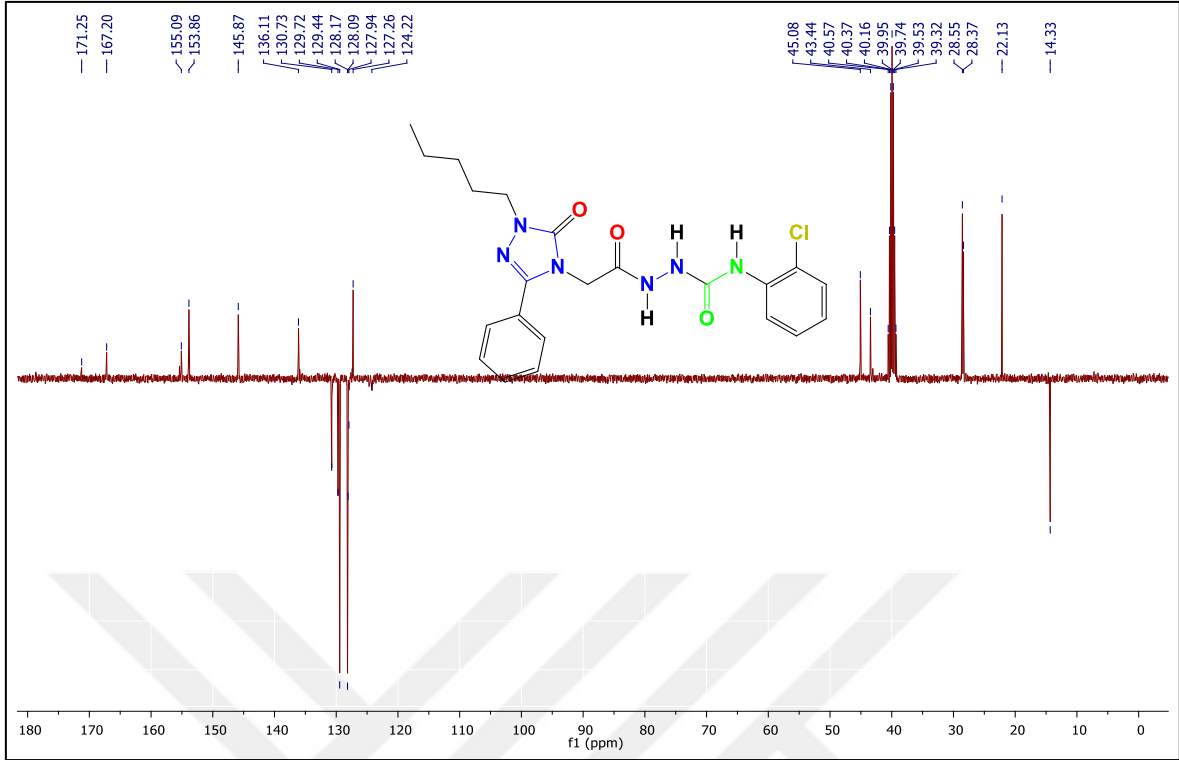
Ek Şekil 30. 47e Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



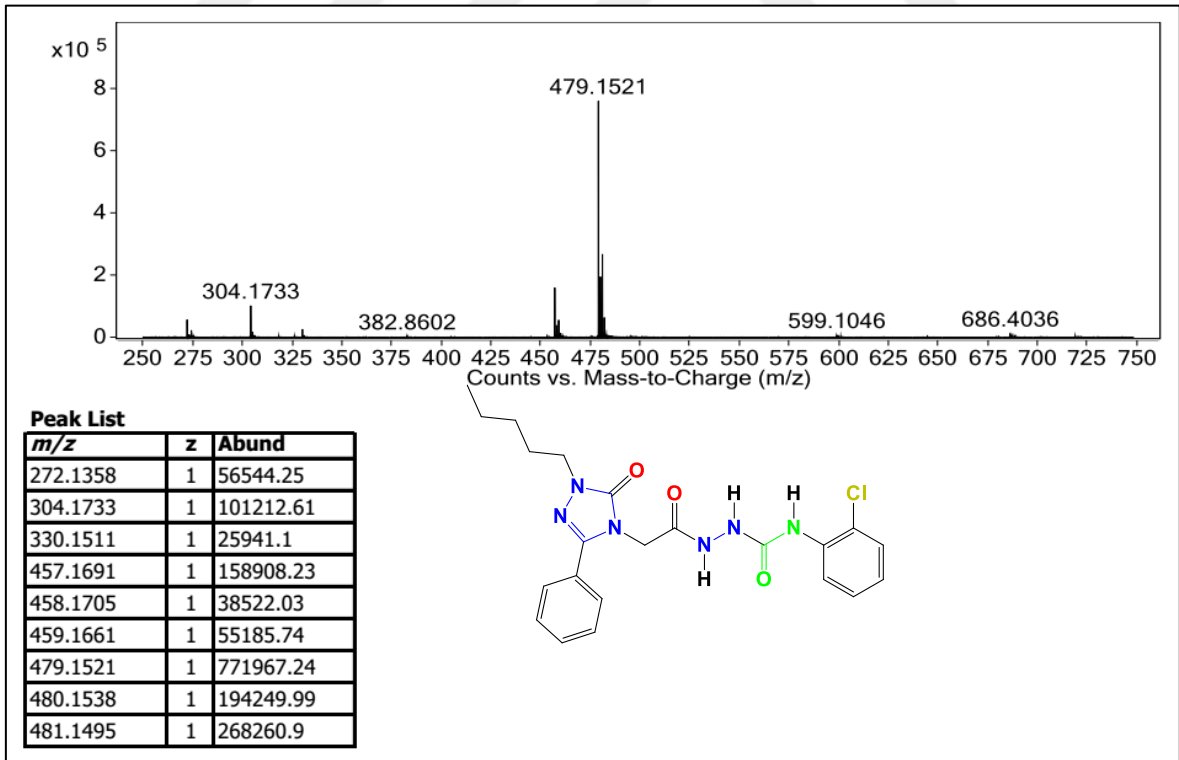
Ek Şekil 31. 47e Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu



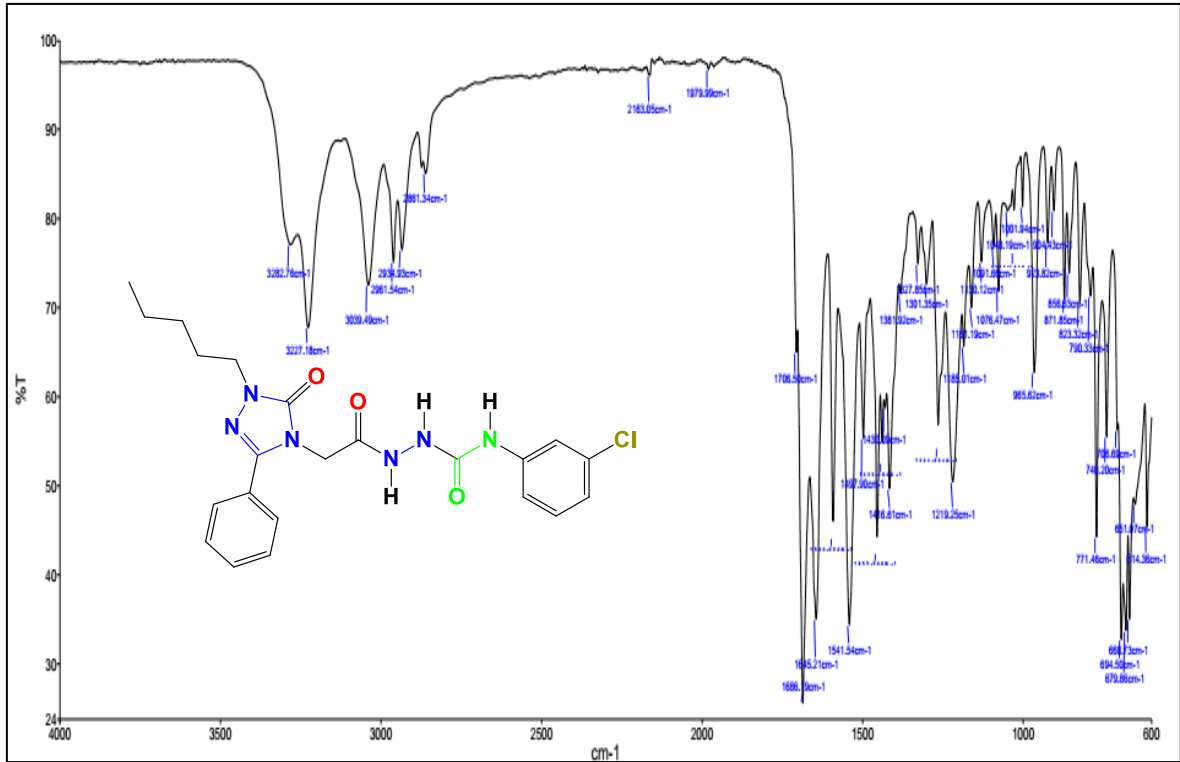
Ek Şekil 32. 47e Bileşiğinin D₂O (DMSO-d₆, δ ppm) Spektrumu



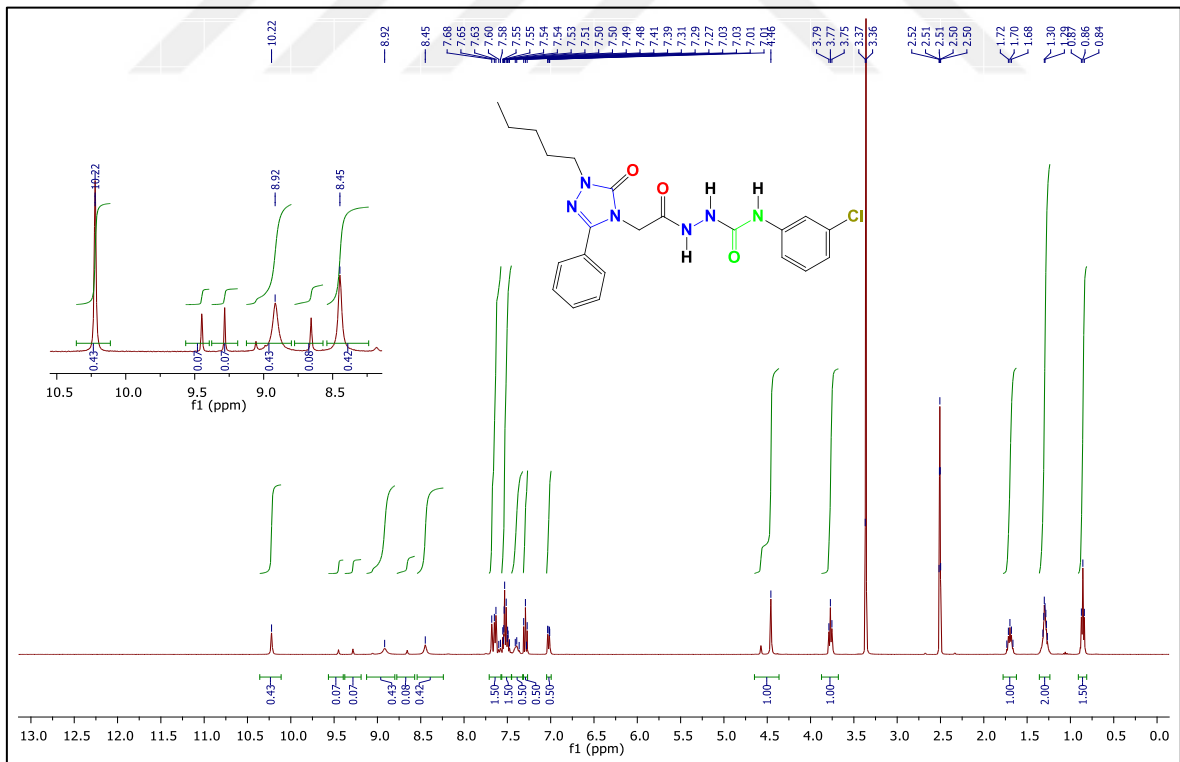
Ek Şekil 33. 47e Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu



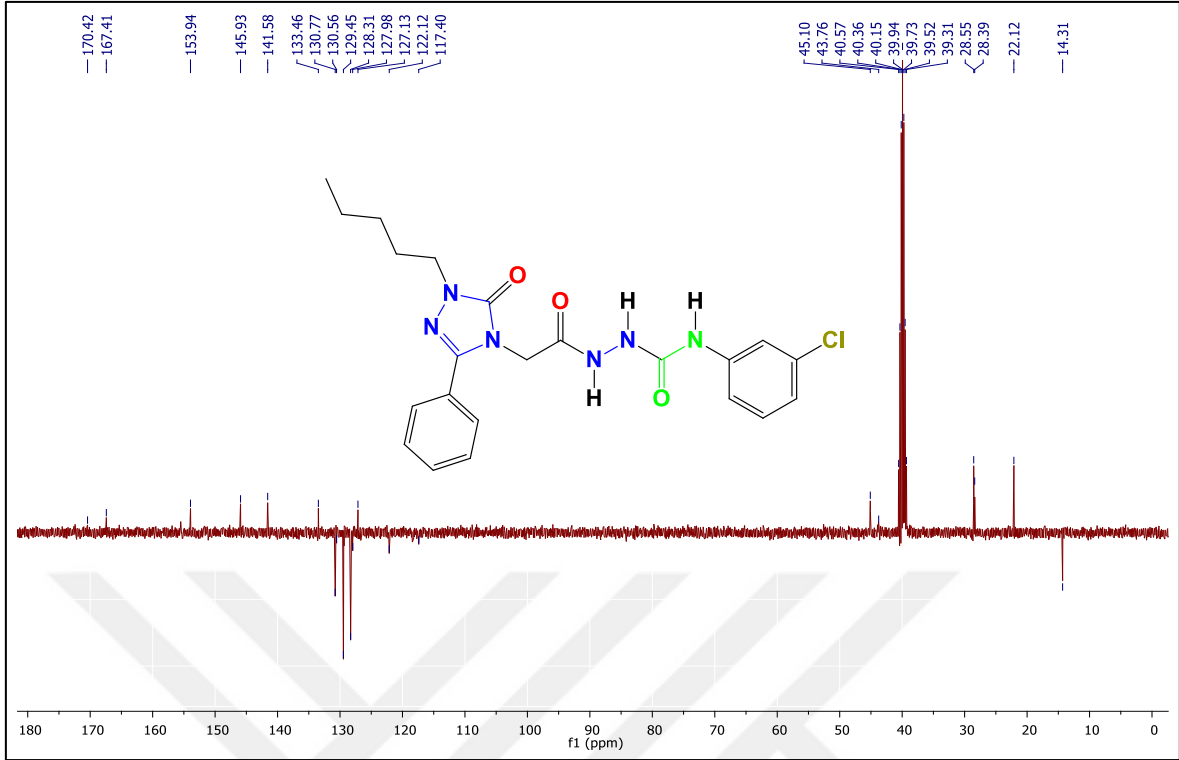
Ek Şekil 34. 47e Bileşiğinin Kütle Spektrumu



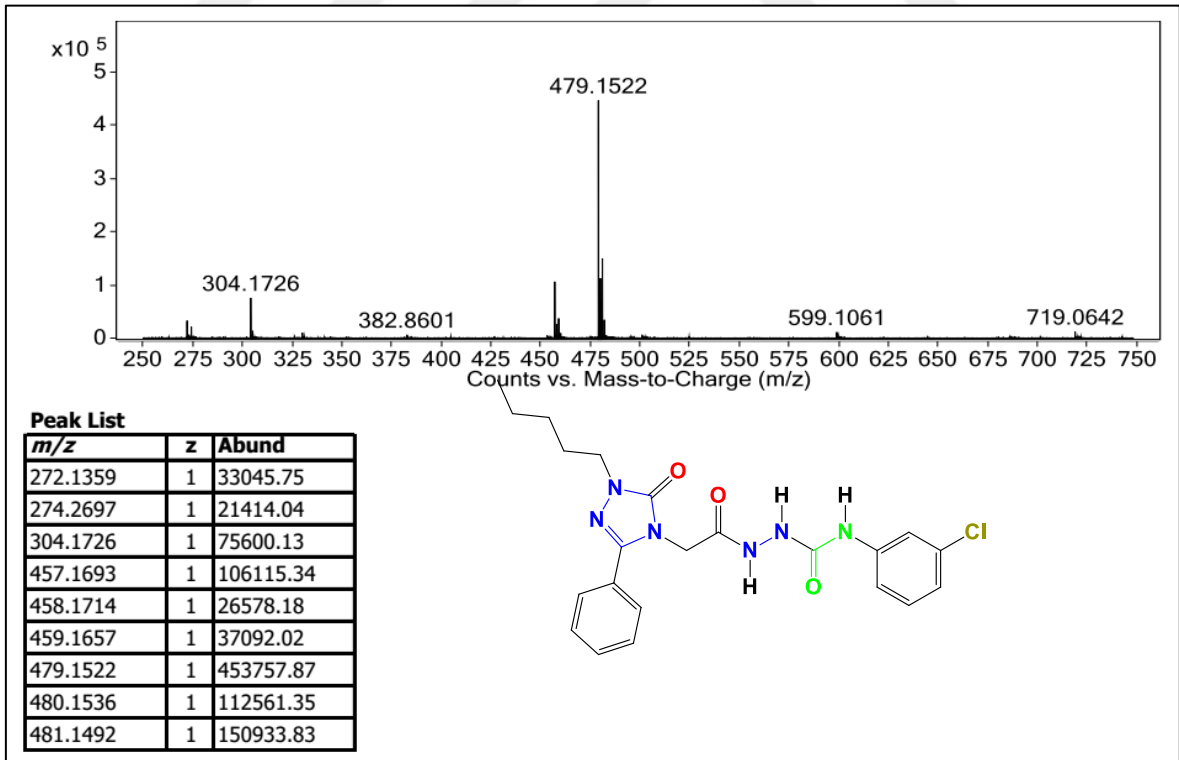
Ek Şekil 35. 47f Bileşiğinin FT-IR (ν_{max} , cm^{-1}) Spektrumu



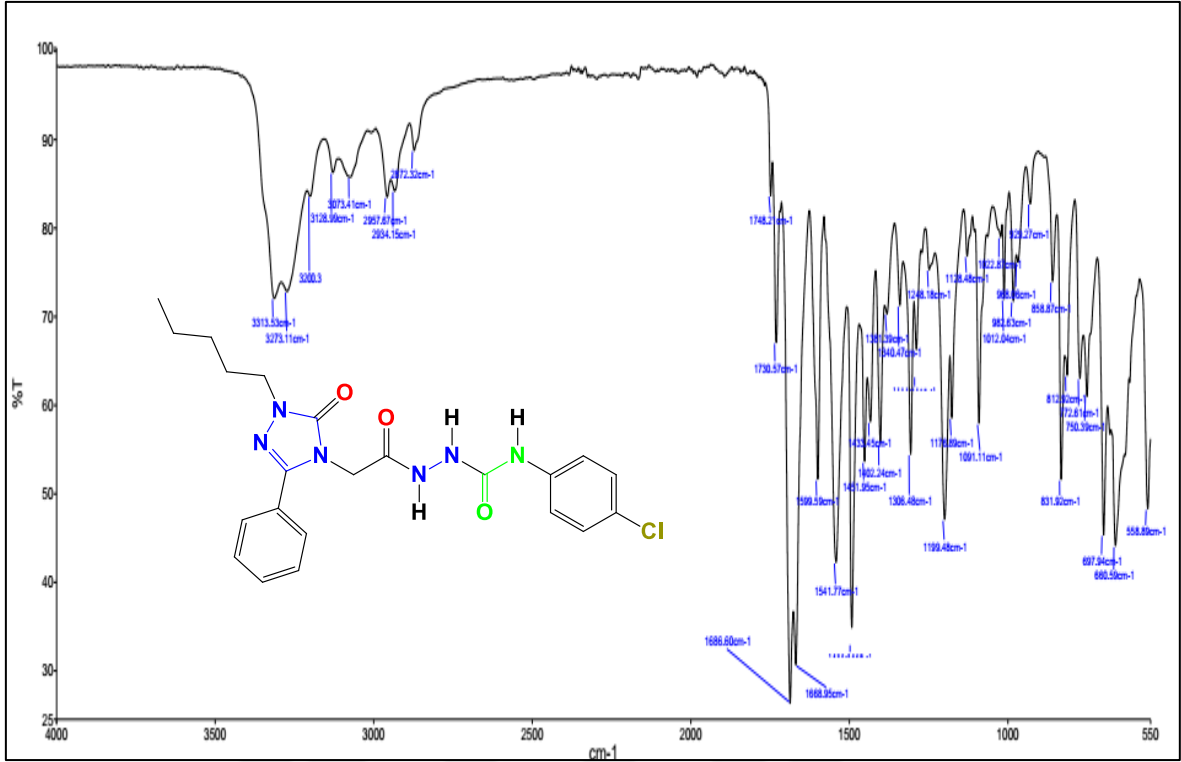
Ek Şekil 36. 47f Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO-d_6 , δ ppm, 400 MHz) Spektrumu



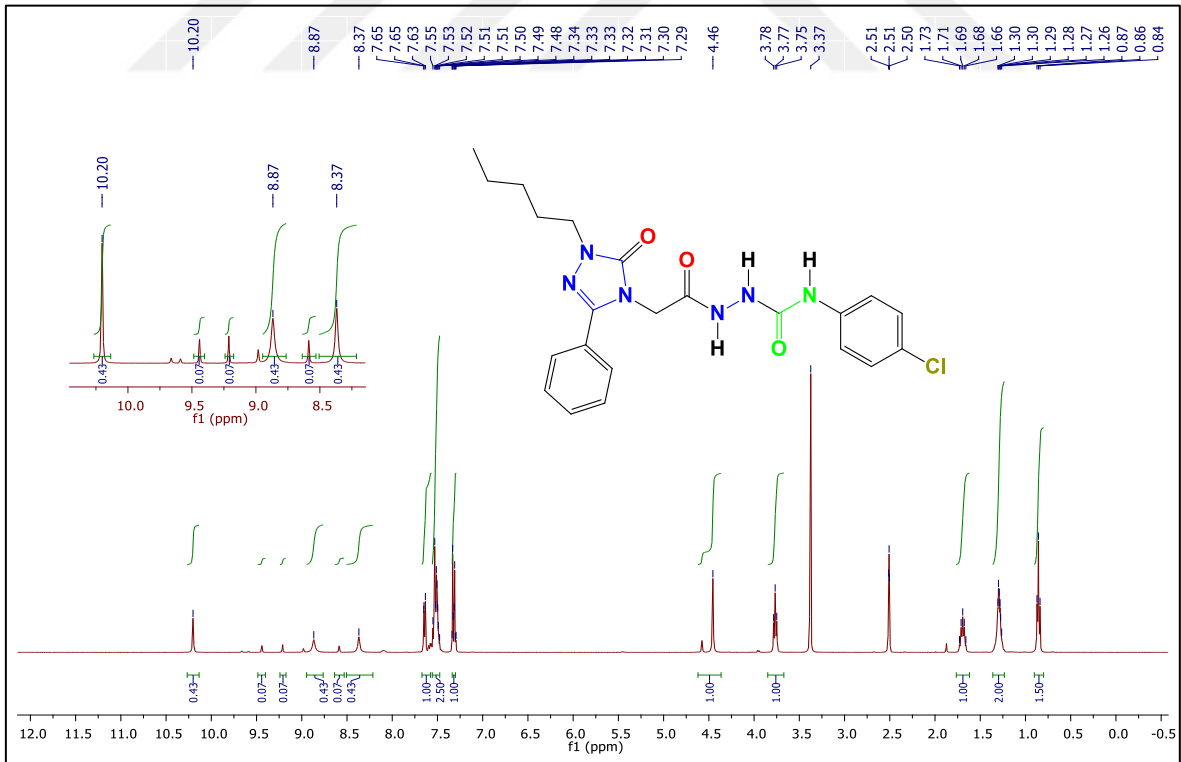
Ek Şekil 37. 47f Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu



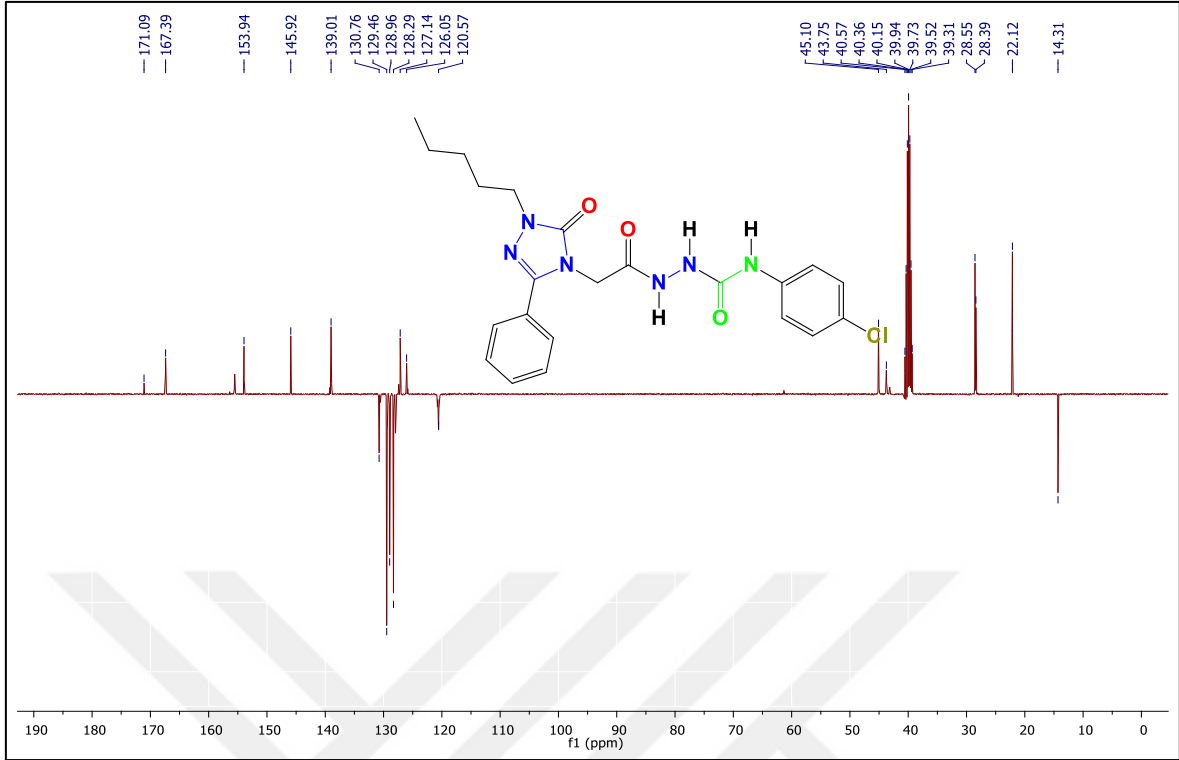
Ek Şekil 38. 47f Bileşiğinin Kütle Spektrumu



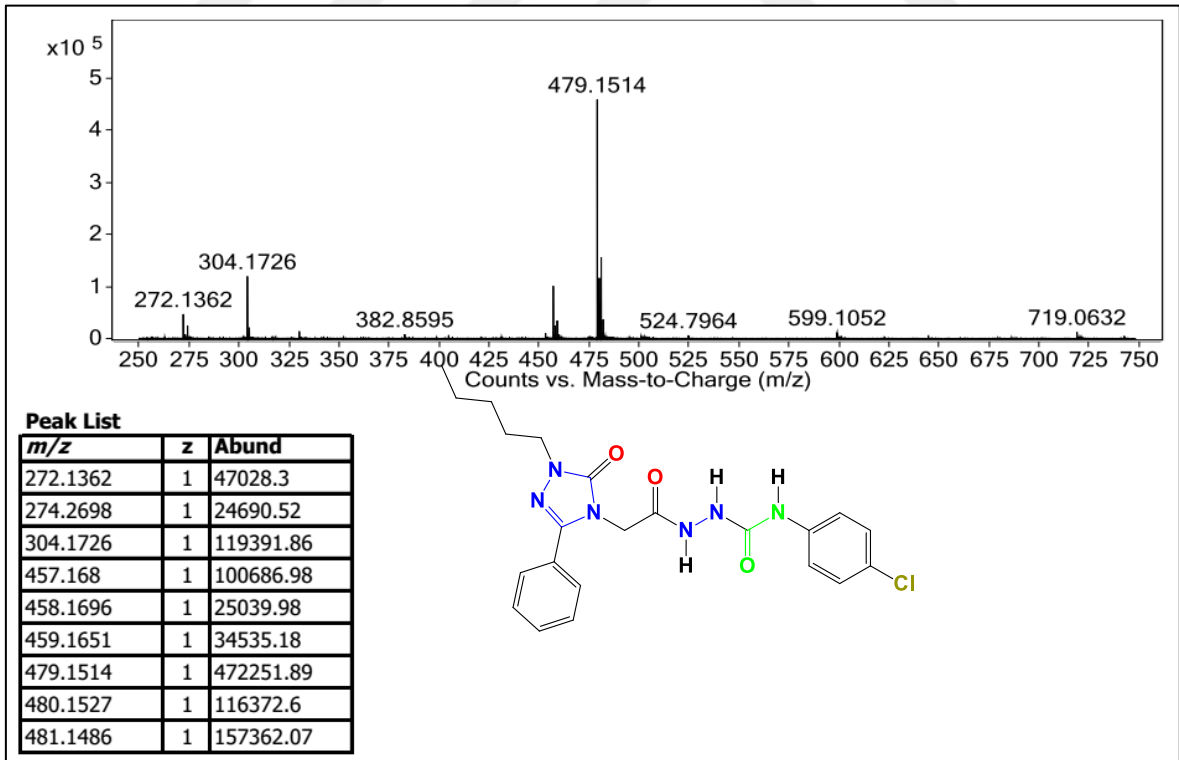
Ek Şekil 39. 47g Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



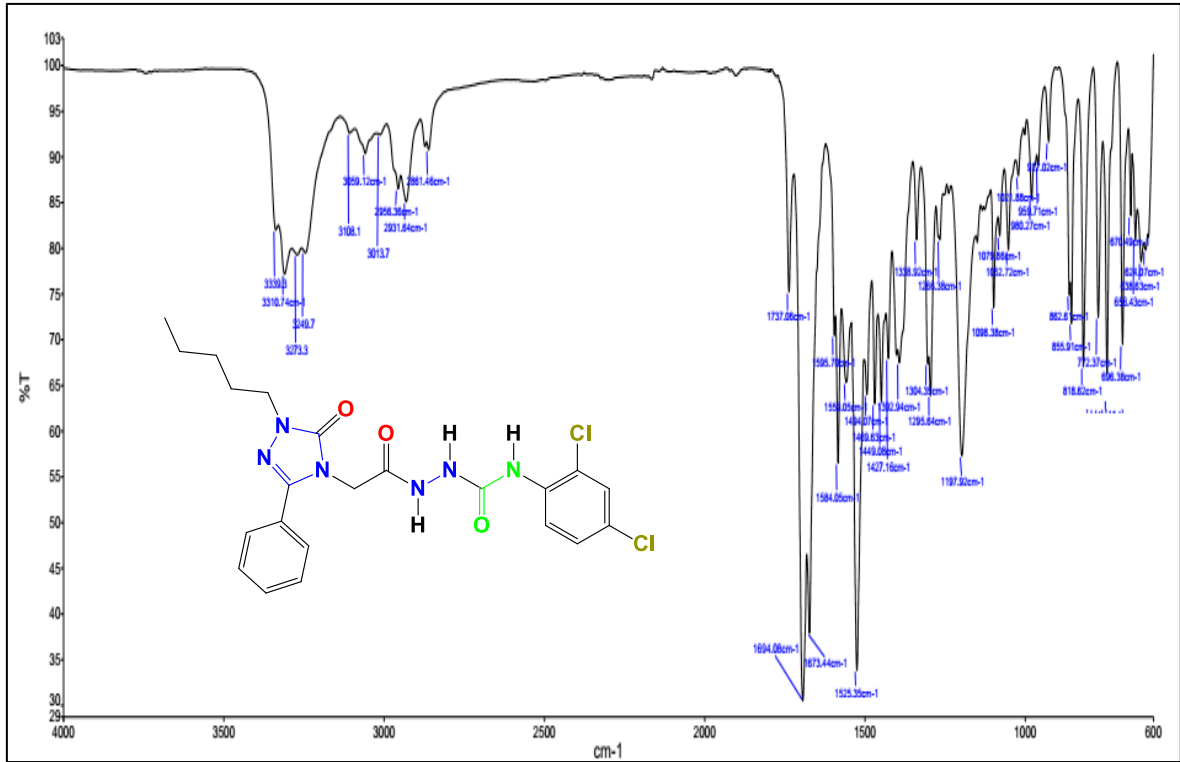
Ek Şekil 40. 47g Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm, 400 MHz) Spektrumu



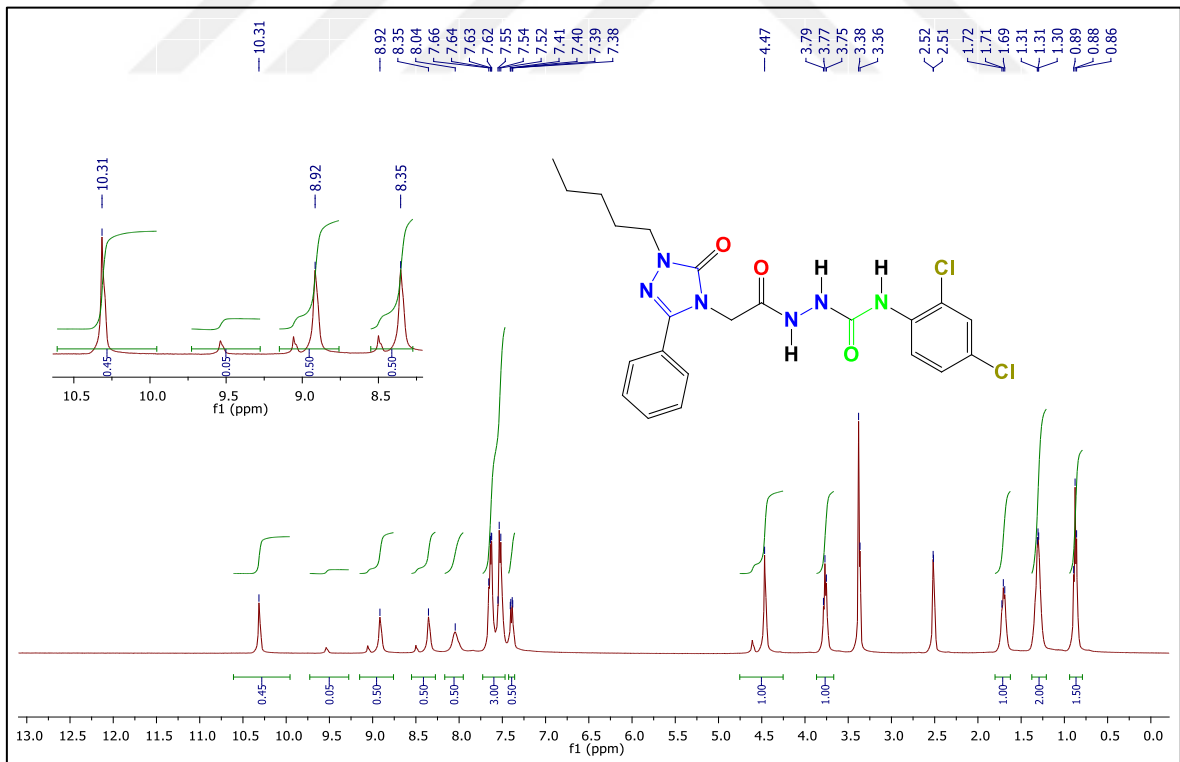
Ek Şekil 41.47g Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu



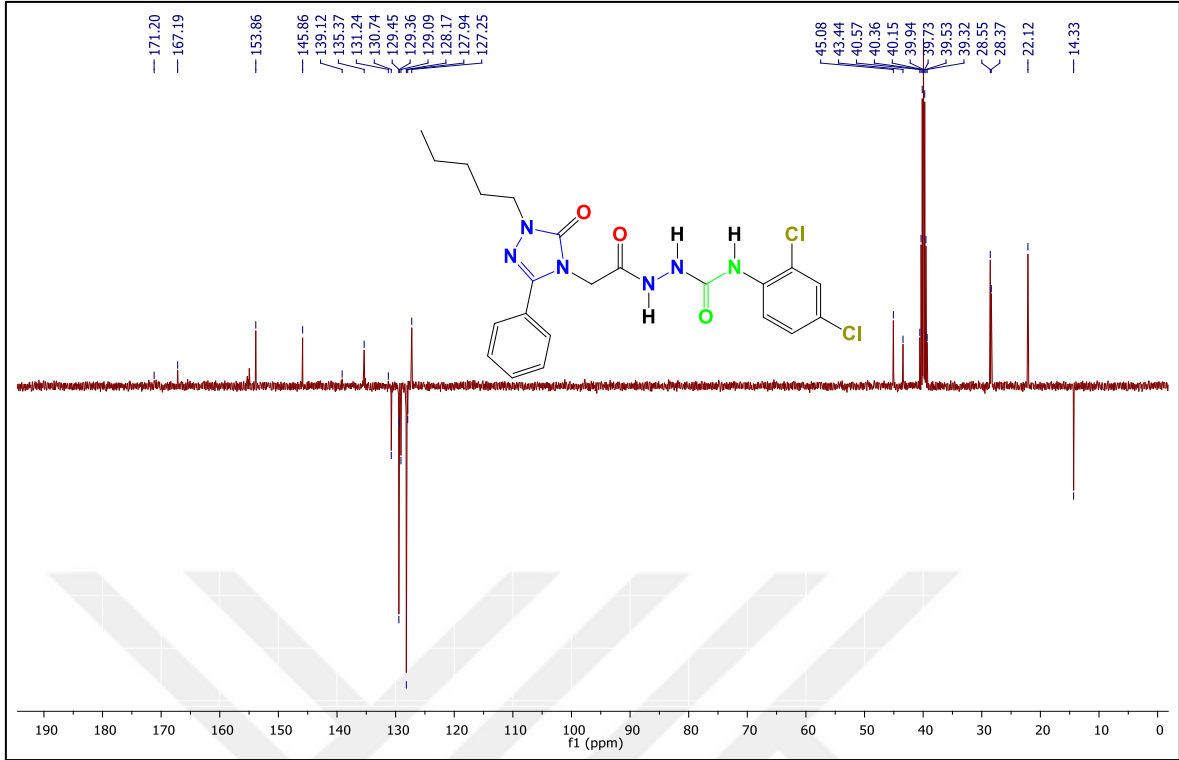
Ek Şekil 42. 47g Bileşiğinin Kütle Spektrumu



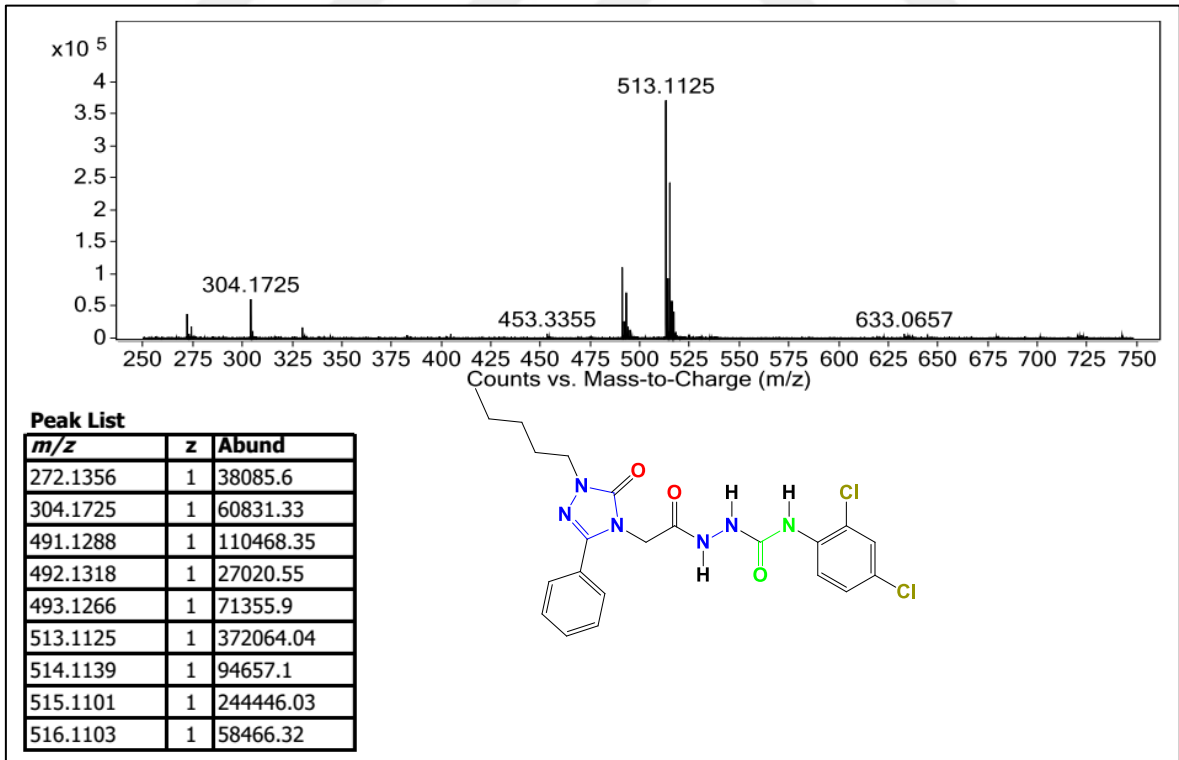
Ek Şekil 43. 47h Bileşiğinin FT-IR (ν_{max} , cm^{-1}) Spektrumu



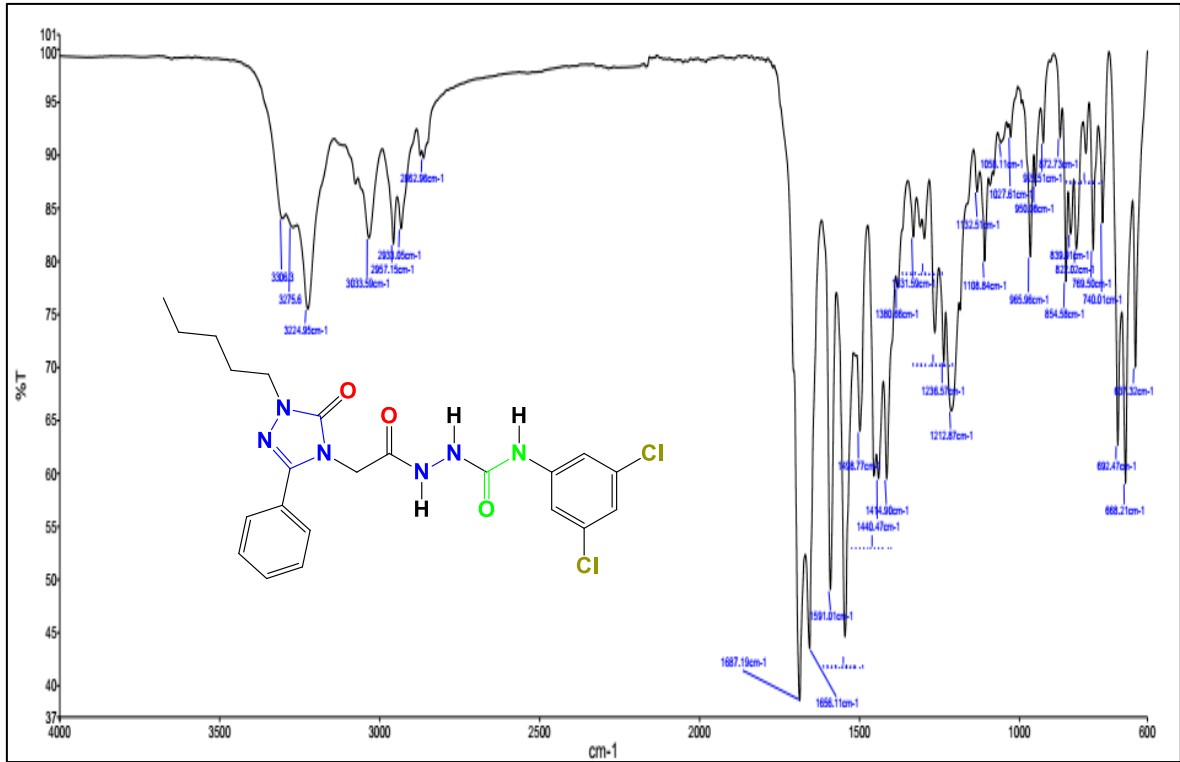
Ek Şekil 44. 47h Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO-d_6 , δ ppm, 400 MHz) Spektrumu



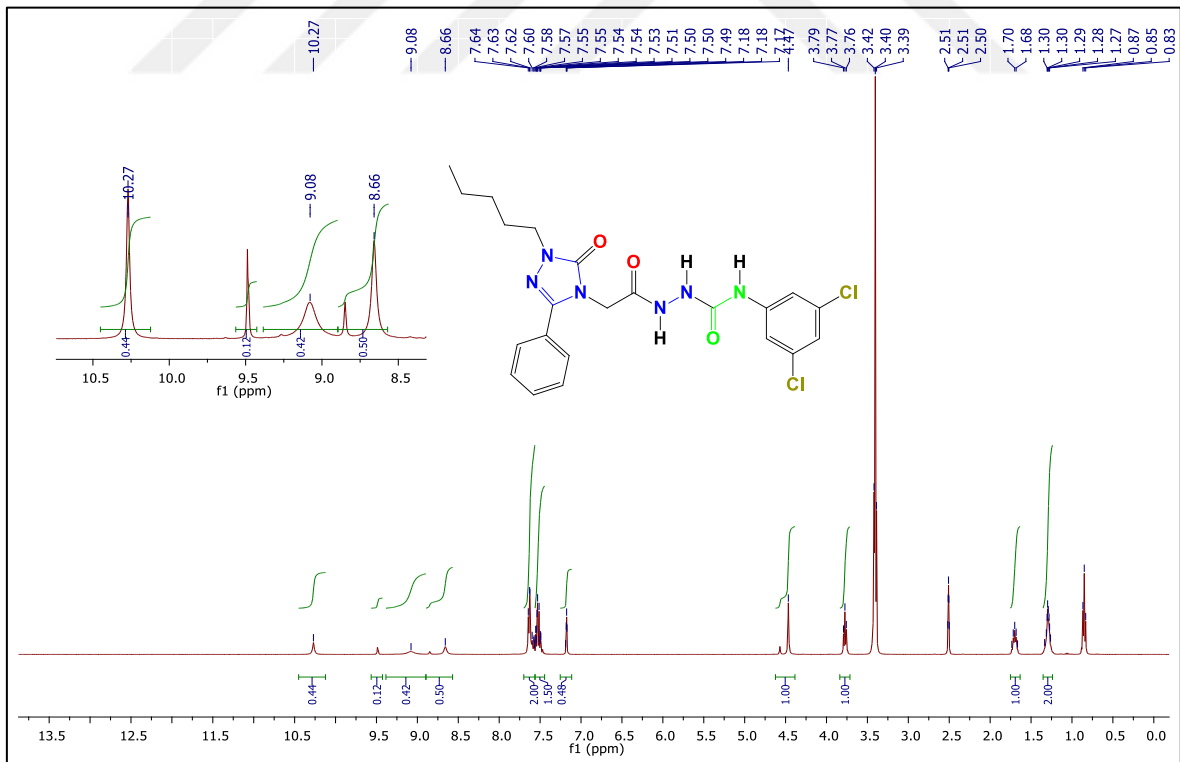
Ek Şekil 45. 47h Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu



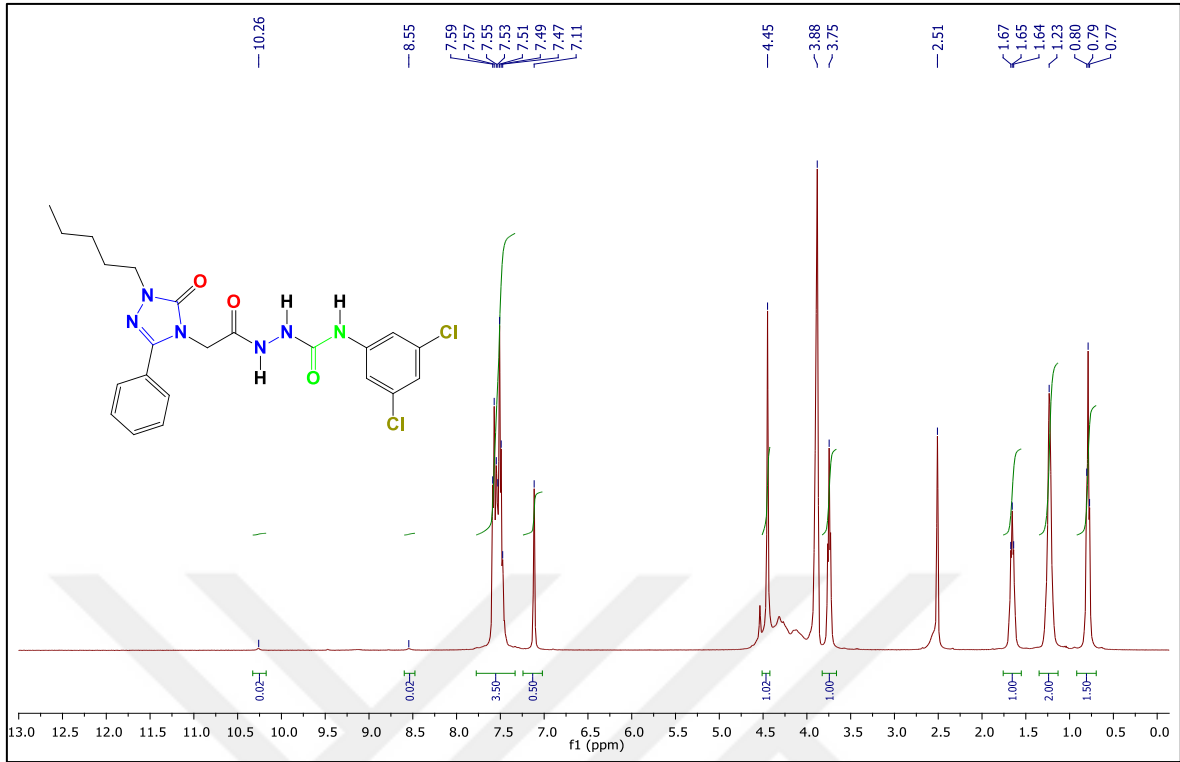
Ek Şekil 46. 47h Bileşiğinin Kütle Spektrumu



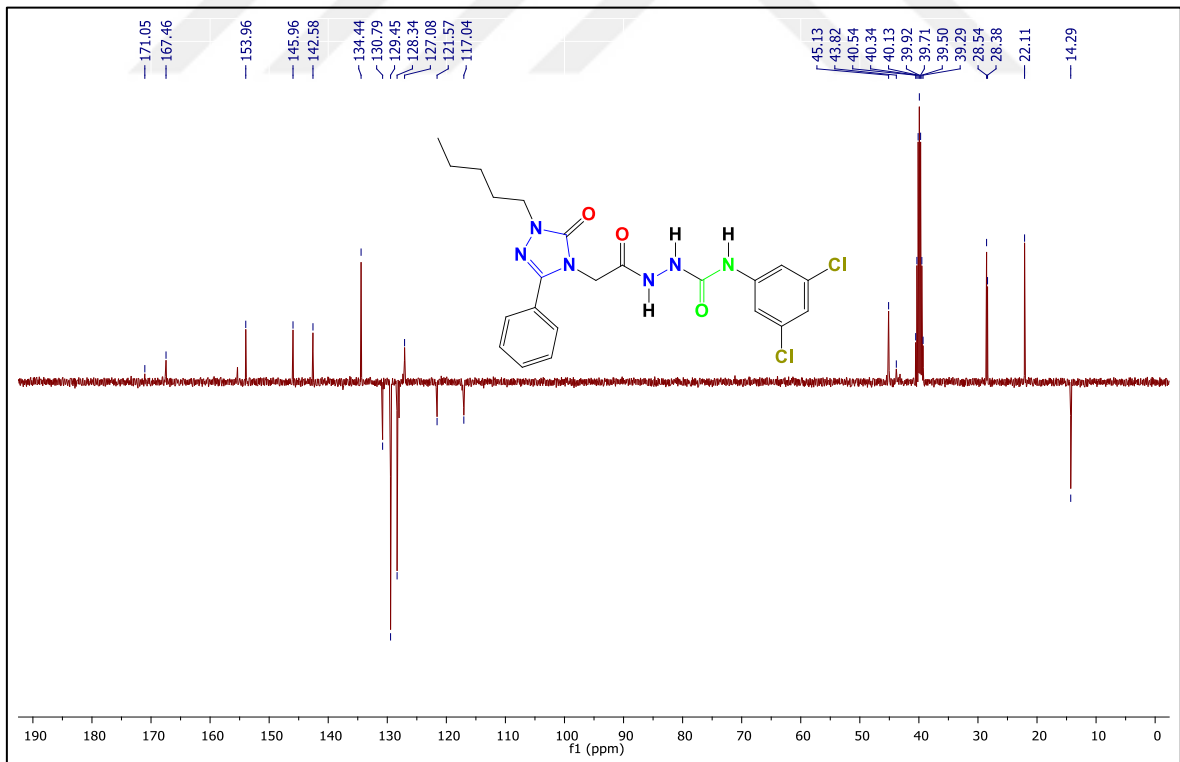
Ek Şekil 47. 47i Bileşiğinin FT-IR (ν_{max} , cm^{-1}) Spektrumu



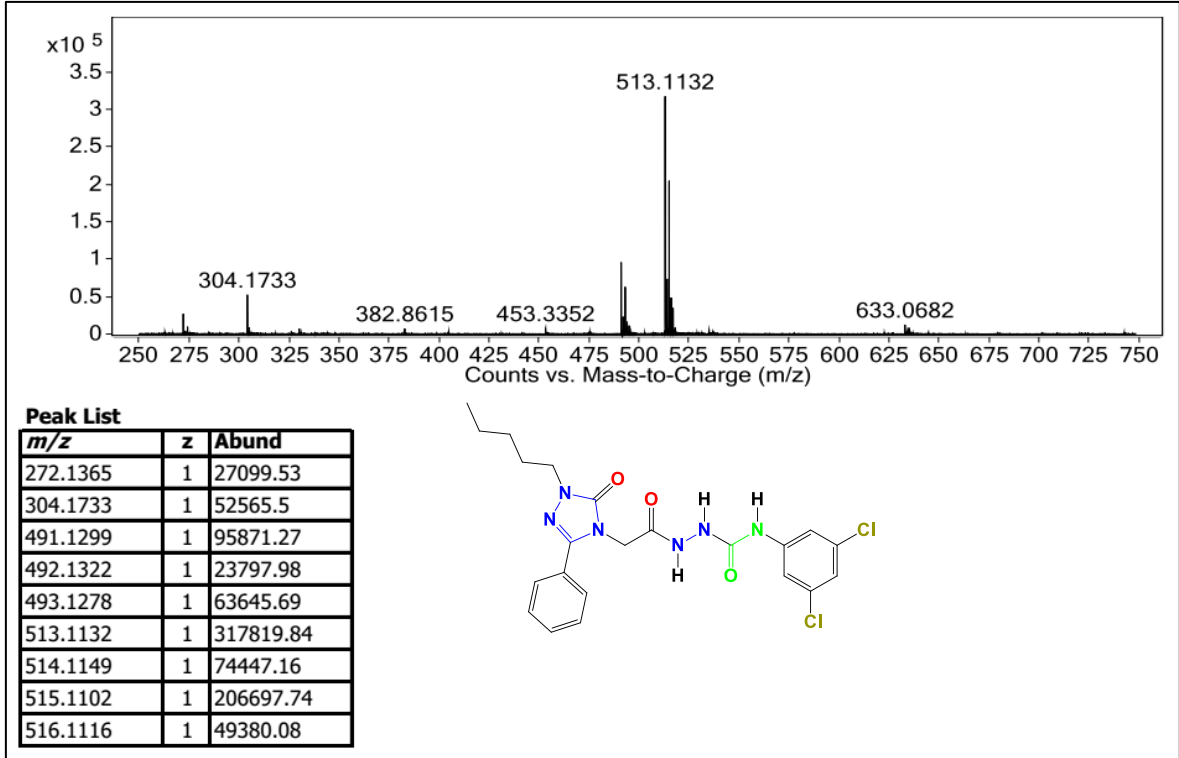
Ek Şekil 48. 47i Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO-d_6 , δ ppm, 400 MHz) Spektrumu



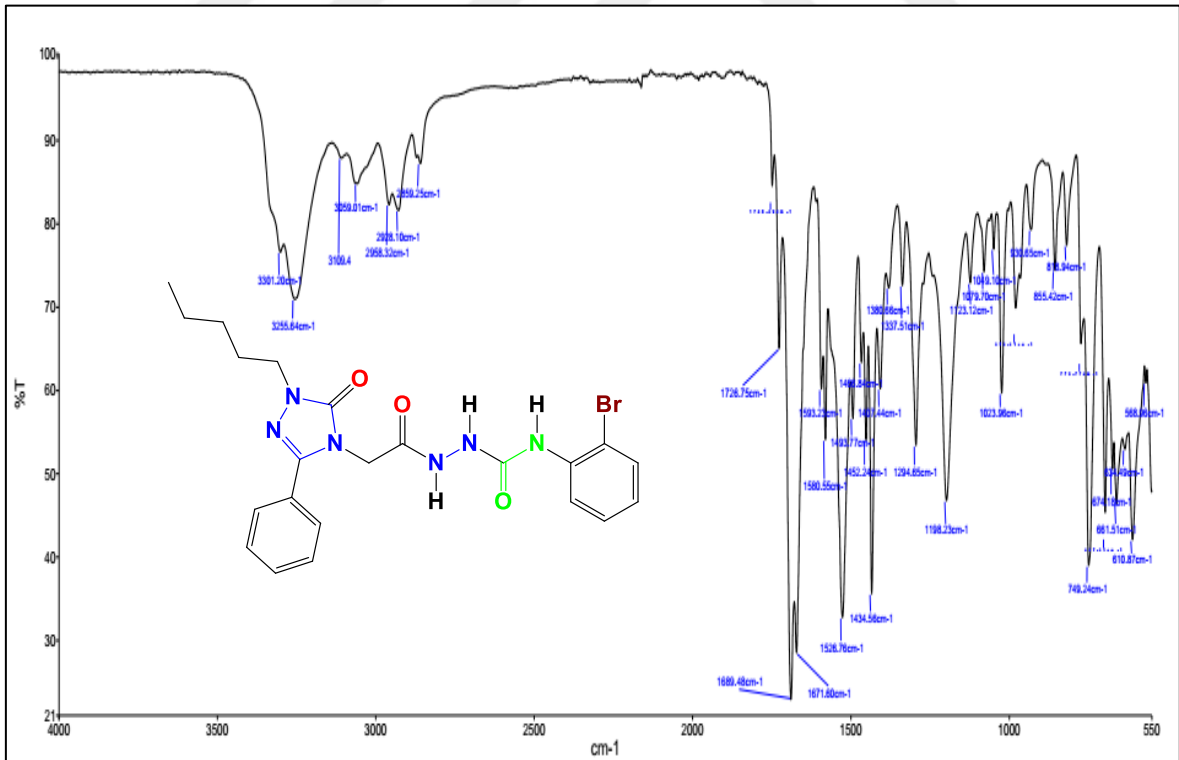
Ek Şekil 49. 47i Bileşiğinin D₂O (DMSO-d₆, δ ppm) Spektrumu

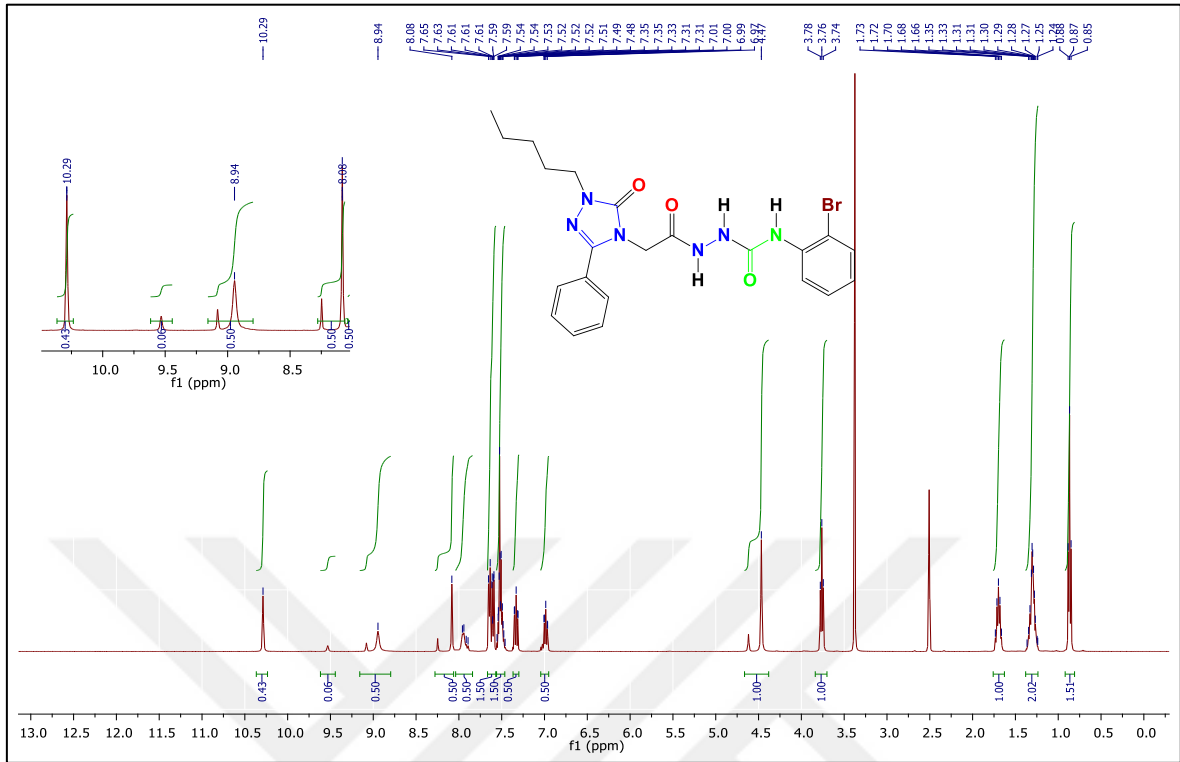


Ek Şekil 50. 47i Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

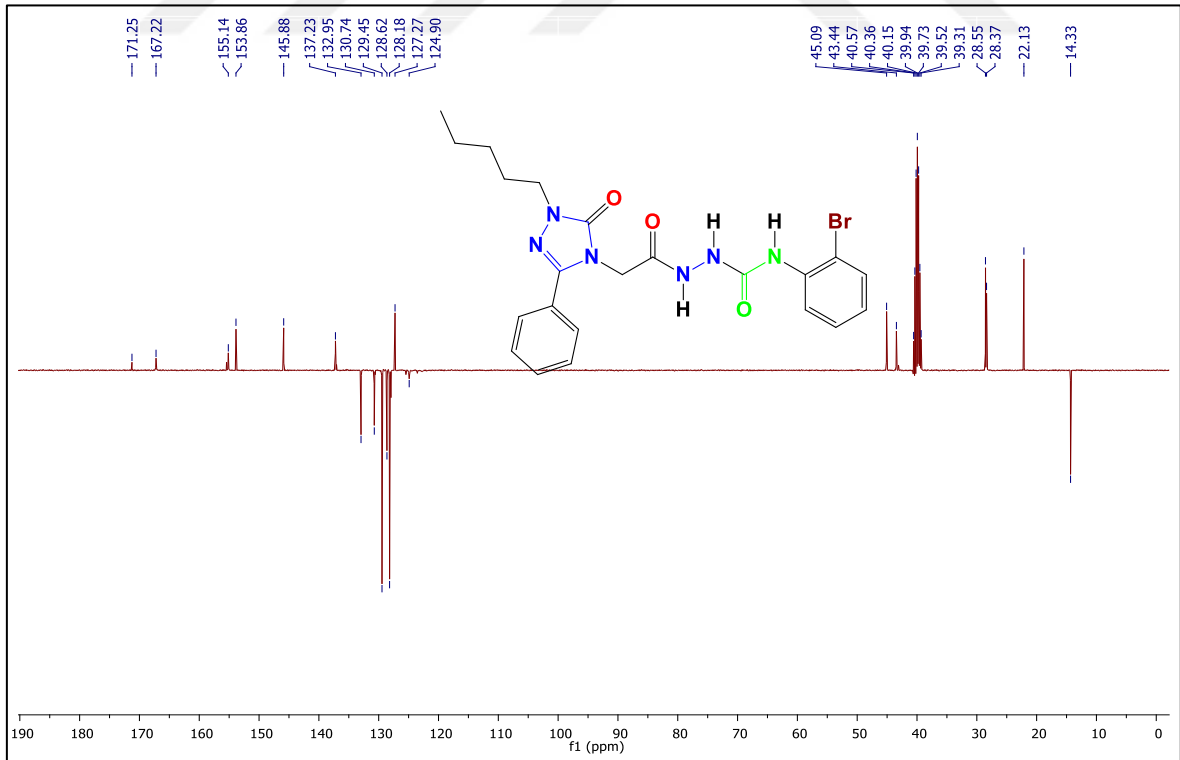


Ek Şekil 51. 47i Bileşiğinin Kütle Spektrumu

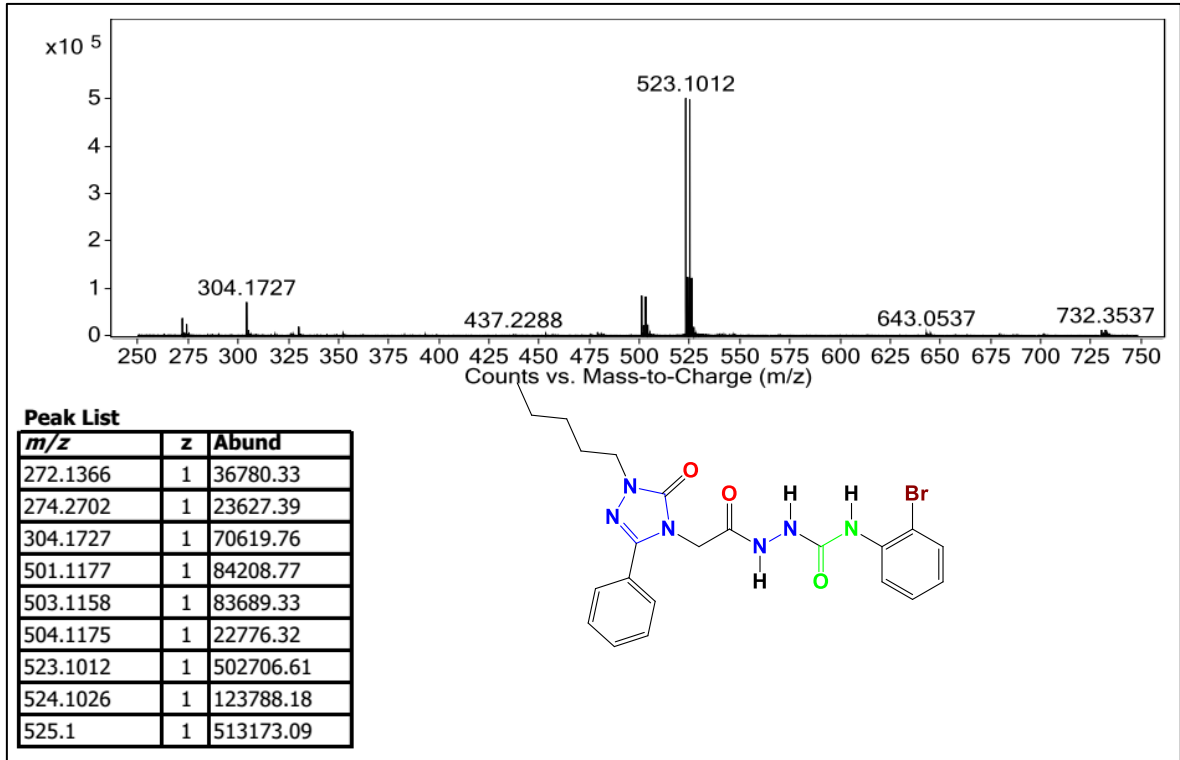
Ek Şekil 52. 47j Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



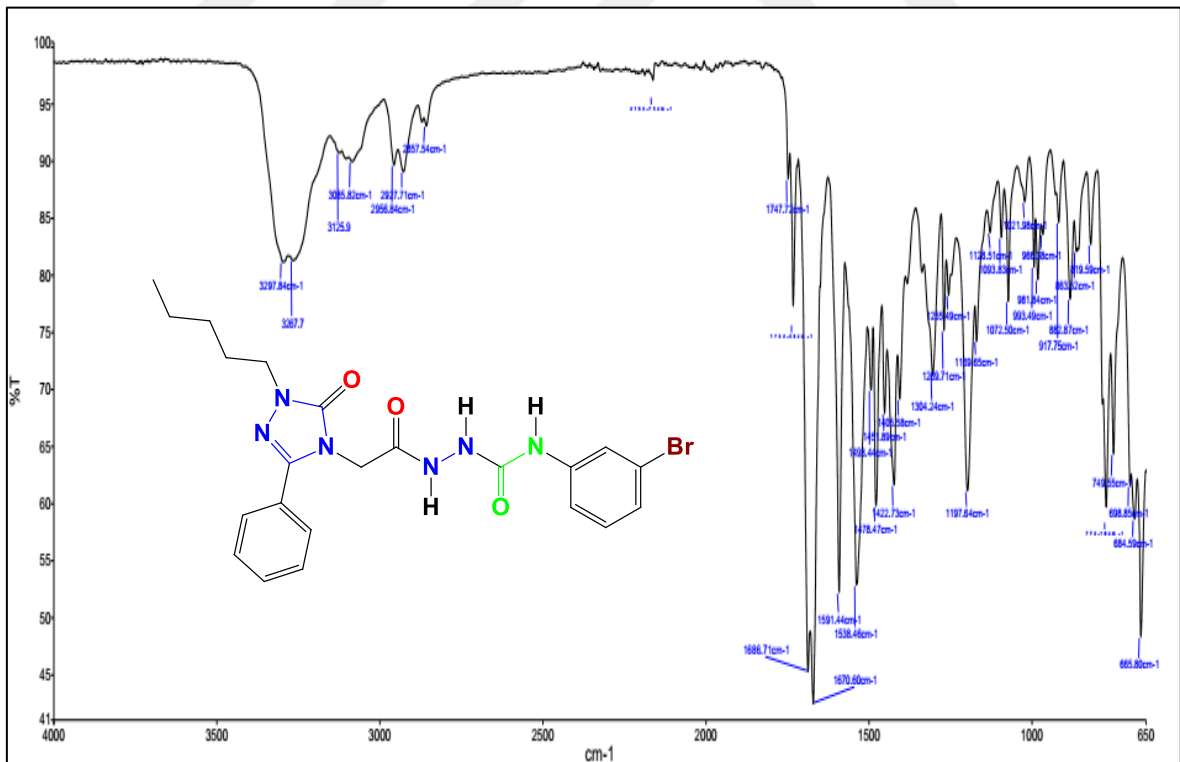
Ek Şekil 53. 47j Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

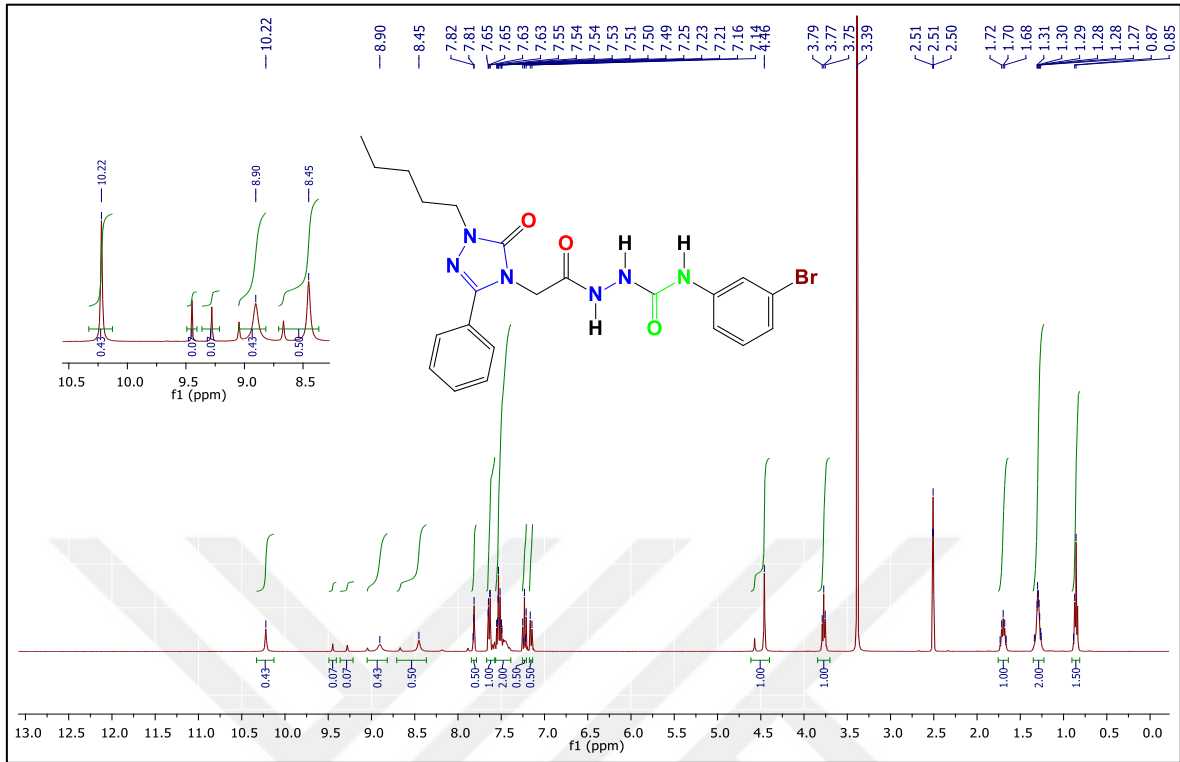


Ek Şekil 54. 47j Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

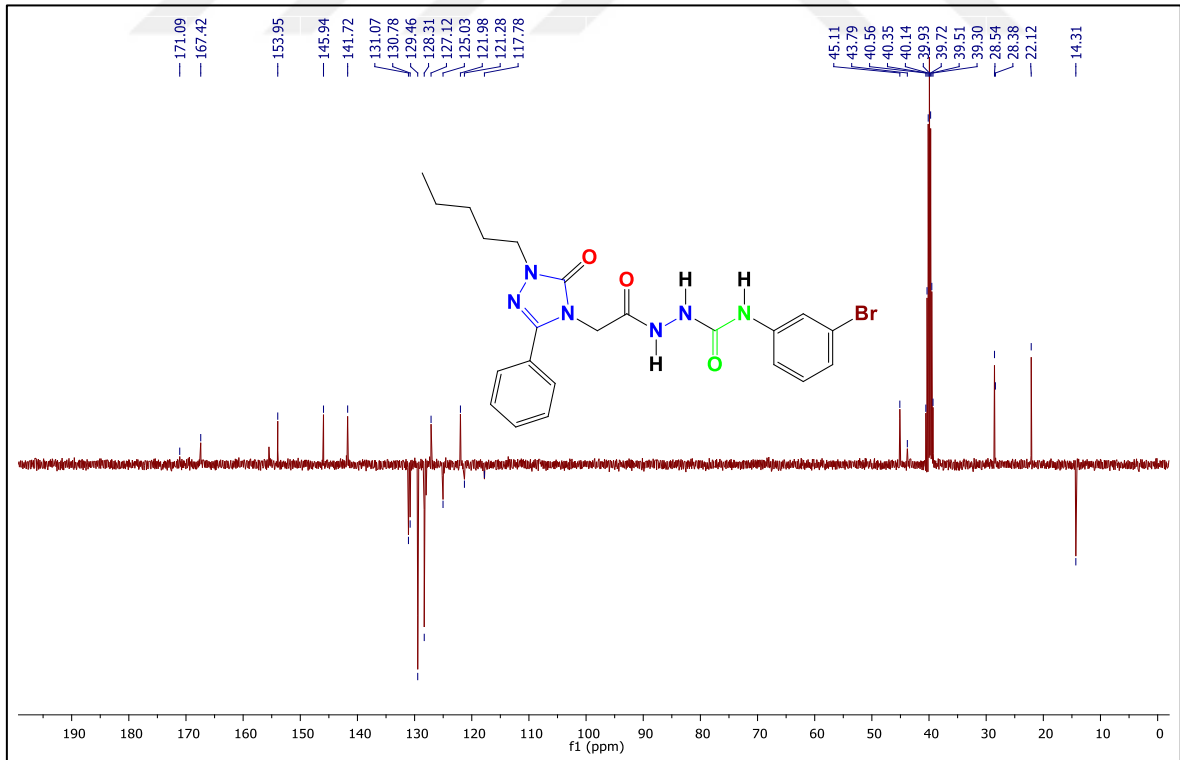


Ek Şekil 55. 47j Bileşiğinin Kütle Spektrumu

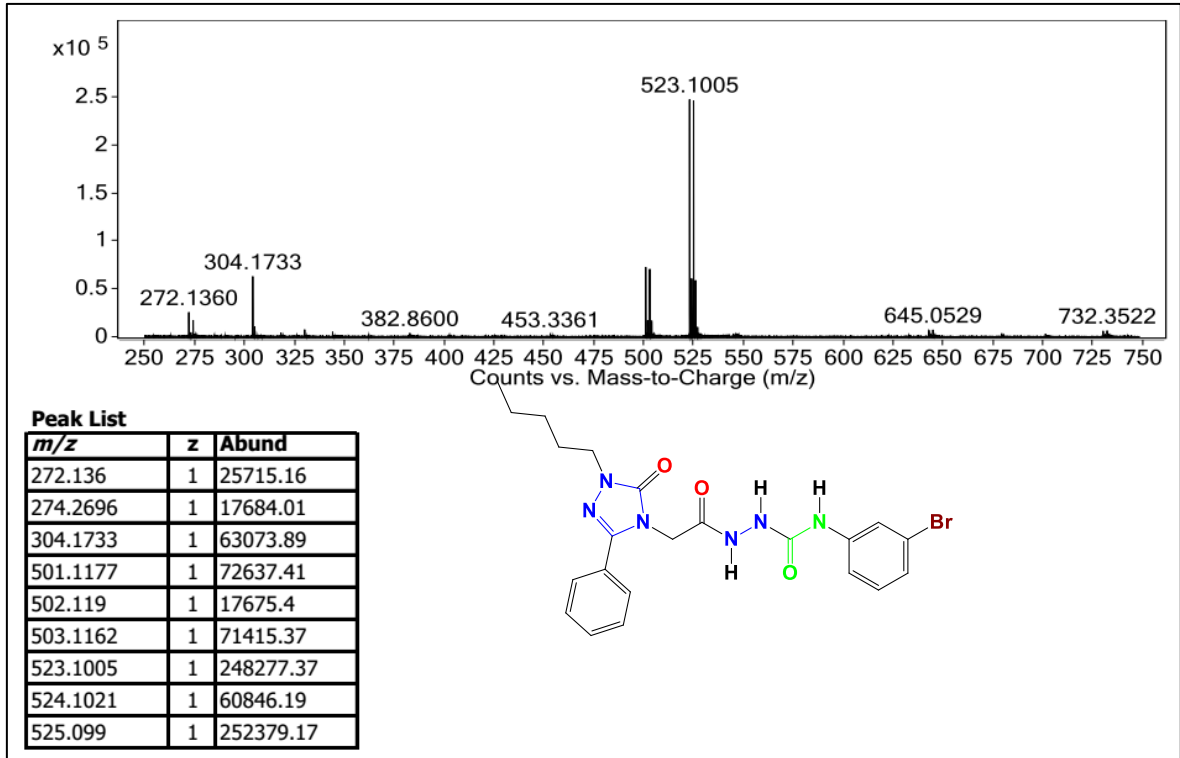
Ek Şekil 56. 4k Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹) Spektrumu



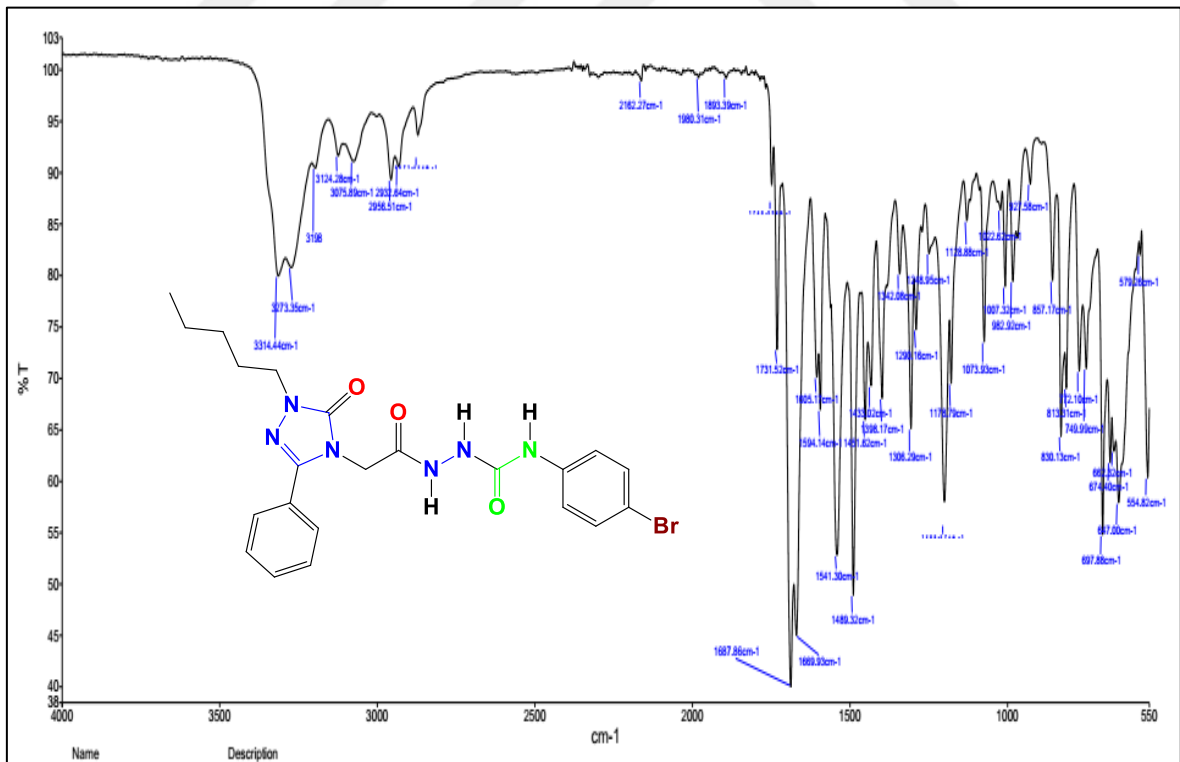
Ek Şekil 57. 47k Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

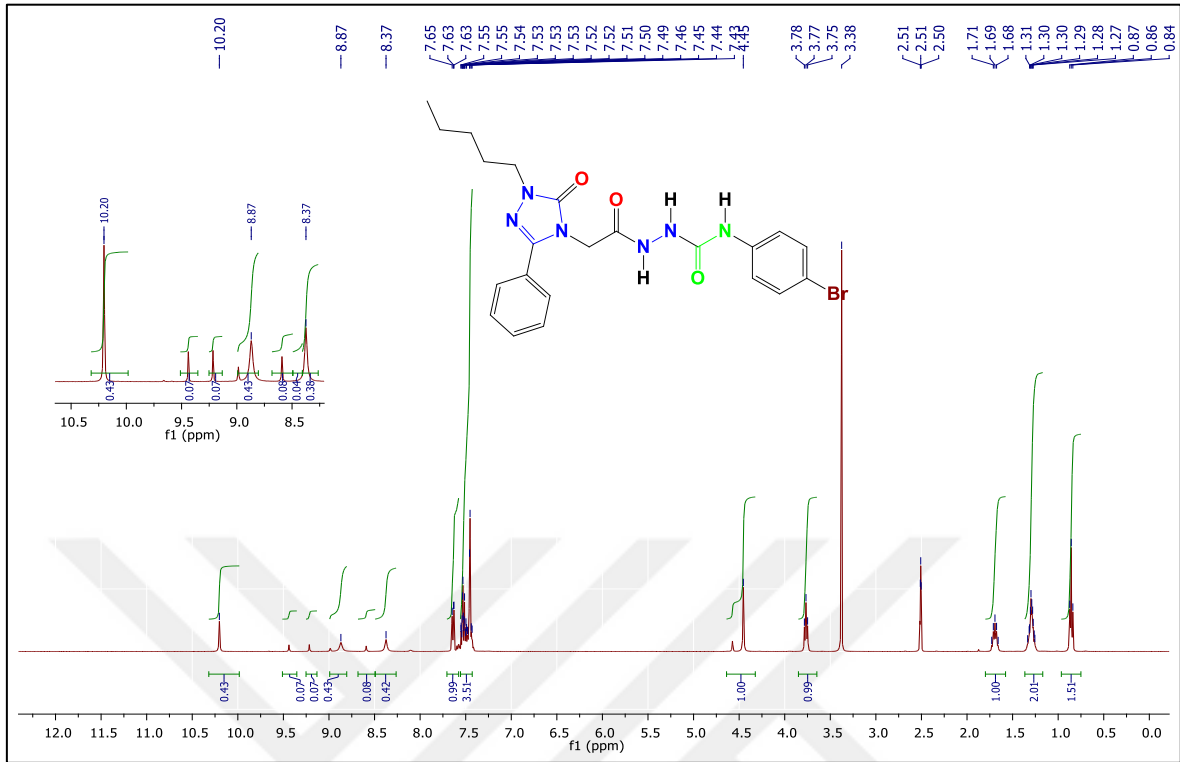


Ek Şekil 58. 47k Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

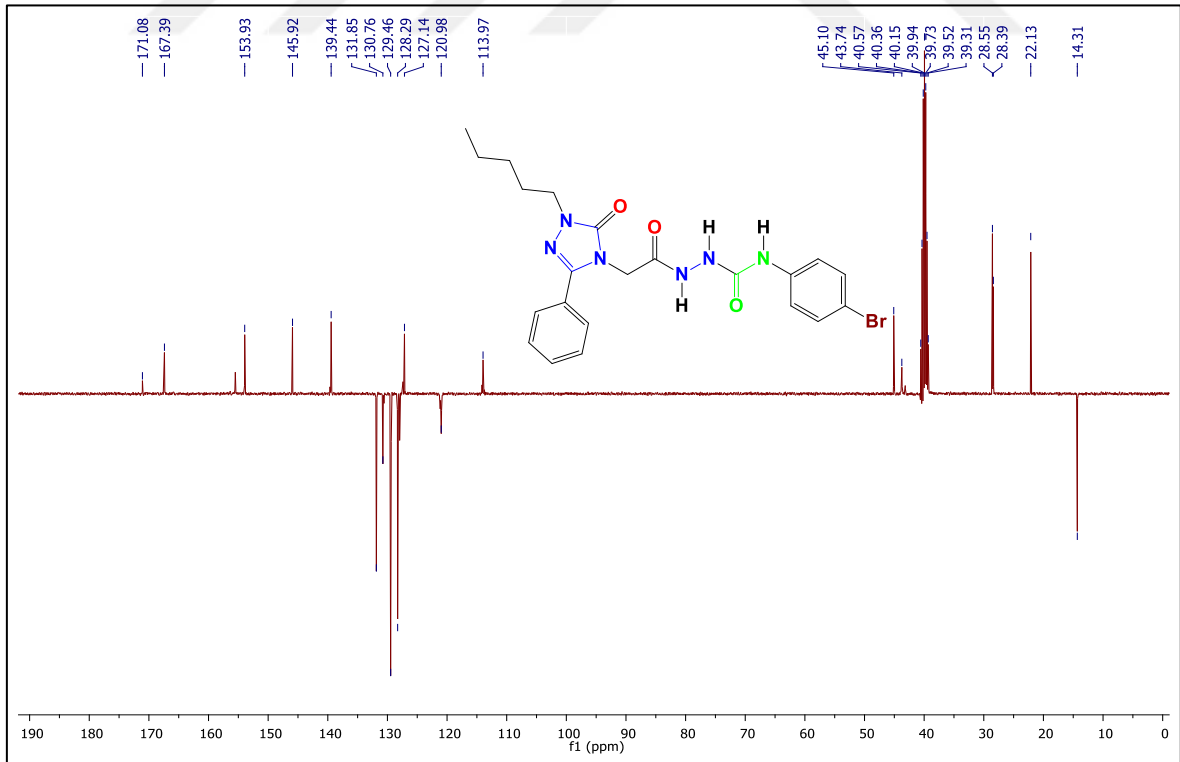


Ek Şekil 59. 47k Bileşiğinin Kütle Spektrumu

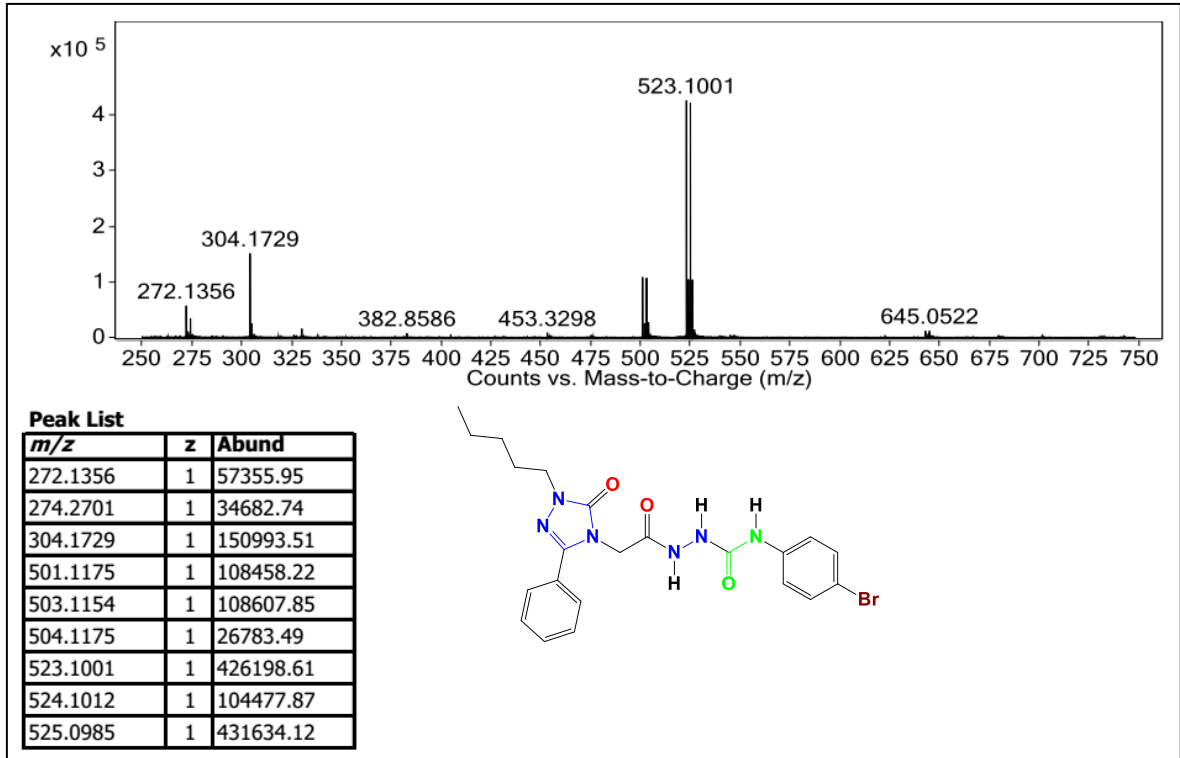
Ek Şekil 60. 47l Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



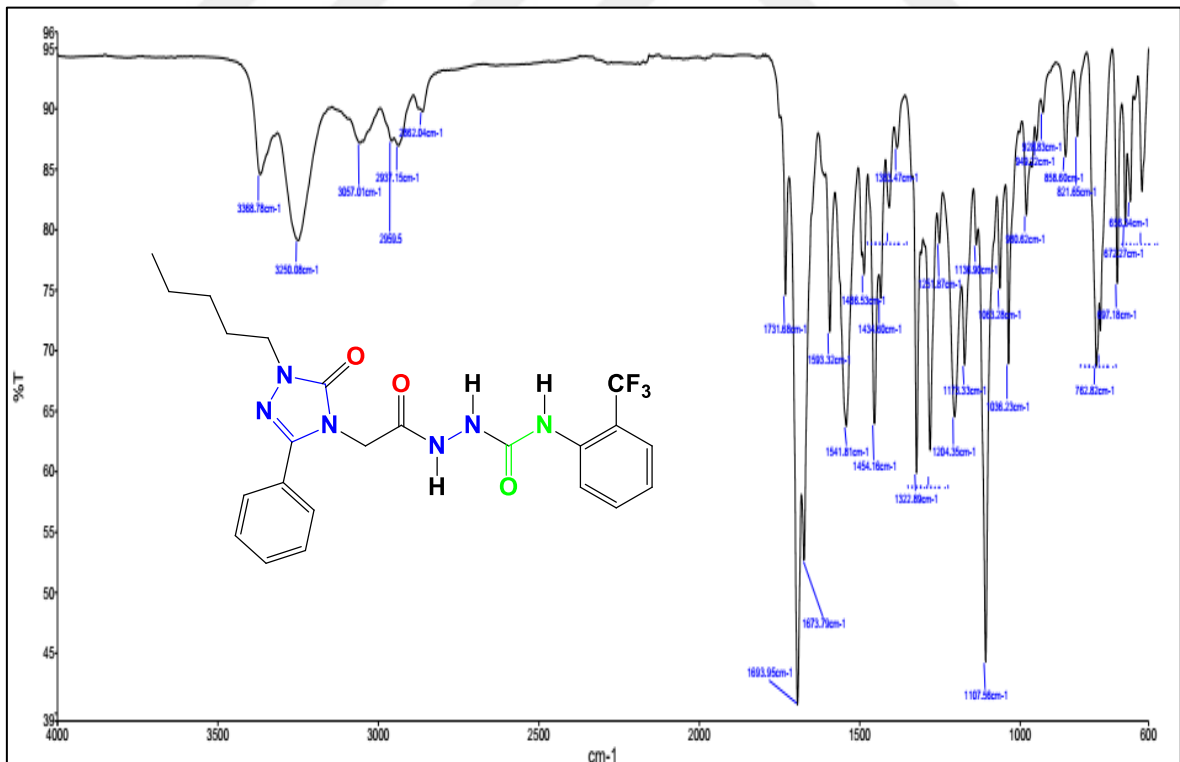
Ek Şekil 61. 47l Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

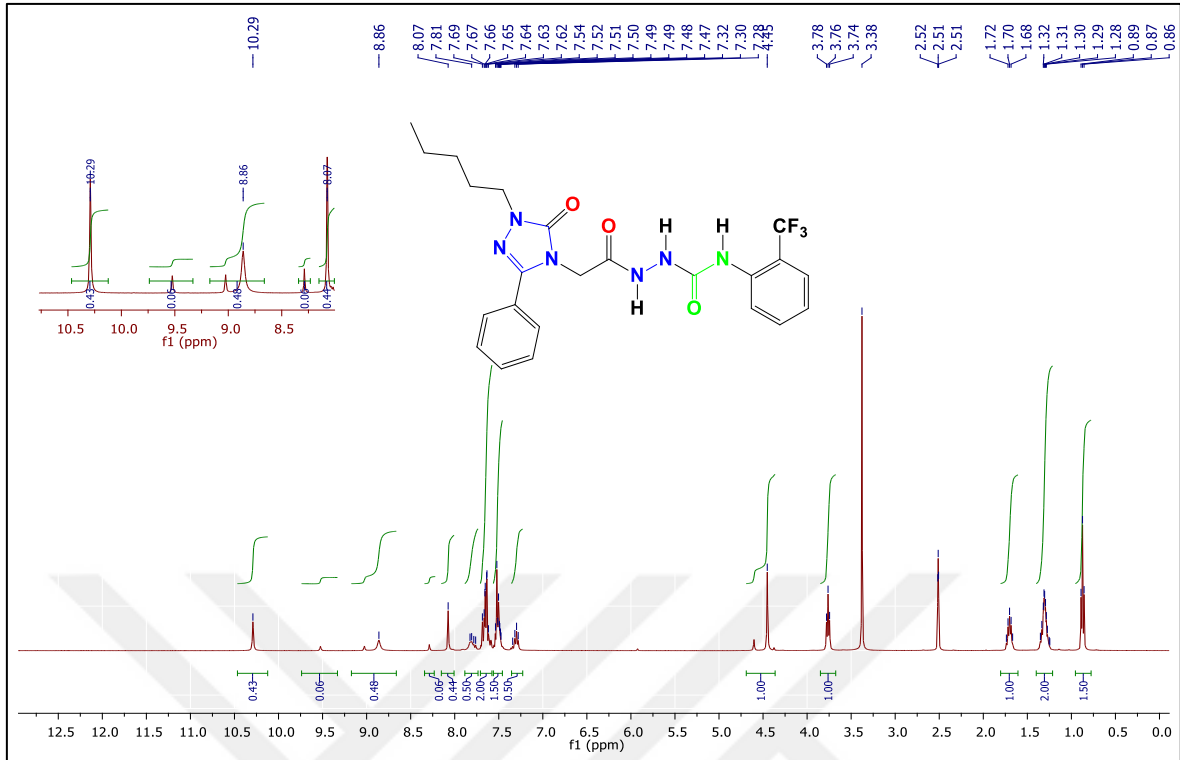


Ek Şekil 62. 47l Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

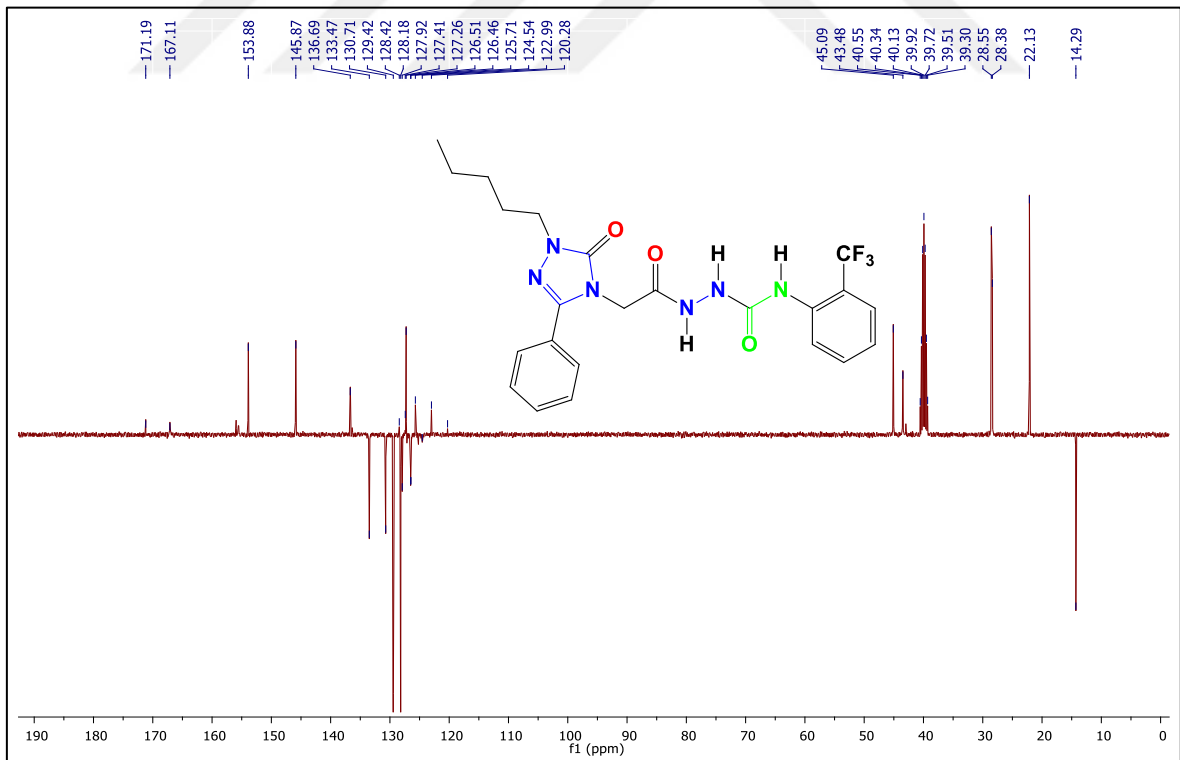


Ek Şekil 63. 47l Bileşiğinin Kütle Spektrogramı

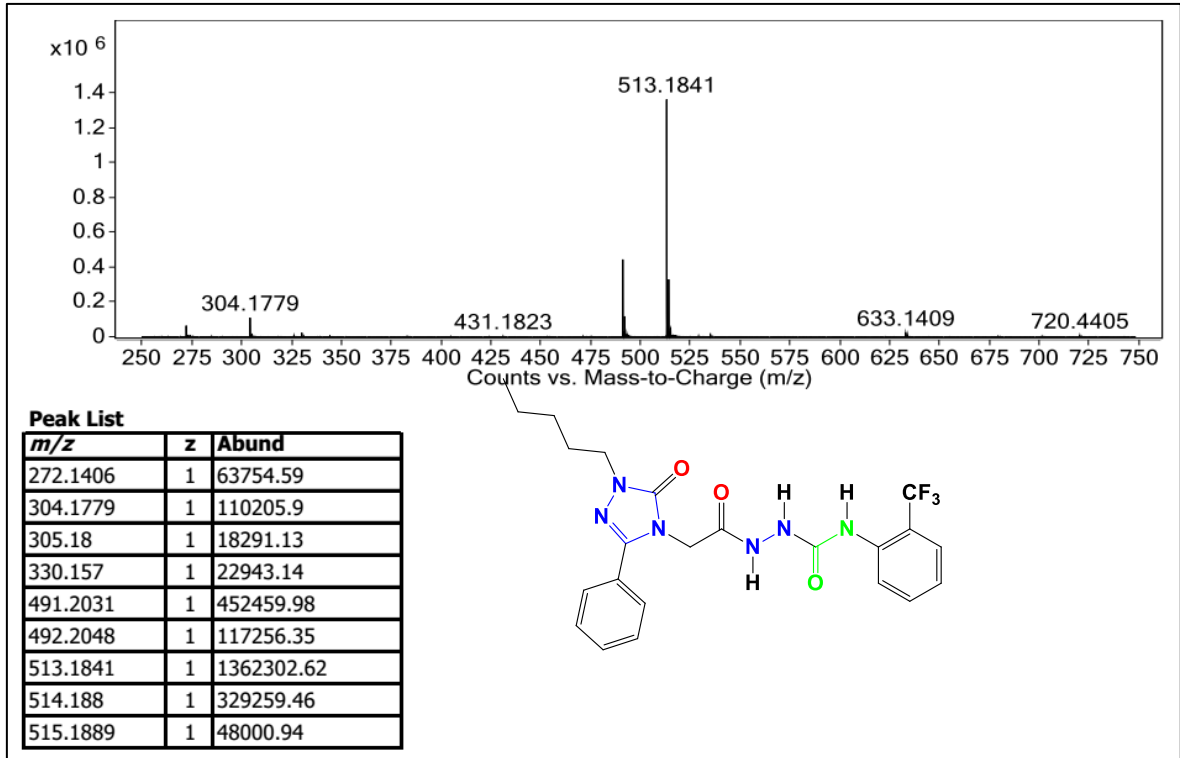
Ek Şekil 64. 47m Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrogramı



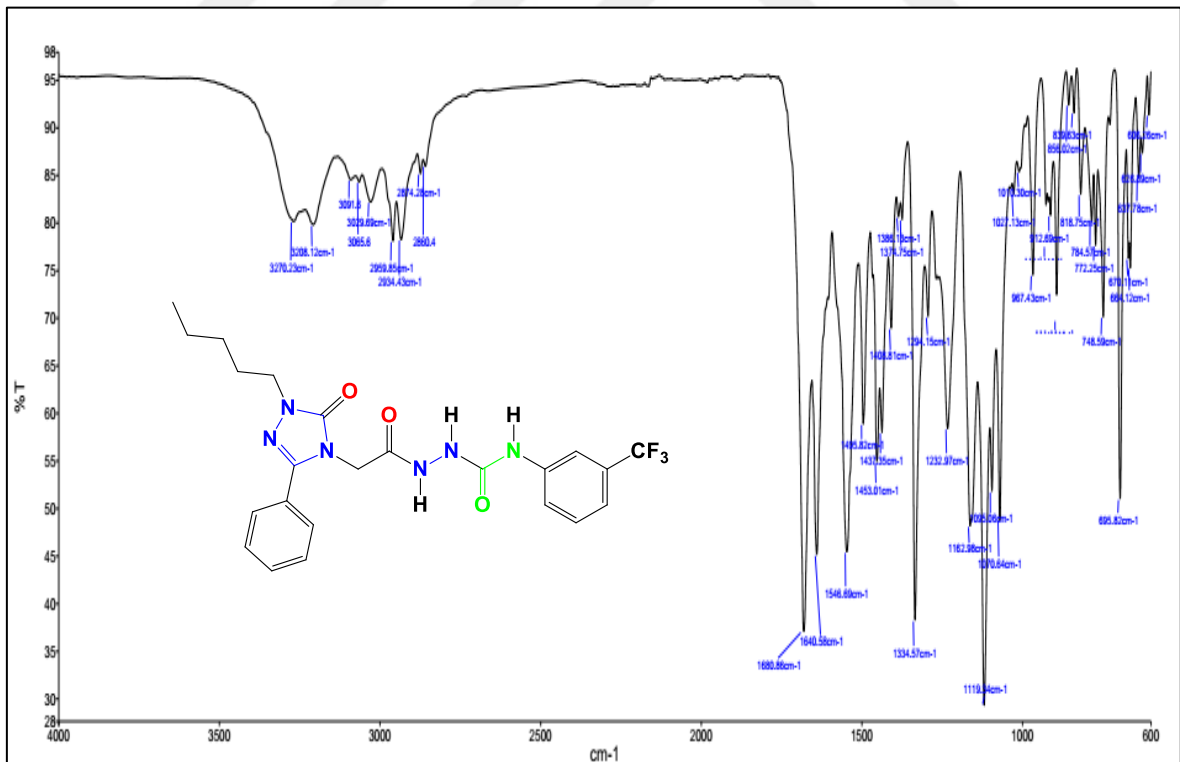
Ek Şekil 65. 47m Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

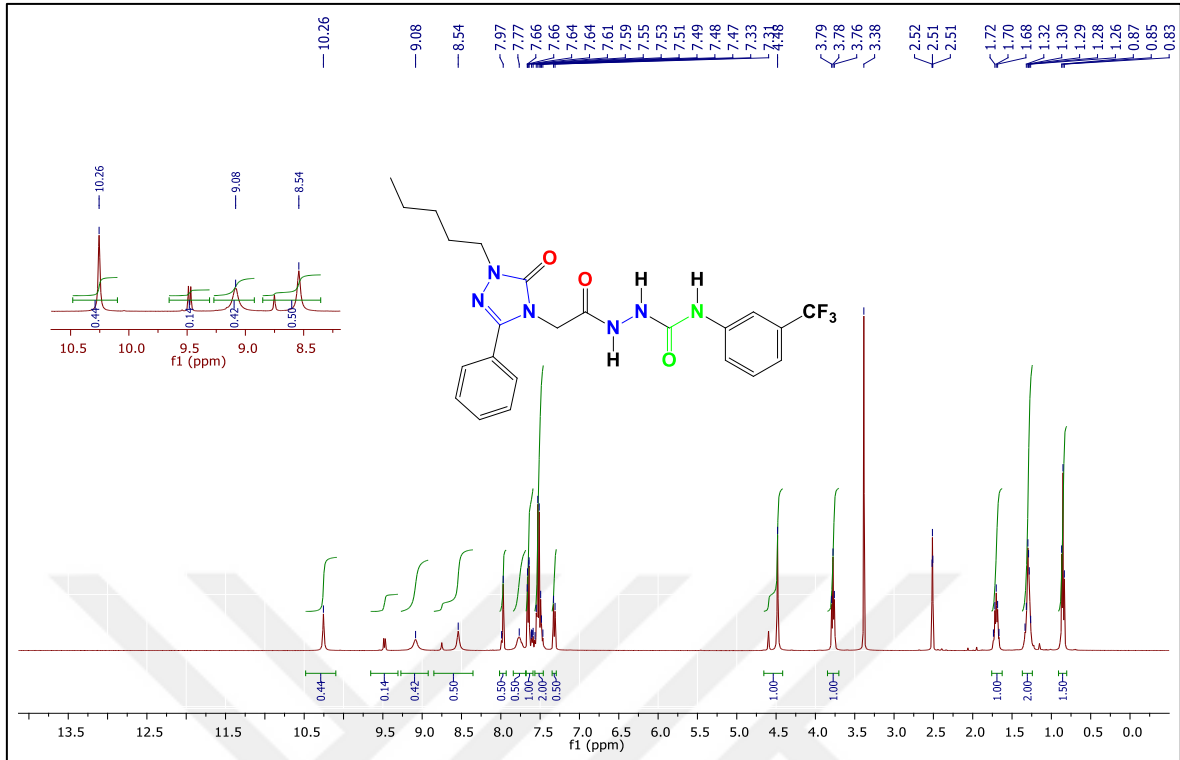


Ek Şekil 66. 47m Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

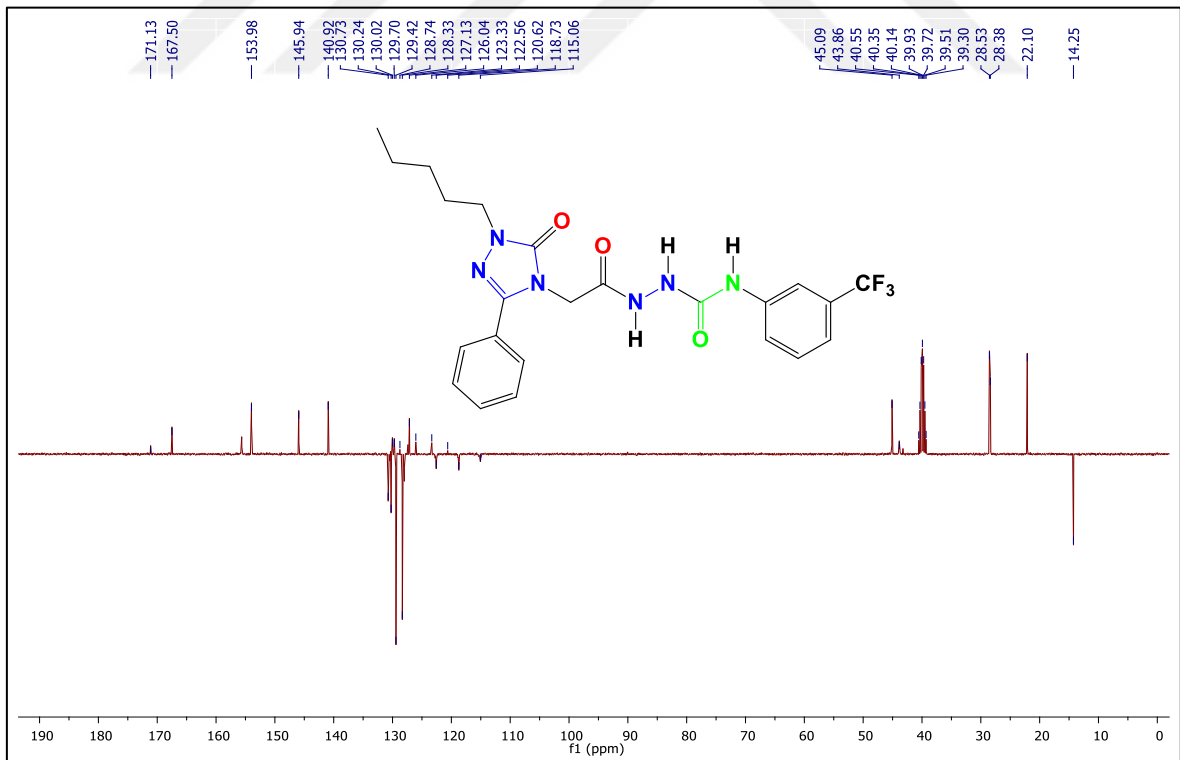


Ek Şekil 67. 47m Bileşiğinin Kütle Spektromu

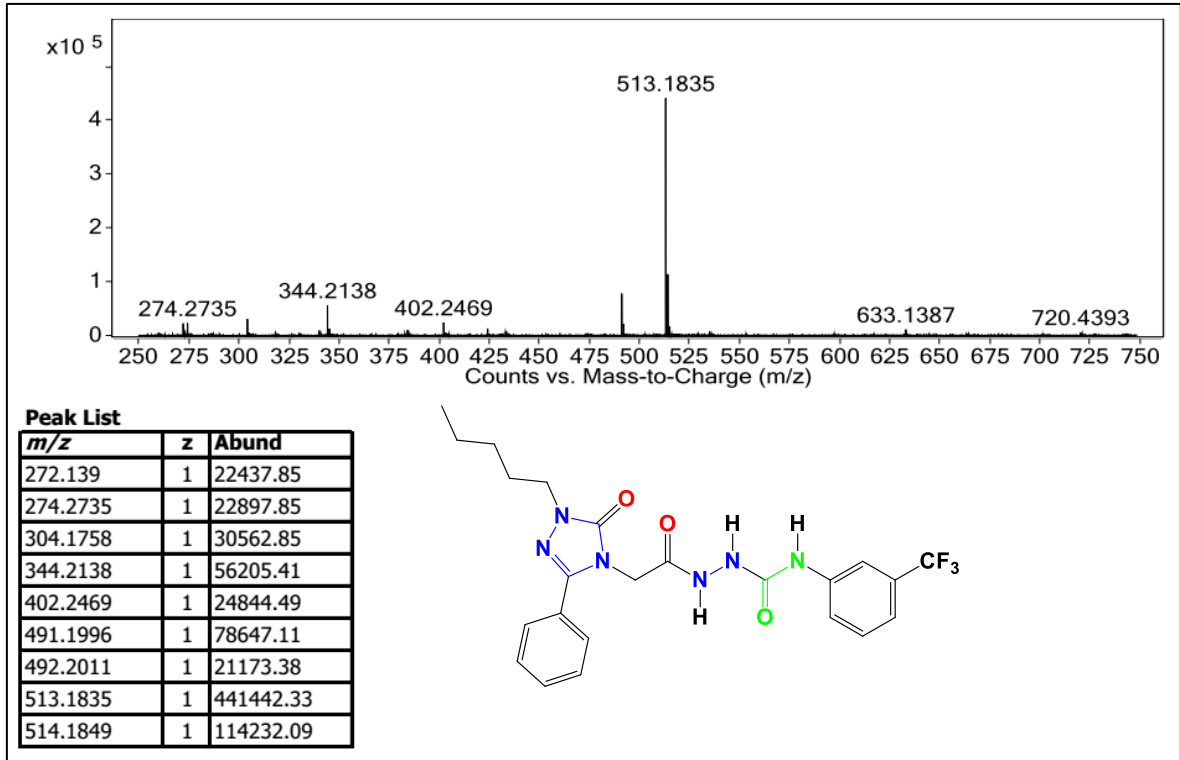
Ek Şekil 68. 47n Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektromu



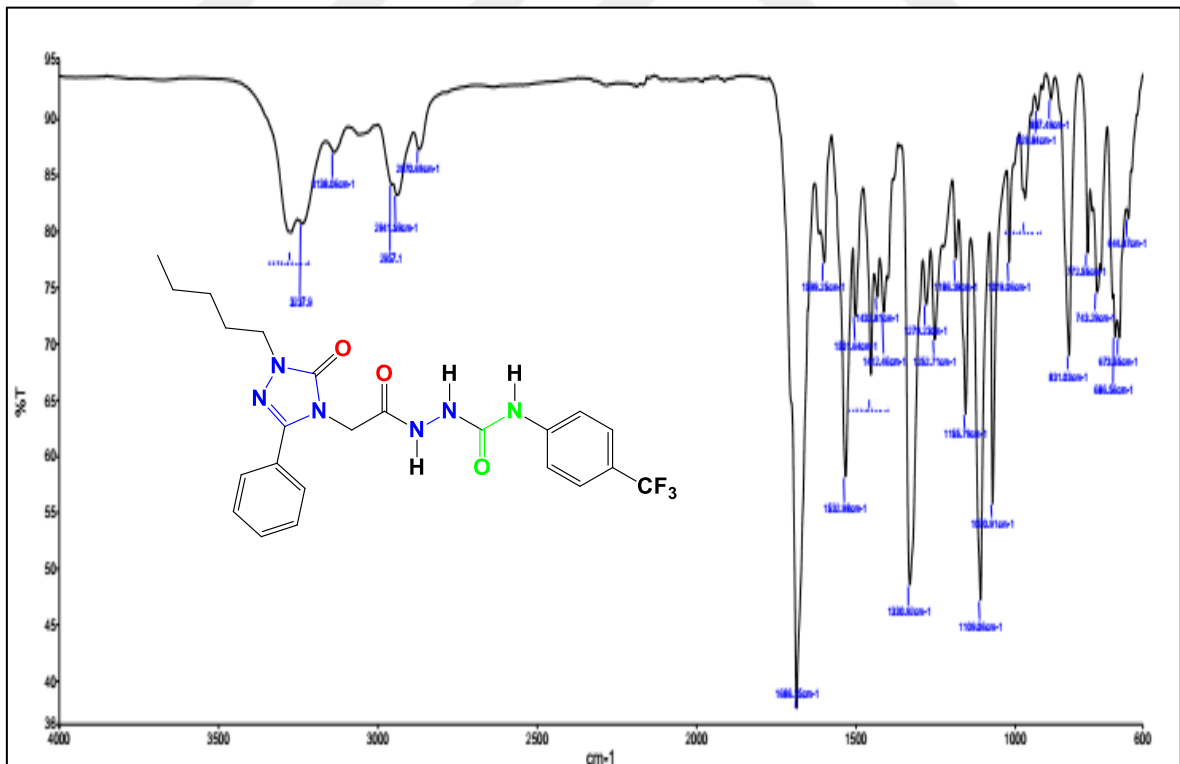
Ek Şekil 69. 47n Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

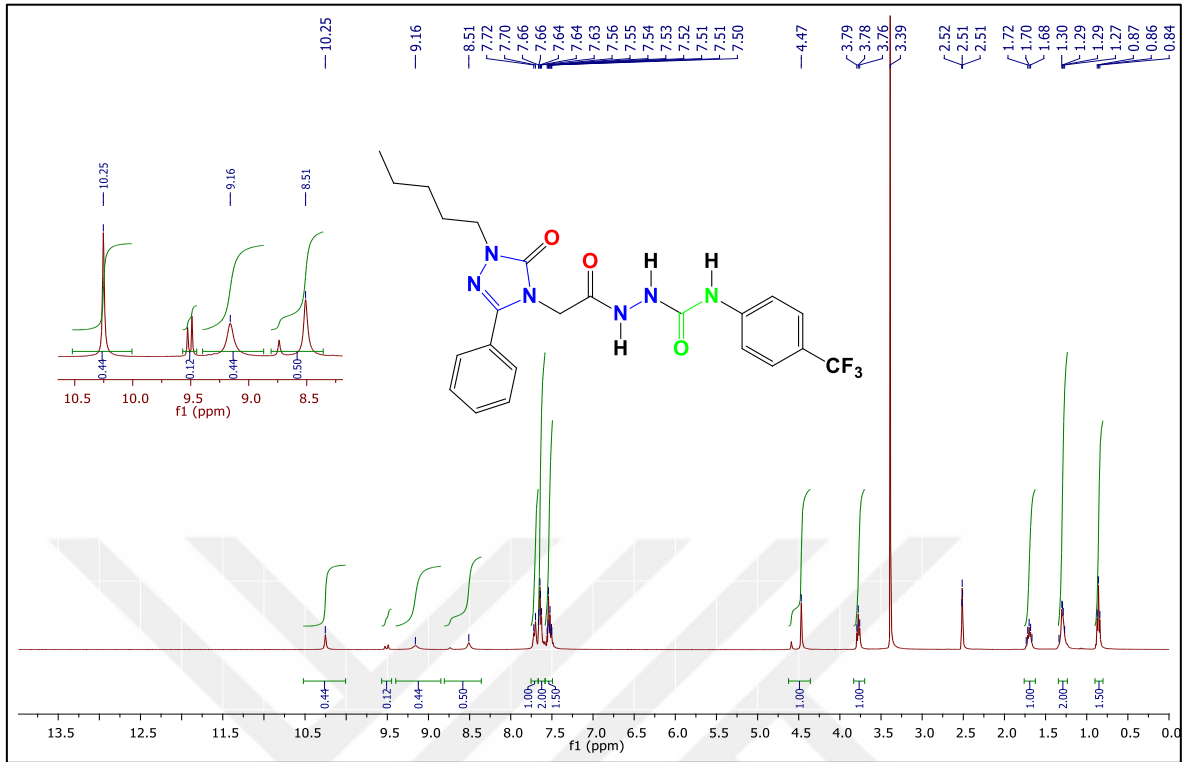


Ek Şekil 70. 47n Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

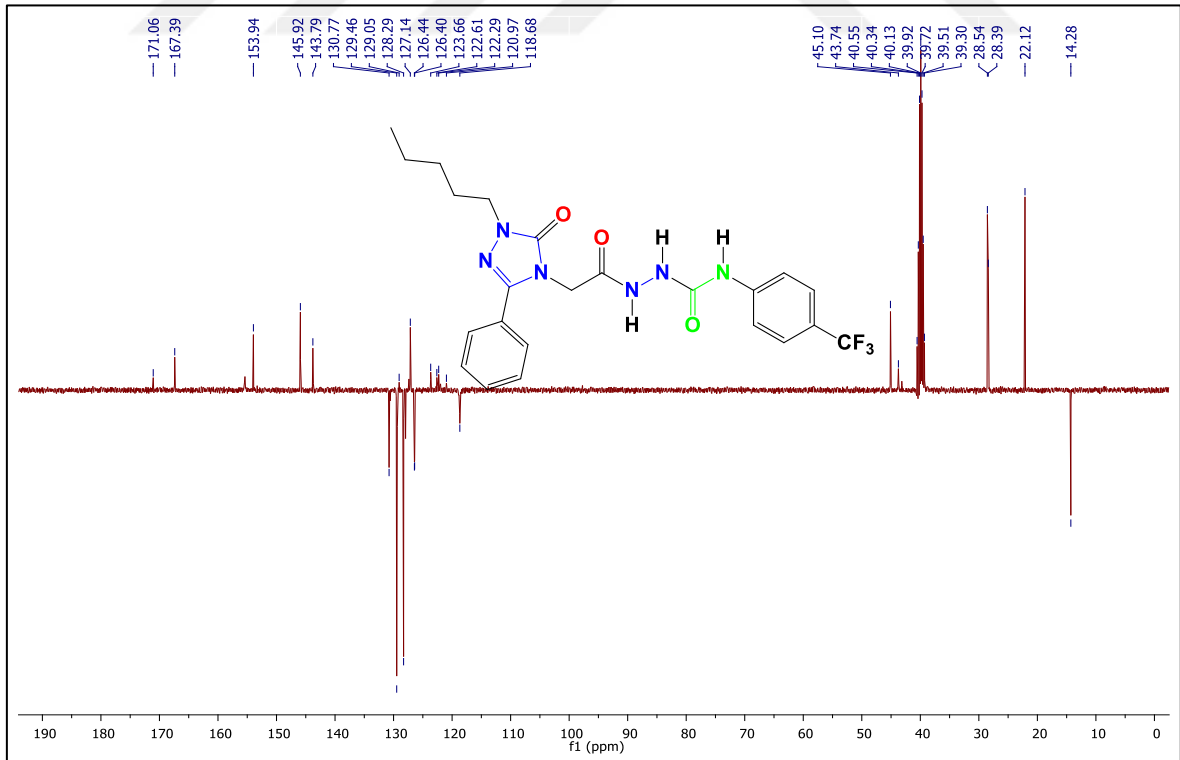


Ek Şekil 71. 47n Bileşiğinin Kütle Spektrumu

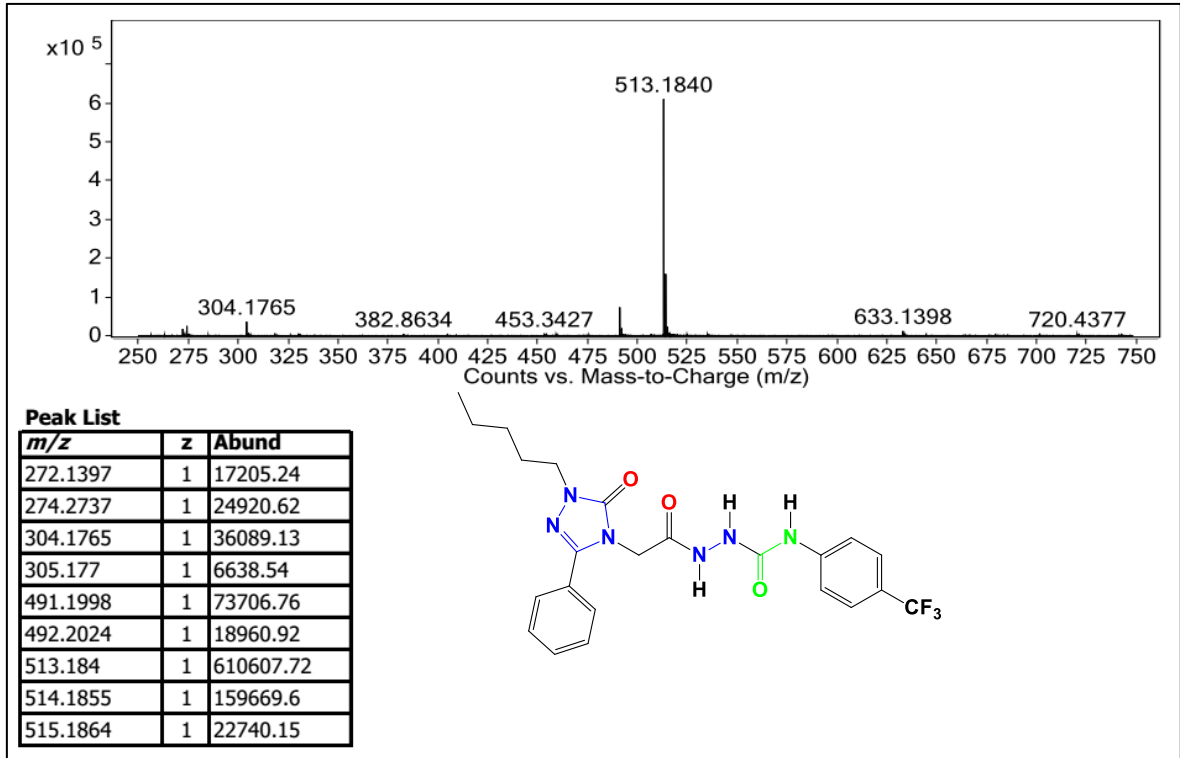
Ek Şekil 72. 47o Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



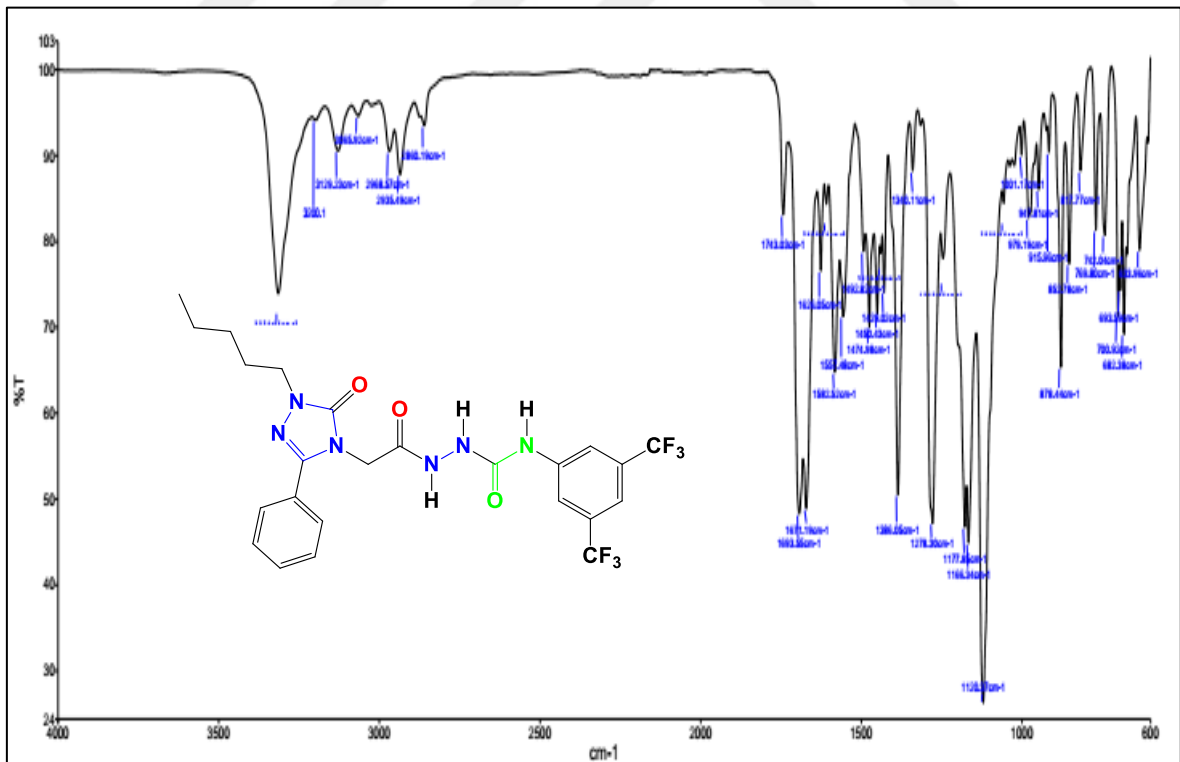
Ek Şekil 73. 47o Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

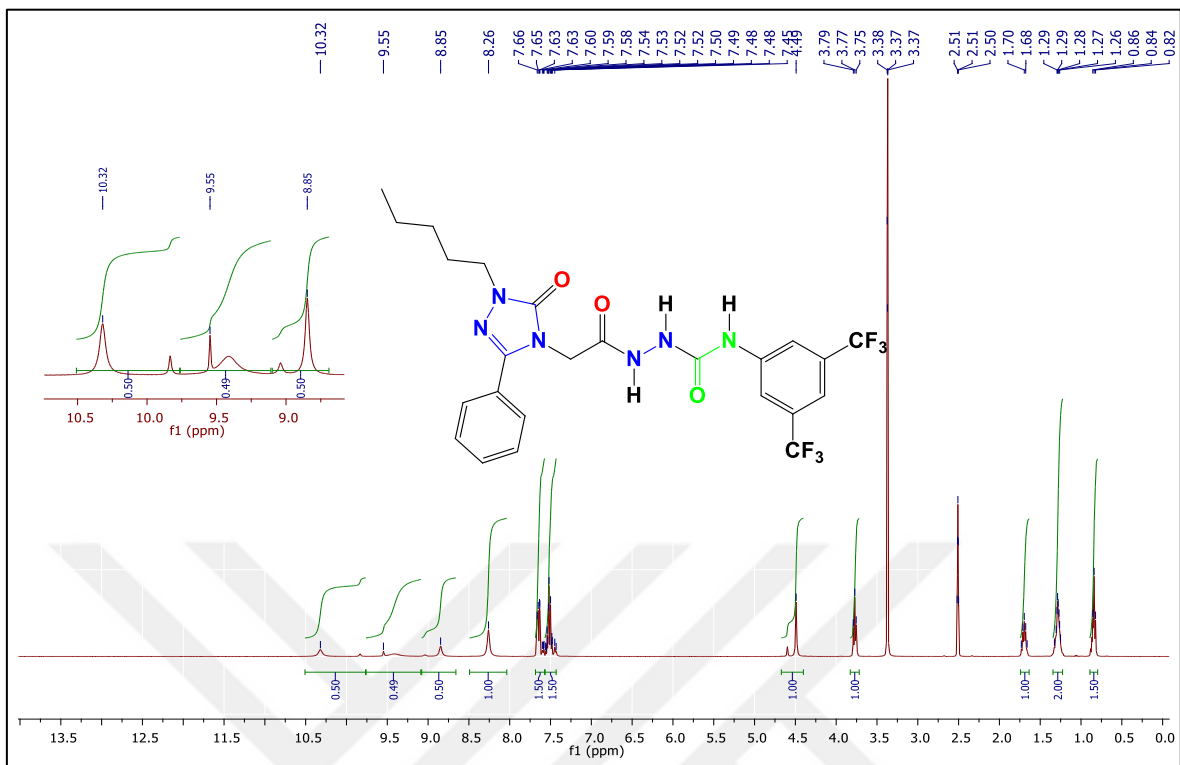


Ek Şekil 74. 47o Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

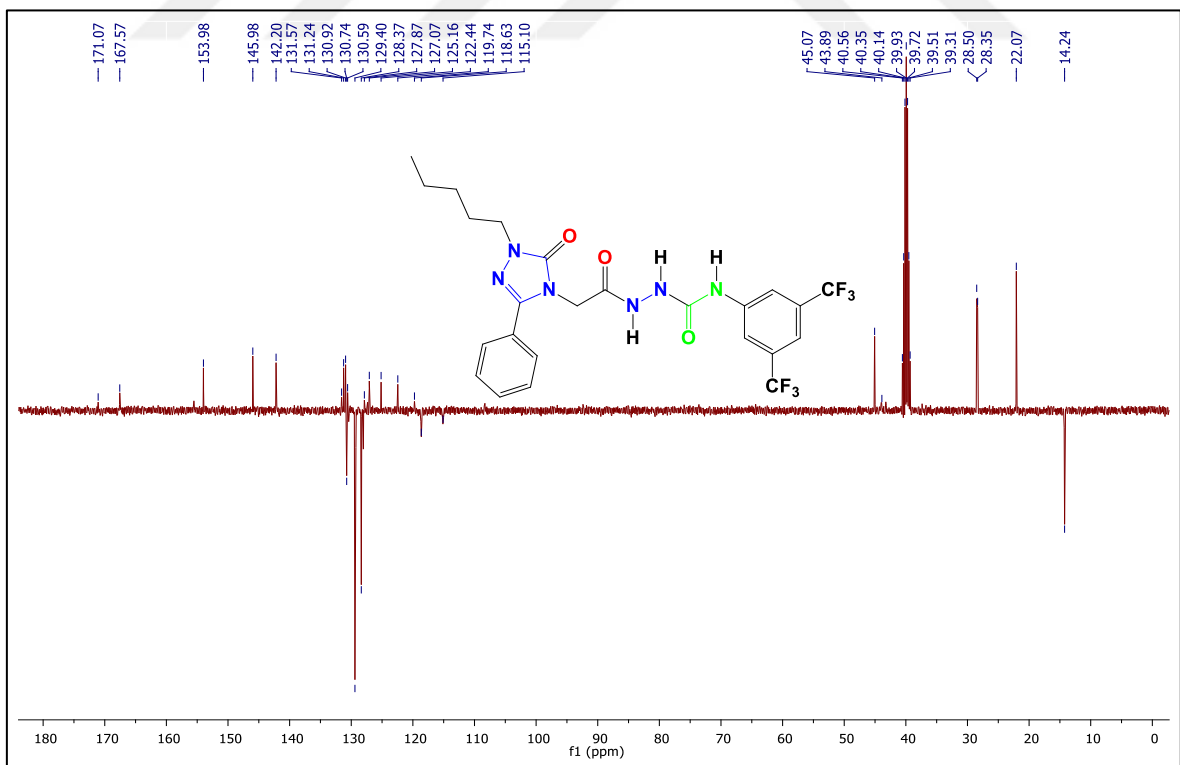


Ek Şekil 75. 47o Bileşiğinin Kütle Spektrumu

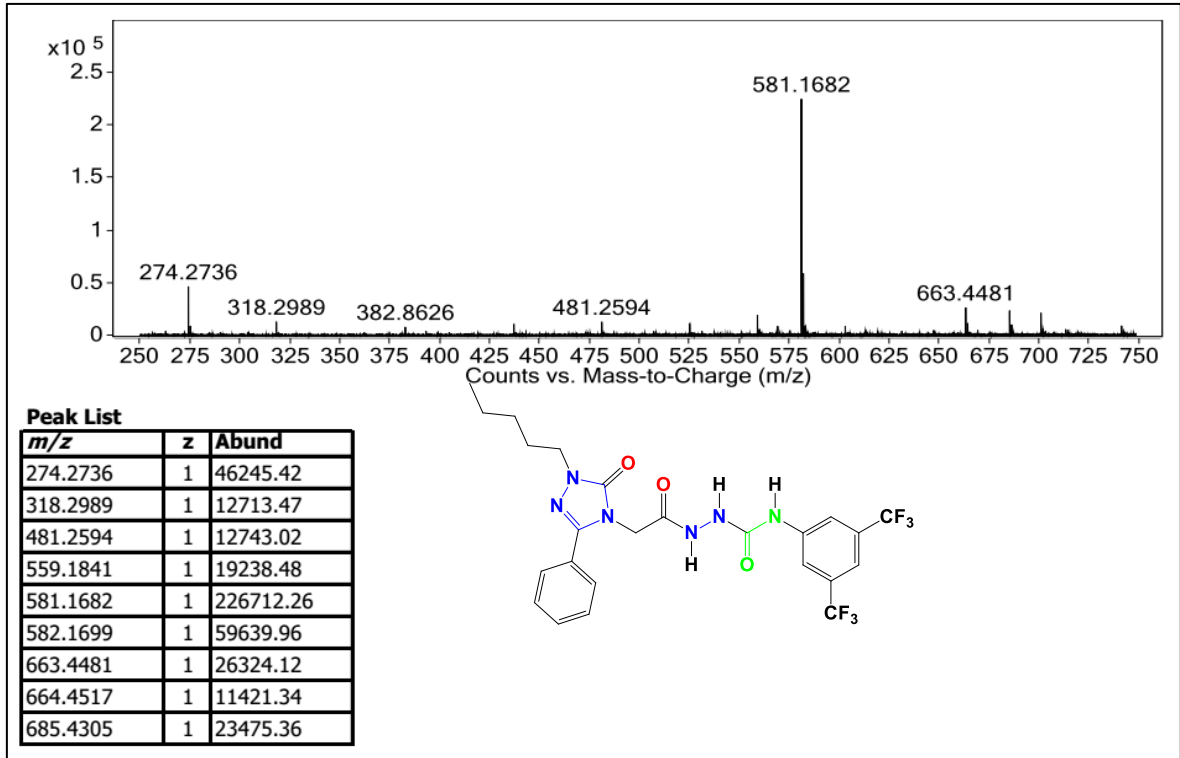
Ek Şekil 76. 47p Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



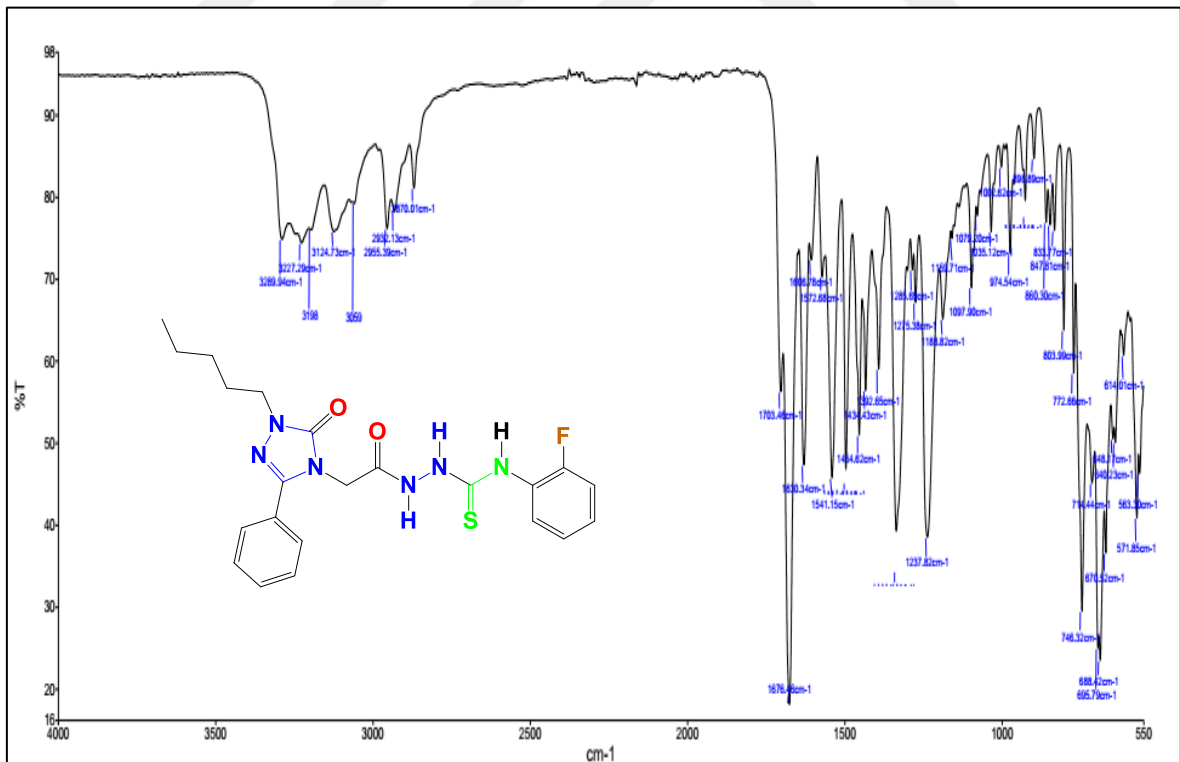
Ek Şekil 77. 47p Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

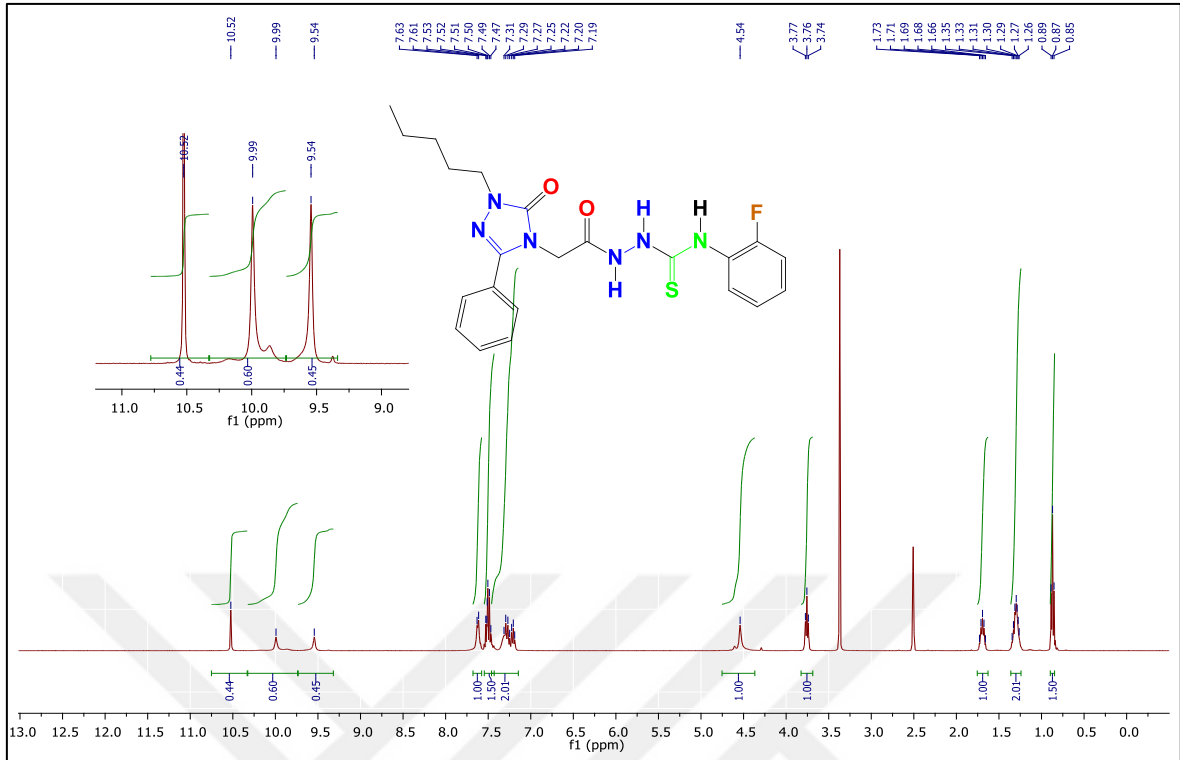


Ek Şekil 78. 47p Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

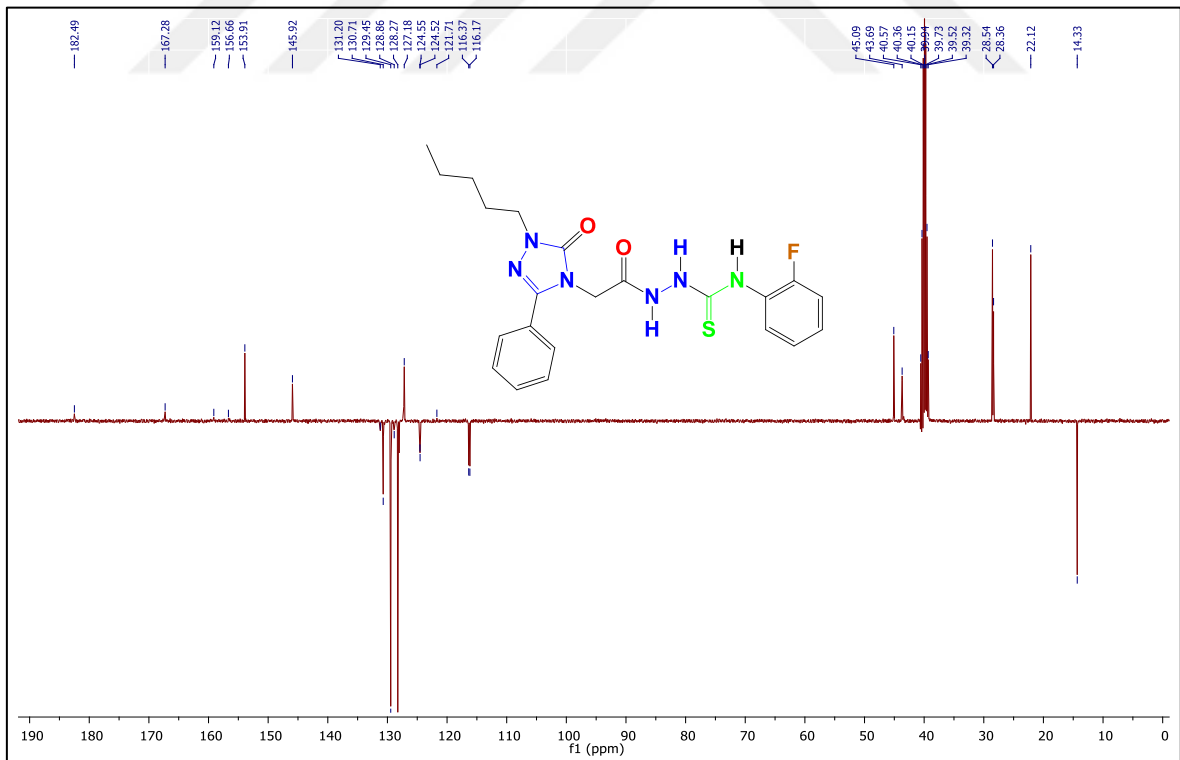


Ek Şekil 79. 47p Bileşiğinin Kütle Spektrumu

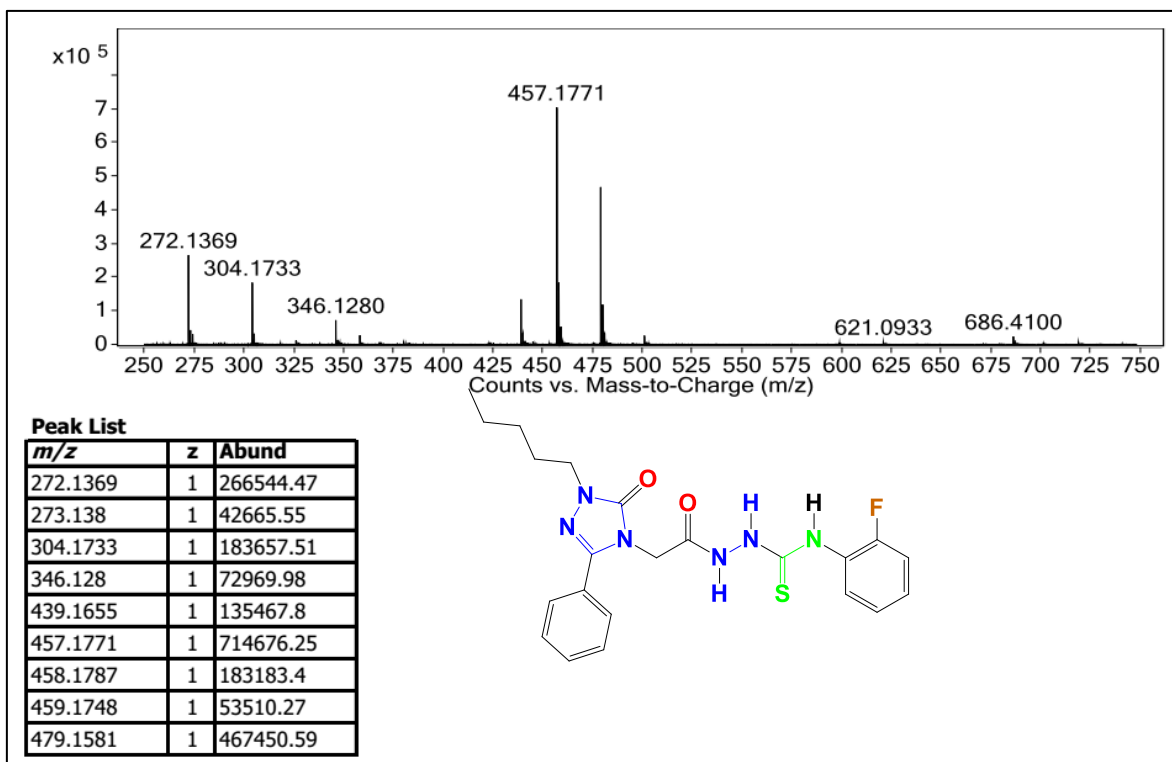
Ek Şekil 80. 48a Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



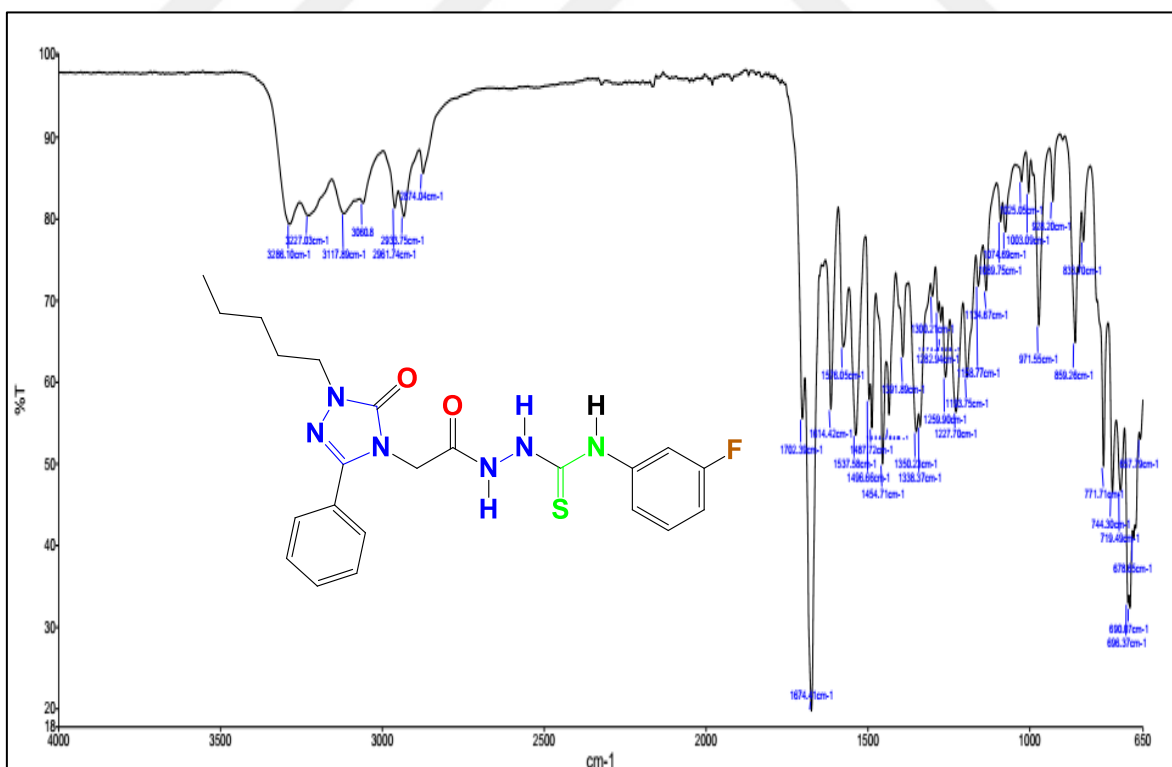
Ek Şekil 81. 48a Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

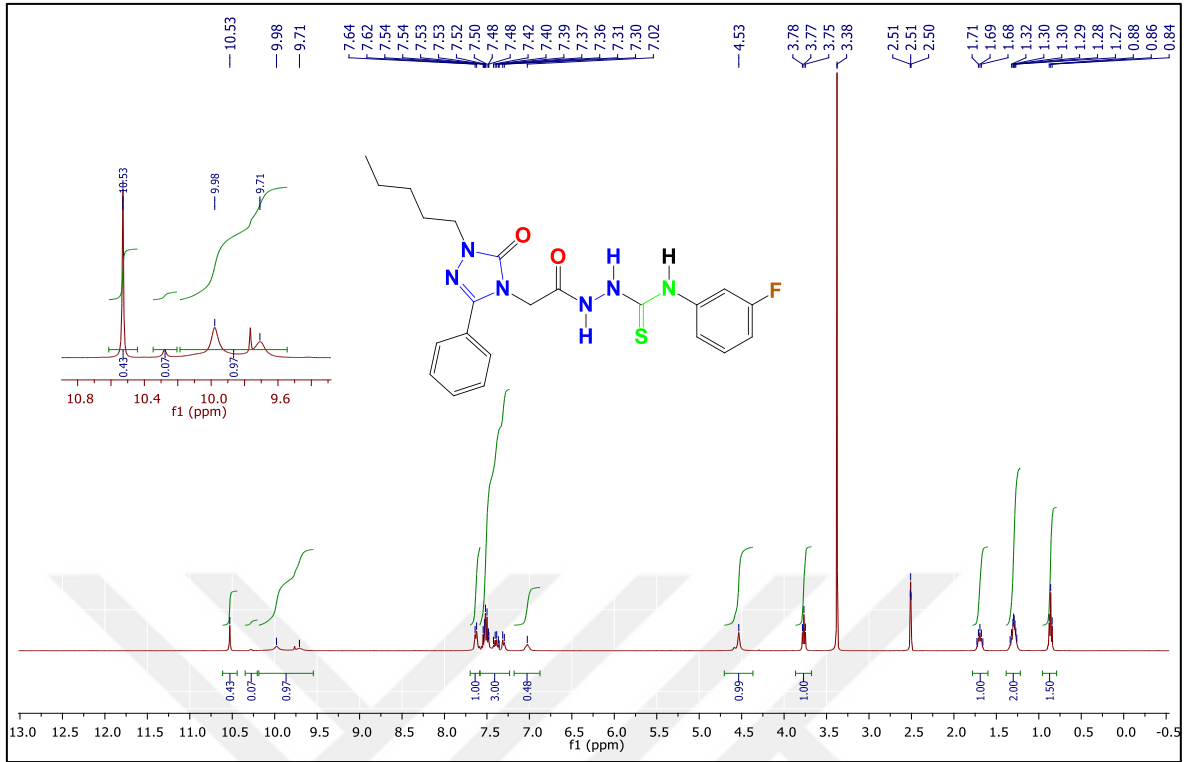


Ek Şekil 82. 48a Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

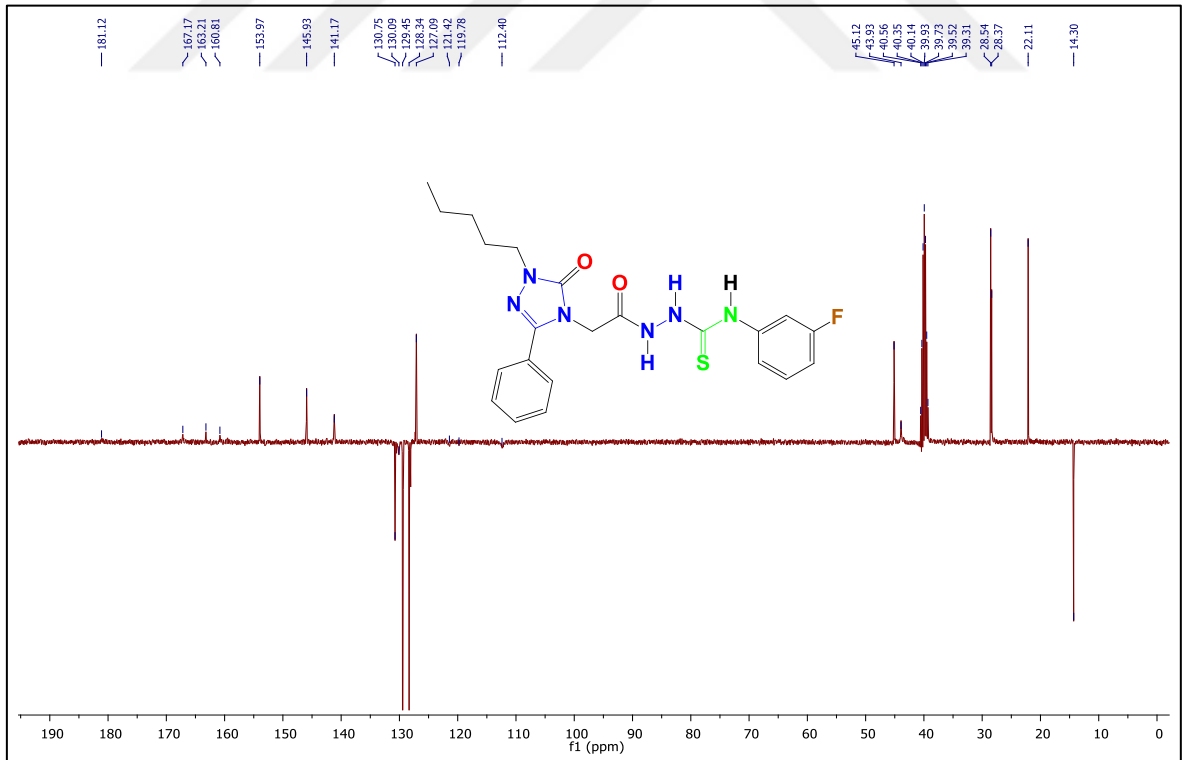


Ek Şekil 84. 48a Bileşiğinin Kütle Spektrumu

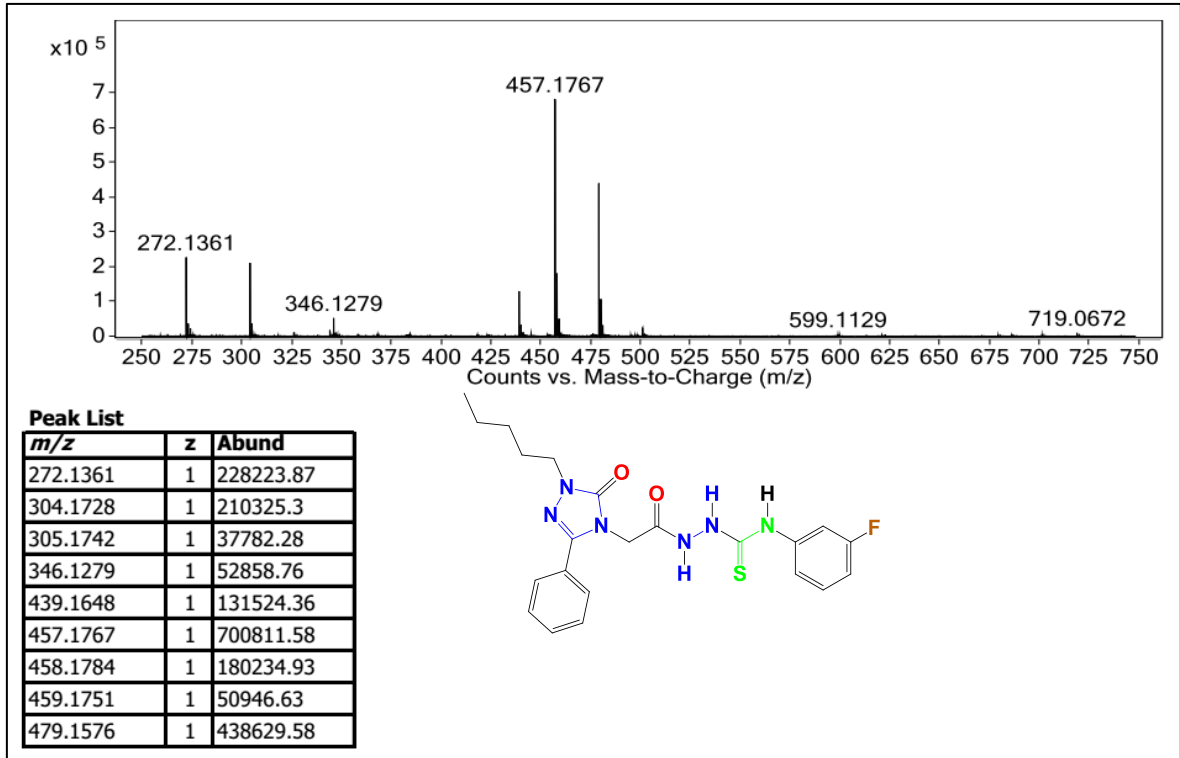
Ek Şekil 84. 48b Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



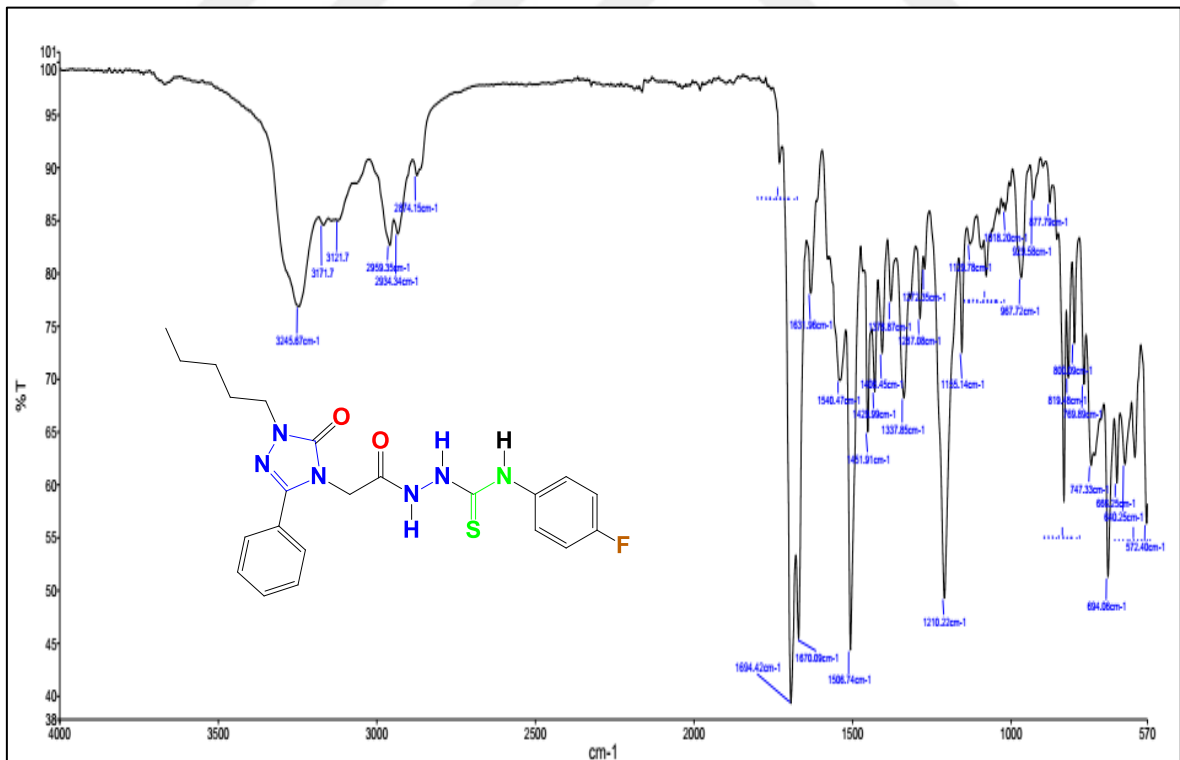
Ek Şekil 85. 48b Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

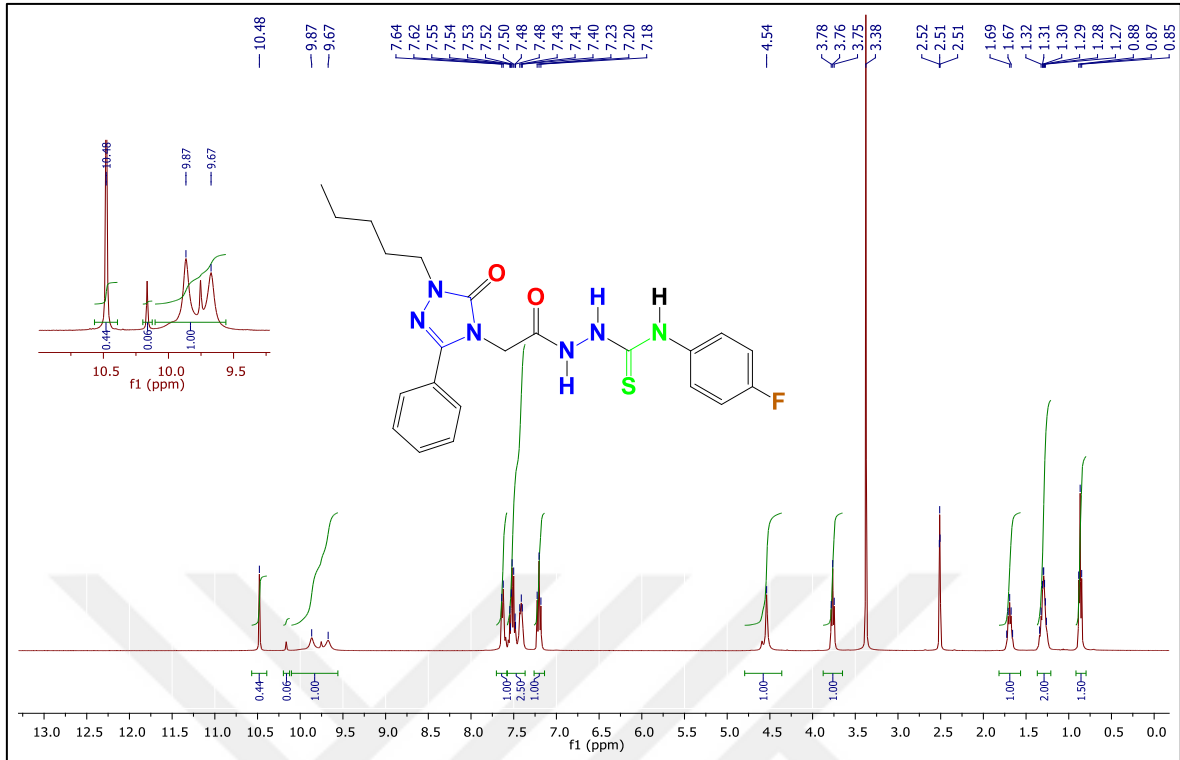


Ek Şekil 86. 48b Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

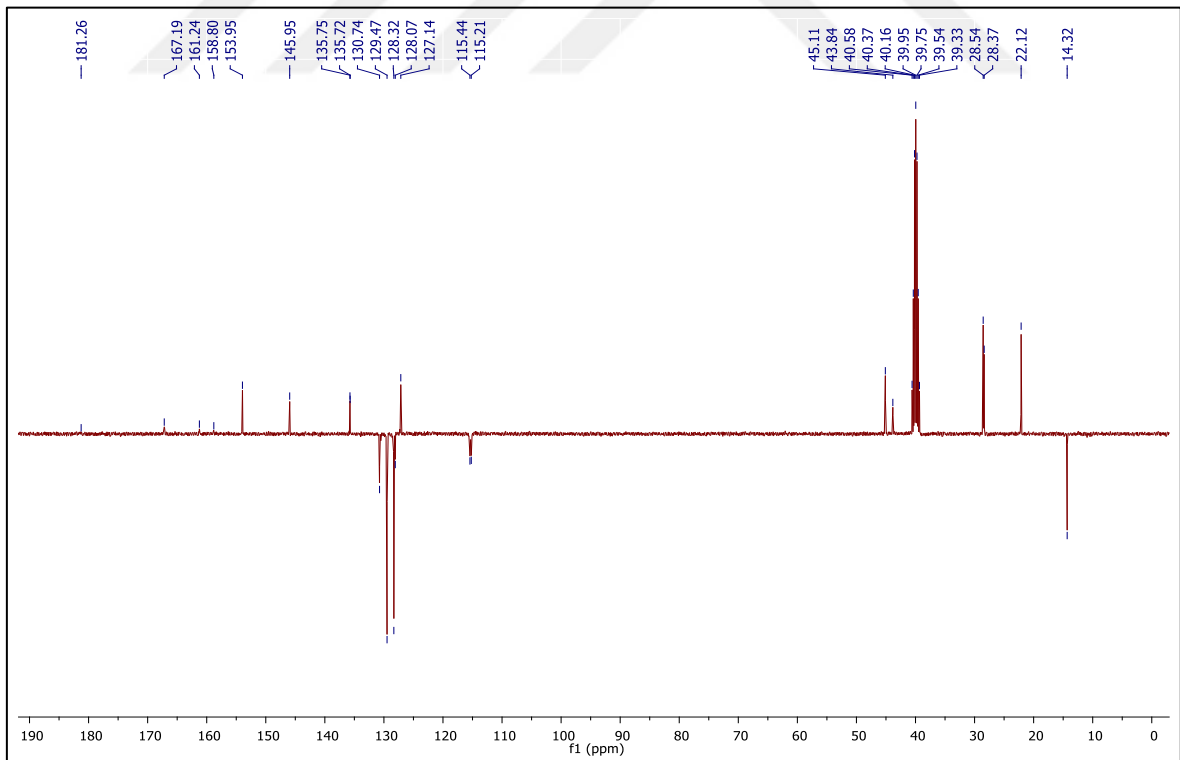


Ek Şekil 87. 48b Bileşiğinin Kütle Spektrumu

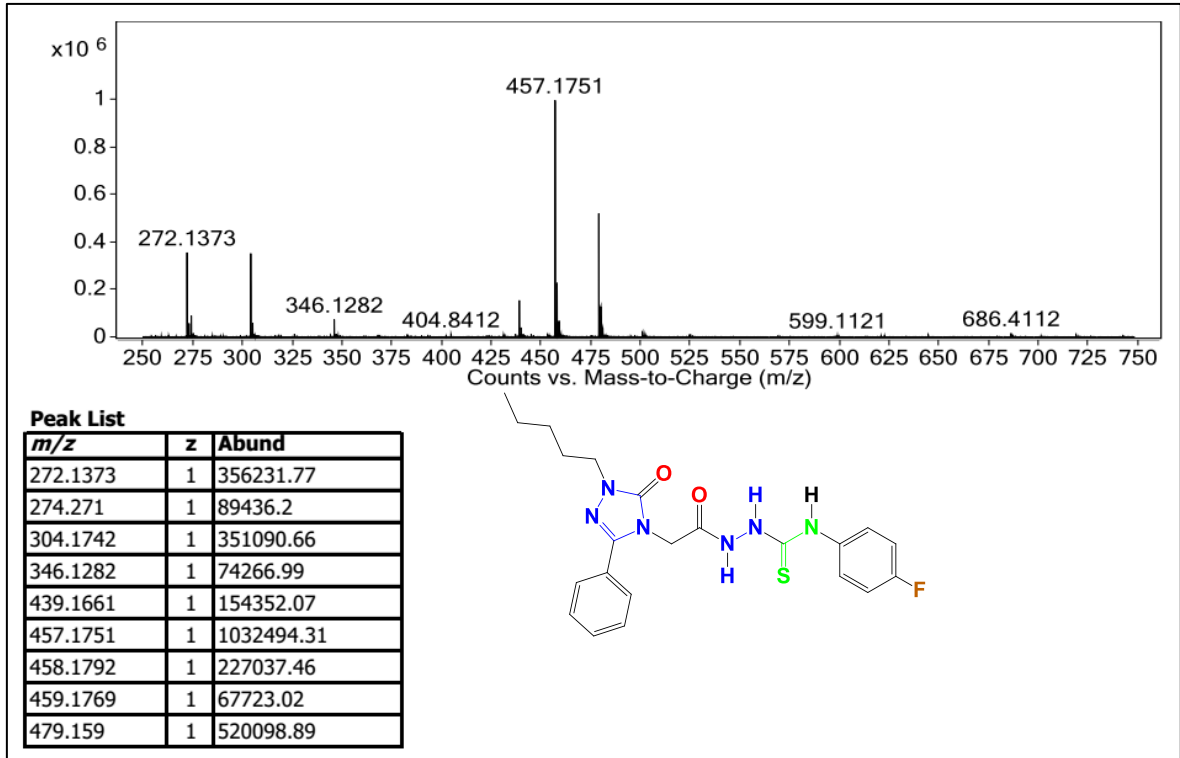
Ek Şekil 88. 48c Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



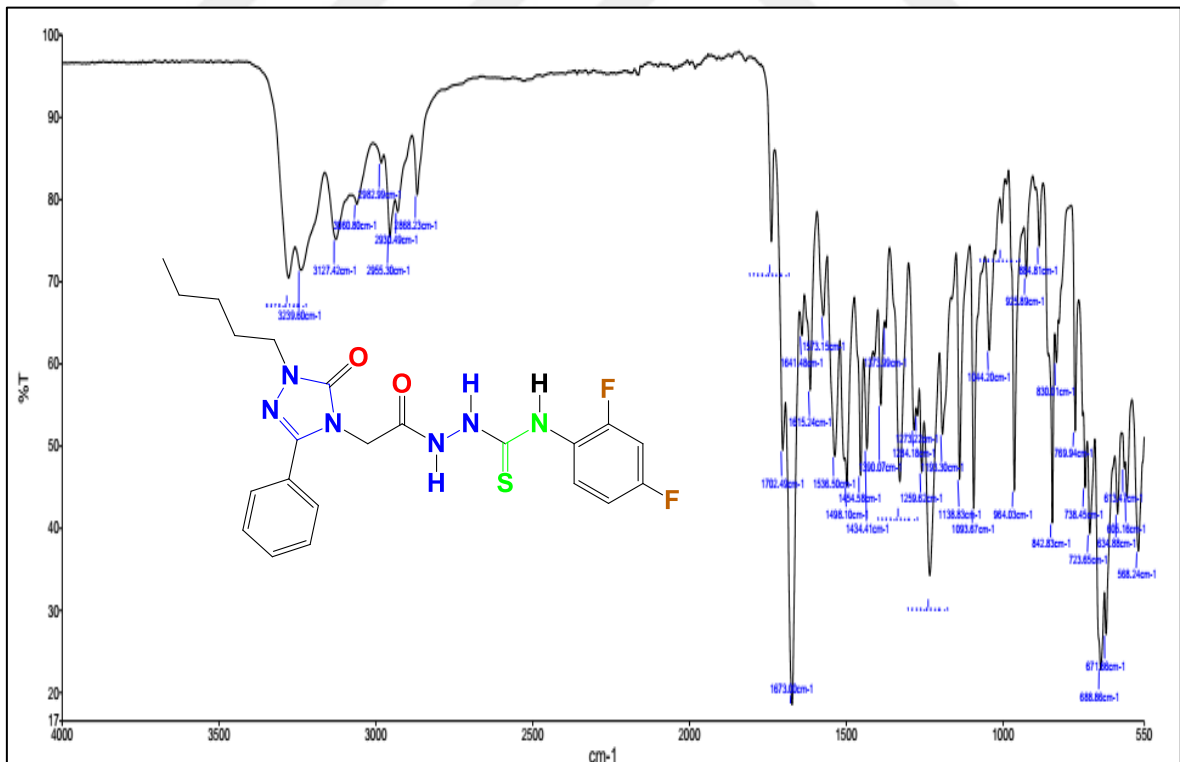
Ek Şekil 89. 48c Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

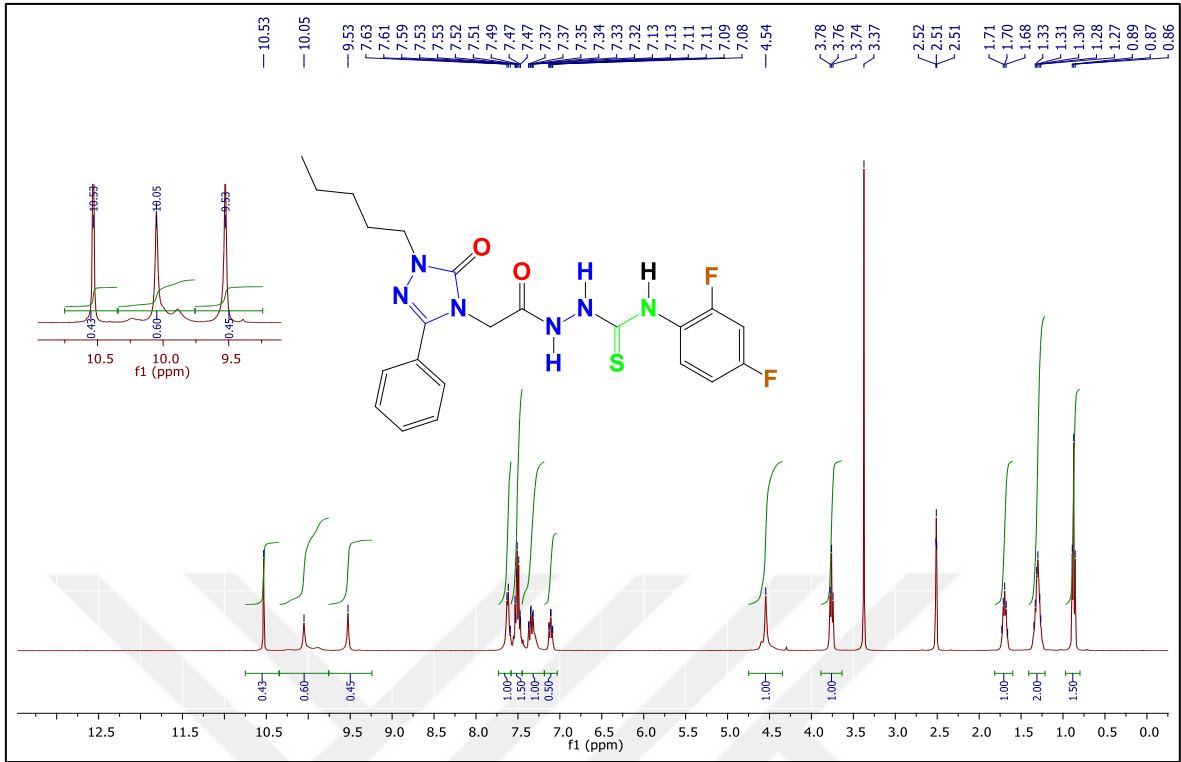


Ek Şekil 90. 48c Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

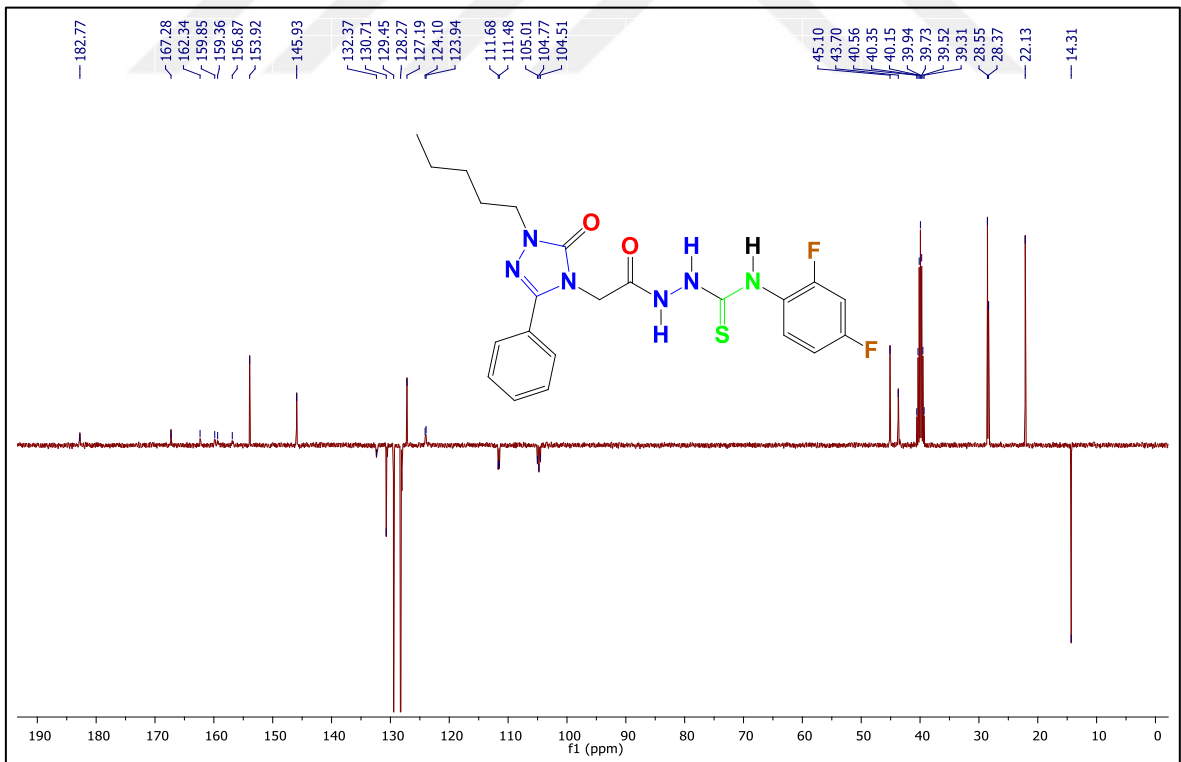


Ek Şekil 91. 48c Bileşiğinin Kütle Spektrumu

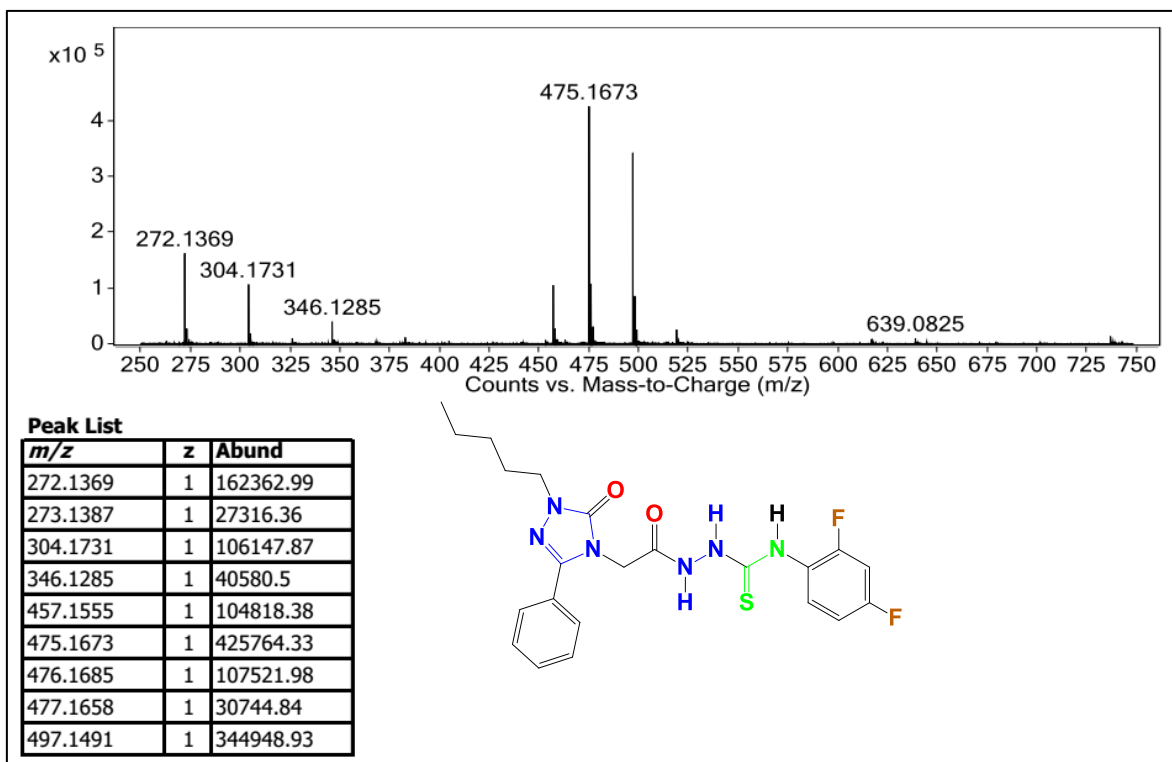
Ek Şekil 92. 48d Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



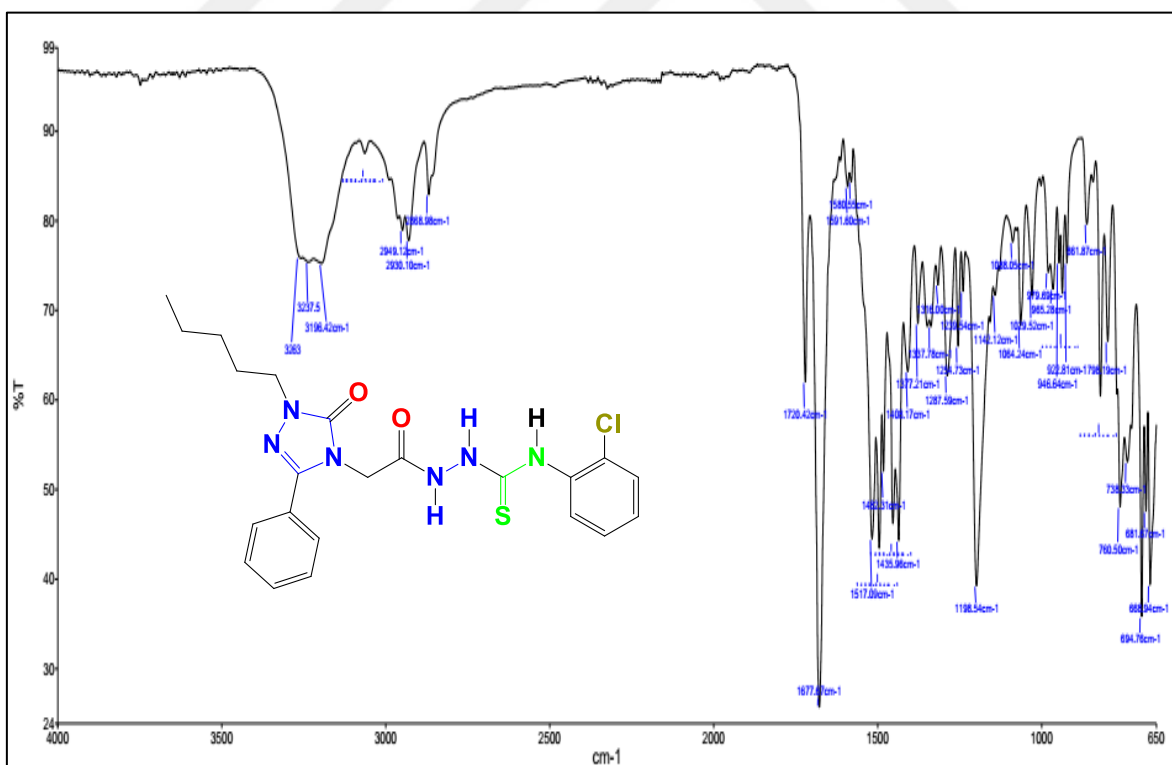
Ek Şekil 93. 48d Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

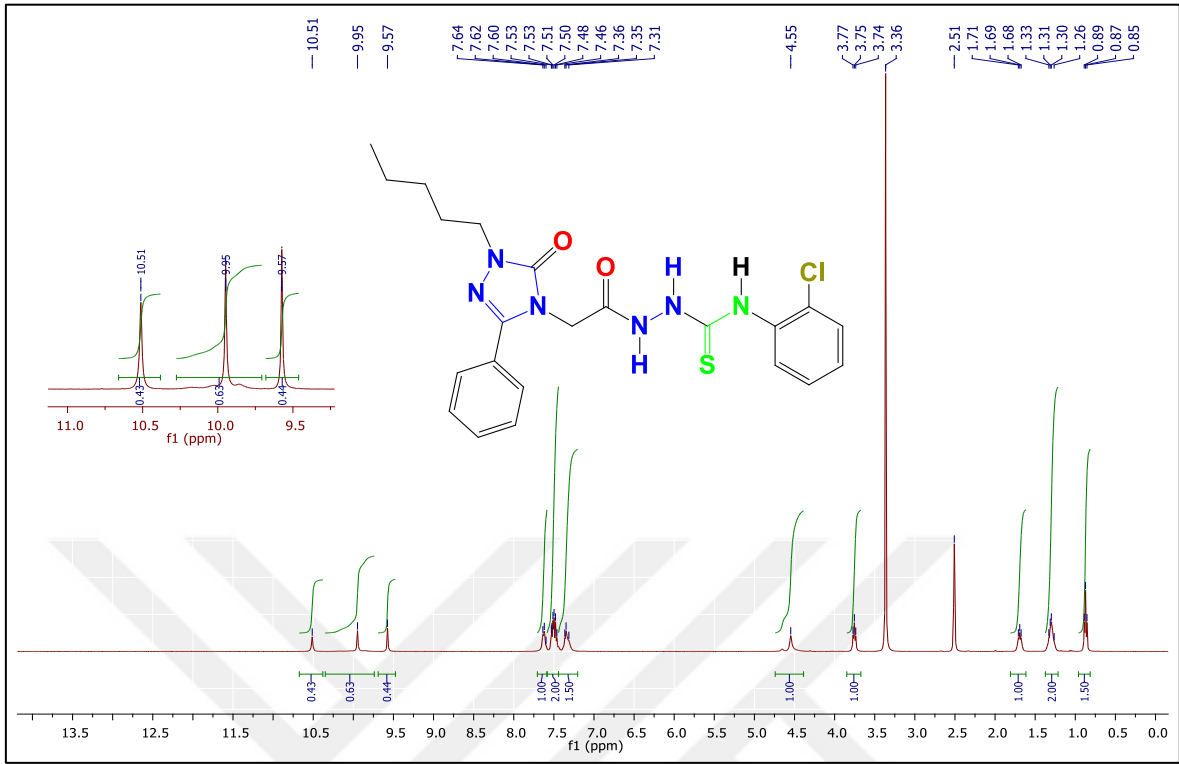


Ek Şekil 94. 48d Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

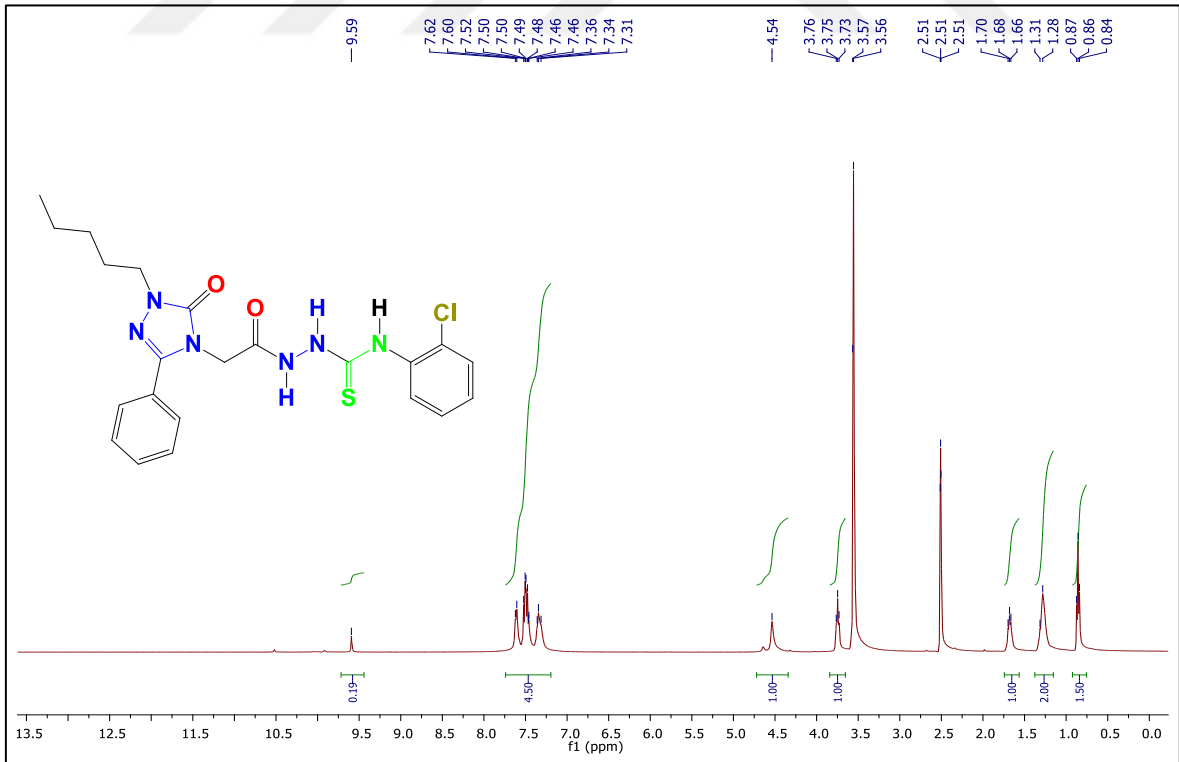


Ek Şekil 95. 48d Bileşiğinin Kütle Spektromu

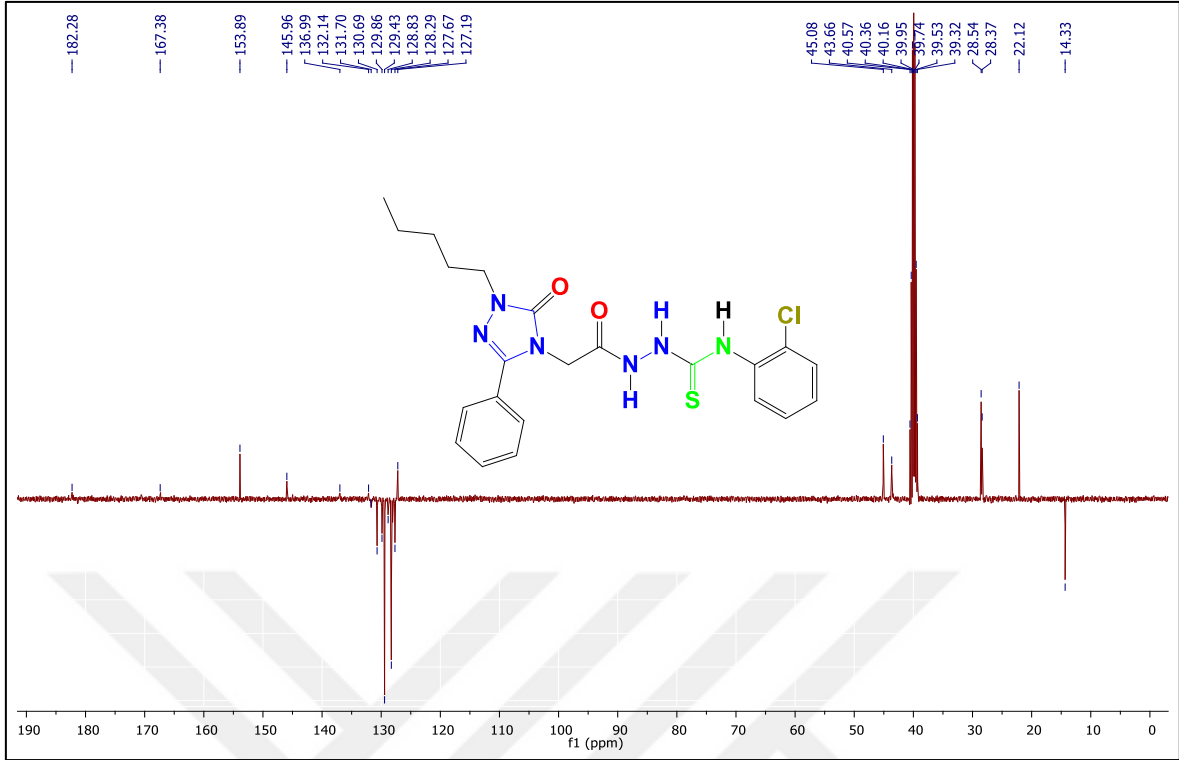
Ek Şekil 96. 48e Bileşiğinin FT-IR (ν_{max} , cm^{-1}) Spektromu



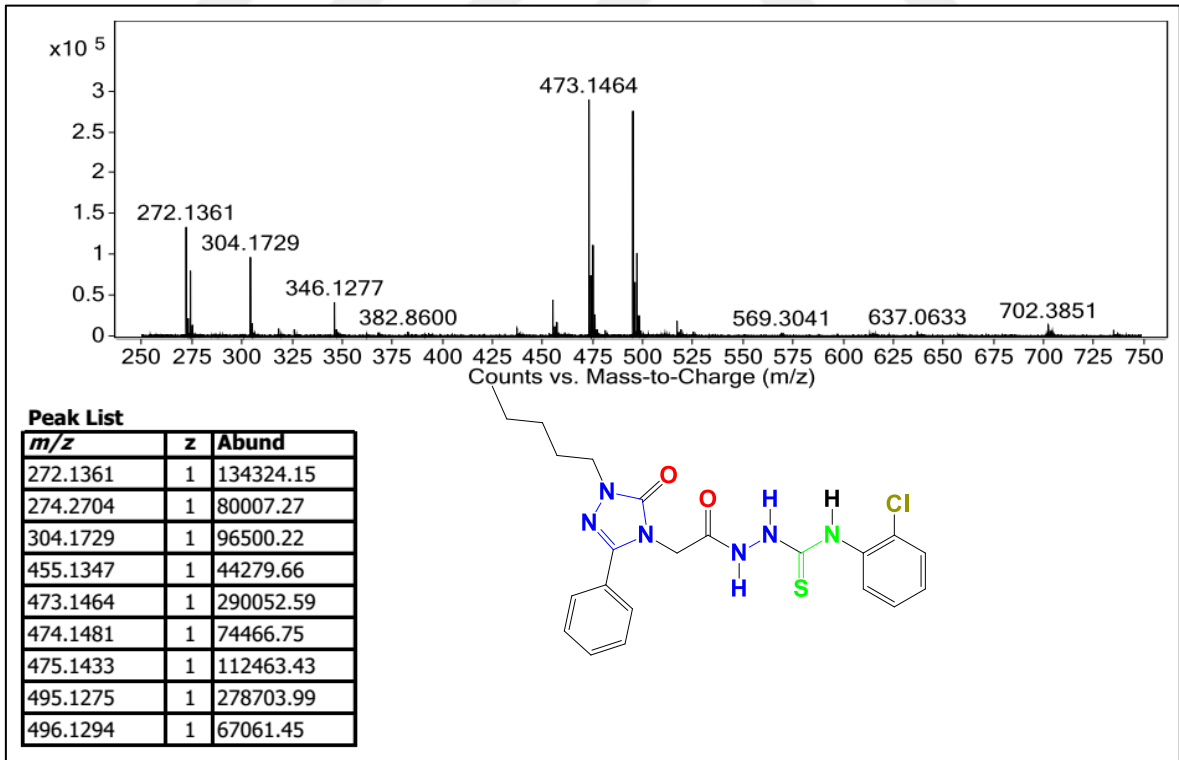
Ek Şekil 97. 48e Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu



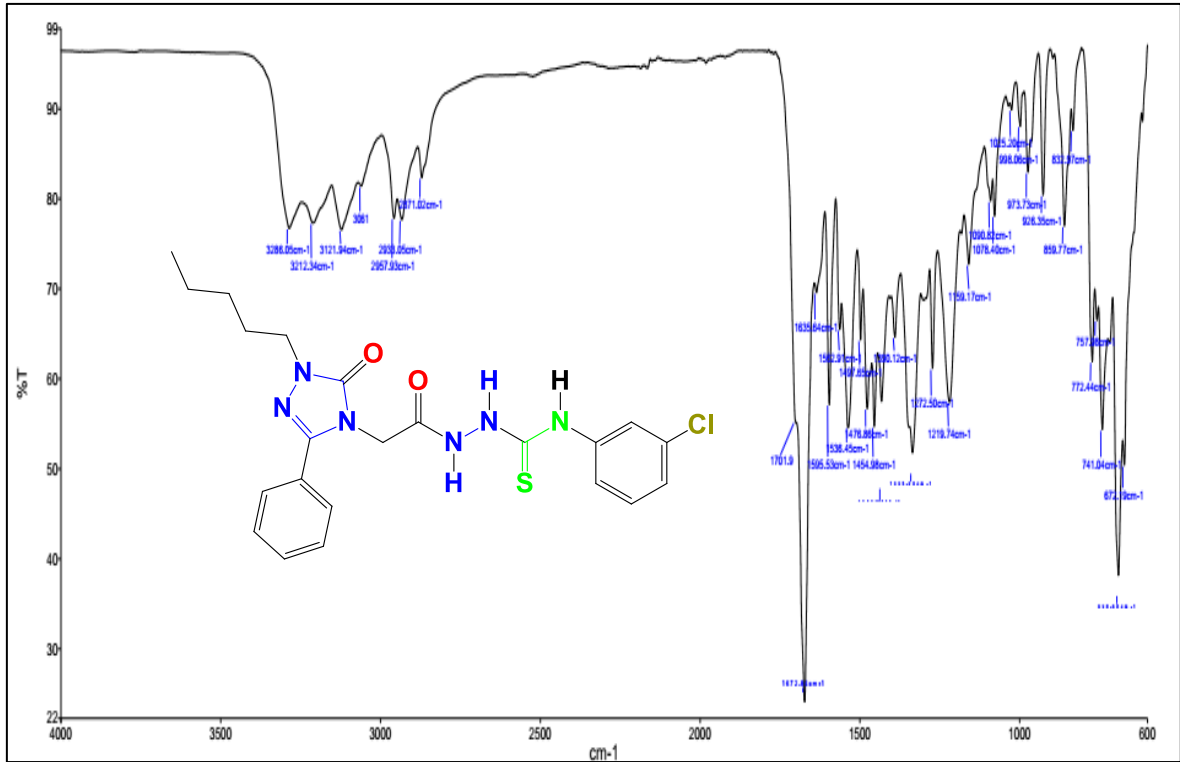
Ek Şekil 98. 48e Bileşiğinin D₂O (DMSO-d₆, δ ppm) Spektrumu



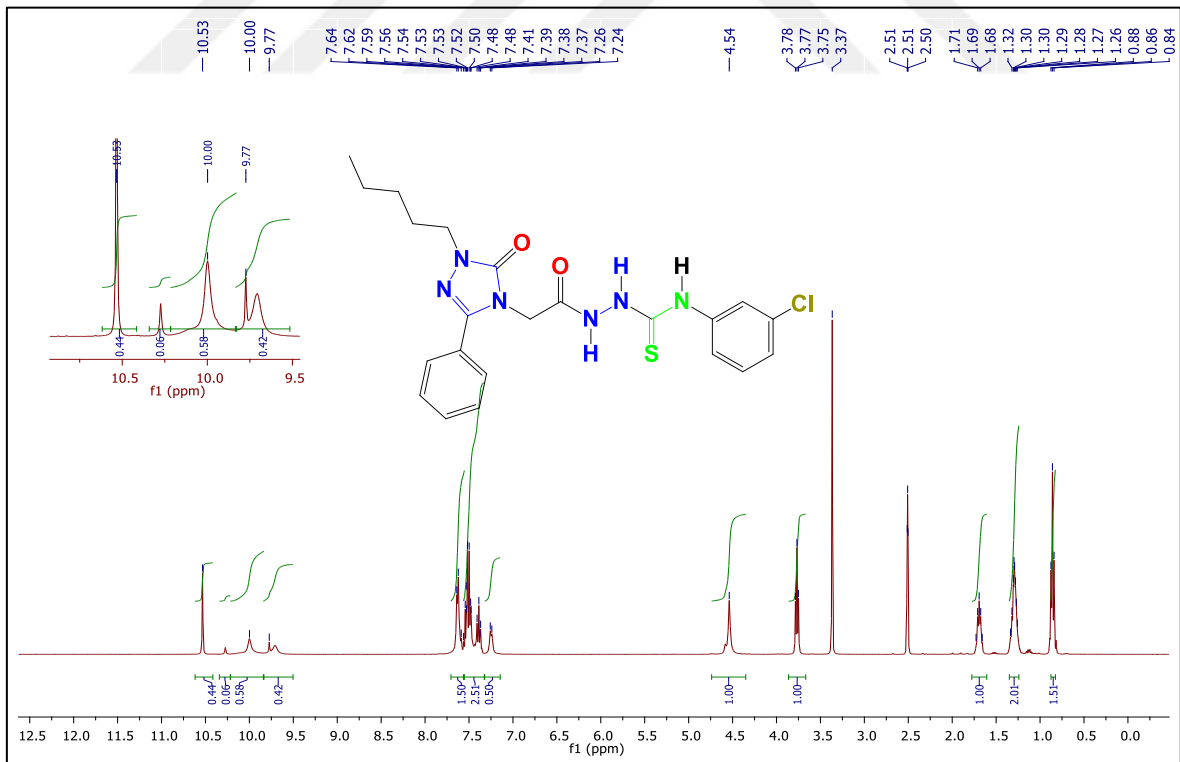
Ek Şekil 99. 48e Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu



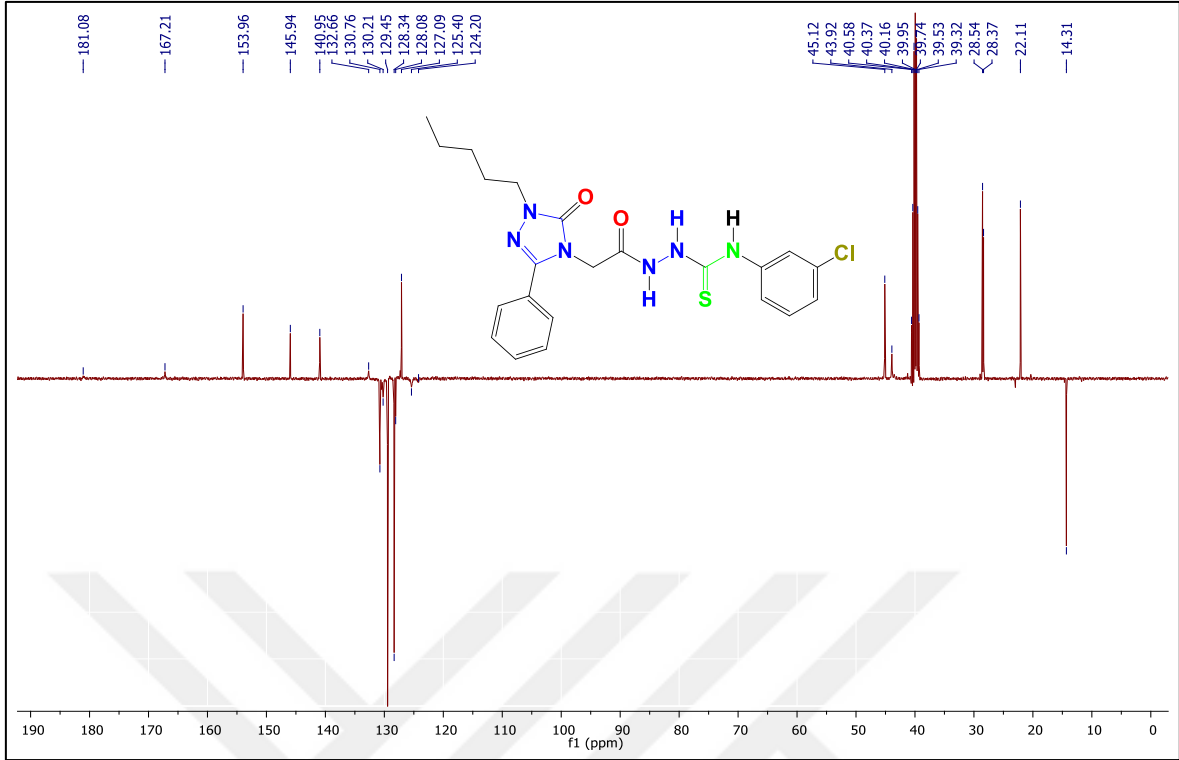
Ek Şekil 100. 48e Bileşiğinin Kütle Spektrumu



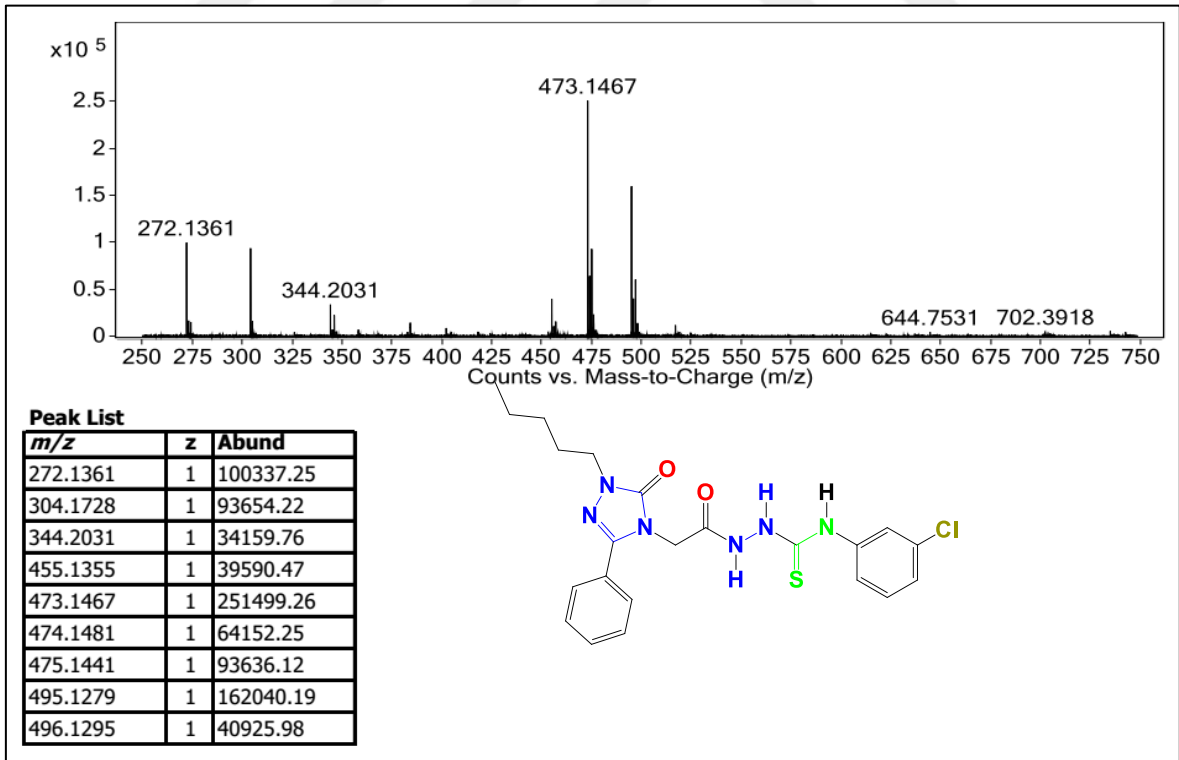
Ek Şekil 101. 48f Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹) Spektrumu



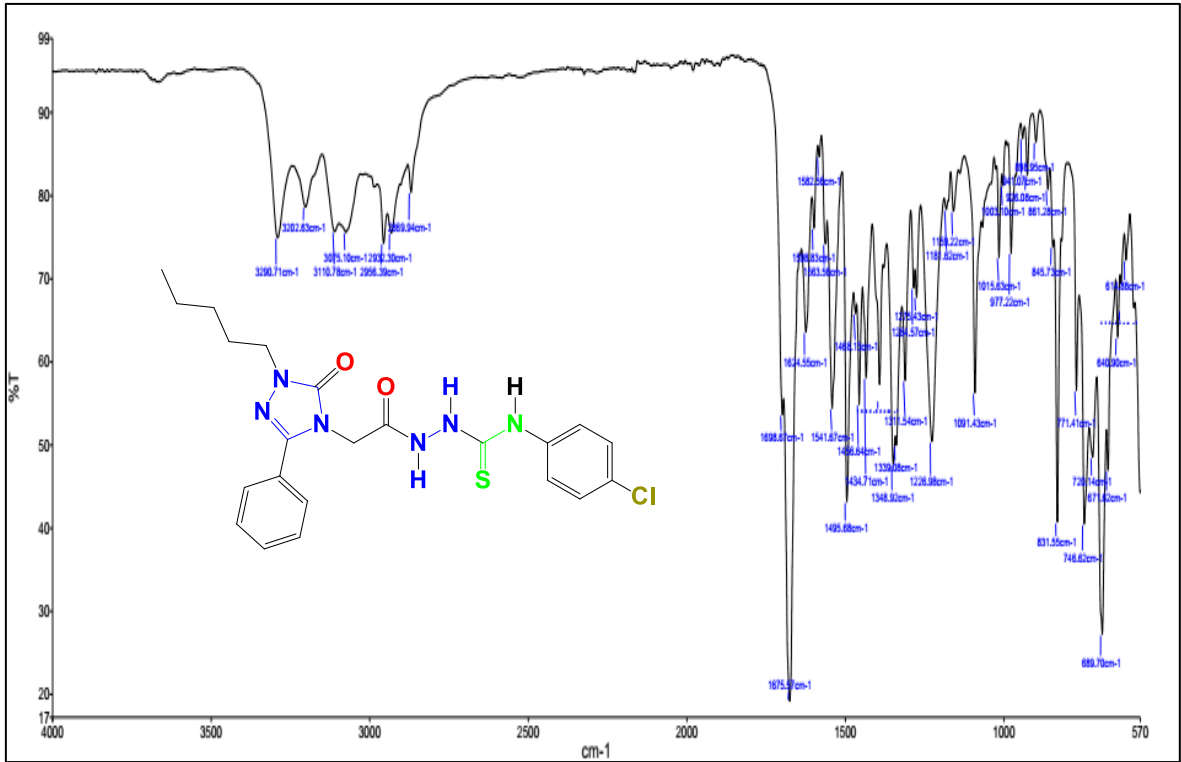
Ek Şekil 102. 48f Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu



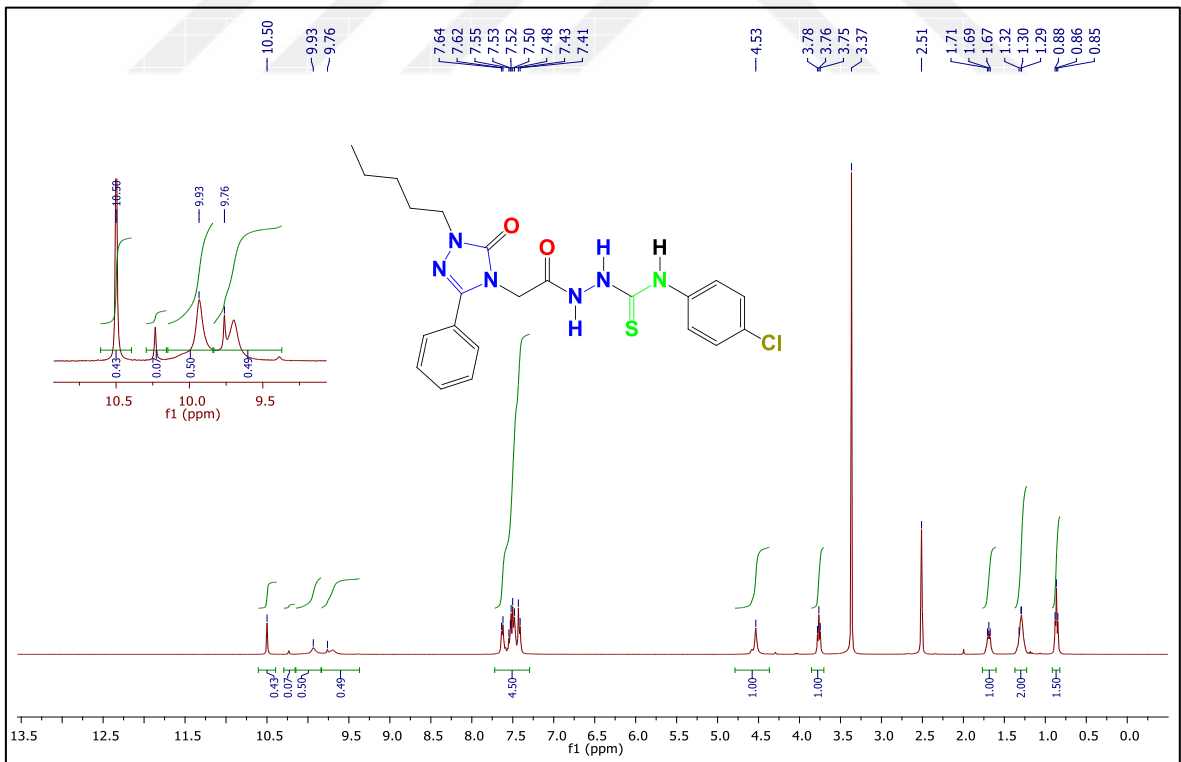
Ek Şekil 103. 48f Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu



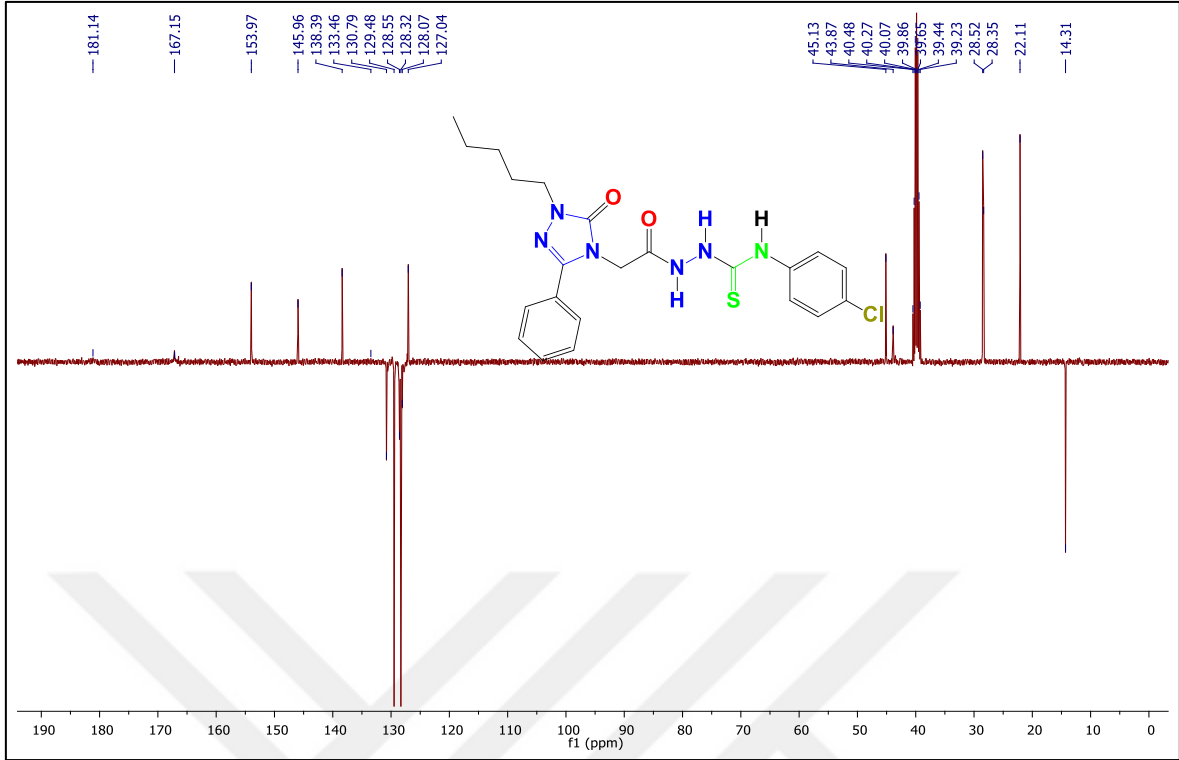
Ek Şekil 104. 48f Bileşiğinin Kütle Spektrumu



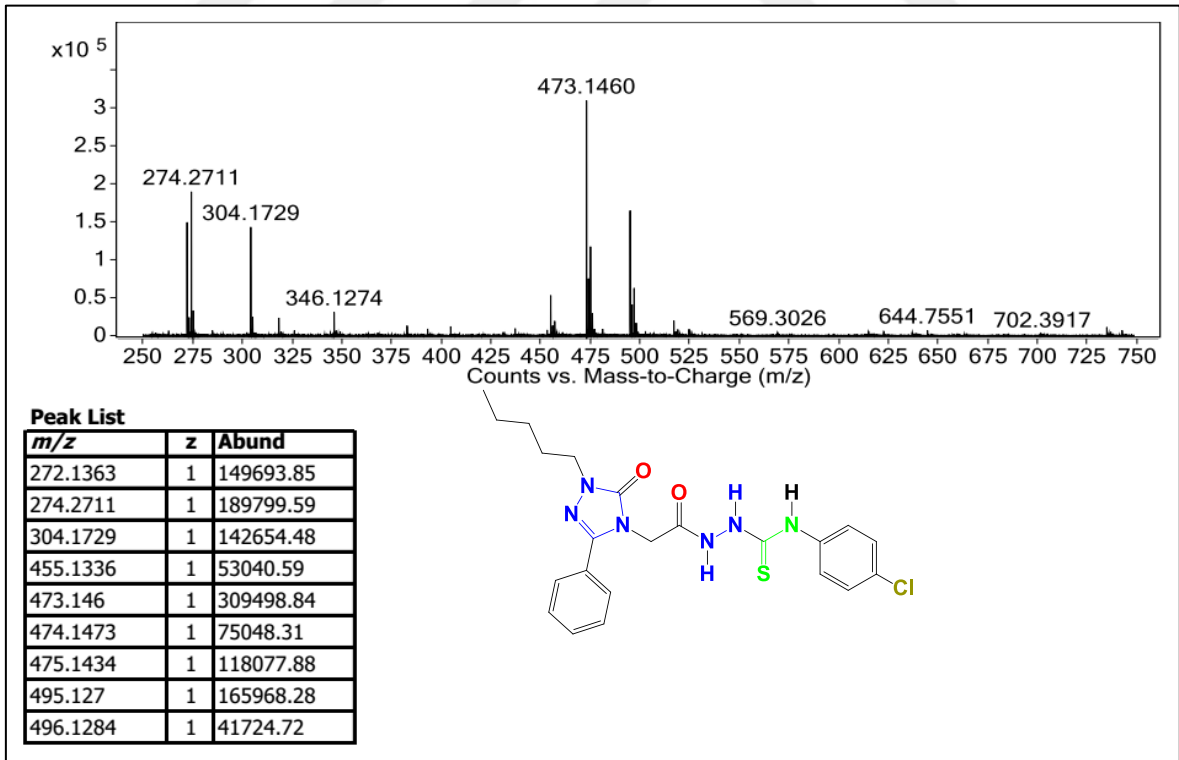
Ek Şekil 105. 48g Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



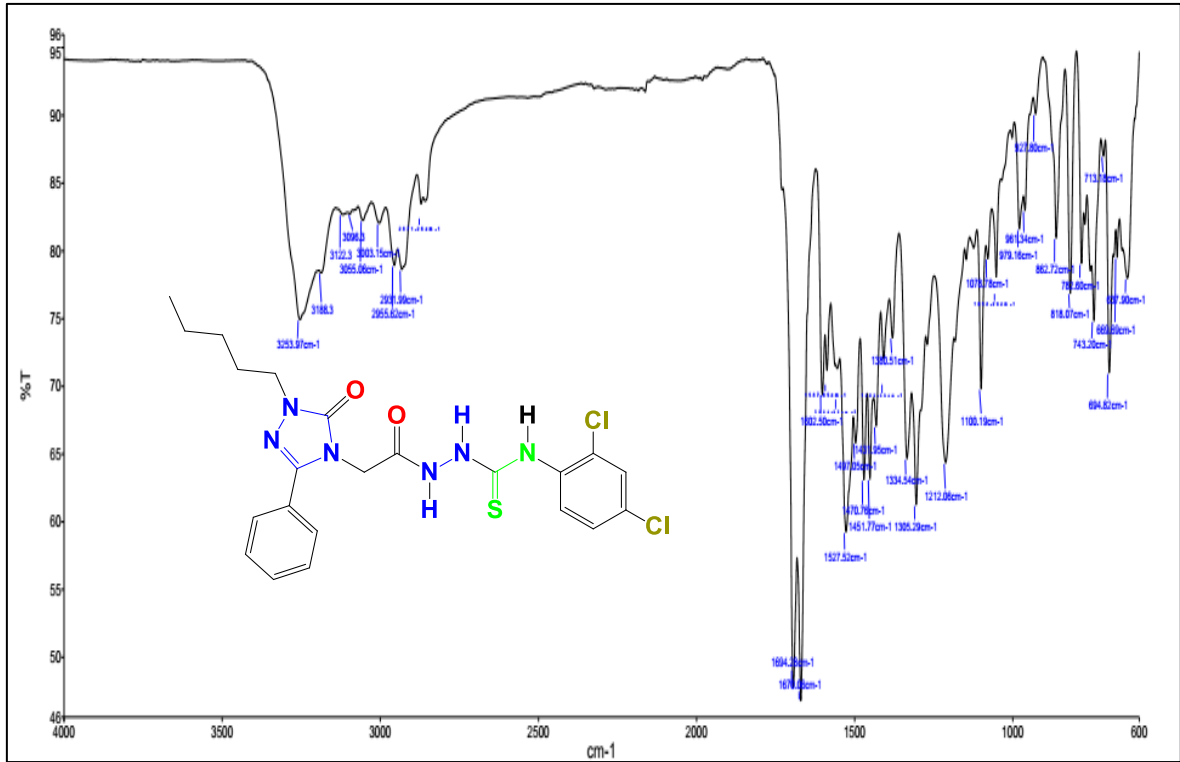
Ek Şekil 106. 48g Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm, 400 MHz) Spektrumu



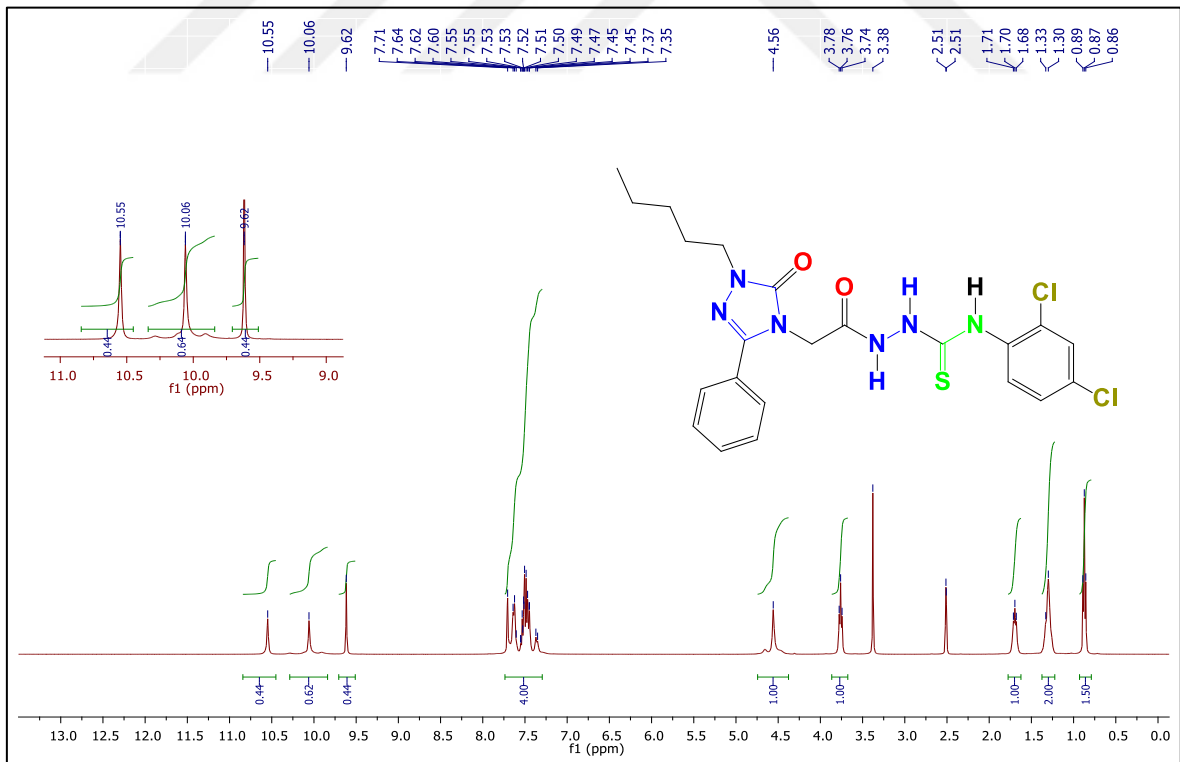
Ek Şekil 107. 48g Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu



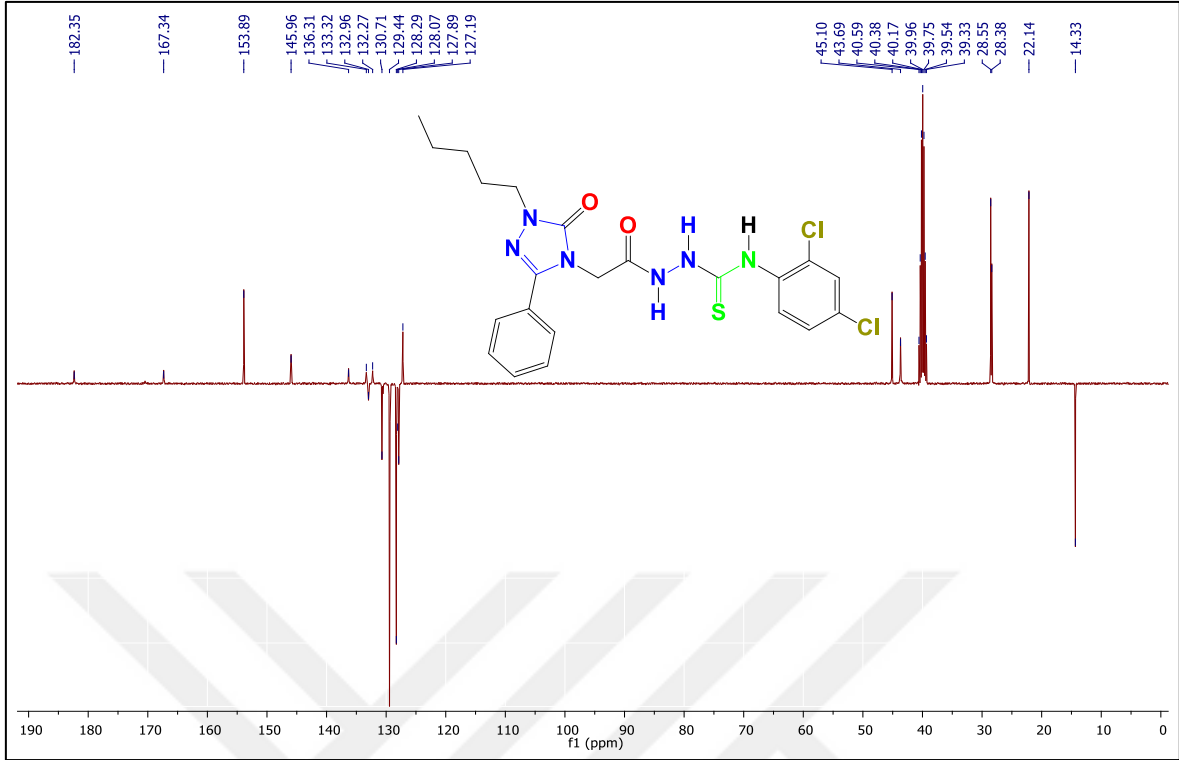
Ek Şekil 108. 48g Bileşiğinin Kütle Spektrumu



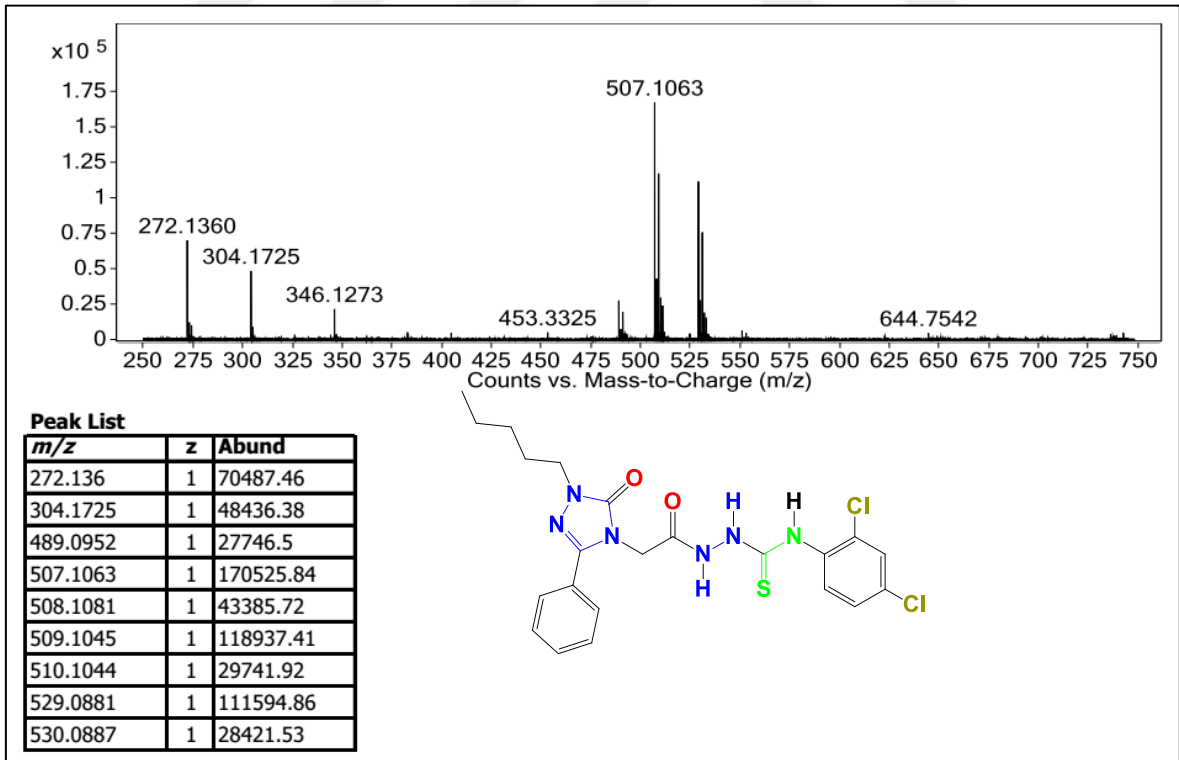
Ek Şekil 109. 48h Bileşiğinin FT-IR (ν_{max} , cm^{-1}) Spektrumu



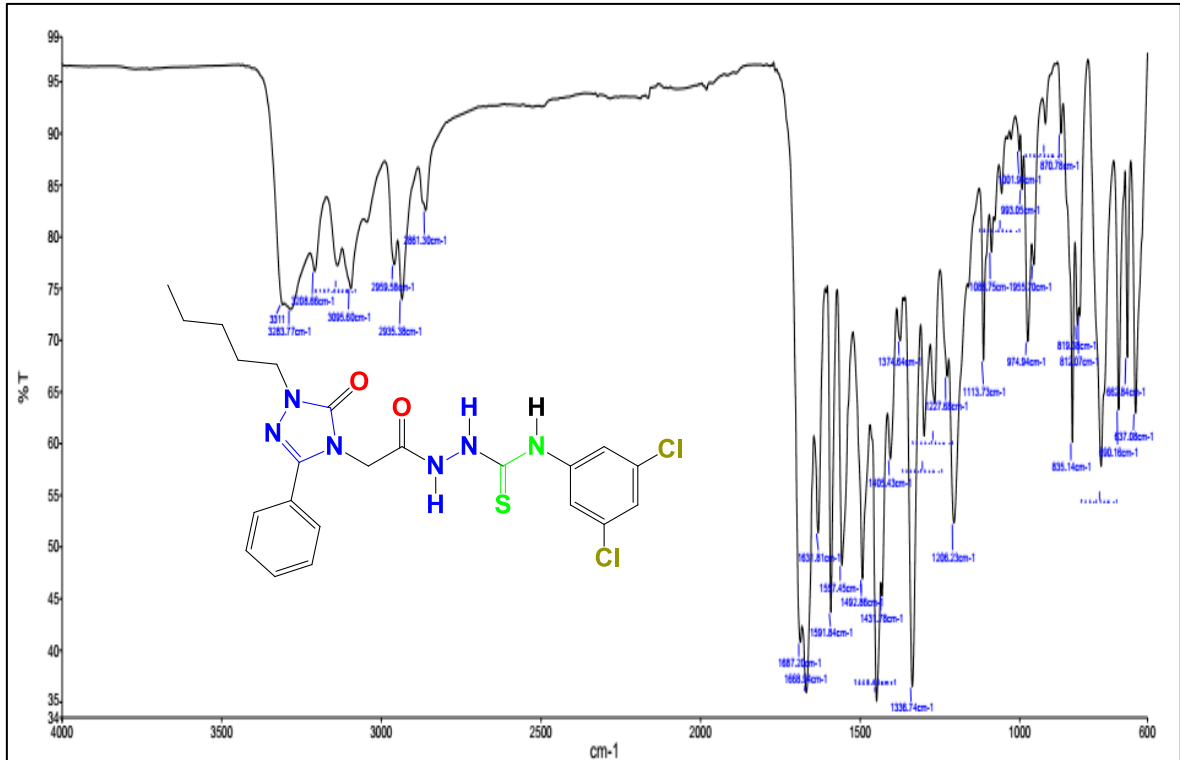
Ek Şekil 110. 48h Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO-d_6 , δ ppm, 400 MHz) Spektrumu



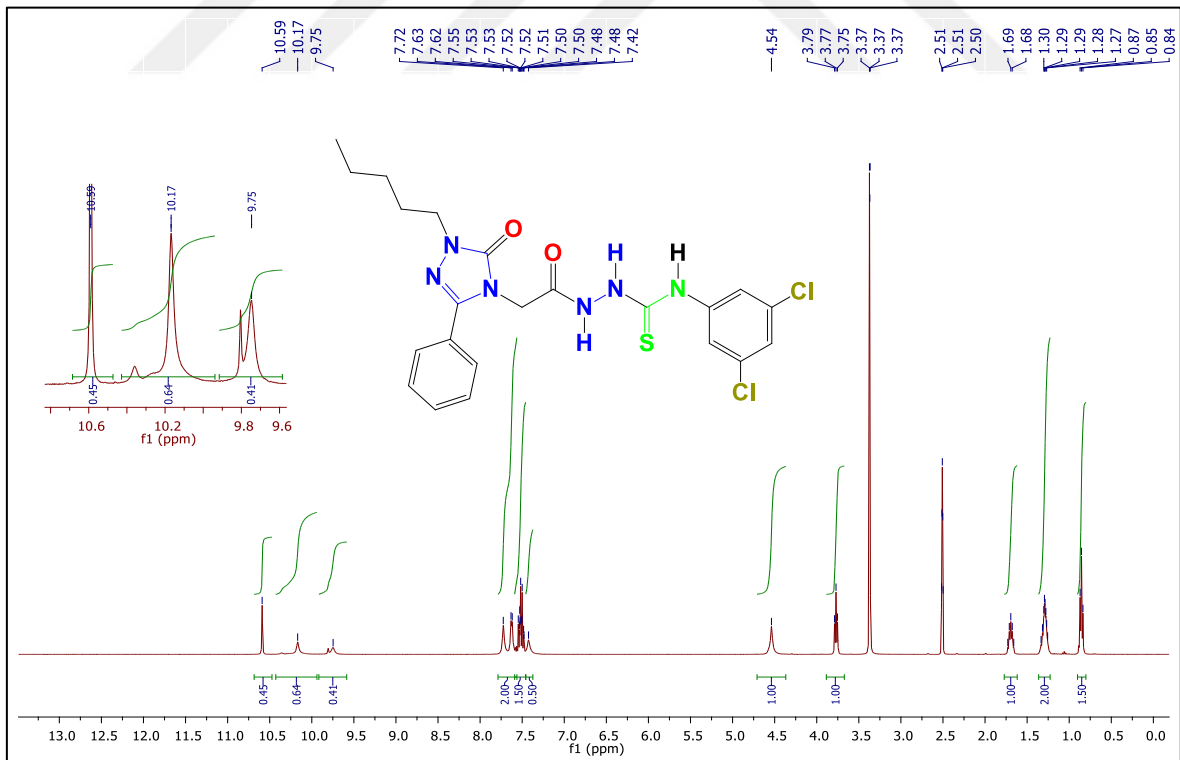
Ek Şekil 111. 48h Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu



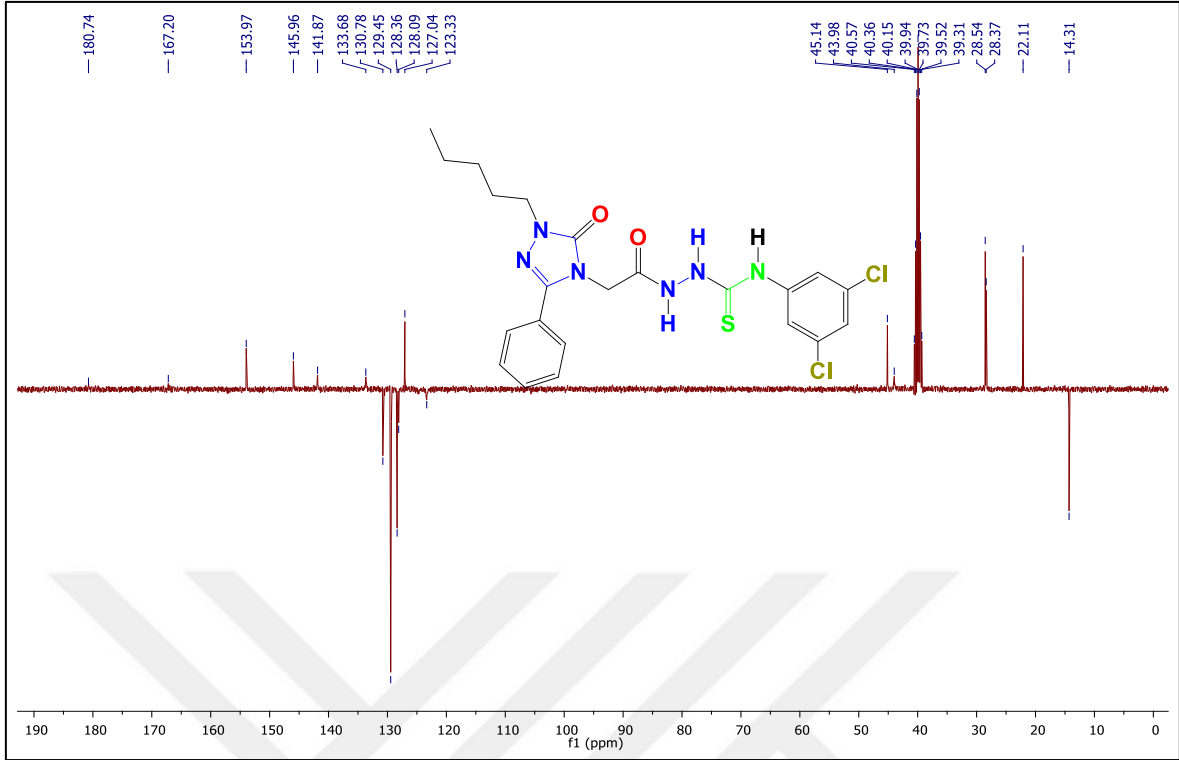
Ek Şekil 112. 48h Bileşiğinin Kütle Spektrumu



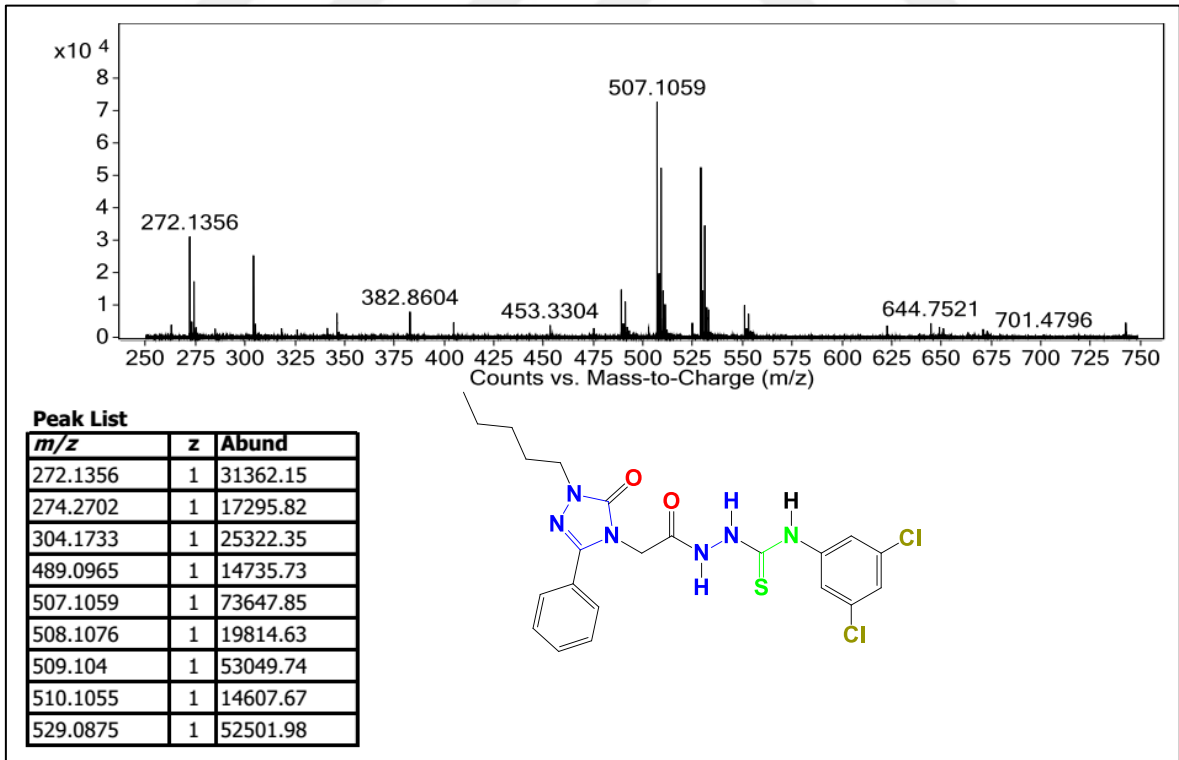
Ek Şekil 113. 48i Bileşiğinin FT-IR (ν_{max} , cm^{-1}) Spektrumu



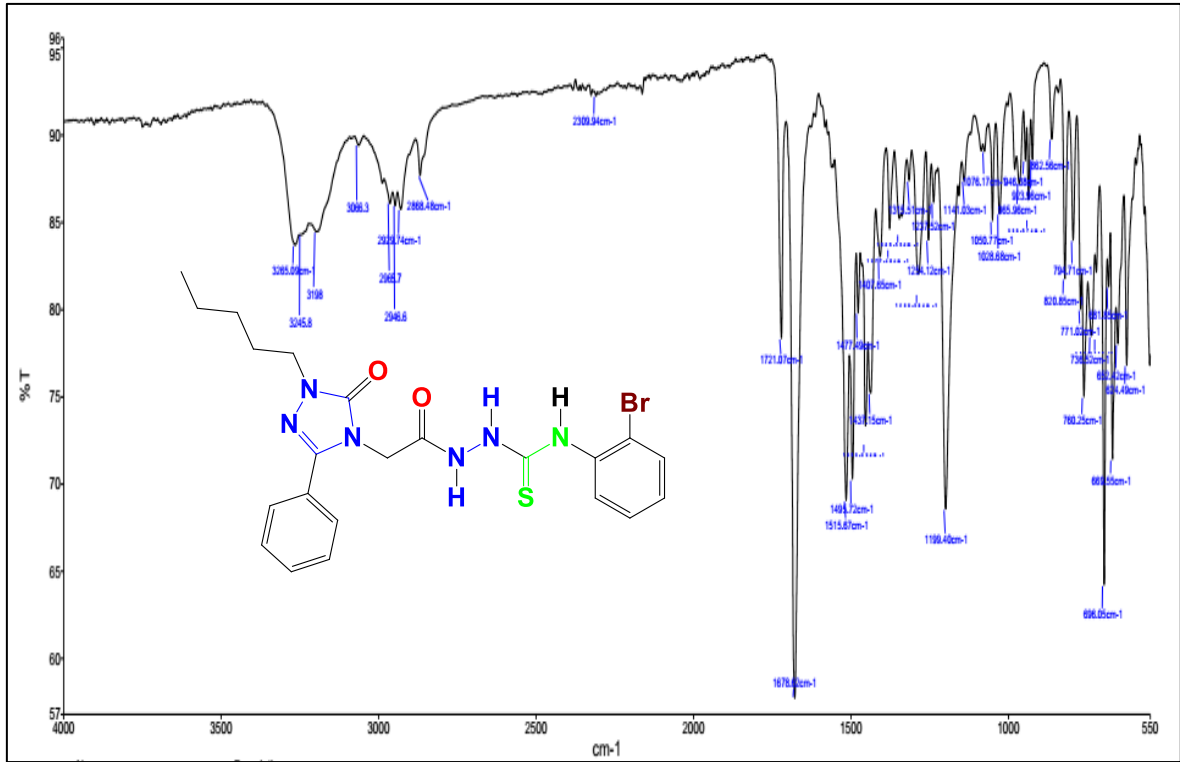
Ek Şekil 114. 48i Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO-d_6 , δ ppm, 400 MHz) Spektrumu



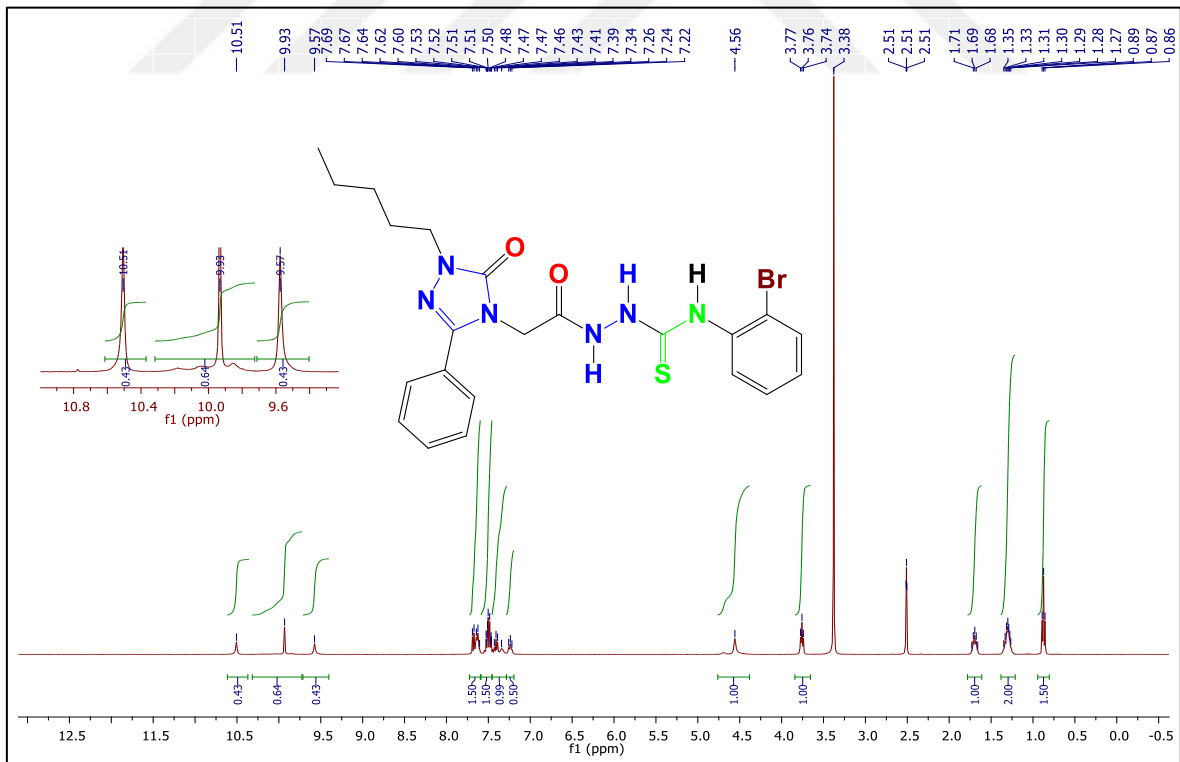
Ek Şekil 115. 48i Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu



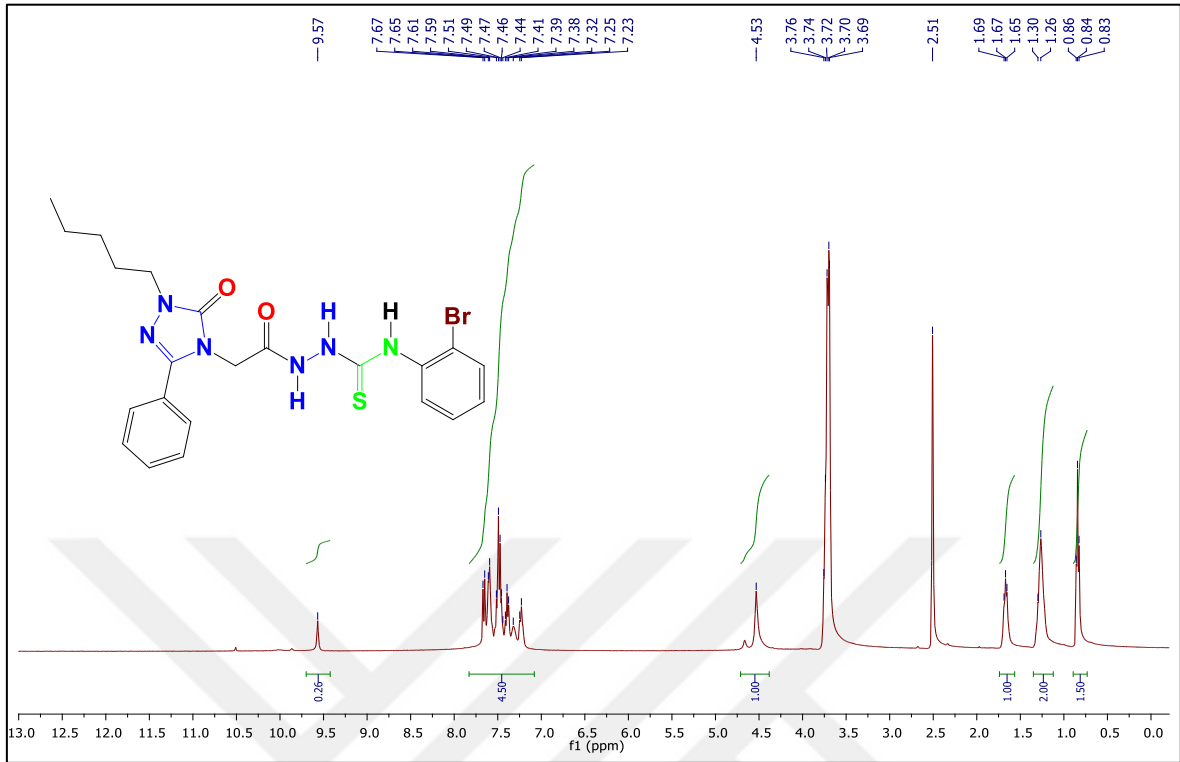
Ek Şekil 116. 48i Bileşiğinin Kütle Spektrumu



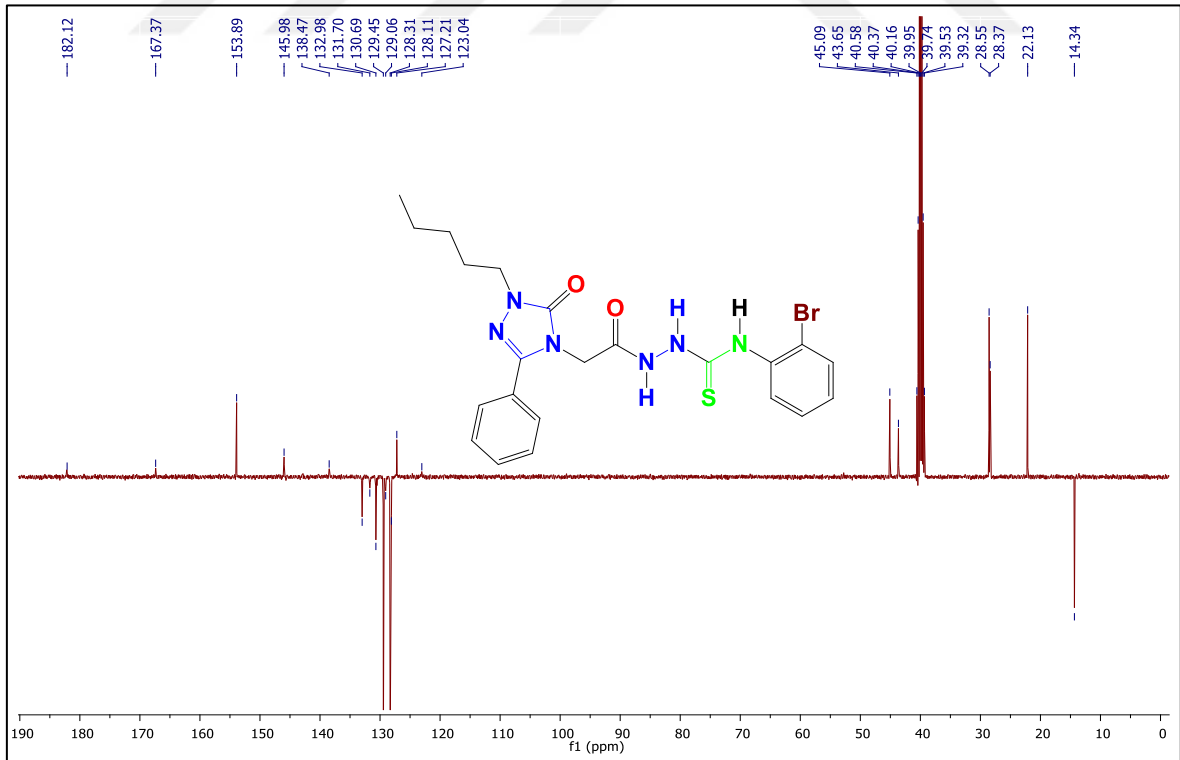
Ek Şekil 117. 48j Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



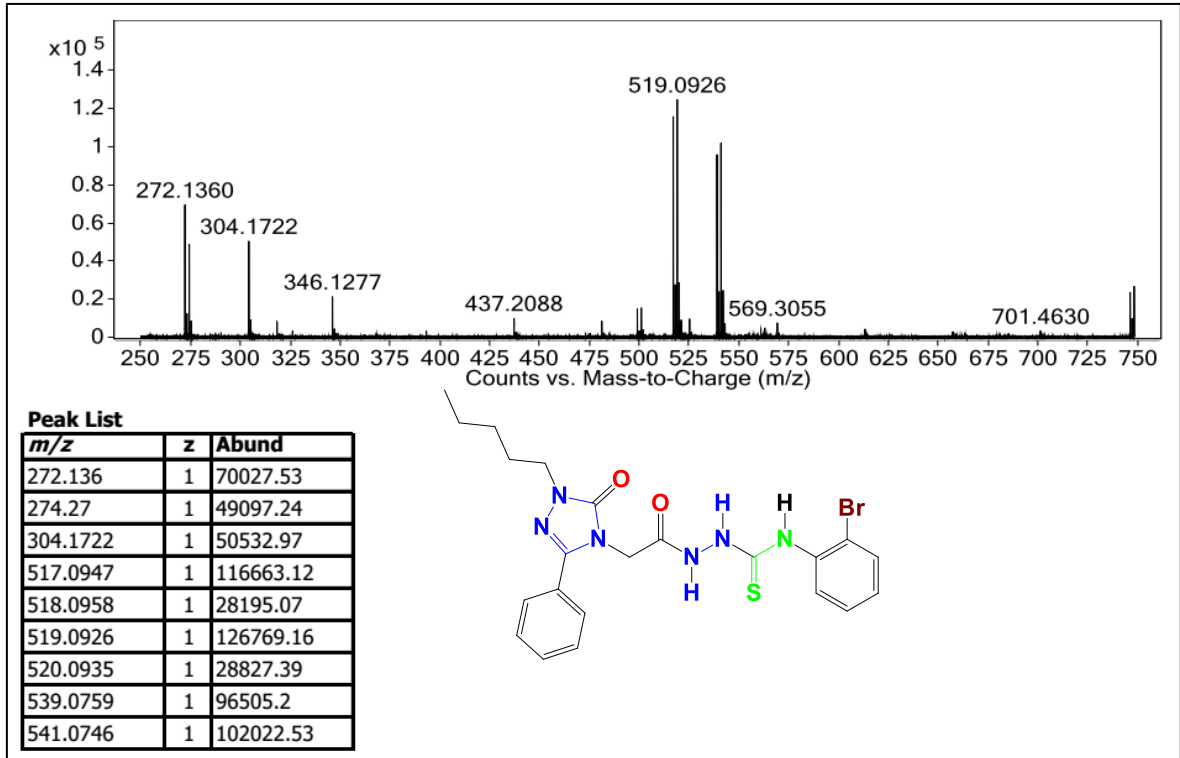
Ek Şekil 118. 48j Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu



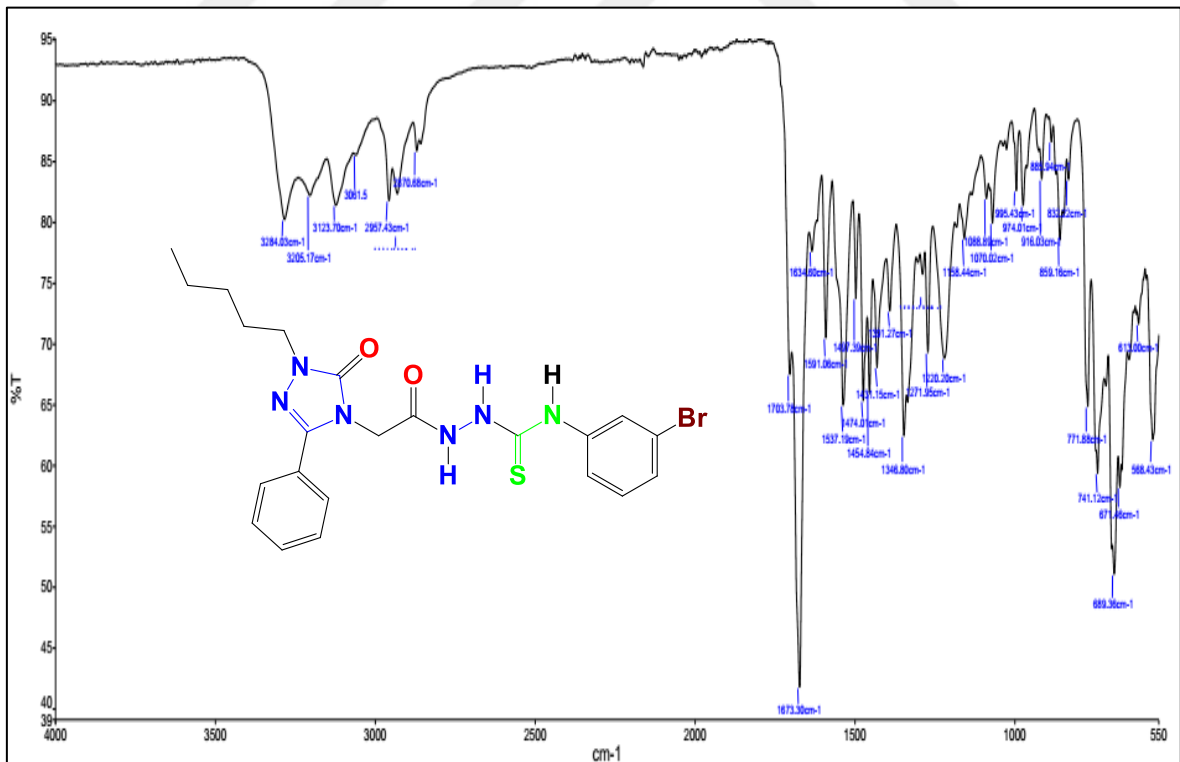
Ek Şekil 119. 48j Bileşiğinin D₂O (DMSO-d₆, δ ppm) Spektrumu

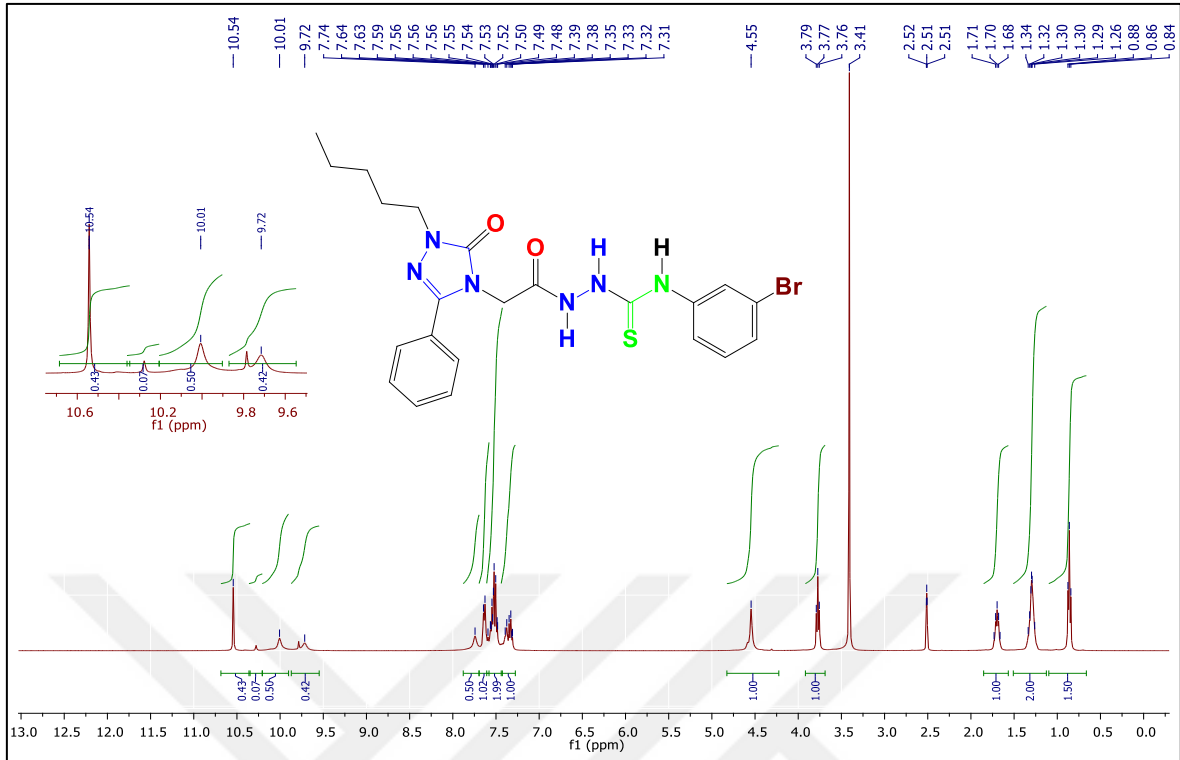


Ek Şekil 120. 48j Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

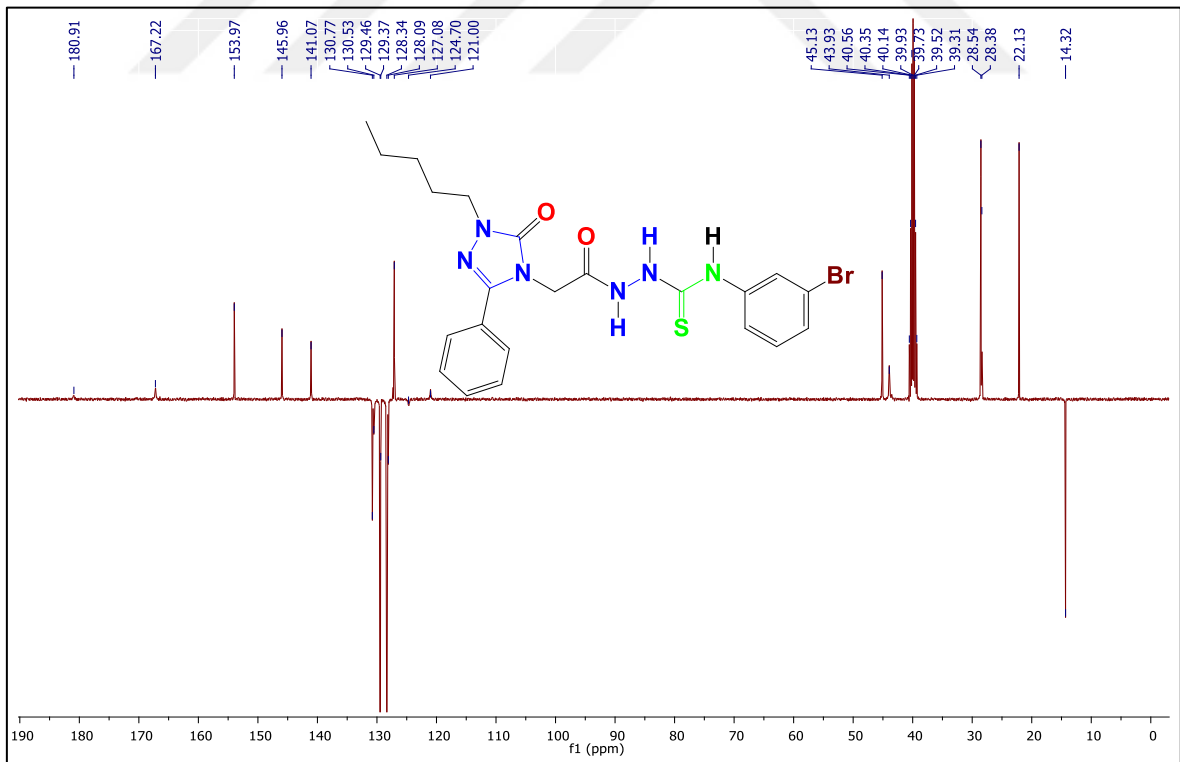


Ek Şekil 121. 48j Bileşiğinin Kütle Spektromu

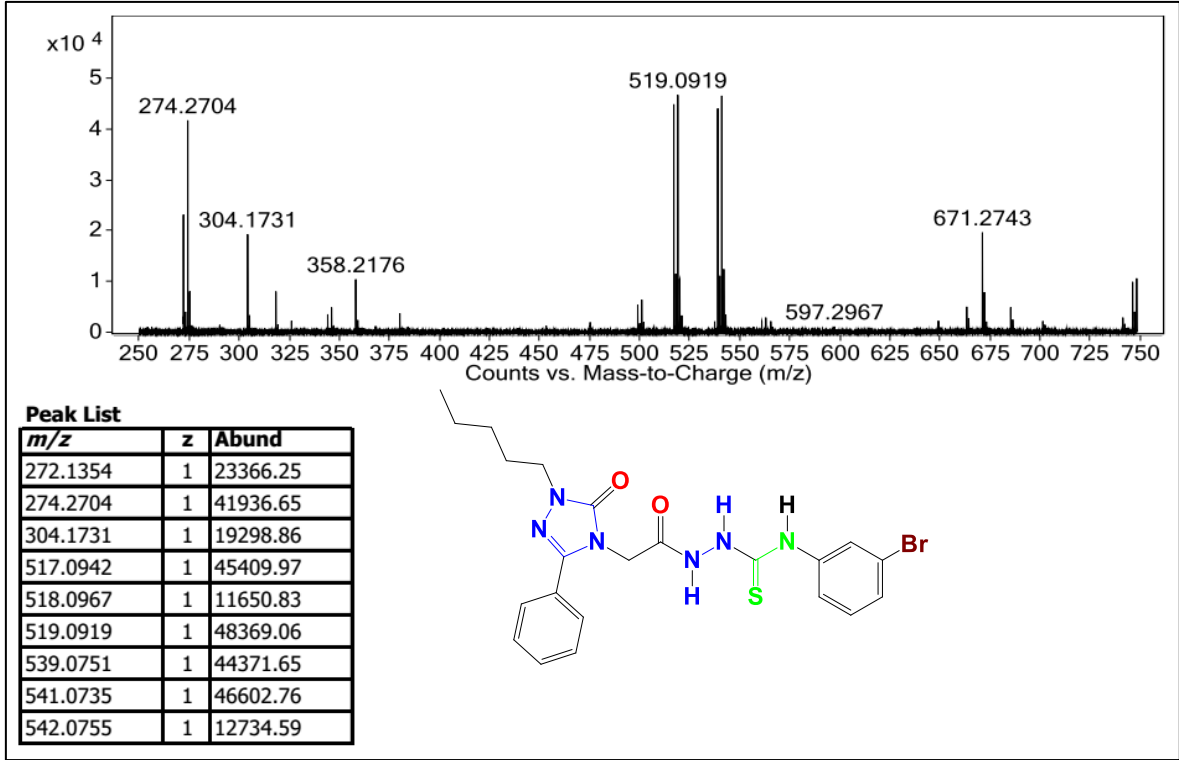
Ek Şekil 122. 48k Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektromu



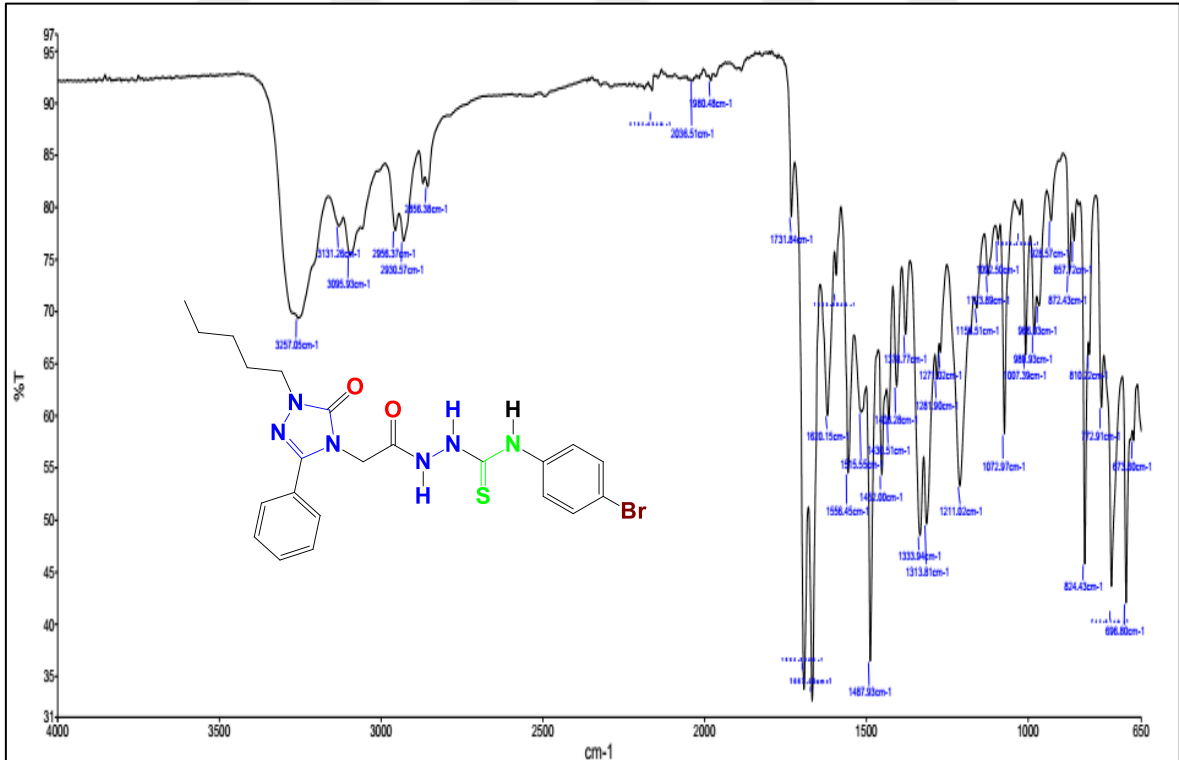
Ek Şekil 123. 48k Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

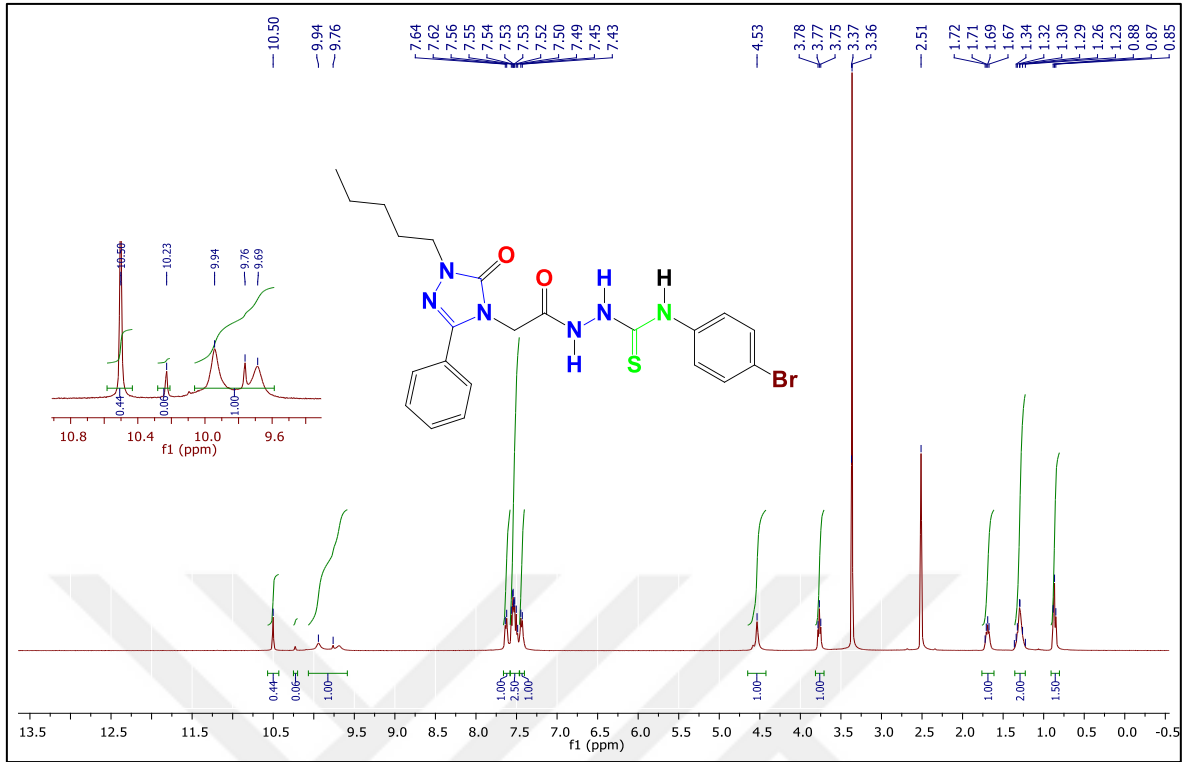


Ek Şekil 124. 48k Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

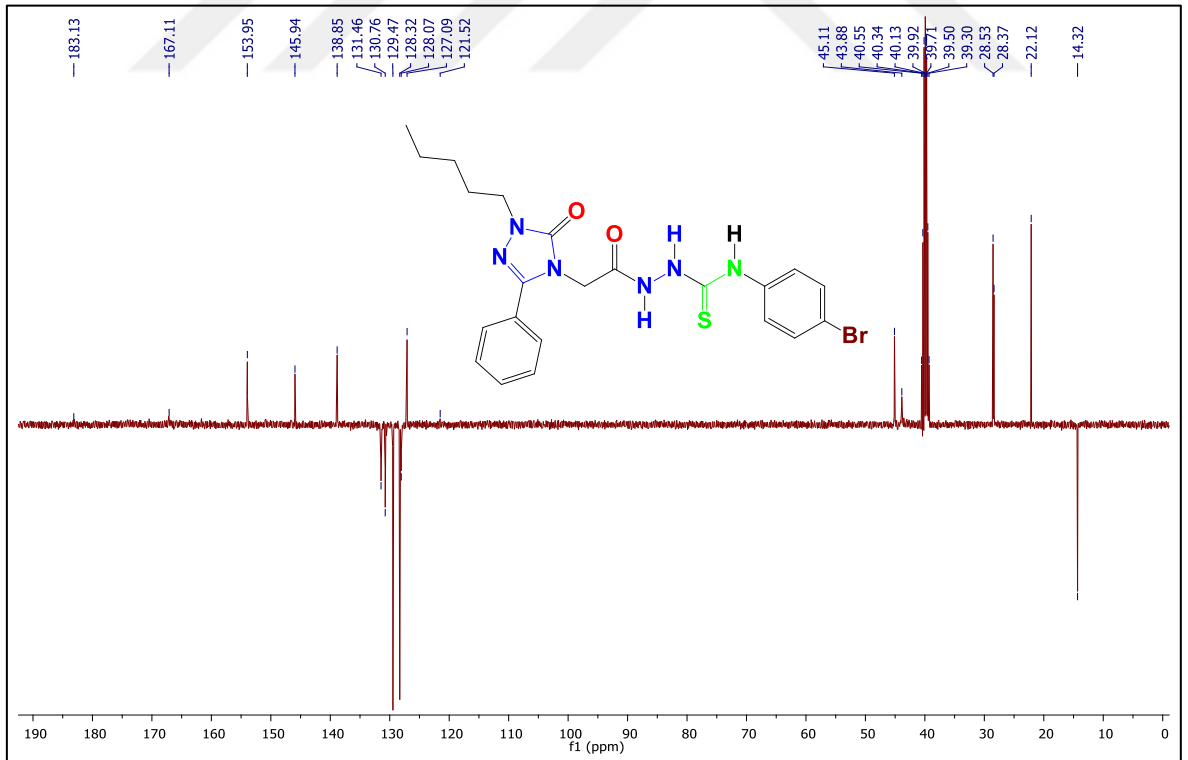


Ek Şekil 125. 48k Bileşiğinin Kütle Spektromu

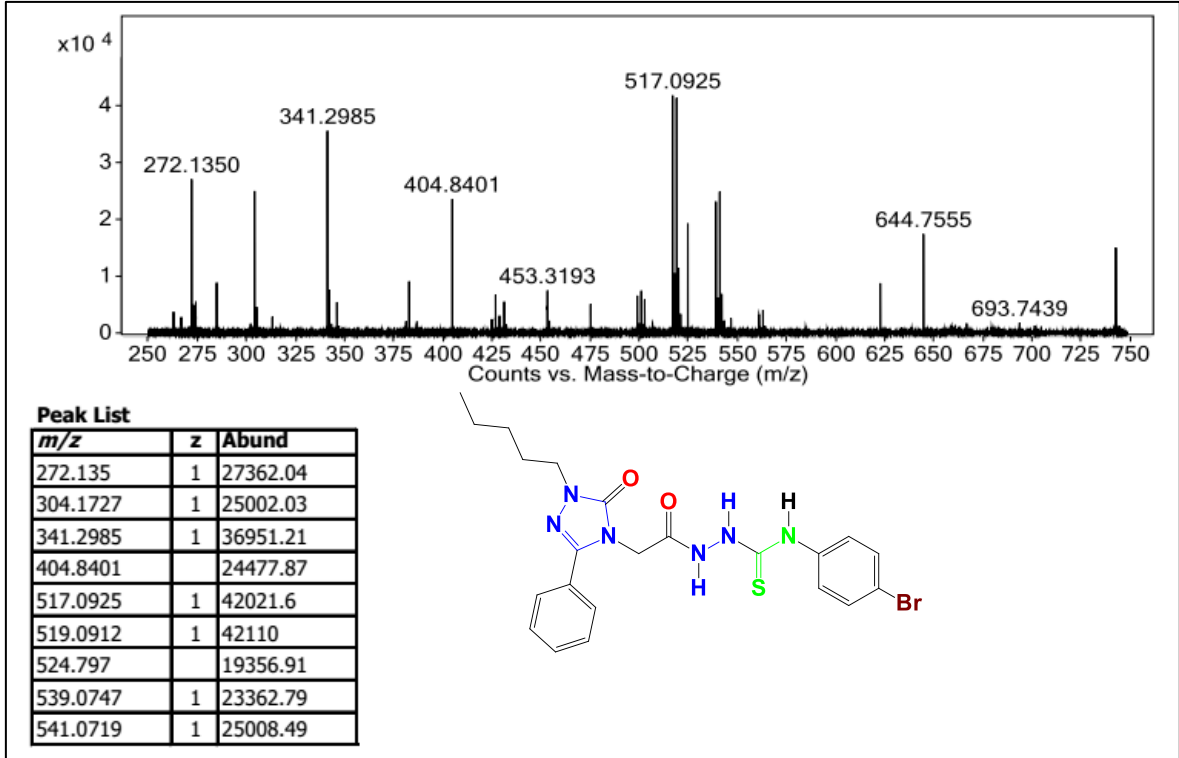
Ek Şekil 126. 48l Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektromu



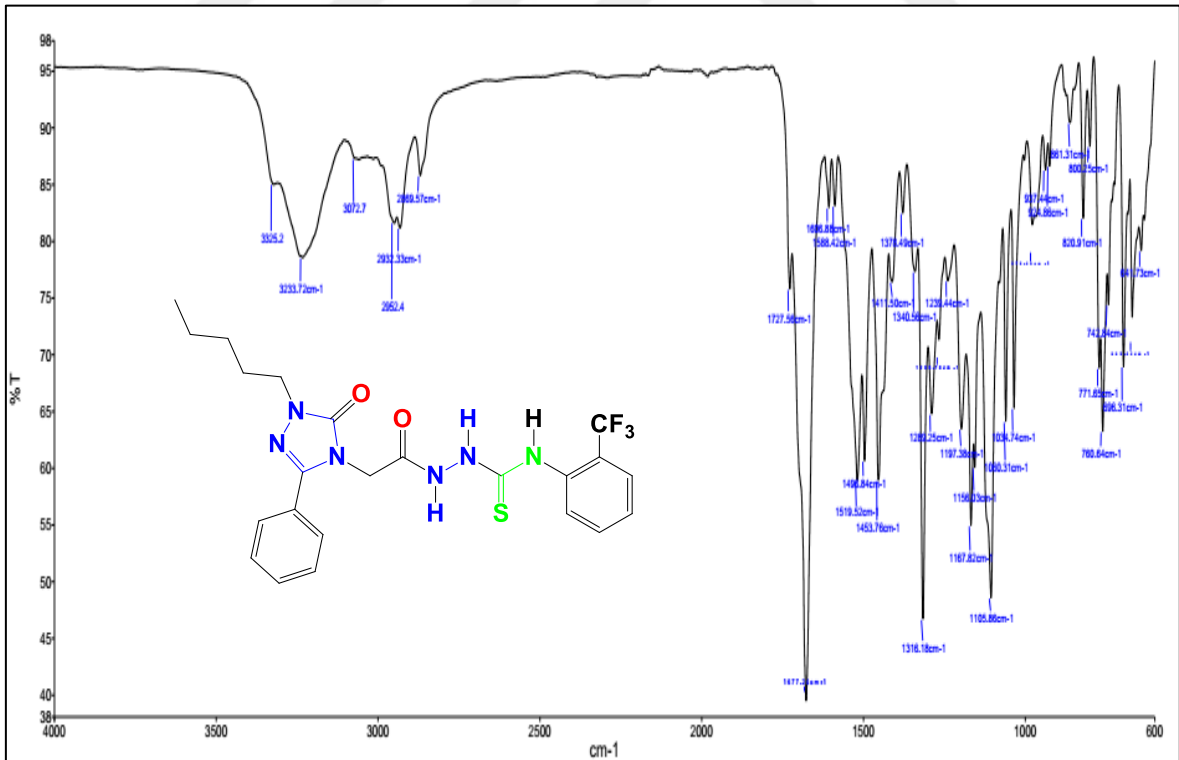
Ek Şekil 127. 48l Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

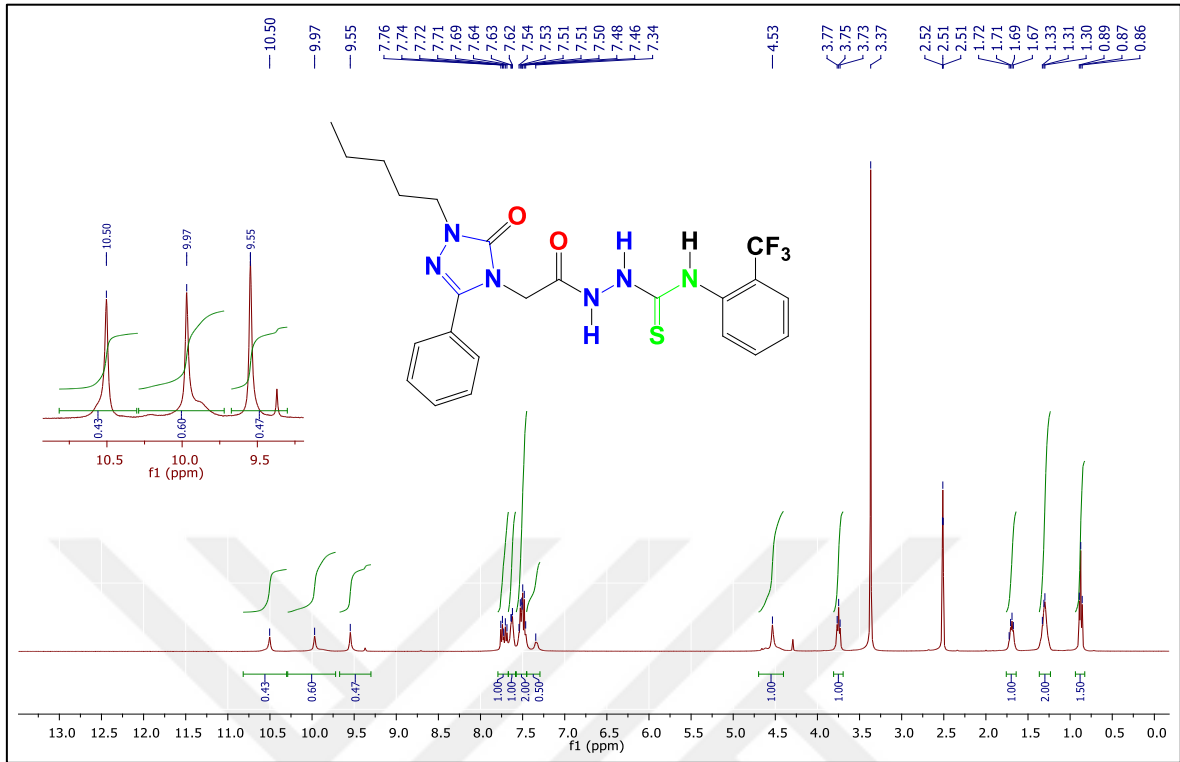


Ek Şekil 128. 48l Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

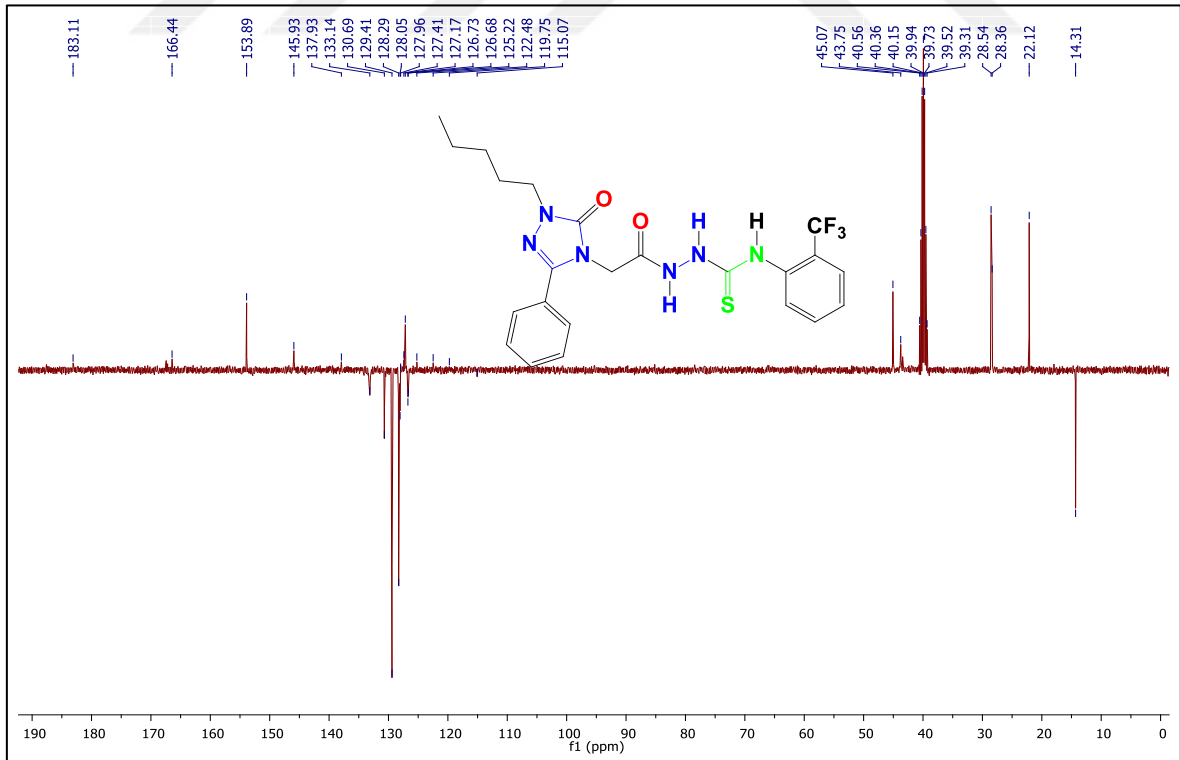


Ek Şekil 129. 48l Bileşiğinin Kütle Spektrumu

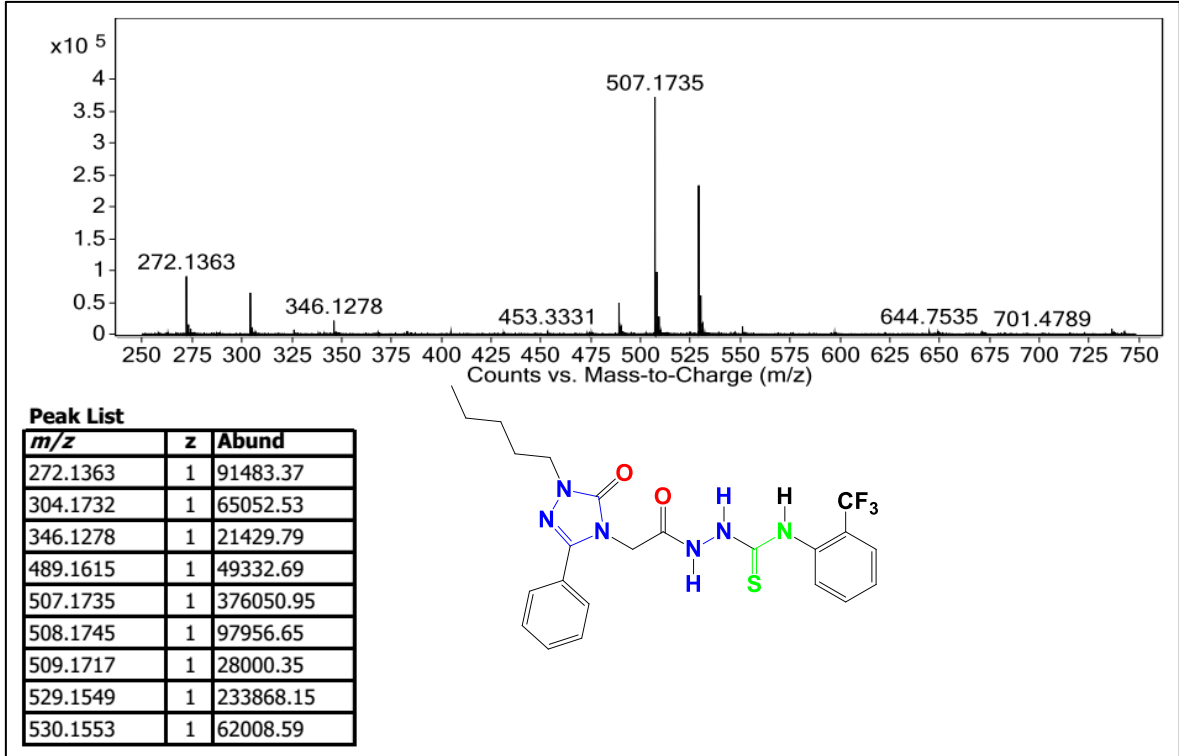
Ek Şekil 130. 48m bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



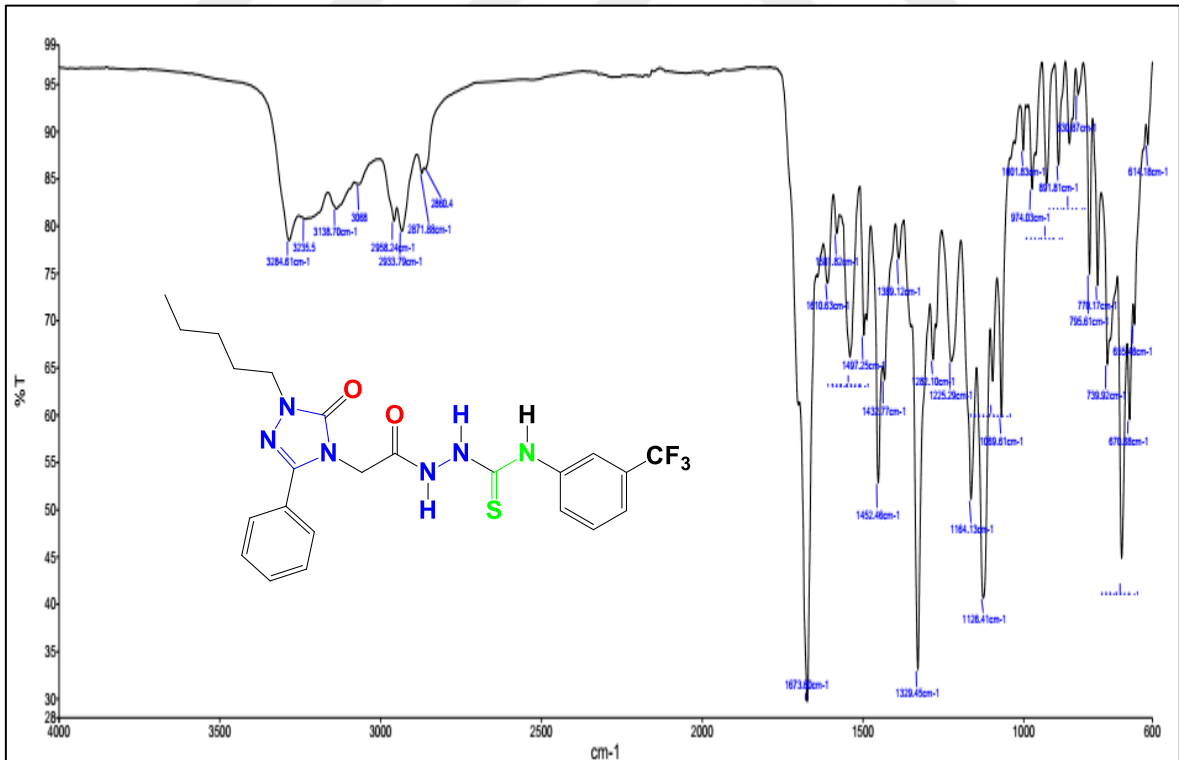
Ek Şekil 131. 48m Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu



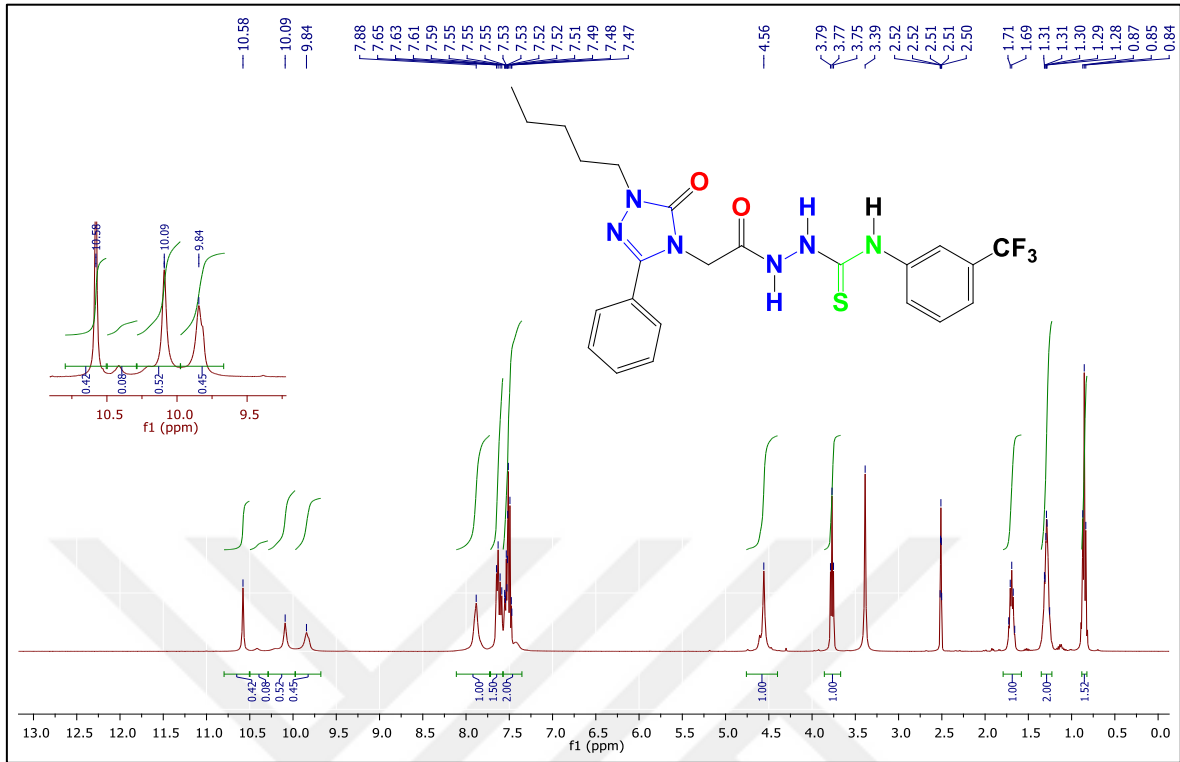
Ek Şekil 132. 48m Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu



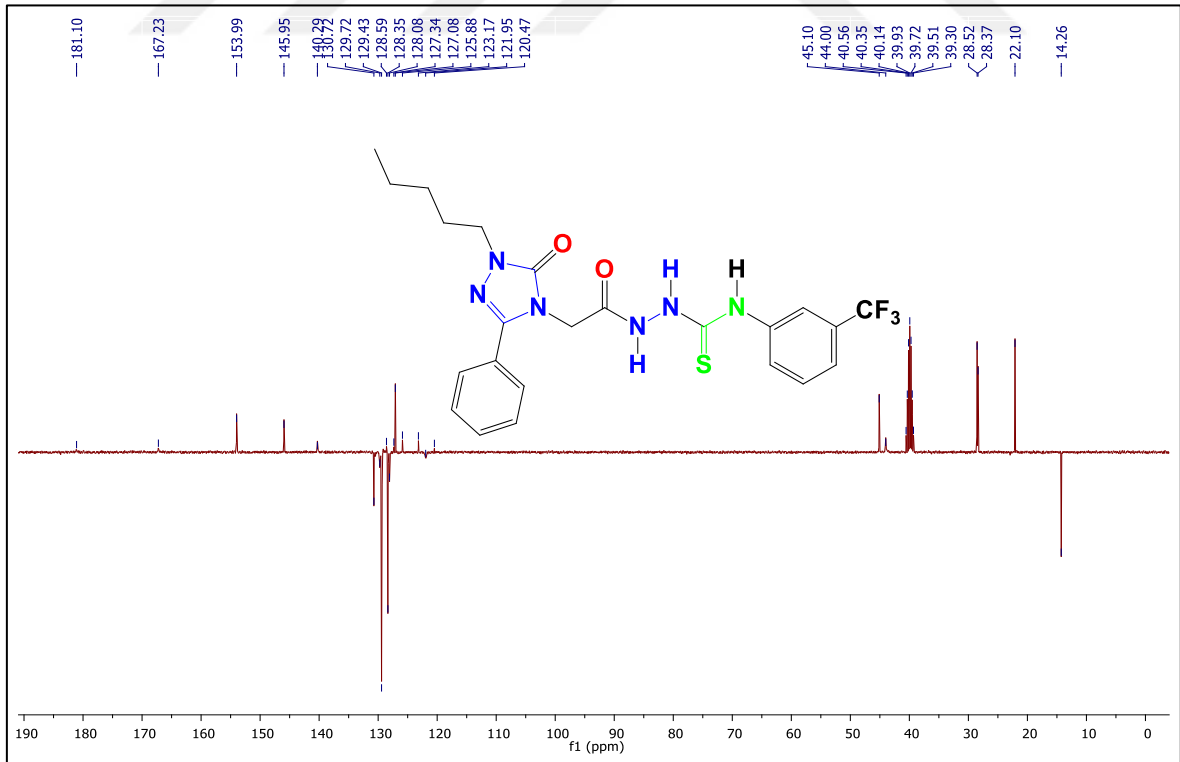
Ek Şekil 133. 48m Bileşiğinin Kütle Spektrumu



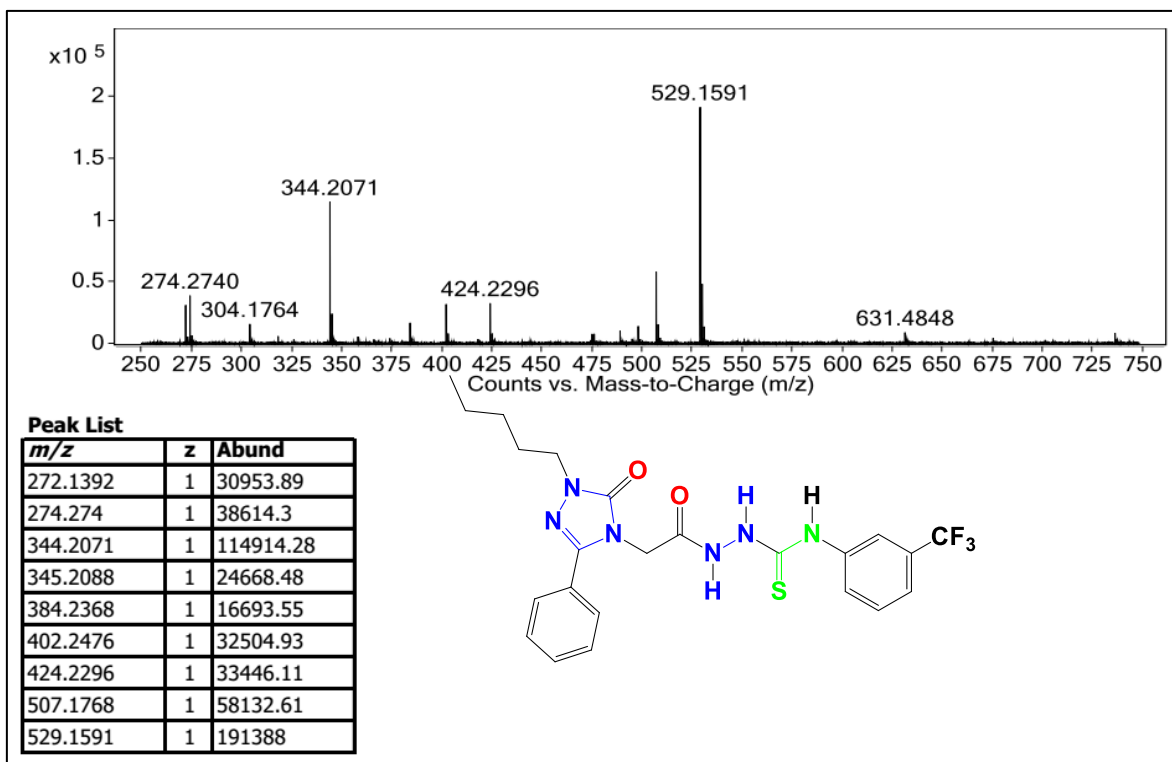
Ek Şekil 134. 48n Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



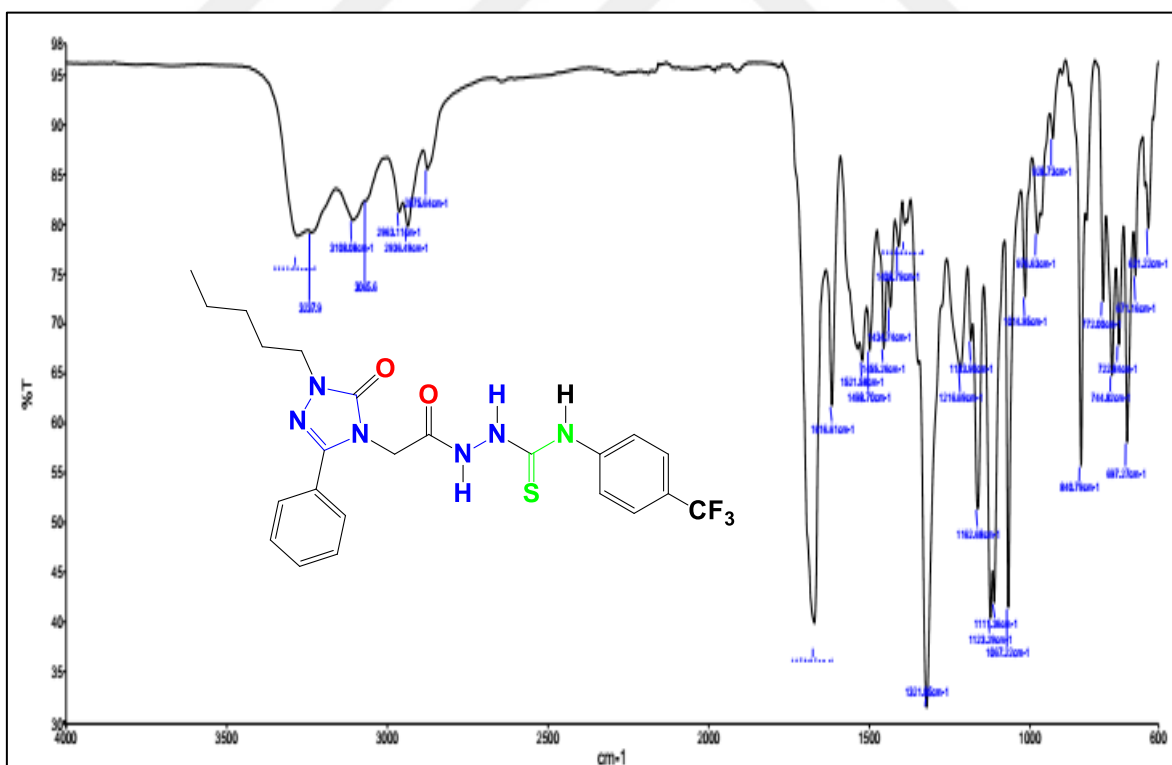
Ek Şekil 135. 48n Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

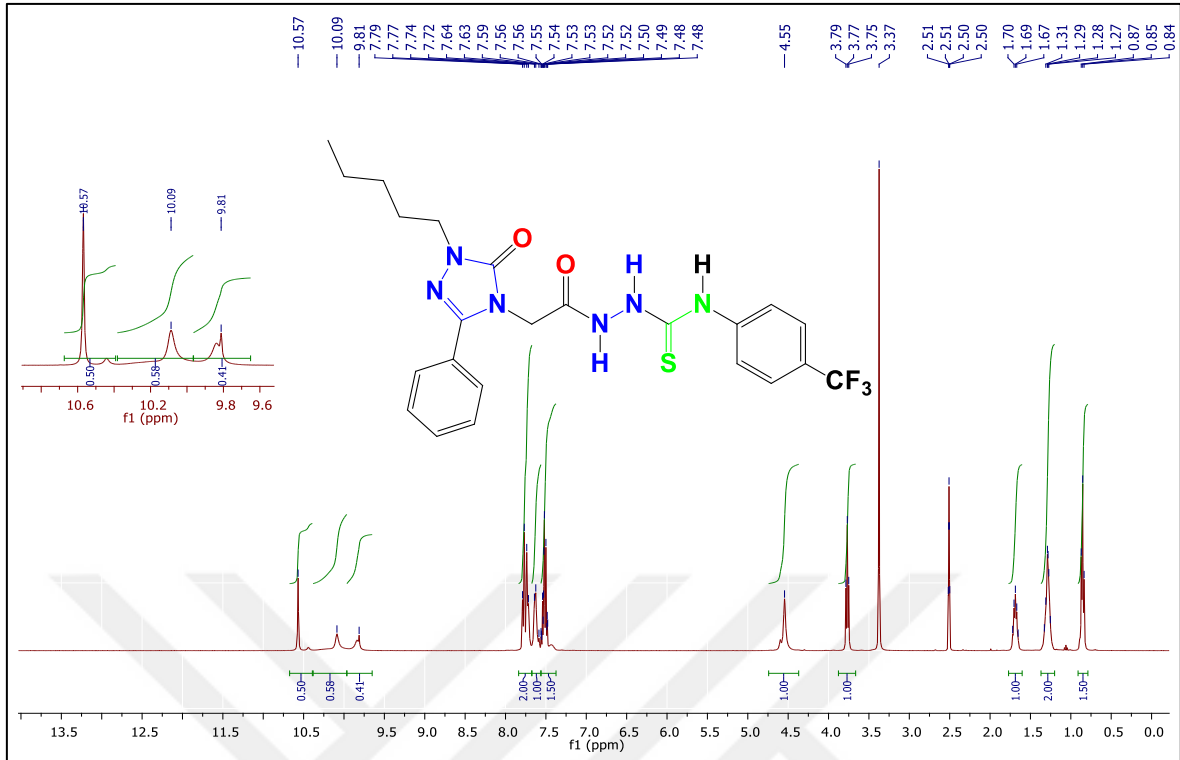


Ek Şekil 136. 48n Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

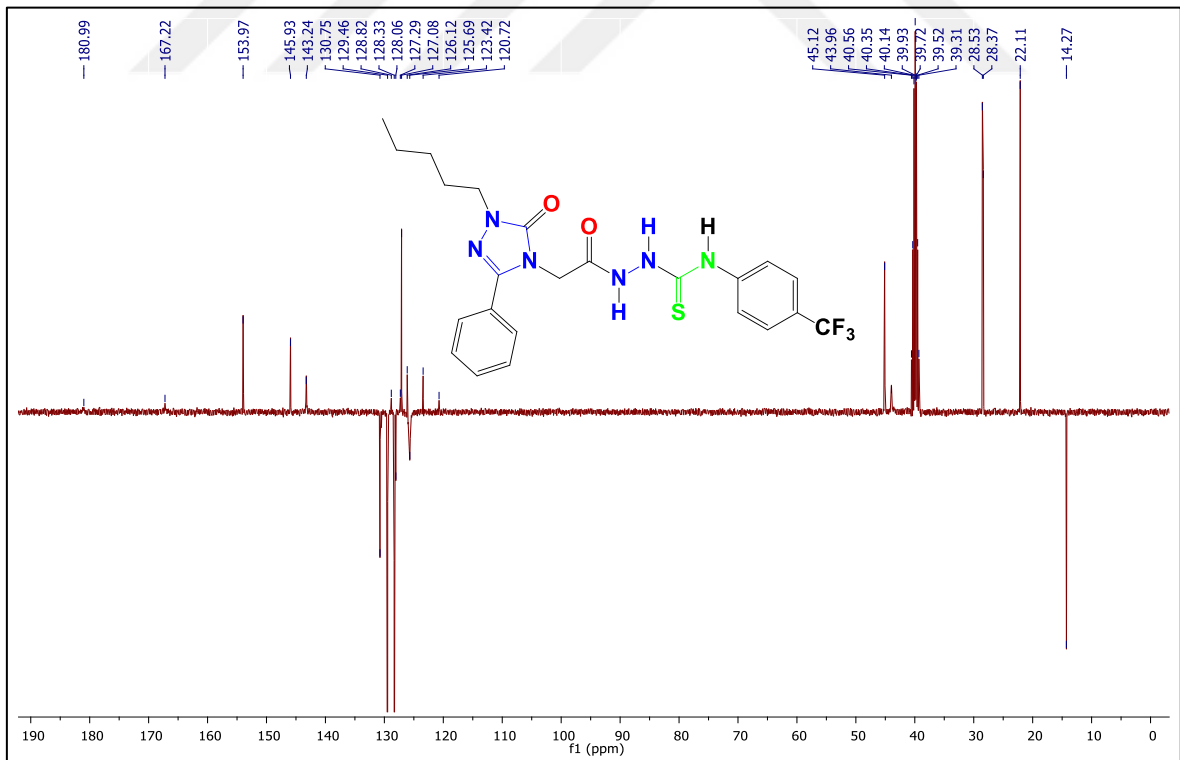


Ek Şekil 137. 48n Bileşiğinin Kütle Spektrogramı

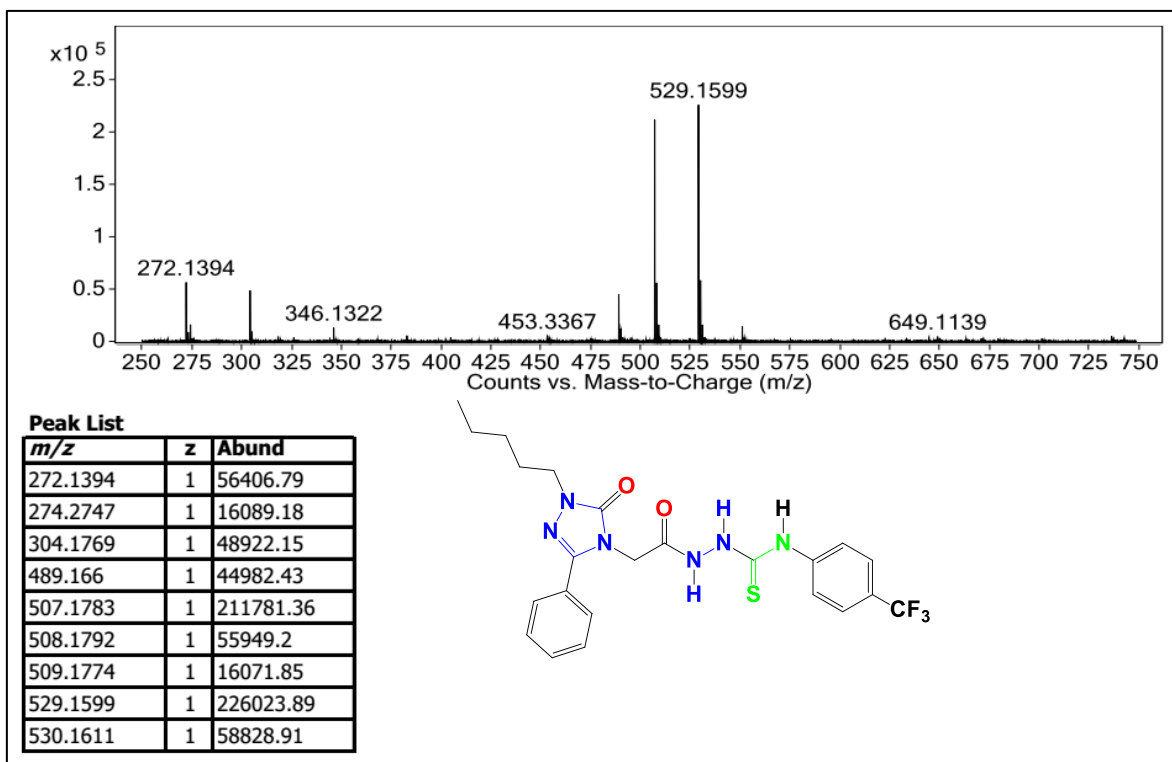
Ek Şekil 138. 48o Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹) Spektrogramı



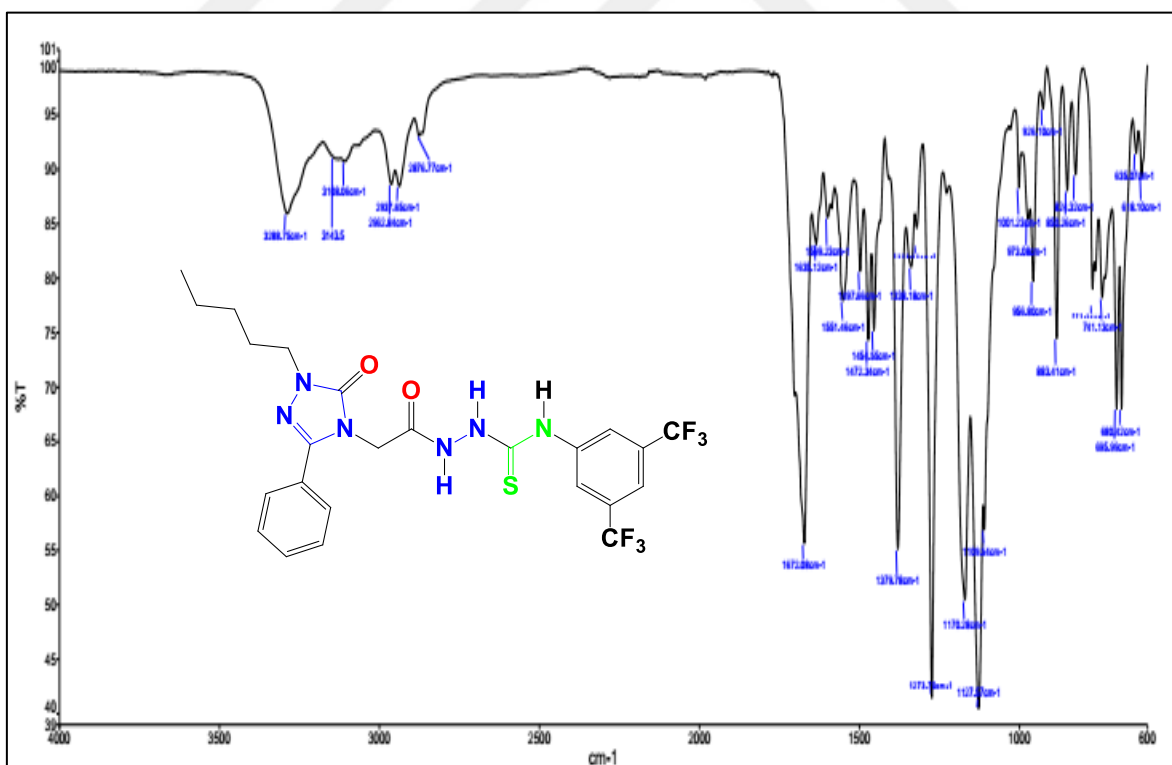
Ek Şekil 139. 48o Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

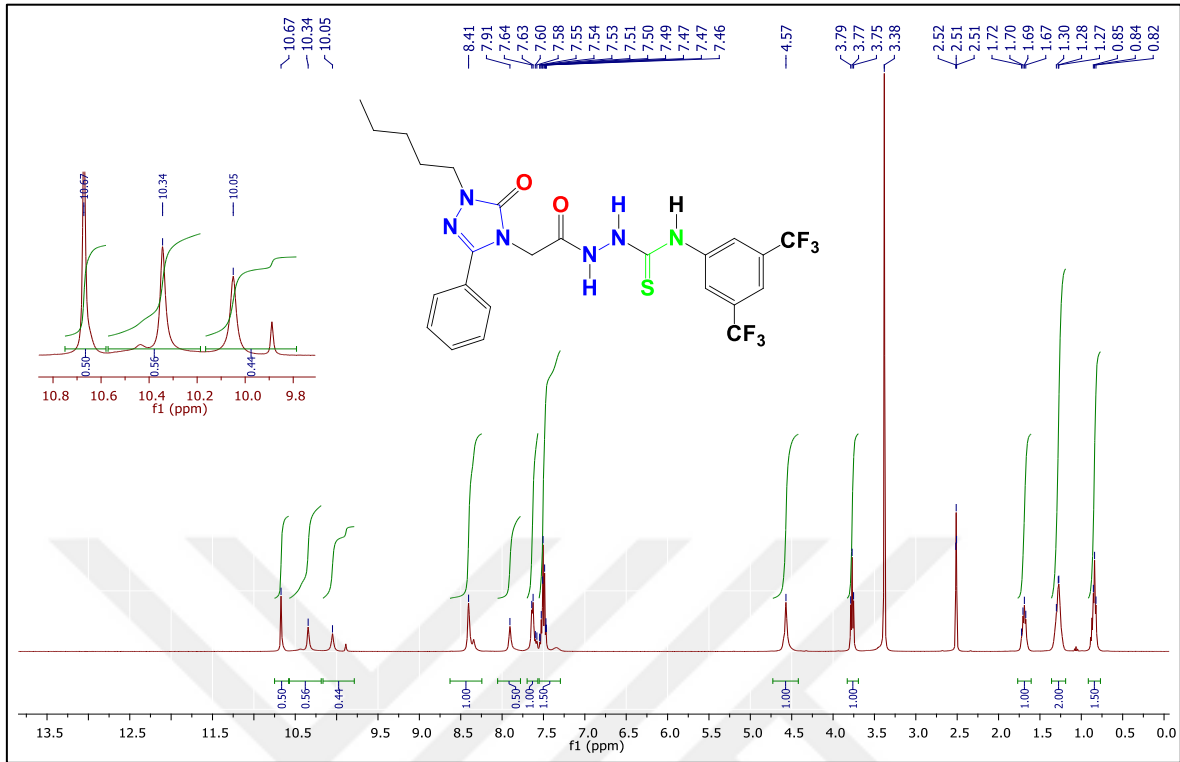


Ek Şekil 140. 48o Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

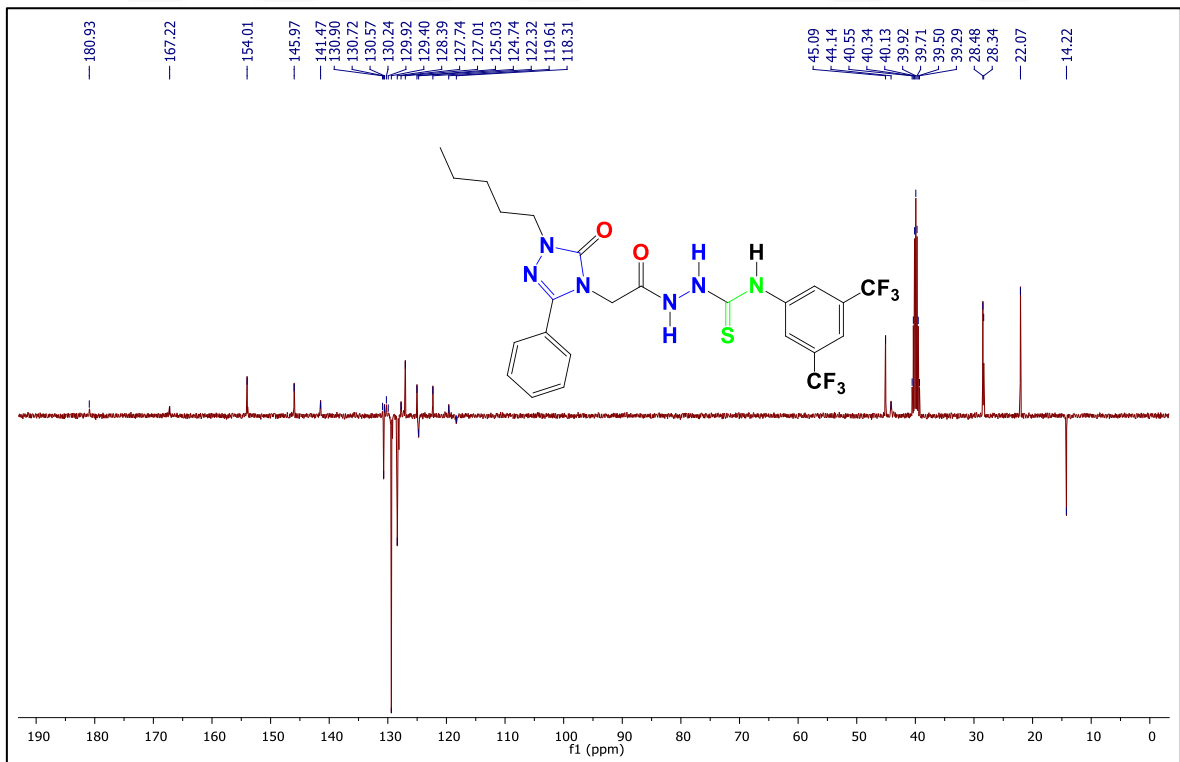


Ek Şekil 141. 48o Bileşiğinin Kütle Spektrumu

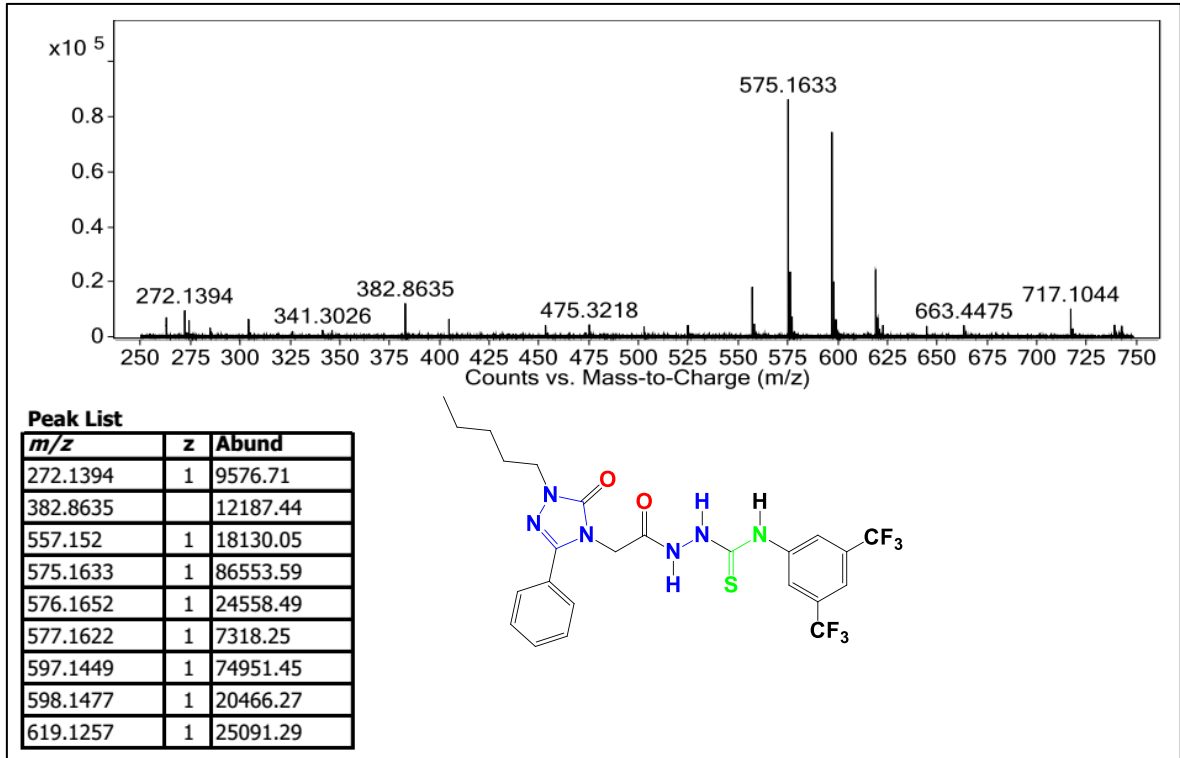
Ek Şekil 142. 48p Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



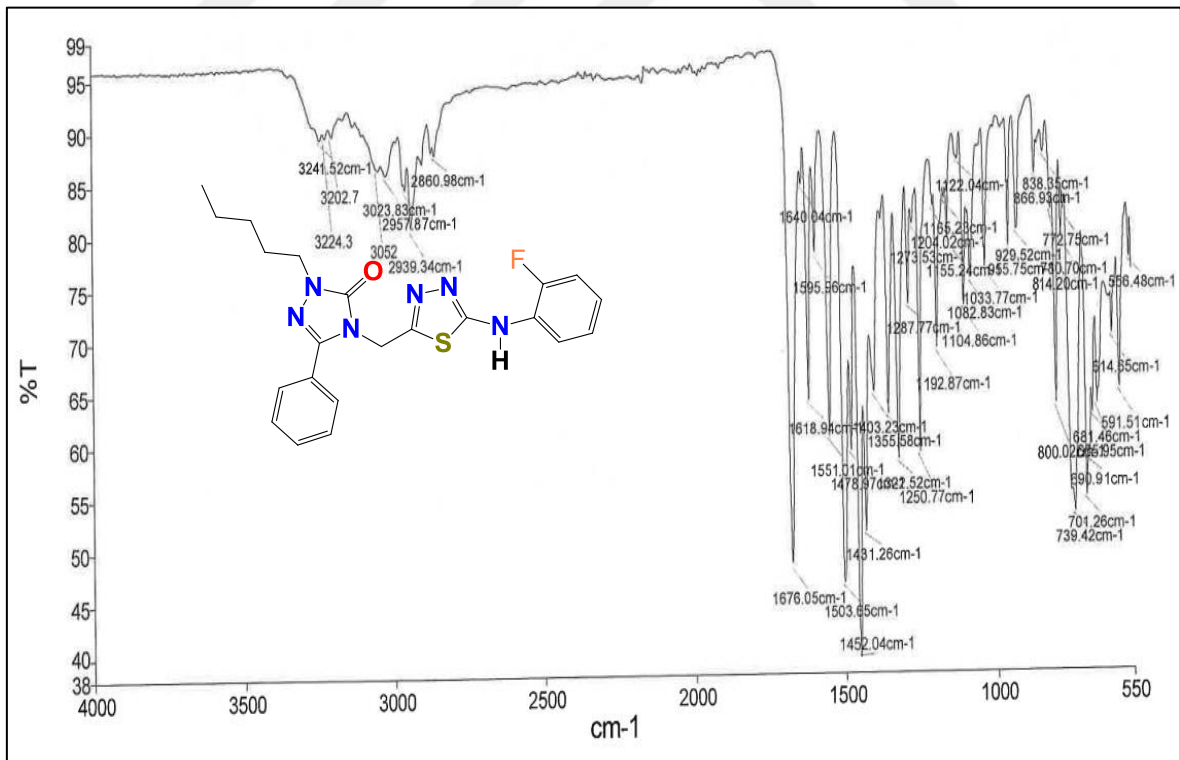
Ek Şekil 143. 48p Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

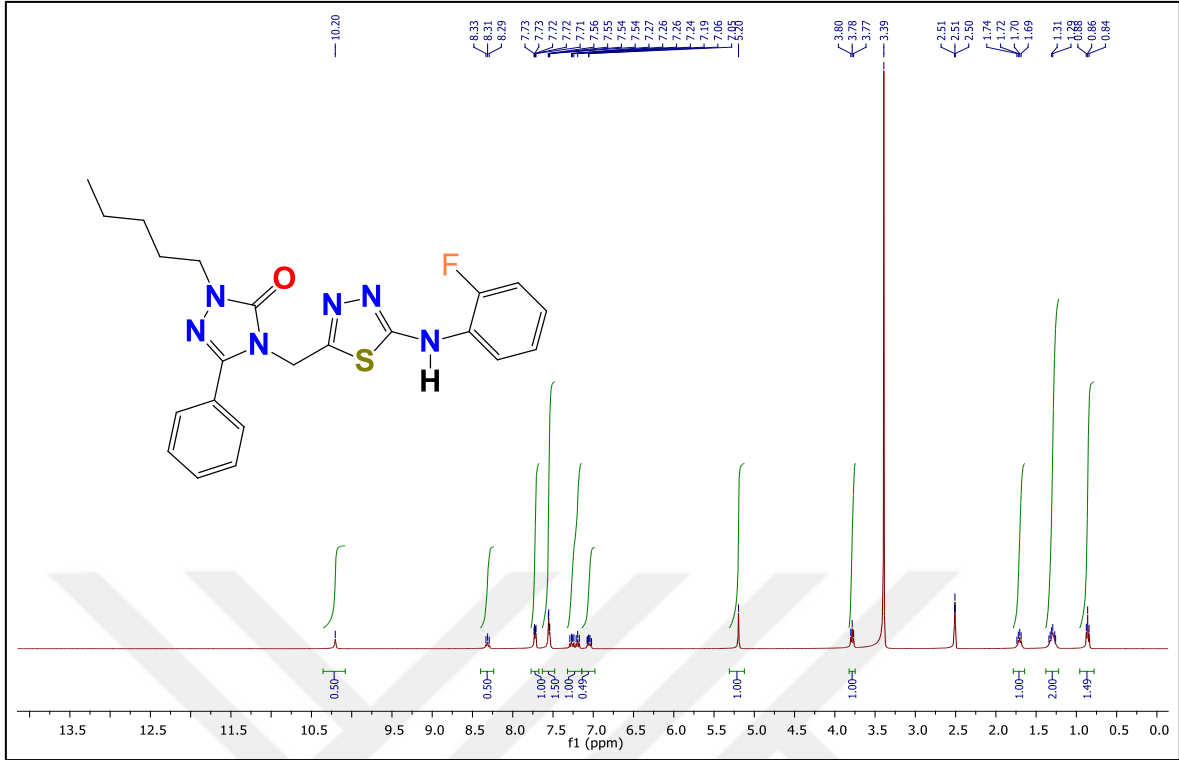


Ek Şekil 144. 48p Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

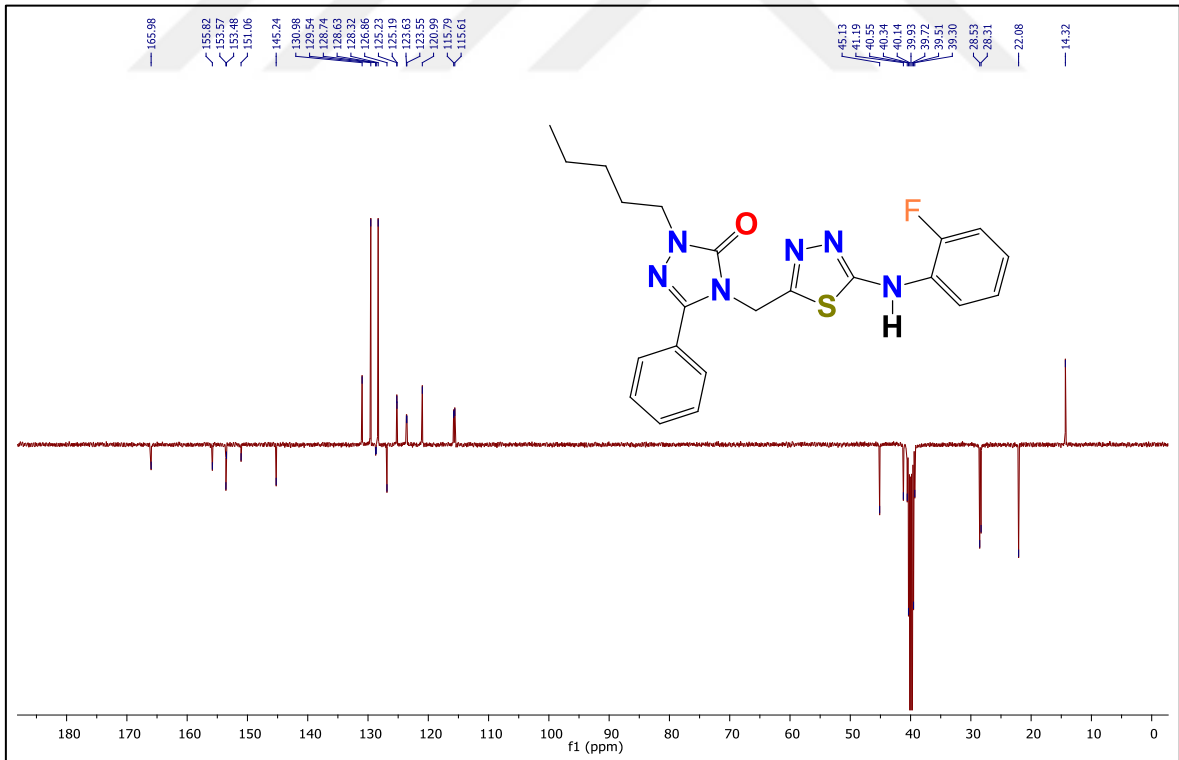


Ek Şekil 145. 48p Bileşiğinin Kütle Spektrumu

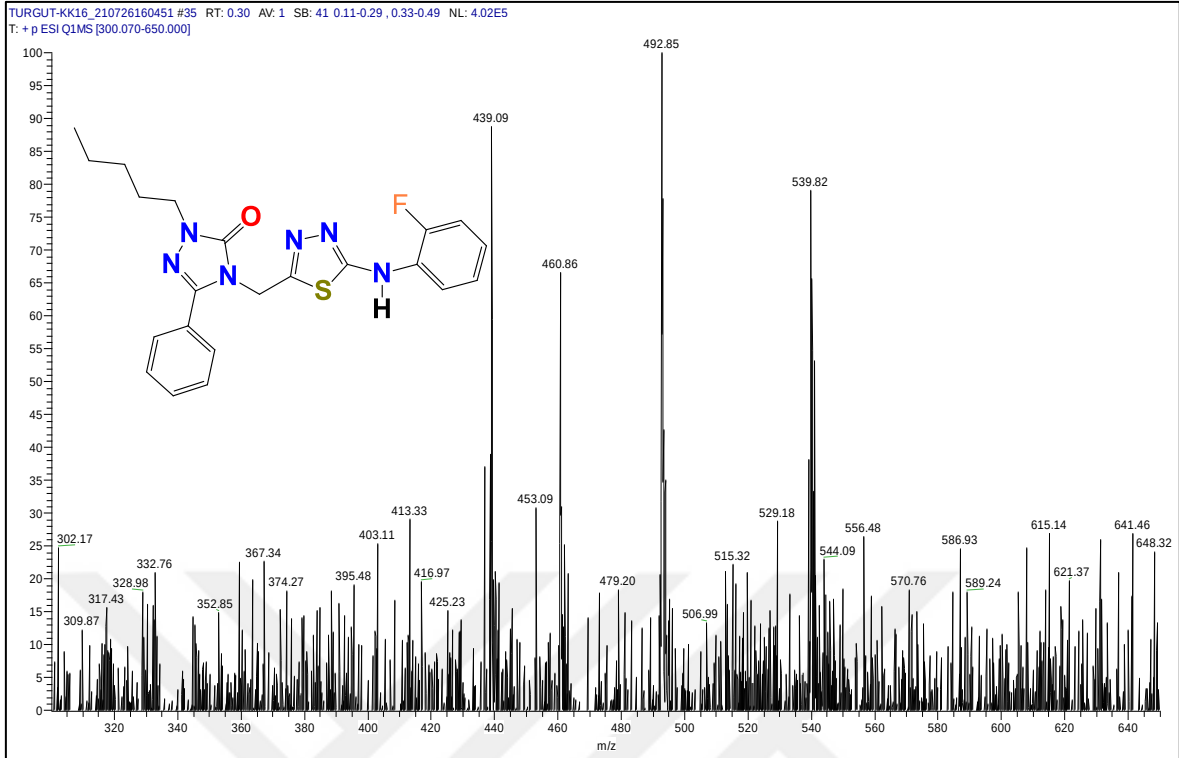
Ek Şekil 146. 113a Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



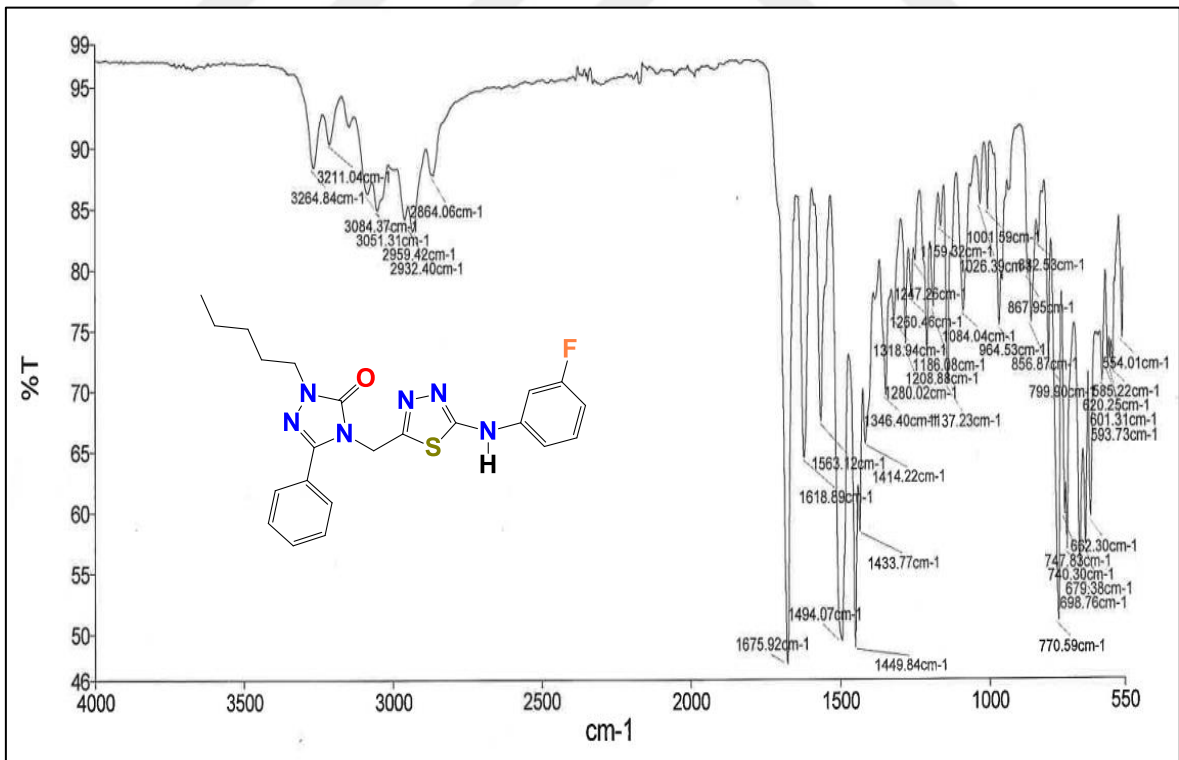
Ek Şekil 147. 113a Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

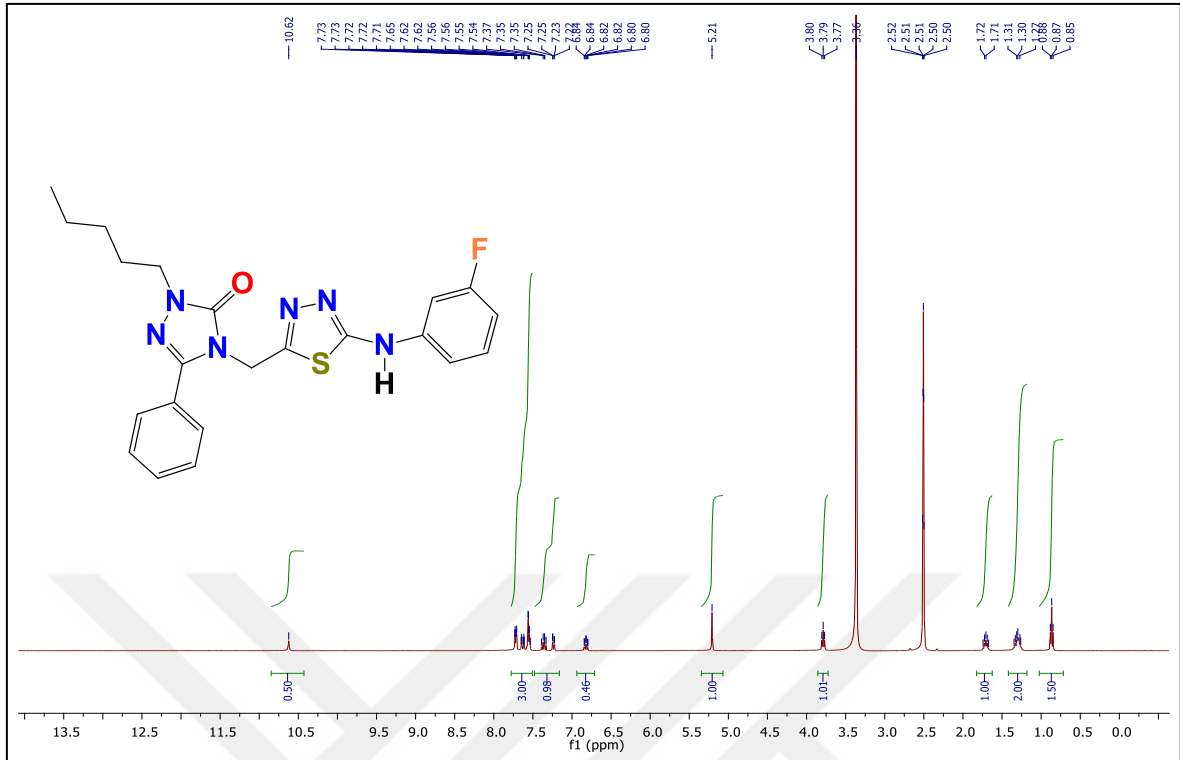


Ek Şekil 148. 113a Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

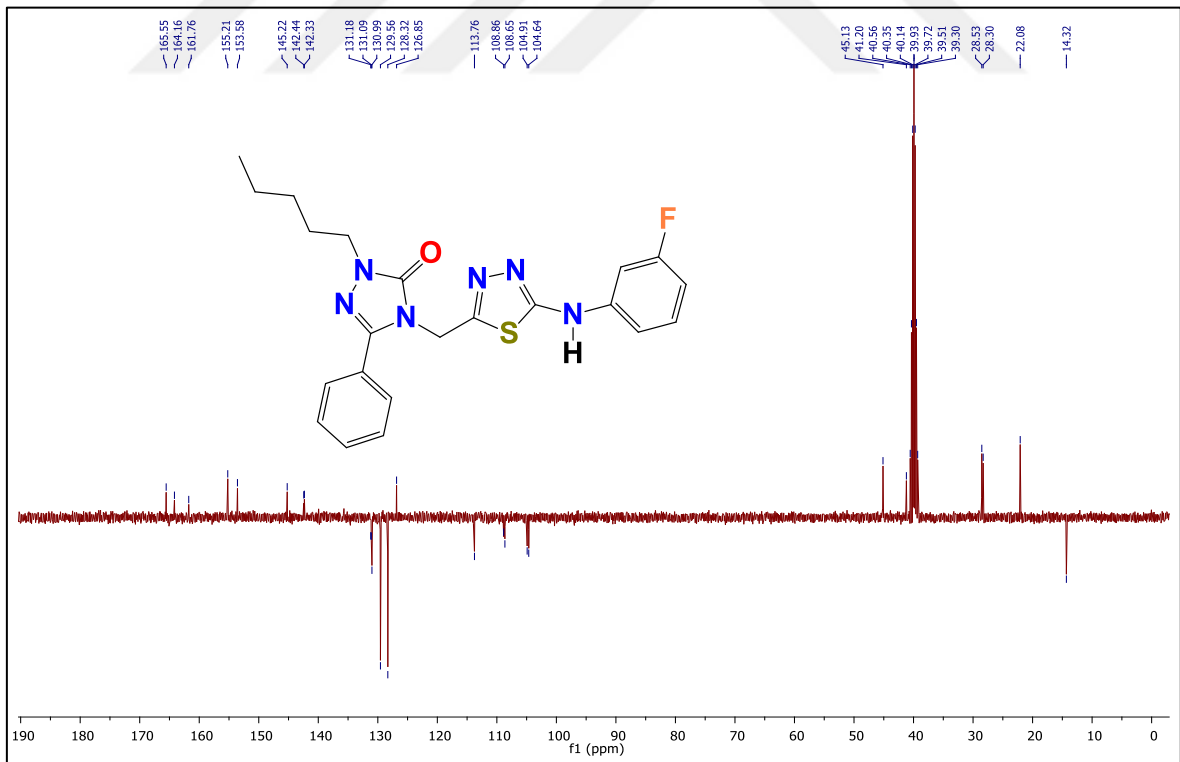


Ek Şekil 149. 113a Bileşiğinin Kütle Spektrumu

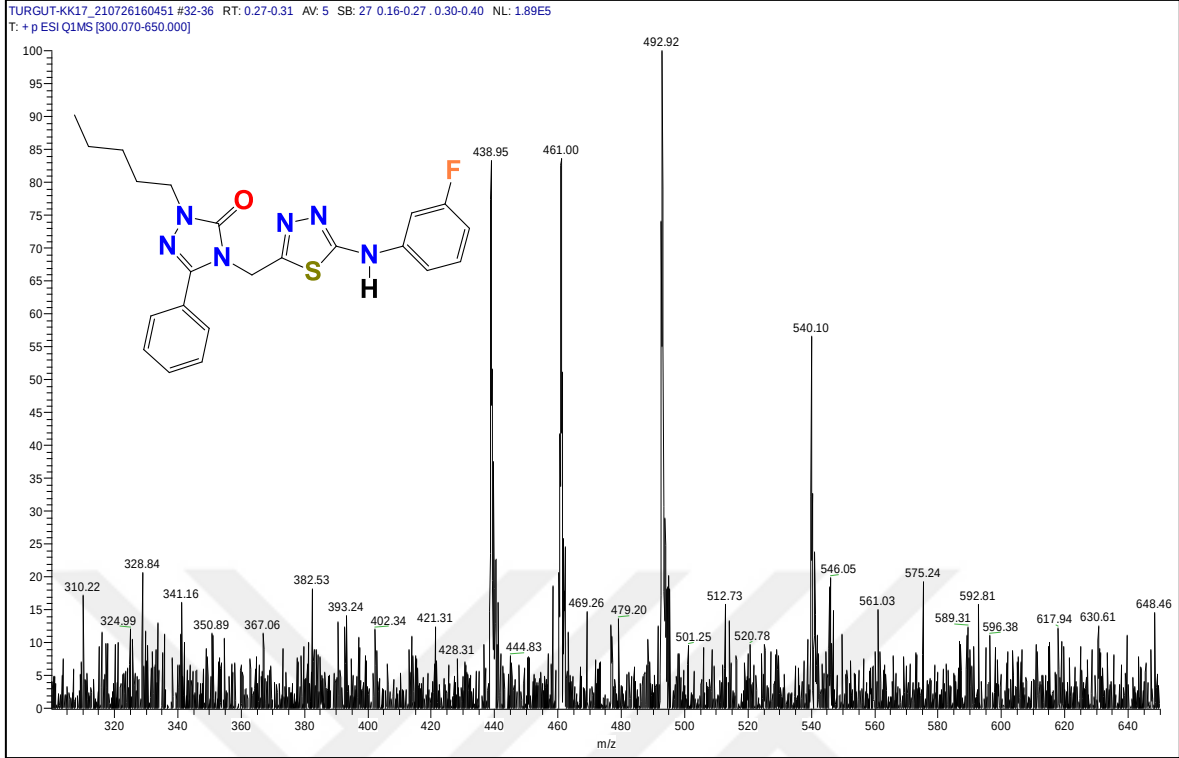
Ek Şekil 150. 113b Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



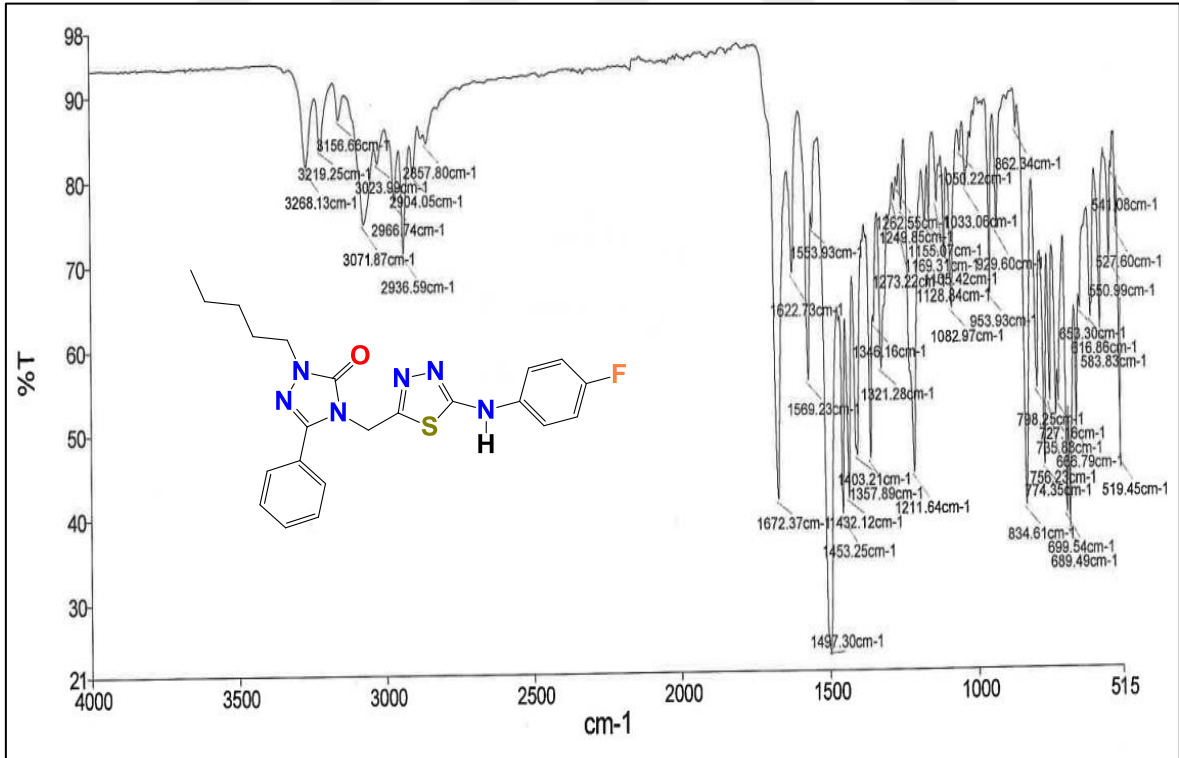
Ek Şekil 151. 113b Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

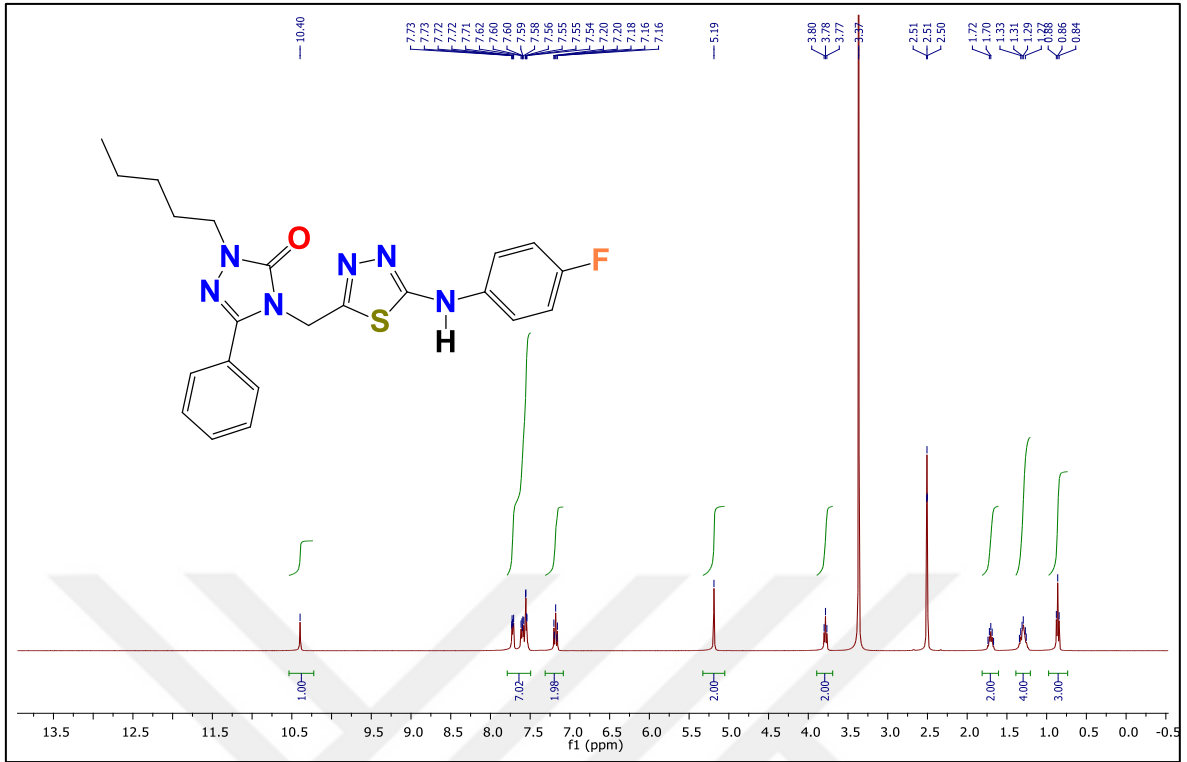


Ek Şekil 152. 113b Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

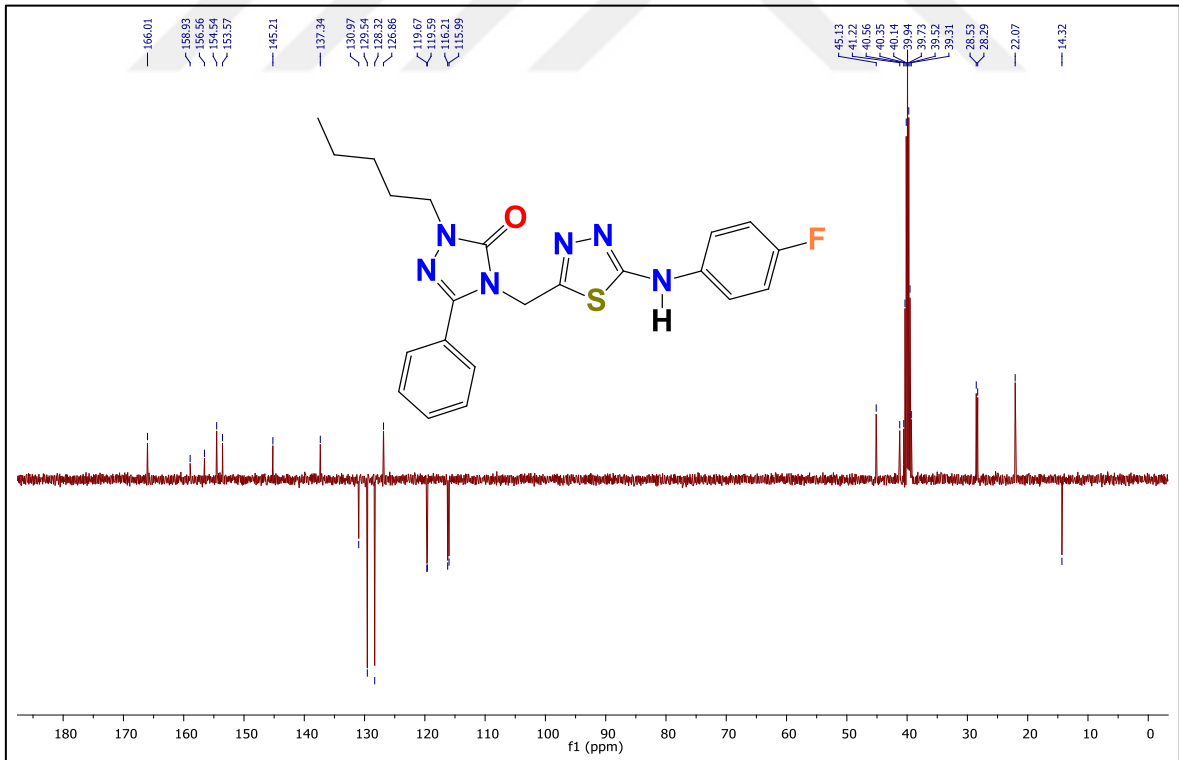


Ek Şekil 153. 113b Bileşiğinin Kütle Spektromu

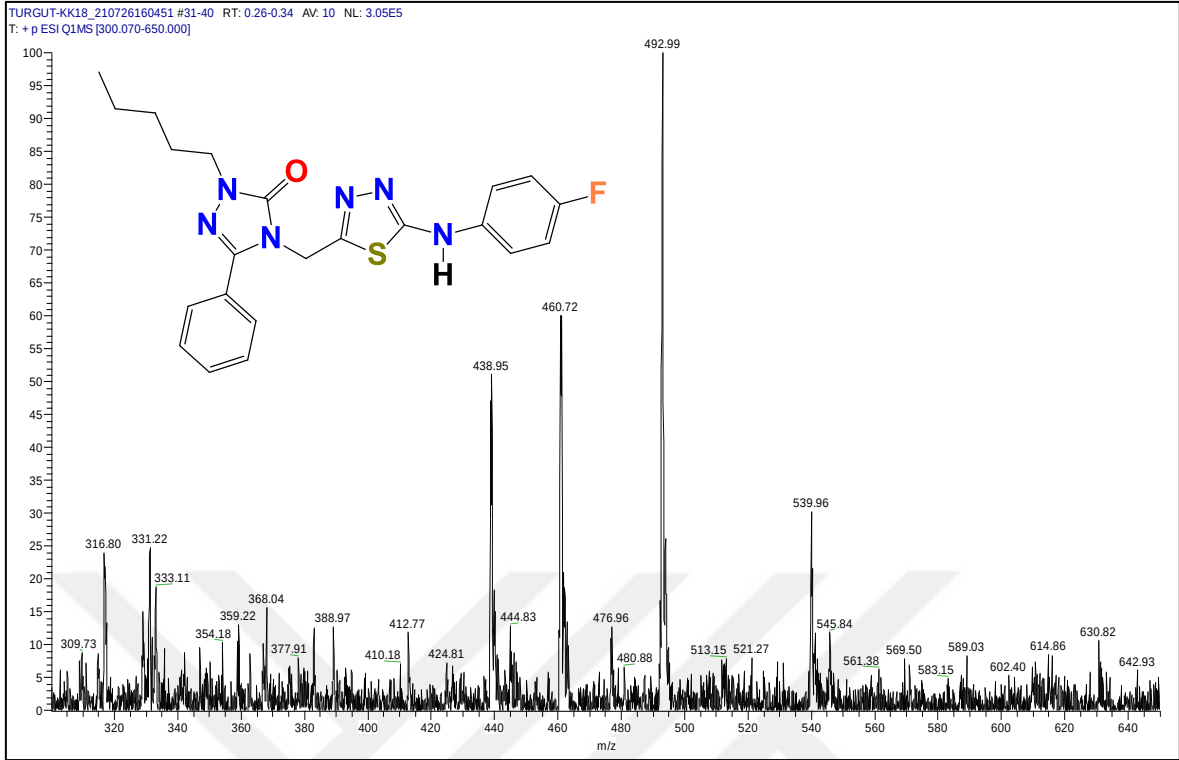
Ek Şekil 154. 113c Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektromu



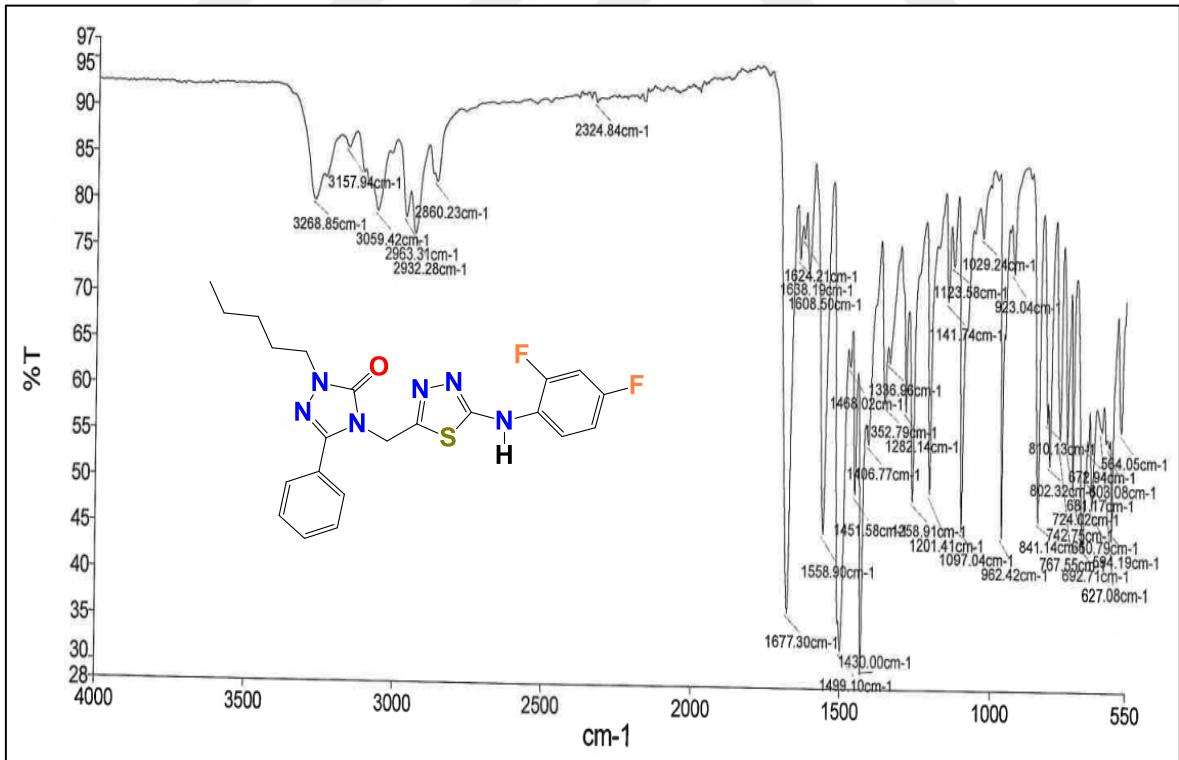
Ek Şekil 155. 113c Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

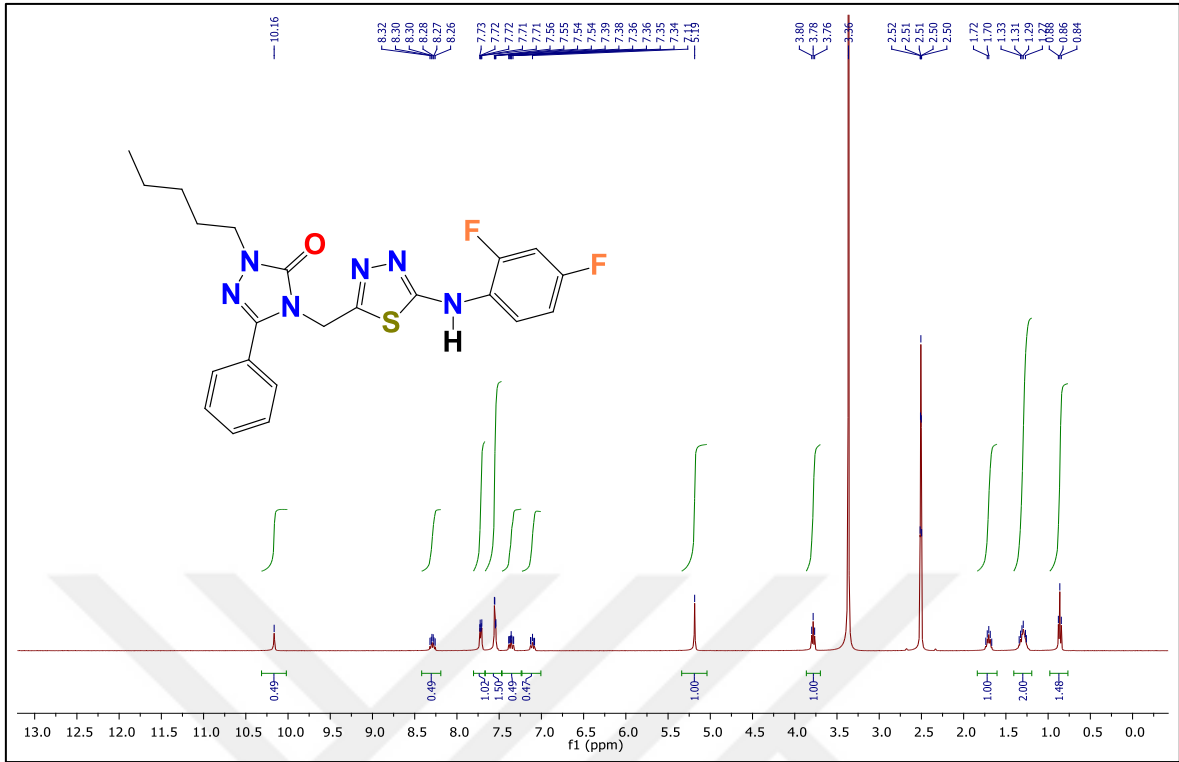


Ek Şekil 156. 113c Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

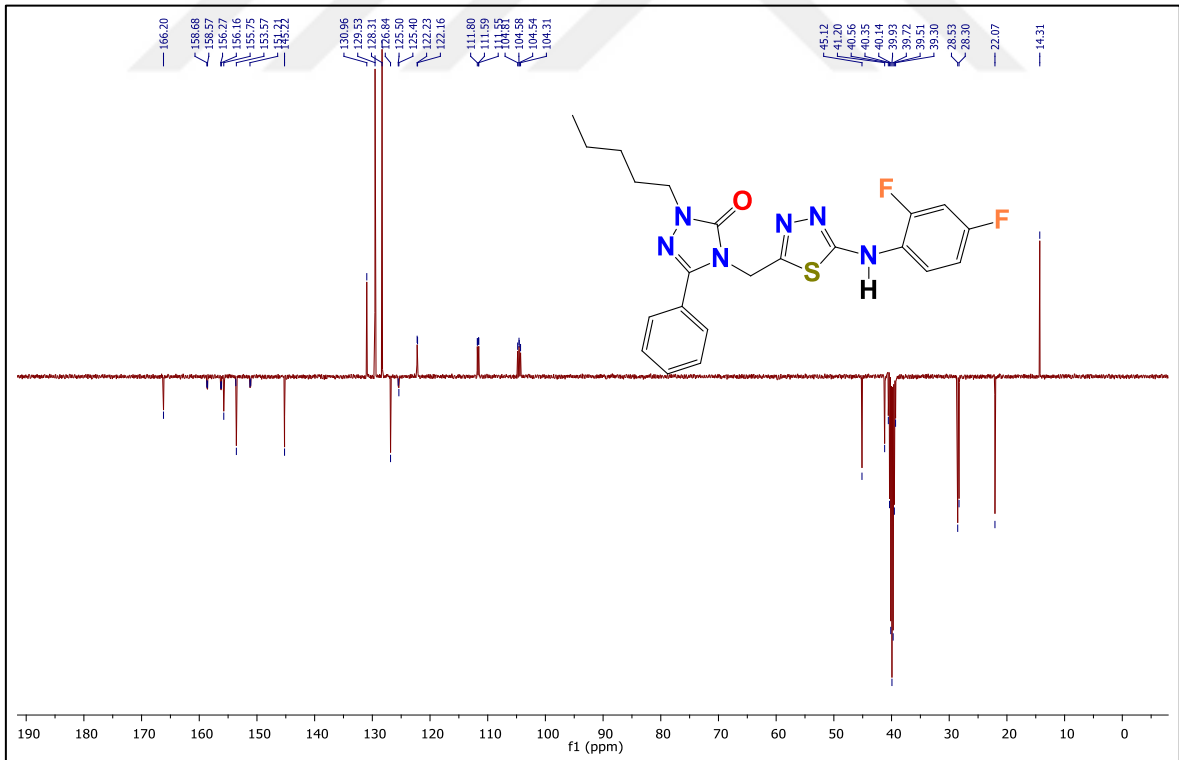


Ek Şekil 157. 113c Bileşiğinin Kütle Spektrumu

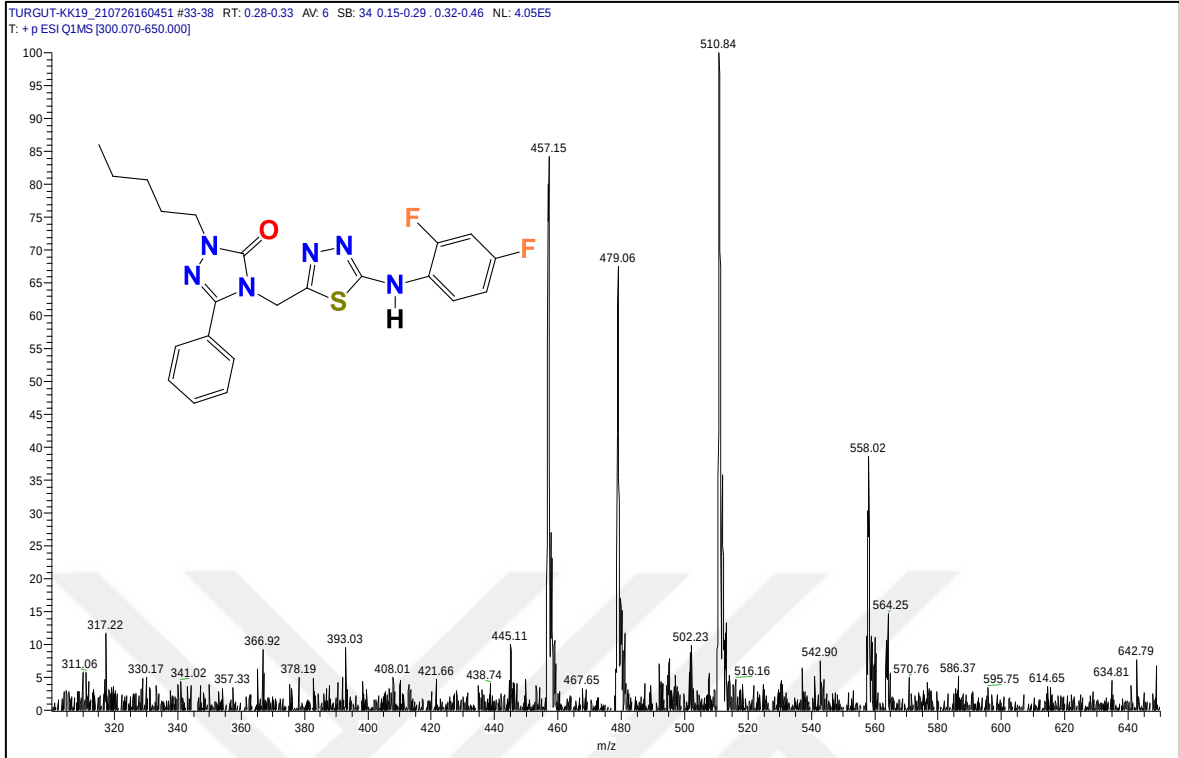
Ek Şekil 158. 113d Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹) Spektrumu



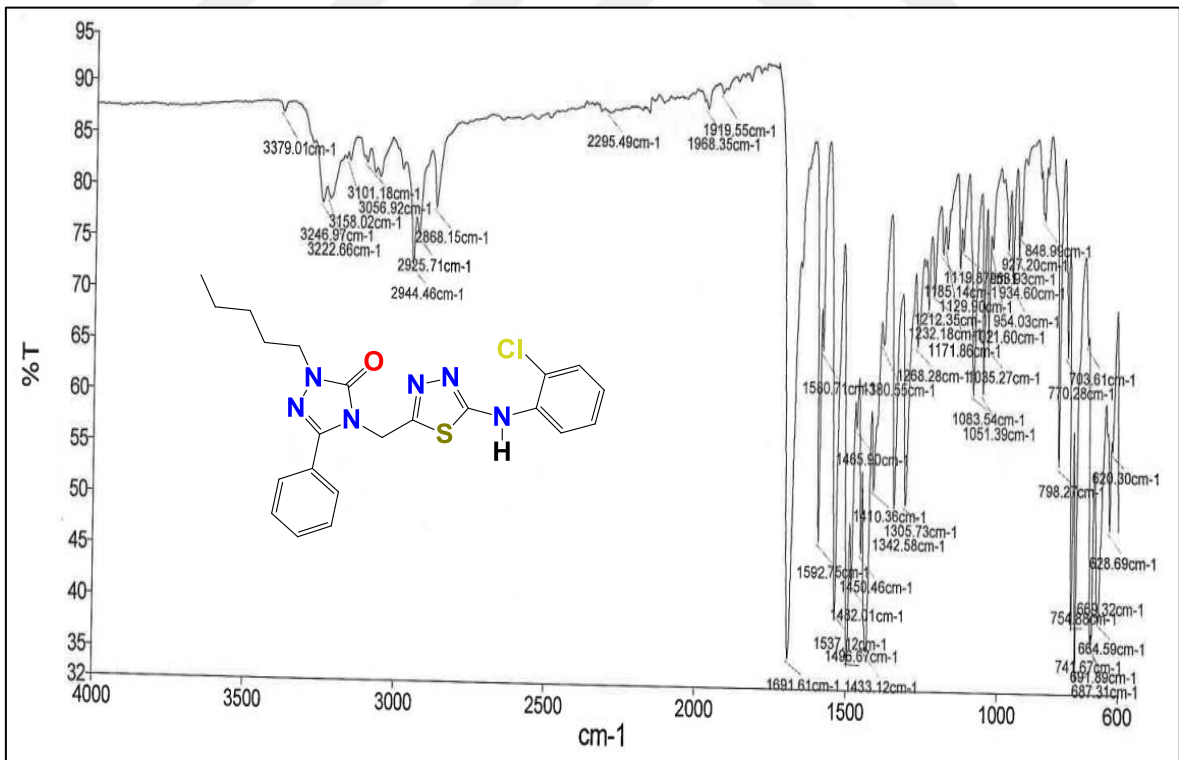
Ek Şekil 159. 113d Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu



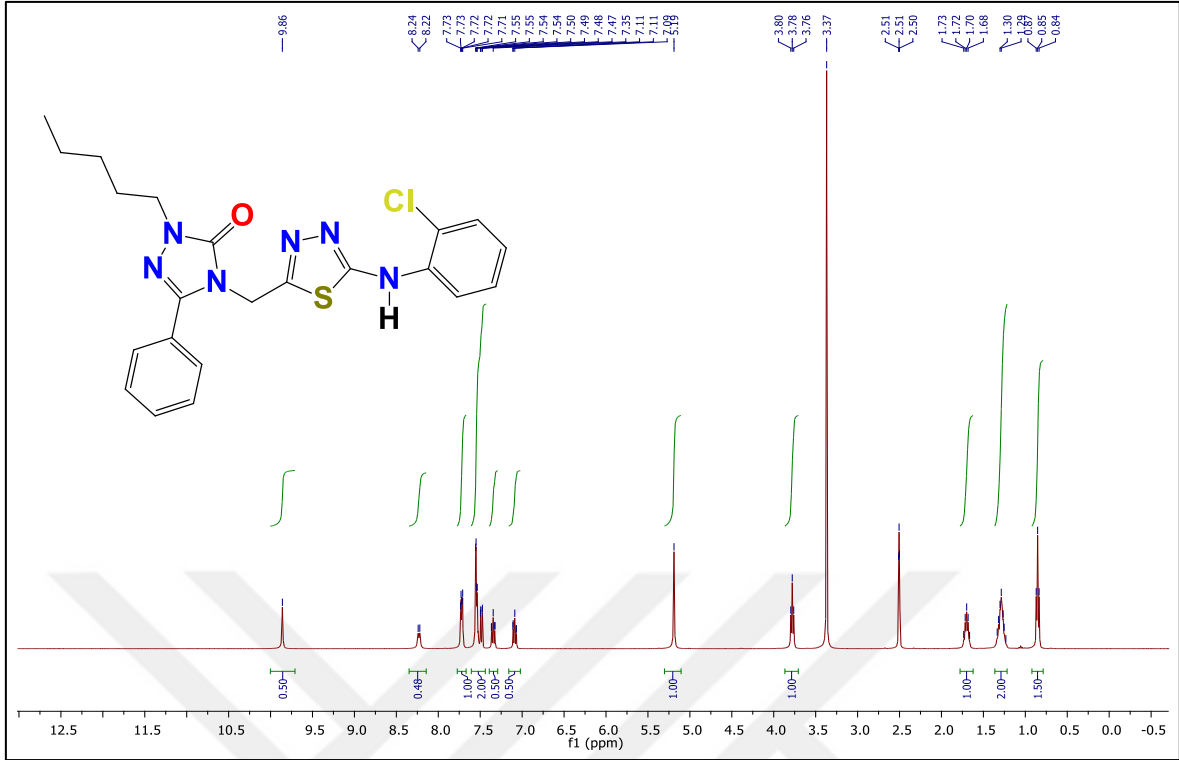
Ek Şekil 160. 113d Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu



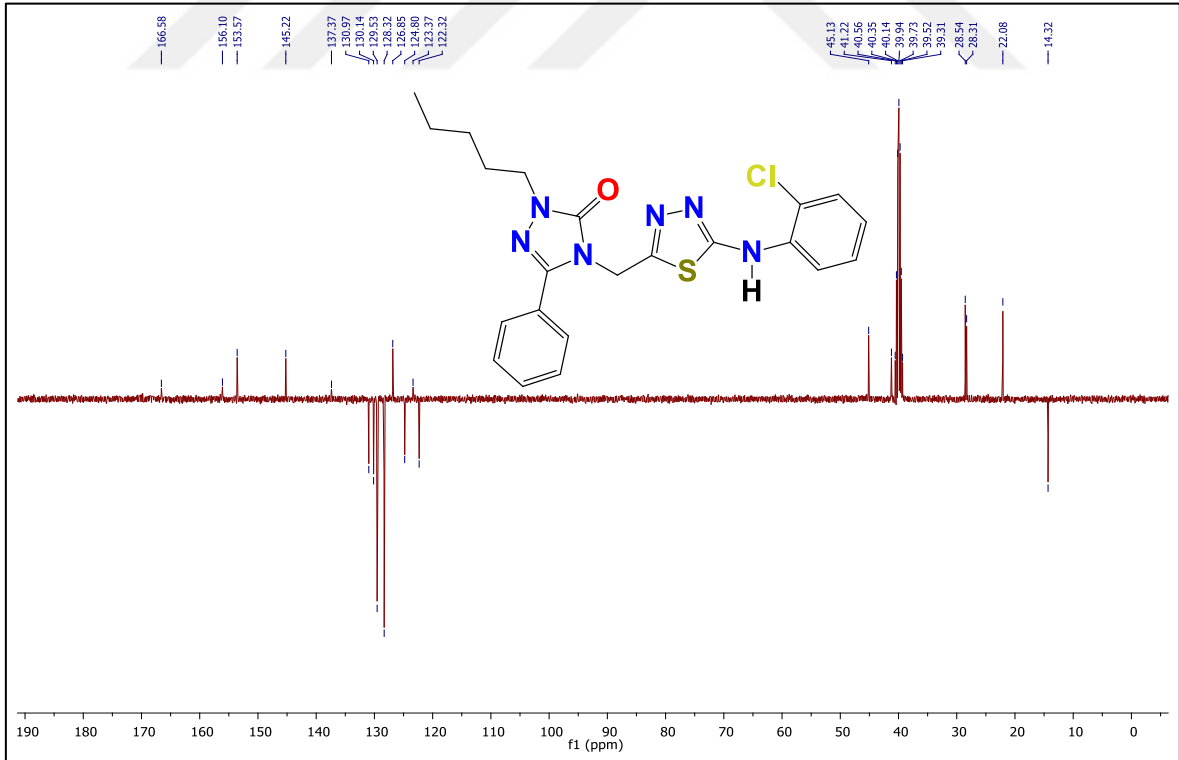
Ek Şekil 161. 113d Bileşiğinin Kütle Spektrumu



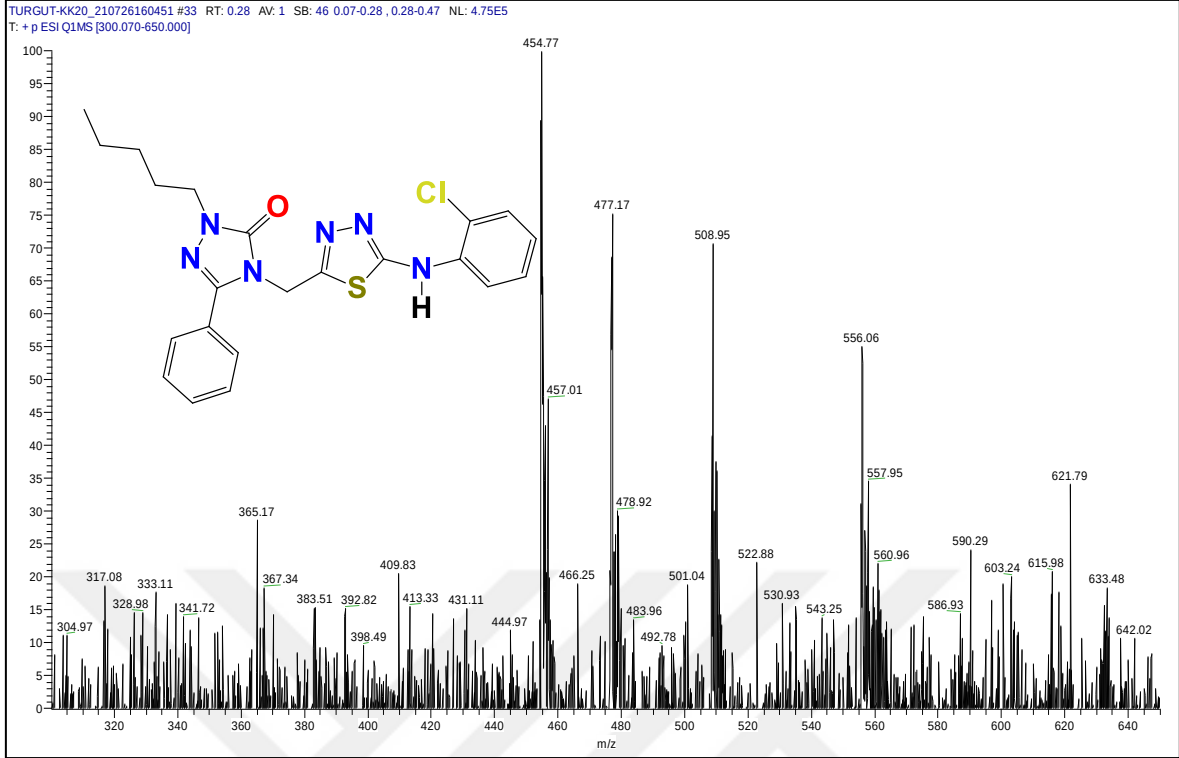
Ek Şekil 162. 113e Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



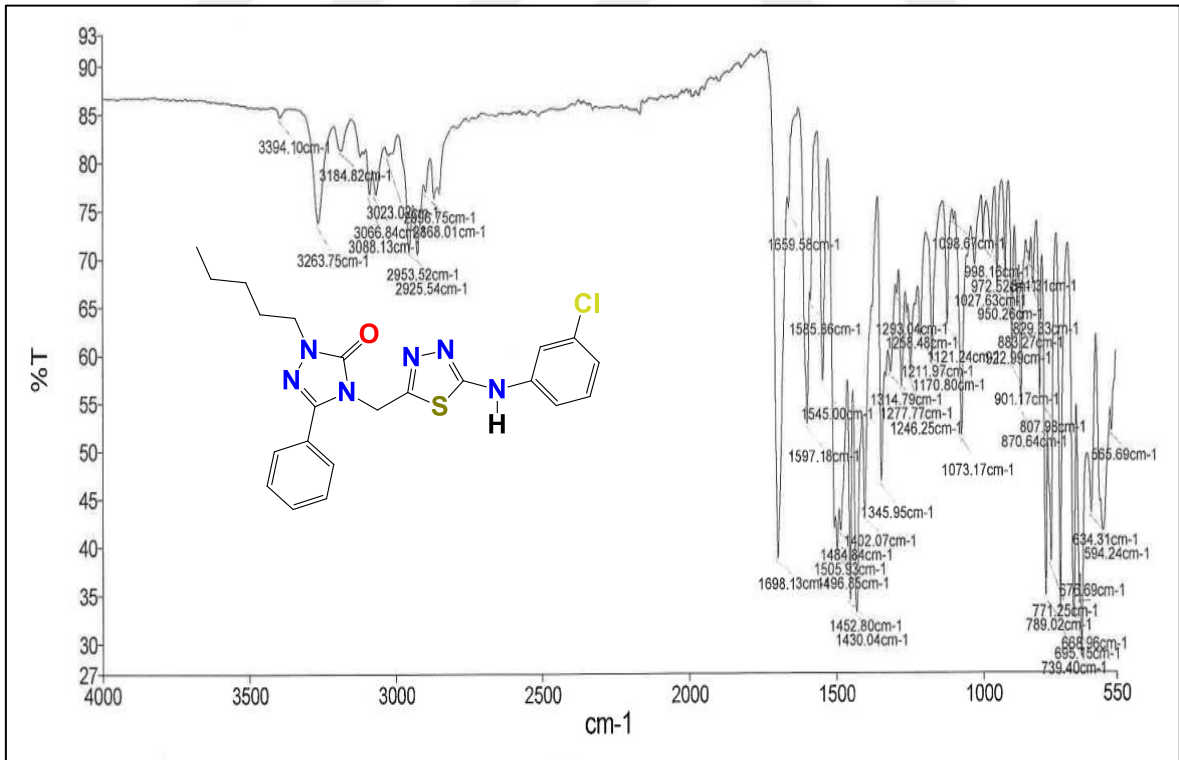
Ek Şekil 163. 113e Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

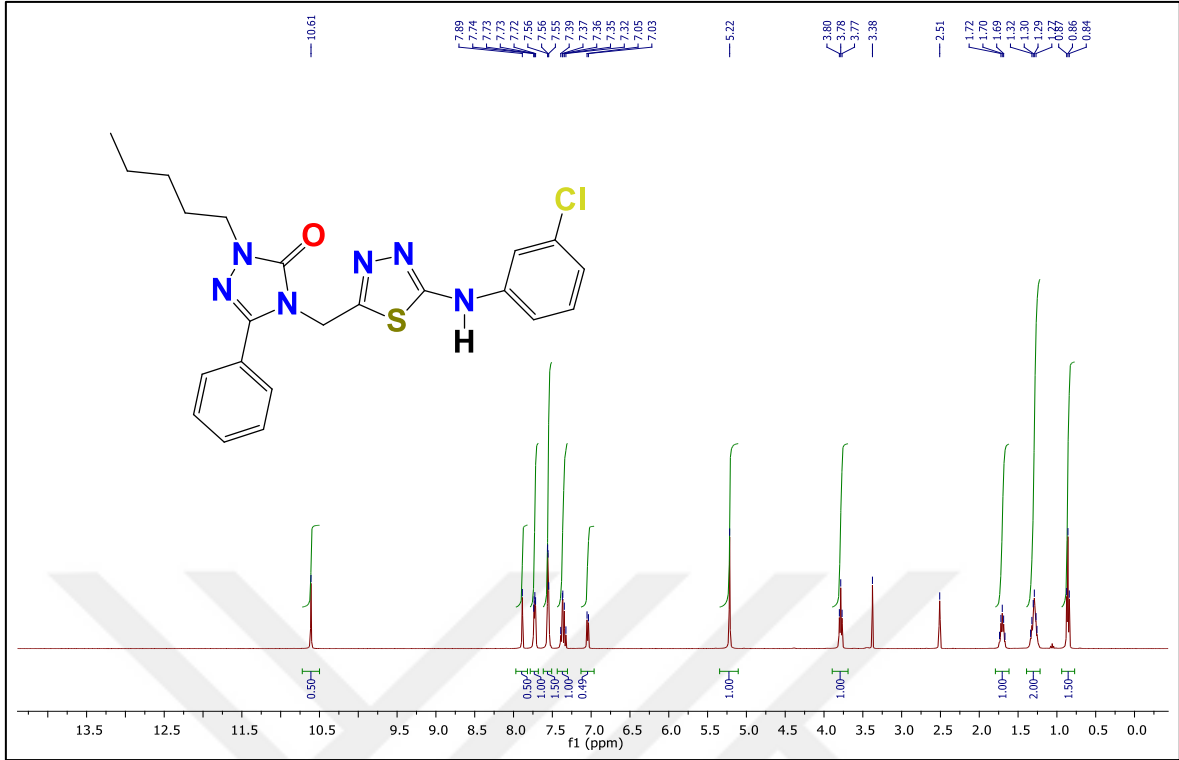


Ek Şekil 164. 113e Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

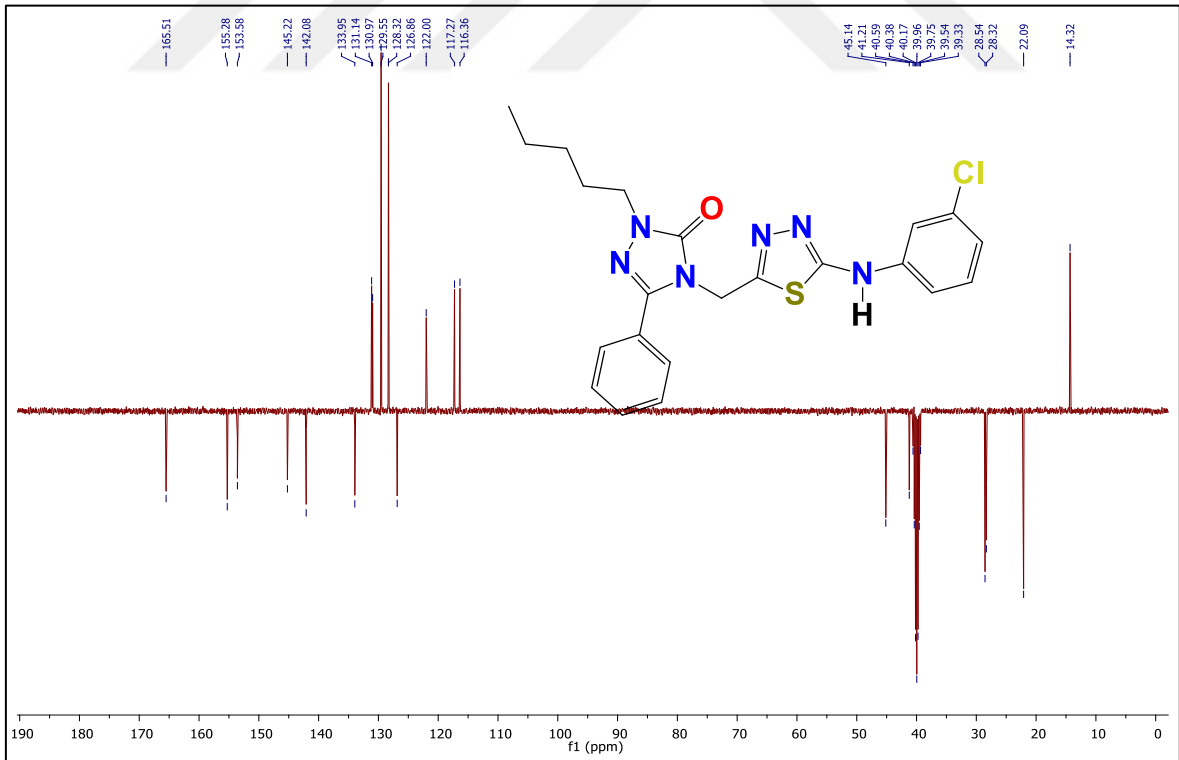


Ek Şekil 165. 113e Bileşiğinin Kütle Spektrumu

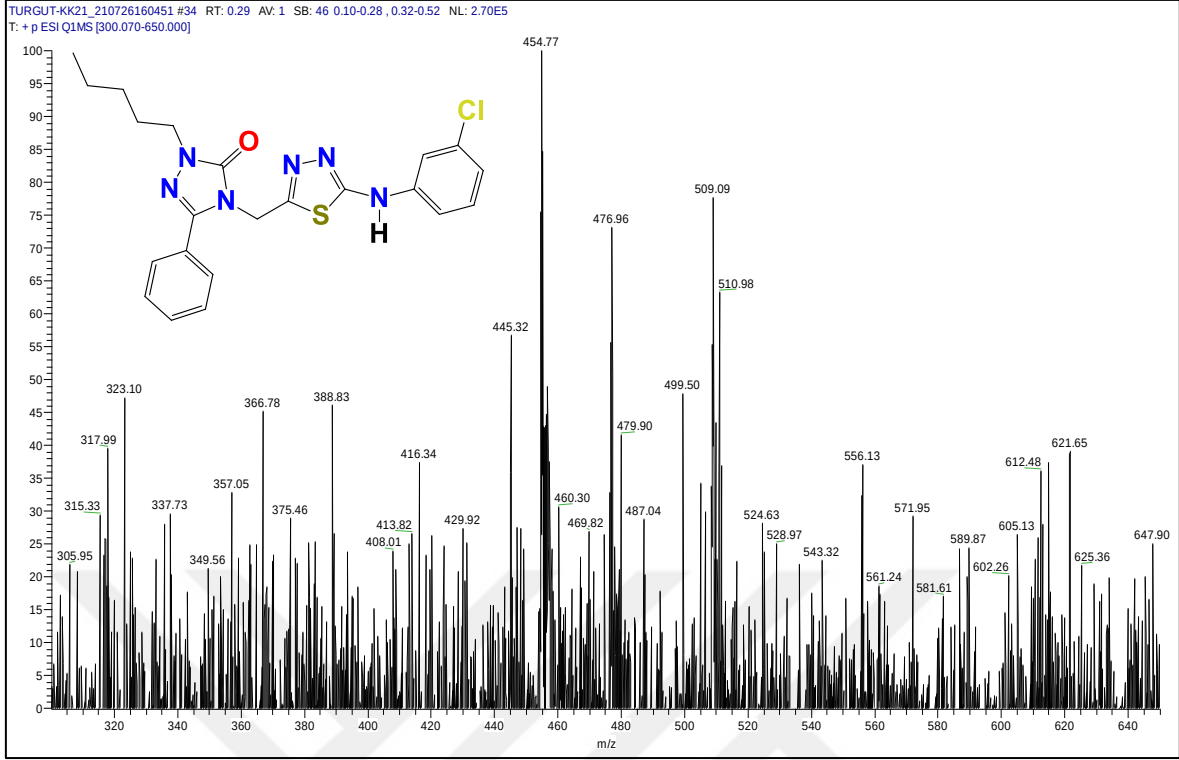
Ek Şekil 166. 113f Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹) Spektrumu



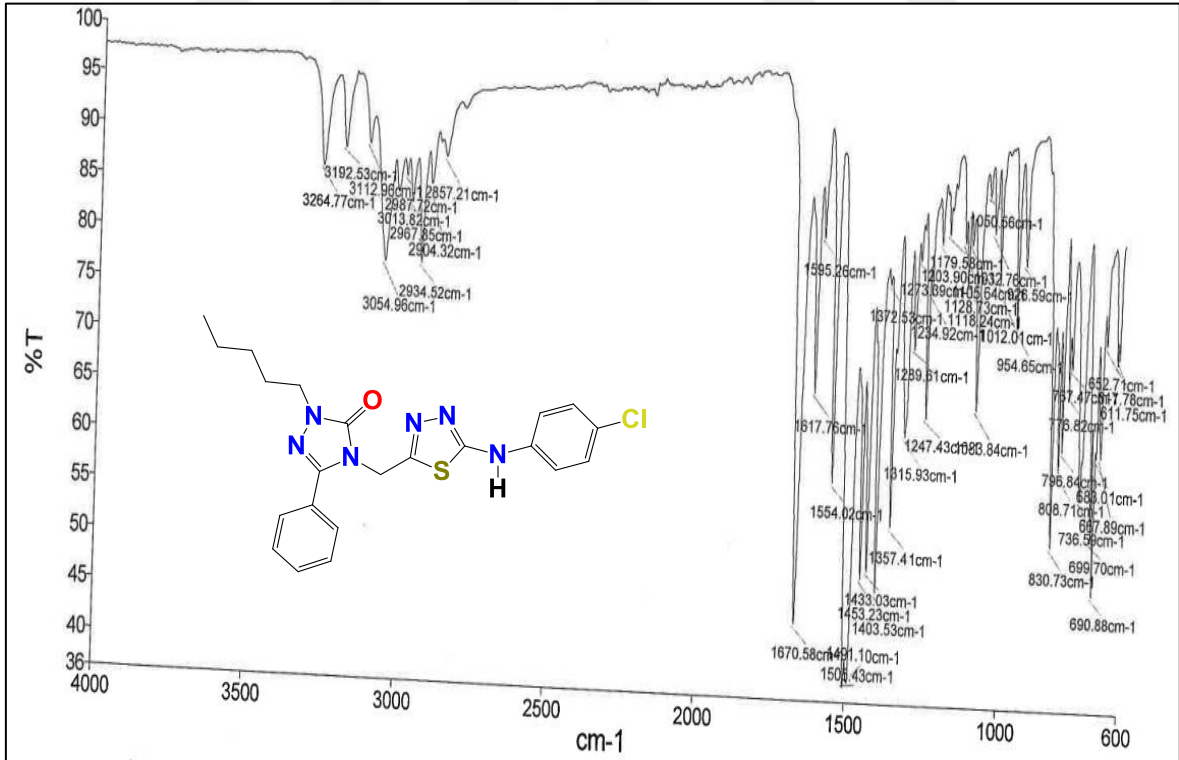
Ek Şekil 167. 113f Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

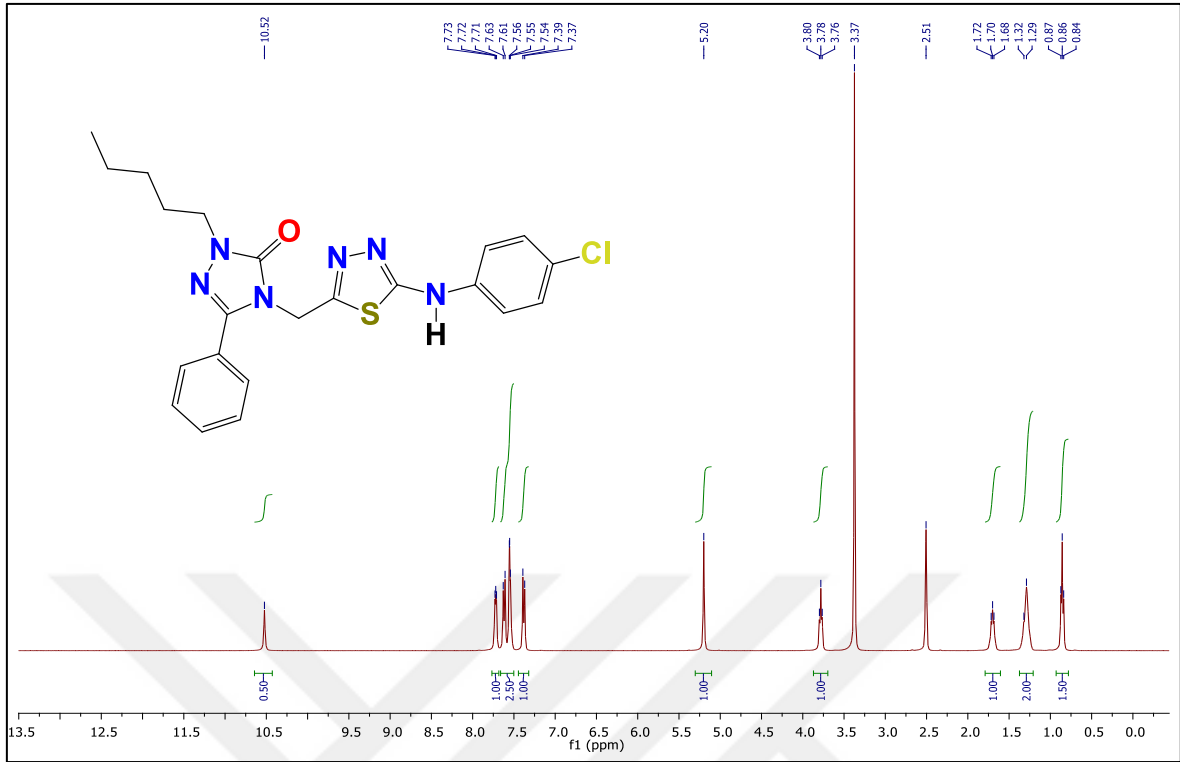


Ek Şekil 168. 113f Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

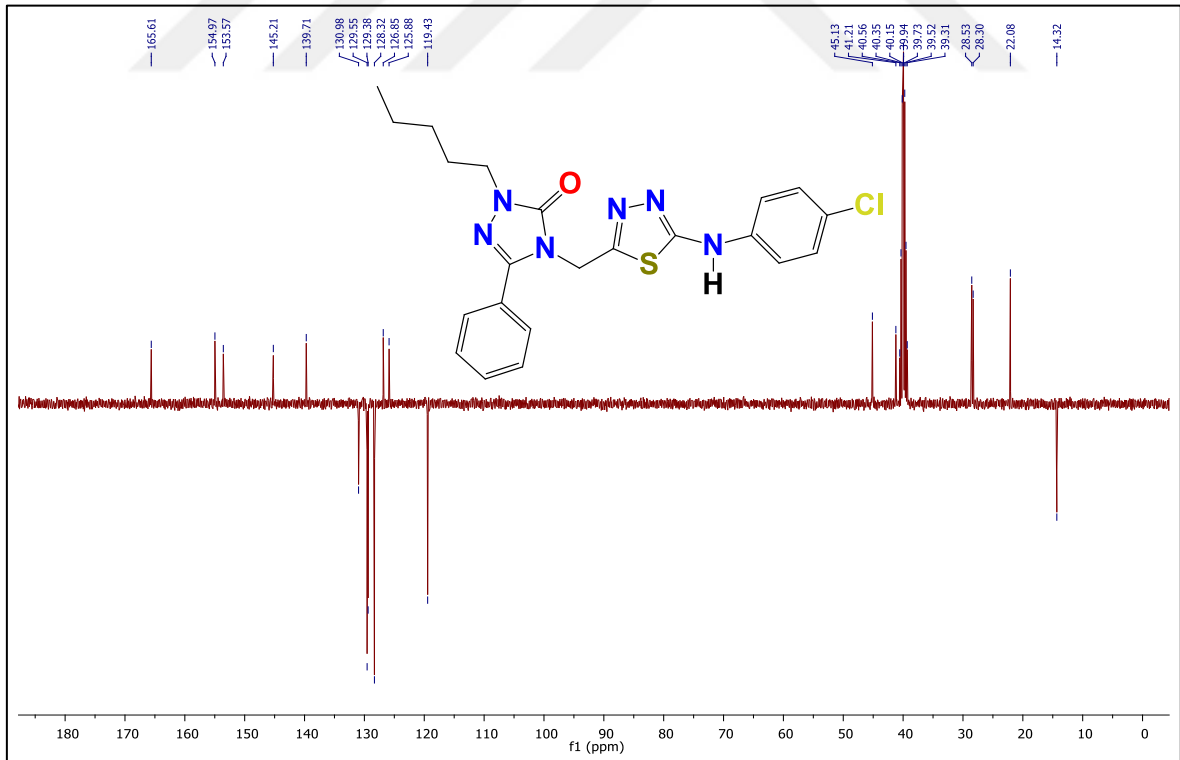


Ek Şekil 169. 113f Bileşiğinin Kütle Spektrumu

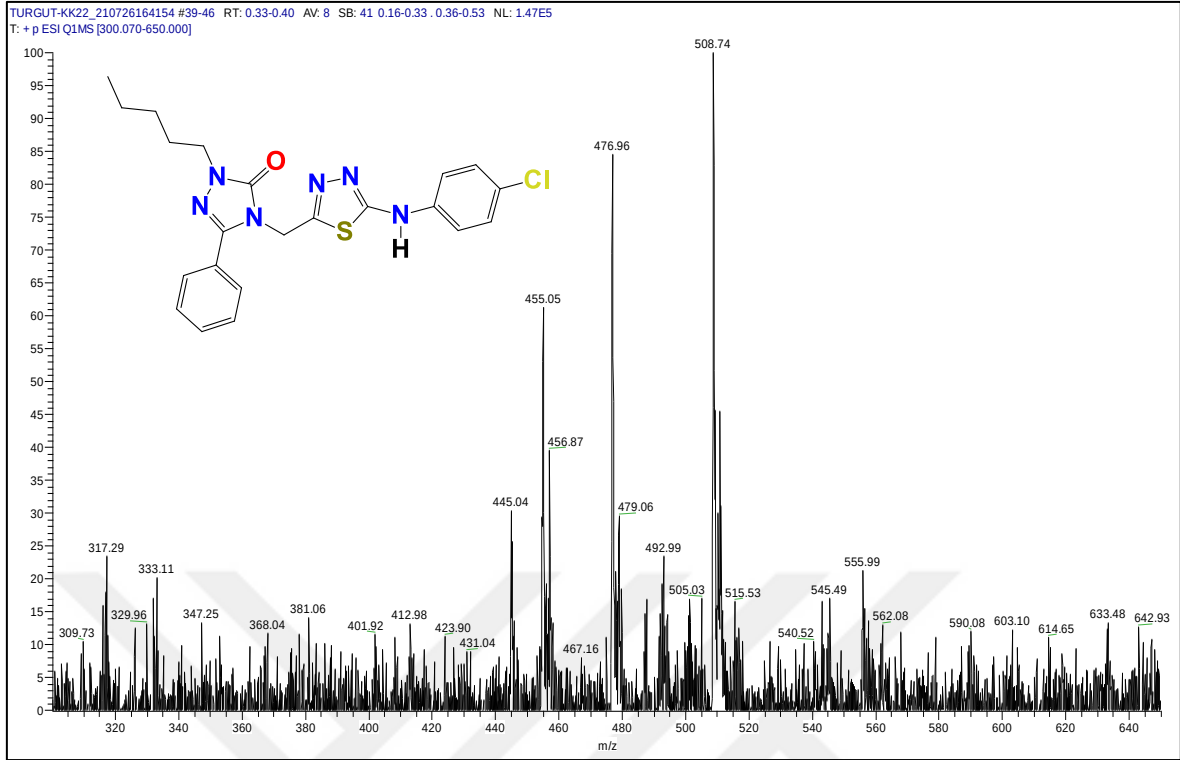
Ek Şekil 170. 113g Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹) Spektrumu



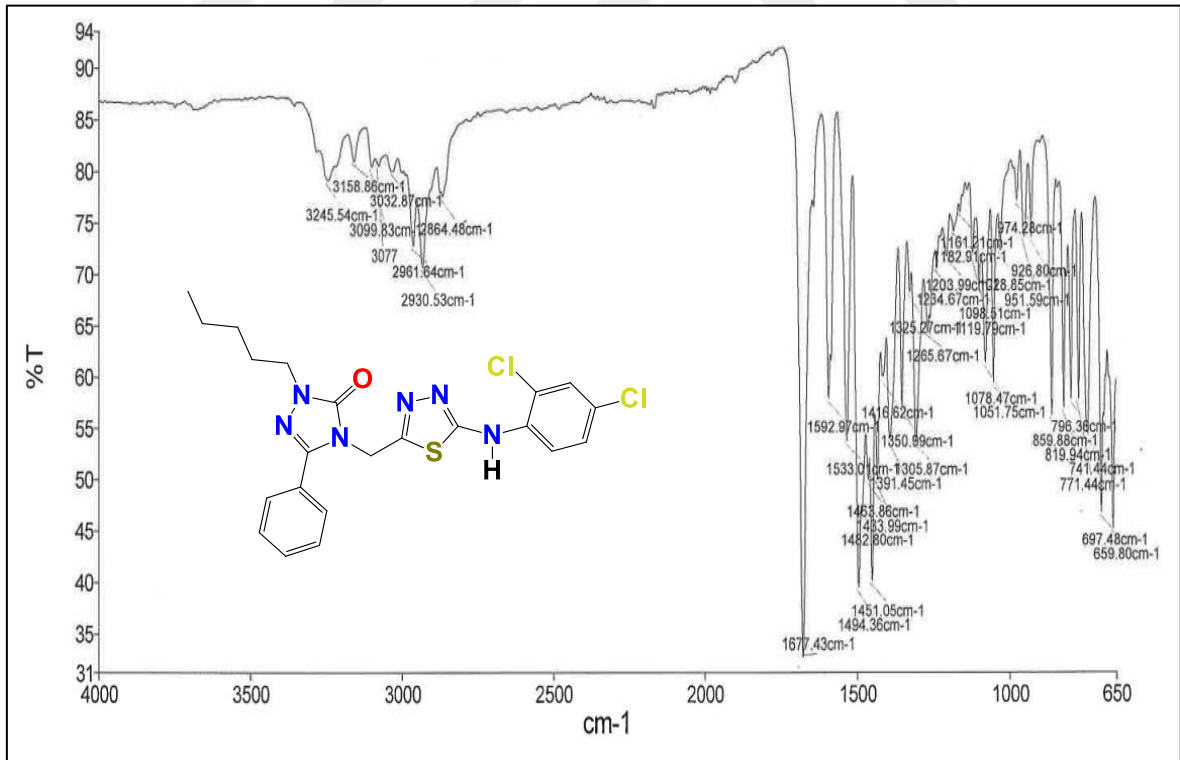
Ek Şekil 171. 113f Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

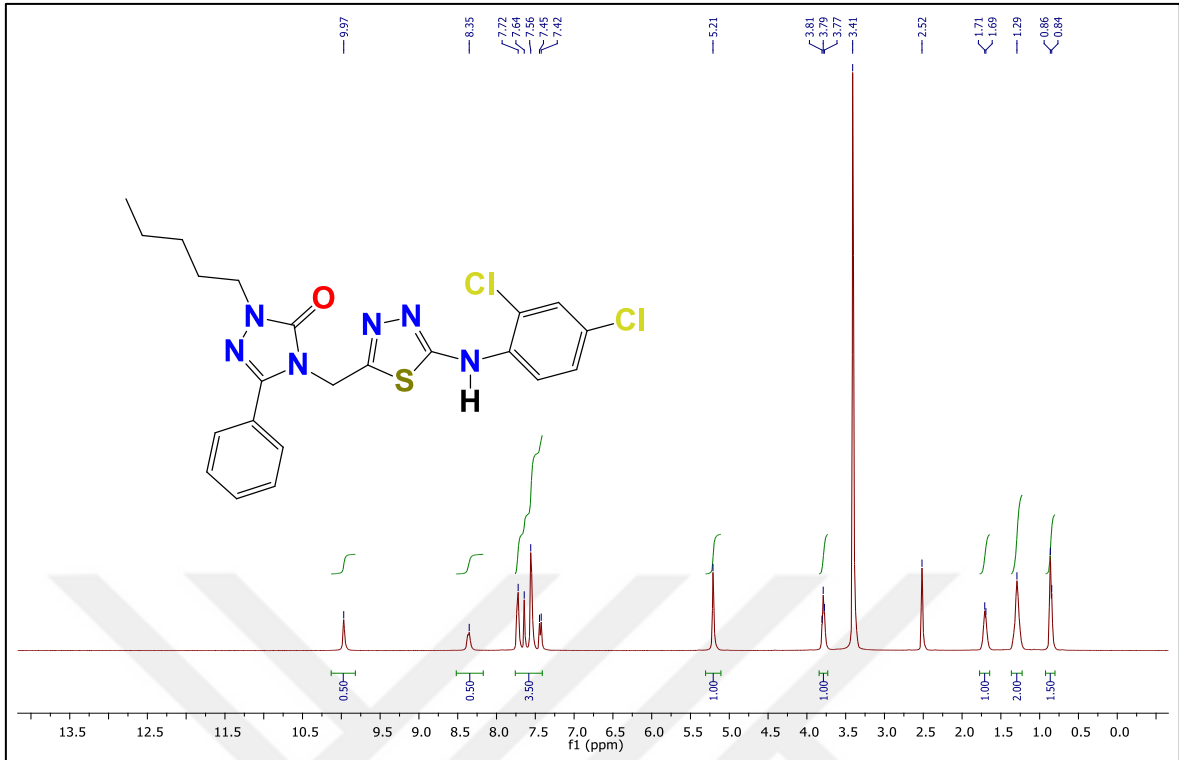


Ek Şekil 172. 113f Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

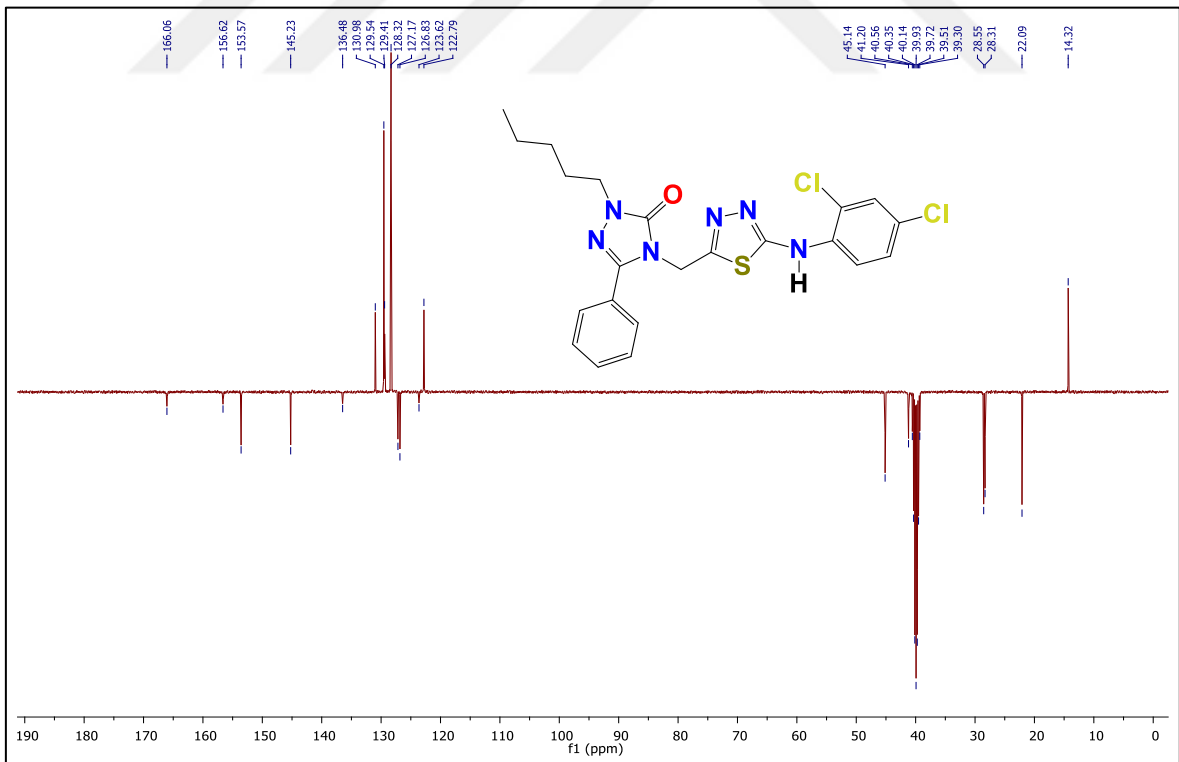


Ek Şekil 173. 113f Bileşiğinin Kütle Spektromu

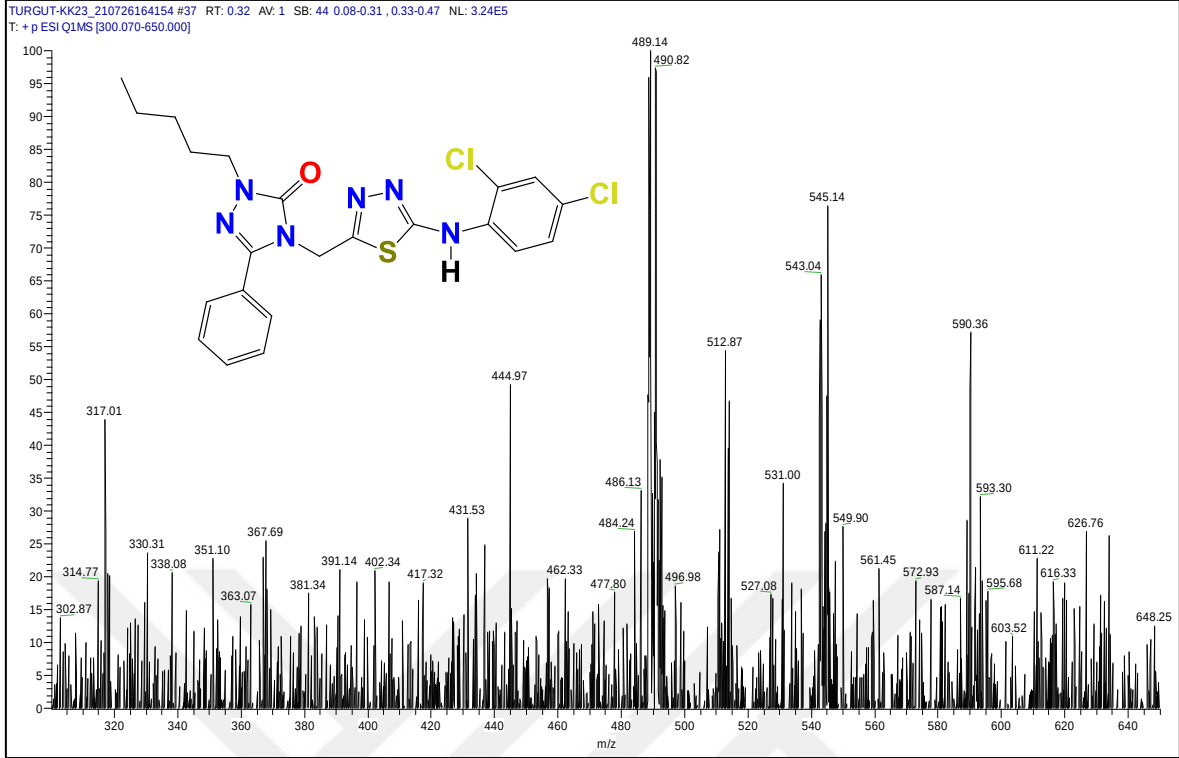
Ek Şekil 174. 113h Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹) Spektromu



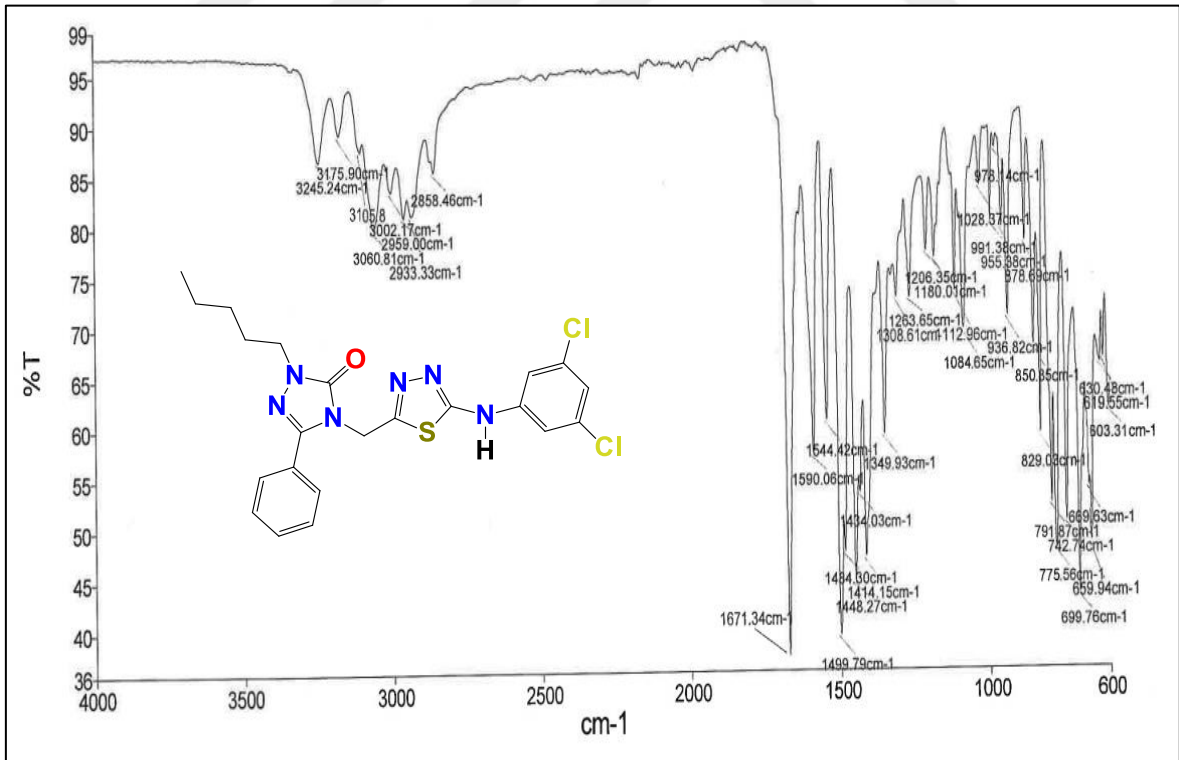
Ek Şekil 175. 113h Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

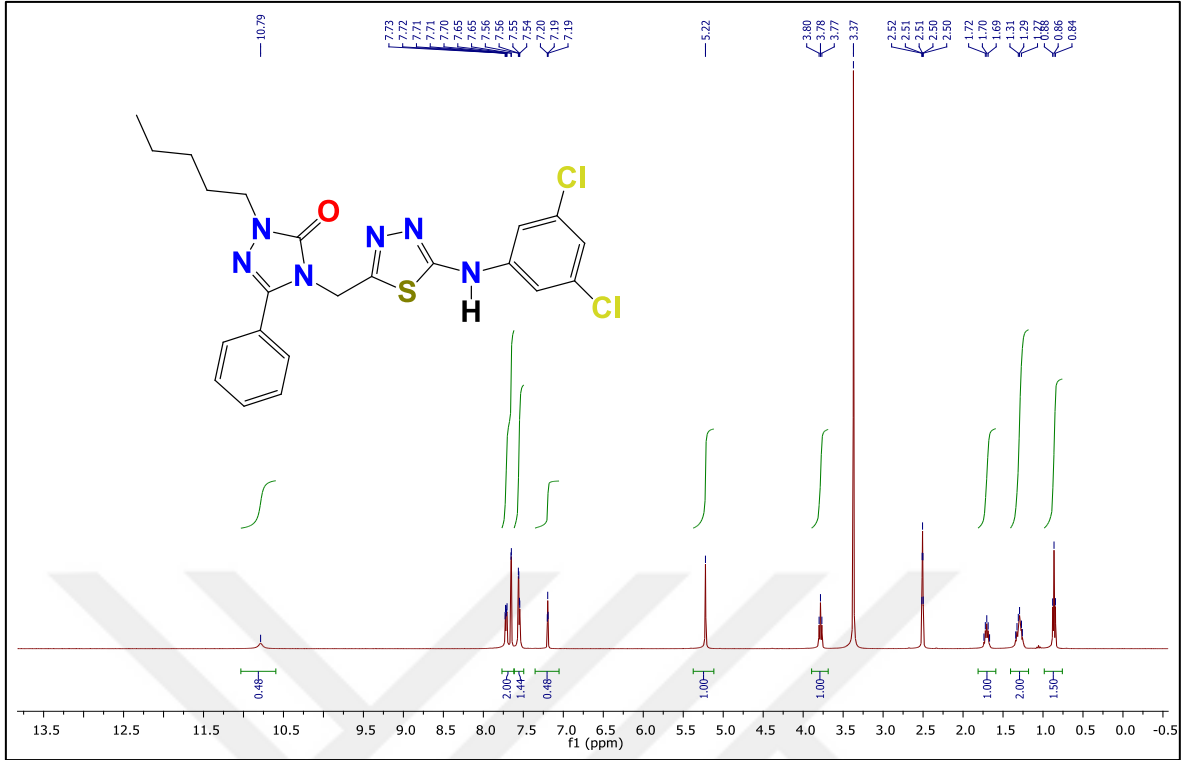


Ek Şekil 176. 113h Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

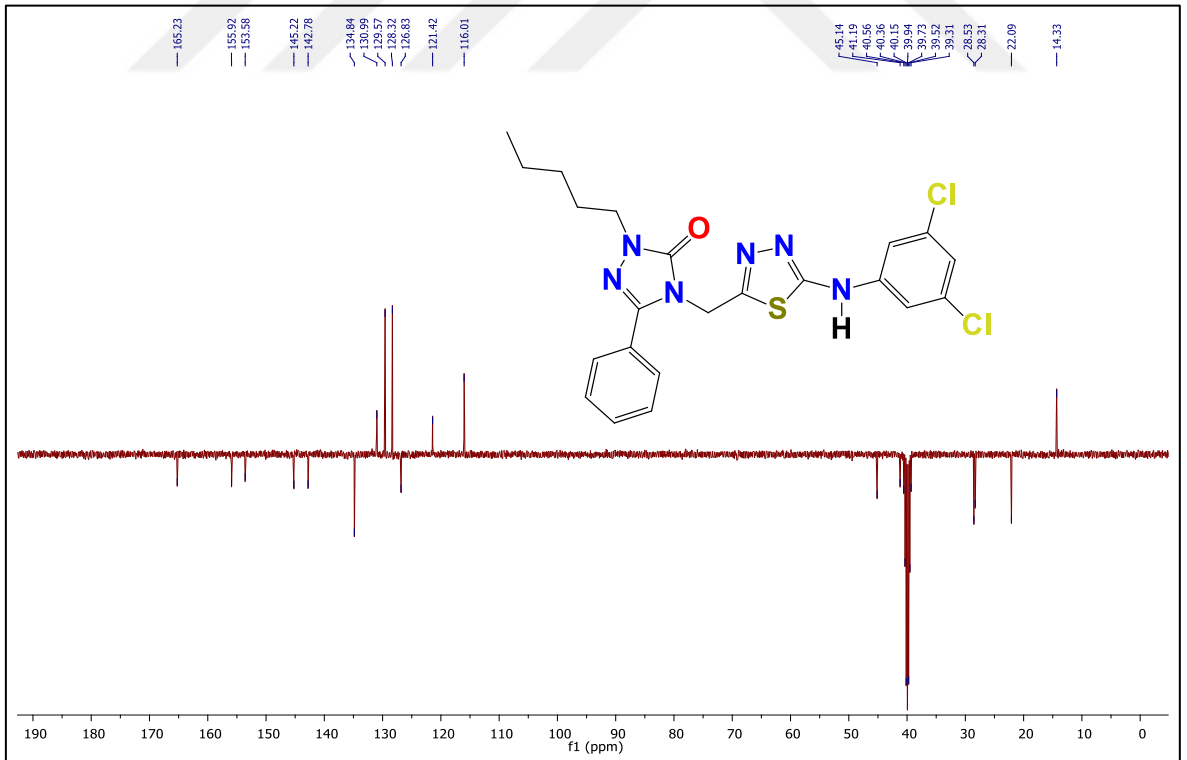


Ek Şekil 177. 113h Bileşiğinin Kütle Spektromu

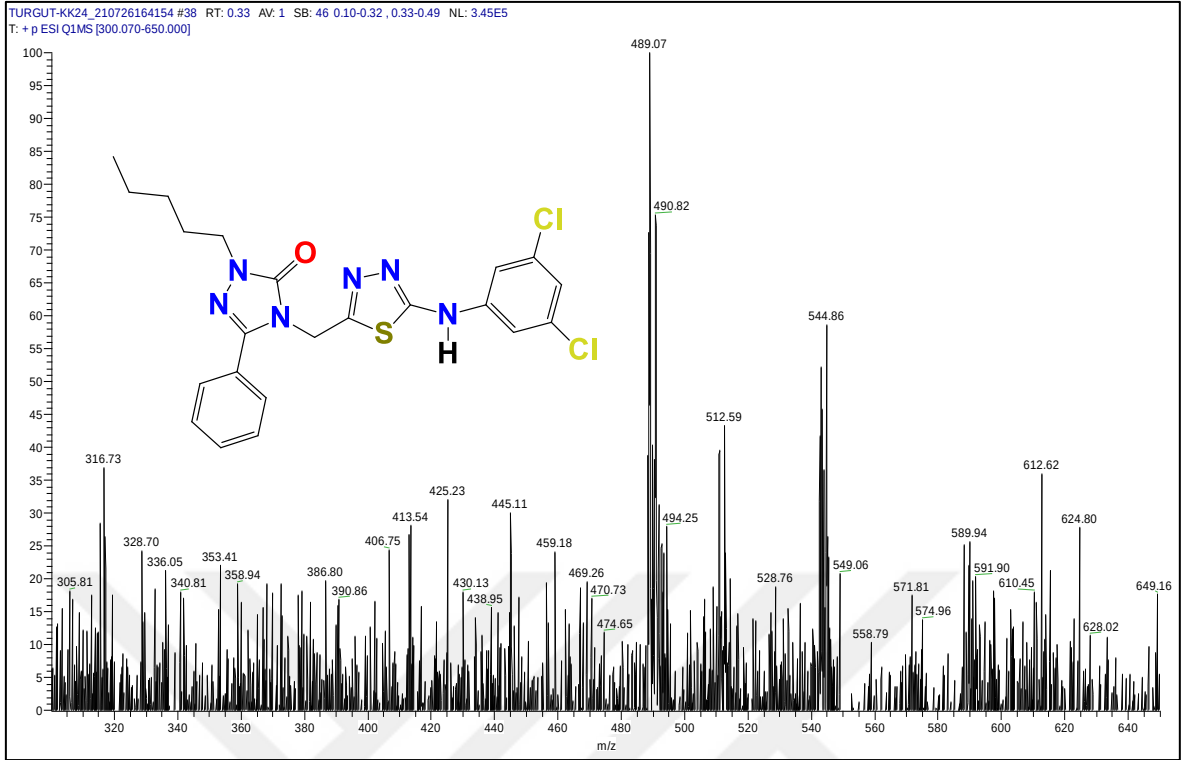
Ek Şekil 178. 113i Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹) Spektrumu



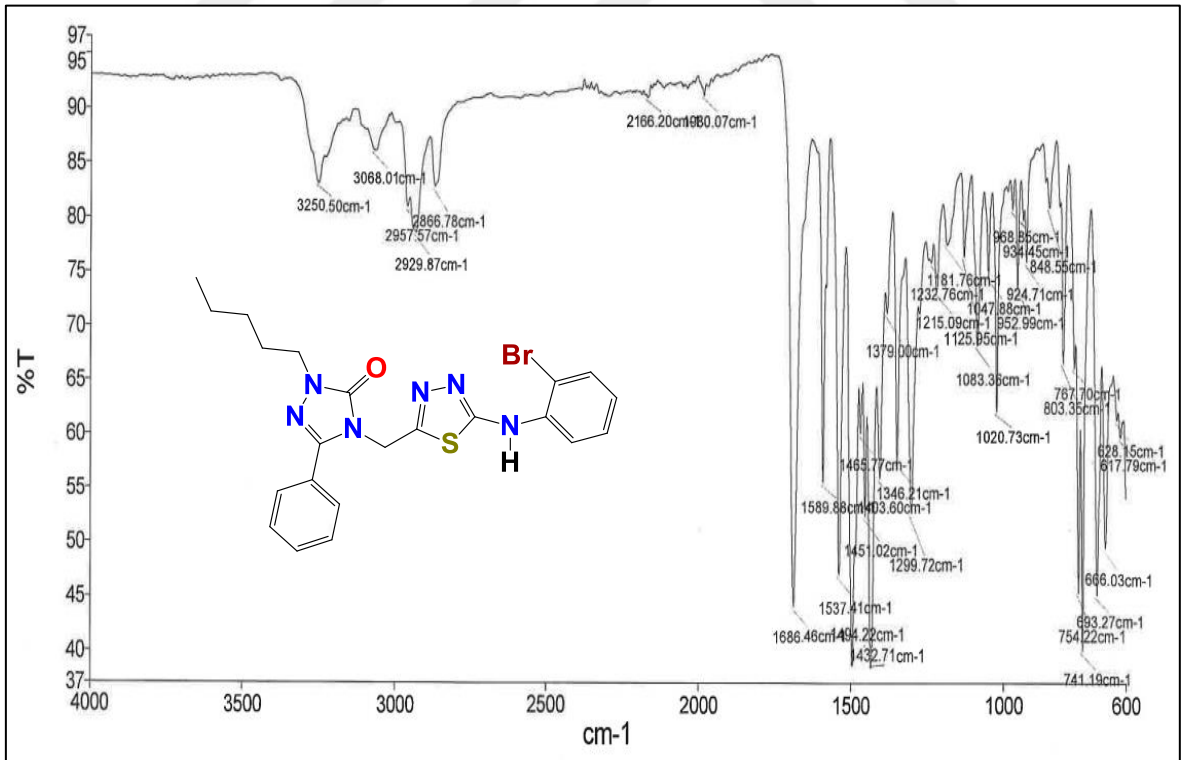
Ek Şekil 179. 113i Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu



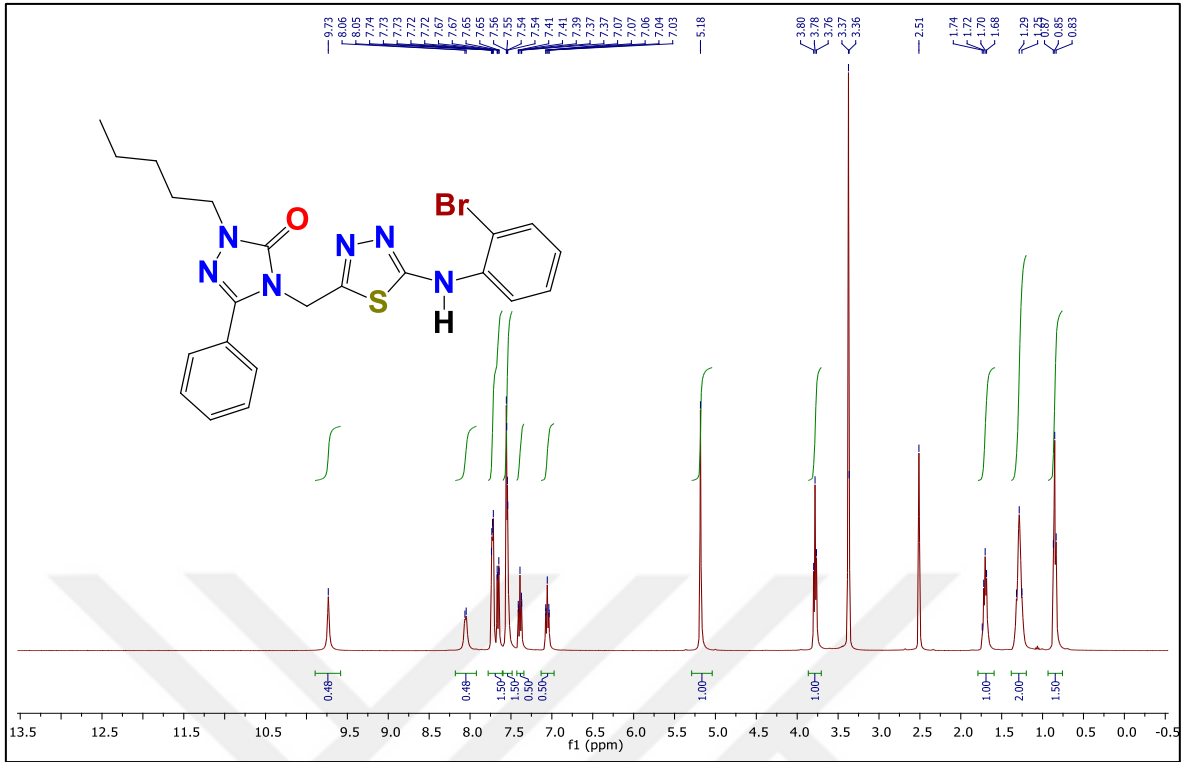
Ek Şekil 180. 113i Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu



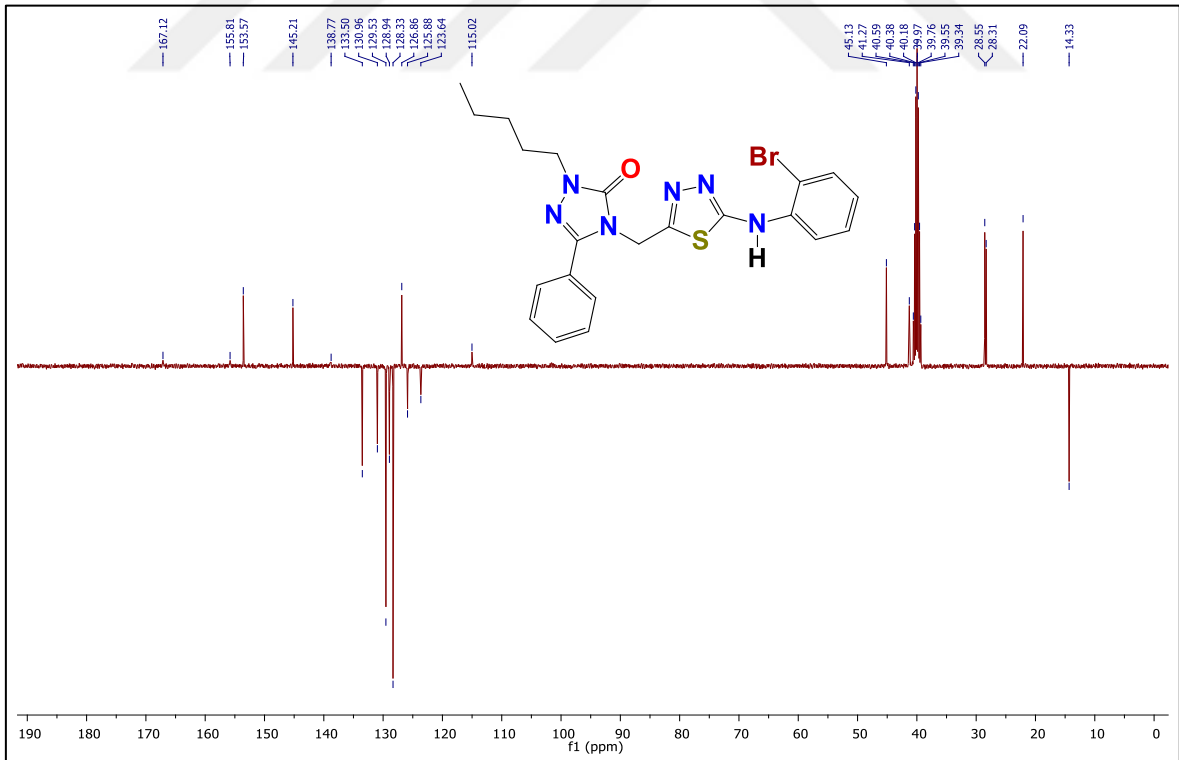
Ek Şekil 181. 113i Bileşiğinin Kütle Spektrumu



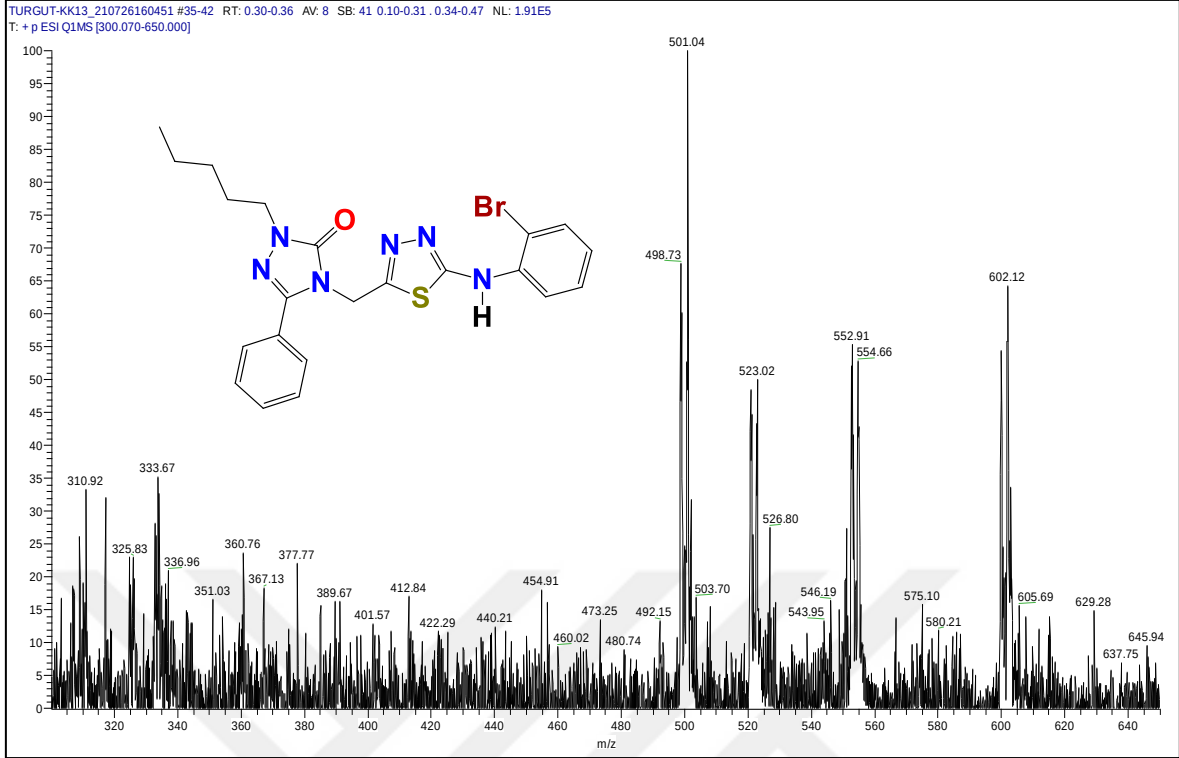
Ek Şekil 182. 113j Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



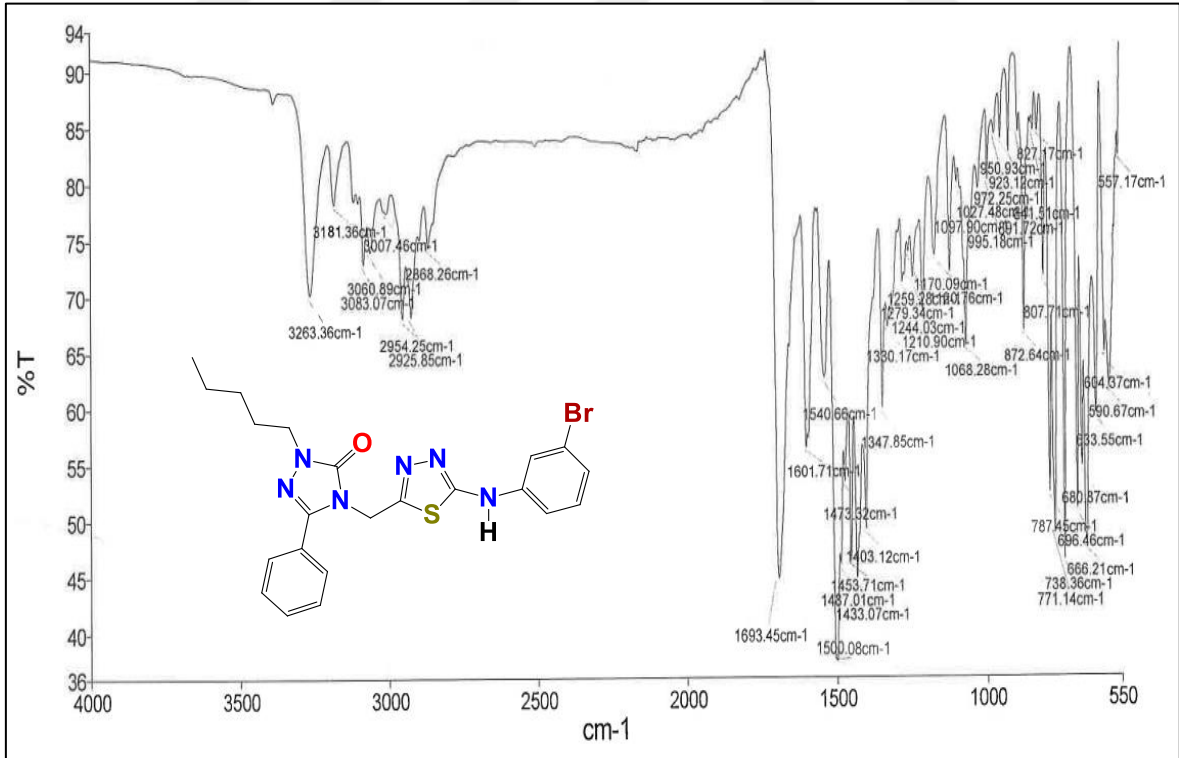
Ek Şekil 183. 113j Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

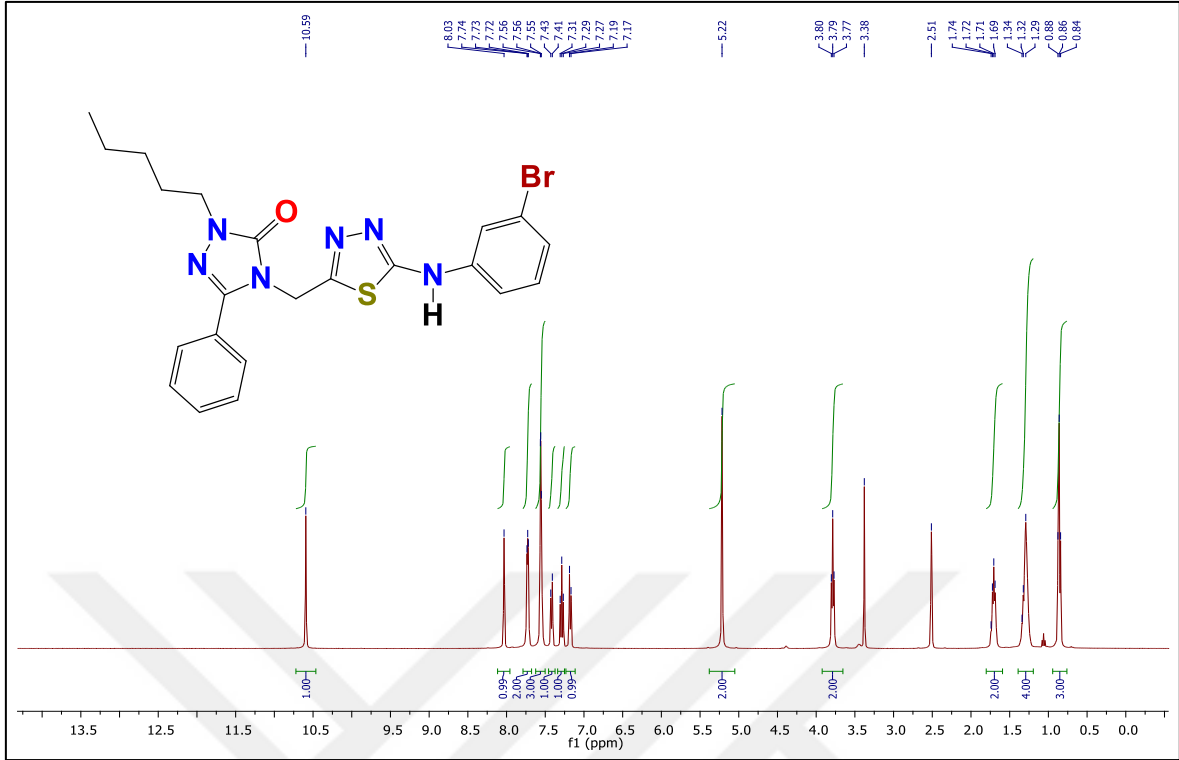


Ek Şekil 184. 113j Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

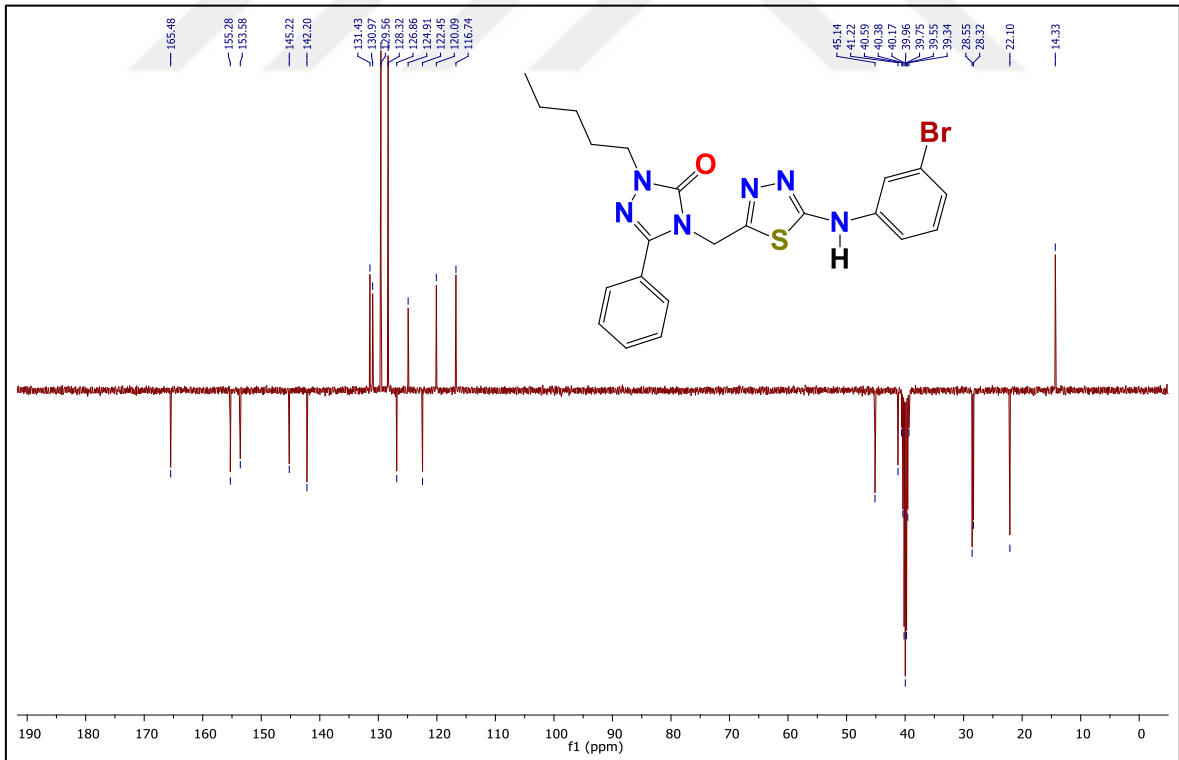


Ek Şekil 185. 113j Bileşiğinin Kütle Spektrumu

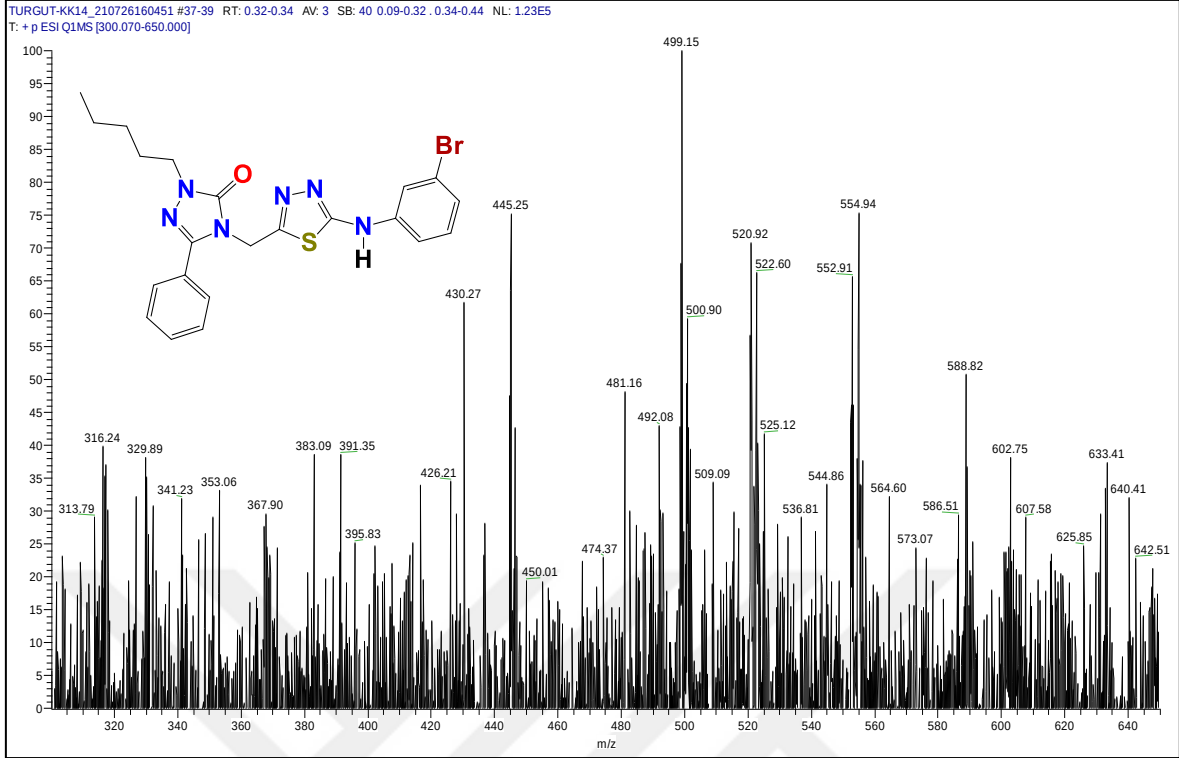
Ek Şekil 186. 113k Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



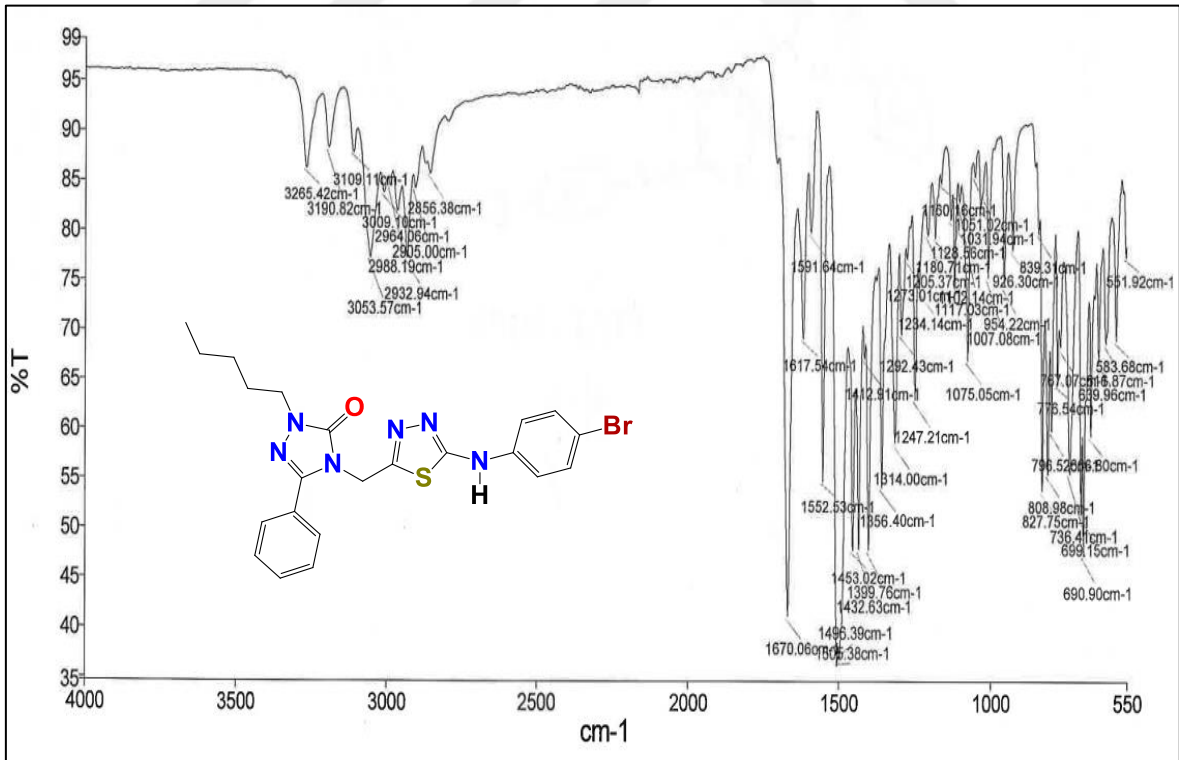
Ek Şekil 187. 113k Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

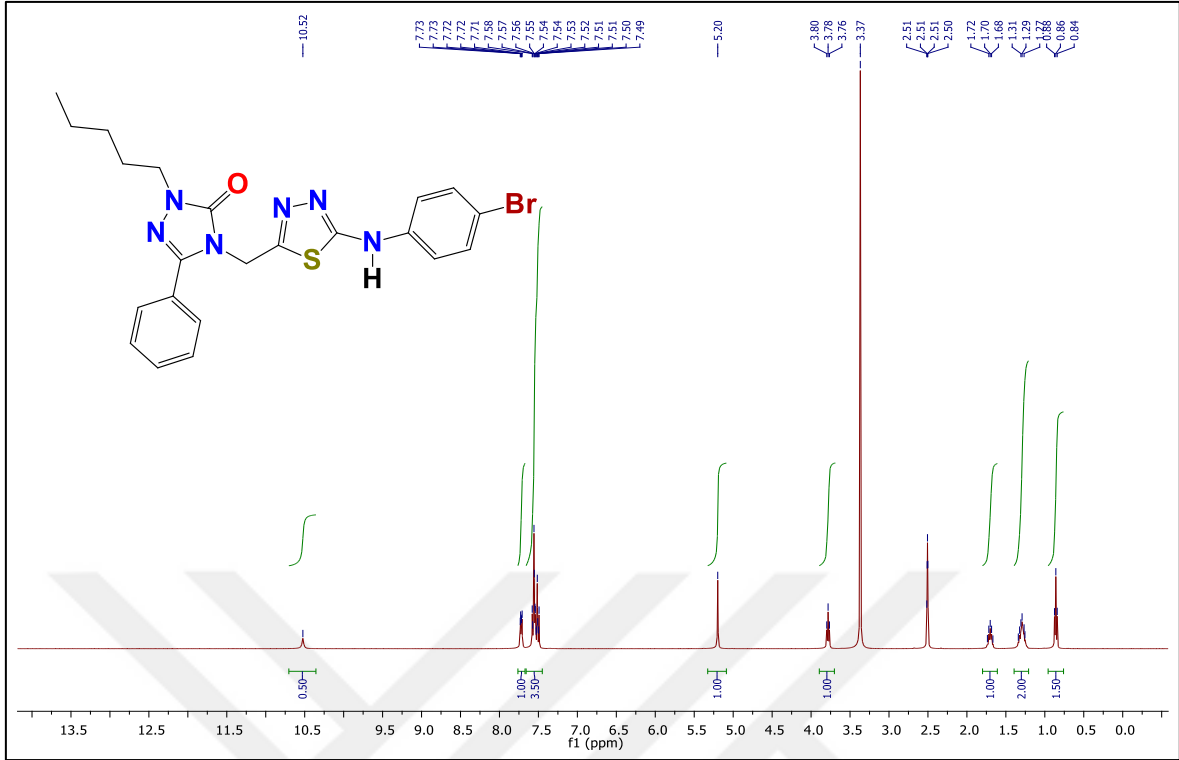


Ek Şekil 188. 113k Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

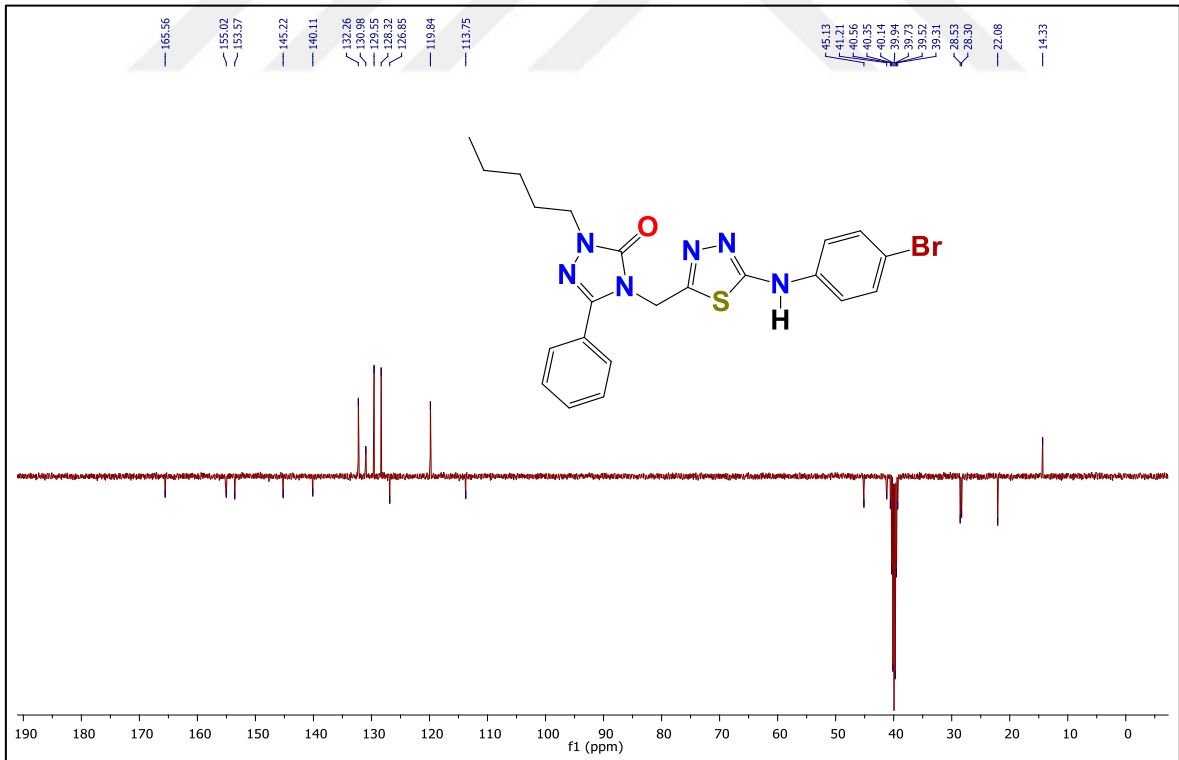


Ek Şekil 189. 113k Bileşiğinin Kütle Spektrumu

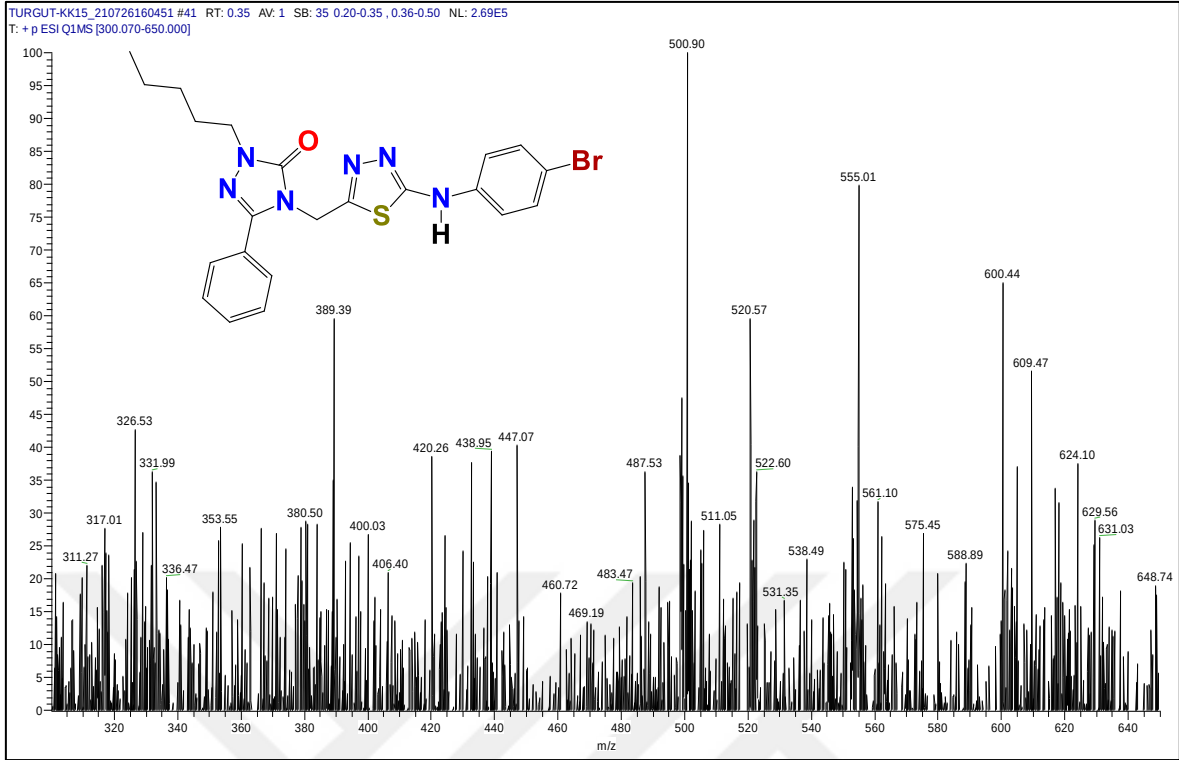
Ek Şekil 190. 113l Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



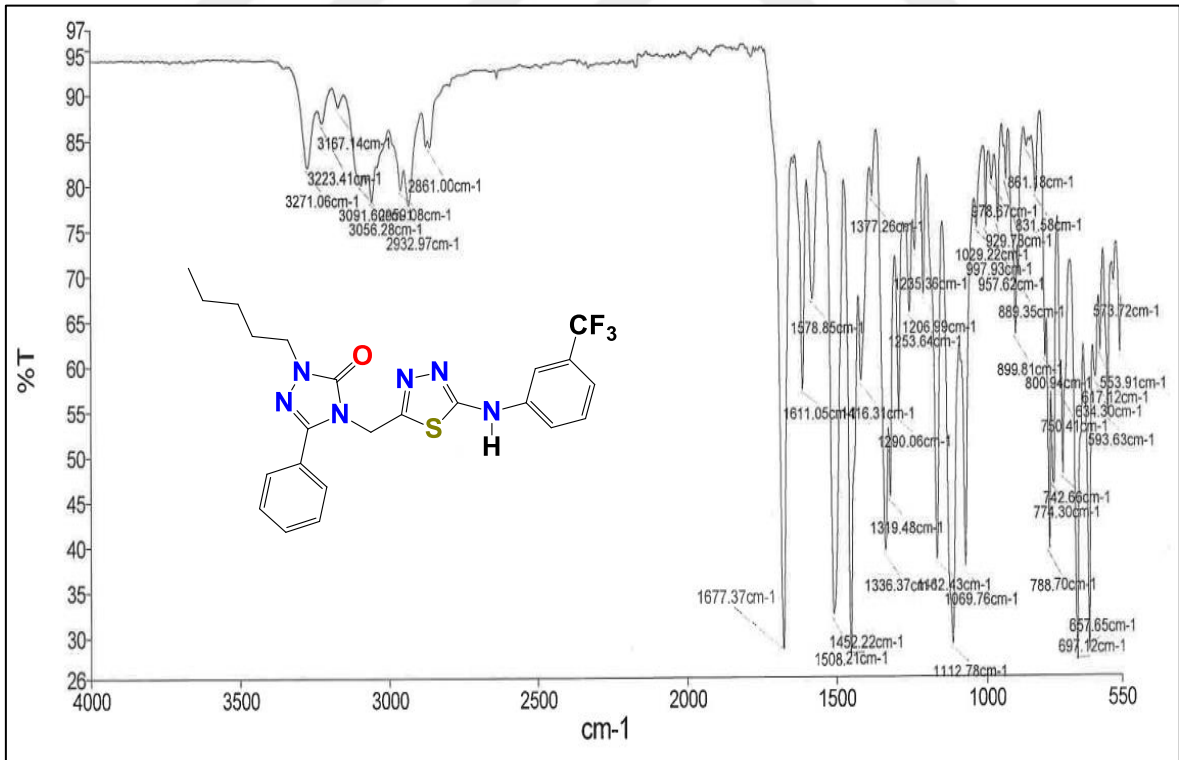
Ek Şekil 191. 113I Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

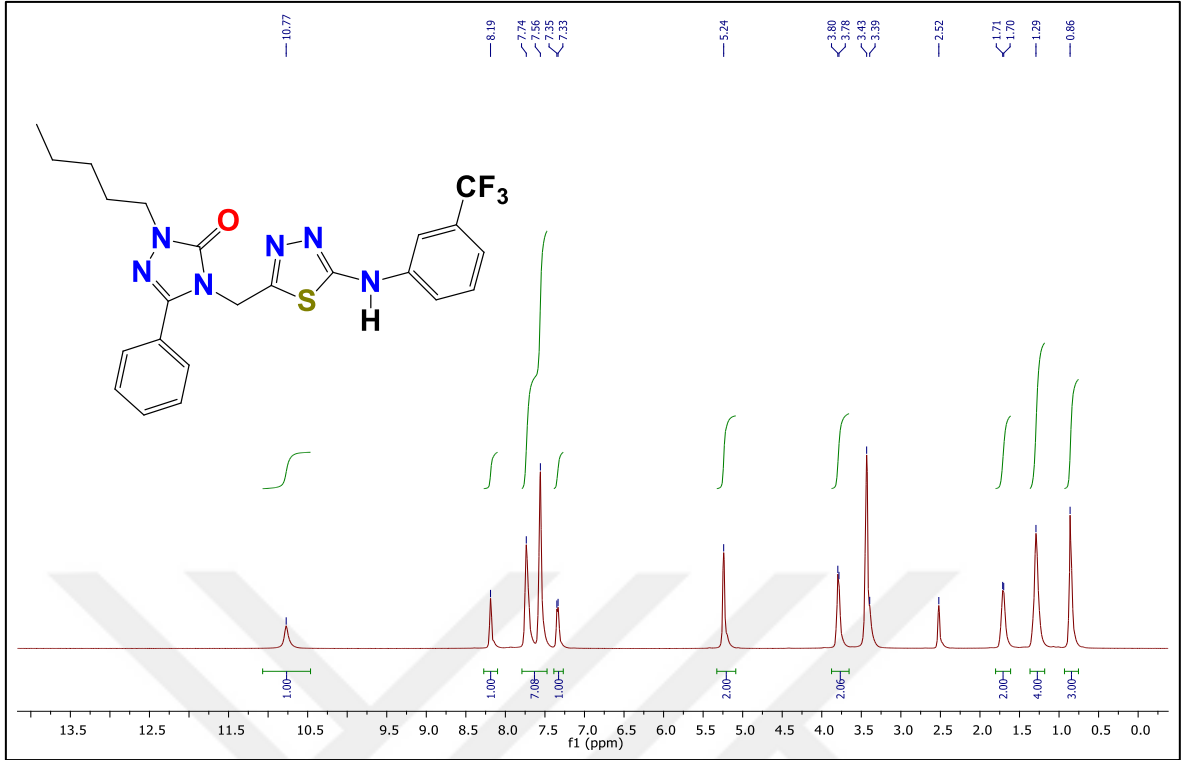


Ek Şekil 192. 113I Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

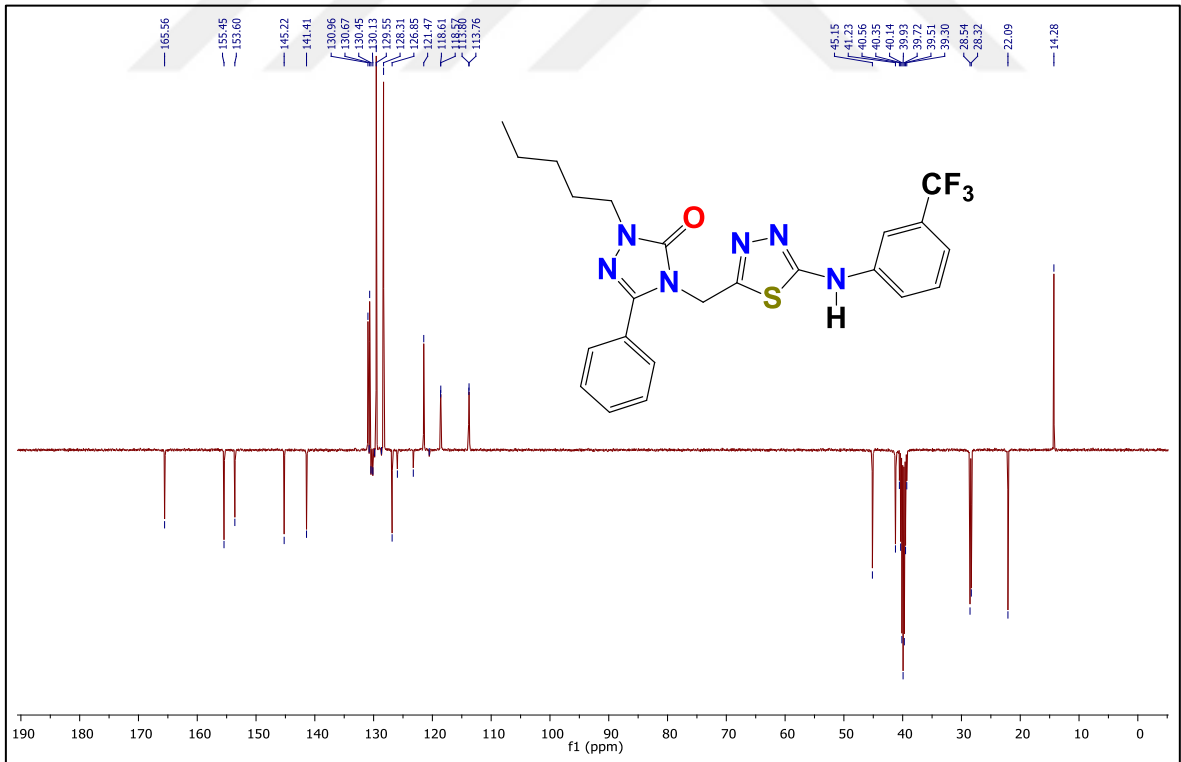


Ek Şekil 193. 113l Bileşiğinin Kütle Spektromu

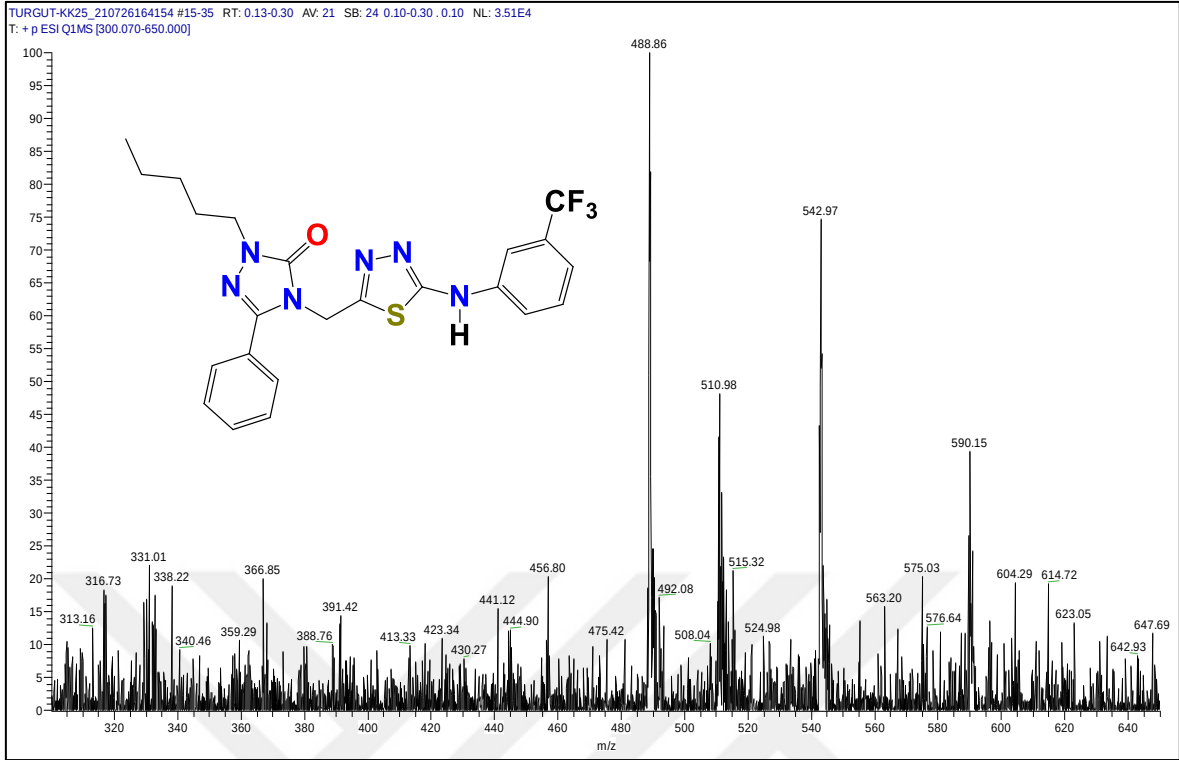
Ek Şekil 194. 113m Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektromu



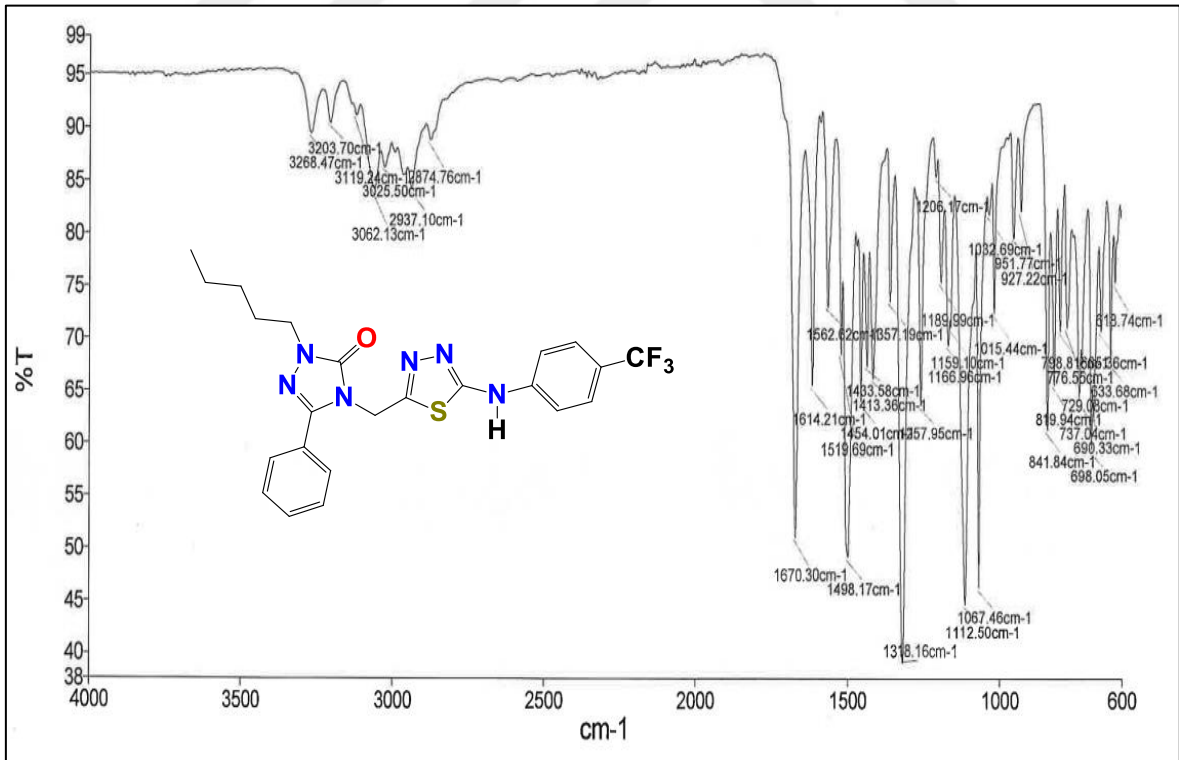
Ek Şekil 195. 113m Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

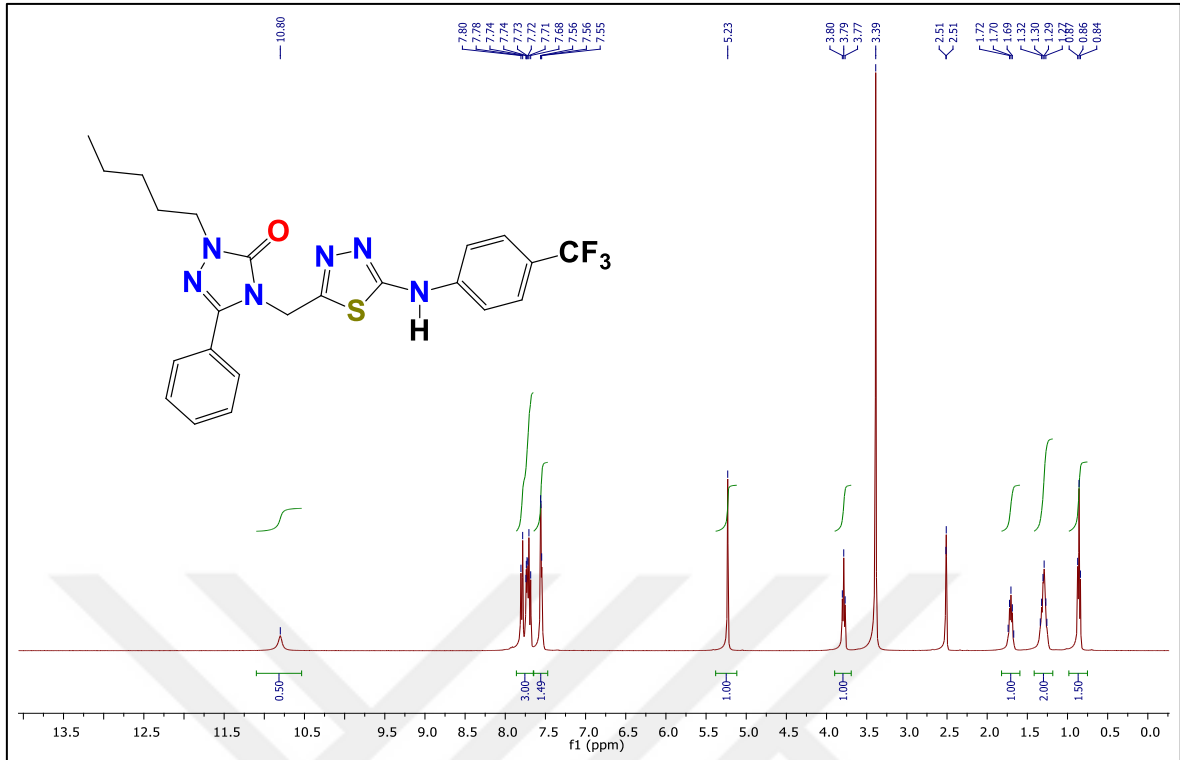


Ek Şekil 196. 113m Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

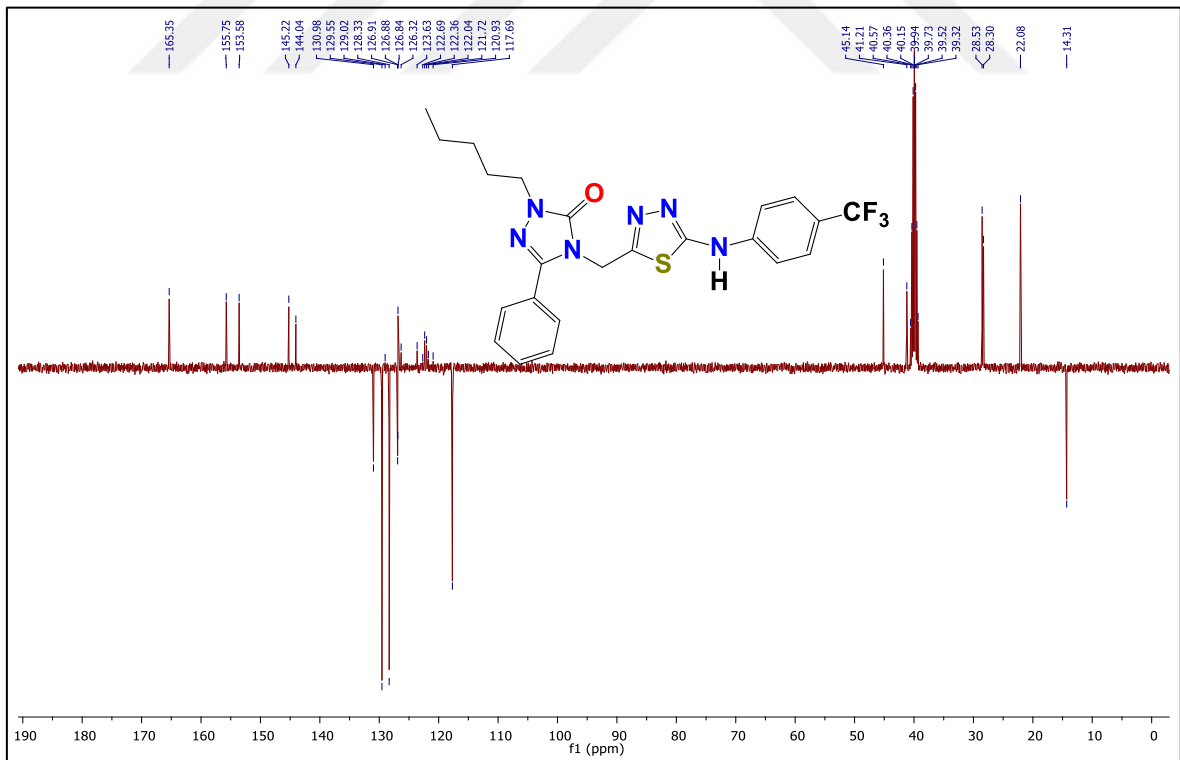


Ek Şekil 197. 113m Bileşiğinin Kütle Spektrumu

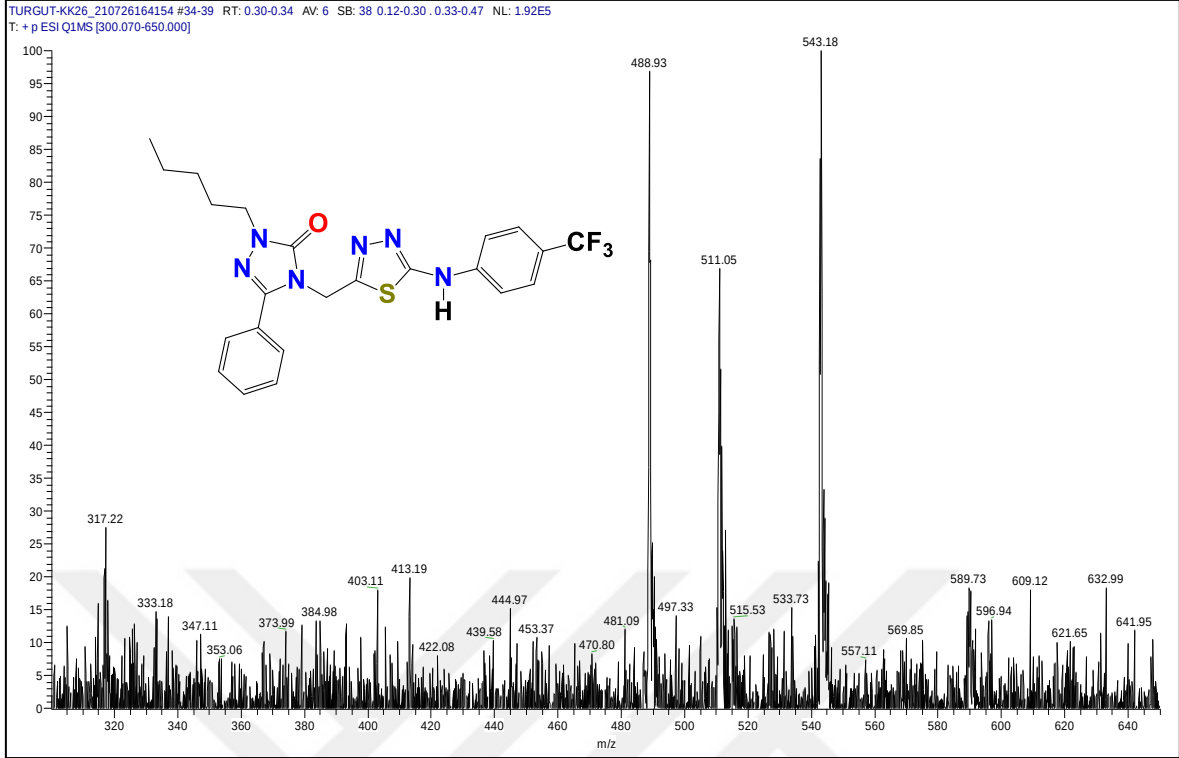
Ek Şekil 198. 113n Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹) Spektrumu



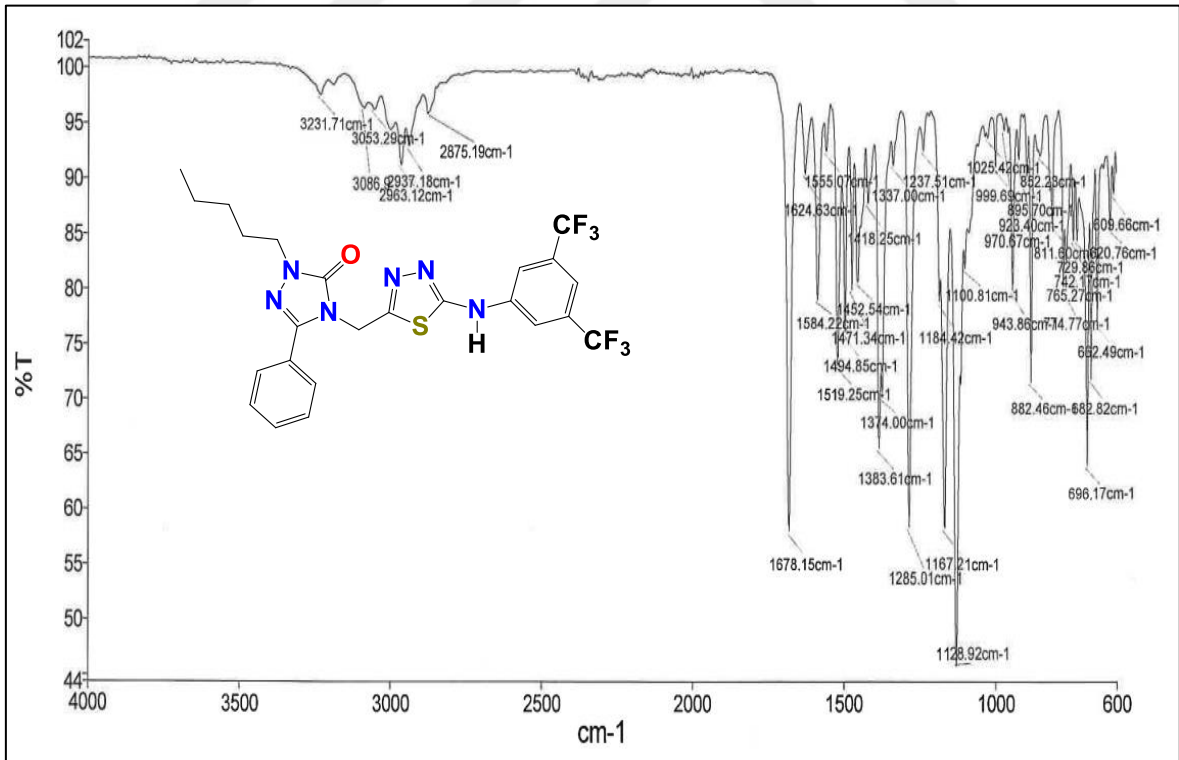
Ek Şekil 199. 113n Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

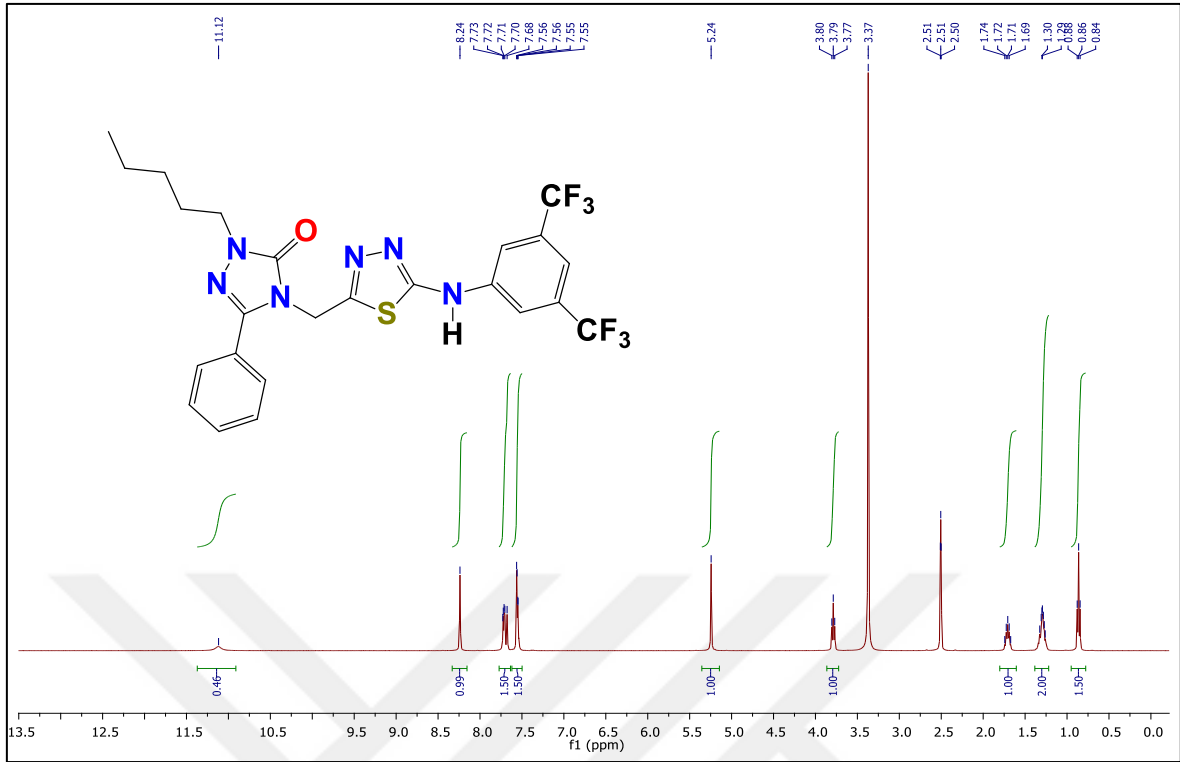


Ek Şekil 200. 113n Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

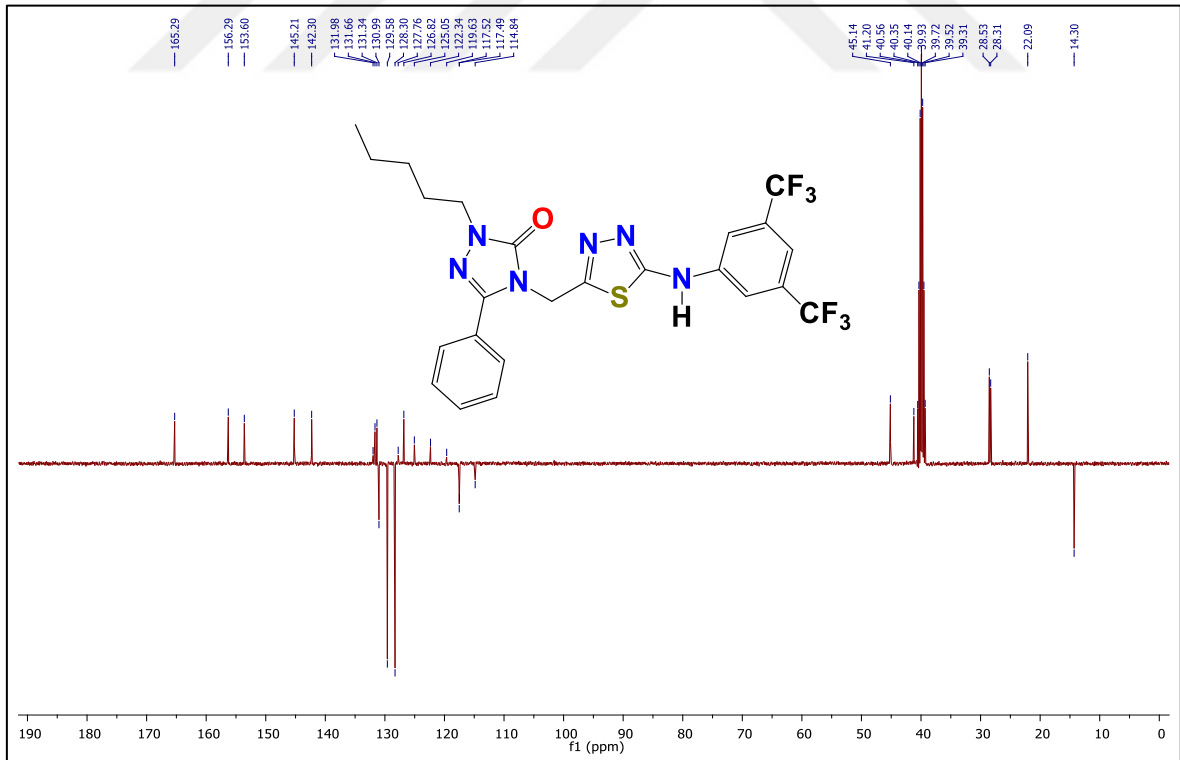


Ek Şekil 201. 113n Bileşiğinin Kütle Spektromu

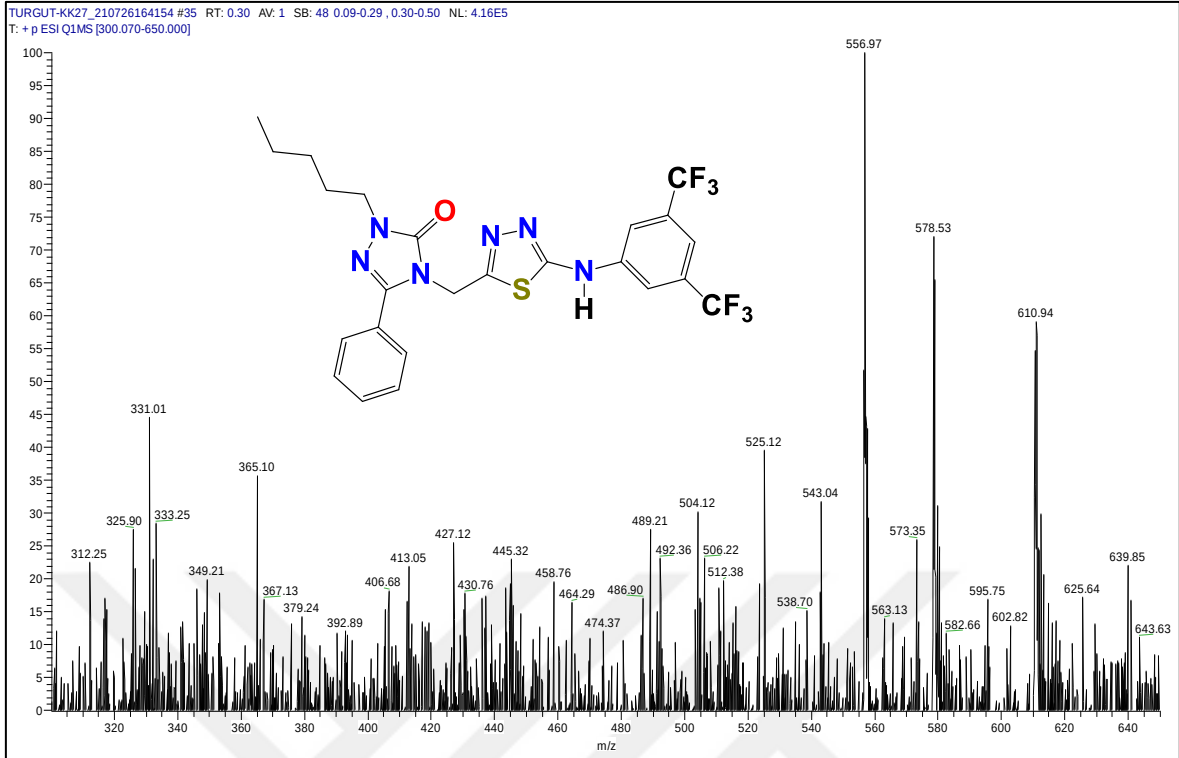
Ek Şekil 202. 113o Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektromu



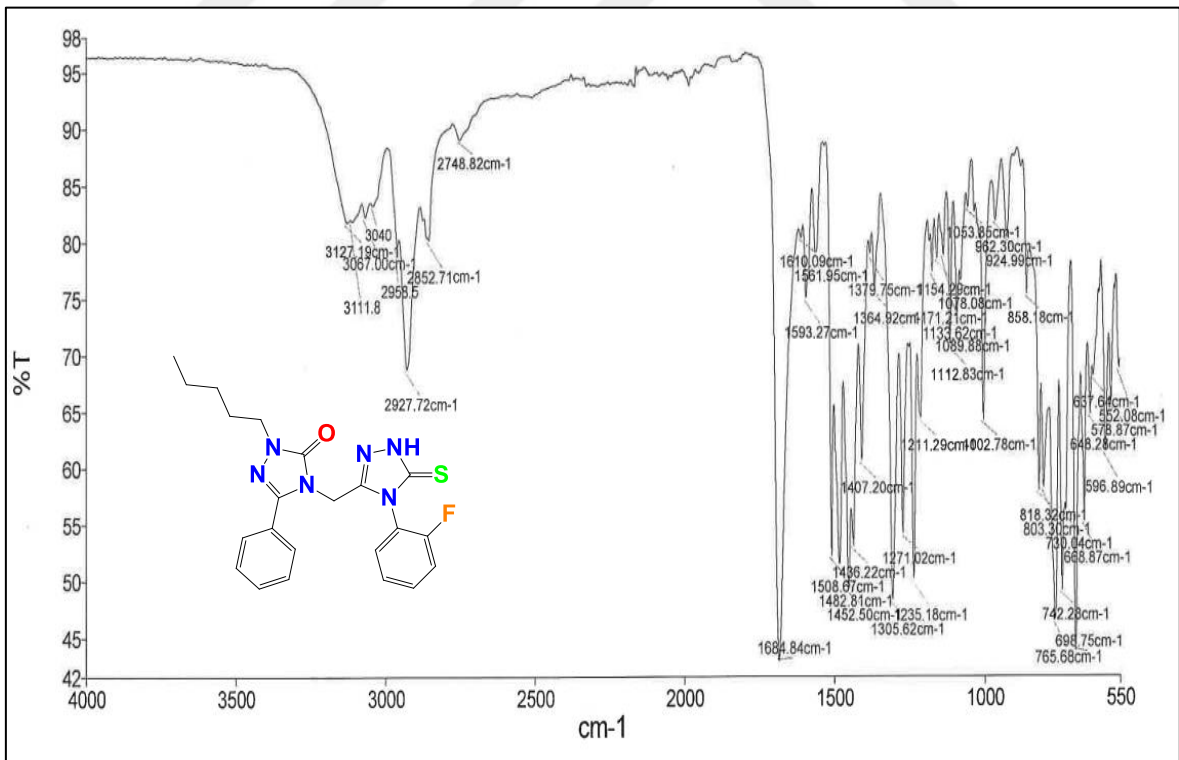
Ek Şekil 203. 113o Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

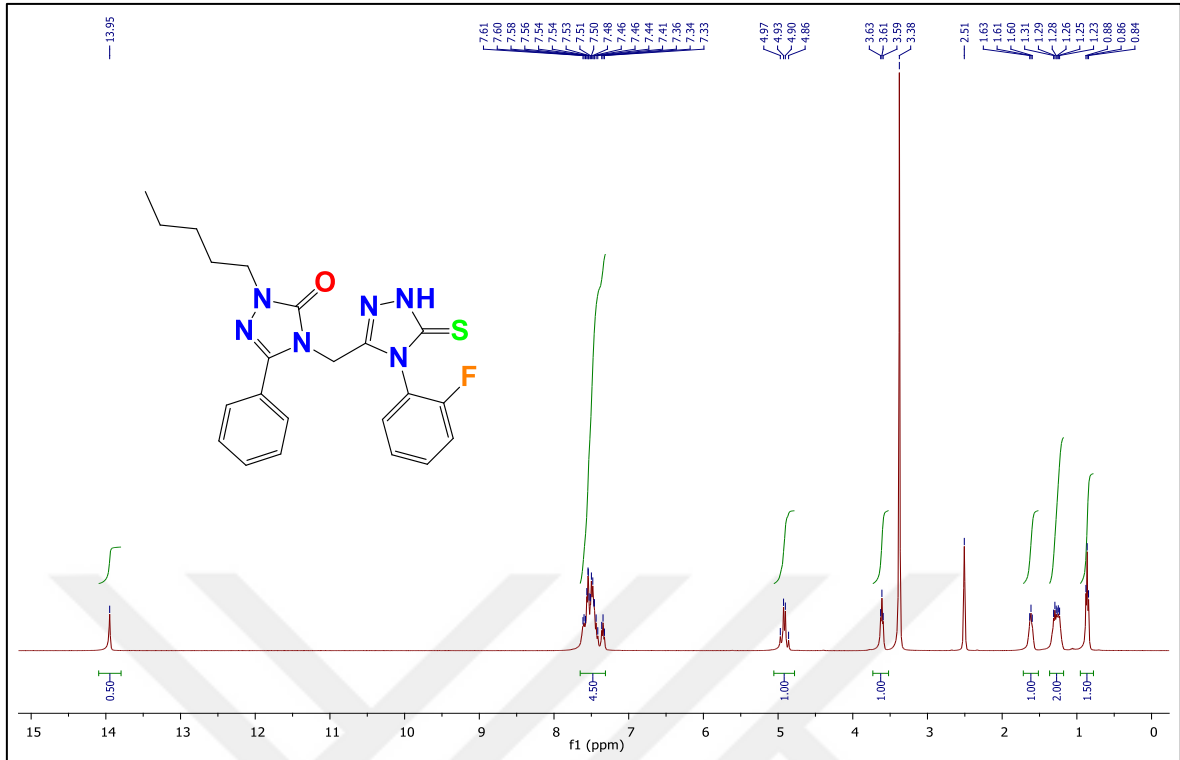


Ek Şekil 204. 113o Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

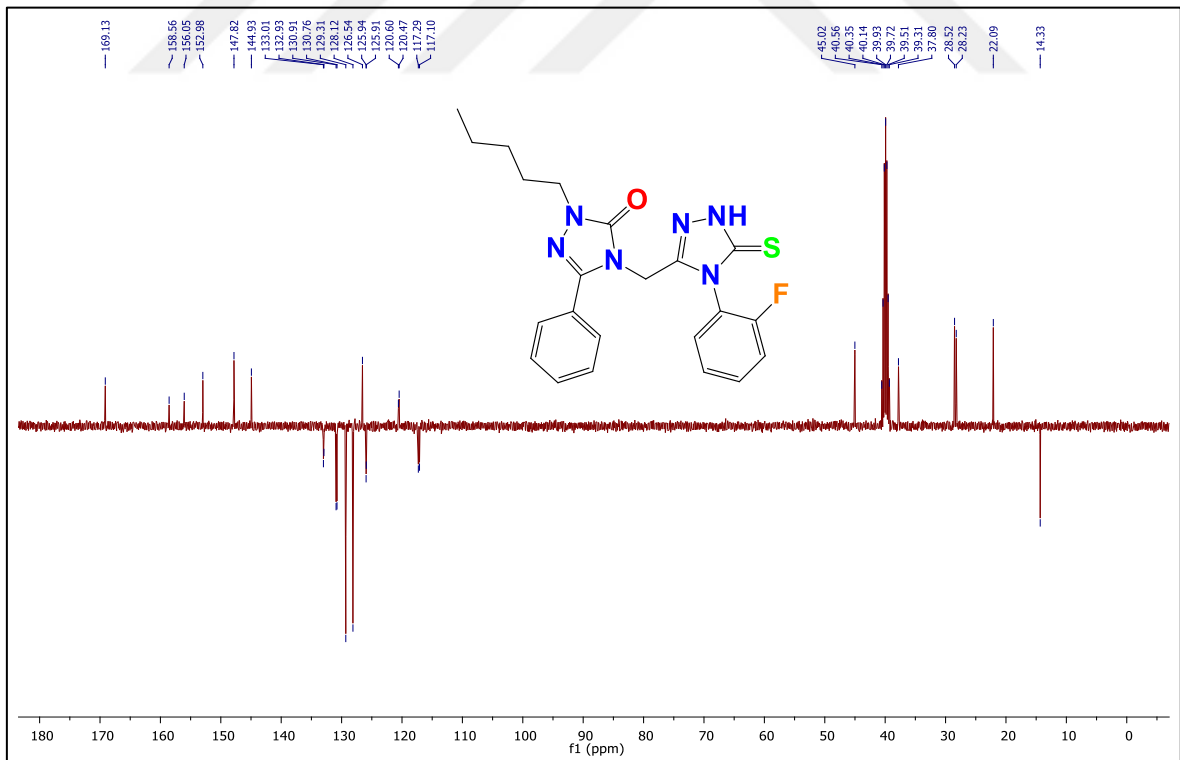


Ek Şekil 205. 113o Bileşiğinin Kütle Spektrumu

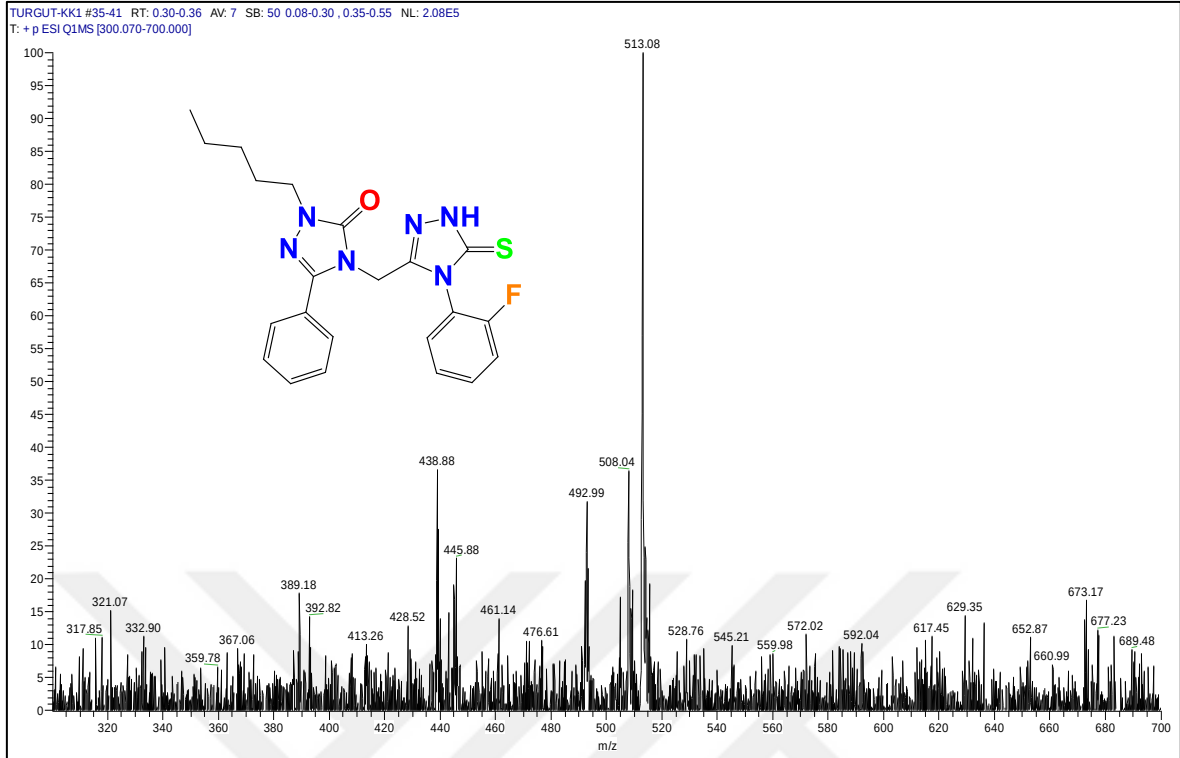
Ek Şekil 206. 114a Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



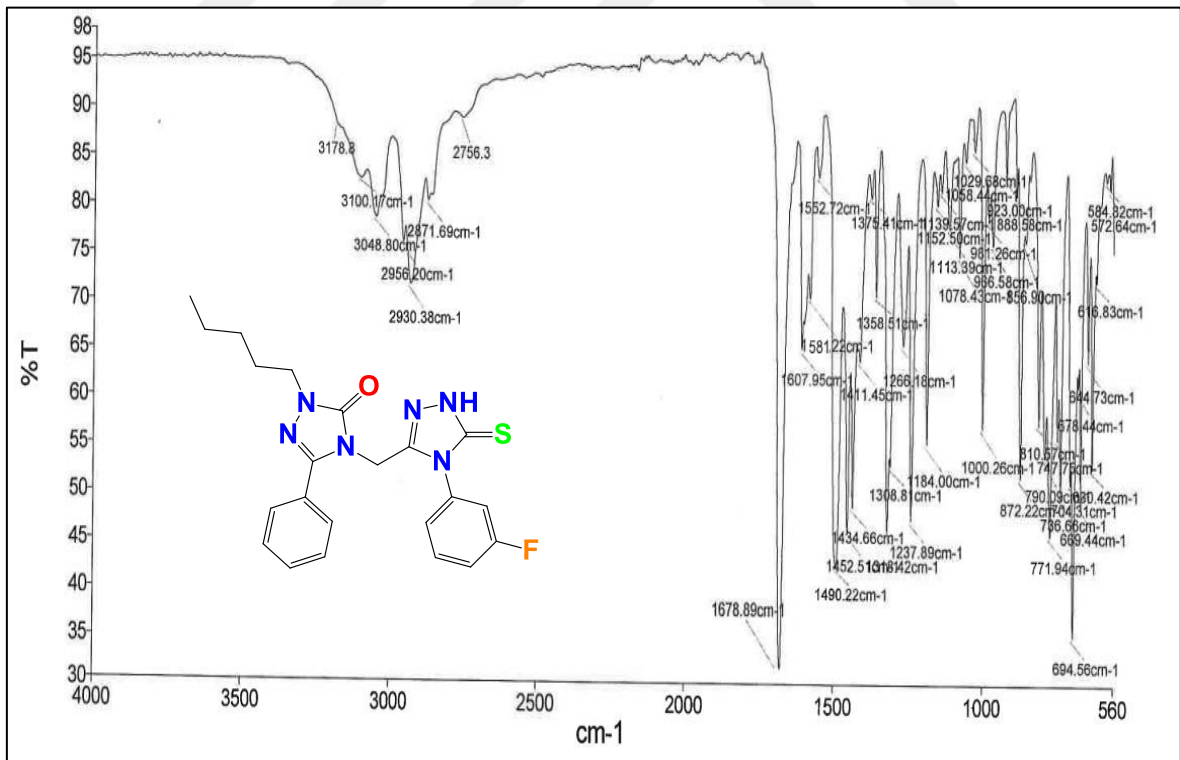
Ek Şekil 207. 114a Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

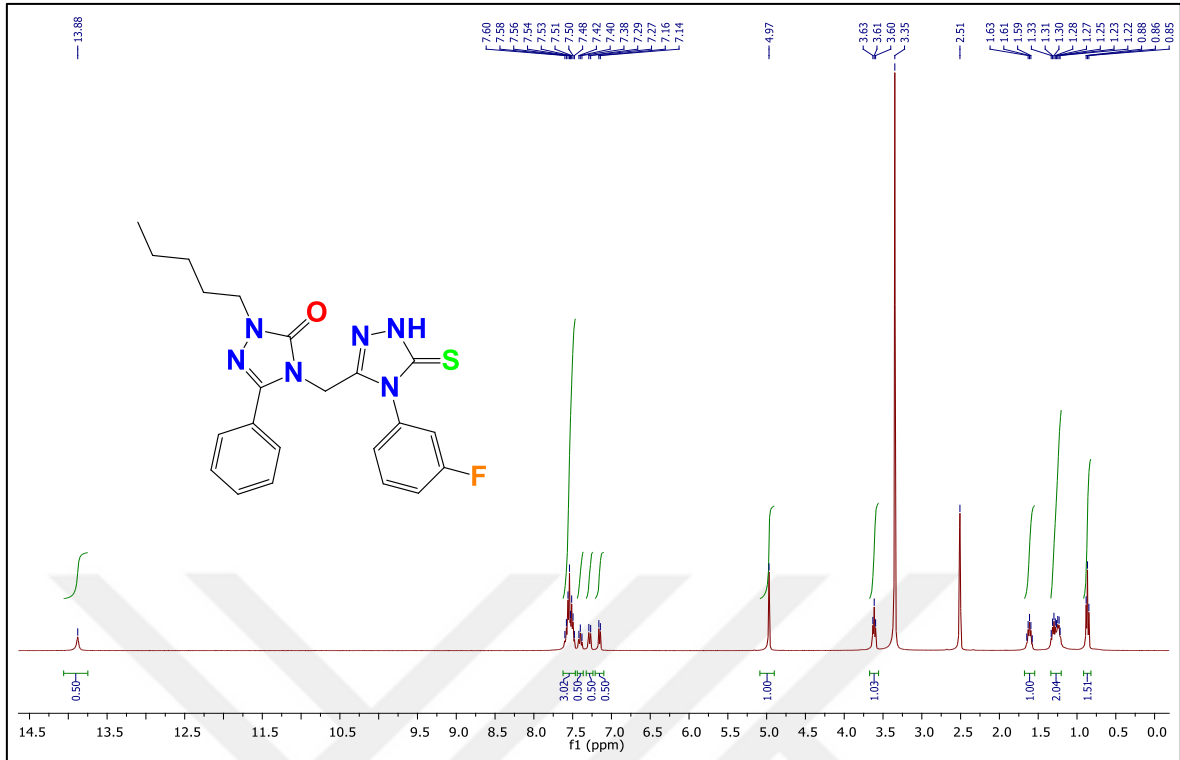


Ek Şekil 208. 114a Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

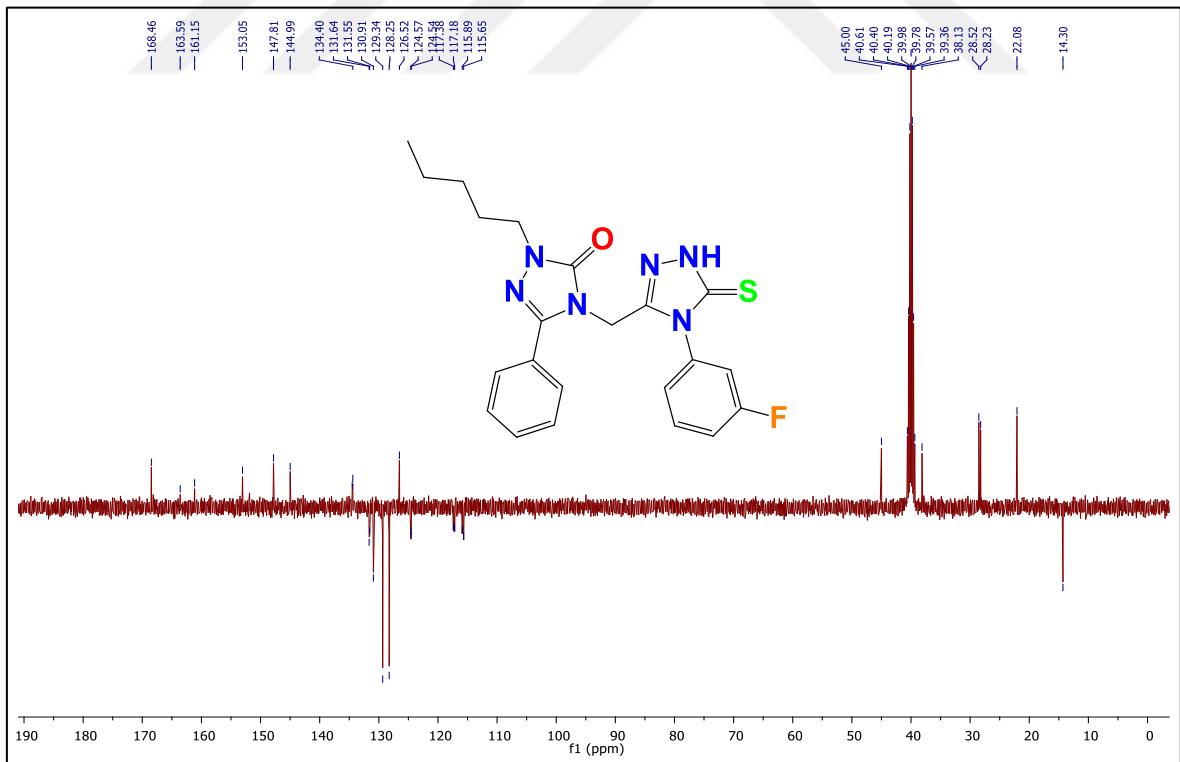


Ek Şekil 209. 114a Bileşiğinin Kütle Spektrumu

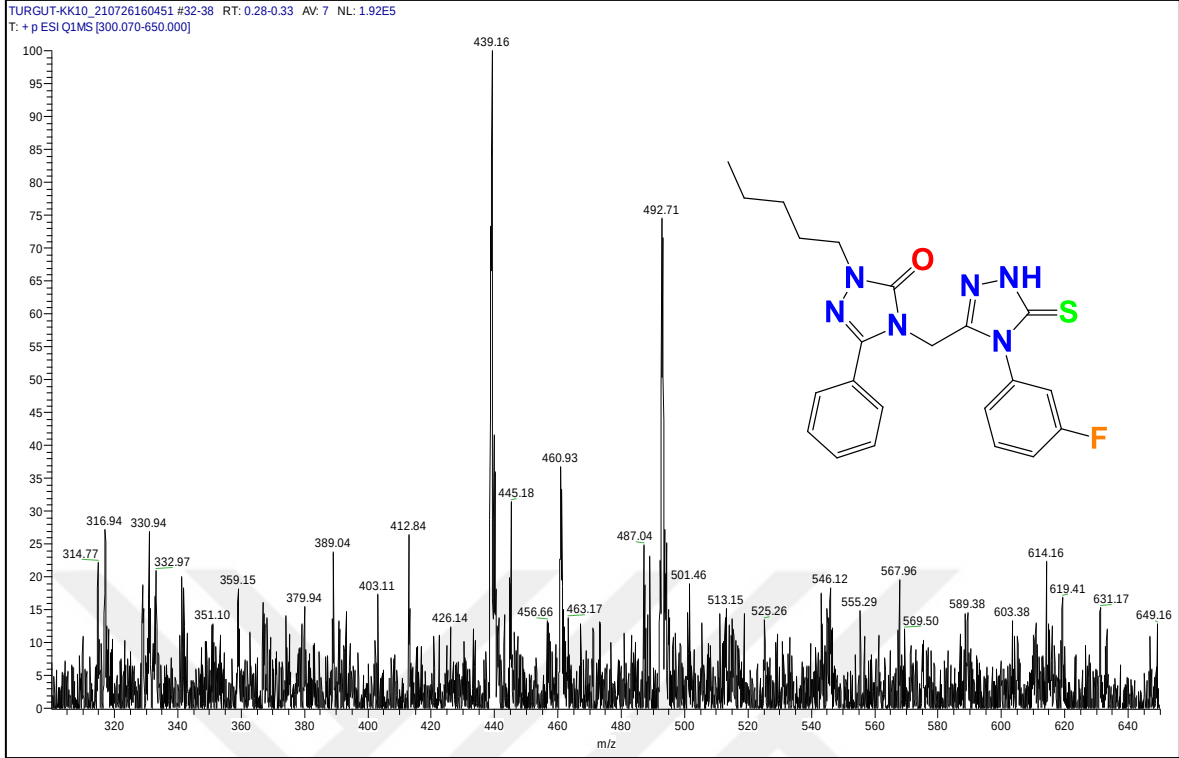
Ek Şekil 210. 114b Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹) Spektrumu



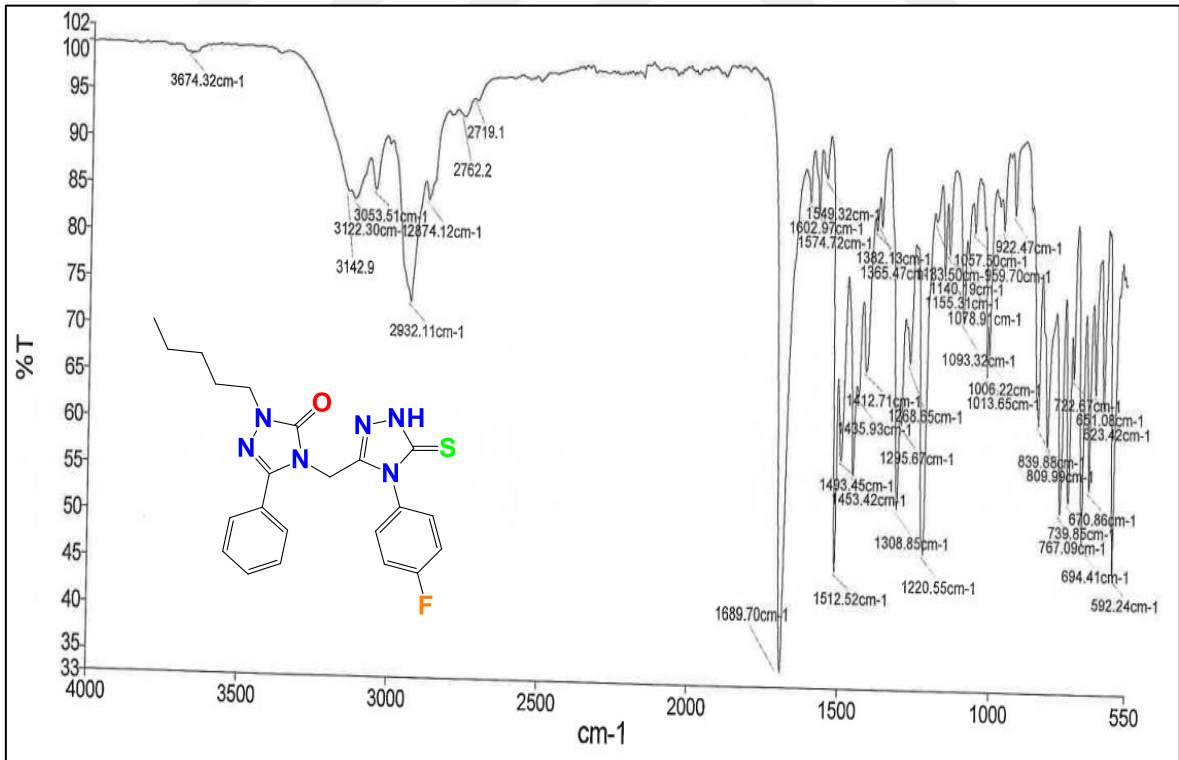
Ek Şekil 211. 114b Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

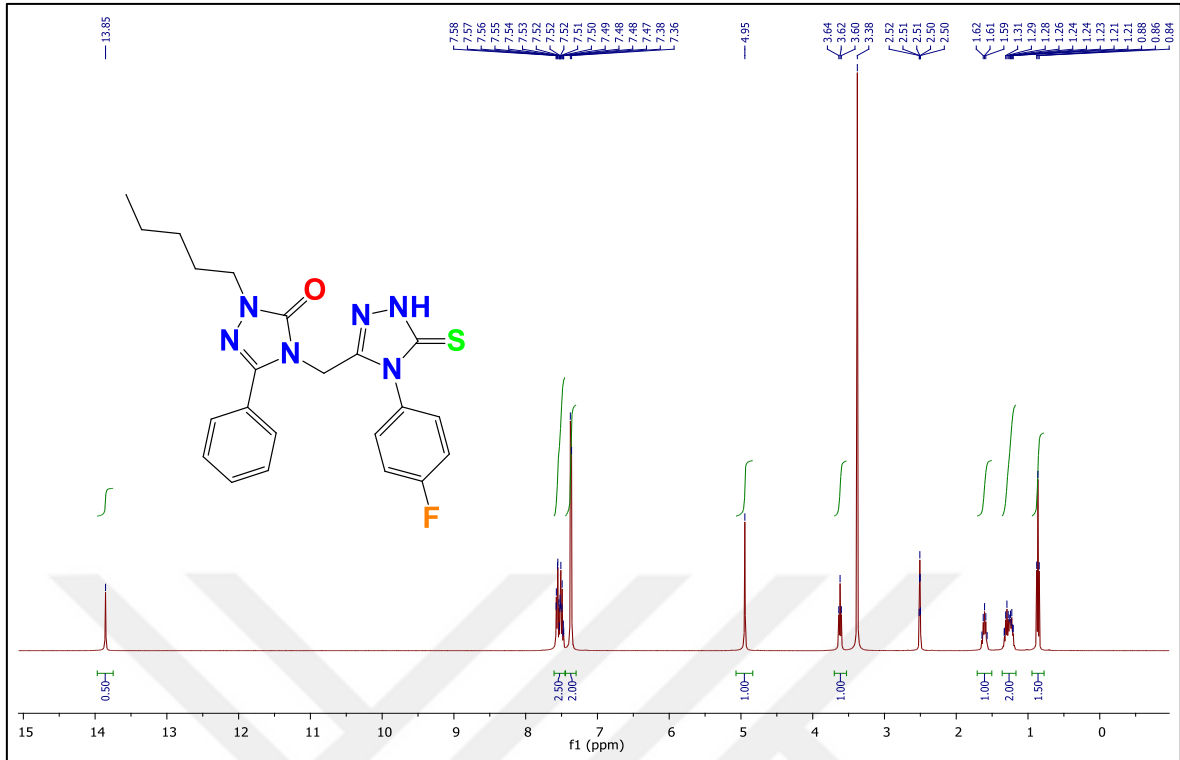


Ek Şekil 212. 114b Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

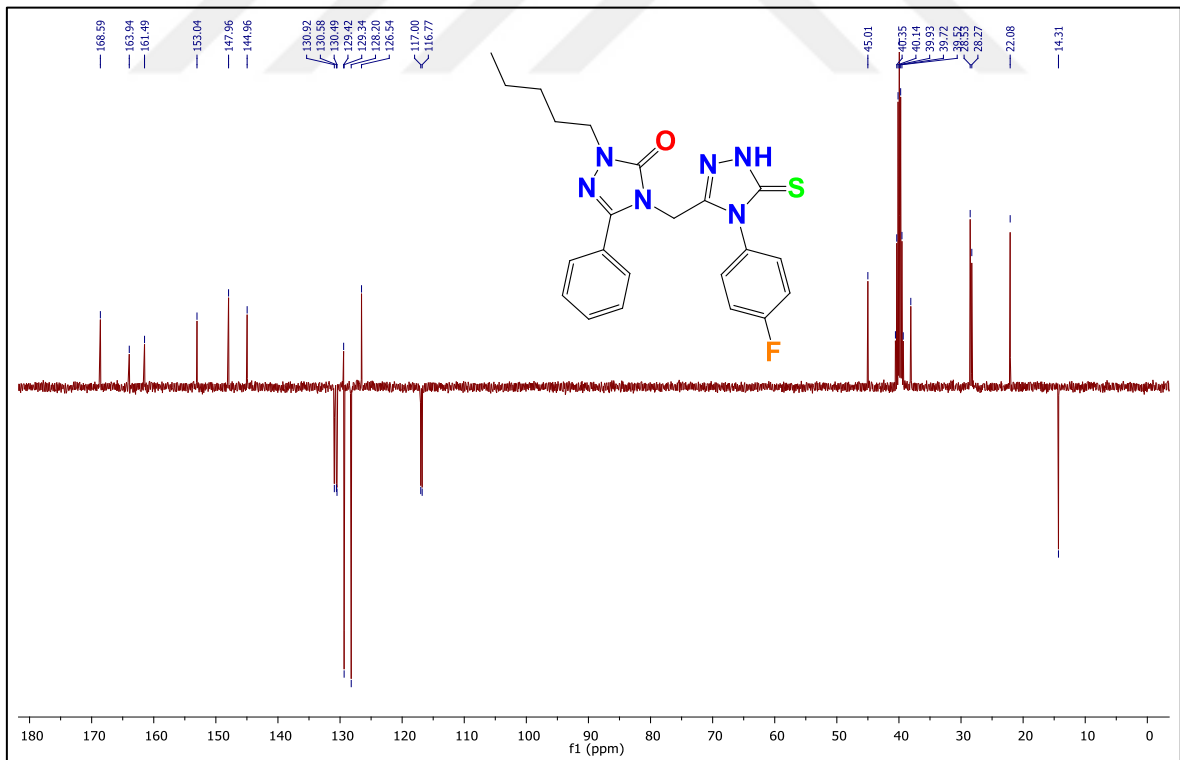


Ek Şekil 213. 114b Bileşiğinin Kütle Spektrumu

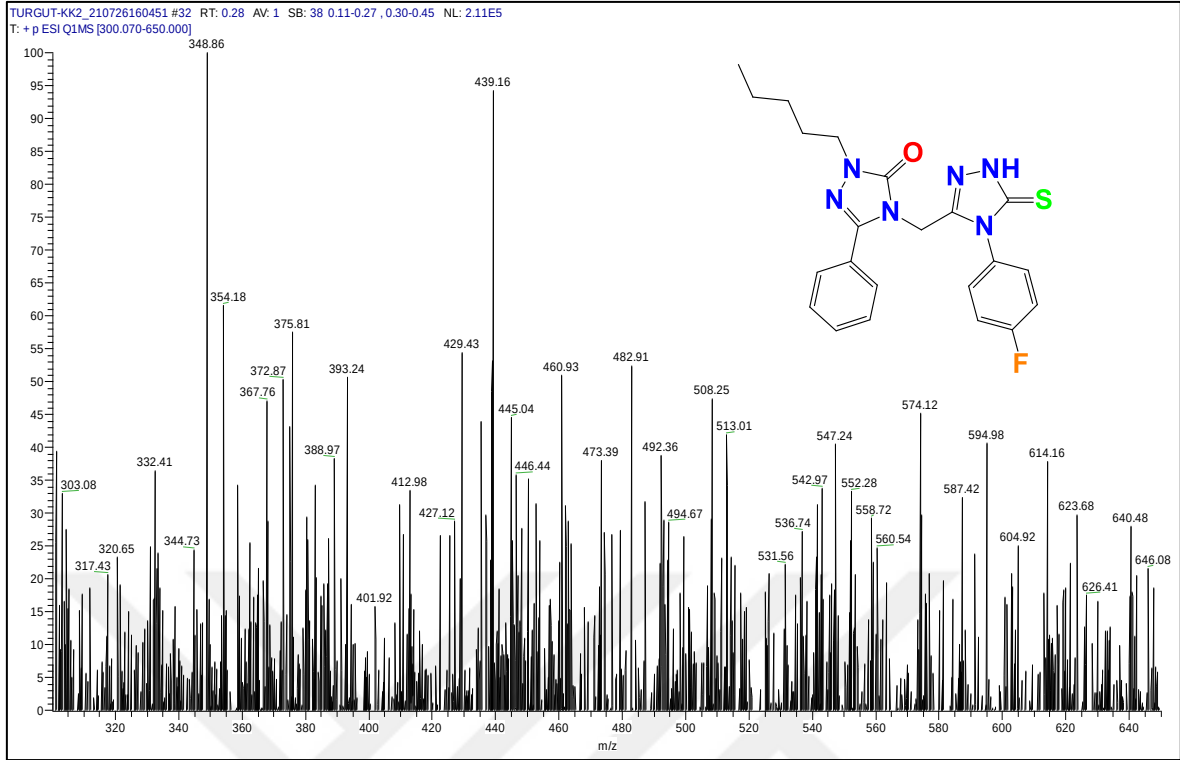
Ek Şekil 214. 114c Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹) Spektrumu



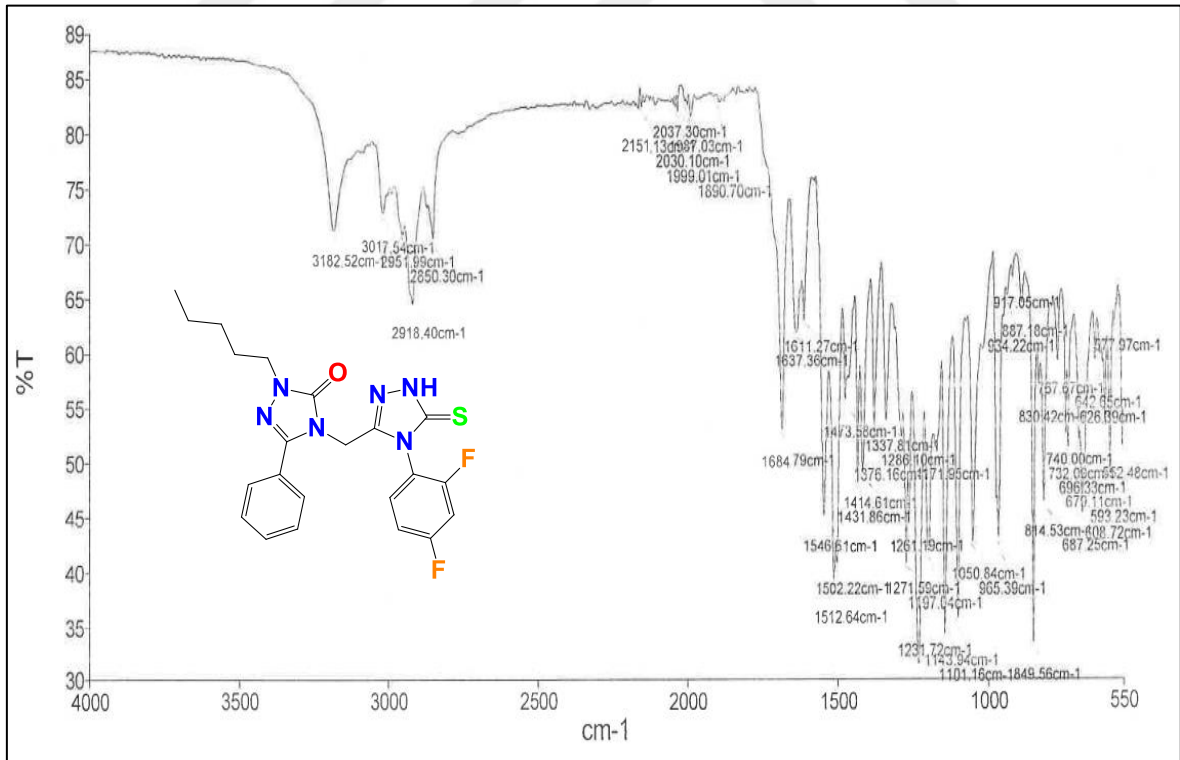
Ek Şekil 215. 114c Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

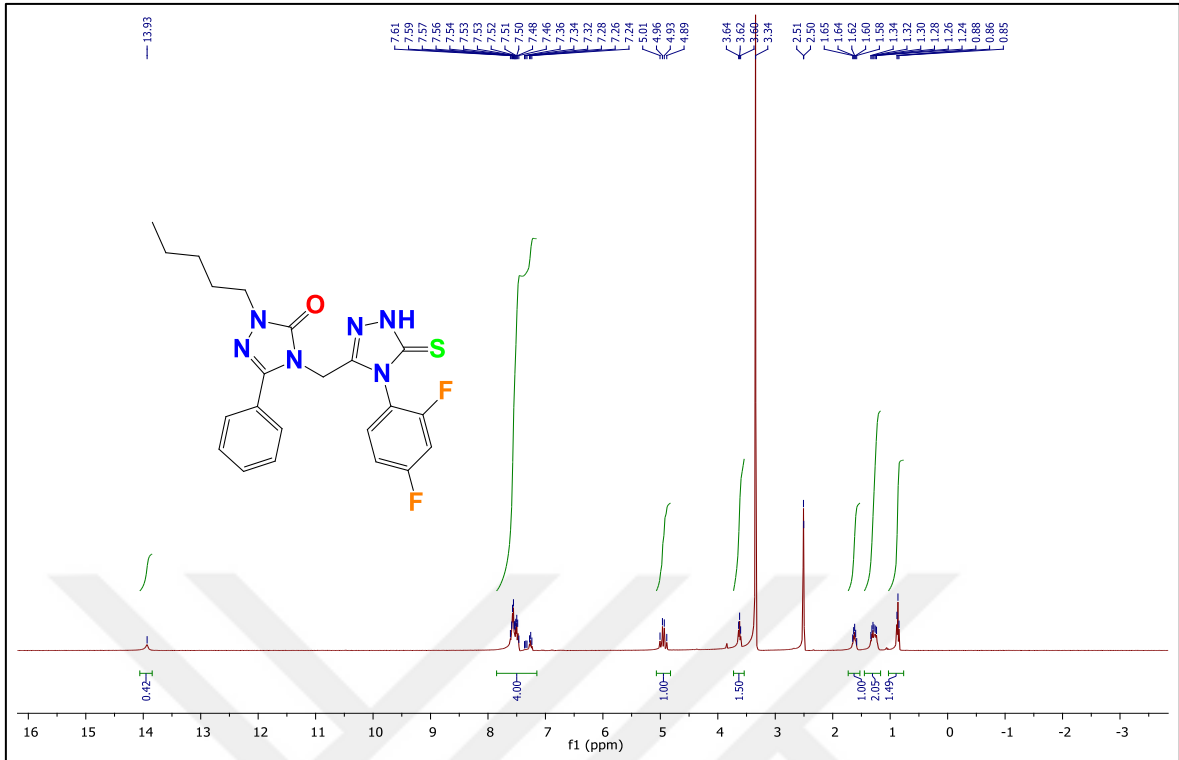


Ek Şekil 216. 114c Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

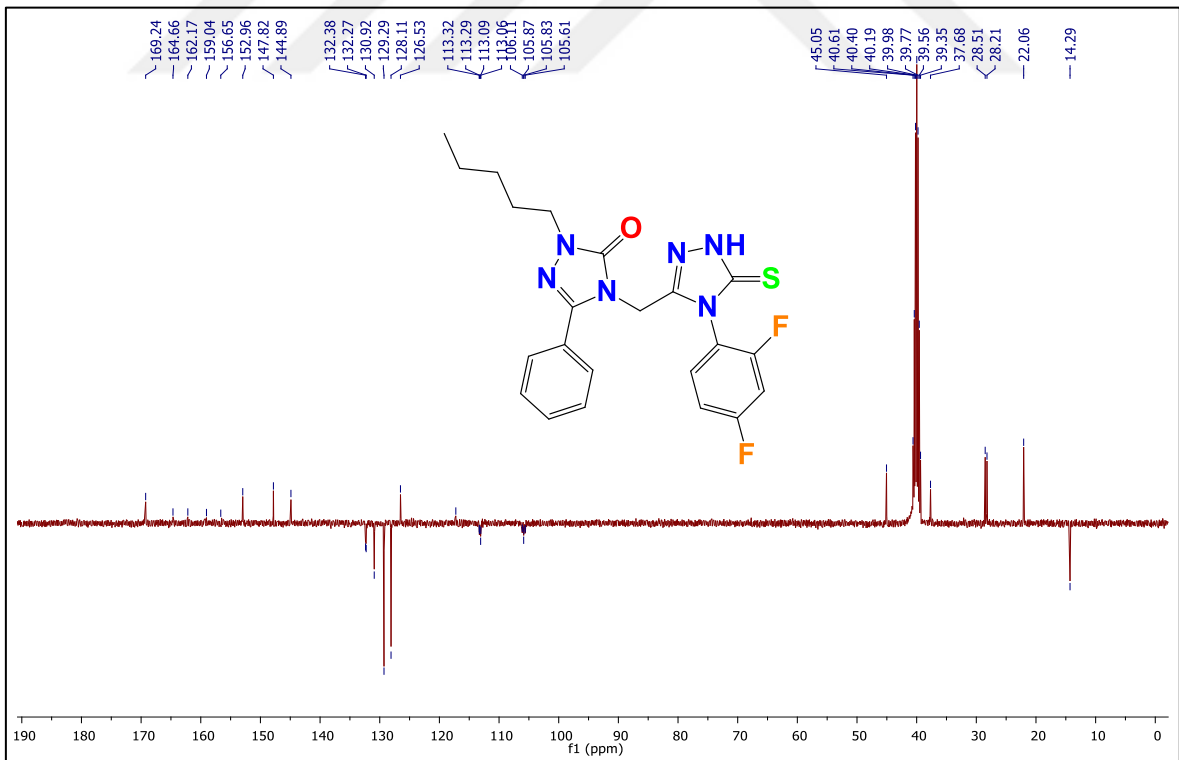


Ek Şekil 217. 114c Bileşiğinin Kütle Spektrumu

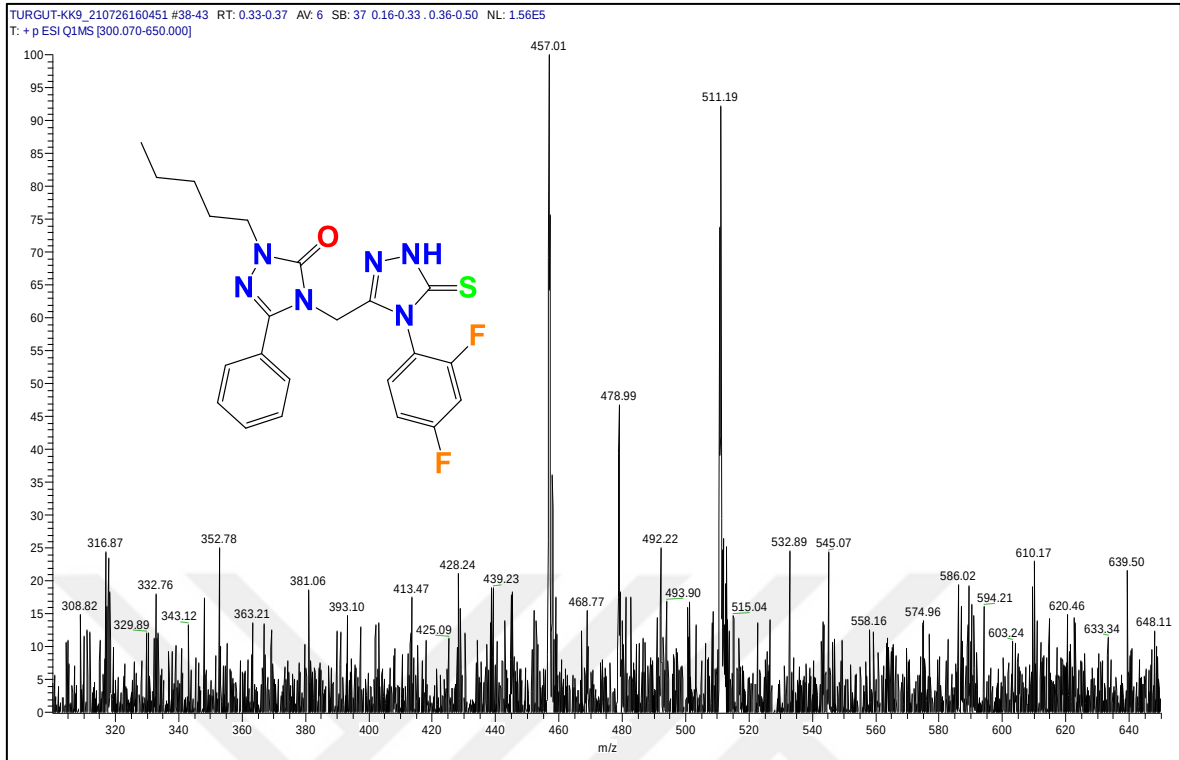
Ek Şekil 218. 114d Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹) Spektrumu



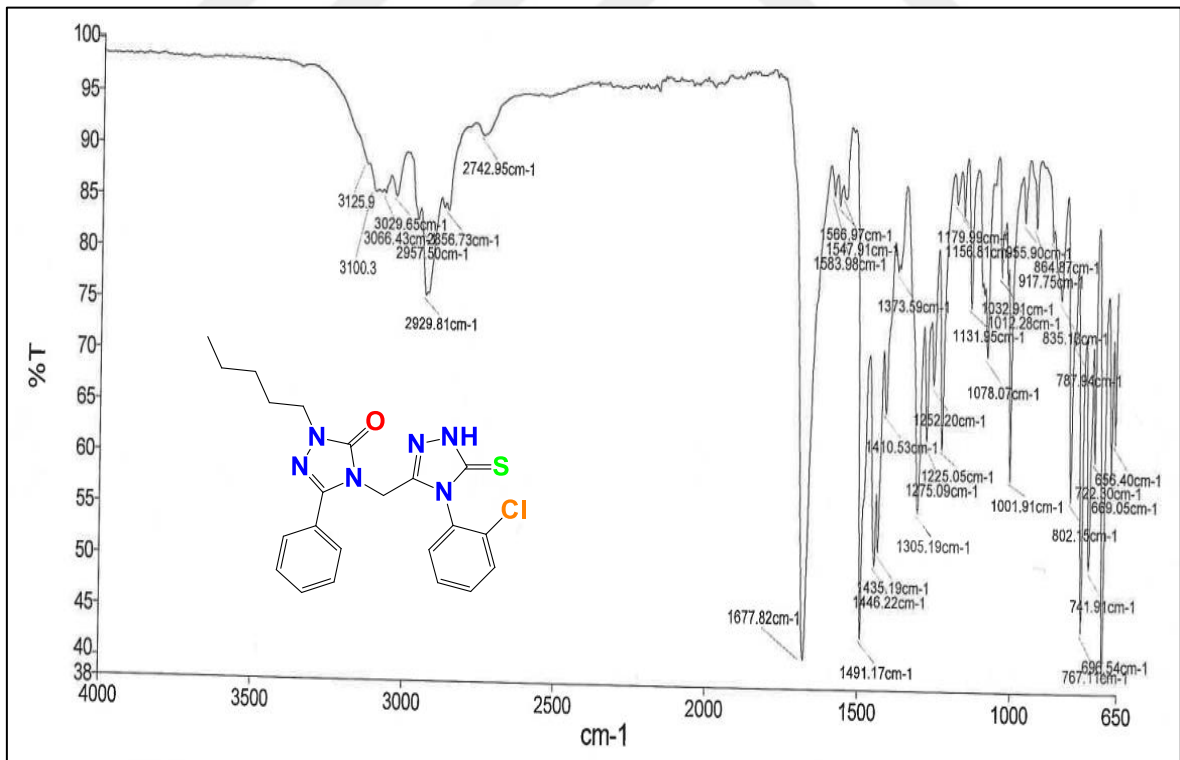
Ek Şekil 219. 114d Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu



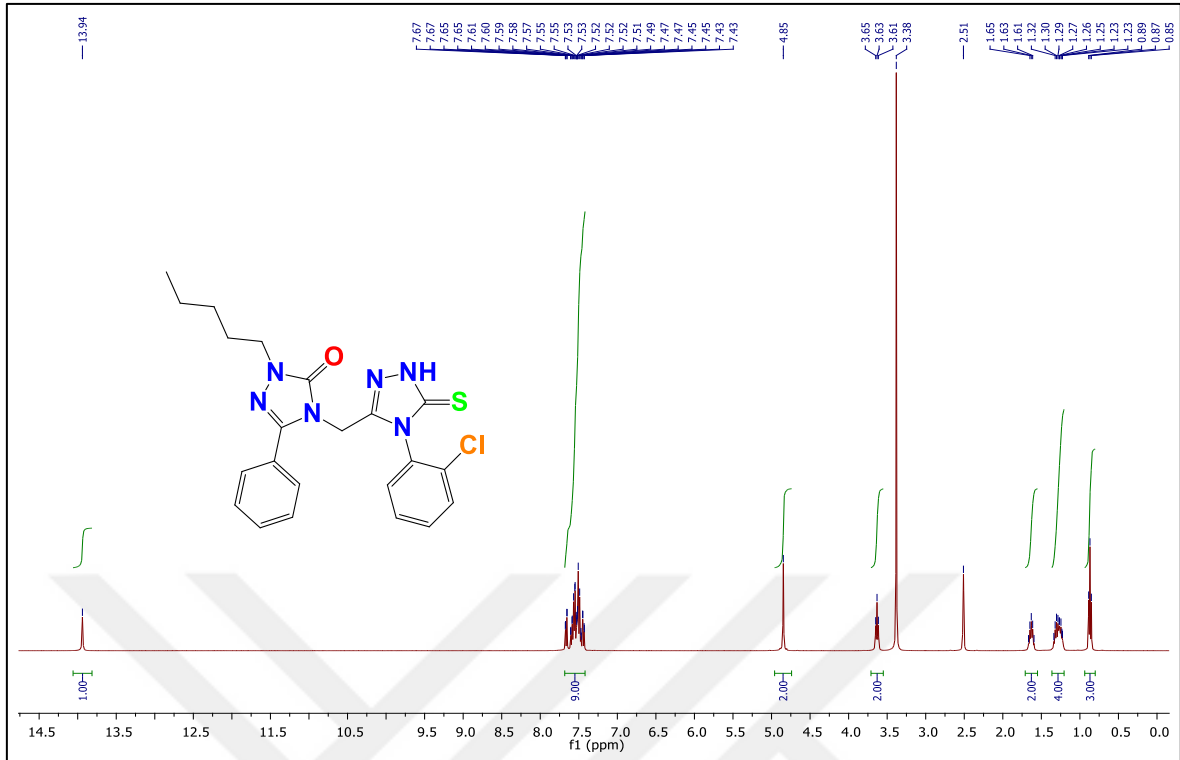
Ek Şekil 220. 114d Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu



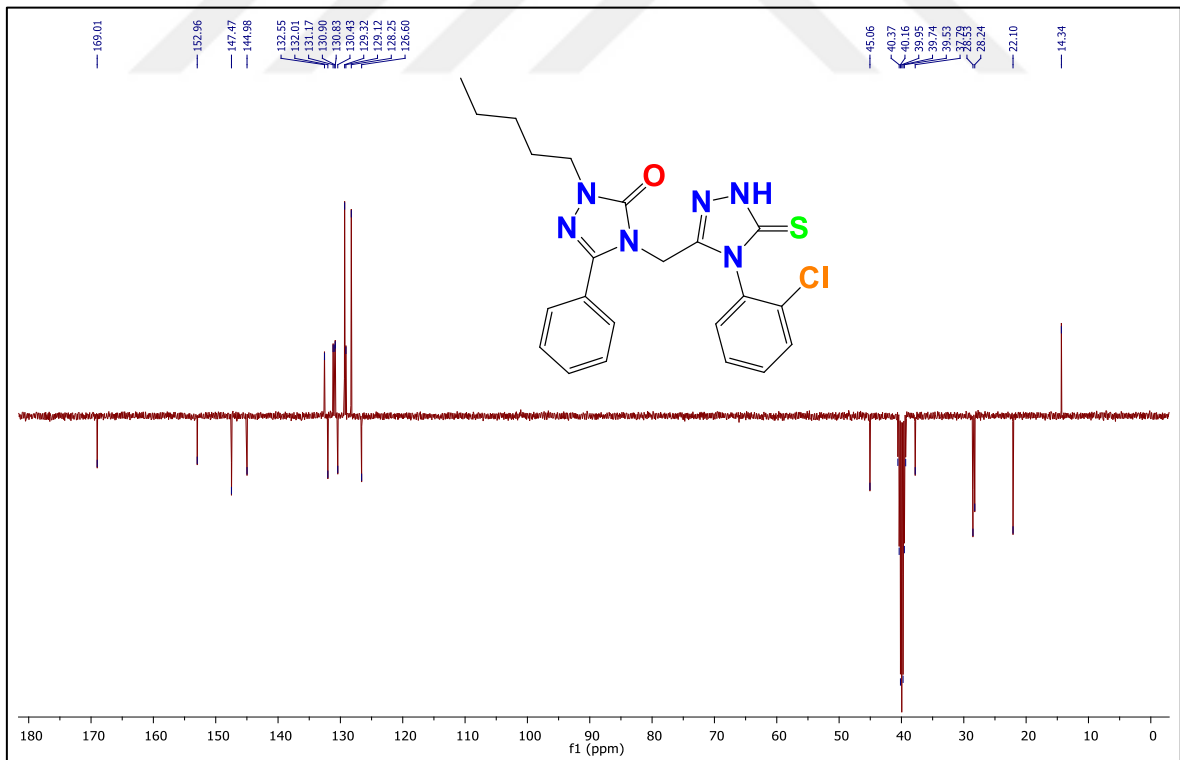
Ek Şekil 221. 114d Bileşiğinin Kütle Spektrumu



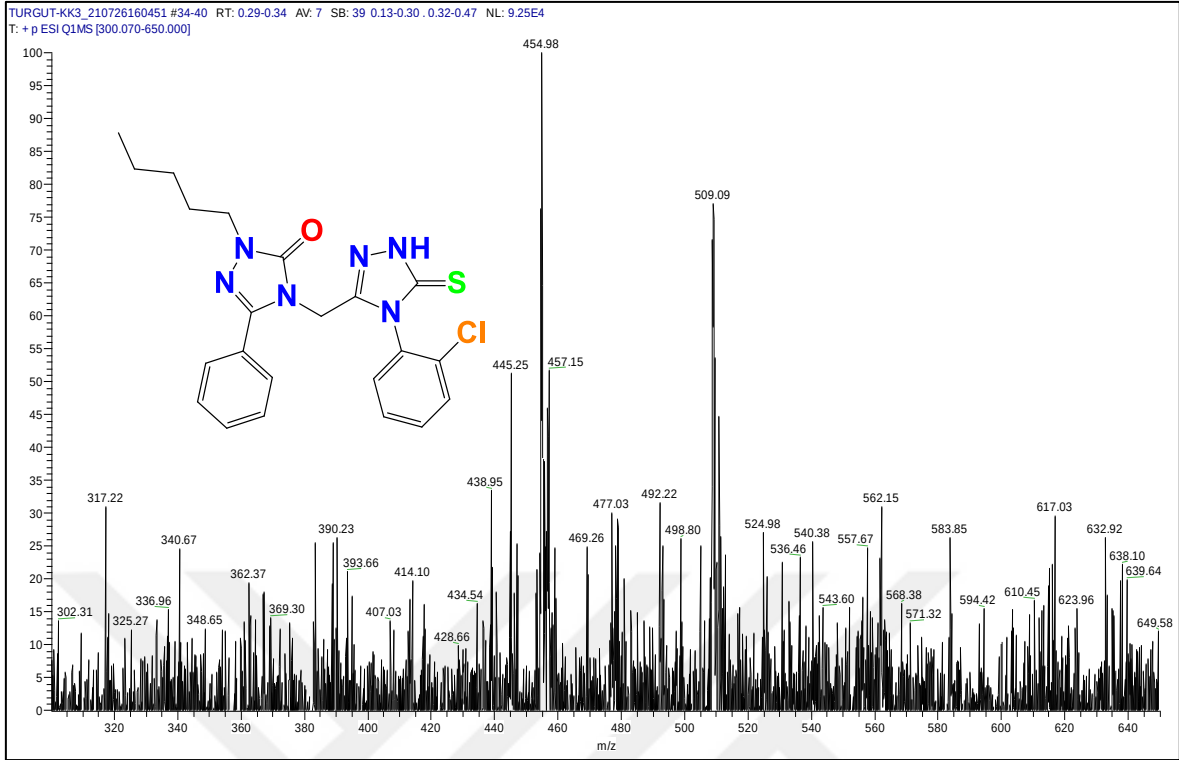
Ek Şekil 222. 114e Bileşiğinin FT-IR (ν_{max} , cm^{-1}) Spektrumu



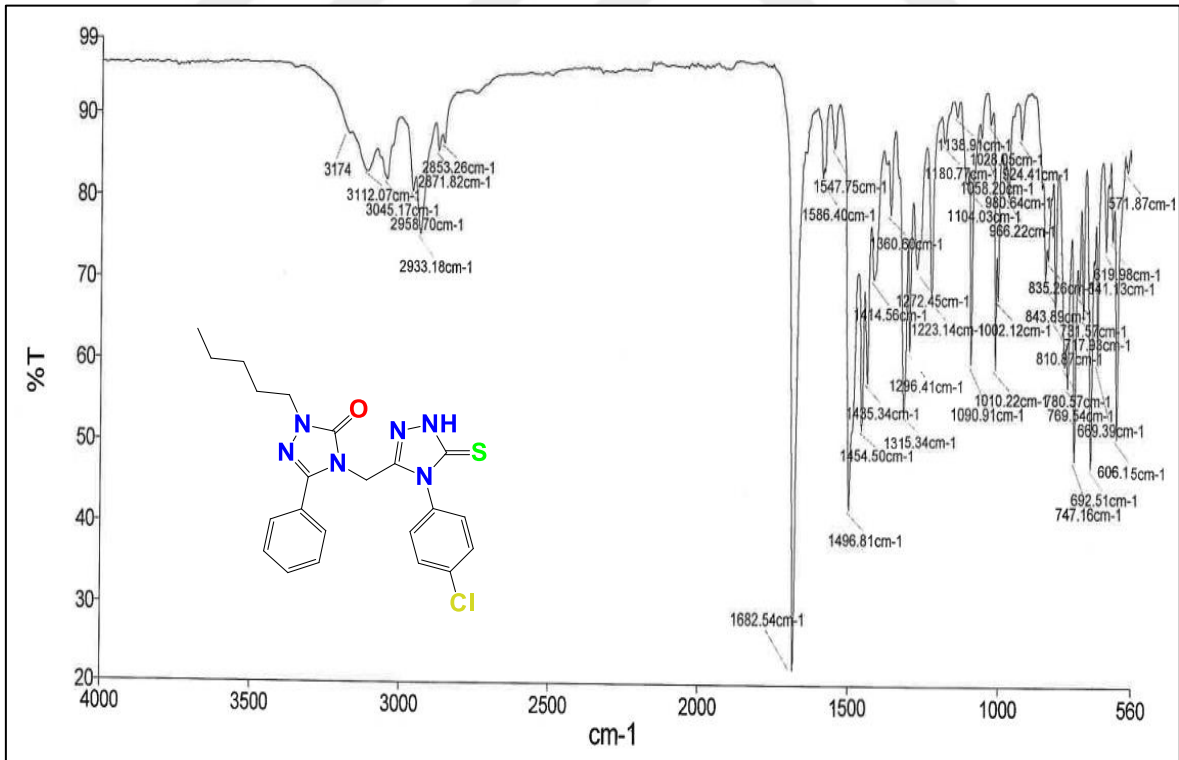
Ek Şekil 223. 114e Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

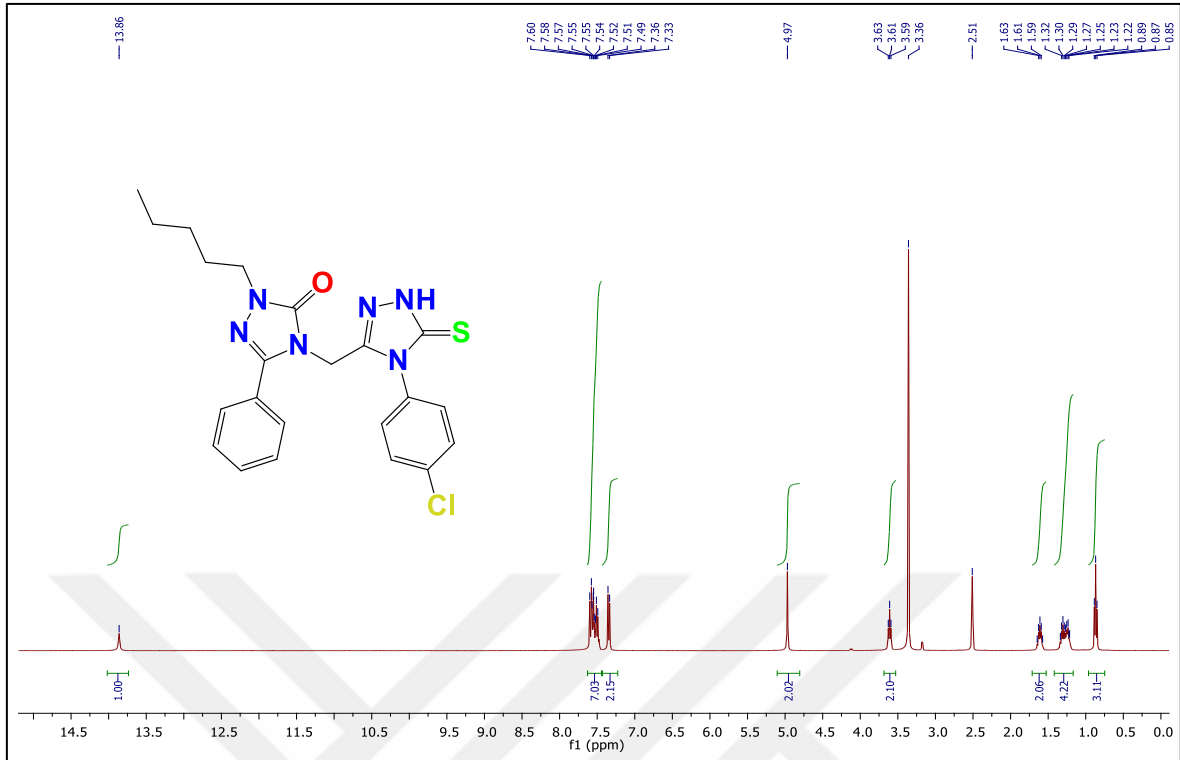


Ek Şekil 224. 114e Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

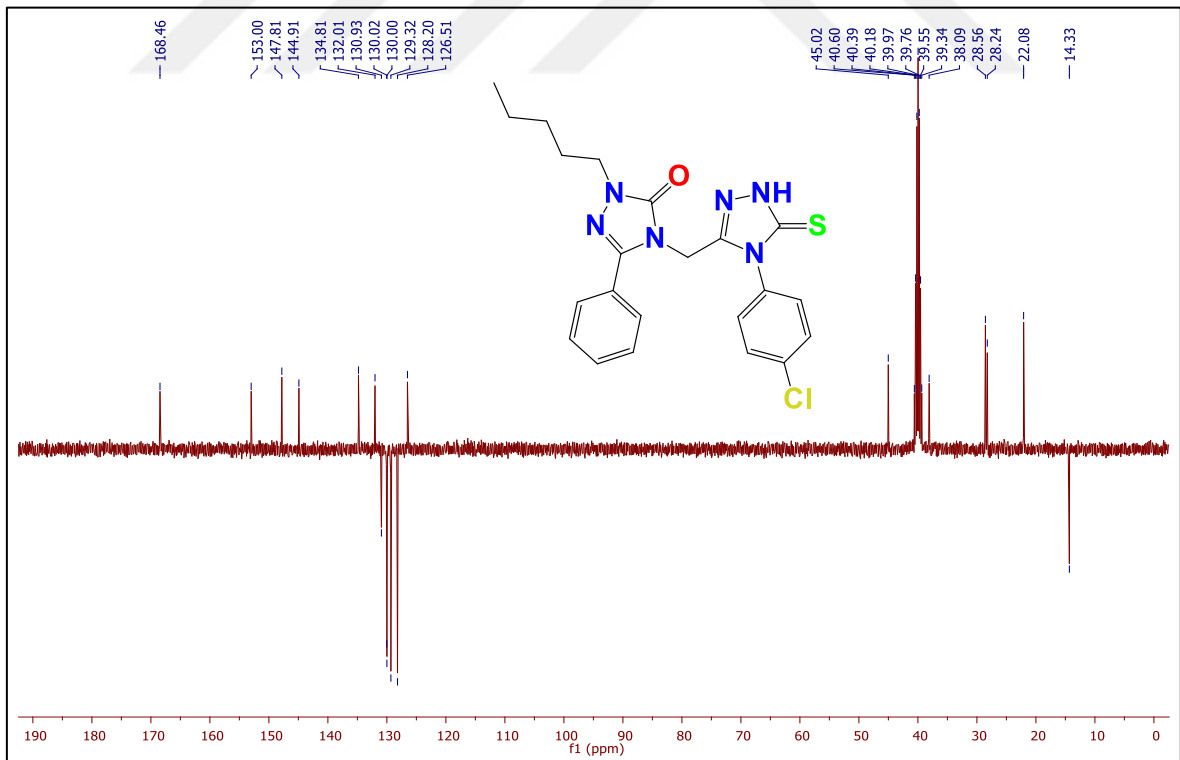


Ek Şekil 225. 114e Bileşiğinin Kütle Spektrumu

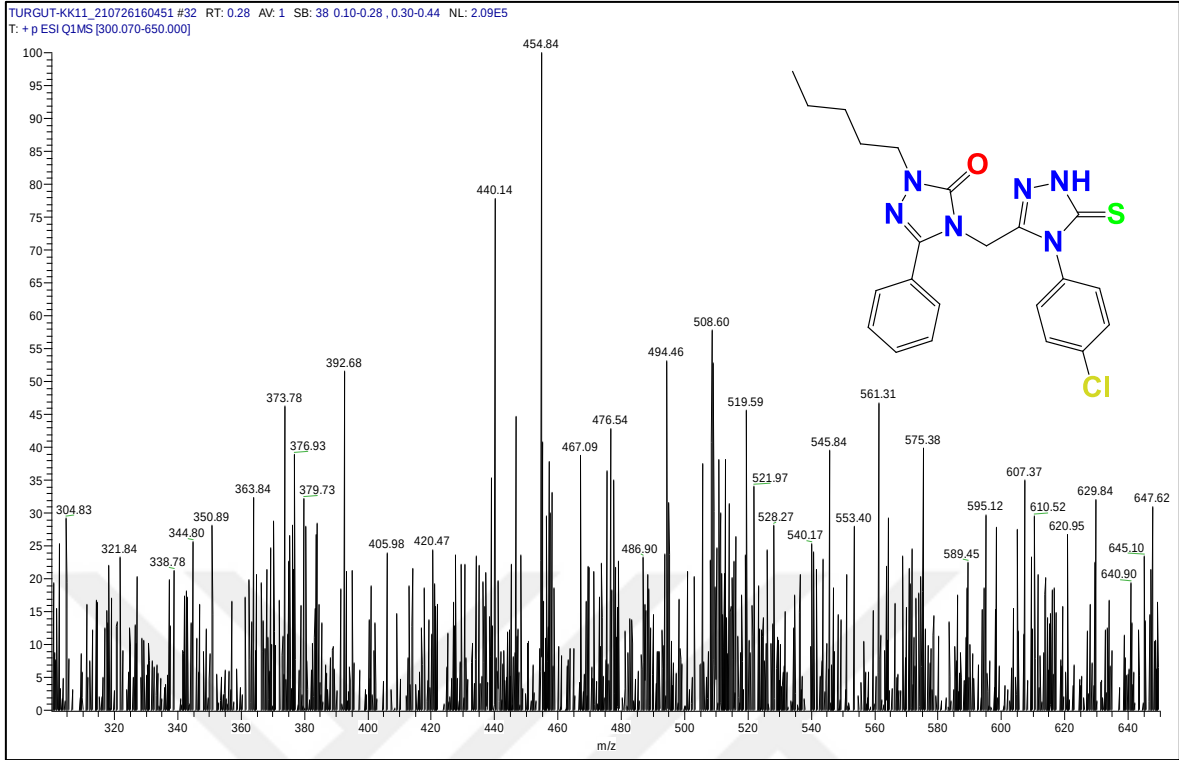
Ek Şekil 226. 114f Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrumu



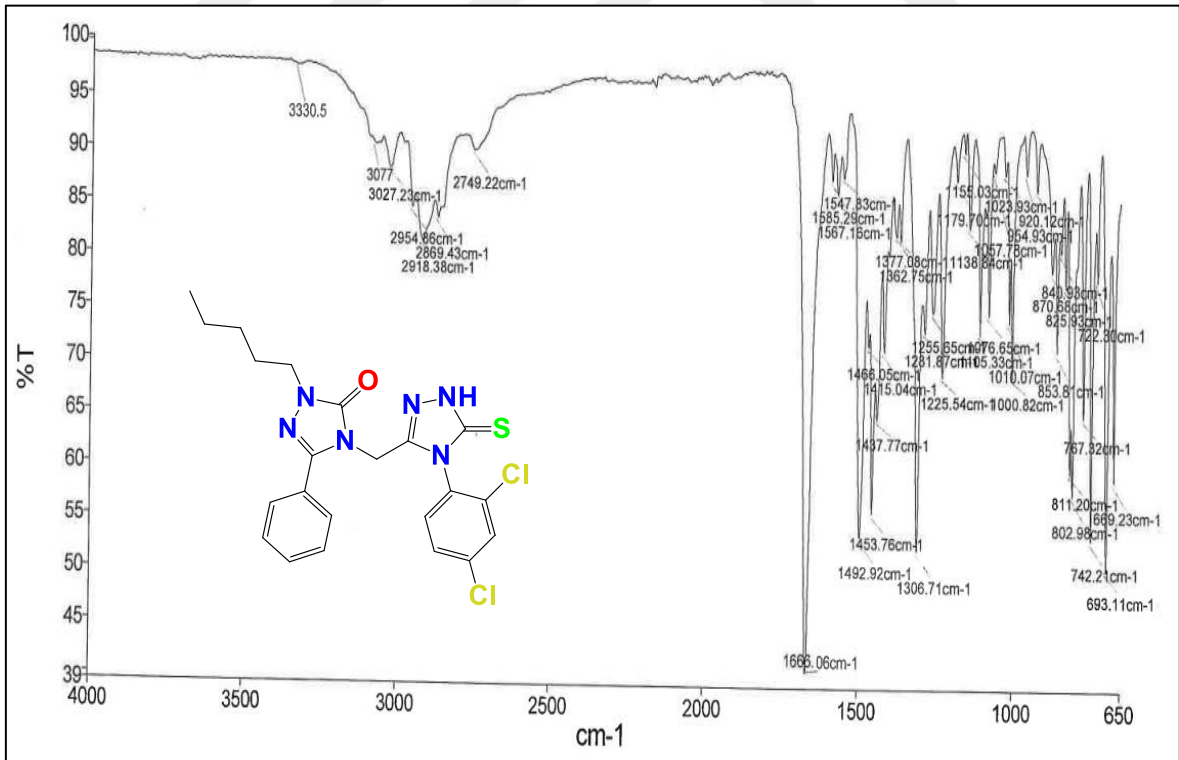
Ek Şekil 227. 114f Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

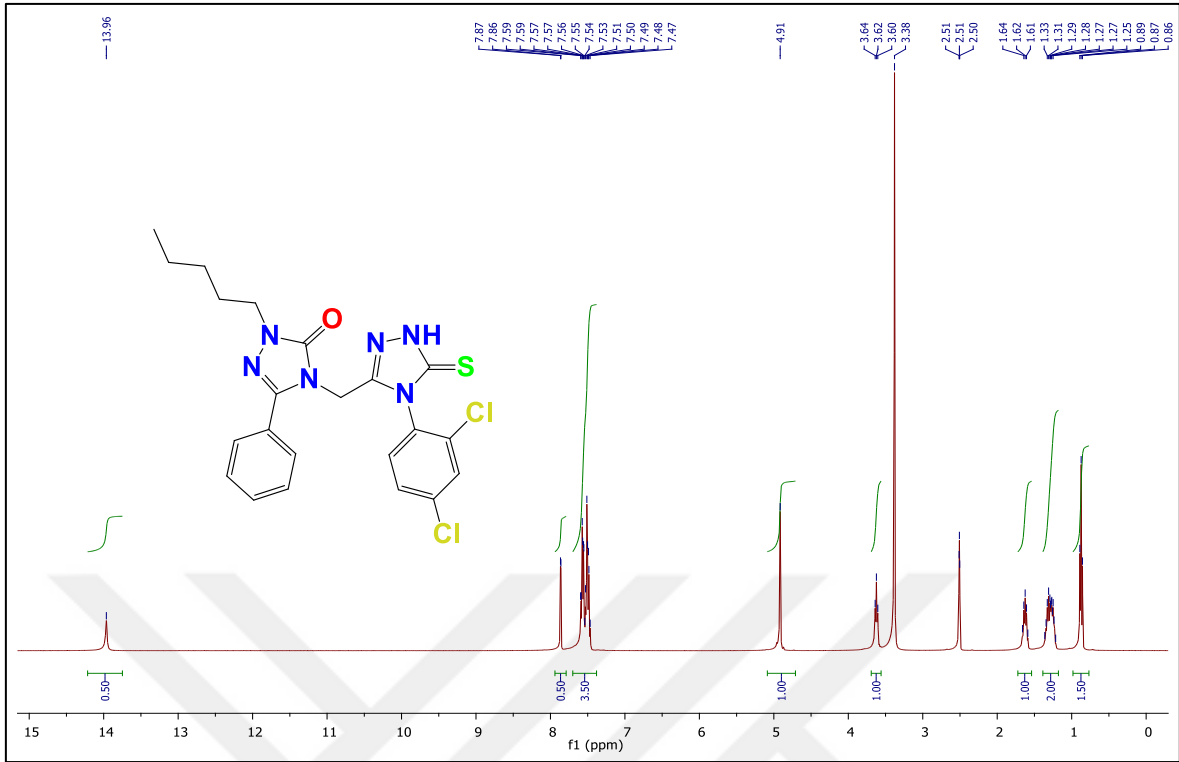


Ek Şekil 228. 114f Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

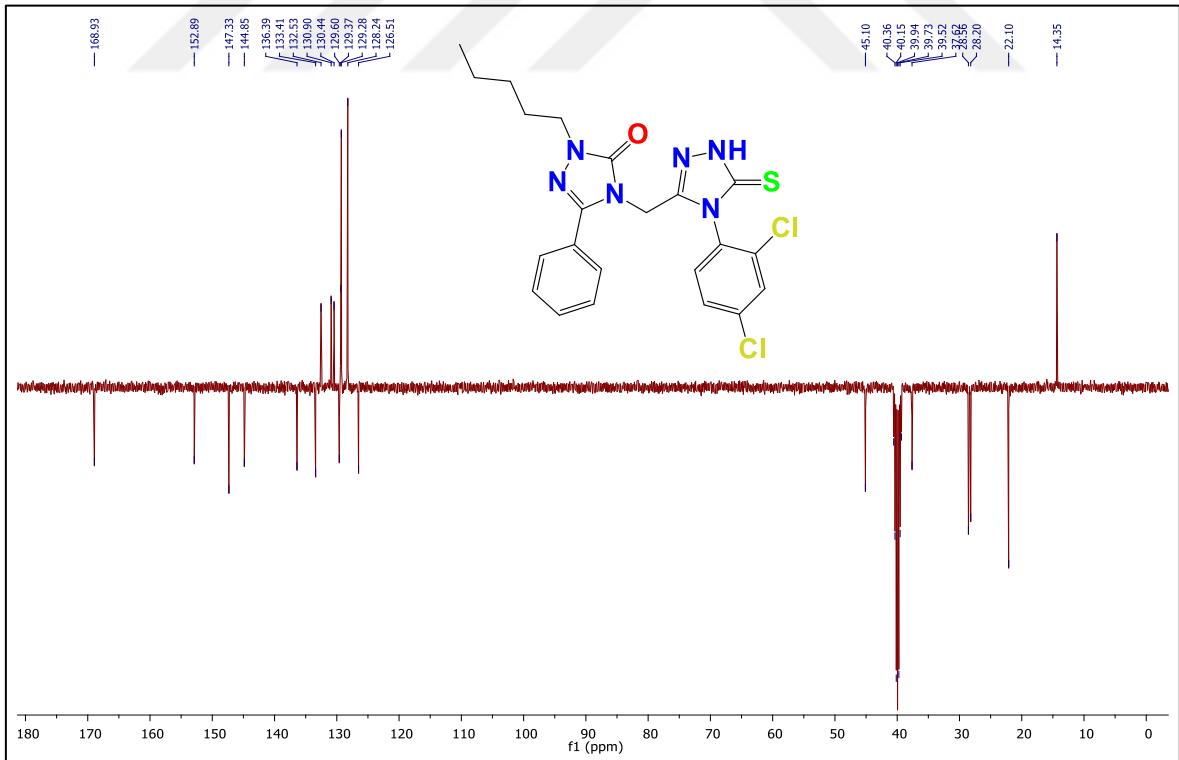


Ek Şekil 229. 114f Bileşiğinin Kütle Spektrumu

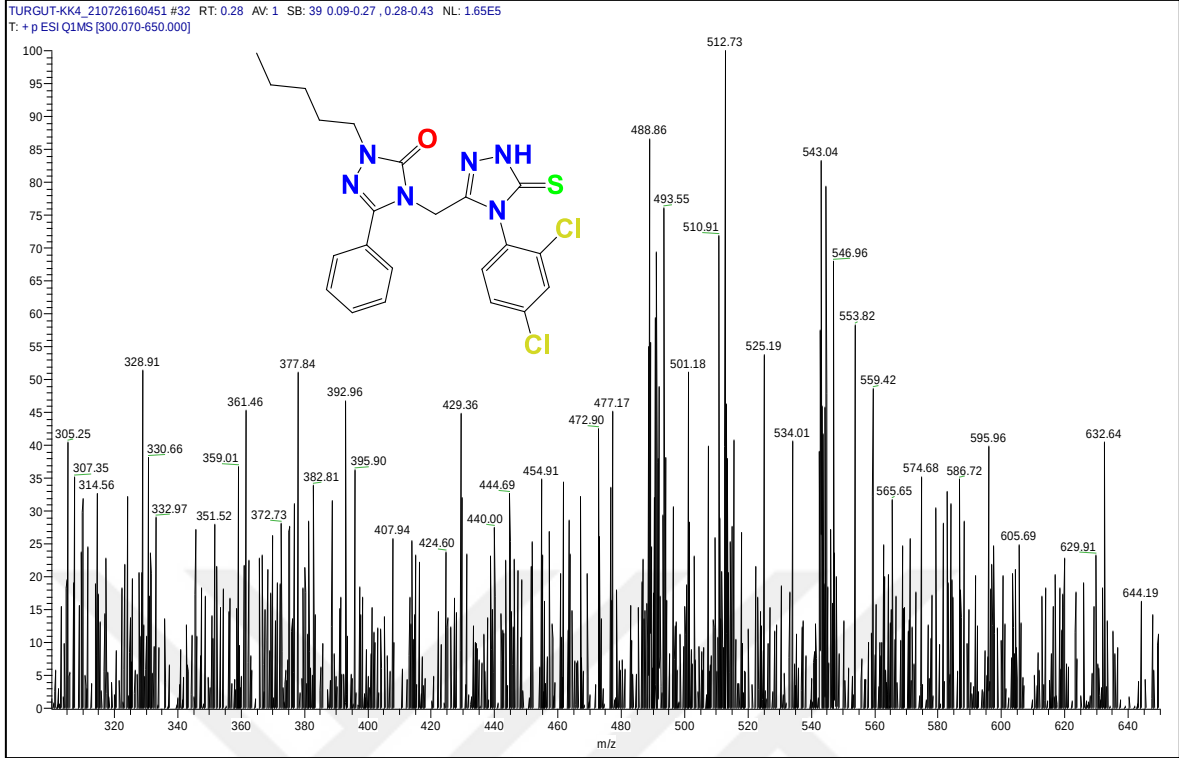
Ek Şekil 230. 114g Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹) Spektrumu



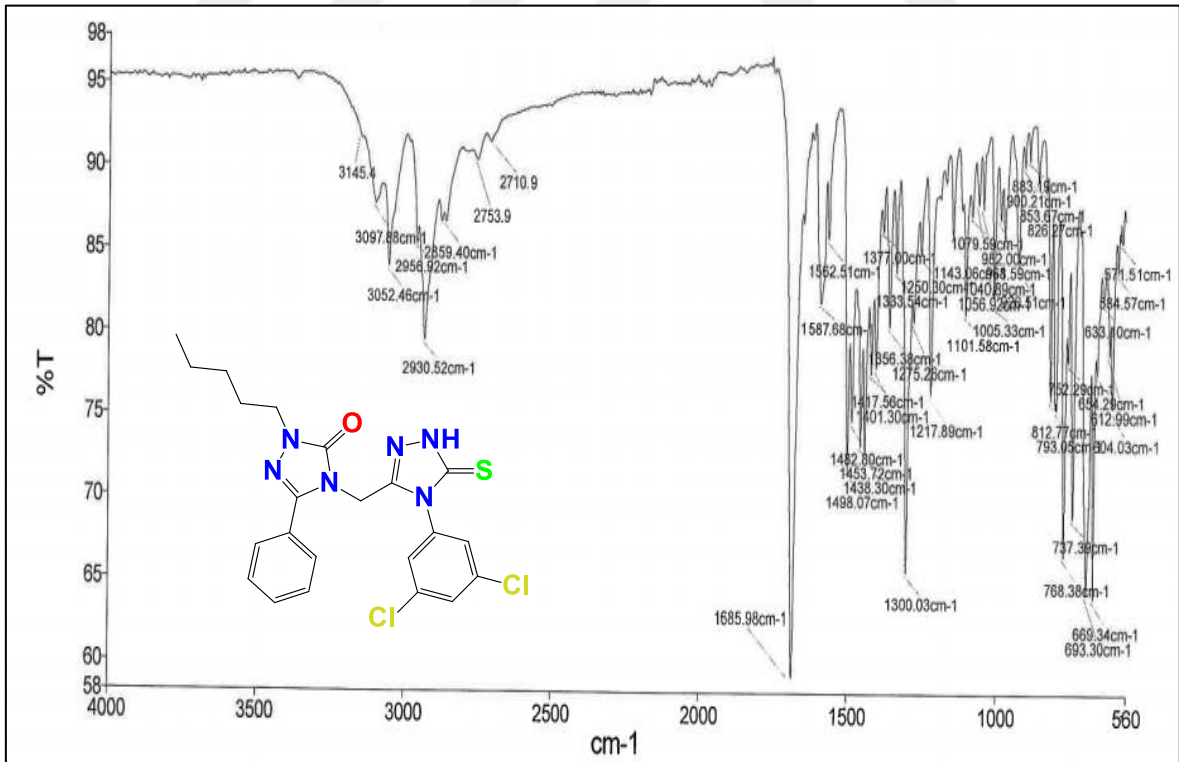
Ek Şekil 231. 114g Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

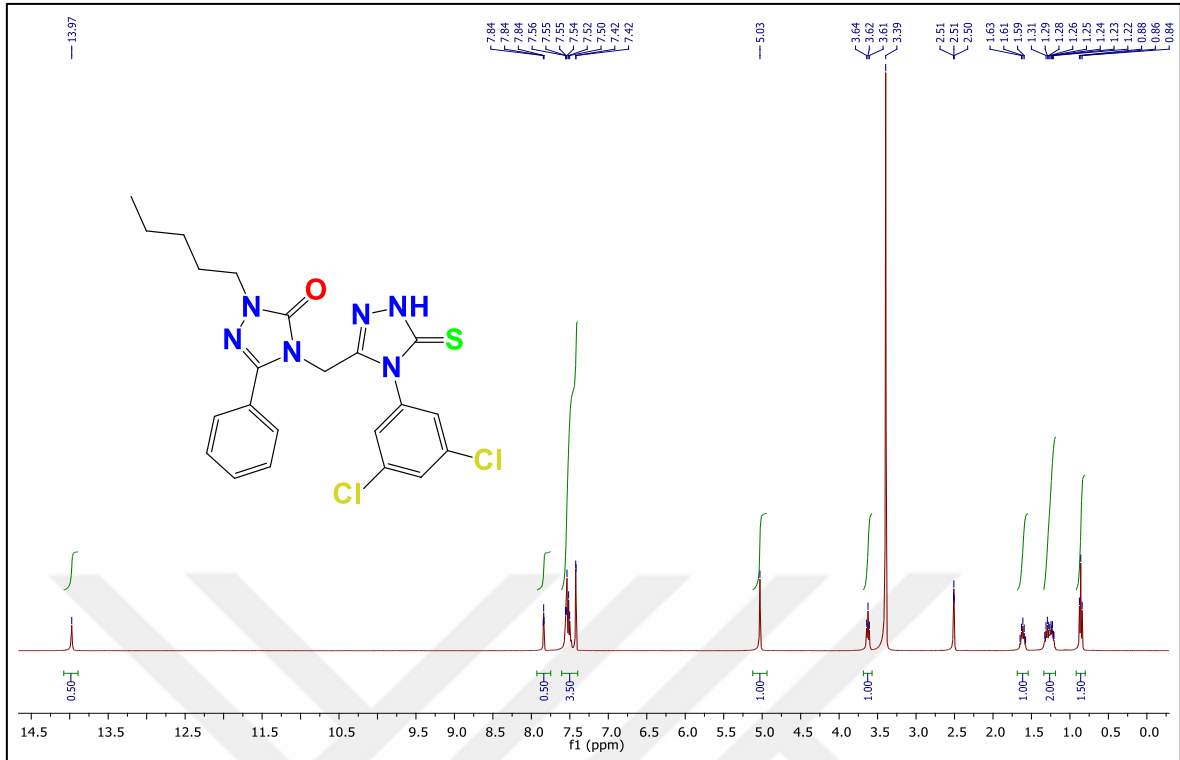


Ek Şekil 232. 114g Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

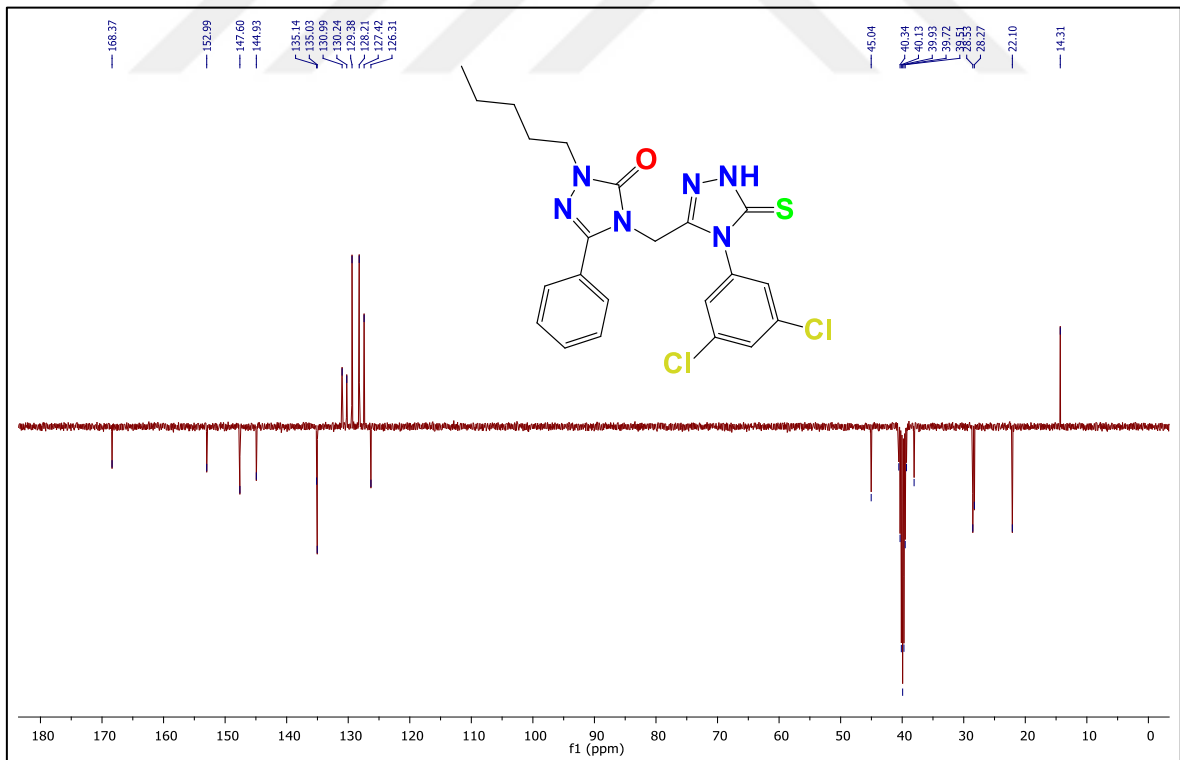


Ek Şekil 233. 114g Bileşiğinin Kütle Spektrumu

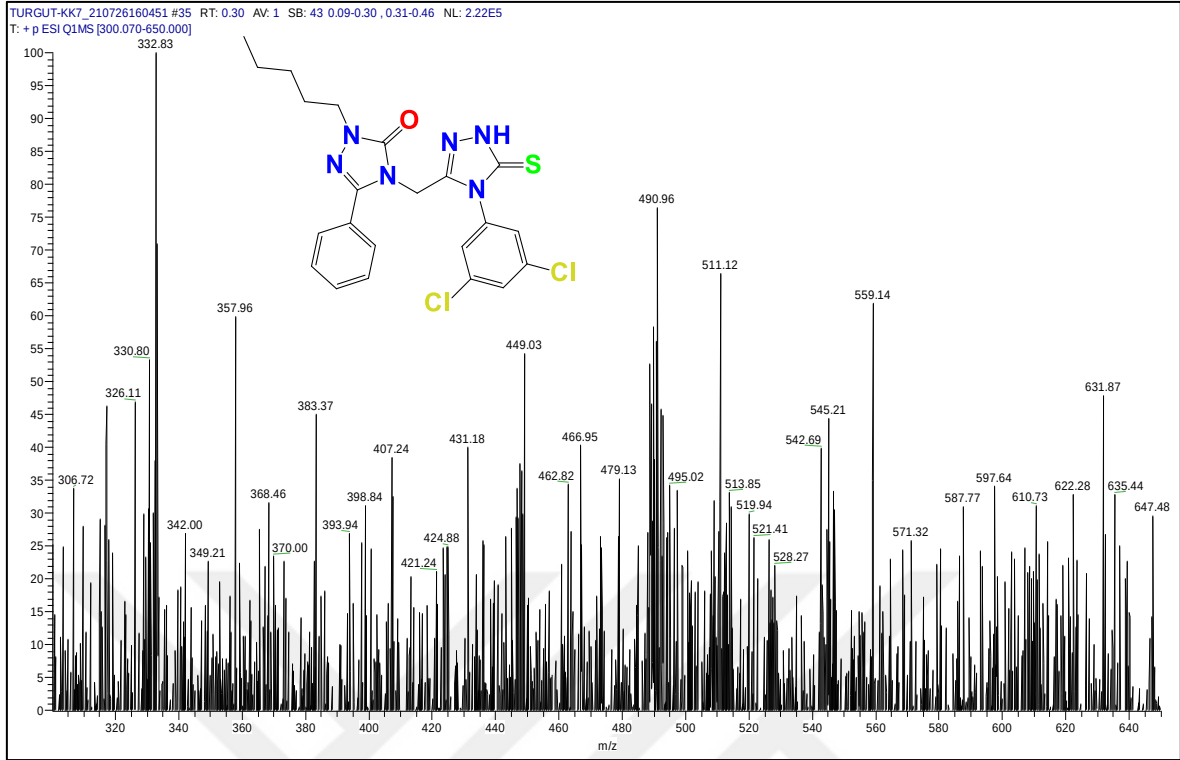
Ek Şekil 234. 114h Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹) Spektrumu



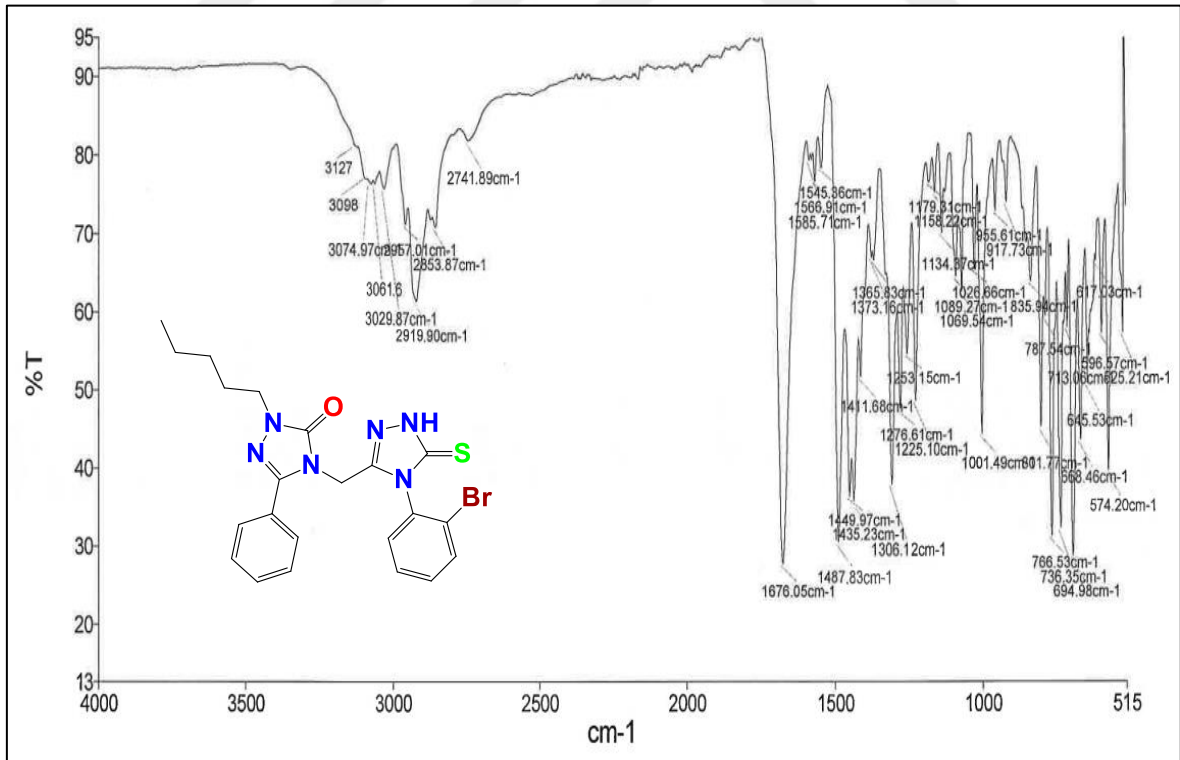
Ek Şekil 235. 114h Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

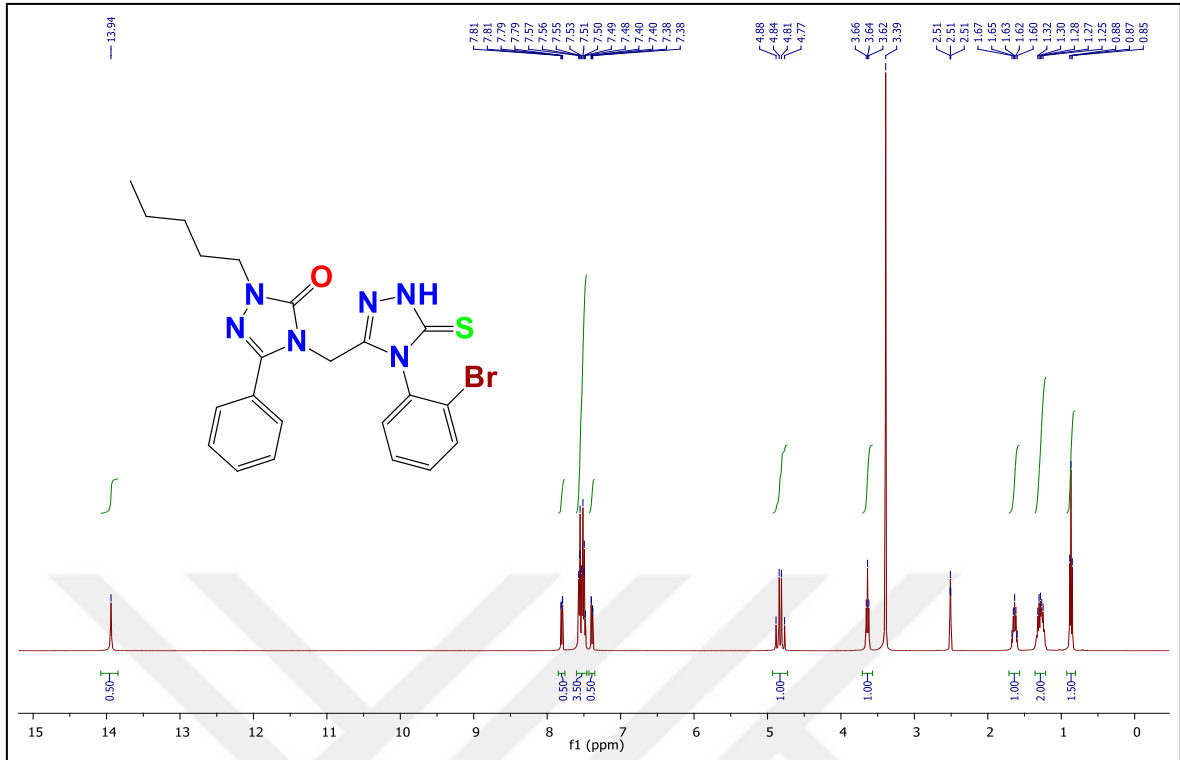


Ek Şekil 236. 114h Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

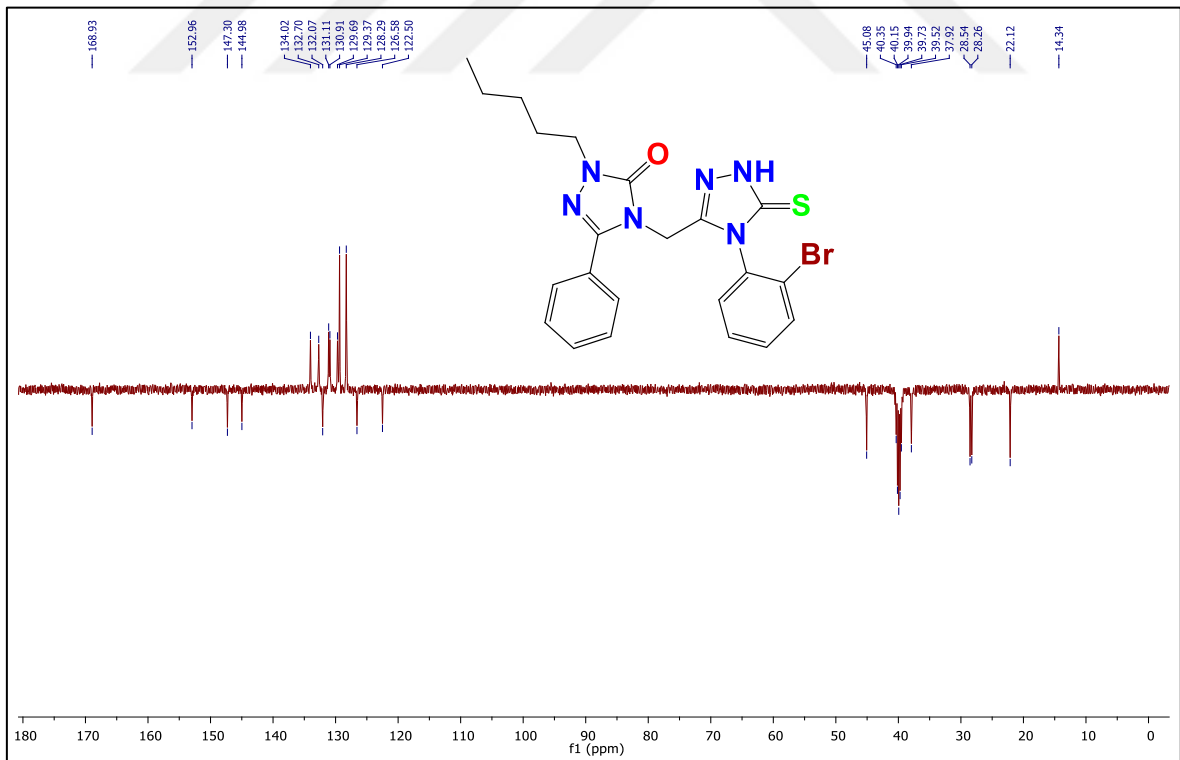


Ek Şekil 237. 114h Bileşiğinin Kütle Spektrumu

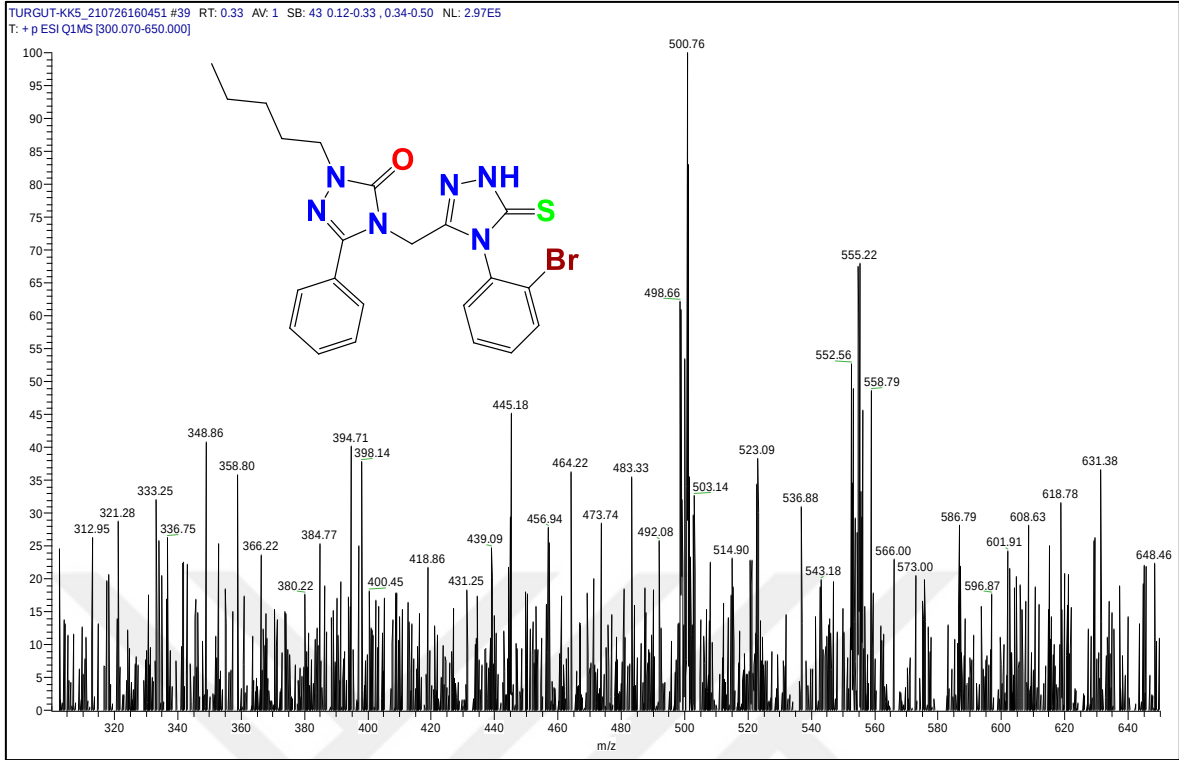
Ek Şekil 238. 114i Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹) Spektrumu



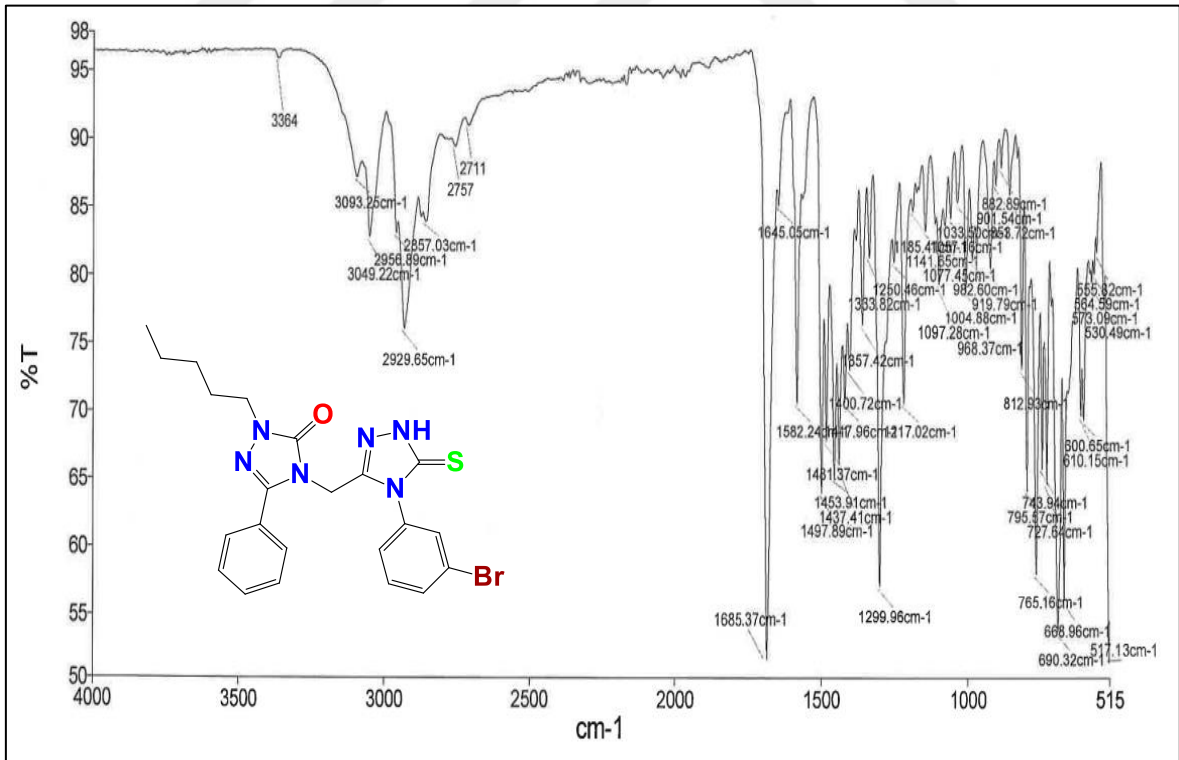
Ek Şekil 239. 114i Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

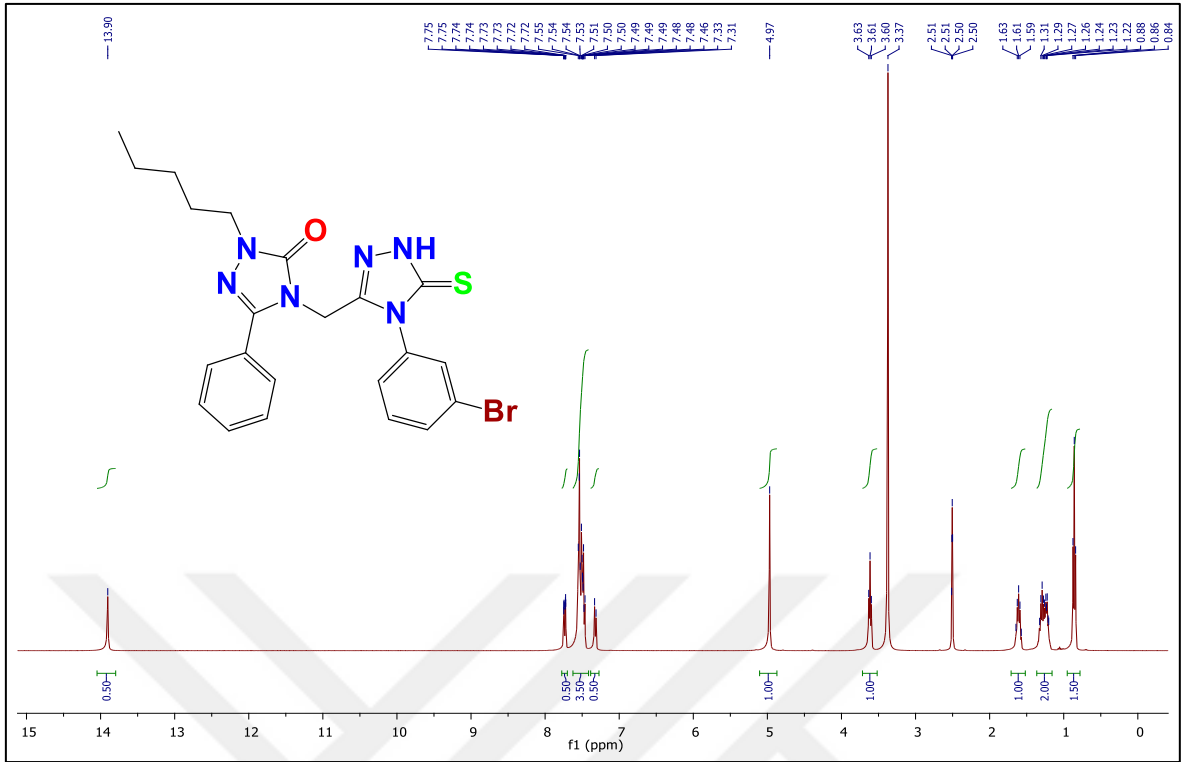


Ek Şekil 240. 114i Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

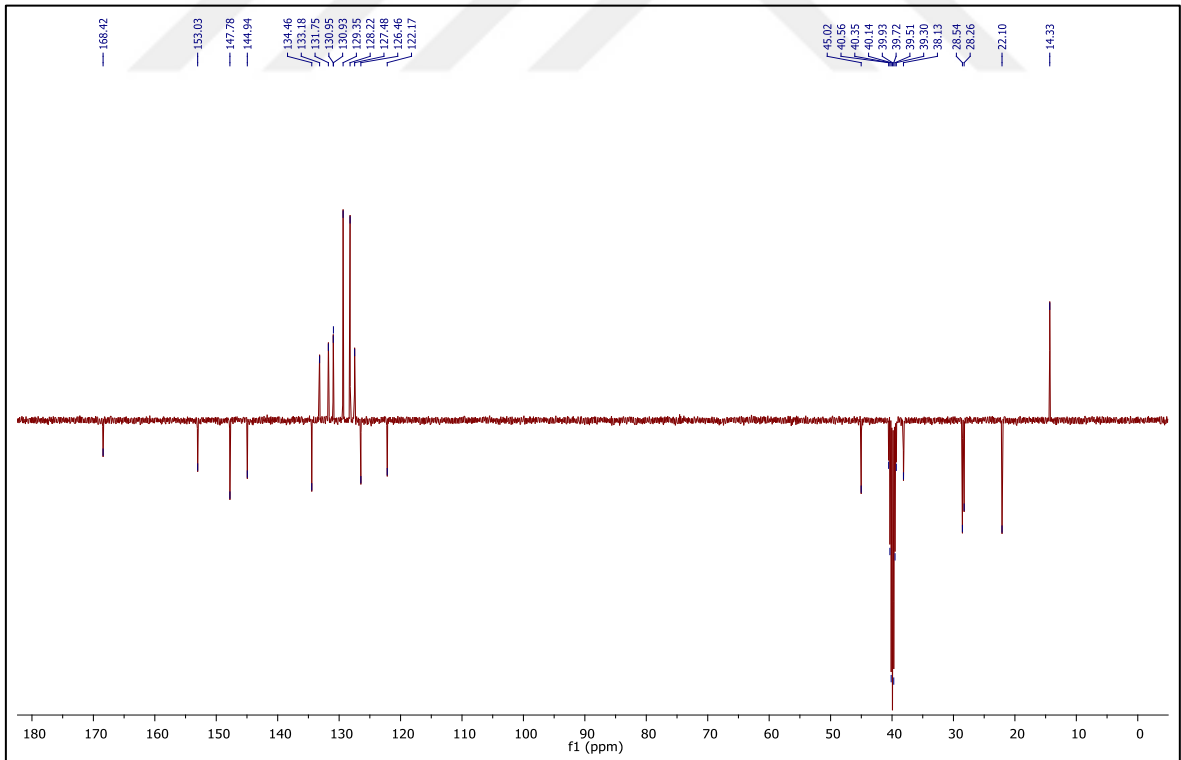


Ek Şekil 241. 114i Bileşiğinin Kütle Spektrogramı

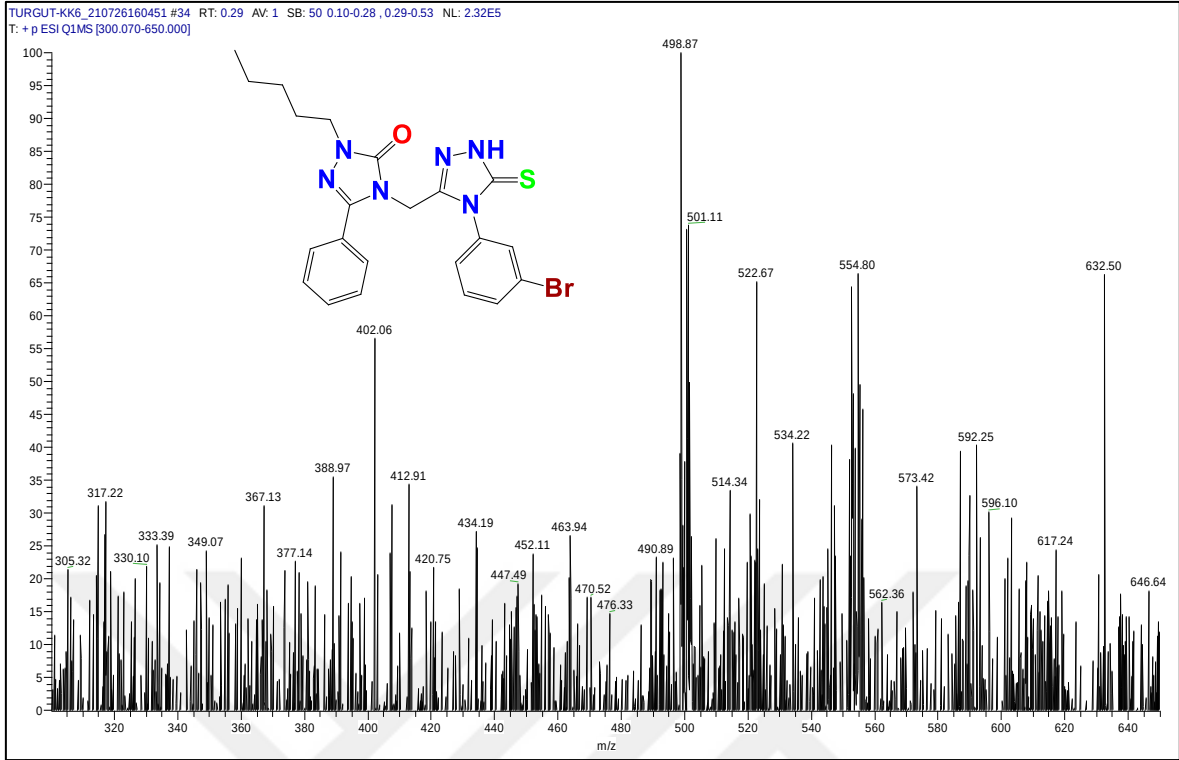
Ek Şekil 242. 114j Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) Spektrogramı



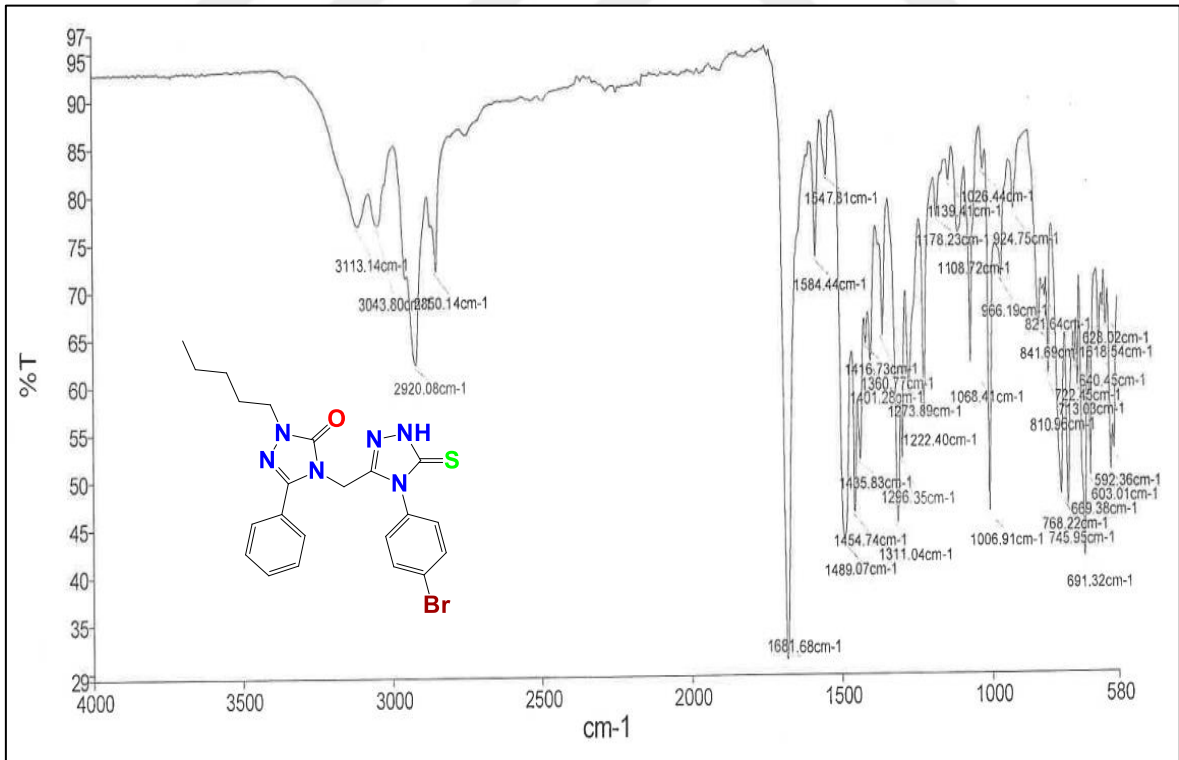
Ek Şekil 243. 114j Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

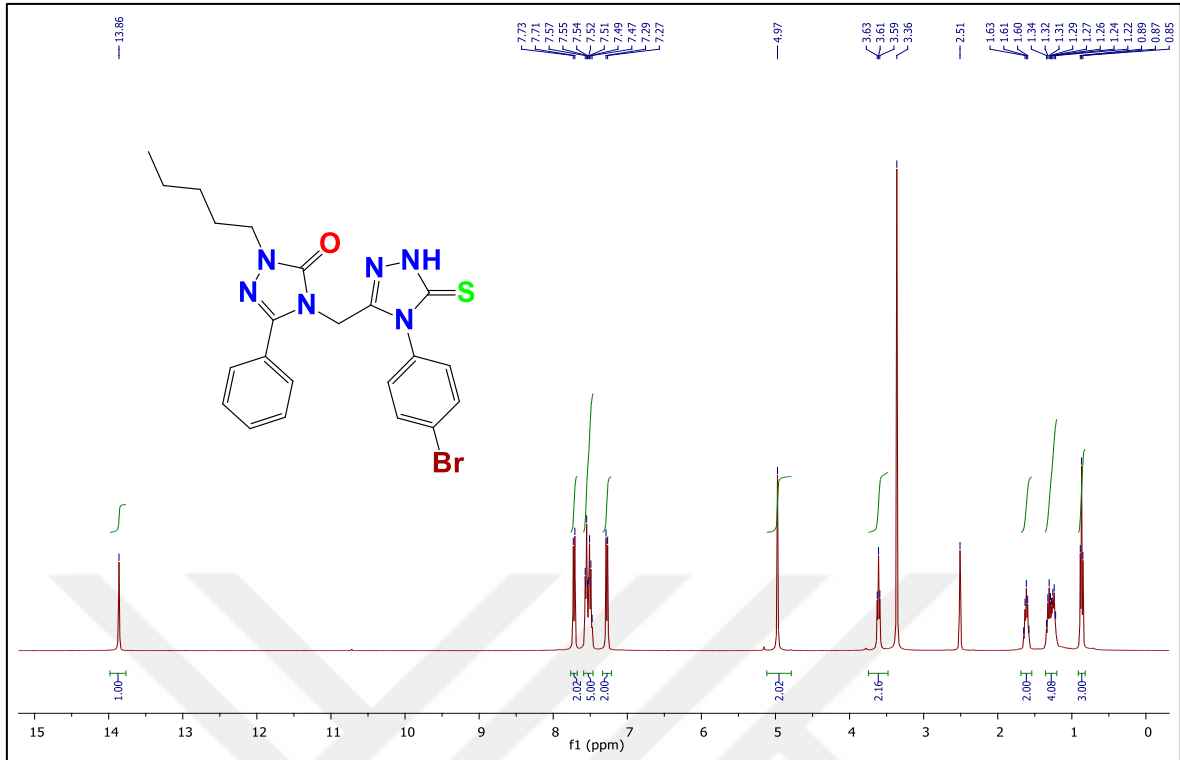


Ek Şekil 244. 114j Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

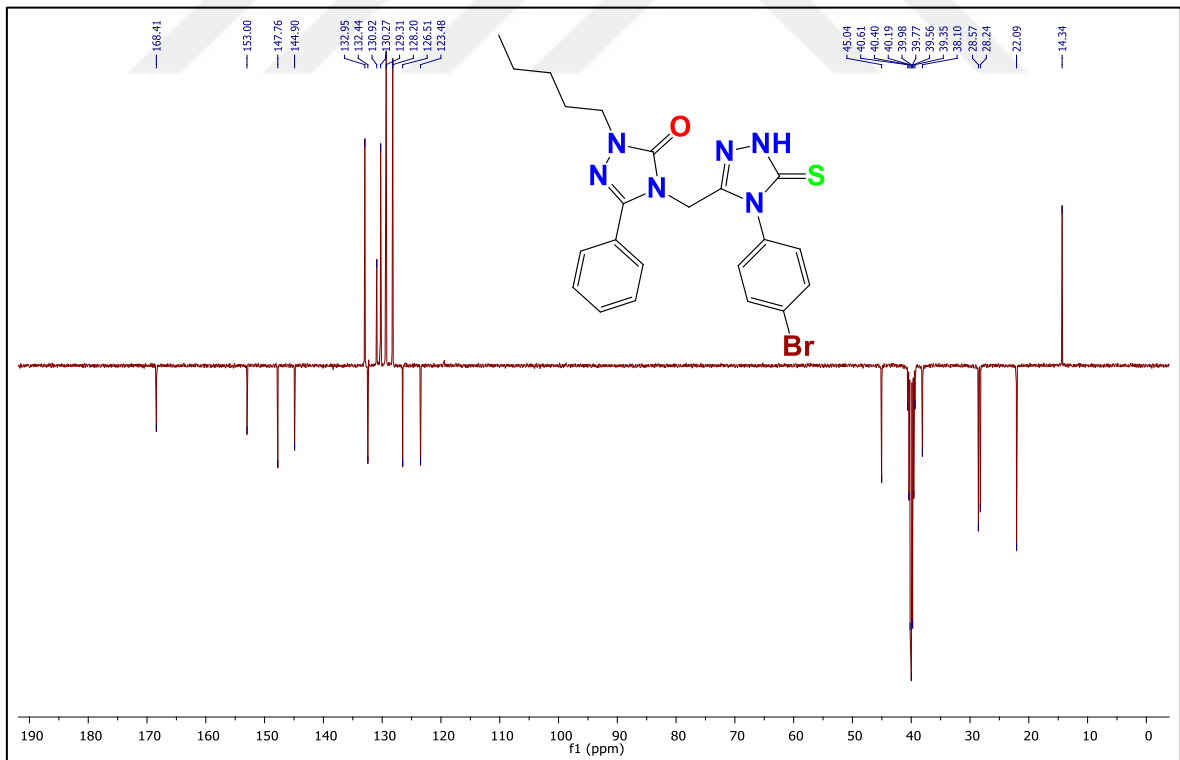


Ek Şekil 245. 114j Bileşiğinin Kütle Spektrumu

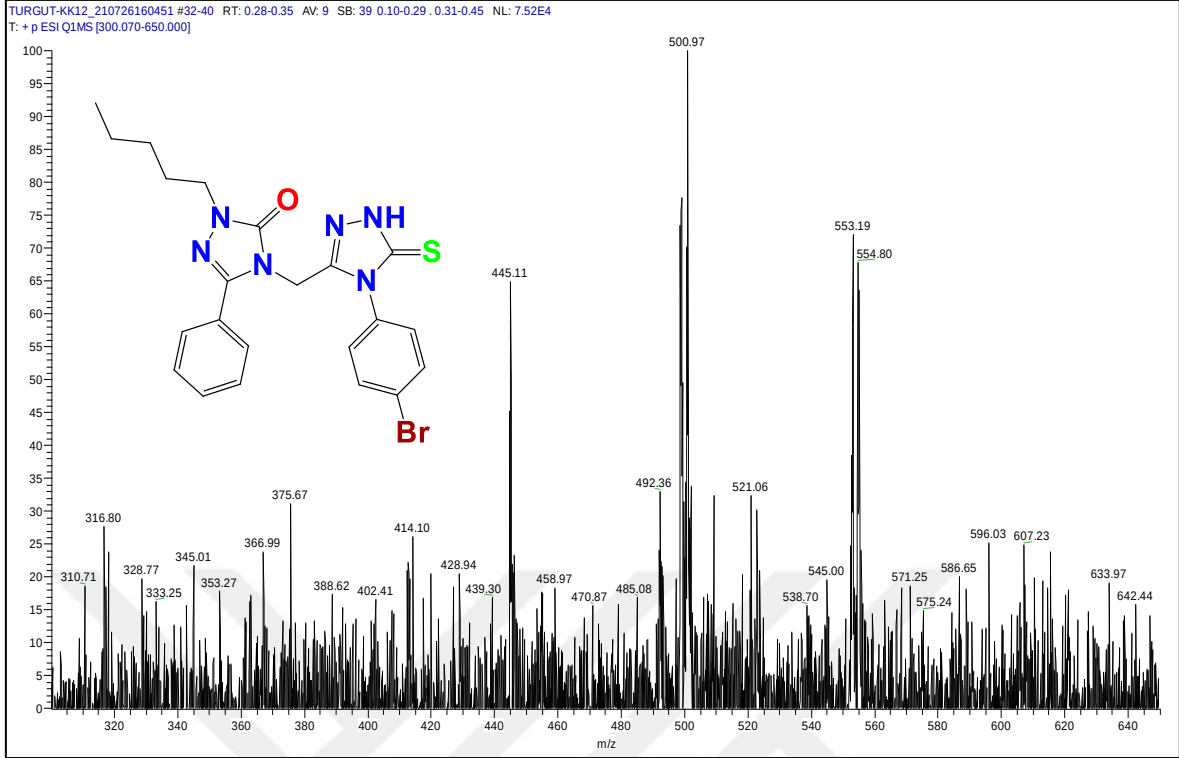
Ek Şekil 246. 114k Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹) Spektrumu



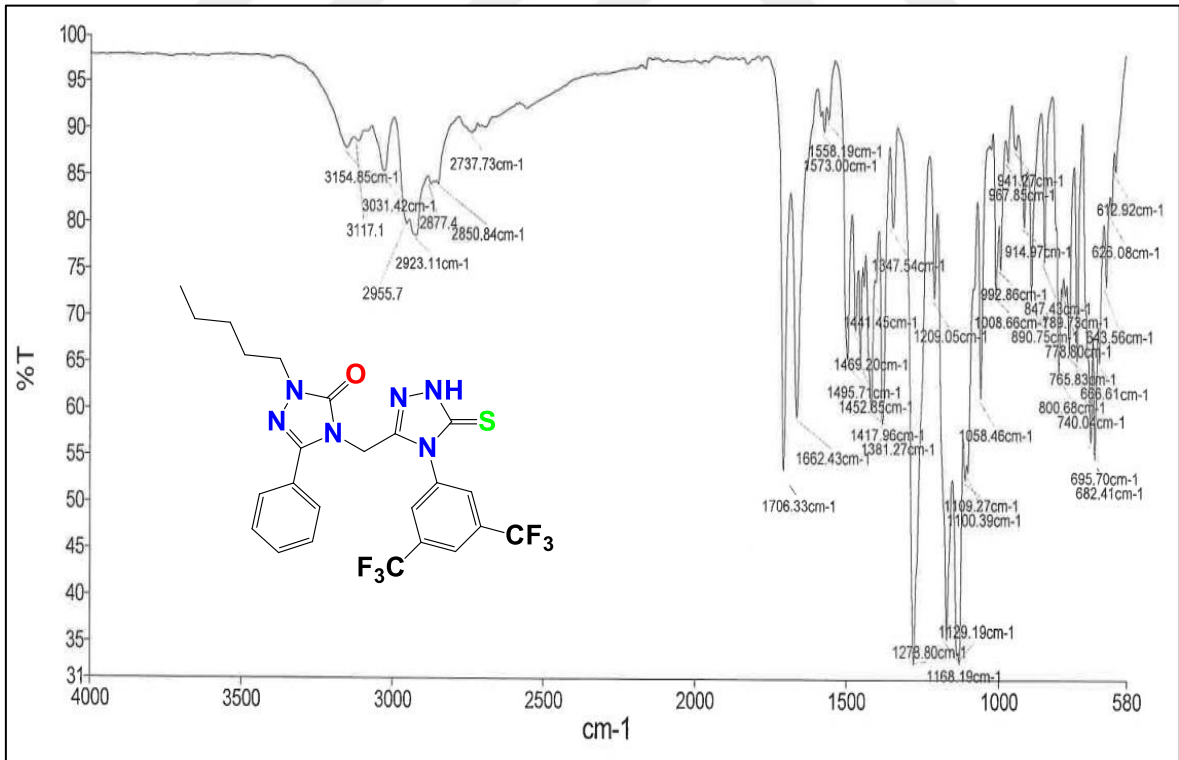
Ek Şekil 247. 114k Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu

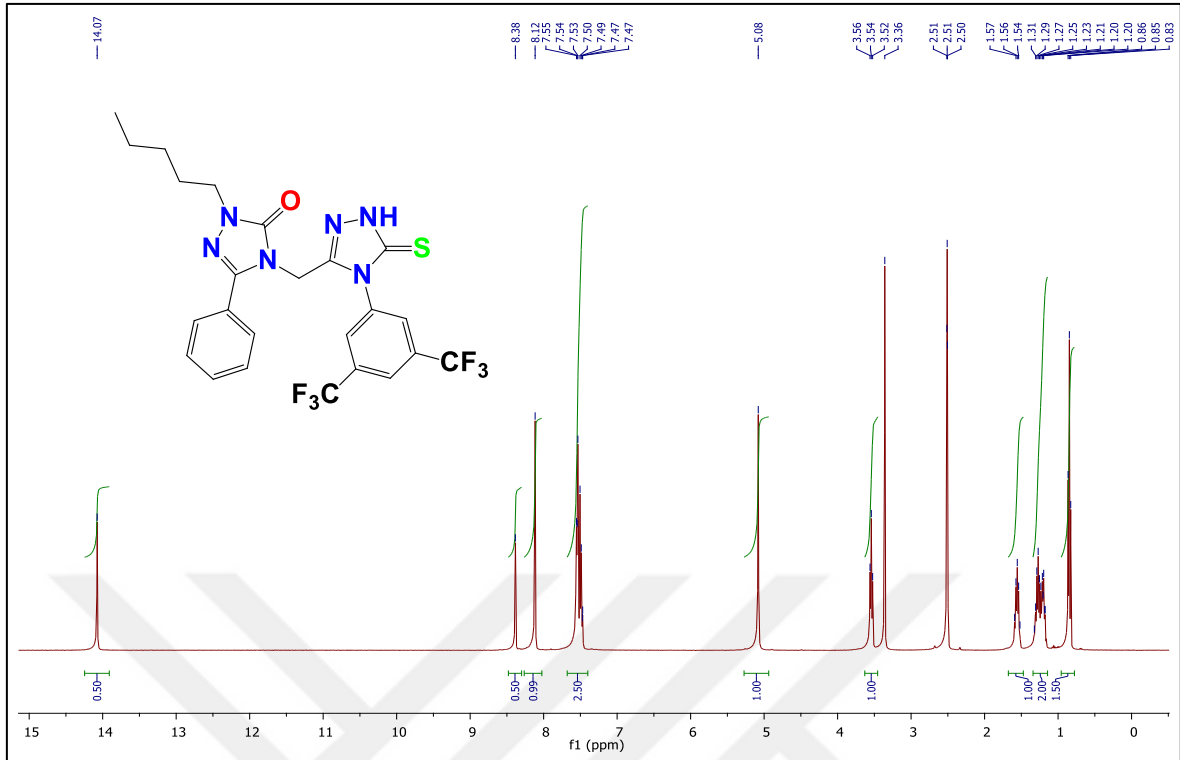


Ek Şekil 248. 114k Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu

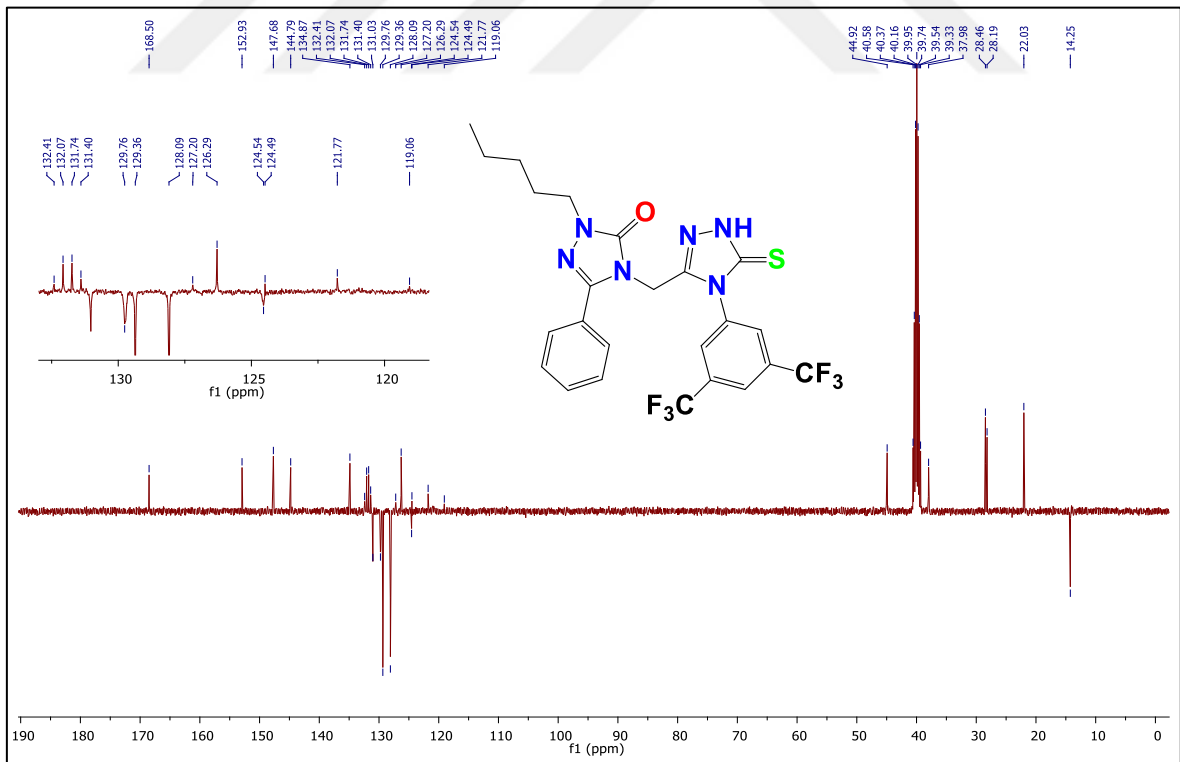


Ek Şekil 249. 114k Bileşiğinin Kütle Spektromu

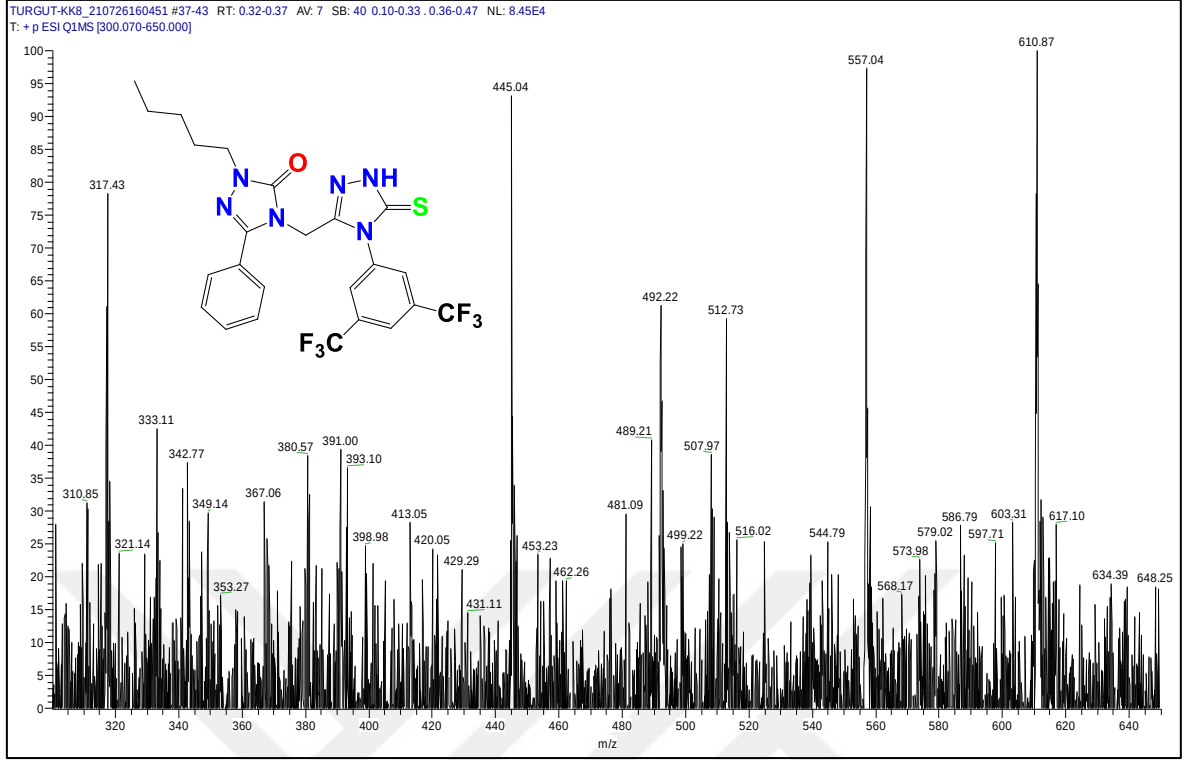
Ek Şekil 250. 114l Bileşiğinin FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹) Spektrumu



Ek Şekil 251. 114l Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz) Spektrumu



Ek Şekil 252. 114l Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz) Spektrumu



Ek Şekil 253. 114l Bileşiğinin Kütle Spektrumu

19.04.2018 16:32

Chromatogram C:\EAS Clarity\Giresun Merkez Lab\SonuçP-14_19_03_2018_23_48_151.PRM

Method : C:\EAS Clarity\Giresun Merkez Lab\NCHS

Description : NCHS

Created : 29.09.2006 12:30

GC Column : SS 6x5 mm - 2 m - HayeSep Q.6080

Detection : TCD; L-3

Flow Rate : 100 ml/min

Note : Reaction tube: 450x18 mm
Packing: standard for NCHS
O2 loop: 5 ml - 100 kPa

Giresun Üniversitesi

Merkez Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi

By : TRL

Modified : 20.04.2018 16:21

Left Furnace Temp : 1020°C

Right Furnace Temp : off

Oven Temperature : 75°C

INT7 - 1

Summary Table

Sample	Nitrogen		Carbon		Hydrogen		Sulphur	
	Response	Weight [%]	Response	Weight [%]	Response	Weight [%]	Response	Weight [%]
C:\EAS Clarity\Giresun Merkez L	P-6	332,922	16,29	25,60,694	51,18	4,54	134,586	6,36
C:\EAS Clarity\Giresun Merkez L	P-4	281,042	18,57	2170,896	57,99	5,34	109,043	7,18
C:\EAS Clarity\Giresun Merkez L	P-26	460,522	16,39	3492,553	51,47	897,854	239,979	6,31
C:\EAS Clarity\Giresun Merkez L	P-12	331,047	18,72	2529,330	57,70	502,293	129,993	7,15
C:\EAS Clarity\Giresun Merkez L	P-10	408,237	18,43	3158,136	57,95	806,175	196,074	7,17
C:\EAS Clarity\Giresun Merkez L	P-7	335,707	18,92	2578,131	60,17	530,400	5,59	
C:\EAS Clarity\Giresun Merkez L	P-24	249,227	16,27	1895,727	51,28	321,538	91,450	6,08
C:\EAS Clarity\Giresun Merkez L	P-8	254,987	18,39	1957,695	57,58	349,761	5,44	
C:\EAS Clarity\Giresun Merkez L	P-9	292,665	16,75	2272,867	52,59	425,047	4,97	
C:\EAS Clarity\Giresun Merkez L	P-25	468,960	16,95	3582,041	52,77	820,165	5,15	
C:\EAS Clarity\Giresun Merkez L	P-27	241,783	16,81	1872,257	52,79	338,154	5,09	
C:\EAS Clarity\Giresun Merkez L	P-5	289,460	17,69	2234,935	55,79	430,037	114,272	6,89
C:\EAS Clarity\Giresun Merkez L	P-14	345,014	18,09	2629,001	55,87	511,157	135,277	7,46

EK-1: 13Adet Bileşiğe Ait Elementel Analiz Sonuçları

03.08.201810:20

Chromatogram C:\EAS Clarity\Giresun Merkez Lab\Sonuc\P-28_03_08_2018_01_23_161.PRM

Method

Description

Created

: C:\EAS Clarity\Giresun Merkez Lab\NCHS

: NCHS

: 29.09.2006 12:30

GC Column

Detection

Flow Rate

Note

: SS 6x5 mm - 2 m - HayeSep Q 60/80

: TCD: L-3

: 100 ml/min

: Reaction tube: 450x18 mm
Packing: standard for NCHS
O2 loop: 5 ml - 100 kPa

By

Modified

Left Furnace Temp

Right Furnace Temp

Oven Temperature

: TRL

: 03.08.2018 09:55

: 1020°C

: off

: 75°C

<

EK-2: 22 Adet Bileşiğe Ait Elementel Analiz Sonuçları

SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN KOD VE BİLEŞİK NUMARALARI	
KOD:	BİLEŞİK NO:
P1	43
P2	44
P3	46
P4	48c
P5	48g
P6	48l
P7	47c
P8	47g
P9	47l
P10	48a
P11	47a
P12	48b
P13	47b
P14	48d
P15	47d
P16	48e
P17	47e
P18	48f
P19	47f
P20	48h
P21	47h
P22	48i
P23	47i
P24	48j
P25	47j
P26	48k
P27	47k
P28	48m
P29	47m
P30	48n
P31	47n
P32	48o
P33	47o
P34	48p
P35	47p

EK-3: Elementel analiz raporundaki (EK1 ve EK 2) kodlar ve karşı gelen moleküller

CHNS ergunC

	A	B	C	D	E	F	G	H
1	bbot std 1	STD	2,01	6,510000229	72,52999878	6,090000153	7,440000057	
2	bbot std 2	STD	2,23	6,510000229	72,52999878	6,090000153	7,440000057	
3	bbot std 3	STD	2,55	6,510000229	72,52999878	6,090000153	7,440000057	
4	bbot std 4	STD	2,95	6,510000229	72,52999878	6,090000153	7,440000057	
5	bbot std 5	STD	3,01	6,510000229	72,52999878	6,090000153	7,440000057	
6	ERGUN 1	UNK	3,04	16,84293747	53,11695862	4,557183914	5,437088013	
7	ERGUN 2	UNK	2,75	17,33073685	53,87691177	4,660257816	6,091917992	
8	ERGUN 3	UNK	2,71	19,2475605	60,51176071	5,470595837	7,290978432	
9	ERGUN 4	UNK	2,96	18,31309013	58,0108017	5,221579075	6,777704716	
10	ergun 5	UNK	2,87	16,94477844	52,83519226	4,558695068	5,665031433	
11	ergun 6	UNK	2,45	14,94449112	51,97476578	4,031580925	4,031580925	
12	ergun 7	UNK	3,18	17,12932281	54,10518866	4,733352661	6,148921013	
13	ergun 8	UNK	3,13	19,08174153	60,11185211	5,433907696	7,100250721	
14	ergun 9	UNK	2,16	19,08233204	60,08443634	5,213668461	7,10602951	
15	ergun 10	UNK	2,29	18,32971035	57,73561951	4,971625824	7,293958664	
16	ergun11	UNK	1,98	18,53179254	58,18739136	4,879055977	4,870559769	
17	ergun 12	UNK	3,15	19,25001961	60,33308136	5,354443954	7,555634022	
18	ergun 13	UNK	2,44	17,12441688	56,71086838	4,974573135	6,513190746	
19	ergun 14	UNK	2,82	18,40186198	58,21276016	5,004248329	6,558198929	
20	ergun 15	UNK	2,09	17,26395636	53,92172073	4,433193684	6,46972847	
21	ergun 16	UNK	1,94	17,33066228	56,42925709	4,792692184	4,792692184	
22	ergun 17	UNK	3,04	19,01357317	60,40464798	5,352513313	7,313999176	
23	ergun 20	UNK	2,47	19,23173729	60,18510437	5,245228695	7,404338837	
24	ergun 21	UNK	2,97	18,31416938	57,9736824	5,130800724	6,937987328	
25	ergun 22	UNK	2,58	16,89279556	52,94168427	4,53481638	6,214350224	
26	ergun 23	UNK	2,78	16,9318359	53,07174179	4,902803898	6,220509052	
27	ergun24	UNK	2,13	18,52403665	58,19427347	4,96186554	4,96686554	
28	ergun 25	UNK	2,94	16,71627296	53,10166628	4,60138406	6,182500362	
29	ergun 26	UNK	2,11	17,20141567	53,81029907	4,601148506	4,655148506	
30	ergun 27	UNK	2,58	15,07167979	51,68147711	3,903968334	5,940131664	
31	ergun 18	UNK	2,31	16,72192564	52,94685214	4,791035642	5,762366328	
32	ergun19	UNK	2,26	18,26835695	58,03269548	4,92056353	6,253056349	

EK-4: 27 Adet Bileşige Ait Elementel Analiz Sonuçları

SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN KOD VE BİLEŞİK NUMARALARI	
KOD:	BİLEŞİK NO:
ERGUN 1	113j
ERGUN 2	113h
ERGUN 3	113c
ERGUN 4	113f
ERGUN 5	114k
ERGUN 6	113o
ERGUN 7	114h
ERGUN 8	114a
ERGUN 9	113a
ERGUN 10	113d
ERGUN 11	113g
ERGUN 12	113b
ERGUN 13	113n
ERGUN 14	113e
ERGUN 15	113i

ERGUN 16	113m
ERGUN 17	114b
ERGUN 18	114j
ERGUN 19	114d
ERGUN 20	114c
ERGUN 21	114e
ERGUN 22	113l
ERGUN 23	114i
ERGUN 24	114f
ERGUN 25	113k
ERGUN 26	114g
ERGUN 27	114l

EK-5: Elementel analiz raporundaki (EK4) kodlar ve karşı gelen moleküller



ÖZGEÇMİŞ

İlköğretimini Mersin İlköğretim Okulu'nda, liseyi Akçaabat Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi'nde tamamladı. 2009 yılında başladığı Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümünü 2014 yılında tamamladı. Aynı yıl Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans öğrenimine başladı ve 2016 Haziran'da yüksek lisanstan mezun oldu ve ara vermeden aynı enstitüde doktora eğitimine başladı. 2018 yılında MEB 1416 sayılı kanun uyarınca Kimyasal, Biyolojik, Radyoaktif ve Nükleer Korunma alanında bursiyer olmaya hak kazandı. 2021 Şubat ayından itibaren Artvin Çoruh Üniversitesi Bilim-Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezinde Öğretim Görevlisi olarak çalışmaya devam etmektedir.