

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**HEGFR İNHİBİTÖR ADAYI 3-ARİL-5-ALKİL-1H-1,2,4-TRİAZOL HALKASI İÇEREN YENİ
HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYAGER HİLAL FAZLI

**TEMMUZ
TRABZON**



KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

**hEGFR İNHİBİTÖR ADAYI 3-ARİL-5-ALKİL-1H-1,2,4-TRİAZOL HALKASI İÇEREN
YENİ HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ**

Hilal FAZLI

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde
"YÜKSEK LİSANS (KİMYA)"
Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 24 / 06 / 2021

Tezin Savunma Tarihi : 09 / 07 / 2021

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN

Trabzon 2021

ÖNSÖZ

K.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı dahilinde hazırlanan “hEGFR İnhibitör Adayı 3-Aril-5-Alkil-1H-1,2,4-Triazol Halkası İçeren Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi” başlıklı tez çalışması K.T.Ü. Fen Fakültesi, Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı’nda gerçekleştirilmiştir.

TÜBİTAK (1001) 118Z187 kodlu Proje’nin sentez çalışmalarına katkı sağlamak amacıyla bursiyer olarak bulunduğum bu çalışmanın teorik ve pratik uygulamalarının gerçekleştirilmesi ve karşılaştığımız problemlerin aşılması hususunda her zaman yanımda olan, bizlere her türlü destek, imkan ve fırsatlar sunan, değerli bilgi ve birikimlerinden yararlandığımız, saygıdeğer hocamız Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN’ a ve docking çalışmaları ile sentez çalışmalarımıza yön veren Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Atillâ AKDEMİR hocamıza sonsuz teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmalarım esnasında her zaman yanımda olarak değerli bilgilerini, desteğini ve dostluğunu üzerimden esirgemeyen ekip arkadaşlarımdan Öğretim Görevlisi Ergün GÜLTEKİN’ e ve deneysel çalışmaların başladığı tarihten bu zamana kadar desteği ile yanımda olan Yüksek Lisans öğrencisi Narin USTALAR’ a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak dünyada ki en önemli varlıklarım olan, beni en güzel şekilde yetiştiren ve bu noktaya kadar gelmeme vesile olan, desteğini, ilgisini, sevgisini asla üzerimden eksik etmeyen, üzüntümde ve sevincimde her zaman yanımda olan kıymetli babam Mehmet FAZLI, annem Necmiye FAZLI ve biricik ablalarım Arzu FAZLI, Aysun FAZLI, Zeynep FAZLI ve Hacer FAZLI’ ya sonsuz şükranlarımı sunmayı borç bilirim.

Hilâl FAZLI
TRABZON 2021

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “hEGFR İnhibitör Adayı 3-Aril-5-Alkil-1H-1,2,4-Triazol Halkası İçeren Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi” başlıklı bu çalışmanın tüm sürecini Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN hocamın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri/örnekleri kendim topladığımı, deneyleri/analizleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı/yaptırdığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak hareket ettiğimi ve aksinin ortaya çıkması halinde her türlü yasal yaptırımları kabul ettiğimi beyan ederim. 09/07/2021

Hilâl FAZLI

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	III
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET	VIII
SUMMARY	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ.....	XII
KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ	XIII
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş	1
1.2. 1,2,4- <i>Trizoller</i>	2
1.3. <i>Tiyosemikarbazitler</i>	4
1.4. <i>Merkapto-1,2,4-triazoller</i>	13
1.5. <i>Epidermal Büyüme Faktörü (EGFR)</i>	22
1.6. <i>Moleküler Docking ve Sanal Tarama İşlemi</i>	26
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR	34
2.1. <i>Hidrazonamid Türevi (131-133) Bileşiklerin Sentezi</i>	34
2.2. <i>3-aril-5-alkil-1H-1,2,4-triazol (134-136) Bileşiklerinin Sentezi</i>	35
2.3. <i>Etil(3-aril-5-alkil-1H-1,2,4-triazol-4-il)asetat (137-139) Türevi Bileşiklerinin Sentezi</i>	35
2.4. <i>Asetohidrazid (140-142) Türevlerinin Sentezi</i>	36
2.5. <i>2-[(5-metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]4-(süstituefenil) tiyosemikarbazit (143-148) Bileşiklerin Sentezi</i>	36
2.6. <i>2-[(5-siklopropil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]4-(süstituefenil) tiyosemikarbazit (149, 150) Bileşiklerinin sentezi</i>	37
2.7. <i>2-[[3-(4-klorofenil)-5-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil]4-(süstituefenil)tiyosemikarbazit (151, 152) bileşiklerinin sentezi</i>	37
2.8. <i>5-[(5-metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(süstituefenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyon (153-158) bileşiklerinin sentezi</i>	38
2.9. <i>5-[(5-siklopropil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(süstituefenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyon (159, 160) bileşiklerinin sentezi</i>	38

2.10.	5-{[3-(4-klorofenil)-5-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil}- 4-(substituefenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyon (161, 162) bileşiklerinin sentezi.....	39
3.	BULGULAR.....	40
3.1.	N-benzoil-etanhidrazonamid (131).....	40
3.2.	N-benzoil-siklopropankarbohidrazonamid (132)	40
3.3.	N-(4-klorobenzoil)-siklopropankarbohidrazonamid (133)	41
3.4.	3-fenil-5-metil-1H-1,2,4-triazol (134)	41
3.5.	5-siklopropil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol (135)	41
3.6.	3-(4-klorofenil)-5-siklopropil-1H-1,2,4-triazol (136).....	42
3.7.	Etil(5-metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetat (137).....	42
3.8.	Etil(5-siklopropil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetat (138)	42
3.9.	Etil[3-(4-Klorofenil)-5-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetat (139)	43
3.10.	2-(5-metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (140)	43
3.11.	2-(5-siklopropil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (141).....	44
3.12.	2-[3-(4-Klorofenil)-5-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (142)	44
3.13.	2-[(5-metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-feniltiyosemikarbazit (143)	45
3.14.	2-[(5-metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-(3-metilfenil) tiyosemikarbazit (144)	45
3.15.	2-[(5-metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-(4-florofenil) tiyosemikarbazit (145)	46
3.16.	2-[(5-metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-(4-klorofenil) tiyosemikarbazit (146)	46
3.17.	2-[(5-metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-(3-klorofenil) tiyosemikarbazit (147)	47
3.18.	2-[(5-metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-(3-bromofenil) tiyosemikarbazit (148)	47
3.19.	2-[(5-siklopropil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-(4-florofenil) tiyosemikarbazit (149)	48
3.20.	2-[(5-siklopropil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-(4-klorofenil) tiyosemikarbazit (150)	48
3.21.	2-{[3-(4-klorofenil)-5-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-4-(4-klorofenil) tiyosemikarbazit (151)	49

3.22.	2-{[3-(4-klorofenil)-5-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-4-(4-triflorometilfenil)tiyosemikarbazit (152)	49
3.23.	5-[(5-metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-fenil-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyol (153)	50
3.24.	5-[(5-metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(3-metilfenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyol (154)	50
3.25.	5-[(5-metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(4-florofenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyol (155)	51
3.26.	5-[(5-metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(4-klorofenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyol (156)	51
3.27.	5-[(5-metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(3-klorofenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyol (157)	52
3.28.	5-[(5-metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(3-bromofenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyol (158)	52
3.29.	5-[(5-siklopropil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(4-florofenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyol (159)	53
3.30.	5-[(5-siklopropil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(4-klorofenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyol (160)	53
3.31.	5-{[3-(4-klorofenil)-5-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil}-4-(4-klorofenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyol (161)	54
3.32.	5-{[3-(4-klorofenil)-5-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil}-4-(4-triflorometilfenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyol (162)	54
4.	TARTIŞMA VE SONUÇLAR	55
5.	ÖNERİLER	61
6.	KAYNAKLAR	65
7.	EKLER	78
ÖZGEÇMİŞ		

Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

hEGFR İNHİBİTÖR ADAYI 3-ARİL-5-ALKİL-1H-1,2,4-TRİAZOL HALKASI İÇEREN
YENİ HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ.

Hilal FAZLI
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN
2021, 77 Sayfa, 40 Ek Sayfa

TÜBİTAK (1001) 118Z187 kodlu Proje'nin sentez kısmını kapsayan bu çalışmada, iminoester hidroklorürlerden (**130a, b**) yola çıkılarak amid hidrazon türevleri (**131-133**) sentezlendi. Bu bileşiklerin (**131-133**) kuru kuruya yaklaşık 180⁰C belirli bir süre ısıtılarak halka kapanma reaksiyonu sonucu 3-aril-5-alkil-1H-1,2,4-triazol türevi bileşikler (**134-136**) elde edildi. Bir sonraki adımda, 1H-1,2,4-triazollerin (**134-136**) sodyumetoksitli ortamda etilbromoasetat ile reaksiyonundan 3-aril-5-alkil-1H-1,2,4-triazol-4-il-asetat türevleri (**137-139**) elde edildi ve bu bileşikler asetohidrazit türevlerine (**140-142**) dönüştürüldü. Bundan sonraki adımda, asetohidrazitlerin (**140-142**) uygun izotiyosiyanatlar ile reaksiyonundan tiyosemikarbazit türevleri (**143-152**) elde edildi. Çalışmanın son basamağında, tiyosemikarbazitlerin (**143-152**) NaOH (aq)'li ortamda halka kapanma reaksiyonu ile 3-aril-5-alkil-1,2,4-triazol halkası içeren 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi (**153-162**) bileşikler sentezlendi. Elde edilen yeni bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: 3-aril-5-alkil-1,2,4-triazoller, Asetohidrazit türevleri, Tiyosemikarbazitler, 1,2,4-triazol-3-tiyonlar

Master Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS OF NEW HETEROCYCLIC COMPOUNDS CONTAINING HEGFR INHIBITOR CANDIDATE 3-ARYL-5-ALKYL-1H-1,2,4-TRIAZOLE RING

HİLAL FAZLI

Karadeniz Technical University

Institute of Nature Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN

2021, 77 Pages, 40 Pages Appendix

In this study, which covers the synthesis part of the TÜBİTAK (1001) 118Z187 Project, amide hydrazone derivatives (**131-133**) were synthesized starting from iminoester hydrochlorides (**130a, b**). 3-Aryl-5-alkyl-1H-1,2,4-triazole derivatives (**134-136**) were obtained as a result of the ring closing reaction of these compounds (**131-133**) by heating them to dry conditions at approximately 180 °C a certain period of time. In the next step, 3-aryl-5-alkyl-1H-1,2,4-triazol-4-yl-acetate derivatives (**137-139**) were synthesized by the reaction of 1H-1,2,4-triazol with ethylbromoacetate in the presence of sodium ethoxide and these compounds were converted to acetohydrazide derivatives (**140-142**). In the next step, thiosemicarbazide derivatives (**143-152**) were obtained from the reaction of acetohydrazides (**140-142**) with appropriate isothiocyanates. In the last step of the study, 1,2,4-triazole-3-thion derivatives (**153-162**) containing 3-aryl-5-alkyl-1,2,4-triazole ring were synthesized by ring closing reaction of thiosemicarbazides (**143-152**) in the presence of NaOH (aq). The structures of the new compounds were elucidated by FT-IR, ¹H NMR and ¹³C NMR spectroscopic methods.

Key Words: 3-aryl-5-alkyl-1,2,4-triazoles, Acetohydrazide derivatives, thiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-3-thions

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.2010 yılında en çok satılan heterosiklik halka barındıran ilaç molekülleri.....	2
Şekil 2 Triazollerin İzomerik formu	3
Şekil 3 Triazollerin tautomerik formu	3
Şekil 4. 1,2,4-triazol halkası içeren ve piyasada satılan bazı ilaçlar	4
Şekil 5 Tiyosemikarbazit türevlerinin genel sentez yöntemi.....	5
Şekil 6. Tiyosemikarbazit türevlerinden heterohalkalı bileşiklerin oluşumu	5
Şekil 7. Biyoaktif bazı tiyosemikarbazit türevleri	6
Şekil 8. Biyoaktif bazı tiyosemikarbazit türevleri	6
Şekil 9. Biyoaktif bazı tiyosemikarbazit türevleri	7
Şekil 10. Biyoaktif bazı tiyosemikarbazit türevleri	8
Şekil 11. Biyoaktif bazı tiyosemikarbazit türevleri	8
Şekil 12. Biyoaktif bazı tiyosemikarbazit türevleri	9
Şekil 13. Biyoaktif bazı tiyosemikarbazit türevleri	9
Şekil 14. Biyoaktif bazı tiyosemikarbazit türevleri	10
Şekil 15. Biyoaktif bazı tiyosemikarbazit türevleri	11
Şekil 16. Biyoaktif bazı tiyosemikarbazit türevleri	11
Şekil 17. Biyolojik aktif bazı tiyosemikarbazit türevleri.....	12
Şekil 18. Biyolojik aktif bazı tiyosemikarbazit türevleri.....	12
Şekil 19. Merkaptotriazollerin genel sentez yöntemi	13
Şekil 20. Merkaptotriazollerin tautomerik formu	13
Şekil 21. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri	14
Şekil 22. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri	15
Şekil 23. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri	15
Şekil 24. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri	16
Şekil 25. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri	16
Şekil 26. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri	17
Şekil 27. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri	17

Şekil 28. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri	18
Şekil 29. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri	19
Şekil 30. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri	19
Şekil 31. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri	20
Şekil 32. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri	20
Şekil 33. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri	21
Şekil 34. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri	22
Şekil 35. Sentezlenen birinci nesil EGFR tirozin kinaz inhibitörleri	23
Şekil 36. Sentezlenen ikinci nesil EGFR tirozin kinaz inhibitörleri	24
Şekil 37. Sentezlenen üçüncü nesil EGFR tirozin kinaz inhibitörleri	25
Şekil 38. Hidrazonamid bileşiklerinin sentezi	29
Şekil 39. 3-aril-5-alkil-1H-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi	30
Şekil 40. Etil(3-aril-5-alkil-1H-1,2,4-triazol-4-il)asetat türevlerinin sentezi	30
Şekil 41. 2-(3-aril-5-alkil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazit türevlerinin sentezi	30
Şekil 42. Yeni tiyosemikarbazit türevlerinin sentezi	31
Şekil 43. Yeni tiyosemikarbazit türevlerinin sentezi	31
Şekil 44. Yeni tiyosemikarbazit türevlerinin sentezi	32
Şekil 45. Yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi	32
Şekil 46. Yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi	33
Şekil 47. Yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi	33
Şekil 48. Tiyon - tiyol tautomerisi	59
Şekil 49. Amidhidrazon'lardan yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi	61
Şekil 50. N-alkil/açıl-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi	62
Şekil 51. Hidrazitlerden yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi	63
Şekil 52. Tiyosemikarbazitlerden yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi	63
Şekil 53. Merkaptotriazol türevlerinden yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi	64

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Sanal tarama için seçilen proteinler	27
Tablo 2. Sanal taramada belirlenen 6 tip iskelet yapısı	28
Tablo 3. Sanal tarama sonucu belirlenen süstitüentler	29



KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ

APT	: Karbon Türünü Belirten Spektrum
bs	: Broad singlet (geniş tekli yarıma)
d	: Dublet
DMF	: <i>N,N</i> -Dimetil Formamit
DMSO- <i>d</i> ₆	: Dötero Dimetil Sülfoksit
e.n	: Erime noktası
FT-IR	: Furier Transfer-Infrared Spektroskopisi
Hz	: Hertz
TSK	: Tiyosemikarbazit
<i>J</i>	: Jiromanyetik sabit
mmol	: Milimol
m	: Multiplet
mL	: Mililitre
s	: Singlet (tekli yarıma)
°C	: Santigrat derece
¹ H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
¹³ C NMR	: Karbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans
H ₂ SO ₄	: Sülfürik asit
EBA	: Etil bromoasetat
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü
MD	: Moleküler docking
TMS	: Tetra metil silan
R	: Alkil

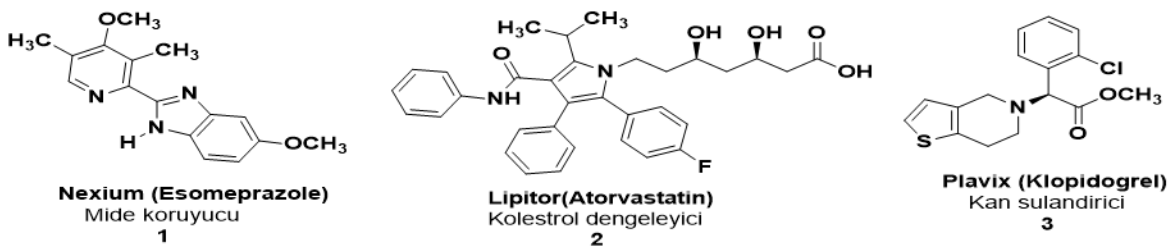
1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

İçeriğinde yalnız karbon atomları bulunduran halkalı yapıli bileşikler homosiklik bileşikler olarak adlandırılırken, karbon atomu dışında başlıca kükürt, oksijen ve azot gibi heteroatomlar içeriyor ise bu tür yapılar heterosiklik bileşikler olarak adlandırılır [1, 2]

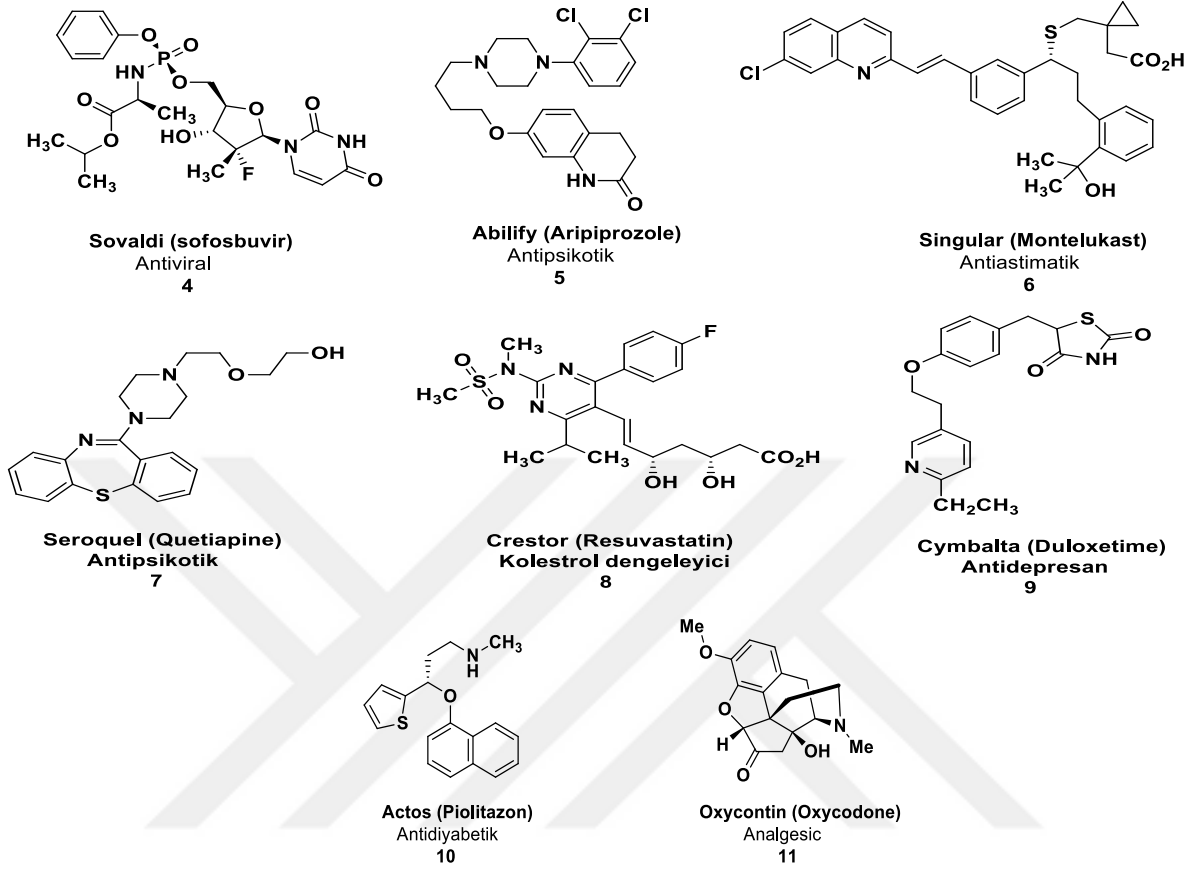
Son yıllarda ağırlıklı olarak, farmasötik ve tarım kimyasallarının içeriğinde çokça kullanılan heterosiklik bileşikler bu özelliklerinden dolayı bilim insanlarının gözdesi olmuş ve üzerinde en çok durulan bileşik sınıfları haline gelmiştir. Ayrıca dezenfektanlar, antioksidanlar, korozyon inhibitörleri, kopolimerler, boyalar gibi uygulama alanlarının bir parçası haline gelmiştir. Bazı organik bileşiklerin sentezinde ise anahtar ürün olarak kullanılmaktadırlar. Bunun yanı sıra piyasada yaygın olarak kullanılan örneğin; Penisilin, Sefalosporin gibi antibiyotikler; Vinblastin, Morfin, Reserpin vb. gibi alkaloidler yapılarında heterosiklik kısımlar bulundurlar [3]. 2010 yılında Amerika’da satılan ilaçların %80’inden fazlasının, yapısında heterosiklik bileşikler bulundurduğu bilinmektedir. Nexium (1), Lipitor (2), Plavix (3), Sovaldi (4), Abilify (5), Singulair (6), Seroquel (7), Crestor (8), Cymbalta (9), Actos (10) ve Oxycontin (11) en çok satılan heterosiklik yapılar içeren ilaçlar arasındadır (Şekil 1) [1]. Ayrıca, 2014 yılında yapılan bir araştırmaya göre antiviral olarak kullanılan Sovaldi’nin 7.9, antideresant olarak kullanılan Abilify’in 7.8, mide koruyucu olarak kullanılan Nexium’un 5.9 ve kolesterol düzenleyici olarak kullanılan Crestor’un 5.8 milyon ABD dolarlık yıllık pazar paylarının olduğu bilinmektedir [4].

Heterosiklikler ayrıca nükleik asitler, aminoasitler, karbonhidratlar ve vitaminler gibi geniş bir doğal ürün yelpazesinin temel unsurunu oluşturdıklarından dolayı, tıbbi kimya dalında büyük önem arz etmektedirler ve yapılan araştırmalar bu tür yapısal motiflerin etrafında gelişmektedir [1].



Şekil 1.2010 yılında en çok satılan heterosiklik halka barındıran ilaç molekülleri

Şekil 1'in devamı

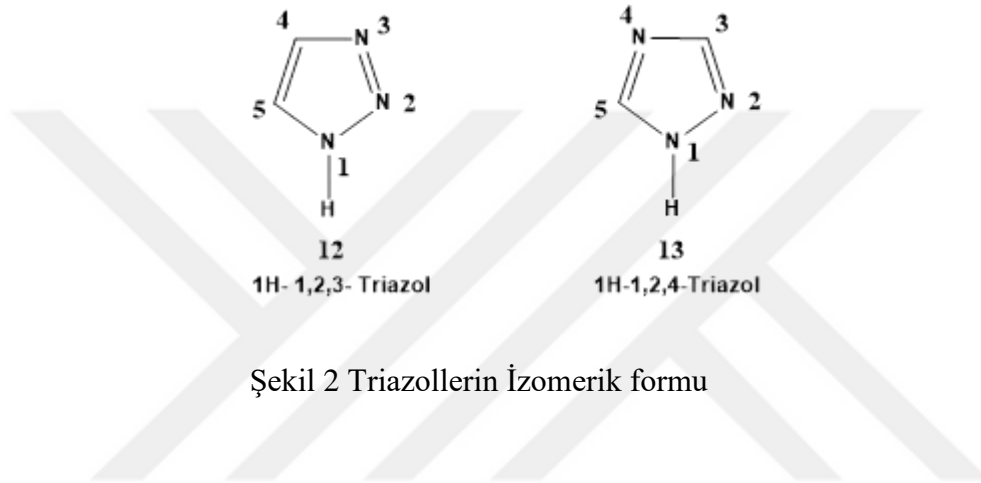


Heterosiklik bileşikler, ilaç adaylarında var olan fonksiyonel gruplar için biyoizosterler olarak kullanılır. Son yıllarda piyasada varlığını devam ettiren ilaçlar üzerinde yapılan teorik çalışmalarla belirlenen aktif bölgelerin heterosiklik yapılarla modifiye edildiğinde biyoizosterik değişimler sonucu; Güç ve seçicilik, lipofilik, polarite ve sulu çözünürlük' gibi özelliklerin kazanımı ile ilaçların sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla birlikte Meanwell tarafından yapılan bir araştırmada ilaç tasarımında biyoizosterlerin kullanımının oldukça yüksek aktivite gösterdiği saptanmıştır [5].

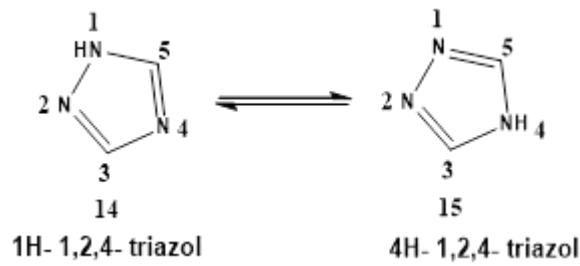
1.2. 1,2,4-Triazoller

Azoller, yapısında karbon atomu varlığının dışında oksijen ve/veya kükürt gibi heteroatomları içeren ve azot atomu taşıyan beş üyeli önemli heterosiklik bileşik sınıflarından biridir. Azol sınıfı bileşiklerin önemli farmakolojik özellikler göstermesi ve

piyasada kullanılan birçok ilacın yapısında bulunmalarından dolayı, yeni ilaç tasarımında bu türevlerin sıklıkla kullanımı önem arz etmektedir [6]. Azol sınıfı bileşikler içerisinde, terapötik etkilerinin yüksek oluşundan dolayı triazoller en çok kullanılan bileşikler arasındadır [7]. Triazoller üç adet azot ve iki adet karbon atomu içeren ve kapalı formülleri $C_2H_3N_3$ olan beş üyeli heterosiklik bileşiklerdir. Triazoller, 1,2,3-triazol (**12**) veya *vic-* (*visinal*) ve 1,2,4-triazoller (**13**) veya *sym-* (*simetrik*) triazoller olmak üzere iki izomerik forma sahiptir (Şekil 2) [8].

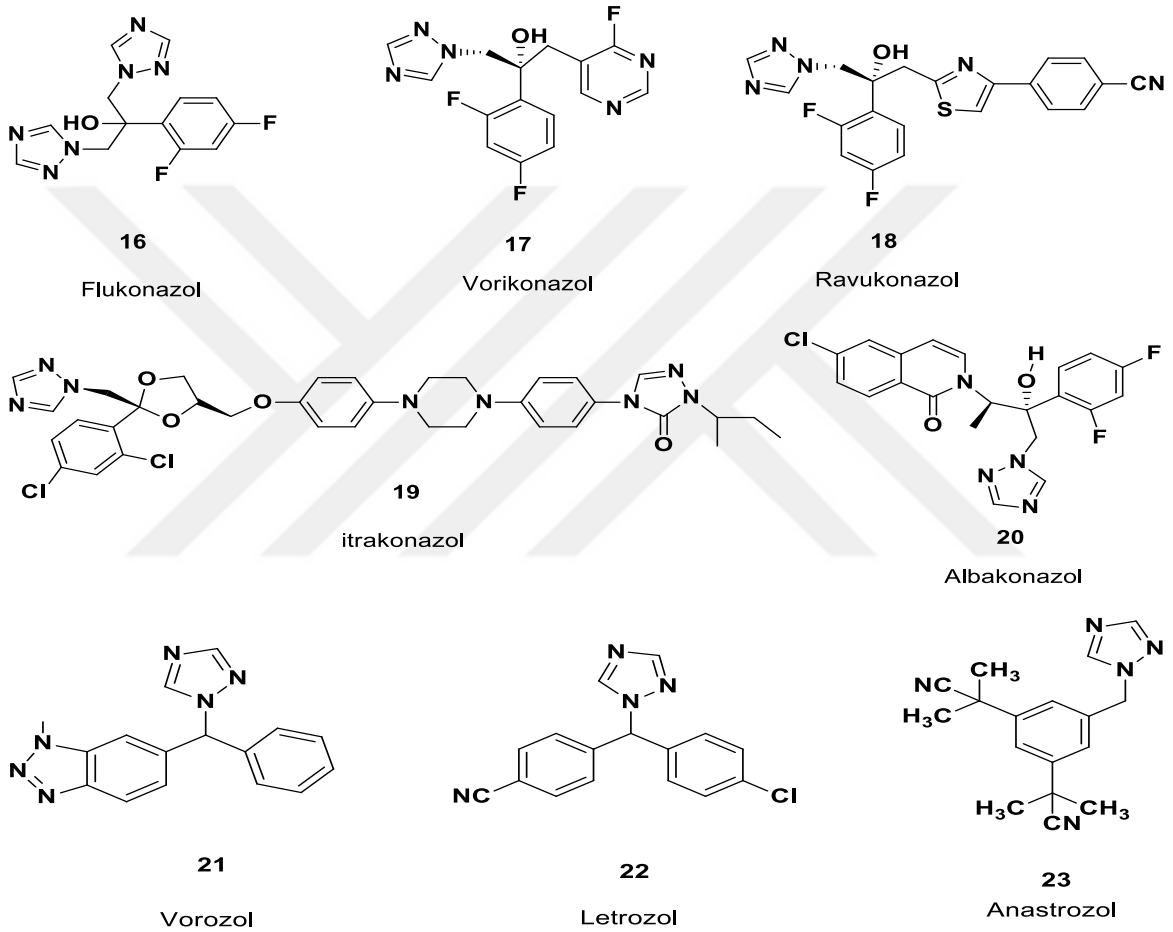


1,2,4-Triazoller, 1H-1,2,4-triazoller (**14**) ve 4H-1,2,4-triazoller (**15**) olmak üzere iki tautomerik form da bulunurlar (Şekil 3) [8].



Ayrıca 1,2,4-triazol halkası taşıyan heterosiklik bileşiklerdeki 1,2,4-triazol kısmı molekülün lipofilikliğini, polaritesini ve hidrojen bağlama özelliğini etkileyerek heterosiklik bileşiklerin farmakolojik, farmakokinetik, toksikolojik ve fizikokimyasal özelliklerini iyileştirebilme kapasiteleri nedeniyle bilim insanları açısından önem arzeden bir konu olmuş

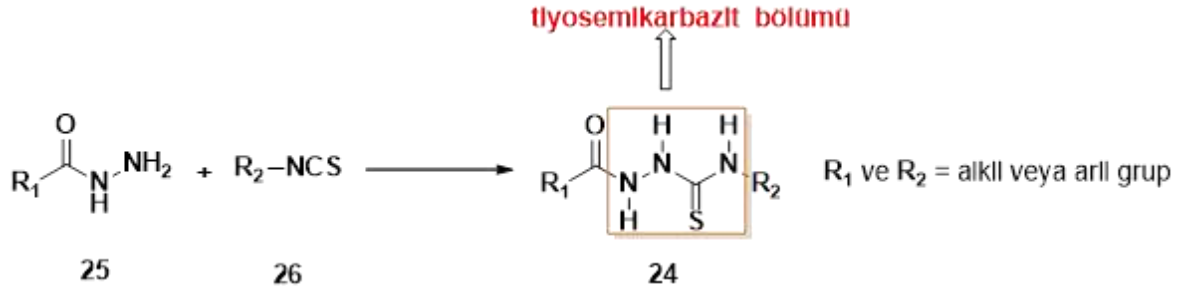
ve bu yapılar sayesinde birçok ilaç hammaddesi üretilmiştir [9]. Bahsi geçen bu hammaddeler arasında 1,2,4-triazol halkası içeren Flukonazol (16), Vorikonazol (17), Ravukonazol (18), İtrakonazol (19) ve Albakonazol (20) gibi bileşikler geniş spektrumlu antifungal ilaçlar olarak kullanılmaktadır [10]. Bunlardan başka, 1,2,4-triazol halkası içeren ve ilaç olarak kullanılan bileşiklere örnek olarak göğüs kanseri tedavisinde kullanılan Vorozol (21), Letrozol (22) ve Anastrozol (23) bileşikleri verilebilir (Şekil 4) [11].



Şekil 4. 1,2,4-triazol halkası içeren ve piyasada satılan bazı ilaçlar

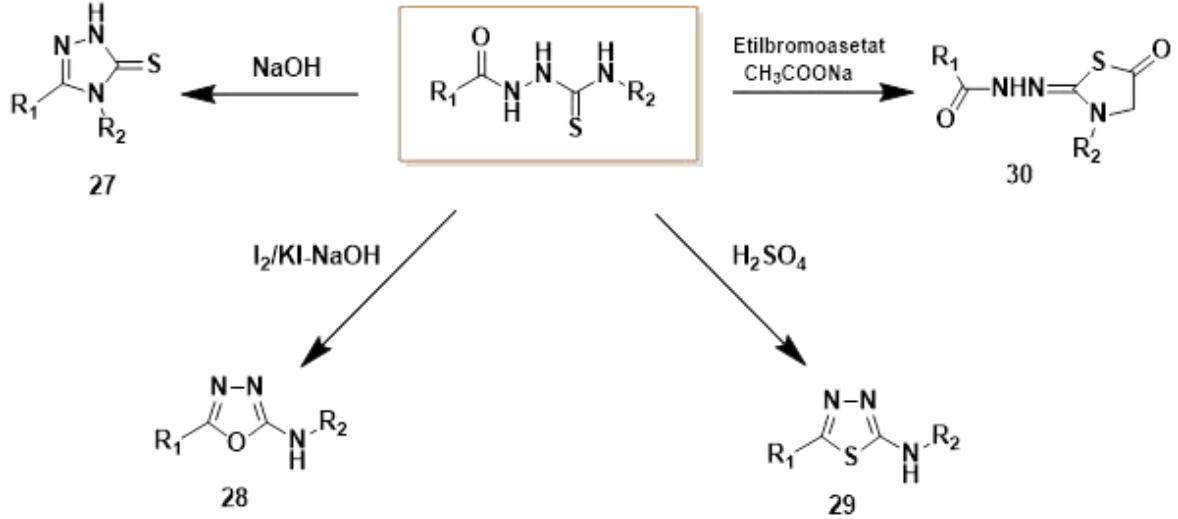
1.3. Tiyosemikarbazitler

Tiyosemikarbazitler (TSK) (24) $-CO-NH-NH-CS-NH-$ fonksiyonel grubu içeren, hidrazinkarbotiyoamidler olarak da adlandırılan ve genel olarak hidrazitlerin (25) isotiyosyanatlar (26) ile reaksiyonlarından elde edilen heterosiklik bileşik sınıfının bir üyesidir (Şekil 5) [12].



Şekil 5 Tiyosemikarbazit t\u00fcrevlerinin genel sentez y\u00f6ntemi

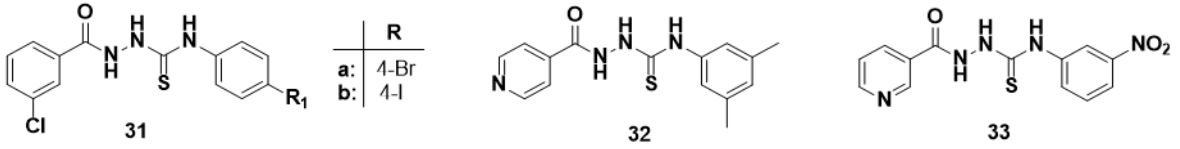
Tiyosemikarbazit ve t\u00fcrevleri antibakteriyel, antit\u00fberk\u00fcl\u00f6z [13], antifungal [14], antiproliferatif [15], antiviral [16] ve antimalariyal [17] gibi \u00e7eşitli farmakolojik aktiviteler sergilemelerinin yanı sıra 1,2,4-triazol (27), 1,3,4-oksadiazol (28), 1,3,4-tiyadiazol (29) ve 1,3-tiyazolidin (30) gibi \u00e7eşitli heterohalkalı sistemlerin sentezinde anahtar \u00fcr\u00fcn olarak kullanılmaktadır (Şekil 6) [18, 19].



Şekil 6. Tiyosemikarbazit t\u00fcrevlerinden heterohalkalı bileşiklerin oluşumu

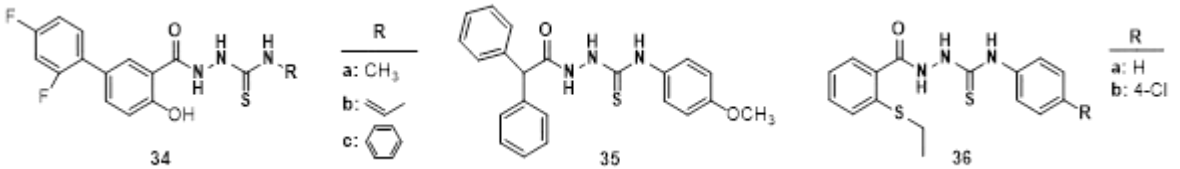
Pelch ve arkadaşları tarafından yapılan bir \u00e7alışmada 3-klorobenzhidrazit'den başlanarak sentezlenen bir seri tiyosemikarbazit t\u00fcrevi bileşiklerinden **31a** ve **b** bileşiklerinin *B. Cereus ATCC 10876*'a karşı ampicillin den d\u00f6rt kat daha aktif olduğu tespit edilmiştir

(Şekil 7) [20]. Mohammed Khan ve grubu tarafından yapılan bir diğer çalışmada, nikotinik ve isonikotinik asit hidrazitlerinden yola çıkarak yeni tiyosemikarbazit türevi bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşikler üzerinde üreaz inhibitör aktiviteleri çalışılmıştır. Bu bileşikler arasında **32** ve **33** numaralı bileşiklerin standart madde olan tiyoüreden 19 kat daha aktif oldukları ortaya konmuştur (Şekil 7) [21].



Şekil 7. Biyoaktif bazı tiyosemikarbazit türevleri

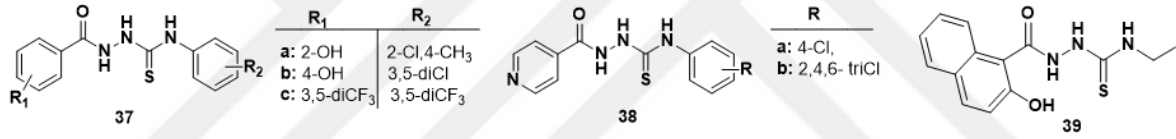
Küçükgül ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, tiyosemikarbazit türevleri üzerinde antiviral aktivite çalışması yapılmış ve sentezlenen bileşikler arasında **34** (a-c) bileşiklerinin Herpes simplex virüs-1'e karşı iyi aktivite gösterdikleri saptanmıştır (Şekil 8) [22]. Difenilasetil kısmı ile modifiye edilmiş 4-aril tiyosemikarbazitler, Wujec ve grubu tarafından sentezlenmiş ve bu modifiye yapıların konformasyonel analizleri, farmakolojik değerlendirmeleri ve elektrostatik özellikleri üzerinde çalışılmıştır. Sentezlenen tiyosemikarbazitler güçlü antiserotonerjik aktivite göstermiş olup, özellikle **35** numaralı bileşik en aktif anti-serotonerjik aktivite özelliğine sahip olduğu anlaşılmıştır (Şekil 8) [23]. Nazarbahjat ve grubu tarafından yapılan bir diğer çalışmada, birkaç aril izotiyosiyanat ile benzohidrazit'in reaksiyonu sonucu yeni tiyosemikarbazit türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen **36** (a, b) bileşiklerinin antioksidan potansiyeli yüksek ajanlar olduğu tespit edilmiştir (Şekil 8) [24].



Şekil 8. Biyoaktif bazı tiyosemikarbazit türevleri

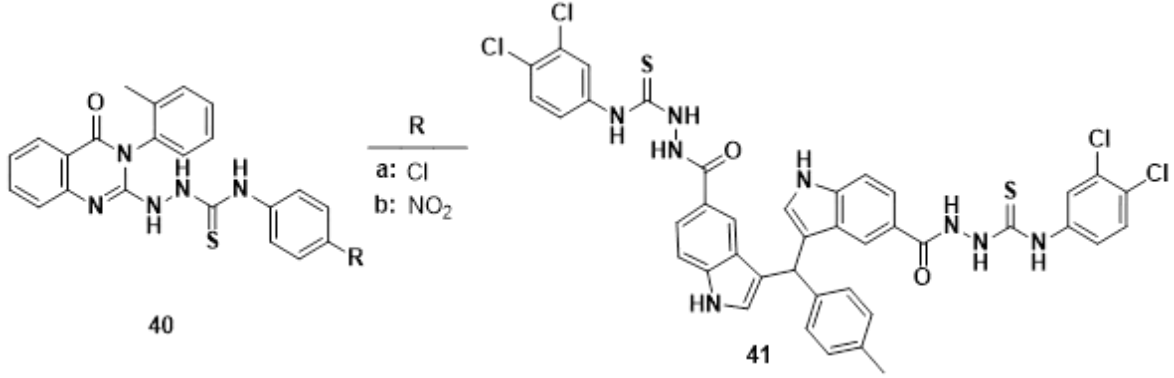
Pelch ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada elde edilen **37** (a, b) bileşiklerinin *S. aureus* bakterisine karşı enfeksiyon tedavisinde antibiyotik ilaç olarak kullanılan vankomisin'den daha aktif olduğu belirlendi [25]. Ayrıca, Wilson L.J. arkadaşlarının

tiyosemikarbazitler üzerine yaptığı bir başka çalışmada sentezledikleri **37c** bileşiğinin, gram-pozitif ilaca dirençli patojenlere karşı geniş spektrumlu antibakteriyel aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Şekil 9) [26]. M.A. Bhat ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada ise izonikotinic asid hidrazidin 4-klorofenilizotiyosiyanat ile reaksiyonu incelenmiş ve bu reaksiyon sonunda elde edilen **38a** bileşiğinin *Candida spp. 178 (HVS)- 12810 (blood)* ve *Candida albicans ATCC 66027* bakterilerine karşı itrakonazol'den daha iyi aktivite gösterdikleri saptanmıştır [27]. Rychtarcikova ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, nikotinikasit hidrazit'in 2,4,6-triklorofenil izotiyosiyanat ile reaksiyonundan elde edilen **38b** bileşiğinin ise *Mycobacterium kansasii 235/80, tuberculosis H37Rv* ve *Mycobacterium avium 330/88*'e karşı çok iyi aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 9) [28]. Doğan ve arkadaşları tarafında yapılan bir diğer çalışmada, sentezlenen bir grup bileşik arasında **39** numaralı bileşiğin antibakteriyel olarak *Staph. Aureus*'a karşı çok iyi derecede antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 9) [29].



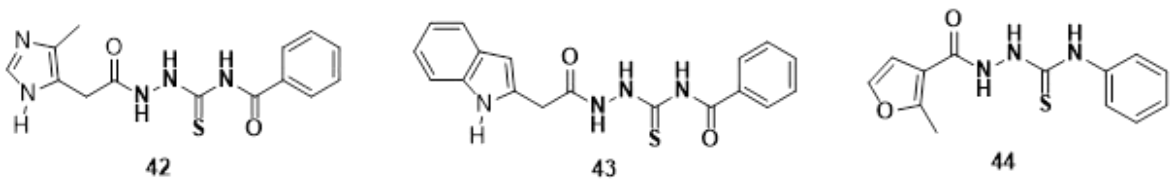
Şekil 9. Biyoaktif bazı tiyosemikarbazit türevleri

Alagarsamy ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya göre **40 (a, b)** numaralı bileşiklerin *E.coli*, *S.typhi* and *B.subtilis* bakterisine karşı aktivite gösterdiği anlaşılmıştır. Ayrıca **40b** numaralı bileşiğin *S.flexneri* ve *P.aeruginosa* bakterisine karşı yüksek aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 10) [30]. M.Taha ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılan bir çalışmada bir seri bis-tiyosemikarbazit türevleri sentezlenmiş ve bunların üreaz inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen bileşikler arasında **41** numaralı bileşiğin (IC₅₀= 0,14 +/- 0,01mM) en yüksek aktiviteye sahip olduğu ve üreaz inhibitörü olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Şekil 10) [31].



Şekil 10. Biyoaktif bazı tiyosemikarbazit türevleri

A. Siwek ve ekibi tarafından yapılan çalışmada **42** ve **43** numaralı tiyosemikarbazit türevlerinin gram pozitif ve gram negatif bakterilere ve topoizomeraz IV enzimine karşı inhibisyon aktivitesi gösterdiği gözlemlenmiş ve **42** numaralı bileşiğin *M. luteus* ve *B. Subtilis*' e karşı yüksek terapötik potansiyele sahip olduğu tespit edilmiştir (Şekil 11) [32]. Ayrıca A. Kowalczyk ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada **43** numaralı bileşiğin şaşırtıcı şekilde *M. smegmatis* ve *M. tuberculosis strains*' e karşı yüksek aktivite gösterdiği kaydedilmiştir (Şekil 11) [33]. Paneth ve arkadaşları tarafından sentezi gerçekleştirilen **44** bileşiğinin *S. aureus* DNA giraz'a karşı, vancomycin, ampicillin ve nitrofurantoin gibi standart ilaçlardan daha aktif olduğu belirtilmiştir (Şekil 11) [34].

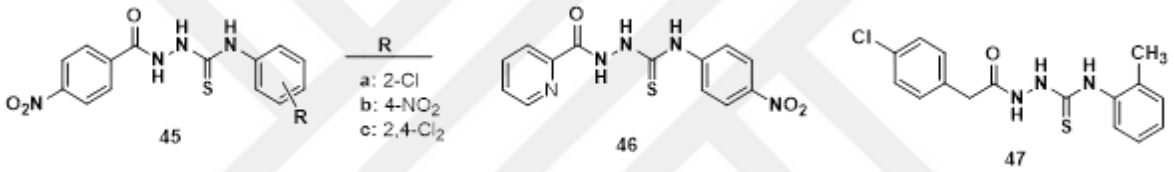


Şekil 11. Biyoaktif bazı tiyosemikarbazit türevleri

Yeni tip terapötik ajan sınıfının keşfi için tiyosemikarbazitler ile yapılan bir çalışmada *nitro* grubunun genellikle biyolojik olarak aktivitesinin yüksek olduğu farkına varılmıştır. Bu çalışmada ki amaç, antibakteriyel ve antiproliferatif aktiviteye sahip tiyosemikarbazit ve *nitro* kısımları içeren çok hedefli bileşikler ile çalışmak ve biyolojik aktivite açısından son derece etkili yeni tür bileşikler sentezlemek; kanser, diyabet ve donmaya dirençli bakteriyel

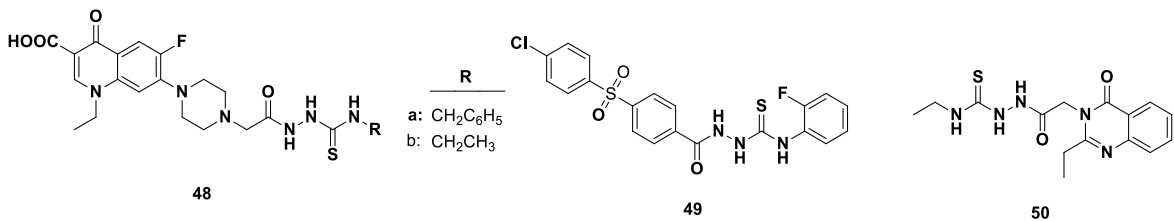
enfeksiyonların şaşırtıcı epidemiyo biyolojik verilere sahip çok hedefli bir grup bileşik tasarlanmaya çalışmaktadır. Sentezlenen tüm bileşikler antibakteriyel aktiviteleri açısından taranıp elde edilen veriler referans ile karşılaştırılmıştır.

Bu kıyaslamalar sonucunda en aktif olan bileşikler tiyosemikarbazitler ile oluşturulan bileşikler olmuştur. M.Wos ve arkadaşları tarafından sentezlenen maddeler arasında **45 (a-c)** numaralı bileşikler *S. mutans*, *S. epidermidis*, *S. aureus* ve *S. sanguinis* bakterilerine karşı iyi derece antibakteriyel aktivite gösterdikleri anlaşılmış ve buna ek olarak **46** numaralı bileşiklerin *A549*, *HepG2* ve *MCF-7* hücre bölünmelerini önemli derecede inhibe ettikleri gözlemlenmiştir (Şekil 12) [35]. Ayrıca, Desai ve grubu tarafından sentezlenen bir seri tiyosemikarbazit türevleri içerisinde **47** bileşiğinin *E. Coli*’ye karşı mükemmel bir aktivite gösterdiğini belirtmiştir (Şekil 12) [36].



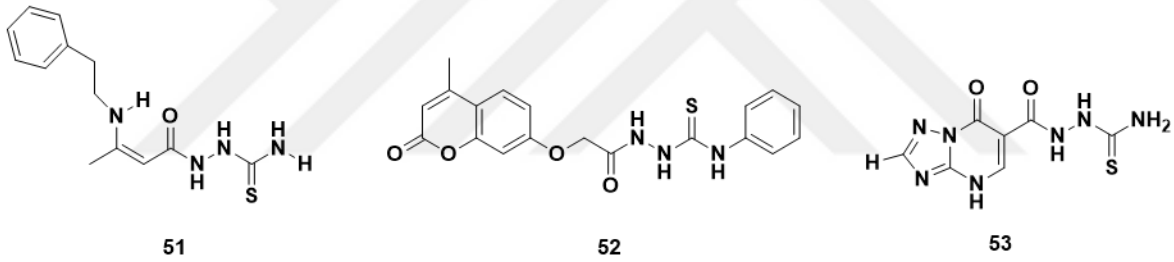
Şekil 12. Biyoaktif bazı tiyosemikarbazit türevleri

S. Demirci ve grubu tarafından sentezlenen **48 (a, b)** bileşiklerinin *S. Aureus*, *E.coli*, *Y. Pseudotuberculosis*, *B. Cereus*, *P. Aeruginosa*, *M. smegmatis*, *C. Albicans*, *E. Faecalis* ve *S.Cerevisiae*’ e karşı antimikrobiyal aktivite gösterdikleri anlaşılmıştır (Şekil 13) [37]. Barbuceanu ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada sentezlenen **49** bileşiğinin *C.tropicalis*’ e karşı yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 13) [38]. Menteşe ve ekibi tarafından yapılan başka bir çalışmada ise sentezlenen bileşiklerden **50** numaralı bileşiğin üreaz enzimine karşı olağanüstü inhibitör etki gösterdiği kaydedilmiştir (Şekil 13) [39].



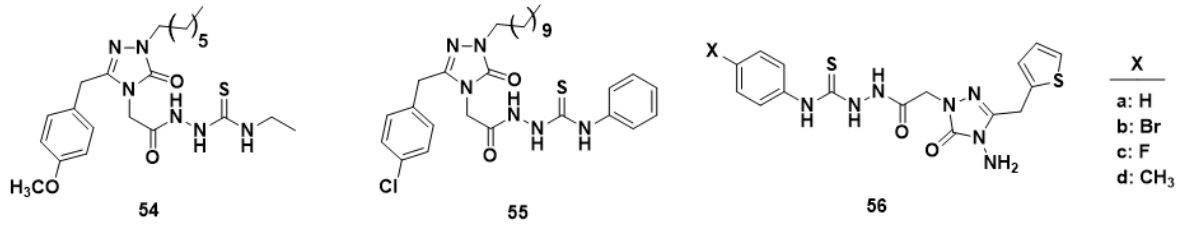
Şekil 13. Biyoaktif bazı tiyosemikarbazit türevleri

Cilt bozuklukları genellikle ultraviyole ışınlarının zararlı etkisiyle ilişkilidir. Vücutta melanin hormonunun aşırı üretimine neden olan melanogenez regülasyonu, pigmentasyon travmasına sebep olur. Bununla birlikte son zamanlarda dermatolojik hastalıklar artmış ve bunların tedavisi için farklı yöntemler araştırılmıştır. Böylece medikal ve kozmetik endüstrilerinde sade ve daha etkili tedavinin geliştirilmesi yolunda tiyosemikarbazit türevlerinin kullanımı büyük önem taşımıştır. O.A. Chaves ve grubu tarafından sentezlenen **51** numaralı bileşiğin tirozinaz inhibisyon aktivitesi gösterdiği ($IC_{50}=49\mu M$) ve büyük elektrostatik değere sahip olduğu kaydedilmiştir. (Şekil 14) [40]. Sasse ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada bir seri bileşik üretilmiş ve bunlar arasında **52** nolu bileşiğin *A. Flavus*'a karşı en iyi antifungal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 14) [41]. R. H. Abd- Aleam ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan bir çalışmada sentezlenen bir grup bileşikler arasından **53** numaralı bileşiğin *C. Neoformans*' a karşı iyi derecede antifungal aktivite gösterdiği anlaşılmıştır ($MIC 25.62 \mu g/mL$) (Şekil 14) [42].



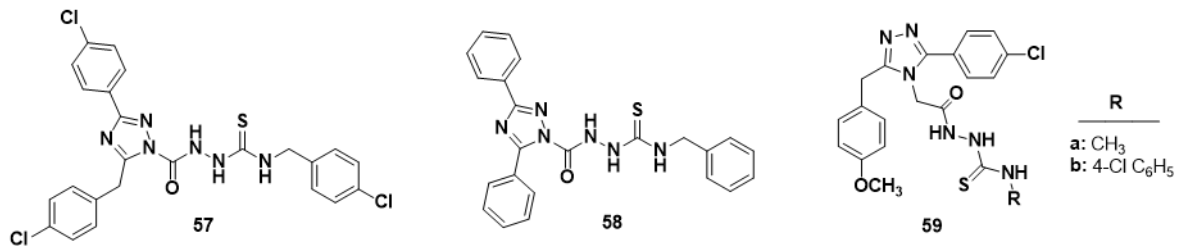
Şekil 14. Biyoaktif bazı tiyosemikarbazit türevleri

Gurubumuz tarafından 1,2,4-triazol-3-on halkası içeren yeni tiyosemikarbazit türevleri sentezlenmiş ve bunlardan **54** bileşiğinin iyi derecede lipaz inhibitör aktivitesi ($IC_{50}=39.21 \pm 11.51 \mu M$) gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 15) [43]. Ayrıca bir başka çalışmada sentezlenen bir seri TSK türevlerinden **55** numaralı bileşiğin antiobezite tedavisinde kullanılan orlistat ilacı ile mukayese edildiğinde iyi derecede antilipaz aktivitesi gösterdiği ($IC_{50}=1.40 \pm 0.11 \mu M$) tespit edilmiştir (Şekil 15) [44]. Y. Ünver ve arkadaşları tarafından sentezlenen 1,2,4-triazol halkası içeren tiyosemikarbazit türevi bileşiklerden **56 (a-d)** *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes* ve *Bacillus cereus*' a karşı çok iyi derecede antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 15) [45].



Şekil 15. Biyoaktif bazı tiyosemikarbazit türevleri

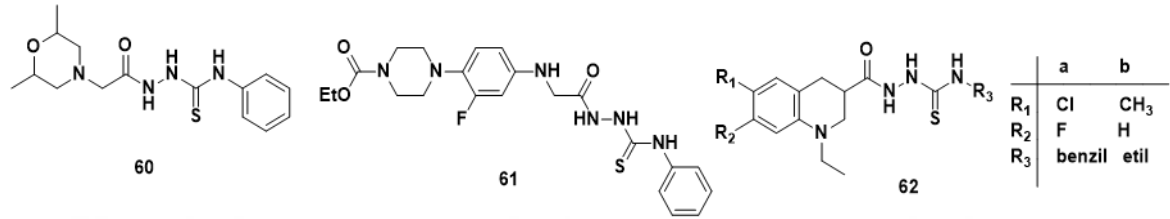
Grubumuz tarafından yapılan bir çalışmada 3-(4-klorofenil), 5-(4-klorofenil)-1,2,4-triazol halkası içeren TSK türevi bir seri bileşik sentezlenmiş ve bu bileşikler arasındaki **57** bileşiğinin orlistat' a karşı en iyi antilipaz aktivitesi gösterdiği kaydedilmiştir (Şekil 16) [46]. Ekibimizce sentezi gerçekleştirilen 3,5-difenil-1,2,4-triazol halkası içeren TSK türevlerinden **58** numaralı bileşiğin anti-asetilkolinesteraz ve antiüreaz inhibisyonlarına bakılmış ve bu bileşiğin iyi derecede aktivite gösterdiği kaydedilmiştir (Şekil 16) [47]. Ayrıca grubumuz tarafından sentezlenen **59 (a, b)** bileşiklerinin standart ilaç olan Orlistat'a karşı lipaz aktiviteleri bakılmış ve bu bileşiklerin iyi derecede antilipaz aktivite gösterdikleri saptanmıştır. Bundan başka sentezlenen bileşiklerin akarboz'a karşı α -glukozidaz aktivitesine bakılmış ve **59b** bileşiğinin çok iyi derecede anti α -glukozidaz aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 16) [48].



Şekil 16. Biyoaktif bazı tiyosemikarbazit türevleri

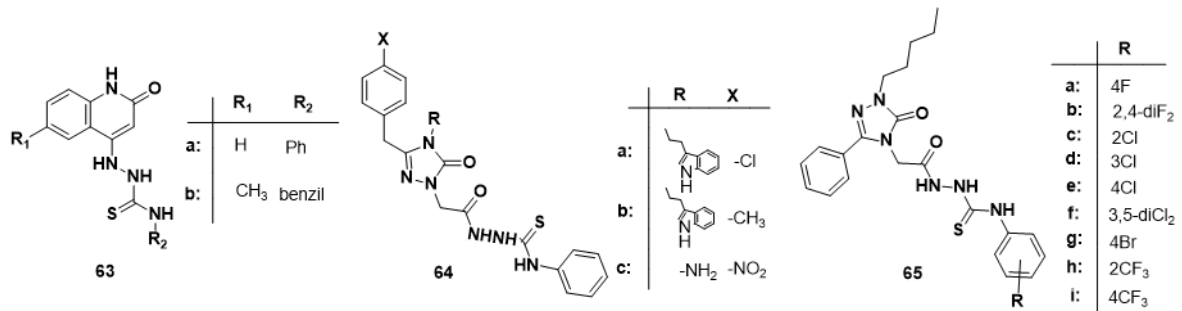
Ş. Ceylan ve grubu tarafından morforin halkası içeren bir dizi heterosiklik bileşik sınıfı sentezlenmiş ve bu bileşiklerin DPPH, CUPRAC ve FRAP yöntemleriyle antioksidan aktiviteleri tayin edilmiş olup, TSK grubu içeren bileşikler arasında **60** bileşiğinin en iyi aktivite gösterdiği ifade edilmiştir (Şekil 17) [49]. A. Mermer ve ekibi tarafından sentezi gerçekleştirilen konazol analoglarının da DPPH, FRAP ve CUPRA yöntemleri ile

antioksidan aktiviteleri incelenmiş ve tiyosemikarbazit türevleri içerisinde **61** bileşiğinin iyi antioksidan kapasite sergilediği bildirilmiştir (Şekil 17) [50]. A. Mermer ve grup arkadaşları tarafından sentezi gerçekleştirilen kinolan-triazol hibrit bileşiklerinin sentezinde ara ürün olarak kullanılan tiyosemikarbazit türevi bileşiklerinden **62 (a, b)** bileşiklerinin ümit verici Asetilkolinesteraz (AChE) inhibisyon aktivite gösterdikleri belirlenmiştir (Şekil 17) [51].



Şekil 17. Biyolojik aktif bazı tiyosemikarbazit türevleri

P. Acharya ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada bir seri TSK türevleri sentezlenmiş ve bunlar arasında **63 (a, b)** bileşiklerinin anti-ürezaz inhibisyonuna bakıldığında aralarında en iyi aktive gösteren bileşik olduğu kaydedilmiştir (Şekil 18) [52]. H. Bektaş ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sentezi gerçekleştirilen **64 (a, c)** bileşiklerinin *S. aureus*, *E. Faecalis* ve *B. Cereus*' a karşı iyi aktivite gösterdikleri tespit edilmiş ve buna ek olarak **64a** bileşiğinin *E. Aerogenes*'e, **64b** bileşiğinin *E. Coli*' ye ve **64c** bileşiğinin de *E. coli* ve *K. Pneumoniae*' ye karşı çok iyi derecede antibakteriyel aktivite gösterdikleri kaydedilmiştir (Şekil 18) [53]. Grubumuz tarafından yapılan bir çalışmada sentezlenen **65 (a-i)** bileşiklerinin, sentez basamaklarının anahtar ürünü olan kojik asite göre tyrosinase' a karşı çok daha yüksek inhibisyon aktivitesi gösterdikleri tespit edilmiştir (Şekil 18) [54].

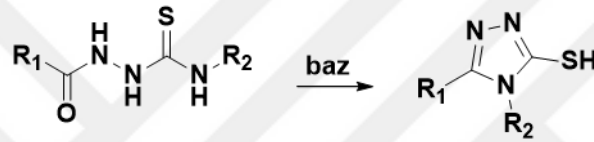


Şekil 18. Biyolojik aktif bazı tiyosemikarbazit türevleri

1.4. Merkпто-1,2,4-triazoller

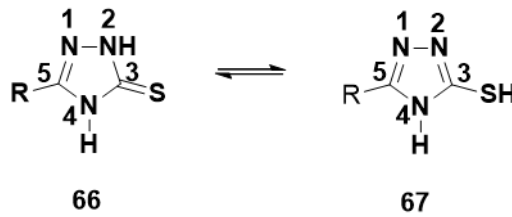
Bu güne kadar söz konusu heterosiklik bileşikler arasında merkпто-1,2,4-triazol halkası üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmış ve bu bileşiklerin antibakteriyel, antifungal, antitüberküler, antitümör, antimikrobakteriyel, antikonvülsant, antidepresan ve antiviral gibi farklı farmakolojik özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir [55].

Merkпто-1,2,4-triazoller, uygun tiyosemikarbazit türevi bileşiklerin bazik ortamda halkalaşma reaksiyonuyla oluşan ve yapısında 3 azot, 2 karbon ve 1 kükürt atomu bulunduran bileşiklerdir (Şekil 19) [55].



Şekil 19. Merkпто triazollerin genel sentez yöntemi

Substitue-3-Merkпто-1,2,4-triazoller hidrojen atomunun azot ve kükürt atomlarına bağlanmasına karşılık gelen, tiyon **66** ve tiyol **67** tautomerik formda bulunurlar ve bu bileşikler, ağırlıklı olarak tiyon (**66**) yapısındadırlar (Şekil 20) [56].

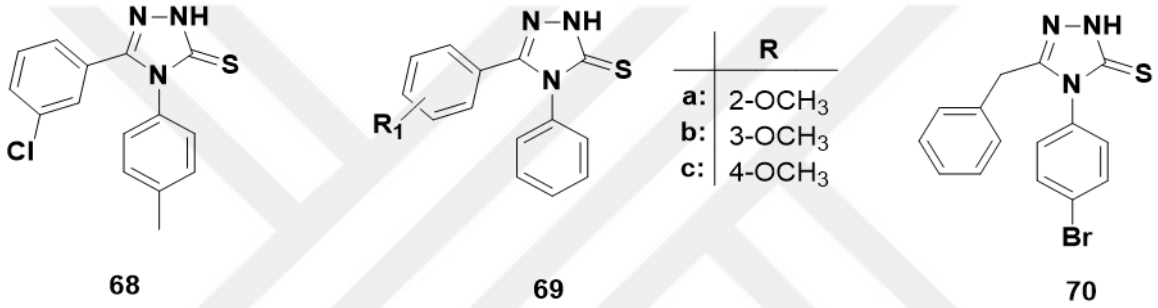


Şekil 20. Merkпто triazollerin tautomerik formu

Merkпто-1,2,4-triazoller kükürt-azot içeren heterosiklik bileşiklerinin önemli bir sınıfını oluşturur ve antimikrobakteriyel, antikonvülsant, antiviral, antikanser, antiparazitik, antiüreaz, antineoplastik, antifungal, antienflamatuar, analjezik, antiobezite, antidiyabetik, antioksidan, antiparkinson, antihipertansif ve antidepresan gibi çeşitli farmakolojik

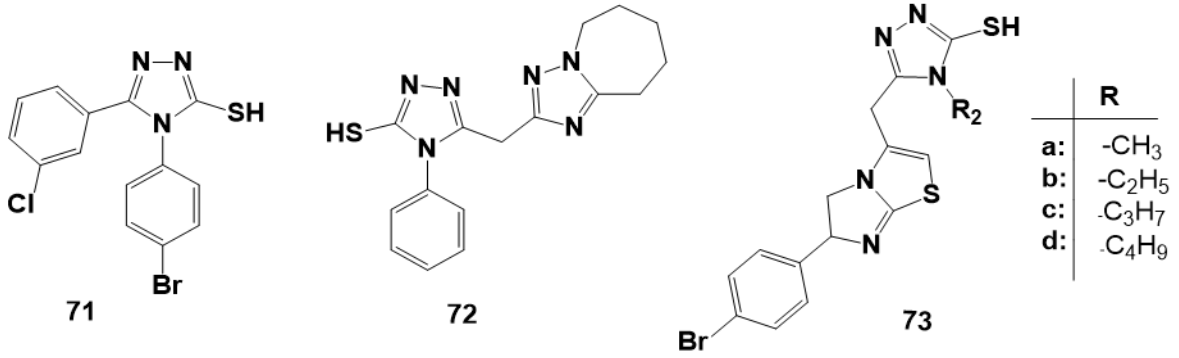
özelliklere sahiptirler [57, 58]. Bunlara ilaveten, merkaptotriazololler birçok yeni heterosiklik bileşiğin sentezinde başlangıç malzemeleri olarak da kullanılmaktadırlar [59].

Plech ve çalışma arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada sentezlenen **68** bileşiğinin antikonvülsan aktiviteye sahip olduğu kaydedilmiş (Şekil 21) [60], Khan ve çalışma arkadaşları tarafından da sentezlenen **68** bileşiğinin ayrıca antiradikal aktivitesi de gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 21) [61]. Labanauskas ve arkadaşları tarafından sentezlenen **69 (a-c)** bileşiklerinin iyi derecede anti-enflamatuar aktiviteye sahip olduğu kaydedilmiştir (Şekil 21) [62]. Wujec ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise elde edilen **70** bileşiğinin anti-bakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 21) [63].



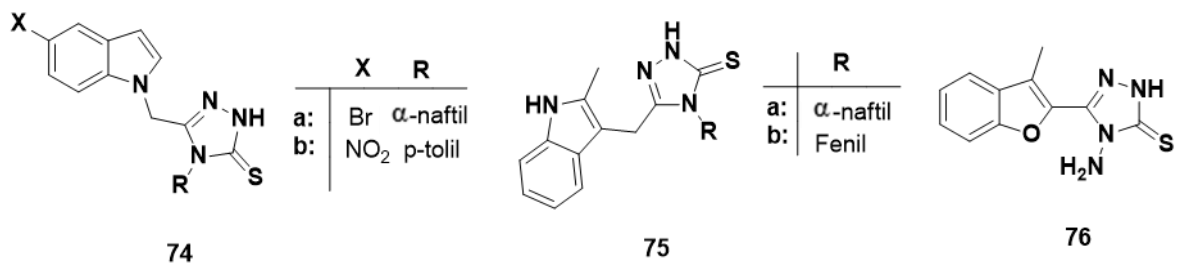
Şekil 21. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri

Luszczki ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada sentezlenen **71** bileşiğinin *B. cereus* ATCC 10876'a karşı Ampisillin'den daha etkili olduğu ve anti konvülsan ilaç olarak kullanılan Carbamazepine ve Valproate ile kıyaslandığında daha yüksek aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Şekil 22) [64]. Al-Soud ve ekibi tarafından yapılan çalışmaya göre de sentezlenen **72** bileşiğinin anti-kanser aktivite gösterdiği kaydedilmiştir (Şekil 22) [65]. N.U. Güzeldemirci ve grubu tarafından yapılan başka bir çalışmada ise sentezlenen **73a** bileşiğinin *T. mentagrophytes* var. *erinacei*'e karşı iyi derecede antifungal, **73 (b, c)** bileşiklerinin *T. tonsurans*'a karşı iyi derecede antifungal, **73d** bileşiğinin *S.aureus* ve *E.coli*'ye karşı çok iyi derecede anti-bakteriyel aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Şekil 22) [66].



Şekil 22. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri

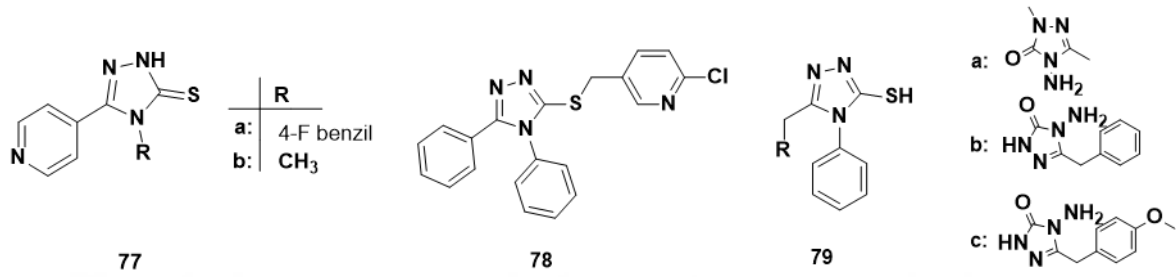
A. Varvaresou ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada sentezlenen **74** (a, b) bileşiklerinin anti-bakteriyel etkileri incelenmiş ve **74a**'nın *S. aureus*'e, **74b**'nin de *P. Aeruginos*'a karşı seçici aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir (Şekil 23) [67]. Yine aynı grup tarafından sentezlenen **75** (a, b) bileşiklerinin *E.coli*'ye karşı iyi aktivite gösterdiği kaydedilmiş ve ayrıca **75a**'nin *B.subtilis*'e karşı seçici aktivite gösterdiği anlaşılmıştır (Şekil 23) [67]. K.M. Dawood ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ise sentezlenen **76** bileşiğinin *Bacillus cereus* ve *Fusarium oxysporium* mikroorganizmalarına karşı iyi derecede antibakteriyel aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir (Şekil 23) [68].



Şekil 23. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri

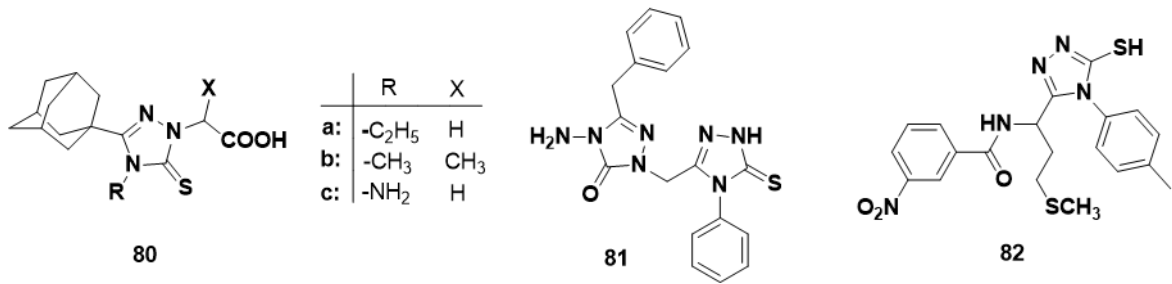
Gülerman ve arkadaşlarının sentezlediği **77a** bileşiği, antibiyotik olarak kullanılan rifampicin'e kıyasla daha iyi derecede antimikrobakteriyel aktivite gösterdiği (Şekil 24) [69], Saadeh ve çalışma arkadaşlarının sentezlediği **77b** bileşiği *Entamoeba histolytica* ve *Giardia intestinalis*'e karşı antiparazitik ilaç olarak kullanılan metronidazol'e kıyasla daha iyi bir aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 24) [70]. B.S. Holla ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada sentezi gerçekleştirilen **78** bileşiğinin bir antibakteriyel ilaç olan

Furacin ile karşılaştırıldığında *S. aureus* ve *B. subtilis*'e karşı iyi derecede aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 24) [71]. Liu ve ekibi tarafından sentezi gerçekleştirilen **79** (a, b) bileşiklerinin antimikrobiyal aktivite gösterdiği, **79c** bileşiğinin ise NCI tarafından test edildiği ve orta derecede antikanser aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 24) [72].



Şekil 24. Biyolojik aktif bazı merkpto triazol türevleri

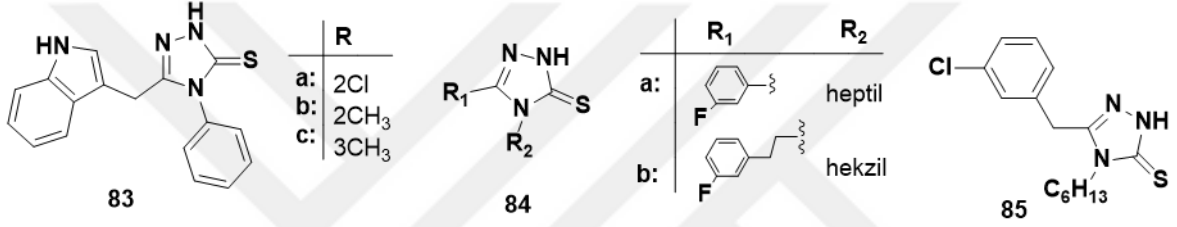
Al-Deeb ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada sentezi gerçekleştirilen **80** (a-c) bileşiklerinin *B. subtilis*'e karşı en iyi anti-bakteriyel aktivite gösterdiği kaydedilmiştir (Şekil 25) [73]. Demirbaş ve çalışma arkadaşları tarafından sentezi gerçekleştirilen **81** bileşiğinin *S. aureus*'a karşı etkili antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 25) [74]. O. Pintilie ve ekibi tarafından yapılan başka bir çalışmada ise sentezlenen **82** bileşiğinin *Bacillus anthracis* ve *B. cereus*'e karşı umut vadeden anti-bakteriyel aktivite gösterdiği keşfedilmiştir (Şekil 25) [75].



Şekil 25. Biyolojik aktif bazı merkpto triazol türevleri

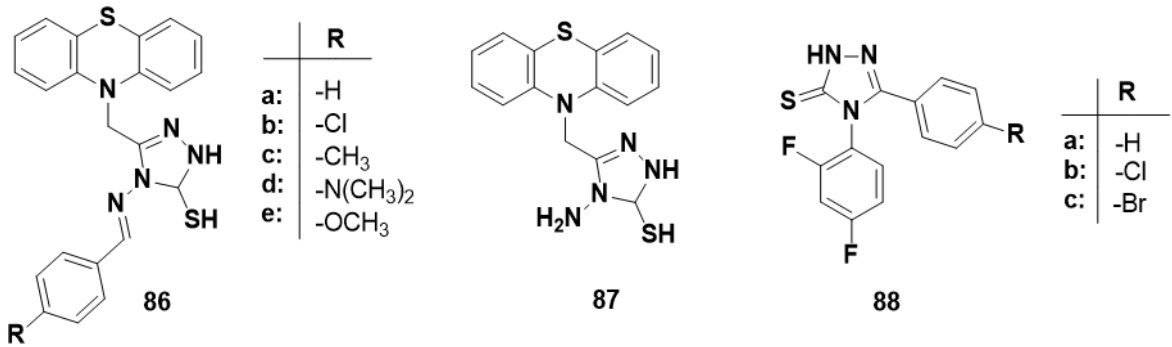
Günümüzde yaş ilerlemesi ile birlikte hem genetik hemde çevresel etmenlerin yol açtığı epilepsi hastalığı hızla artmaktadır. Geliştirilen 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşiklerin bu hastalığa karşı seçici antikonvülsan aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir. 2008 de Siddiqui

ve arkadaşlarının hazırlamış olduğu 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşikler **83 (a-c)**, fareler üzerinde denenmiş ve antikonvülsan aktivitesi olduğu kaydedilmiştir (Şekil 26) [76, 77]. 2020 yılında B. Kapron ve ekibi tarafından yapılmış bir çalışmada sentezlenen **84 (a, b)** bileşiklerinin epilepsi hastalığı üzerindeki etkileri test edilmiş ve elde edilen sonuçlara göre bu bileşiklerin güçlü antikonvülsan aktivite gösterdikleri kaydedilmiştir (Şekil 26) [78]. Plech ve ekibi tarafından yapılan başka bir çalışmada bir seri 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşikler sentezlenmiş ve bunlar arasından **85** bileşiğinin antikonvülsan etkisi en yüksek bileşik olduğu kayda geçilmiş ve bu alanda en iyi ilaç adayı olarak önerilmiştir (Şekil 26) [79].



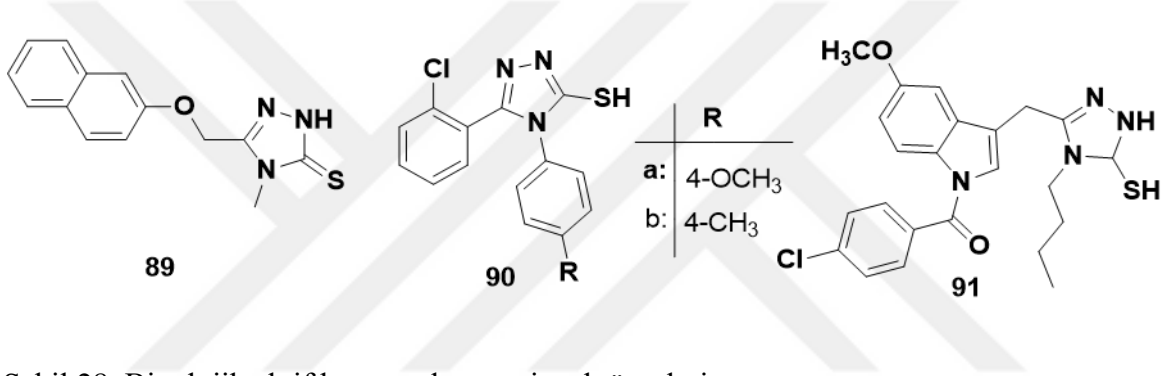
Şekil 26. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri

2002 yılında G. Turan-Zitouni ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sentezlenen **86 (a-e)** bileşiklerinin anksiyetik aktivite gösterdiği tespit edilmiş ve bunun yanında sentezlenen **87** bileşiğinin hem anksiyete hem de antidepresan aktiviteleri gösterdiği gözlemlenmiştir (Şekil 27) [80]. Barbuceanu ve arkadaşları tarafından kaydedilen bir çalışmada sentezlenen **88 (a-c)** bileşiklerinin yüksek derecede antioksidan aktivite gösterdikleri anlaşılmıştır (Şekil 27) [81].



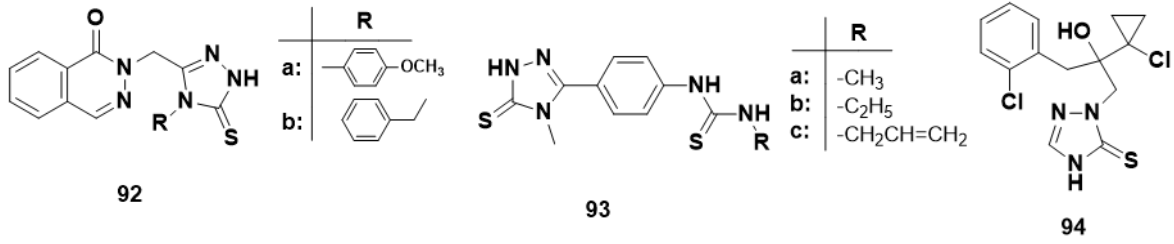
Şekil 27. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri

E. Plaska ve ekip arkadaşları tarafından sentezi gerçekleştirilen **89** bileşiğinin, karaciğer iltihaplanması, mide ülseri gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan NSAID ilaçları ile kıyaslanması sonucunda daha üstün anti-enflamatuar özelliğe sahip olduğu tespit edilmiştir (Şekil 28) [82]. D. Kumudha ve grubu tarafından 2013’de yapılan bir çalışmada sentezi gerçekleştirilen bir seri merkaptotriazol-3-iyon bileşikleri arasında **90** (a, b) bileşiklerinin mükemmel derecede antienflamatuar aktivitesi gösterdiği kaydedilmiştir (Şekil 28) [83]. M. Amir ve ekibi tarafından yapılan başka bir çalışmada sentezlenen **91** bileşiğinin standart ilaç olan indomethacin’e kıyasla antienflamatuar aktivitesinin ciddi anlamda yüksek olduğu anlaşılmıştır (Şekil 28) [84].



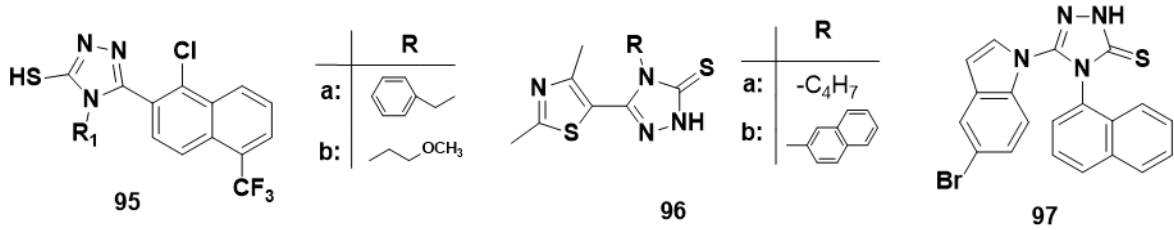
Şekil 28. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri

Önkol ve arkadaşları tarafınca anti-mikrobiyal aktivite üzerinde bir takım çalışmalar yapılmış ve sentezlenen bileşiklerin gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerindeki etkileri incelenmiş ve bunların arasından **92** (a, b) bileşiklerinin *B. subtilis*’ e karşı aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Şekil 29) [85]. Kandemirli ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada sentezlenen **93** (a-c) bileşiklerinin *M. tuberculosis* H37Rv’ e karşı çok iyi derecede anti-mikrobakteriyel aktivite gösterdikleri kaydedilmiştir (Şekil 29) [86]. J. Parker ve grubu tarafından sentezlenen **94** bileşiği tarımda mantar ilacı olarak kullanılmakta ve aynı zamanda Prothioconazole olarak adlandırılan bu bileşik *Mycosphaerella graminicola* enfeksiyonuna karşı tedavi edici olmakla birlikte ticari anlamda gelişmiş en önemli inhibitörlerden biridir (Şekil 29) [87].



Şekil 29. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri

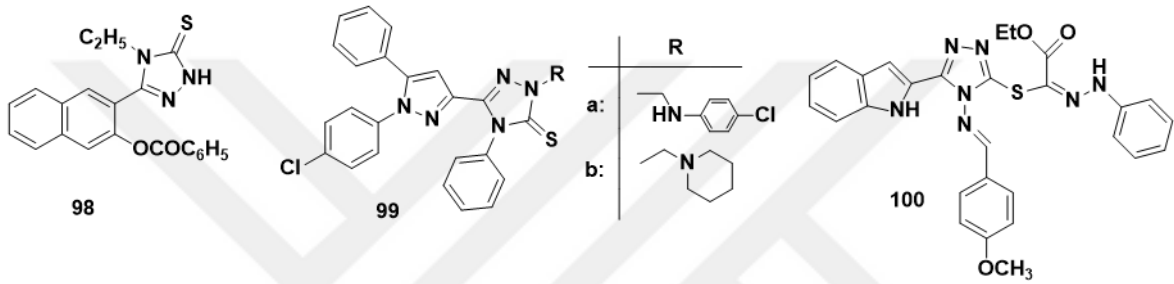
Eswaran ve grubu tarafından yapılan başka bir çalışmada sentezlenen **95 (a, b)** bileşiğinin *K. Pneumoniae*, *S. aureus*, *E. Coli* ve *P. aeruginosa*' ye karşı çok güçlü seviyede antimikrobiyal aktivitesi olduğu tespit edilmiştir (Şekil 30) [88]. Jalilian ve ekibi tarafından bazı merkaptotriazol türevlerinin mümkün antifungal etkileri üzerinde yapılan bir çalışmada sentezlenen **96(a, b)** bileşiklerinin *Cryptococcus neoformans* ve *Sacchromyces cerevisiae* (3.12-6.25 mg/ mL)' e karşı önemli aktiviteleri olduğu bildirilmiştir (Şekil 30) [89]. A. Vasvaresou ve arkadaşları tarafından sentezlenen **97** bileşiğinin vitro antifungal özelliğine bakılmış ve bu bileşiğin *C. albicans*' a karşı seçici aktiviteye sahip olduğu kaydedilmiştir (Şekil 30) [90].



Şekil 30. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri

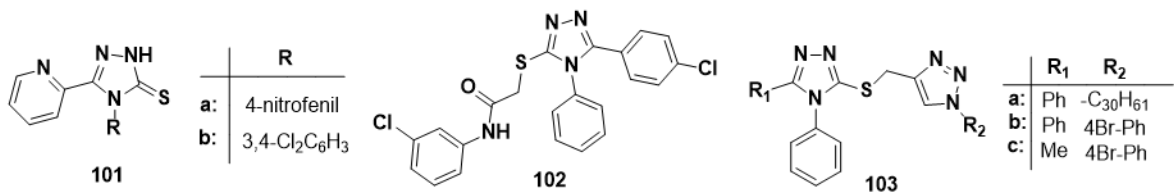
Günümüze kadar kanser hastalıkları üzerine birçok araştırma yapılmış ve bu alanda sayısız deneysel veriler kaydedilmiştir. Çalışmalar esnasında merkaptotriazol-1,2,4-triazollerin bu alana büyük oranda katkı sağlayabileceğinin anlaşılması üzerine bilim insanları bu türevler üzerinde yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda merkaptotriazol-1,2,4-triazoller' in çeşitli kanser hastalıklarına karşı tedavi etme yolunda umut verici bir basamak olduğu kanaatine varılmış ve bununla ilgili birçok deneysel çalışmalar yapılmıştır. Duran ve ekibince sentezlenen 1,2,4-triazol-3-tiyon (**98**) bileşiğinin in vitro aktivitesi incelenmiş ve tümörlü

hücrelere karşı iyi derecede antitümör aktivitesi gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 31) [91]. El-sayed ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada sentezlenen **99** (a, b) bileşiklerinin antikanser aktivitesine bakılmış ve özellikle MCF7 ve adenocarcinoma (Hela) ‘ e karşı umut verici aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Şekil 31) [92]. Al-Hussain ve ekip arkadaşları tarafından sentezi gerçekleştirilen merkaptotriazol türevinden yola çıkılarak sentezlenen Schiff bazının **100** in vitro kinaz inhibisyonu testi sonucunda VEGFR-2 kinaz enzimini mükemmel derecede inhibe ettiği bildirilmiş ve özellikle böbrek kanseri için umut verici ilaç adayı olarak önerilmiştir (Şekil 31) [93]



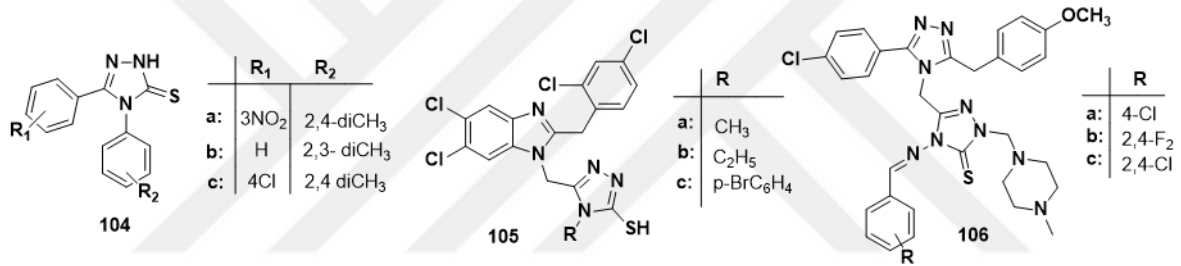
Şekil 31. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri

Pitucha ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada sentezlenen **101** (a, b) bileşiklerinin kanser hastalıkları üzerindeki etkisi incelenmiş ve bu bileşiklerin A549, HepG2 ve MCF-7 kanserine karşı çok yüksek antiproliferatif aktivite gösterdiği kaydedilmiştir (Şekil 32) [94]. Patel ve grubu tarafından sentezlenen **102** bileşiğinin çok iyi derecede akut antitümör aktivite ($IC_{50} = 3,854, 4,151, 12.522 \mu M$) gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 32) [95]. Adeeb Al ve ekip arkadaşları tarafından sentezlenen bir seri merkaptotriazol türevi bileşikler arasında **103** (a-c) bileşiklerinin MCF-7 ve Caco-2 gibi kanserli hücrelere karşı standart ilaç olan doxorubicin ile kıyaslandığında en güçlü antikanser aktiviteyi gösterdikleri kaydedilmiştir ($IC_{50} = 0,31 \pm 4,98 \mu M$) (Şekil 32) [96].



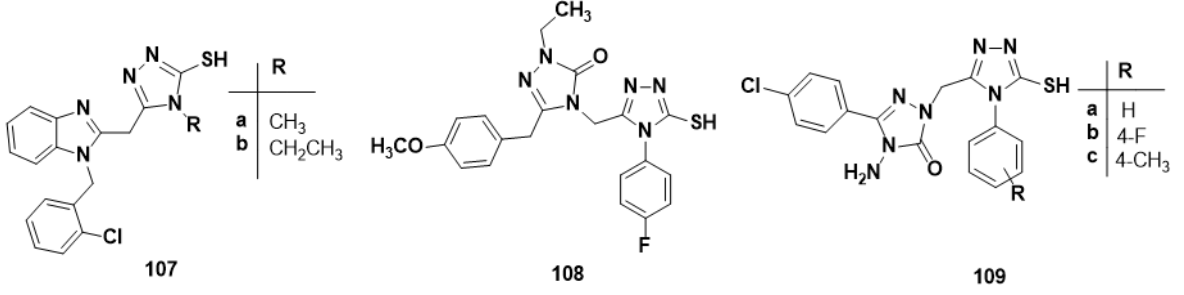
Şekil 32. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri

İ. Khan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya göre sentezlenen **104 (a-c)** bileşiklerinin radikal uçları inhibe ettikleri gözlemlenmiş ve üreaz inhibitörleri olarak bu bileşikler baş aday olarak gösterilmiştir (Şekil 33) [97]. Karaali ve ekibi tarafından yapılan başka bir çalışmada ise sentezlenen **105 (a-c)** bileşiklerinin seri içerisinde üreaz üzerinde en yüksek inhibitör etkisi olan bileşikler olarak kaydedilmiştir (Şekil 33) [98]. Grubumuz tarafından bir seri 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşiklerden shiff bazları üretilmiş olup ve bunlar arasından **106 (a-c)** bileşiklerinin orlistat ile kıyas edildiğinde orta derecede lipaz inhibitör adayları oldukları anlaşılmıştır. Buna ilave olarak ekibimiz tarafından **106c** bileşiğinin yüksek derecede üreaz inhibitörü olduğu da kaydedilmiştir ($16.12 \pm 1.06\text{mg/mL}$) (Şekil 33) [99].



Şekil 33. Biyolojik aktif bazı merkapto triazol türevleri

Grubumuz tarafından sentezlenen **107a** bileşiğinin *S.epidermidis*, *K.pneumonie* ve *P. vulgaris*'e karşı, **107b** bileşiğinin ise *S.aureus*, *K. pneumoni* ve *P. vulgaris*'e karşı yüksek derecede aktivite gösterdikleri ve ayrıca **107b** bileşiğinin *B.subtilis* ve *E. cloaceae* orta derecede aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir (Şekil 34) [100]. Grubumuz tarafından yapılan başka bir çalışmada sentezlenen **108** bileşiğinin *M. Smegmatis*'e karşı orta derecede aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 34) [99]. N.Demirbaş ve grubu tarafından sentezlenen **109 (a-c)** bileşiklerinin *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *E. faecalis*, *B. cereus* 702 Roma ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterilerine karşı antibakteriyel aktivite göstermesinin yanı sıra, **109a** bileşiğinin de ayrıca *E. aerogenes* 'e karşı iyi derecede antibakteriyel aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 34) [101, 102].



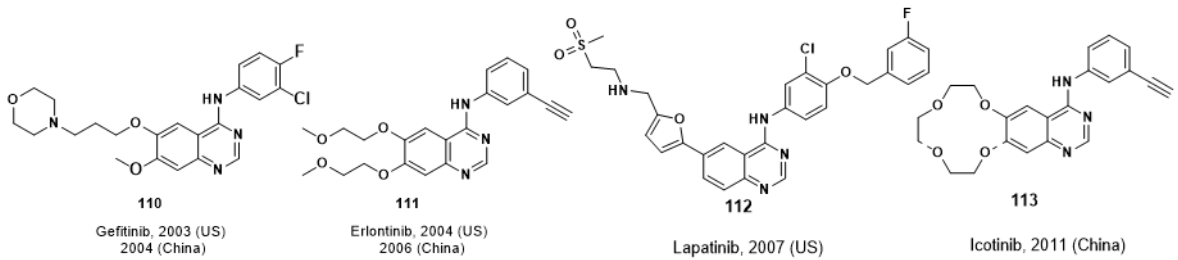
Şekil 34. Biyolojik aktif bazı merkaptotriazol türevleri

1.5. Epidermal Büyüme Faktörü (EGFR)

Kanser, dünyadaki ölüm nedenleri arasında birinci sırada yerini alan kardiyovasküler rahatsızlıklardan sonraki en ölümcül hastalık türüdür [103]. Dünya çapında 2007 yılında kanser hastalığından dolayı hayatını kaybeden insan sayısı 7.9 milyon iken, bu oranın önümüzdeki 10 yıl sonrasında %45 artabileceği ve vefat sayısının yaklaşık 10 milyonu bulacağı Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından bildirilmiştir [104]. Kanser hasta sayılarındaki artış, bu hastalığın önleme ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için yapılan çalışmalara hız vermiştir [103]. Fakat, kanser tedavi yöntemlerindeki önemli ilerlemelere rağmen, ciddi yan etkiler ve edinilmiş ilaç direnci ortaya çıkmaktadır [105]. Bu hastalıkların tedavisi için kullanılan en önemli yöntemlerden biri Kemoterapi' dir ve kemoterapötik ilaçların çoğunda seçicilik eksikliğinden dolayı düşük etkinlik ve yüksek toksiteye sahip olup bulantı, kan düşüklüğü, bağırsak problemleri, enfeksiyona yatkınlık, saç dökülmesi, el ve ayaklarda uyuşukluk gibi yan etkileri bulunmaktadır [106]. Bu amaçla, kanser ile mücadele edebilmek için, belirli bir hedef protein veya enzime müdahale ederek tümör hücrelerine karşı seçici olarak hedeflenmiş yeni nesil kanser ilaçlarının geliştirilmesi hedeflenmiştir [107]. Bu alanda, büyük umut vadeden hedeflerden biri Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)'dir [108]. Protein tirozin kinaz reseptörlerinden biri olan EGFR, hücre bölünmesi, büyümesi, metastazı, metabolizma oluşu, yapışması, hareketliliği ve ölüm dahil olmak üzere bir dizi önemli hücresel süreci aktive ederek hücrelerde büyüme faktörü sinyallemesine aracılık etmede kritik bir rol oynar [109]. Patolojik olarak, EGFR sinyallerinin aşırı ekspresyonu, tümörün ilerlemesini büyük ölçüde kolaylaştırır ve proliferasyonu ve apoptoz inhibisyonunu teşvik eder [110]. Büyük hücreye sahip akciğer kanseri (NSCLC)'nin yanı sıra kolon, baş-boyun, meme ve yumurtalık kanseri gibi çok

sayıda tümörde EGFR düzensizliği gözlenmektedir. Bu nedenle EGFR, kanser tedavisinde güçlü ve rasyonel hedef olarak kabul edilmiştir [111]. EGFR, önemli hücrel süreçlerin düzenlenmesi ve aktivasyonunda anahtar oyuncu olarak bilindiğinden, EGFR sinyal yolunu hedefleyen moleküler ajanların geliştirilmesi, ümit vaat eden anti-kanser ilaçlarının tasarımı için iyi bilinen bir stratejidir. Seçici anti-EGFR ajanları arasında monoklonal antikor ve küçük moleüllü kinaz inhibitörleri yer alır [112]. İlk yüksek derecede seçici EGFR molekülerinden olan anti-EGFR monoklonal antikorları, tümör hücrelerinin yüzeyinde EGFR'nin hücre dışı alanına bağlanır ve ligand bağlama bölgesini tıkayarak reseptör bağlanması için rekabet eder ve ligandla indüklenen EGFR tirozin kinaz aktivasyonunu bloke eder [113-115]. Küçük moleüllü tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'ler), hücre içi EGFR tirozin kinaz (TK) alanının ATP bağlama bölgesine rekabetçi ve geri dönüşümlü olarak bağlanır ve EGFR oto-fosforilasyonunu ve aşağı akış sinyal yollarını inhibe eder. Bu tedavinin keşfedilmesinden bu yana yüzlerce EGFR tirozin kinaz inhibitörleri sentezlenmiş ve değerlendirilmiştir. Çalışmalar inhibitörlere karşı oluşan direnç mekanizmasının sonucu olarak ortaya çıkan mutasyonların, mutant EGFR'ı hedefleyen yeni spesifik inhibitörlerin tasarımı ve keşfine dayalı olmuştur [116].

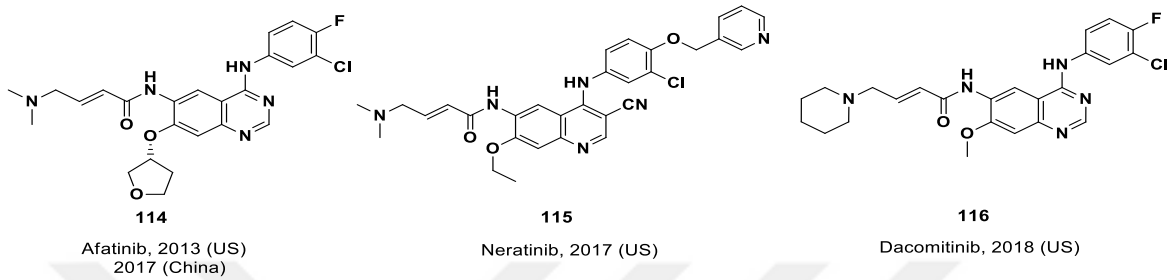
Bu bağlamda, Gefitinib (110), Erlotinib (111), Lapatinib (112) ve Icotinib (113) birinci nesil EGFR-TKI'ler, EGFR aktivitesini ATP'ye uygun ve geri dönüşümlü bir şekilde bloke etmek için yaygın olarak kullanılmıştır. Bunlar zamanla neredeyse tüm kanser hastalarında, 10-14 aylık bir tedaviden sonra birinci nesil EGFR-TKI'lere karşı direnç geliştirdi ve bu TKI direnci, vakaların %50-60'ında EGFR T790M mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir (Şekil 35) [117, 118].



Şekil 35. Sentezlenen birinci nesil EGFR tirozin kinaz inhibitörleri

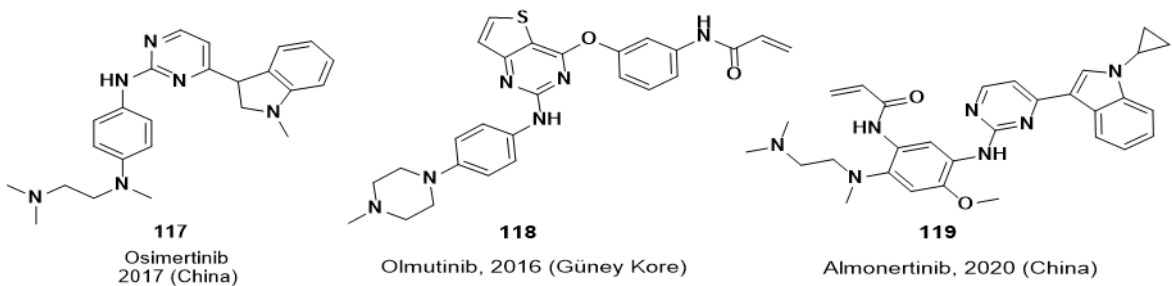
Yıllar içinde, EGFR'ye karşı daha güçlü inhibe edici aktiviteye sahip ikinci nesil EGFR-TKI'ler geliştirilmiş ve uygulanmıştır. Bu TKI'lerin Cys797 kalıntısında EGFR'ye kovalent bağlanması, EGFR kinazın geri döndürülemez inhibisyonuna yol açmıştır. İkinci

nesil EGFR-TKI' ler Afatinib (**114**), Neratinib (**115**) ve Dacomitinib (**116**), birinci nesil EGFR-TKI' lere kıyasla daha yüksek bir antitümör aktivitesi göstermiştir. Fakat, bu EGFR-TKI' lerin de ilaçlara karşı direnci sık sık ortaya çıkması nedeniyle (özellikle T790M EGFR mutasyonunu hedeflerken) aktivitelerinde sınırlı olmaya devam etmektedir; dahası, geri döndürülemez bir EGFR inhibisyonu modu, artan yan etkilere yol açmıştır (Şekil 36) [117].



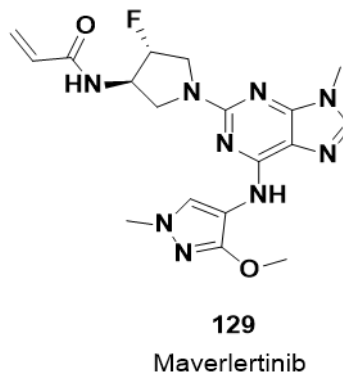
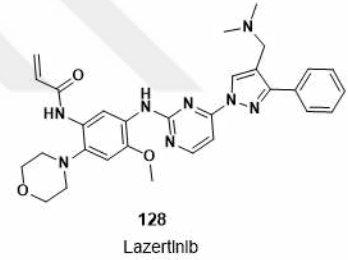
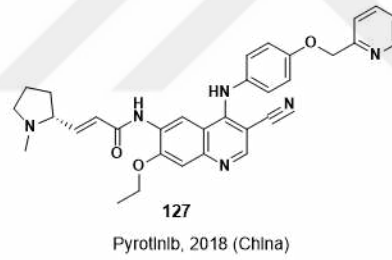
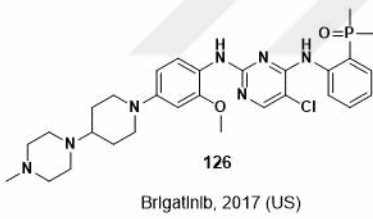
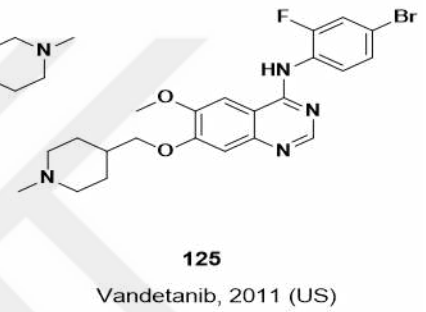
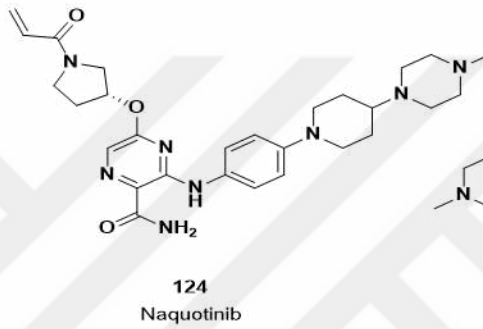
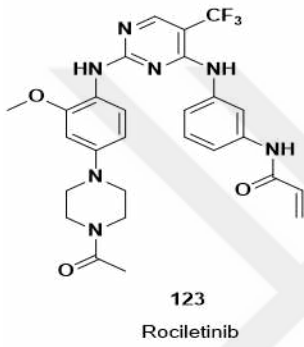
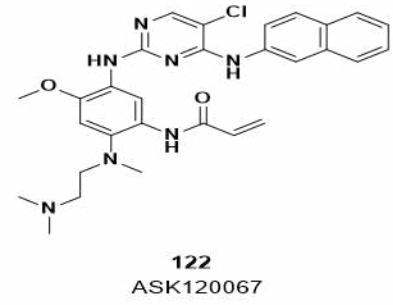
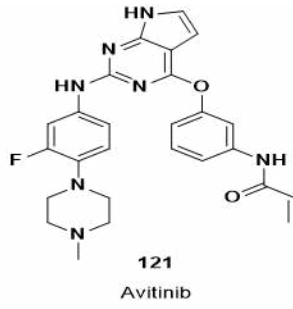
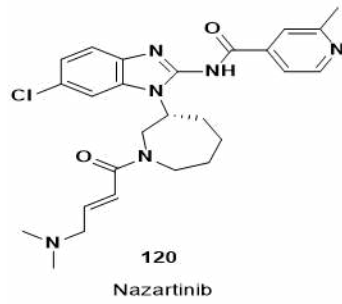
Şekil 36. Sentezlenen ikinci nesil EGFR tirozin kinaz inhibitörleri

En başarılı üçüncü nesil EGFR-TKI' ler olan Osimertinib (**117**), T790M EGFR mutasyonu veya diğer aktive edici mutasyonları taşıyan lokal olarak ilerlemiş veya metastatik NSCLC kanserinin tedavisi için 2015 yılında FDA tarafından onaylanmıştır [119, 120-125]. Osimertinib, EGFR kinaz alanında Cys797' ye geri döndürülemez bir şekilde bağlanır ve diğer EGFR-TKI' lere kıyasla daha güçlü bir anti-tümör aktivitesine sahiptir [119-121, 126]. Ayrıca Osimertinib, T790M mutasyonunun neden olduğu direncin üstesinden de gelebilir [119, 126]. Diğer gelecek vaat eden üçüncü nesil EGFR-TKI' ler arasında, çoğu klinik öncesi ve klinik çalışmalarda test edilmiş olan Olmutinib (**118**), Almonertinib (**119**), Nazartinib (**120**), Avitinib (**121**), ASK120067 (**122**), Rociletinib (**123**) ve Naquotinib (**124**) bulunmaktadır [117, 127]. Ek olarak, Vandetanib (**125**), Brigatinib (**126**) ve Pyrotinib (**127**), Lazertinib (**128**) ve Maverlertinib (**129**), gibi çok hedefli TKI' ler de EGFR aktivitesini baskılamakta ve klinikte uygulanmaktadır (Şekil 37) [117, 128].



Şekil 37. Sentezlenen üçüncü nesil EGFR tirozin kinaz inhibitörleri

Şekil 37'nin devamı



1.6. Moleküler Docking ve Sanal Tarama İşlemi

Yeni ilaç etken maddesi sentezi Organik Kimya dalının temel ilgi alanını oluşturmaktadır. Sentez çalışmalarında kullanılan Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı tekniği günümüzde en çok tercih edilen yöntemlerden biri olmuştur. Bu yöntemler arasında kullanılan Moleküler Docking (MD), kenetlenme (yapışma) anlamına gelmektedir. Bir molekülün, genellikle protein yapısında bulunan başka bir yer ile etkileşmesini hedef alır ve molekülü protein yapının belli bölgelerine, atomların elektro negatiflikleri, bir birine karşı konumları, kenetlenmeye tabi tutulacak molekülün konformasyon yapısı gibi pek çok nicelik ön görülerek molekülün protein yapının belirlenen kısmına yerleşimini belirli algoritmalar hesap edilerek tahmin eden bir bilgisayar simülasyon (benzetim) tekniğidir [129]. Bu teknik ile olası moleküller gözlemlenerek oluşabilecek biyolojik aktivitelerini tahmin edilebilmeyi mümkün kılmaktadır. MD çalışmaları sentezlenen milyonlarca bileşiğin etkili ilaç etken maddeleri olup olamayacağının belirlenmesinde büyük role sahiptir. Yeni ilaç etken maddesi keşfi, zaman gerektiren ve pahalı bir süreç olmasının yanı sıra milyonlarca kimyasal maddenin her birinin teker teker *in vitro* olarak çalışılması neredeyse imkansızdır. Bu sürecin daha kolay hale gelmesi daha az zaman ve emek harcayarak ve daha az maliyetle yürütülebilmesi için MD yönteminin kullanılması ve bu yöntemle en etkili olabilecek maddelerin seçilmesi bu bağlamda faydalı olmuştur [130].

Tübitak projesi kapsamında yapılan docking çalışmalarında MOE (Molecular Operating Environment, Montreal, Canada) bilgisayar programı kullanılmış olup ve olası moleküllerin seçim işlemi üç aşamada gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada sentezlenmesi hedeflenen küçük moleküller için uygun bağlanma bölgesine ait kristal yapılar incelenmiş ve bu kristal yapılar arasında çözünürlüğü 2.40 Å' dan yüksek olanlar elenmiş ve bu değerden düşük olan proteinler seçilerek bir sonraki aşamaya geçilmiştir. Bu eleme yapılırken seçilen kristallerin yapılarındaki ligantların özelliği, proteine karşı bağlanma durumu, çözünürlükleri ve mutasyona uğrama özellikleri de ayrıca göz önünde bulundurulmuştur.

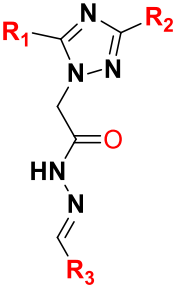
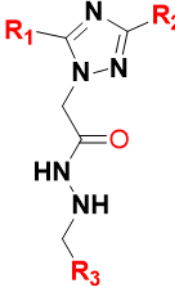
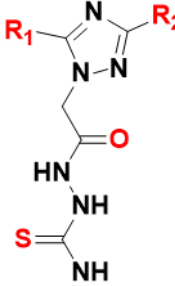
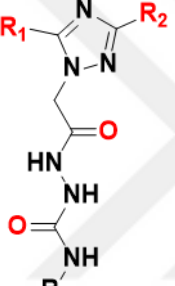
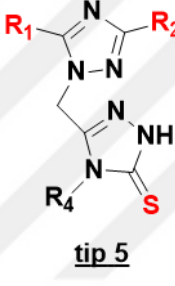
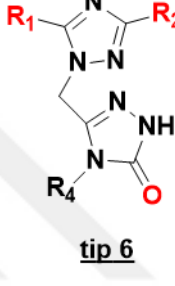
İkinci aşamaya gelen kristal yapılar arasından mutasyona uğramayan ve çözünürlüğü en yüksek olan 3POZ, 4WKQ ve 1XKK protein kristalleri sanal tarama yapılmak üzere seçilmiş ve bu proteinler ile ligandlar arası moleküler etkileşimler detaylı olarak incelemeye alınmış ve değerlendirilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Sanal tarama için seçilen proteinler

PDB	Çözünürlük (Å)	Tür	Mutasyon	Ligand
3POZ	1,50	HS	-	Tak-285 (03P)
4WKQ	1,85	HS	-	Gefitinib (IRE)
1XKK	2,40	HS	-	Lapatinib

Üçüncü aşamada seçilen üç kristal yapı proteinlerin, belirlenen aktif bölgeye bağlanma olasılığını gösteren sanal taramadan geçirilmesi ile tasarlanan moleküllerin, belirli bir metod kullanılarak validasyonu ölçülmüş ve nihayetinde elde edilen sonucun doğruluğu ve güvenilirliği test edilmiştir. Bu sonuçların grafiğe dökülmesi ile elde edilen moleküller içerisinde en iyi moleküllere ulaşılmıştır. Toplamda 2187 molekül ve bu moleküllerin 6 tip iskeleti üç boyutlu olarak hazırlanmıştır (Tablo 2). Sanal tarama 1,2,4-triazol-3-on molekülleri üzerinde gerçekleşmiş ve seçilen üç kristal yapı proteinlerin belirlenen aktif bölgeye ideal olarak bağlandığı ve ayrıca molekülün yapısındaki C=O ve NH grubunun proteindeki asit kalıntıları ile H bağı kurduğu gözlemlenmiştir. Buna ilaveten 1,2,4-triazol halkasının 3. ve 5. konumunda bulunan fenil halkalarının sübstitusyona uygun bulunduğu ve ayrıca bu konumlara siklopropil gibi alifatik grupların da bağlanabileceği uygun görülmüş ve buna ilaveten yapıdaki fenil gruplarının -orto ve -para konumlarında -CH₃, -Cl, -F, -CF₃ vs. gibi grupların bulundurulmasına da öncelik verilmesi gerektiği önerilmiştir. Aynı zamanda, 1,2,4-triazol-3-on yapısının biyoizosteri olan 1,2,4-triazol-3-tiyon yapısının da benzer aktiviteler gösterebileceği ve bunlar üzerinden de sentez gerçekleştirilebileceği öngörülmüştür.

Tablo 2. Sanal taramada belirlenen 6 tip iskelet yapısı

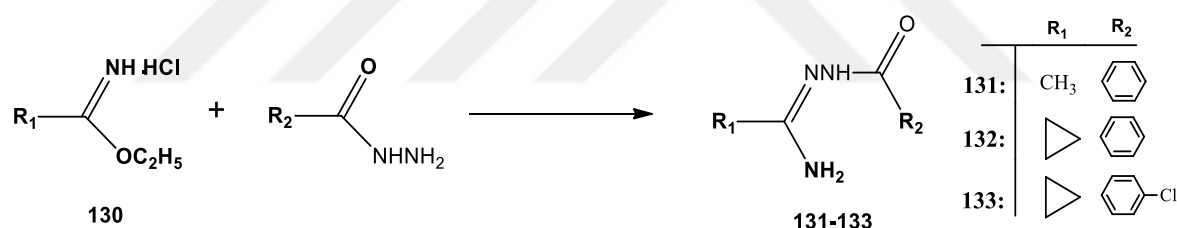
 tip 1	 tip 2	 tip 3
 tip 4	 tip 5	 tip 6

Çalışmamızda 3 tipi bileşiklerinin, **R1** pozisyonunda metil ve siklopropil; **R2** pozisyonunda fenil ve 4-klorofenil; **R4** pozisyonunda, fenil, 3-metilfenil, 4-florofenil, 4-klorofenil, 3-klorofenil, 3-bromofenil, 4-triflorometilfenil kullanılarak sentezi amaçlanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Sanal tarama sonucu belirlenen süstitüentler

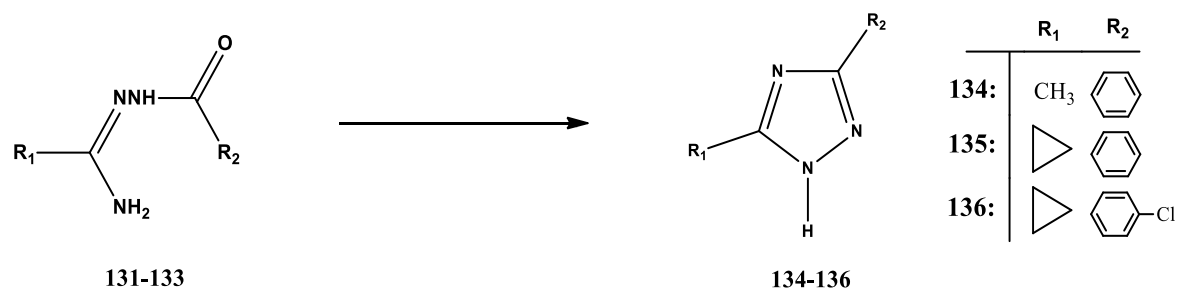
R₁	R₂	R₃	R₄
Metil, izopropil, fenil, siklopropil	Fenil, 4-klorofenil, 4-metoksifenil	-H	Metil, etil, allil, bütıl, sikloheksil, 4-morfolinoetil, 4-klorofenetil, fenil, 2-fluorofenil, 3-fluorofenil, 4-fluorofenil, 2-klorofenil, 3-klorofenil, 4-klorofenil, 2-metoksifenil, 3-metoksifenil, 4-metoksifenil, 2-metilfenil, 3-metilfenil, 4-metilfenil, 2-triflorometilfenil, 3-triflorometilfenil, 4-triflorometilfenil, 2-triflorometoksifenil, 3-triflorometoksifenil, 4-triflorometoksifenil, 2-nitrofenil, 3-nitrofenil, 4-nitrofenil, 2,4-diklorofenil, 2-bromofenil, 4-bromofenil, 3-bromofenil
4 adet	3 adet	1 adet	33 adet

Verilen literatürler ve yapılan docking çalışmaları ışığında **3** tipi bileşiklerin sentezine karar verilmiştir. Bu amaçla, çalışmanın birinci basamağında iminoester hidroklorürlerin (**130**) süstitue benzhidrazitler ile NaOC₂H₅ ortamında reaksiyonlarından hidrazonamid türevi bileşikler (**131-133**) sentezlenmiştir (Şekil 38).



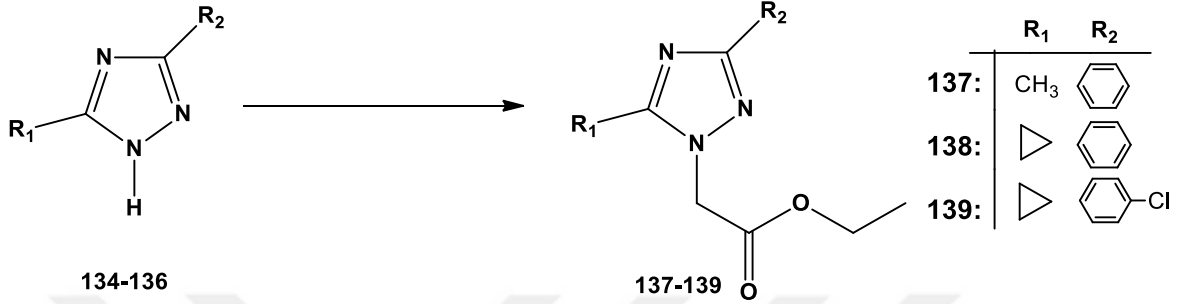
Şekil 38. Hidrazonamid bileşiklerinin sentezi

Çalışmanın ikinci kısmında, elde edilen hidrazonamid (**131-133**) bileşiklerinin kuru kuruya 180⁰'yi geçmeyecek şekilde ısıtılması ile 3-aril-5-alkil-1H-1,2,4-triazol türevi bileşikler (**134-136**) sentezlenmiştir (Şekil 39).



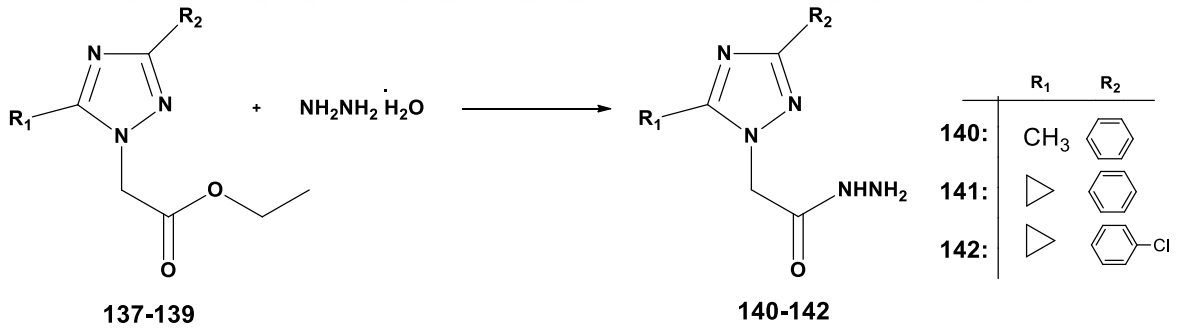
Şekil 39. 3-Aril-5-alkil-1H-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi

Çalışmanın üçüncü kısmında, sentezlenen 1H-1,2,4-triazol bileşiklerine (**134-136**) absolu alkol ortamında NaOC_2H_5 ve etilbromoasetat ilavesi ile Etil(3-aril-5-alkil-1H-1,2,4-triazol-4-il)asetat türevi bileşikler (**137-139**) sentezlenmiştir (Şekil 40).



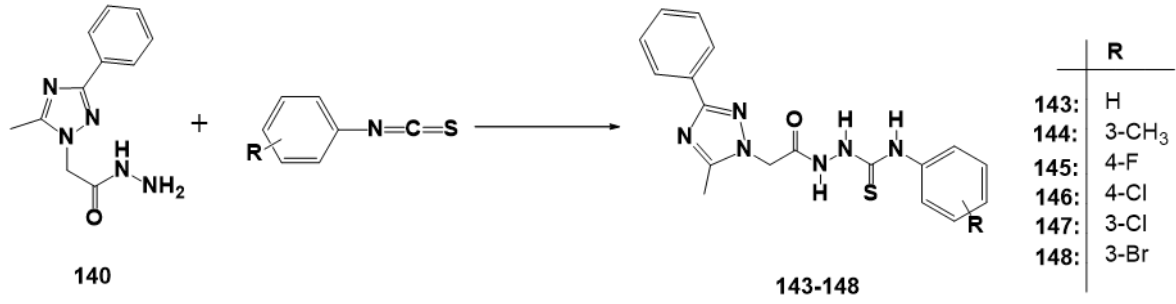
Şekil 40. Etil(3-aril-5-alkil-1H-1,2,4-triazol-4-il)asetat türevlerinin sentezi

Çalışmamızın dördüncü aşamasında elde edilen ester türevlerine (**137-139**) 1-bütanol'lü ortamda uygun miktarda hidrazin hidrat eklenerek 2-(3-aril-5-alkil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazit türevleri (**140-142**) sentezlenmiştir (Şekil 41).



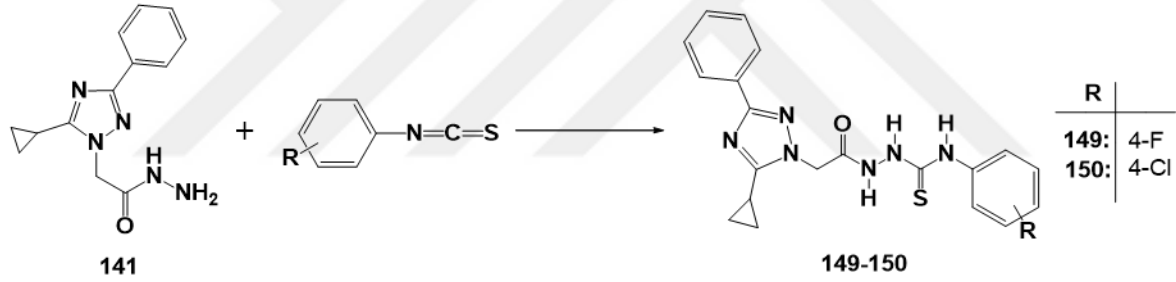
Şekil 41. 2-(3-Aril-5-alkil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazit türevlerinin sentezi

Çalışmanın beşinci aşamasında, asetohidrazid bileşiğinin (**140**) sırası ile fenil, 3-metilfenil, 4-florofenil, 4-klorofenil, 3-klorofenil ve 3-bromofenil izotiyosiyanatlar ile muamelesinden 3-fenil-5-metil-1,2,4-triazol halkası taşıyan yeni tiyosemikarbazit türevi bileşikler (**143-148**) sentezlenmiştir (Şekil 42).



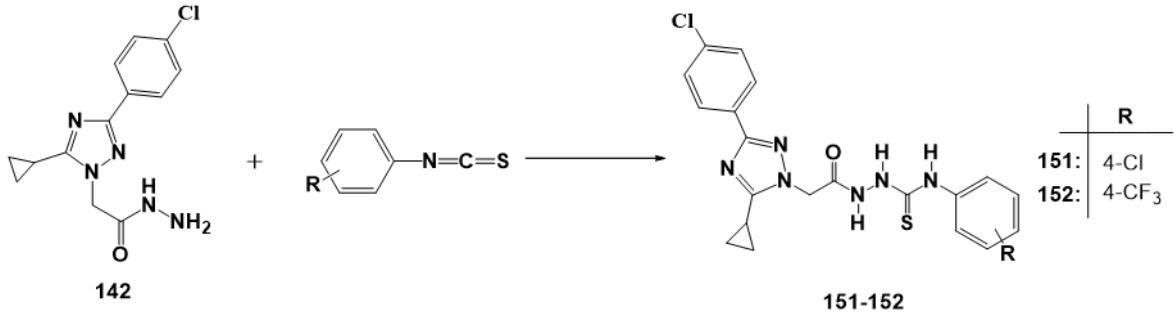
Şekil 42. Yeni tiyosemikarbazit türevlerinin sentezi

Çalışmanın altıncı kısmında, sentezlenen asetohidrazid bileşiğinin (141), absolute alkol ortamda sırası ile 4-florofenil izotiyosiyanat ve 4-klorofenil izotiyosiyanat ile muamelesi ile 3-fenil-5-siklopropil-1,2,4-triazol halkası içeren yeni tiyosemikarbazit türevi (149, 150) bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 43).



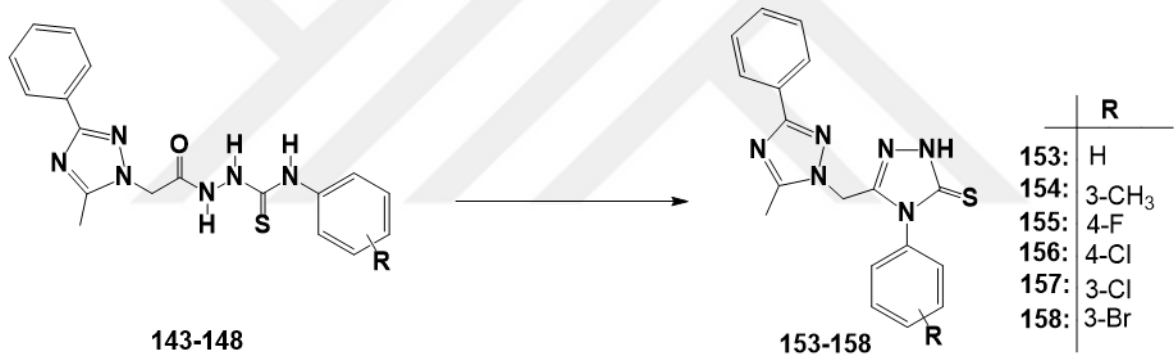
Şekil 43. Yeni tiyosemikarbazit türevlerinin sentezi

Çalışmanın yedinci aşamasında, elde edilen asetohidrazid bileşiğine (142), absolute alkol ortamında sırası ile 4-klorofenil izotiyosiyanat ve 4-triflorometilfenil izotiyosiyanat ilavesi ile 3-(4-klorofenil)-5-siklopropil-1,2,4-triazol halkası taşıyan yeni tiyosemikarbazit türevi (151, 152) bileşikler elde edilmiştir (Şekil 44).



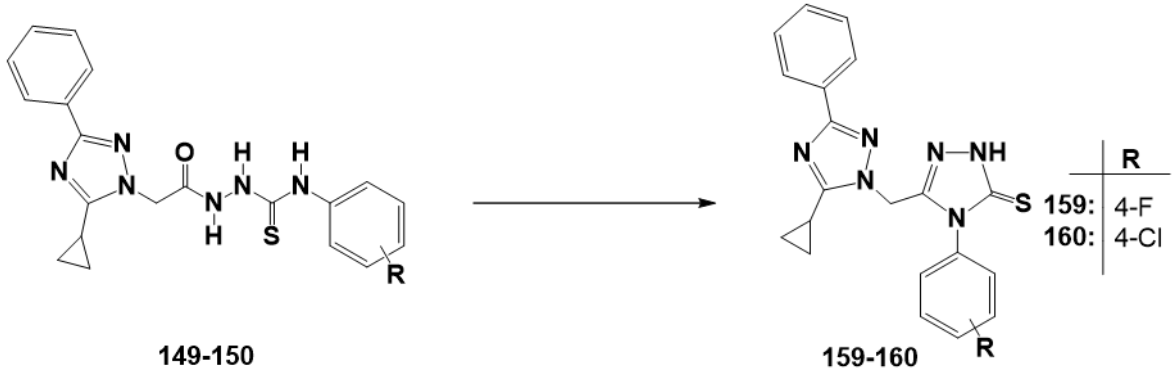
Şekil 44. Yeni tiyosemikarbazit türevlerinin sentezi

Çalışmanın sekizinci kısmında, elde edilen 1. tip tiyosemikarbazit bileşiklerinin (**143-148**), NaOH (aq)'li ortamdaki halka kapanması reaksiyonları ile 3-fenil-5-metil-1,2,4-triazol halkası içeren yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon (**153-158**) türevleri sentezlenmiştir (Şekil 45).



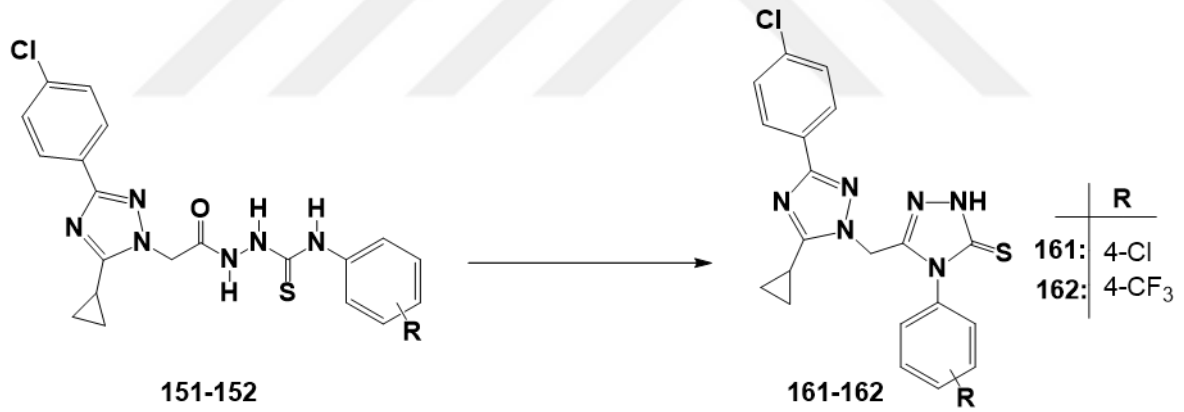
Şekil 45. Yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi

Çalışmanın dokuzuncu aşamasında, sentezi gerçekleştirilen 2.tip tiyosemikarbazit türevi bileşiklerin (**149, 150**) NaOH (aq)'li ortamda halka kapanma reaksiyonları ile karşılık gelen 3-fenil-5-siklopropil-1,2,4-triazol halkası taşıyan 1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri (**159, 160**) elde edilmiştir (Şekil 46).



Şekil 46. Yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi

Çalışmanın onuncu kısmında, elde edilen 3. tip tiyosemikarbazit türevi bileşiklerin (**151, 152**) NaOH (aq)'li ortamda halka kapanma reaksiyonları sonucu 3-(4-klorofenil)-5-siklopropil-1,2,4-triazol halkası taşıyan yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşikleri (**161, 162**) elde edilmiştir (Şekil 47).



Şekil 47. Yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

Yapılan deneysel çalışmalar esnasında kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler yerli ve yurtdışı tabanlı firmalardan tedarik edilmiş ve sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin erime noktaları 9200a ThermoScientific dijital erime noktası tayin cihazıyla tespit edilmiştir. ^{13}C -NMR ve ^1H -NMR verileri DMSO- d_6 (dimetilsülfoksit- d_6) çözücüsü ve TMS (tetrametilsilan) standardı kullanılarak BRUKER 400 MHz NMR (Nükleer Manyetik Rezonans) cihazında ölçüm alınmıştır. IR spektrumları ise ATR tekniği kullanılarak Perkin-Elmer Frontier FTIR spektrofotometresinde kaydedilmiştir.

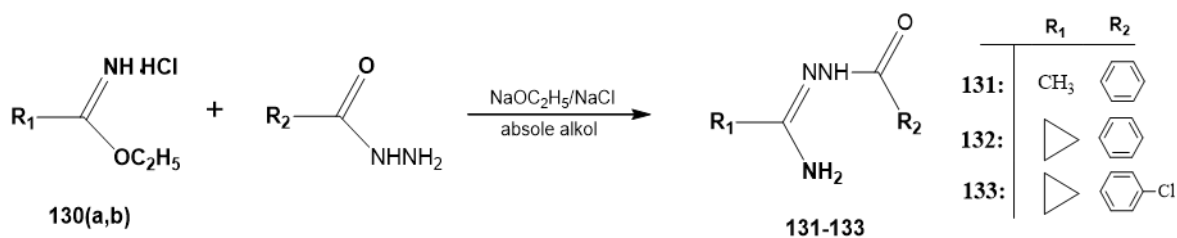
Deneysel çalışmaların tümü Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiş olup IR spektrumları Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Enstrümantal Analiz Laboratuvarı'nda alınmıştır. ^{13}C -NMR ve ^1H -NMR spektrumları ise Karadeniz Teknik Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda alınmıştır.

TÜBİTAK (1001) 118Z187 kodlu Projenin sentez kısmında hEGFR inhibitör aday 3-aril-5-alkil-1H-1,2,4-triazol halkası içeren yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezlendiği bu çalışmada hedeflenen bileşiklerin sentezi için kullanılan başlangıç ürünleri olan **130 (a, b)** bileşikleri Pinner Metodu gereğince literatüre kayıtlı olan yöntemle elde edilmiştir [131].

Etil imidobenzoat hidroklorür (**130a**): e.n. 99°C (boz), [e.n. 98-100°C (boz), Lit^[132]].

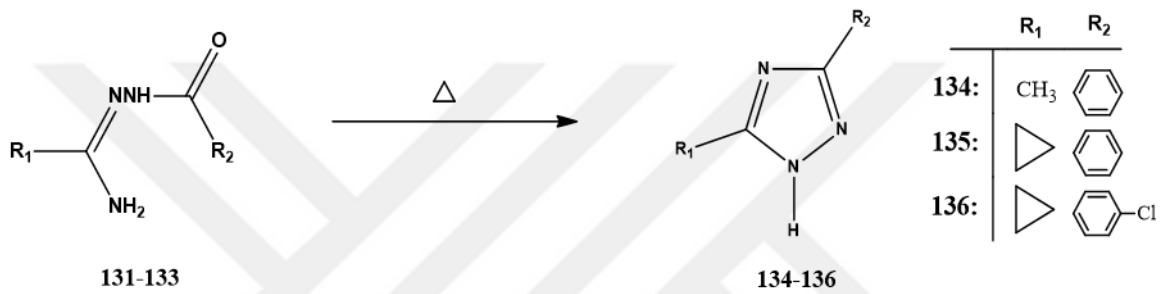
Siklopropil imidobenzoat hidroklorür (**130b**): e.n. 98°C (boz), [e.n 100°C (boz), Lit^[133]].

2.1. Hidrazonamid Türevi (131-133) Bileşiklerin Sentezi



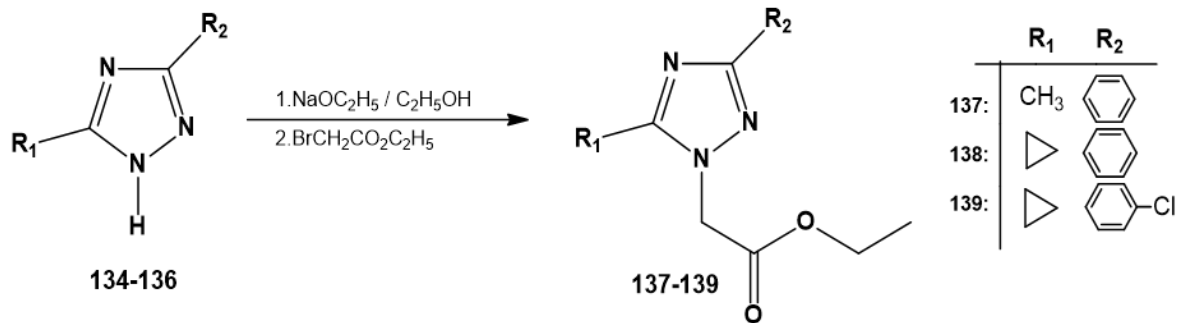
İminoester hidroklorürler (**130**) (10 mmol), absole etanolde (25 mL) çözüldü, üzerine sodyumetoksit (10 mmol) çözeltisi eklenerek oda sıcaklığında 1 saat kadar karışmaya bırakıldı. Oluşan $\text{NaCl}_{(k)}$ tuzu süzülerek uzaklaştırıldı. Süzüntüye ekivalent miktarda (10 mmol) uygun hidrazitler ilave edildi ve 12 saat oda sıcaklığında karışması sağlandı, reaksiyon süresi İTK ile belirlendi (etil asetat:petroleteri 3:1). Bu süre sonunda oluşan katı süzüldü, dietileter ile yıkanarak kurutuldu ve saflaştırılmadan bir sonraki aşamaya geçildi.

2.2. 3-Aril-5-alkil-1H-1,2,4-triazol (134-136) Bileşiklerinin Sentezi



Elde edilen hidrazonamid türevi bileşikler (**131-133**) kuru kuruya yağ banyosunda yaklaşık 180°C'lerde 1 saat reaksiyona tabi tutuldu. Oluşan ürün kloroform ile birkaç kez kristallendirildi, kurutuldu ve **134-136** nolu bileşikler olarak tanımlandı.

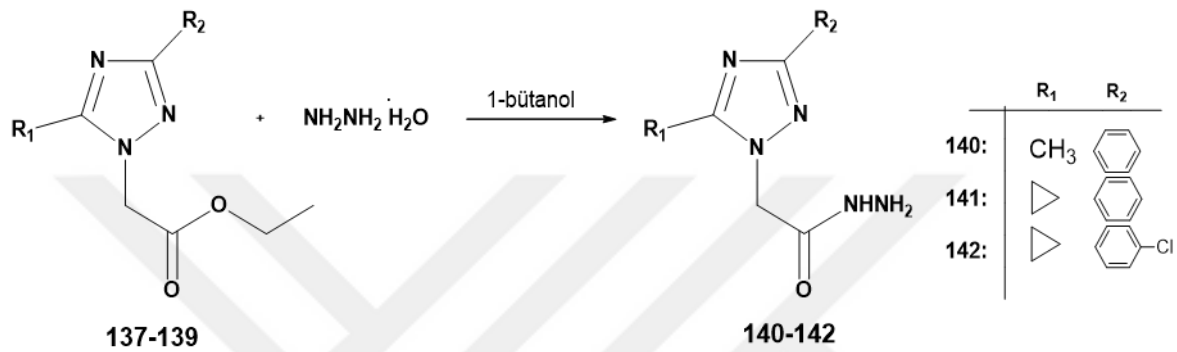
2.3. Etil(3-aryl-5-alkyl-1H-1,2,4-triazol-4-il)asetat (137-139) Türevi Bileşiklerinin Sentezi



134-136 bileşiklerinin (10 mmol) 50 mL absole alkoldeki çözeltisine, metalik sodyumun (10 mmol) absole alkoldeki çözeltisi eklendi ve 2 saat geri soğutucu altında nemden korunarak kaynamaya bırakıldı. 2 Saatin sonunda soğutulan karışıma etil

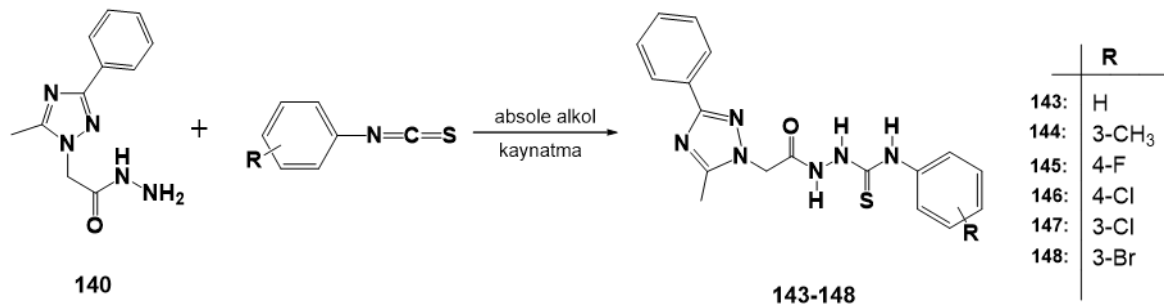
bromoasetat (10 mmol, 1.13 mL) ilave edildi ve karışım aynı koşullarda 12 saat daha kaynatıldı, reaksiyon süreleri İTK ile belirlendi (etil asetat:petroleteri 3:1). Bu sürenin sonunda soğutulan karışım düşük basınç altında buharlaştırıldı, geri kalan solid kısım (**137-139**) alkol:su (3:1) ile birkaç defa kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.4. Asetohidrazid (140-142) Türevlerinin Sentezi



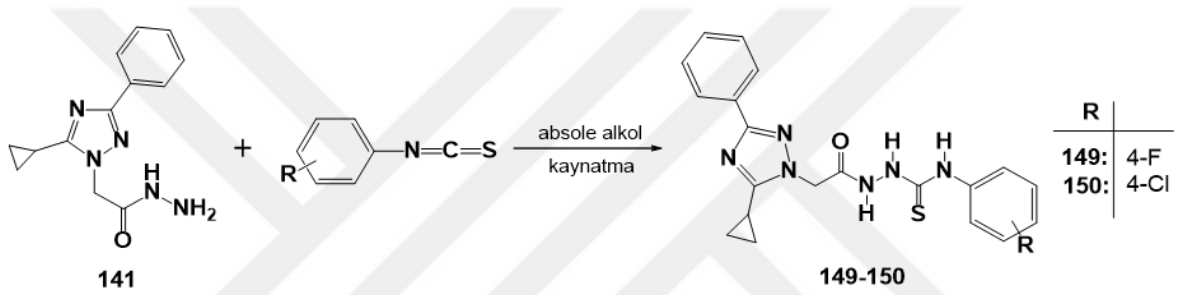
137-139 bileşikleri (10 mmol) 50 mL 1-bütanol'de çözülerek, üzerine hidrazin hidrat (20 mmol, 1,21 mL) eklendi ve karışım 6 saat geri soğutucu altında kaynamaya bırakıldı, reaksiyonun süreleri İTK ile belirlendi (etil asetat:petroleteri 3:1). Bu sürenin sonunda soğutulan karışım 12 saat boyunca buzdolabında (4 °C) bekletildi ve çöken beyaz renkli katı maddeler (**140-142**) süzülerek petrol eteriyle yıkandı, kurutuldu ve alkol ile birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.5. 2-[(5-Metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]4-(süstituefenil) tiyosemikarbazit (143-148) Bileşiklerin Sentezi



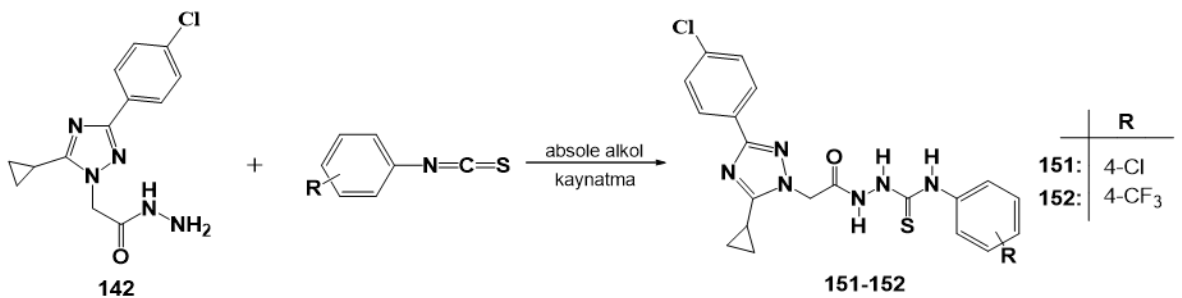
3-Fenil-5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il asetohidrazid bileşiğinin (**140**) (10 mmol) 50 mL absole alköl'deki çözeltisine, uygun izotiyosiyanatlar (fenil, 3-metilfenil, 4-florofenil, 4-klorofenil, 3-klorofenil ve 3-bromofenil izotiyosiyanatlar) (10 mmol) ilave edilerek karışım yaklaşık 6 saat kaynatıldı, reaksiyon süreleri İTK ile kontrol edilerek belirlenmiştir (etil asetat: petrol eteri 3:1). Bu sürelerin sonunda, karışım 12 saat boyunca buzdolabında (4 °C) bekletildi. Çöken beyaz renkli katı maddeler süzöldü ve petrol eteriyle yıkanarak kurutuldu. Daha sonra alköl:su (4:1) karışımı ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.6. 2-[(5-Siklopropil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]4-(süstituefenil)tiyosemikarbazit (**149, 150**) Bileşiklerinin Sentezi



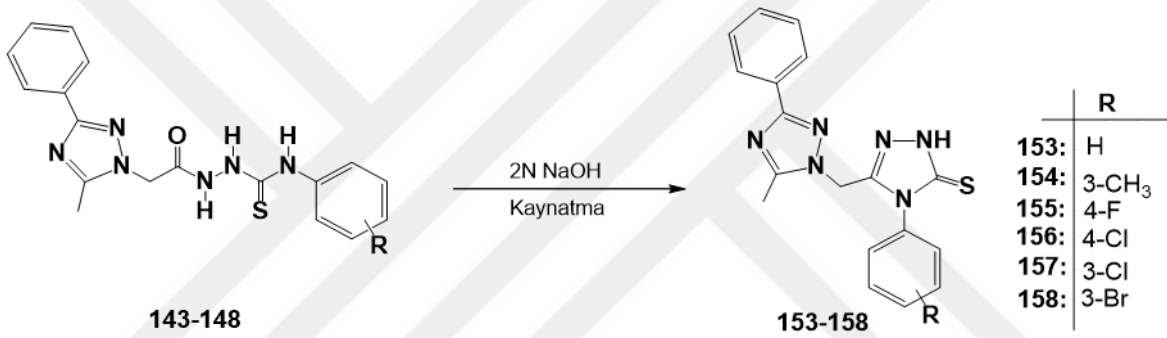
3-Fenil-5-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il asetohidrazid bileşiğinin (**141**) (10 mmol) 50 mL absole alköl'deki çözeltisine, uygun izotiyosiyanatlar (4-florofenil izotiyosiyanat ve 4- klorofenil izotiyosiyanat) (10 mmol) ilave edilerek karışım yaklaşık 6 saat kaynatıldı, reaksiyon süreleri İTK ile kontrol edilerek belirlenmiştir (etil asetat:petronyum eteri 3:1). Bu sürelerin sonunda, karışım 12 saat boyunca buzdolabında (4 °C) bekletildi ve çöken beyaz renkli katı maddeler (**149, 150**) süzöldü ve petrol eteriyle yıkanarak kurutuldu ve asetonitril ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.7. 2-[[3-(4-Klorofenil)-5-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil]4-(süstituefenil)tiyosemikarbazit (**151, 152**) Bileşiklerinin Sentezi



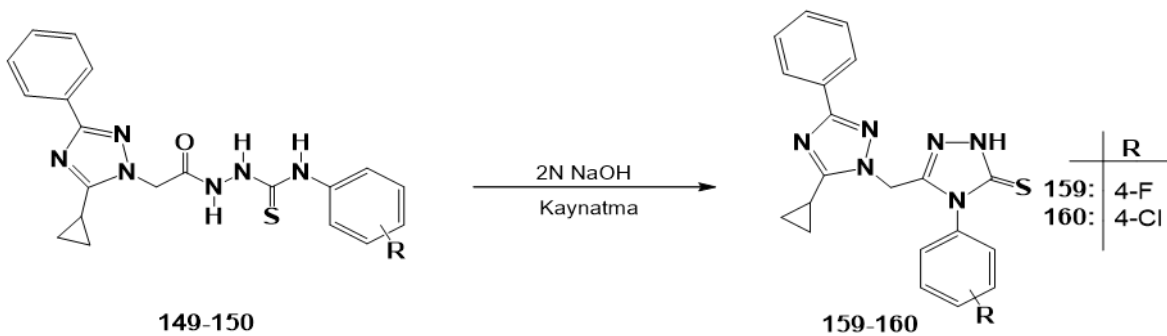
3-(4-Klorofenil)-5-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il asetohidrazid'in (**142**), (10 mmol) 50 mL absole alkol'deki çözeltisine, uygun izotiyosiyanatlar (4-klorofenil izotiyosiyanat ve 4-triflorometilfenil izotiyosiyanat) (10 mmol) ilave edilerek karışım yaklaşık 6 saat kaynatıldı, reaksiyon süreleri İTK ile kontrol edilerek belirlenmiştir (etil asetat: petronyum eteri 3:1). Bu sürelerin sonunda, karışım 12 saat boyunca buzdolabında (4 °C) bekletildi ve çöken beyaz katı maddeler süzüldü ve petrol eteriyle yıkanarak kurutuldu. Elde edilen **151** bileşiği alkol:su (4:1) karışımından, **152** bileşiği ise asetonitril ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.8. 5-[(5-Metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(substituefenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyon (153-158) Bileşiklerinin Sentezi



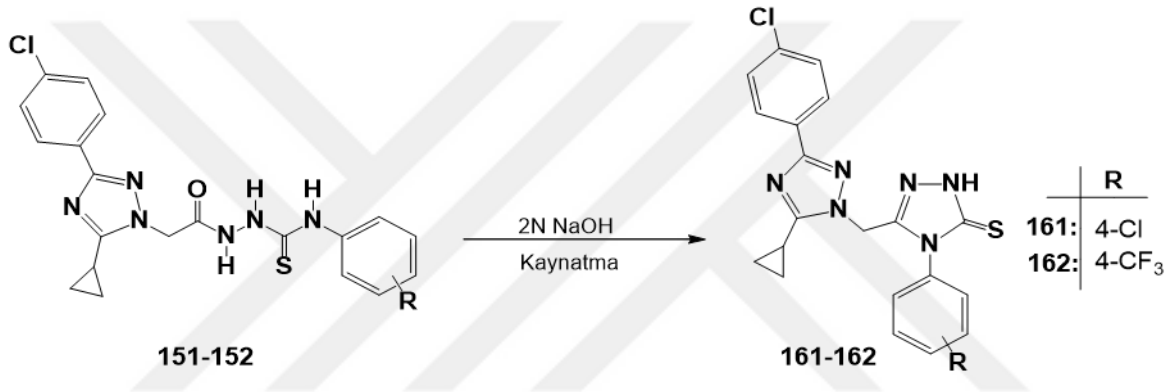
143-148 bileşikleri 100 mL 2N NaOH'de yaklaşık 6 saat kaynatıldı. Reaksiyon süreleri İTK ile belirlendi (etil asetat:petrol eteri 3:1). Soğutulan karışım der. HCl ile pH ~3-4 olana kadar asitlendirildi ve buzdolabında (4 °C) 12 saat boyunca bekletildi. Beyaz katı formda çöken maddeler (**153-158**) süzüldü, soğuk su ile yıkandı, kurutuldu ve alkol:su (4:1) karışımı ile birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.9. 5-[(5-Siklopropil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(substituefenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyon (159, 160) Bileşiklerinin Sentezi



Sentezlenen tiyosemikarbazit türevi bileşikler (**149**, **150**) 100 mL 2N NaOH'de yaklaşık 6 saat kaynatıldı, reaksiyon süreleri İTK ile kontrol edilerek belirlendi (etil asetat: petroleteri 3:1). Soğutulan karışım der. HCl ile pH ~3-4 olana kadar asitlendirildi ve buzdolabında (4 °C) 12 saat boyunca bekletildi. Çöken maddeler (**159**, **160**) süzüldü, soğuk su ile yıkandı, kurutuldu ve alkol:su (4:1) karışımı ile birkaç defa kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.10. 5-[[3-(4-Klorofenil)-5-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-4-(substituefenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyon (161, 162) Bileşiklerinin Sentezi

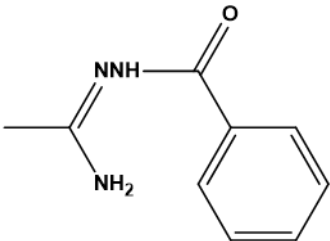


Tiyosemikarbazit türevi bileşikler (**151**, **152**), 100 mL 2N NaOH'de yaklaşık 6 saat kaynatıldı ve reaksiyon süreleri İTK ile kontrol edilerek belirlendi (etil asetat:petrol eteri 3:1). Soğutulan karışım der. HCl ile pH ~3-4 olana kadar asitlendirildi ve buzdolabında (4 °C) 12 saat boyunca bekletildi. Beyaz katı formunda çöken maddeler (**161**, **162**) süzüldü, soğuk su ile yıkandı, kurutuldu ve alkol:su (4:1) karışımı ile birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı.

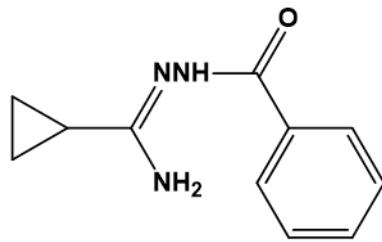
3. BULGULAR

TÜBİTAK (1001) 118Z187 kodlu projenin sentez kısmını oluşturan bu çalışmada 3-aril-5-alkil-1,2,4-triazol halkası içeren, 3 adet etil asetat (**137-139**), 3 adet asetohidrazit (**140-142**), 10 adet tiyosemikarbazit (**143-152**) ve 10 adet 1,2,4-triazol-3-tiyon (**153-162**) bileşikler olmak üzere toplamda 26 yeni heterosiklik bileşik sentezlenmiş ve bu bileşiklerin yapı aydınlatmalarında FT-IR (ATR), ¹H-NMR ve ¹³C-NMR (APT) spektroskopik teknikler kullanılmıştır. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR (APT) spektrumları DMS-d₆ (dimetilsülfoksit-d₆) çözeltisinde alınmış ve ortaya çıkan piklerin kimyasal kayma değerleri hesaplanmıştır. DMSO-d₆'da alınan spektrumların ¹H-NMR'larında 2.49 ppm' de, ¹³C-NMR spektrumlarında ise 38-40 ppm civarında çözücünden ileri gelen karakteristik pikler tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, kullanılan çözücünün içerdiği çok az miktardaki H₂O'dan ileri gelen piklerin 3.50 ppm civarında ortaya çıktığı gözlemlenmiştir [134].

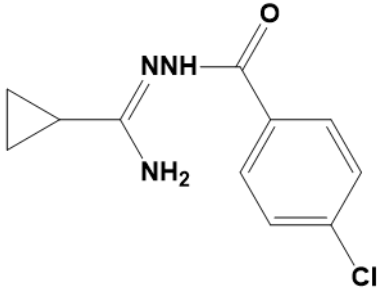
3.1. N-benzoil-etanhidrazonamid (131)

	E. N. : 169-170 °C, [EN: 171-172 °C, lit ¹³⁵] Verim: % 85, 1.504 g
---	--

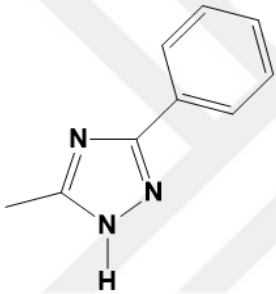
3.2. N-benzoil-siklopropankarbohidrazonamid (132)

	E. N. : 106 °C Verim: % 80, 1,62 g FTIR (v_{max}, cm⁻¹): 1659 (C=O), 3325 (NH), 3410 (NH ₂).
---	--

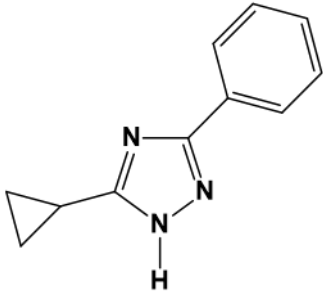
3.3. N-(4-klorobenzoil)-siklopropankarbohidrazonamid (133)

	E. N. : 135-137 °C Verim: % 69, 1,64 g FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 1660 (C=O), 3309 (NH), 3407 (NH₂).
---	---

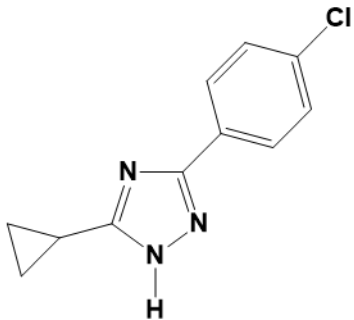
3.4. 3-Fenil-5-metil-1H-1,2,4-triazol (134)

	E. N. : 162-163 °C, [EN: 158-160 °C, <i>lit</i>¹³⁶] Verim: 1,144 g, % 72 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3144 (N-H), 1586 (C=N).
--	--

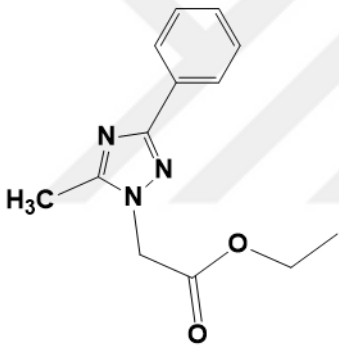
3.5. 5-Siklopropil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol (135)

	E. N. : 196-198 °C [EN: 199.9-201.7 °C, <i>lit</i>¹³⁷] Verim: 1,48 g, % 80 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3293 (N-H), 1688 (C=N).
---	--

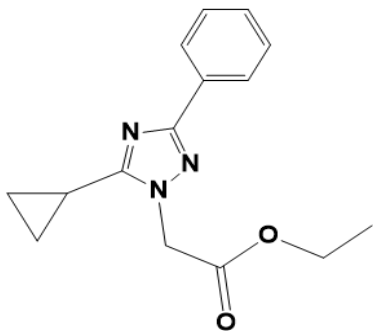
3.6. 3-(4-Klorofenil)-5-siklopropil-1H-1,2,4-triazol (136)

	E. N. : 204-205 °C [E.N: 202-203 °C, lit¹³⁸] Verim: 1,12 g, % 51 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3162 (N-H), 1623 (C=N).
---	--

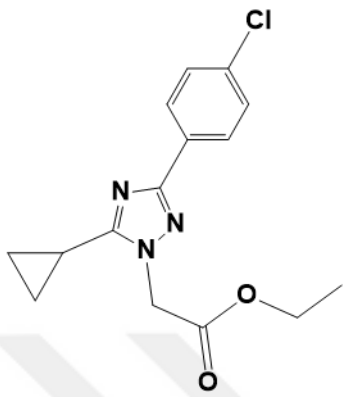
3.7. Etil(5-metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetat (137)

	E. N. : 86 °C; Verim: 1,98 g, % 81 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 1748 (C=O), 1528 (C=N) ¹H-NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 1,24 (t, 3H, J= 8.0 Hz CH₃), 2,43 (s, 3H, CH₃), 4,2 (q, 2H, J= 8.0 Hz, OCH₂), 5,22 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [7,41-7,48 (m, 3H), 7,97-7,98 (m, 2H)]. ¹³C-NMR, APT (DMSO-d_6, δ ppm): 11,84 (CH₃), 14,45 (OCH₂CH₃), 49,89 (N-CH₂), 61,97 (OCH₂), Ar-C: [126,06 (2CH), 129,18 (2CH), 129,51 (CH), 131,33], 155,02 (triazol C-5), 160,01 (triazol C-3), 167,97 (C=O).
--	--

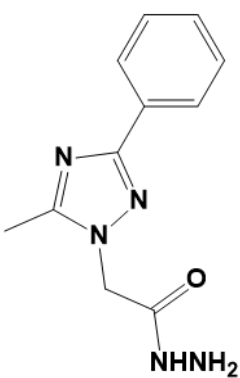
3.8. Etil(5-siklopropil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetat (138)

	E. N. : 82- 83 °C; Verim: 1.54 g, % 57 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 1744 (C=O), 1513 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 0,97-1,09 (m, 4H, siklopropil 2CH₂), 1,24 (t, 3H, J= 8.0 Hz CH₃), 2,12-2,19 (m, 1H, siklopropil CH), 4,2 (q, 2H, J= 8.0 Hz, OCH₂), 5,30 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [7,39-7,45 (m, 3H), 7,91-7,93 (m, 2H)]. ¹³C-NMR, APT (DMSO-d_6, δ ppm): 6,24 (siklopropil CH), 8,84 (siklopropil CH₂), 14,48 (CH₃), 49,80 (N-CH₂), 61,90 (OCH₂), Ar-C: [126,11 (2CH), 129,11 (2CH), 129,48 (CH), 131,30], 159,83 (triazol C-5), 159,99 (triazol C-3), 168,00 (C=O).
---	---

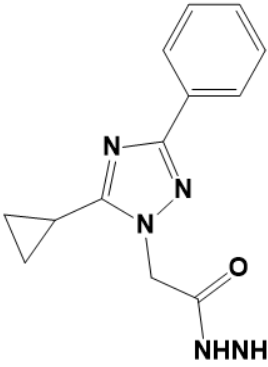
3.9. Etil[3-(4-Klorofenil)-5-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetat (139)

	E. N. : 89-90 °C; Verim: 1,65 g, % 54 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 1735 (C=O), 1631 (C=N) $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm): 0.98-1.07 (m, 2H, siklopropil 2CH₂), 1.23 (t, 3H, J= 8.0 Hz, CH₃), 2.15-2.18 (m, 1H, siklopropil CH), 4.2 (q, 2H, J= 8.0 Hz OCH₂), 5.31 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [7.50 (d, 2H, J= 8.0 Hz), 7.92 (d, 2H, J= 8.0 Hz)]. $^{13}\text{C-NMR}$, APT (DMSO-d_6, δ ppm): 6.23 (siklopropil CH), 8.95 (siklopropil 2CH₂), 14.47 (CH₃), 49.64 (N-CH₂), 61.94 (OCH₂), Ar-C: [127.84 (2CH), 129.25 (2CH), 130.13, 134.05), 158.90 (triazol-C-5), 160.28 (triazol-C-3), 167.94 (C=O).
---	--

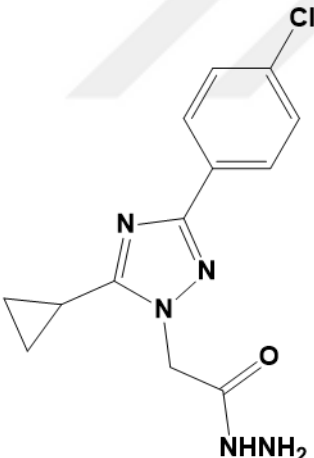
3.10. 2-(5-Metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (140)

	E. N. : 189 °C, Verim: 1,82 g, % 79 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3290-3191 (NH+NH₂), 1659 (C=O), 1615 (C=N), 1138 (C-N). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm): 2,36-2,44 (s, 3H, CH₃), 4,39 (NH₂), 4,83 (N-CH₂), Ar-H: [7,39-7,46 (m, 3H), 7,93-7,96 (m, 2H)], 9,49 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$, APT (DMSO-d_6, δ ppm): 12,10 (CH₃), 49,82 (N-CH₂), Ar-C: [125,99 (2CH), 129,14 (2CH), 129,37 (CH), 131,49], 155,05 (triazol-C-5), 159,73 (triazol-C-3), 165,79 (C=O).
---	---

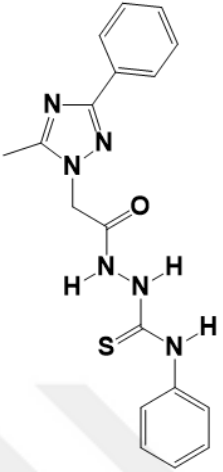
3.11. 2-(5-Siklopropil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (141)

	E. N. : 155 °C, Verim: 2.28 g, % 89 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3302-3247 (NH+NH₂), 1664 (C=O), 1612 (C=N), 1140 (C-N). ¹H-NMR (DMSO-<i>d</i>₆, δ ppm): 0,98-1,06 (m, 4H, siklopropil-2CH₂), 2,12-2,16 (m, 1H, siklopropil-CH), 4,38 (s, 2H, NH₂), 4,92 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [7,38-7,44 (m, 3H), 7,90 (d, 2H, <i>J</i>= 8.0 Hz)], 9,47 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR, APT (DMSO-<i>d</i>₆, δ ppm): 6,47 (siklopropil – CH), 8,78 (siklopropil-CH₂), 49,50 (N-CH₂), Ar-C: [126,05 (2CH), 129,06 (2CH), 129,33 (CH), 131,50], 159,58 (triazol C-5), 159,90 (triazol C-3), 165,76 (C=O).
---	--

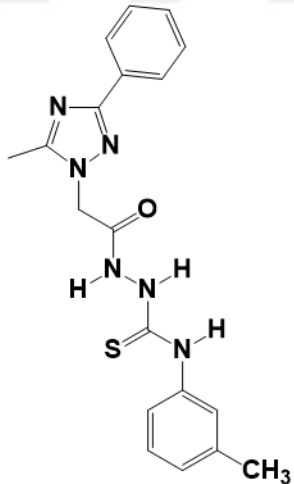
3.12. 2-[3-(4-Klorofenil)-5-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (142)

	E. N. : 207-209 °C, Verim: 2,07 g, % 71 FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3163-3282 (NH+NH₂), 1655 (C=O). ¹H-NMR (DMSO-<i>d</i>₆, δ ppm): 0.99-1.07 (m, 4H, siklopropil 2CH₂), 2.13-2.17 (m, 1H, siklopropil CH), 4.39 (s, 2H, NH₂), 4.93 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [7.49 (d, 2H, <i>J</i>= 8.0 Hz), 7.91 (d, 2H, <i>J</i>= 8.0 Hz)], 9.49 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR, APT (DMSO-<i>d</i>₆, δ ppm): 6.46 (siklopropil CH), 8.99 (siklopropil 2CH₂), 49.55 (N-CH₂), Ar-C: [127.78 (2CH), 129.21 (2CH), 130.33, 133,89], 158,66 (triazol C-5), 160.20 (triazol C-3), 165.71 (C=O).
---	--

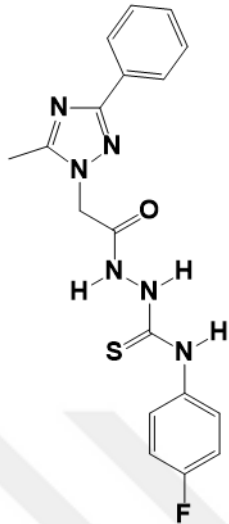
**3.13. 2-[(5-Metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-fenil
tiyosemikarbazit (143)**

	E. N. : 179 °C, Verim: 3.37 g, % 92 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3262 (NH), 1688 (C=O) $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm): 2,45 (s, 3H, CH_3), 5,05 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7,18-7,22 (m, 1H), 7,34-7,47 (m, 7H), 7,96 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz)], 9,75 (s, 2H, NH), 10,48 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$, APT (DMSO-d_6, δ ppm): 12,15 (CH_3), 49,96 (N-CH_2), Ar-C: [126,02 (4CH), 128,68 (CH), 129,16 (4CH), 129,42 (CH), 131,46, 139,41]. 155,22 (triazol C-5), 159,81 (triazol C-3), 166,46 (C=O), (C=S gözlemlenemedi).
---	--

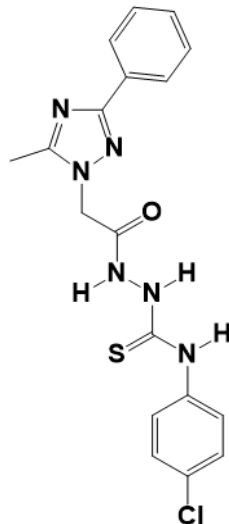
**3.14. 2-[(5-Metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-(3-metilfenil)
tiyosemikarbazit (144)**

	E. N. : 152 °C, Verim: 2,20 g, % 58 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3168 (NH), 1686 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm): 2,30 (s, 3H, CH_3), 2,45 (s, 3H, CH_3), 5,04 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7,03-7,47 (m, 7H), 7,96 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz)], 9,73 (s, 2H, NH), 10,48 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$, APT (DMSO-d_6, δ ppm): 12,16 (triazol-CH_3), 21,41 (CH_3), 49,95 (N-CH_2), Ar-C: [126,02 (3CH), 126,59 (CH), 128,51 (CH), 129,18 (3CH), 129,35 (CH), 131,45, 137,93, 139,29], 155,23 (triazol C-5), 159,80 (triazol C-3), 166,49 (C=O), 181,33 (C=S).
---	---

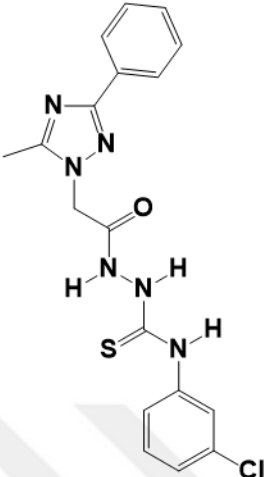
3.15. 2-[(5-Metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-(4-florofenil)tiyosemikarbazit (145)

	E. N. : 89 °C, Verim: 2,49 g, % 65 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3168 (NH), 1681 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 2,44 (s, 3H, CH_3), 5,04 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7,20–7,45 (m, 7H), 7,96 (d, 2H, $J=8.0$ Hz)], 9,81 (s, 2H, NH), 10,50 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$, APT ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 12,15 (CH_3), 49,95 (N-CH_2), Ar-C: [115,39 (2CH, $J=23,0$ Hz), 126,01 (2CH), 129,18 (4CH), 129,44 (CH), 131,43, 136,73, 160,19 (d, $J_{\text{C-F}}=243,0$ Hz)], 155,24 (triazol C-5), 159,79 (triazol C-3), 166,48 (C=O), 181,49 (C=S).
---	--

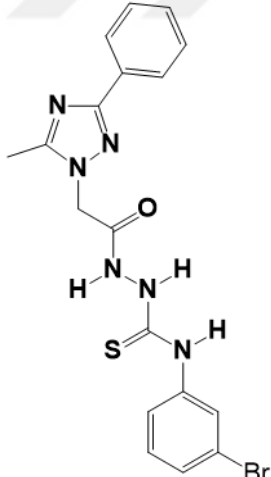
3.16. 2-[(5-Metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-(4-klorofenil)tiyosemikarbazit (146)

	E. N. : 178-179 °C, Verim: 3,2 g, % 80 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3158 (NH), 1692 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 2,45 (s, 3H, CH_3), 5,04 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7,40-7,47 (m, 7H), 7,96 (d, 2H, $J=8.0$ Hz)], 9,86 (s, 2H, NH), 10,50 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$, APT ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 12,15 (CH_3), 49,97 (N-CH_2), Ar-C: [126,02 (4CH), 128,60 (2CH), 129,16 (2CH), 129,42 (CH), 131,45, 138,36, 138,42], 155,22 (triazol C-5), 159,65 (triazol C-3), 167,71 (C=O), (C=S gözlemlenemedi).
---	--

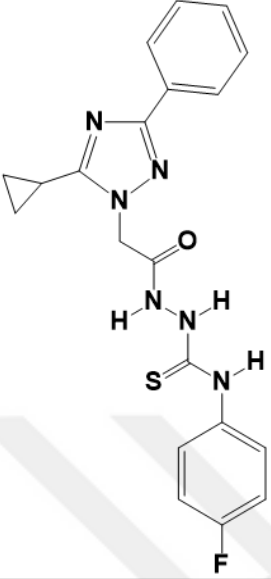
3.17. 2-[(5-Metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-(3-klorofenil)tiyosemikarbazit (147)

	E. N. : 158,7-159,2 °C, Verim: 3,65 g, % 91 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3168 (NH), 1689 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 2,45 (s, 3H, CH_3), 5,05 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7,41–7,45 (m, 7H), 7,96 (d, 2H, J= 8.0 Hz)], 9,94 (s, 2H, NH), 10,53 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$, APT ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 12,16 (CH_3), 49,95 (N-CH_2), Ar-C: [126,01 (3CH), 127,87, 129,18 (3CH), 129,45 (2CH), 130,30 (CH), 131,43, 140,95], 155,23 (triazol C-5), 159,80 (triazol C-3), 166,67 (C=O), 187,44 (C=S).
---	--

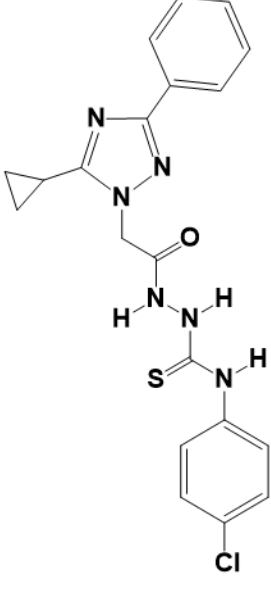
3.18. 2-[(5-Metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-(3-bromofenil)tiyosemikarbazit (148)

	E. N. : 159,4 °C, Verim: 3,91 g, %88 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3156 (NH), 1689 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 2,45 (s, 3H, CH_3), 5,05 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7,40–7,46 (m, 7H), 7,96 (d, 2H, J= 8.0 Hz)], 9,94 (s, 2H, NH), 10,53 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$, APT ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 12,15 (CH_3), 49,95 (N-CH_2), Ar-C: [121,00, 126,02 (3CH), 129,48 (3CH), 129,45 (2CH), 130,43 (CH), 131,43, 141,07], 155,23 (triazol-C-5), 159,80 (triazol C-3), 167,05 (C=O), 186,06 (C=S).
---	---

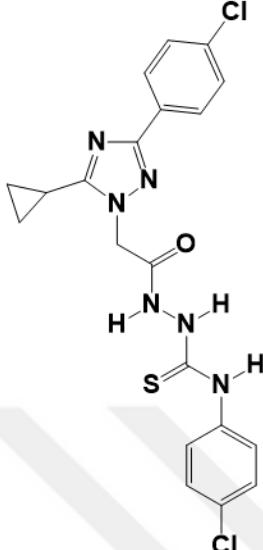
3.19. 2-[(5-Siklopropil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-(4-florofenil) tiyosemikarbazit (149)

	E. N. : 100-102 °C, Verim: 2,42 g, % 59 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3258 (NH), 1675 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm): 1,02-1,08 (m, 4H, siklopropil 2CH₂), 2,10 (bs, 1H, siklopropil CH), 5,14 (s, 2H, N-CH₂), Ar- H: [7,21-7,43 (m, 7H), 7,92 (d, 2H, $J=8.0$ Hz)], 9,83 (s, 2H, NH), 10,51 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$, APT (DMSO-d_6, δ ppm): 6,55 (siklopropil-CH), 8,83 (siklopropil-2CH₂), 49,61 (N-CH₂), Ar-C: [115,37 (2CH, $J_{\text{C-F}}=23,0$ Hz), 126,07 (2CH), 129,11 (4CH), 129,42 (CH), 131,43, 136,76, 157,74 (d, C, $J_{\text{C-F}}=235,0$ Hz)], 159,64 (triazol C-5), 160,05 (triazol C-3), (C=O ve C=S gözlemlenmemiştir).
---	--

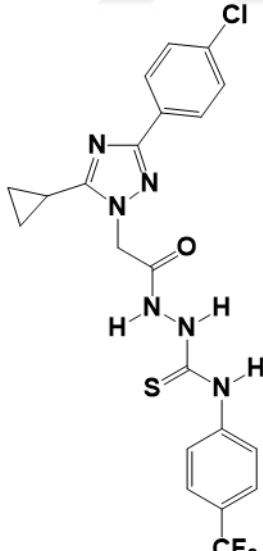
3.20. 2-[(5-Siklopropil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-(4-klorofenil) tiyosemikarbazit (150)

	E. N. : 99-100 °C, Verim: 3.15 g, % 74 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3219 (NH), 1684 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm): 1,01-1,09 (m, 4H, siklopropil 2CH₂), 2,10 (bs, 1H, siklopropil CH), 5,14 (s, 2H, N-CH₂), Ar-H: [7,39-7,48 (m, 7H), 7,92 (d, 2H, $J=8.0$ Hz)], 9,89 (s, 2H, NH), 10,52 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$, APT (DMSO-d_6, δ ppm): 6,55 (siklopropil-CH), 8,82 (siklopropil-2CH₂), 49,62 (N-CH₂), Ar-C: [126,08 (2CH), 128,59 (2CH), 129,10 (3CH), 129,41 (2CH), 131,42, 133,04, 138,44], 159,65 (triazol C-5), 160,04 (triazol C-3), 167,74 (C=O), 181,62 (C=S).
---	---

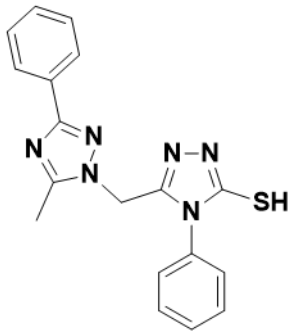
3.21. 2-([3-(4-Klorofenil)-5-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil)-4-(4-klorofenil) tiyosemikarbazit (151)

	E. N. : 182 °C, Verim: 3.32 g, % 72 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3360 (NH), 1697 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm): 0,98-1,07 (m, 4H, siklopropil 2CH_2), 2,08 (s, 1H, siklopropil CH), 5,12 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7,41- 7,49 (m, 6H), 7,90 (d, 2H, $J=8.0$ Hz)], 9,84 (s, 2H, NH), 10,53 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$, APT (DMSO-d_6, δ ppm): 6,48 (siklopropil CH), 8,86 (siklopropil 2CH_2), 49,58 (N-CH_2), Ar-C: [127,84 (2CH), 128,64 (2CH), 129,26 (4CH), 130,08, 134,08, 138,31, 141,33], 158,77 (triazol C-5), 160,43 (triazol C-3), 167,90 (C=O) (C=S gözlemlenmemiştir).
---	--

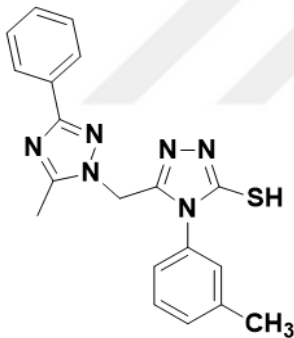
3.22. 2-([3-(4-Klorofenil)-5-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil)-4-(4-triflorometilfenil)tiyosemikarbazit (152)

	E. N. : 188-189 °C, Verim: 3.81 g, % 77 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3205 (NH), 1686 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm): 1,01-1,09 (m, 4H siklopropil 2CH_2), 2,11 (m, 1H, siklopropil CH), 5,15 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7,59 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7,73 (bs, 4H), 7,92 (d, 2H, $J=8.0$ Hz)], 10,04 (s, 2H, NH), 10,57 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$, APT (DMSO-d_6, δ ppm): 6,54 (siklopropil CH), 8,90 (siklopropil 2CH_2), 49,70 (N-CH_2), 124,76 (dd, CF_3, $J_{\text{C-F}}=271.0$ Hz) Ar-C: [(125,75 (2CH), 127,81 (4CH), 129,24 (2CH), 130,26, 133,99, 136,99 (d, C, $J=103\text{Hz}$), 133,99, 137,34, 143,26], 158,74 (triazol C-5), 160,33 (triazol C-3), 167,01 (C=O), (C=S gözlemlenmemiştir).
---	--

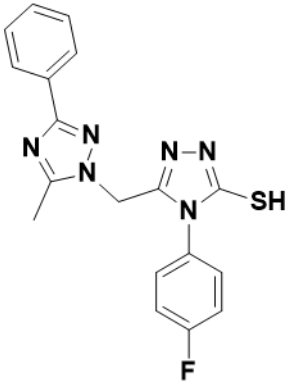
3.23. 5-[(5-Metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-fenil-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyol (153)

	E. N. : 290 °C (bozularak eridi), Verim: 2.57 g, % 74 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3128 (NH), 1293-1302 (C=S). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 2,06 (s, 3H, CH_3), 5,36 (N-CH_2), Ar-H: [7,26-7,51 (m, 8H), 7,86 (d, 2H, $J= 8,0$ Hz)], 14,08 (s, 1H, SH). $^{13}\text{C-NMR}$, APT ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 11,41 (CH_3), 43,59 (N-CH_2), Ar-C: [126,13 (2CH), 128,13 (2CH), 129,31 (2CH), 129,56 (CH), 129,87 (2CH), 130,26 (CH), 131,11, 133,37], 147,69 (triazol 3-tiyol C-5), 154,53 (triazol C-5), 160,29 (triazol C-3), 169,21 (triazol 3-tiyol C-3).
---	---

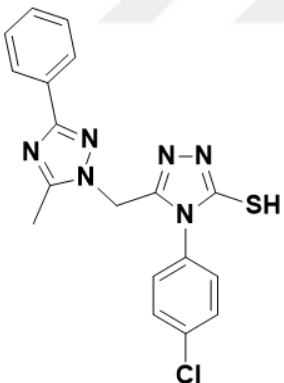
3.24. 5-[(5-Metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(3-metilfenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyol (154)

	E. N. : 254-255 °C, Verim: 2,57 g, % 71 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 2747 (SH), 1607 (C=N). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 2,03 (s, 3H, CH_3), 2,21 (s, 3H, CH_3), 5,36 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [6,89-7,44 (m, 7H), 7,88 (d, 2H, $J= 8,0$ Hz)], 14,06 (s, 1H, SH). $^{13}\text{C-NMR}$, APT ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 11,36 (CH_3), 21,08 (CH_3), 43,59 (N-CH_2), Ar-C: [125,36 (CH), 126,10 (2CH), 128,45 (CH), 129,14 (2CH), 129,61 (2CH), 130,80 (CH), 131,12, 133,23, 139,53], 147,73 (triazol 3-tiyol C-5), 154,58 (triazol C-5), 160,28 (triazol C-3), 169,18 (triazol-3-tiyol C-3).
---	--

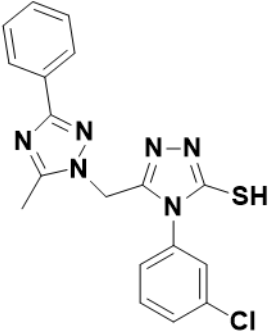
3.25. 5-[(5-Metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(4-florofenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyol (155)

	E. N. : 259-260 °C, Verim: 3,48 g, % 95 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 2838 (SH), 1599 (C=N). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm): 2,17 (s, 3H, CH_3), 5,40 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H : [7,34-7,43 (m, 7H), 7,87 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz)], 14,13 (s, 1H, SH). $^{13}\text{C-NMR}$, APT (DMSO-d_6, δ ppm): 11,58 (CH_3), 43,65 (N-CH_2), Ar-C: [116,71 (CH), 116,94 (CH), 126,13 (2CH), 129,13 (2CH), 129,57 (CH), 129,69, 130,77 (CH), 130,86 (CH), 131,09, 162,84 ($J_{\text{C-F}} = 246,0$ Hz), 147,75 (triazol-3-tiyol C-5), 154,53 (triazol C-5), 160,27 (triazol C-3), 169,36 (triazol-3-tiyol C-3)].
---	---

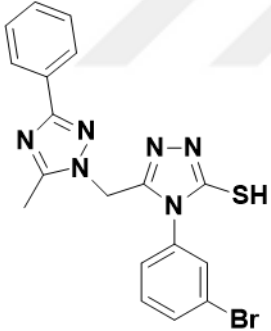
3.26. 5-[(5-Metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(4-klorofenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyol (156)

	E. N. : 157-158 °C, Verim: 2.83 g, % 74 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 2849 (SH), 1574 (C=N). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm): 2,19 (s, 3H, CH_3), 5,41 (s, 2H, N-CH_2), Ar-H: [7,35-7,58 (m, 7H), 7,84 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz)], 14,11 (s, 1H, SH), $^{13}\text{C-NMR}$, APT (DMSO-d_6, δ ppm): 11,60 (CH_3), 43,64 (N-CH_2), Ar-C: [126,12 (2CH), 129,13 (2CH), 129,55 (CH), 129,91 (2CH), 130,38 (2CH), 131,06, 132,30, 136,00], 147,63 (triazol-3-tiyol C-5), 154,54 (triazol C-5), 160,19 (triazol C-3), 169,18 (triazol-3-tiyol C-3)].
---	--

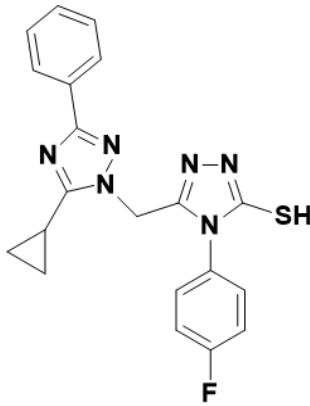
3.27. 5-[(5-Metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(3-klorofenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyol (157)

	E. N. : 249-250 °C, Verim: 3,44 g, % 90 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 2844 (SH), 1583 (C=N). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm): 2,18 (s, 3H, CH_3), 5,43 (s, 2H, N- CH_2), Ar-H: [7,28-7,58 (m, 7H), 7,75 (d, 2H, $J= 8,0$ Hz)], 14,14 (s, 1H, SH). $^{13}\text{C-NMR}$, APT (DMSO-d_6, δ ppm): 11,58 (CH_3), 43,61 (N-CH_2), Ar-C: [126,13 (2CH), 127,37 (CH), 128,50 (CH), 129,10 (2CH), 129,57 (CH), 130,34 (CH), 131,06, 131,36 (CH), 133,89, 134,63], 147,60 (triazol-3-tiyol C-5), 154,56 (triazol C-5), 160,28 (triazol C-3), 169,14 (triazol-3-tiyol C-3).
---	---

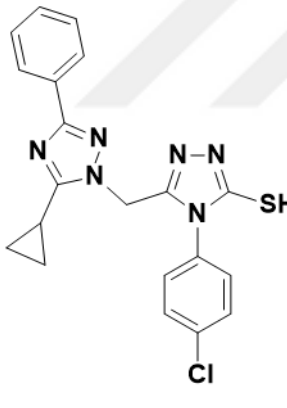
3.28. 5-[(5-Metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(3-bromofenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyol (158)

	E. N. : 272- 274 °C, Verim: 3,84 g, % 90 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 2841 (SH), 1581 (C=N). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm): 2,18 (s, 3H, CH_3), 5,43 (s, 2H, N- CH_2), Ar-H: [7,32-7,70 (m, 7H), 7,84 (s, 2H)], 14,14 (s, 1H, SH). $^{13}\text{C-NMR}$, APT (DMSO-d_6, δ ppm): 11,59 (CH_3), 43,60 (N-CH_2), Ar-C: [122,07, 126,16 (2CH), 127,73 (CH), 129,10 (2CH), 129,57 (CH), 131,06, 131,24 (CH), 131,58 (CH), 133,21 (CH), 134,72], 147,60 (triazol-3-tiyol C-5), 154,55 (triazol C-5), 160,30 (triazol C-3), 169,14 (triazol-3-tiyol C-3).
---	--

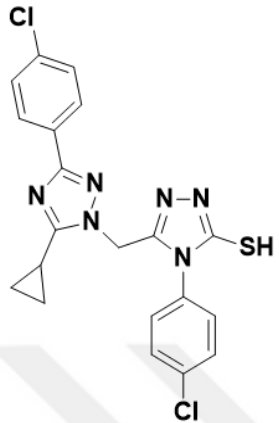
3.29. 5-[(5-Siklopropil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(4-florofenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyol (159)

	E. N: 208-209 °C, Verim: 3,46 g, % 88 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 2856 (SH), 1601 (C=N) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 0,79-0,96 (m, 4H, siklopropil 2CH_2), 1,86 (m, 1H, siklopropil CH), 5,53 (N-CH_2), Ar-H : [7,31-7,41 (m, 7H), 7,80 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz)], 14,10 (s, 1H, SH). $^{13}\text{C-NMR}$, APT ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 6,08 (siklopropil CH), 9,16 (siklopropil 2CH_2), 43,33 (N-CH_2), Ar-C: [116,86 (d, 2CH, $J_{\text{C-F}} = 240$ Hz), 126,17 (2CH), 129,07 (2CH), 129,55 (CH), 129,61, 130,59 (d, 2CH, $J = 9,0$ Hz), 131,04, 162,81 (d, C, $J_{\text{C-F}} = 246,0$ Hz)], 147,92 (triazol 3-tiyol C-5), 159,54 (triazol C-5), 160,05 (triazol C-3), 169,30 (triazol-3-tiyol C-3).
---	---

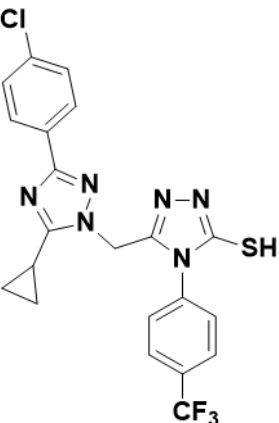
3.30. 5-[(5-Siklopropil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(4-klorofenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyol (160)

	E. N. : 156 °C, Verim: 3,23 g, % 79 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 2921 (SH), 1578 (C=N). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 0,79-0,97 (m, 4H, siklopropil 2CH_2), 1,85-1,88 (m, 1H, siklopropil CH), 5,54 (N-CH_2), Ar-H: [7,28-7,55 (m, 7H), 7,79 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz)], 14,12 (s, 1H, SH). $^{13}\text{C-NMR}$, APT ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 6,09 (siklopropil CH), 9,20 (siklopropil 2CH_2), 43,41 (N-CH_2), Ar-C : [126,19 (2CH), 129,07 (2CH), 129,54 (CH), 129,99 (2CH), 130,11 (2CH), 131,02, 132,20, 134,97], 147,80 (triazol-3-tiyol C-5), 159,57 (triazol C-5), 160,08 (triazol C-3), 169,17 (triazol-3-tiyol C-3).
---	---

3.31. 5-([3-(4-Klorofenil)-5-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)-4-(4-klorofenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyol (161)

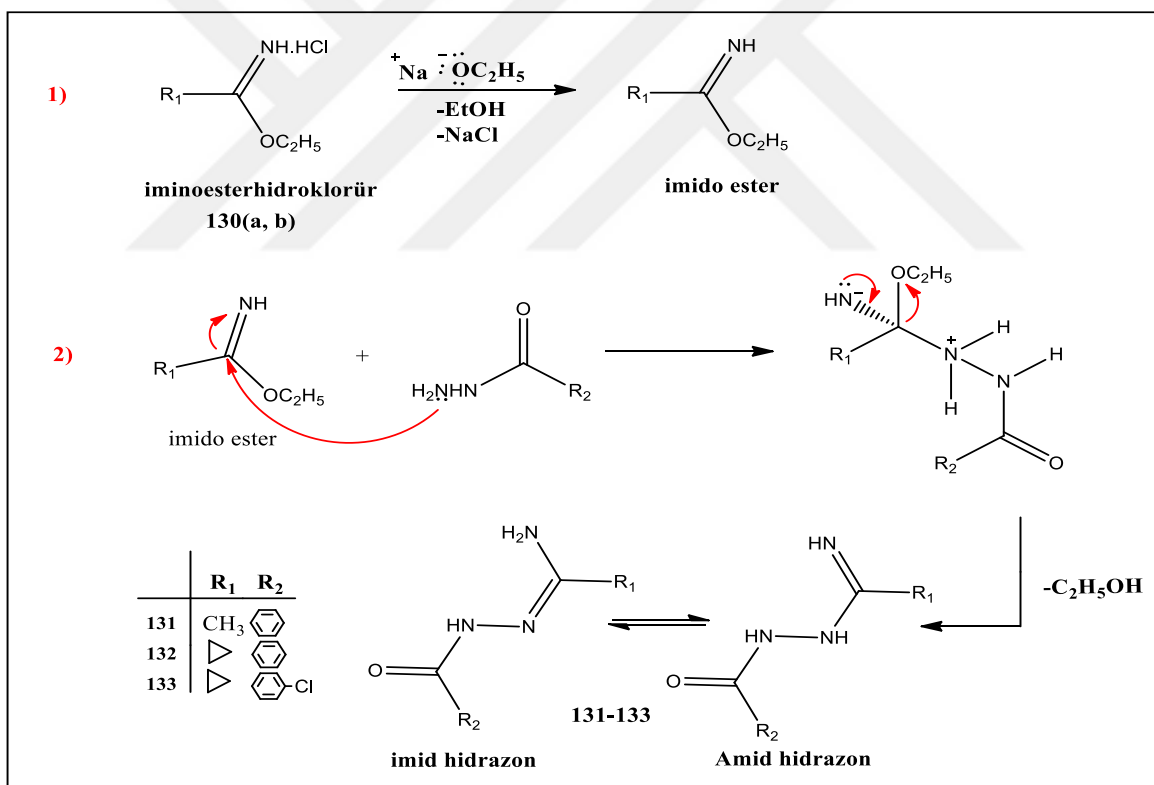
	E. N. : 140 °C, Verim: 3.23 g, % 73 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3100 (NH), 1285-1328 (C=S) $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm): 0,79-0,97 (m, 4H, siklopropil-2CH₂), 1,86–1,89 (m, 1H, siklopropil CH), 5,56 (s, 2H, N-CH₂), Ar- H: [7,30 (d, 2H, J= 8.0 Hz), 7,47 (d, 2H, J= 8.0 Hz), 7,53 (d, 2H, J= 8.0 Hz), 7,80 (d, 2H, J= 8.0 Hz)], 14,13 (s, 1H, SH). $^{13}\text{C-NMR}$, APT (DMSO-d_6, δ ppm): 6,11 (siklopropil-CH), 9,28 (siklopropil-2CH₂), 43,39 (N-CH₂), Ar-C: [127,92 (2CH), 129,19 (2CH), 129,86, (130,05 (d, 4CH, J= 130 Hz) 132,19, 134,14, 134,98], 147,71 (triazol-3-tiyol C-5), 159,14 (triazol C-5), 159,82 (triazol C-3), 169,20 (triazol-3-tiyol C-3).
---	--

3.32. 5-([3-(4-Klorofenil)-5-siklopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)-4-(4-triflorometilfenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyol (162)

	E. N. : 129 °C, Verim: 4.10 g, % 86 FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3102 (NH), 1230-1320 (C=S). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm): 0,74-0,95 (m, 4H, siklopropil 2 CH₂), 1,88 (s, 1H, siklopropil CH), 5,60 (s, 2H, N-CH₂), Ar- H:[7,49 (dd, 4H, J= 8.0 Hz), 7,80 (dd, 4H, J= 8.0 Hz)], 14,21 (s, 1H, SH). $^{13}\text{C-NMR}$, APT (DMSO-d_6, δ ppm): 6,05 (siklopropil CH), 9,26 (siklopropil 2CH₂), 43,42 (N-CH₂), 124,20 (dd, CF₃, J_{C-F}= 271,0 Hz) Ar-C: [127,03 (d, 2CH, J= 4,0 Hz), 127,87 (2CH), 129,15 (2CH), 129,38 (2CH), 129,80, 130,38 (dd, C, J_{C-F}= 32.0 Hz), 134,14, 136,91], 147,59 (triazol-3-tiyol C-5), 159,13 (triazol C-5), 159,81 (triazol C-3), 169,12 (triazol-3-tiyol C-3).
---	---

4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

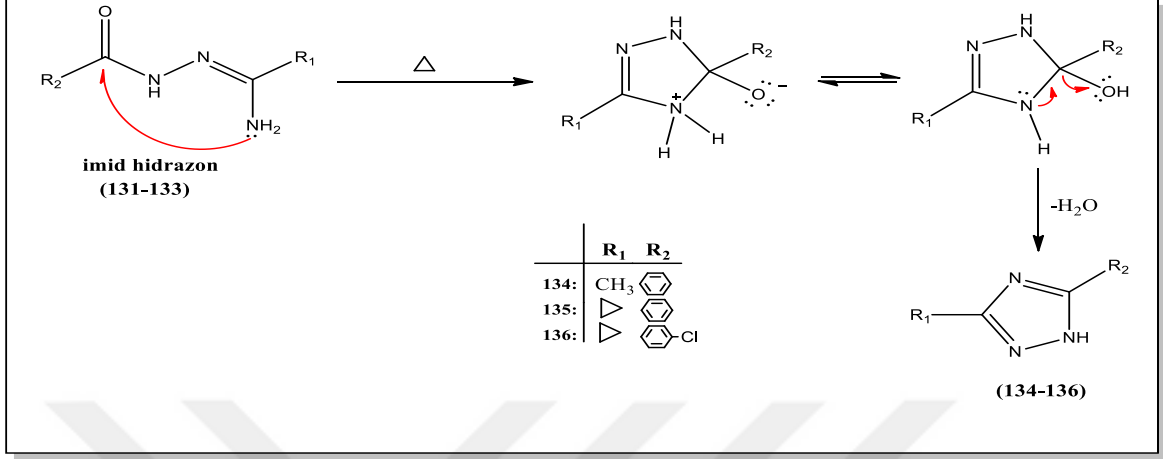
Çalışmanın ilk kısmında, **131-133** nolu bileşikler olan hidrazonamid (amidhidrazon) türevleri iki basamakta gerçekleştirildi. İlk basamakta iminoester hidroklorürlerin NaOC₂H₅ ortamında hidrolizinden imido esterler oluşturuldu. Daha sonraki basamakta elde edilen imido esterlere hidrazitlerin nükleofilik katılması ile amid hidrazon türevleri elde edilmiştir (Denklem 1) [139]. Bu bileşiklerden **131** nolu bileşik literatürce bilinmektedir. **132** ve **133** nolu bileşikler ise yeni sentezlenmiş olup bu bileşikler, yapıları aydınlatılmadan bir sonraki basamakta başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin, IR spektrumları incelendiğinde yaklaşık 1660 cm⁻¹ civarlarında C=O grubunun, 3300-3400cm⁻¹ aralığında ise NH ve NH₂ gruplarına ait spektrumlar gözlemlenmiştir.



Denklem 1. Amidhidrazon türevlerinin oluşum mekanizması

Çalışmamızın bir diğer bölümünde, amidhidrazon (**131-133**) türevlerinin kuru kuruya yaklaşık 180⁰C'de 1 saat boyunca ısıtılarak halka kapanma reaksiyonları ile literatürce bilinen üç farklı 3-aril-5-alkil-1H-1,2,4-triazol türevleri (**134-136**) elde edilmiştir [139].

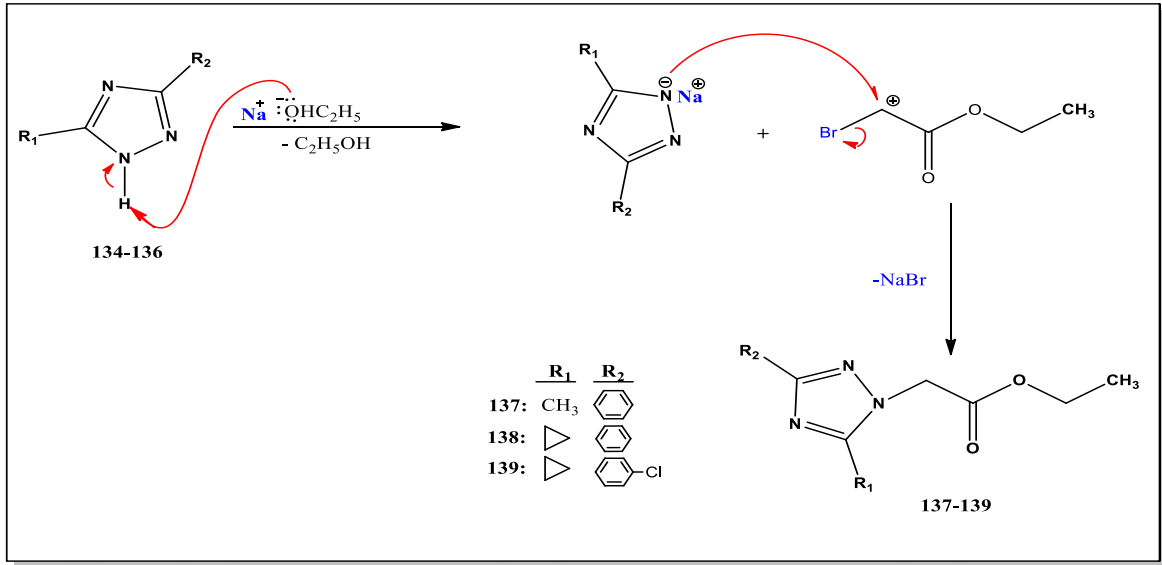
Elde edilen bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde $3100-3300\text{cm}^{-1}$ bölgelerinde NH gerilim pikleri gözlemlenmiştir (Denklem 2).



Denklem 2. 1H-1,2,4-triazol türevlerinin oluşum mekanizması

Çalışmanın üçüncü aşamasında, 1H-1,2,4-triazol türevlerinin NaOC_2H_5 'li ortamda etilbromosetat ile nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonu sonucu üç yeni Etil(3-aril-5-alkil-1H-1,2,4-triazol-4-il)asetat türevi bileşikler (137-139) elde edilmiştir (Denklem 3) [99].

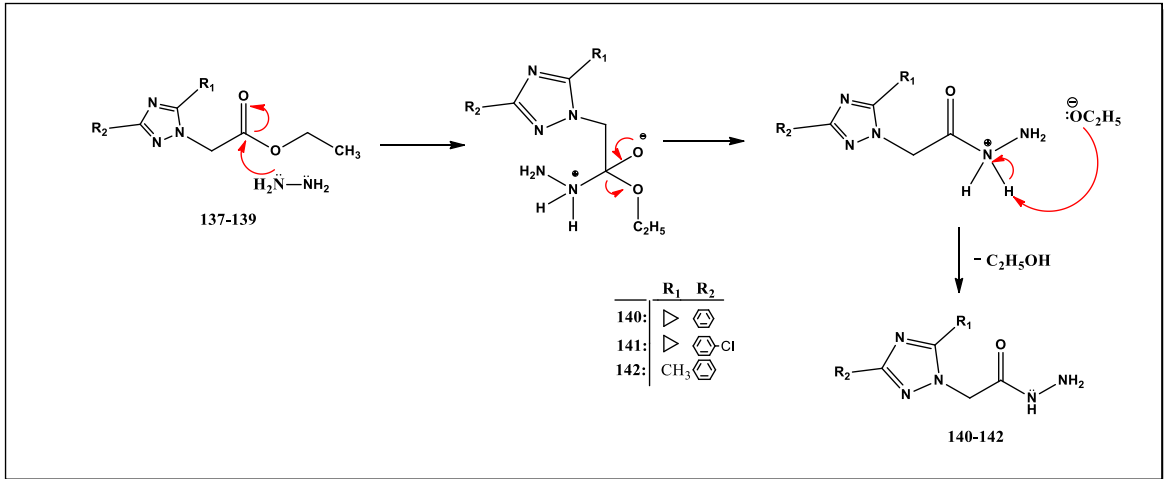
Bu bileşiklere ait FT-IR spektrumlarında yaklaşık 1740 cm^{-1} lerde C=O gerilim bandı tespit edilmiş ve ayrıca $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında etilasetat a ait $-\text{CH}_3$ pikleri yaklaşık 1,24 ppm' de triplet, $-\text{OCH}_2$ pikleri yaklaşık 4,2 ppm' de kuartet, N- CH_2 protonları ise 5,22- 5,31 ppm aralığında singlet olarak gözlemlenmiştir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında etilasetata ait $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ sinyalleri yaklaşık 14 ppm' de, OCH_2 pikleri yaklaşık 62 ppm' de ve ayrıca triazol C-5 karbonları 155.02- 159,83 ppm aralığında, triazol C-3 karbon sinyalleri 159,99- 160.28 ppm aralığında ve C=O gruplarına ait sinyaller ise yaklaşık 168 ppm civarlarında gözlemlenmiştir.



Denklem 3. Etil asetat türevlerinin oluşum mekanizması

Çalışmanın dördüncü bölümünde, ester bileşiklerine (137-139) 1-bütanol'lü ortamda $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ile nükleofilik açıl substitusyon reaksiyonu sonucunda üç yeni 2-[3-aril-5-alkil-1H-1,2,4-triazol-4-il]asetohidrazit türevi bileşikler (140-142) sentezlenmiştir (Denklem 4).

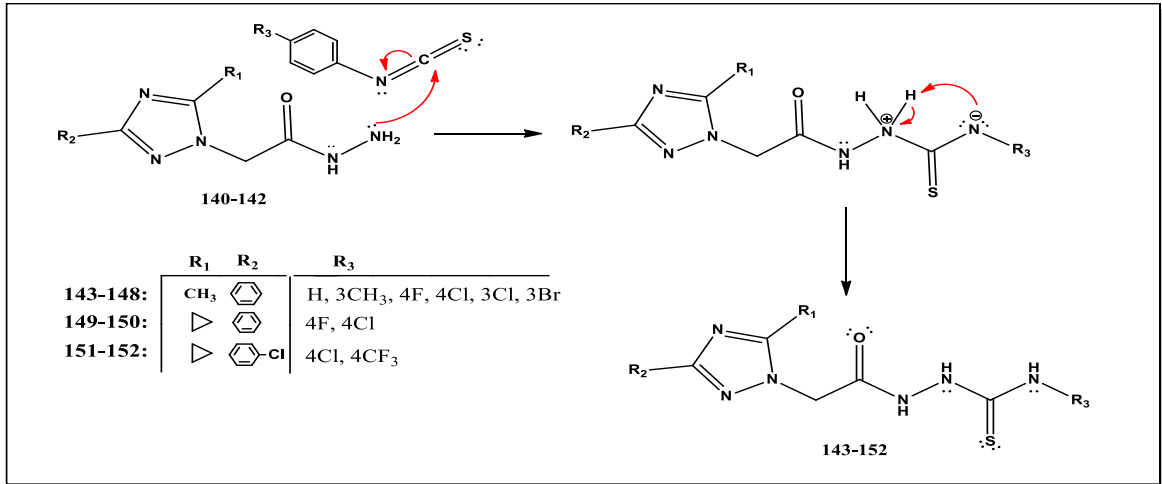
Sentezi gerçekleştirilen 140-142 numaralı bileşiklere ait FT-IR spektrumlarına bakıldığında $1655-1686 \text{ cm}^{-1}$ aralığında $\text{C}=\text{O}$ grubuna ait gerilim bantları ve $3163-3302 \text{ cm}^{-1}$ aralığında ise $\text{NH}+\text{NH}_2$ gruplarının gerilim pikleri gözlemlenmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde, esterlere (137-139) ait olan OCH_2CH_3 gruplarına ait proton sinyallerinin kaybolduğu ve bunların yerine, NH_2 ve NH gruplarının geldiği ve bunlara ait sinyallerin ise, sırasıyla yaklaşık $4,39 \text{ ppm}$ 'de singlet ve yaklaşık $9,49 \text{ ppm}$ 'de singlet sinyallerin ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Ayrıca $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarına bakıldığında esterlere ait OCH_2CH_3 karbonlarının kaybolduğu gözlemlenmiştir. Hidrazidlere (140-142) ait $\text{C}=\text{O}$ gruplarının ise, yaklaşık 165 ppm civarlarında sinyal verdiği kaydedilmiştir. Buna ilaveten triazol-C-5 gruplarının $155,05-158,66 \text{ ppm}$ aralığında, triazol-C-3 gruplarının ise $159,73-160,20 \text{ ppm}$ aralığında karbon sinyalleri verdiği tespit edilmiştir.



Denklem 4. Asetohidrazit türevlerinin oluşum mekanizması

Çalışmanın beşinci orijinal bölümünde, hidrazit türevlerinin (**140-142**) uygun fenilizotiyosiyanatlarla nükleofilik katılma reaksiyonları sonucunda 2-[(3-aril-5-alkil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-(sübstüefenil)tiyosemikarbazit türevi bileşiklerin (**143-152**) sentezi gerçekleştirilmiştir (Denklem 5).

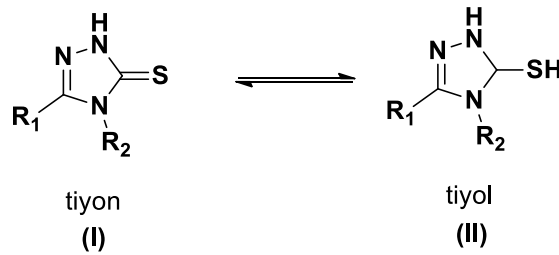
Sentezlenen on yeni tiyosemikarbazit türevi (**143-152**) bileşiklerinin FT-IR spektrumlarına ait NH ve C=O gerilim bantları sırasıyla, 3156-3262cm⁻¹ ve 1675-1697cm⁻¹ aralığında gözlemlenmiştir. Ayrıca, ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde hidrazitlere ait NH₂ ve NH protonlarının kaybolduğu ve bunların yerine 3NH sinyallerinin singlet olarak 9,73-10,57 ppm aralığında kaydedilmiştir. ¹³C-NMR spektrumlarında, C=S ve C=O karbon sinyalleri sırasıyla, 181,06-187,44 ppm ve 166,46-167,90 ppm aralığında gözlemlenmiştir.



Denklem 5. Tiyosemikarbazit türevlerinin oluşum mekanizması

Çalışmanın altıncı bölümünde, tiyosemikarbazit türevlerinin (**143-152**) bazik ortamda halka kapanma reaksiyonları sonucunda on yeni 5-[(3-aril-5-alkil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(substituefenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşikler (**153-162**) elde edilmiştir (Denklem 6).

Elde edilen merkпто-1,2,4-triazol türevlerinin tiyon (**I**) ve tiyol (**II**) tautomerik formlara sahip oldukları bilinmektedir (Şekil 48) [140].



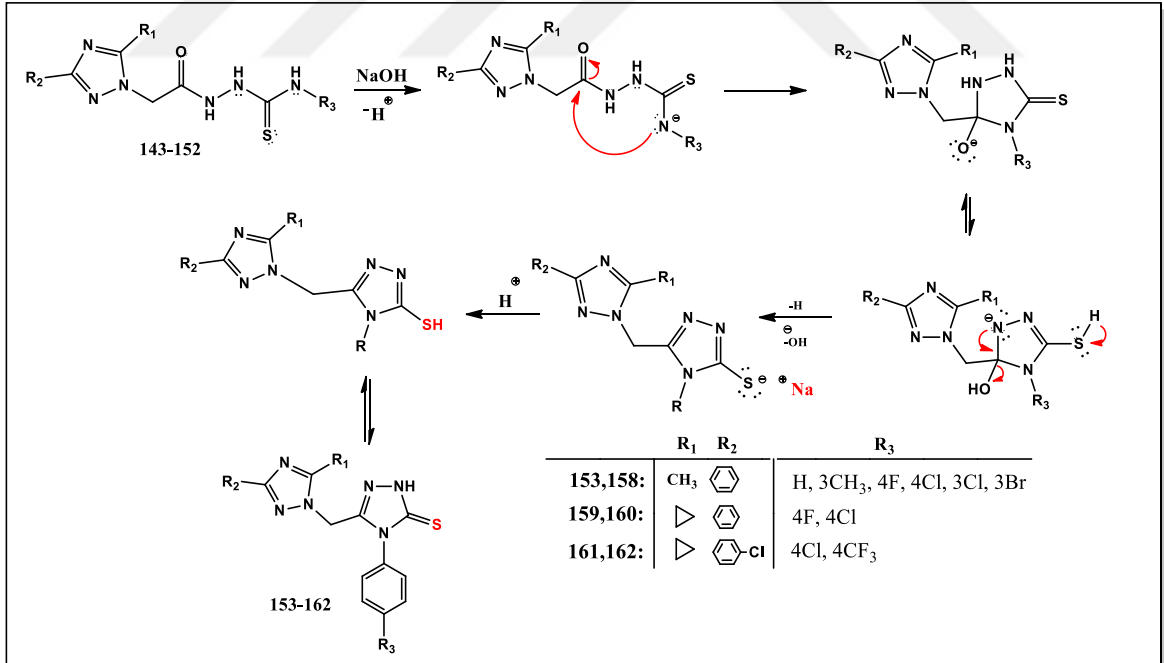
Şekil 48. Tiyon - tiyol tautomerisi

Daha önce yaptığımız çalışmalar ve literatür verileri göz önüne alındığında, tiyon (**I**) formuna ait C=S gerilim bantlarının IR spektrumları 1100-1300 cm⁻¹'lerde ve NH spektrumları 3100-3400 cm⁻¹ aralığında gözlemlenirken, tiyol (**II**) formuna ait SH absorpsiyon bantlarının yaklaşık 2800 cm⁻¹'de ortaya çıktıkları gözlemlenmiştir [141]. Tiyon (**I**) tautomerik formundaki NH protonları 10-12 ppm'de görülürken tiyol (**II**) tautomerik formundaki SH protonlarına ait piklerin kimyasal kayma değerlerinin daha düşük

alana kaydıgında yaklaşık 13-15 ppm'de ve buna bağılı olarak ^{13}C -NMR'ında C-SH karbon sinyallerinin yaklaşık 168.00 ppm civarında gözlemledikleri belirlenmiştir [140].

Sentezlenen merkapto-1,2,4-triazol türevlerinin (**153-162**) FT-IR spektrumlarına bakıldığında, tiyol (**II**) formunda olan moleküllerin SH protonlarına ait sinyallerin 2747-2921 cm^{-1} ve C=N grubuna ait sinyallerin de 1574-1607 cm^{-1} aralığında; tiyon (**I**) formunda olan moleküllerin ise NH gruplarına ait gerilim bantlarının 3100-3128 cm^{-1} aralığında ve C=S gruplarına ait gerilim sinyallerinin ise 1230-1328 cm^{-1} aralığında olduğu gözlemlenmiştir. ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde, NH protonlarının 10-12 ppm'de proton sinyalleri gözlemlenmemiş bunların yerine 14,08-14,21 aralığında SH protonlarına ait singlet sinyaller görülmüştür. ^{13}C -NMR spektrumunda triazol-3-tiyon (C-5) karbonlarına ait sinyallerin 147,59-147,92 aralığında ve triazol-3-tiyon (C-3) karbonlarının ise, 169,12-169,36 aralığında olduğu gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak bakıldığında, sentezlenen 1,2,4-triazol türevlerinin üç tip bileşiğin dışında (**153, 161, 162**) hepsinin katı halde tiyon (**I**) formunda, çözücü ortamında ise tiyol (**II**) formunda olduğu belirlenmiştir.



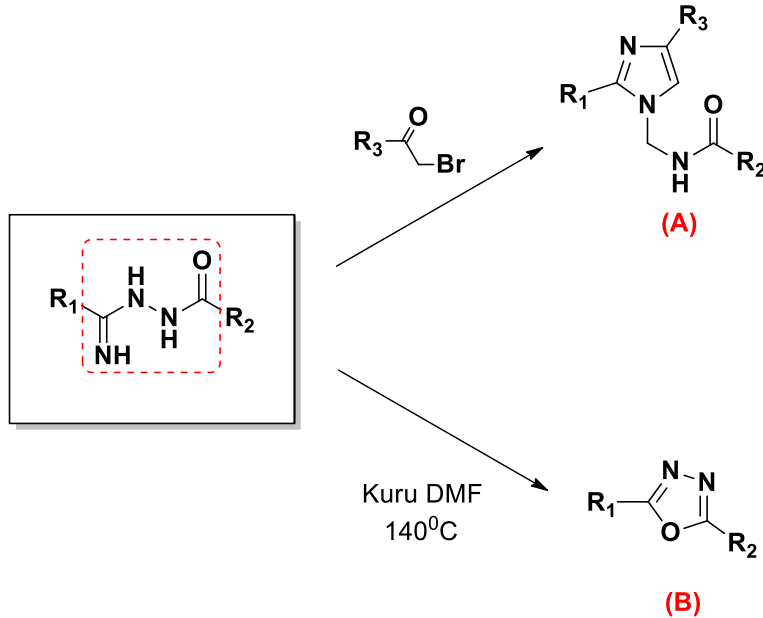
Denklem 6. 1,2,4-Triazol-3-tiyon türevlerinin oluşum mekanizması

5. ÖNERİLER

3-Aril-5-alkil-1H-1,2,4-triazol halkası içeren ve hEGFR inhibitör adayı yeni bileşiklerin sentezlendiği bu çalışmada, bileşikler üzerinde docking çalışmaları yapılmış ve aktif bölgelerindeki enzim-inhibitör ilişkisine göre fonksiyonel gruplar belirlenmiştir.

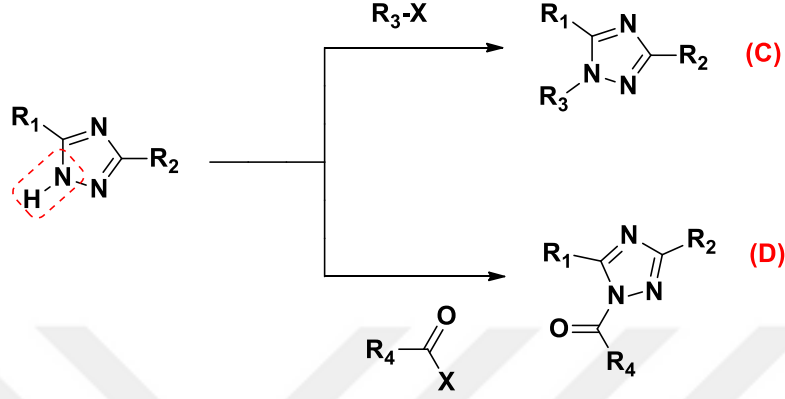
Bu tip yeni biyoaktif bileşikler sentezlenmeden önce moleküler docking çalışmaları yapıp uygun bileşiklerin ve fonksiyonel grupların belirlenmesi, daha az zaman ve emek harcanması ve ayrıca daha az maliyetli olabilmesi hususunda oldukça kullanışlı ve faydalı olacaktır.

TÜBİTAK (1001) 118Z187 kodlu Proje'nin sentez basamağı olan bu çalışmamızda bazı iminoester hidroklorür türevi bileşikleri'nden başlayarak bir tanesi literatürde bilinen üç çeşit amidhidrazon türevi bileşiği sentezlenmiştir. Yapmış olduğumuz ısıtılma işlemi tabii tutularak halka kapanma reaksiyonu dışında amidhidrazonlar, bazı fenaçil bromür türevleri ile muamele edilerek yeni imidazol türevleri sentezlenebilir (A). Bunun dışında amidhidrazon'ların kuru DMF ortamında sıcaklığı 140°C' de sabit tutularak gerçekleşen reaksiyonlarından yeni tür 1,3,4-oksadiazol bileşikleri (B) elde edilebilir (Şekil 49).



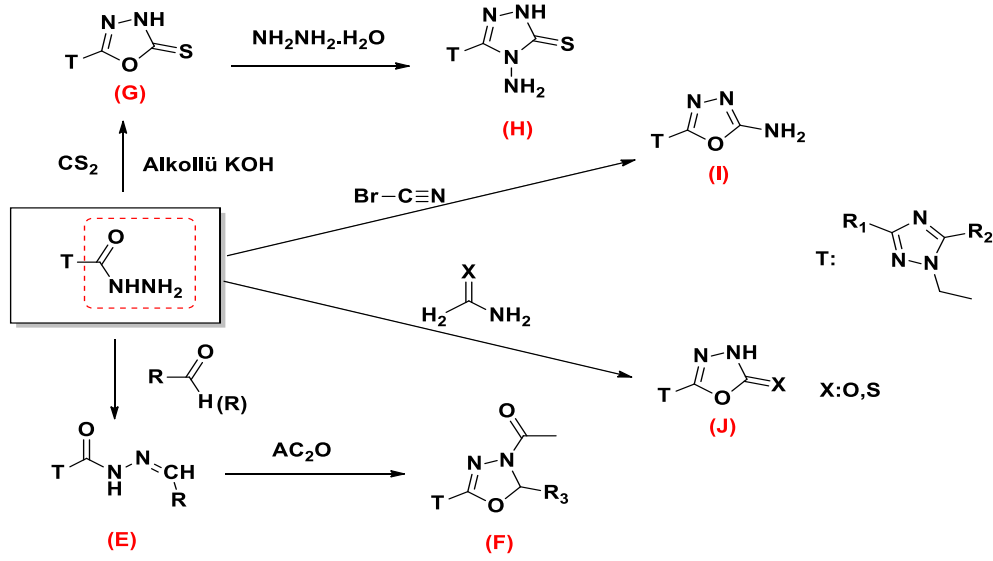
Şekil 49. Amidhidrazon'lardan yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi

Çalışmanın bir diğer bölümünde sentezlenen 1H-1,2,4-triazol türevleri üzerinden alkillendirme (C) ve açillendirme (D) yapılarak yeni N-alkil/açil-1,2,4-triazol bileşikleri elde edilebilir (Şekil 50).



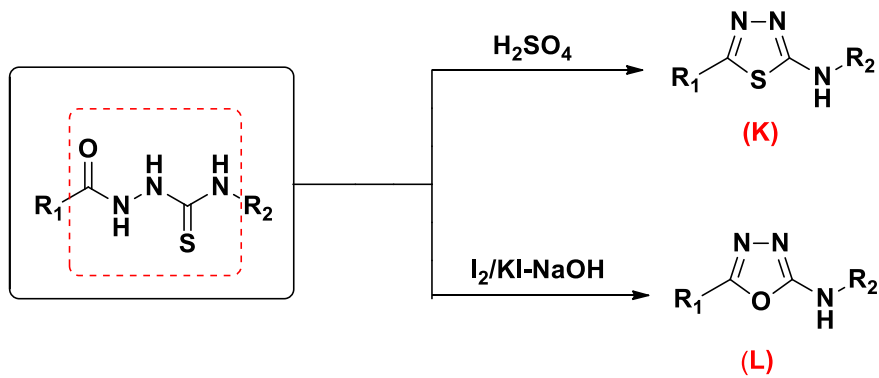
Şekil 50. N-alkil/açil-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi

Çalışmanın bir diğer kısmında ara ürün olarak sentezlenen hidrazit bileşikleri'nden yola çıkılarak aldehit ve ketonlar ile reaksiyonlarından yeni hidrazit-hidrazon türevi bileşikler elde edilebilir (E) ve bunların asetik anhidrit ile muamelesinden halka kapatma reaksiyonu sonucu yeni oksadiazol bileşikleri sentezlenebilir (F). Ayrıca hidrazitlerin KOH' lı ortamda CS₂ ile reaksiyonundan yeni 1,2,4-oksadiazol-2-tiyon bileşikleri de elde edilebilir (G) ve bunun devamında sentezlenen bu bileşiğin sulu ortamda hidrazin hidrat ile reaksiyonundan yeni 4-amino-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşikler sentezlenebilir (H) Buna ilaveten yine hidrazitlerin siyanojen bromür ile muamele edilerek yeni aminooksadiazoller elde edilebilir (I) (Şekil 51). Ayrıca hidrazitlerin üre/ tiyoüre ile halkalaşma reaksiyonları sonucunda 1,3,4-oksadiazol-2on/tiyon türevi bileşikler elde edilebilir (J) (Şekil 51).



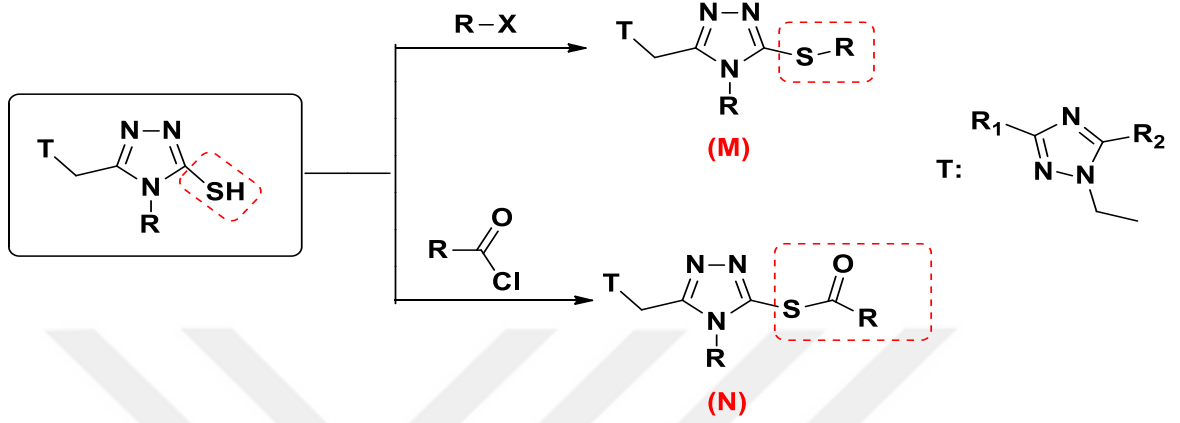
Şekil 51. Hidrazitlerden yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi

Çalışmanın bir başka bölümünde tiyosemikarbazitlerin bazik ortamda halkalaşma reaksiyonları uygulanmıştır. Bu yöntem dışında tiyosemikarbazitler üzerinden gidilerek birçok yeni bileşik sentezlenebilir. Örneğin; tiyosemikarbazitlerin asidik ortamda halka kapanma reaksiyonu ile yeni tür 1,3,4-tiyadiazol bileşikleri elde edilebilir (K). Buna ek olarak yine tiyosemikarbazitlere bazik ortamda İyot ile muamelesinden yeni 1,3,4-oksadiazol türevleri sentezlenebilir (L) (Şekil 52).



Şekil 52. Tiyosemikarbazitlerden yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi

Çalışmanın son bölümünde elde edilen merkпто-1,2,4-triazol bileşiklerinden yola çıkılarak alkilleme ve açillendirme reaksiyonları ile yeni S-Alkil (**M**) ve S-Açıl (**N**) türevleri elde edilebilir (Şekil 53).



Şekil 53. Merkпто-1,2,4-triazol türevlerinden yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi

Sonuç olarak, sentezlenen yeni tür heterosiklik bileşiklerin ve ara basamak ürünlerinin $-NH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHNH_2$ ve $-CONHNHCSNH-$ gibi aktif fonksiyonel gruplar içermeleri, bu maddelerin yeni biyoaktif bileşiklerin sentezinde anahtar ürün olarak kullanılabilmesi hususunda oldukça umut verici bir özelliğe sahiptir.

6. KAYNAKLAR

1. Gomtsyan, A. , Heterocycles in Drug and Discovery, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 48 (2012) 7-10.
2. Dua, R. , Shrivastava, S. , Sonwane, S., K. ve Srivastava, S., K., Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles Scaffold: A Review, Advances in Biologic Research, 5 (2011) 120-144.
3. Ahmad M.S., Jan ,G. M., Heterocyclic Compounds Containing Nitrogen And Their Anti-Cancer Property, Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences, 2 (2014) 136-140.
4. Martins, P. , Jesus, J. , Santos, S. , Raposo, L. R. , Rodrigues, C. , R. , Baptista, V. , P. ve Fernandes, A. , R. , Heterocyclic Anticancer Compounds: Recent Advances and The Paradigm Shift Towards The Use of Nanomedicine's Tool Box, Molecules, 20 (2015) 16852-16891.
5. Meanwell, N. A., Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design, J. Med. Chem. , 54 (2011) 2529-2591.
6. Naim, M., J. , Alam, O. , Nawaz, F. , Alam, M. , J. ve Alam, P. , Current Status of Pyrazole and Its Biological Activities, Journal of Pharmacy and Biomedical Sciences, 8 (2016) 2-17.
7. Maddila, S. , Pagala, S. ve Jonnalagadda, S. , B., 1,2,4-Triazoles: A Review of Synthetic Approaches and The Biological Activity, Letters in Organic Chemistry, 10 (2013) 693- 714.
8. Kaur, P. , Kaur, R. , Goswami, M., A Review On Methods Of Synthesis Of 1,2,4-Triazole Derivatives, International Research Journal Of Pharmacy, 9, 7 (2018) 2230-8407.
9. Maddila, S. , Pagadala, R. , Jonnalagadda, S. B., "1,2,4-Triazoles: A Review of Synthetic approaches and the biological activity", Letters in Organic Chemistry, 10 (2013) 693-714.
10. Como, J. A., William E. Dismukes, W. E. , "Oral Azole Drugs as Systemic Antifungal Therapy", New England Journal of Medicine, 330 (1994) 263-272.
11. Kharb, R., Sharma, P. C., Yar, M. S. , "Pharmacological significance of triazole scaffold", Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 26 (2011) 1–21.
12. Abdel-Wahab, B. F. Mohamed, S. F. Amr, A. E.-G. E. , Abdalla, M. M., Synthesis and reactions of thiosemicarbazides, triazoles, and Schiff bases as antihypertensive α -blocking agents, Monatsh. Chem. , 139 (2008) 1083-1090.
13. Rane, R.A., Naphade, S. , S. , Bangalore, P. , K. , Palkar, M. B. Shaikh, M. S. , Karpooomath, R., Synthesis of novel 4-nitropyrrole-based semicarbazide and thiosemicarbazide hybrids with antimicrobial and anti-tubercular activity, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 24 (2014) 3079-3083.
14. Wikar, S.A. , More H.N. , Synthesis, docking and *in-vitro* screening of mannich bases thiosemicarbazide for anti-fungal activity, Arabian Journal of Chemistry, 10 (2017) 4-S2722.

15. Wos, M., Miazga-Karska, M. Kaczor, A.A. Klimek, K., Karczmarzyk, Z. Kowalczyk, D. Wysocki, W. Ginaiska, G., Urbanczyk-Lipkowska, Z. Morawiak, M., Pitucha, M., Novel thiosemicarbazide derivatives with 4-nitrophenyl group as multi-target drugs: α -glucosidase inhibitors with antibacterial and antiproliferative activity, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 93 (2017) 1269-1276.
16. Cihan-Üstündağ, G., Gürsoy, E. Naesens, L., Ulusoy-Güzeldemirci, N., Çapan, G. Synthesis and antiviral properties of novel indole-based thiosemicarbazides and 4-thiazolidinones, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24 (2016) 240-246.
17. Patel, D.B., Darji, D.G., Patel, K.R., Rajani, D.P., Rajani, S.D., 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 Heterocyclic chem*, Wiley, 57 (2020) 1183-1200.
18. Łukasz Popiołek, L., “Hydrazide–hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010”, *Medicinal Chemistry Research*, 26 (2017) 287–301.
19. Bulbulović-Telalbasić, S., “Effects of nifuroxazide (Ercefuryl), trimethoprim-sulfamethoxazole and bactisubtil in acute diarrhea”, *Medical Archives*, 45 (1991) 105-107.
20. Plech, T. , Wujec, M, Siwek, A. , Kosikowska, U. , Malm, A. , “Synthesis and antimicrobial activity of thiosemicarbazides, s-triazoles and their Mannich bases bearing 3-chlorophenyl moiety”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (2011) 241-248.
21. Basharat Alia, Khalid Mohammed Khana, , Arshiaa, Kanwala, Shafqat Hussaina, Safdar Hussainb, Muhammad Ashrafb, Muhammad Riazc, Abdul Wadoodd, Shahnaz Perveene, Synthetic nicotinic/isonicotinic thiosemicarbazides: In vitro urease inhibitory activities and molecular docking studies, *Bioorganic Chemistry* 79 (2018) 34-45.
22. Küçükgülzel, G., Kocatepe, A., De Clercq, E., Şahin, F., and Güllüce, M., Synthesis and biological activity of 4-thiazolidinones, thiosemicarbazides derived from diflunisal hydrazide. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41 (2006) 353-359.
23. Wujec, M. , Kędzierska, E., Kuśmierz, E., Plech, T., Wróbel, A., Paneth, A., and Paneth, P. , Pharmacological and structure-activity relationship evaluation of 4-aryl-1- diphenylacetyl (thio) semicarbazides. *Molecules*, 19 (2014) 4745-4759.
24. Nazarbajhat, N. , Nordin, N., Abdullah, Z., Abdulla, M. A., Yehye, W. A., Halim, S. N. A., Ariffin, A. , New thiosemicarbazides and 1,2,4-triazolethiones derived from 2-(ethylsulfanyl) benzohydrazide as potent antioxidants. *Molecules*, 19 (2014) 11520-11537.

25. Plech, T., Paneth, A., Kapron, B., Kosikowska, U., Malm, A., Strzelczyk, A., Staszczek, P., "Structure–activity Relationship Studies of Microbiologically Active Thiosemicarbazides Derived from Hydroxybenzoic Acid Hydrazides". *Chemical Biology and Drug Design*, 85 (2015) 315–325.
26. 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., Stella, M. "The identification and characterization of hydrazinyl urea-based antibacterial agents through combinatorial chemistry", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 11 (2011) 1149-1152.
27. Bhat, M. A., Khan, A. A., Khan, S., Al-Omar, M. A., Parvez, M. K., Al-Dosari, M. S., Al-Dhfyhan, A. , "Synthesis and anti-Candidal activity of N-(4-aryl/cyclohexyl)- 2-(pyridine-4-yl carbonyl) hydrazinecarbothioamide". *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 24 (2014) 1299–1302.
28. Rychtarcikova, Z. , Kratky, M., Gazvoda, M., Komloova, M., Polanc, S., Kocevar, M., Stolarikova, J., Vinsova, J., "N-Substituted 2-Isonicotinoylhydrazinecarboxamides- New Antimycobacterial Active Molecules". *Molecules*, 19 (2014) 3851-3868.
29. Doğan, H. N. , Rollas, S., Erdeniz, H. , "Synthesis, structure elucidation and antimicrobial activity of some 3-hydroxy-2-naphthoic acid hydrazide derivatives". *II Farmaco* 53 (1998) 462-467.
30. Alagarsamy, V. , Anjana, G., Sulthana, M. , Parthiban, P. , and Solomon, V. R. , Antimicrobial activities of some synthesized 1-(3-(2-methylphenyl)-4-Oxo-3Hquinazolin-2-yl-4-(substituted) thiosemicarbazide derivatives. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 42 (2016) 332-339.
31. Taha, M., Ullah, H., Al Muqarrabun, L. M. R., Khan, M.N., Rahim, F. Ahmat, N., Javid, M.T., Ali, M. Khan, K.M., Bisindolylmethane thiosemicarbazides as potential inhibitors of urease: Synthesis and molecular modeling studies, *Bioorg medicinal chemistry*, 26 (2018) 152-160.
32. Siwek, A. , Stączek, P., Stefańska, J., Biological and docking studies of topoisomerase IV inhibition by thiosemicarbazides, *J. Mol. Model*, 17 (2011) 2297- 2303.
33. Kowalczyk, A., Paneth, A., Trojanowski, D., Paneth, P., Zakrzewska-Czerwińska, J. and Staszczek, P., Thiosemicarbazide Derivatives Decrease the ATPase Activity of *Staphylococcus aureus* Topoisomerase IV, Inhibit Mycobacterial Growth, and Affect Replication in *Mycobacterium smegmatis*, *Int. J. Mol. Sci*, 22 (2021) 3881.
34. Paneth, A. , Staszczek, P., Plech, T., Strzelczyk, A., Dzitko, K., Wujec, M., Kosikowska, U., Grzegorzczak, A., Panet, P. , "Biological evaluation and molecular modelling study of thiosemicarbazide derivatives as bacterial type IIA topoisomerases inhibitors". *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31 (2016) 14–22.

35. Wos, M., Karska, M. M., Kaczor, A.A., Kaczorc, A.A., Klimek, K., Karczmarzyk, Z., Kowalczyk, D., Wysocki, W., Ginalska, G., Lipkowska, Z.U., Morawiak, M., Pitucha, M., Novel thiosemicarbazide derivatives with 4-nitrophenyl group as multi-target drugs: α -glucosidase inhibitors with antibacterial and antiproliferative activity, *Biomedicine Pharmacotherapy*, 93 (2017) 1269-1276.
36. Desai, N., Bhavsar, A., Shah, M., Saxena, A.K., Synthesis and QSAR studies of thiosemicarbazides, 1,2,4-triazoles, 1,3,4- thiadiazoles and 1,3,4- oxadiazoles derivatives as potential antibacterial agents, *Ind. J. Chem.* 47B (2008) 579-589.
37. Demirci, S., Demirbas, N., , Mentese, M., Özdemir, S., Karaoglu, S. .A., Tackling neuroinflammation and cholinergic deficit in Alzheimer's disease: Multi-target inhibitors of cholinesterases, cyclooxygenase-2 and 15-lipoxygenase, *Heterocycl. Commun.* 24 (2018) 317–325.
38. Barbuceanu, S.F., Bancescu, G., Saramet, G. Barbuceanu, F., Draghici, C., Radulescu, F.S., Ionescu, A., Negres S., Synthesis and biological evaluation of some new N1-[4-(4-chlorophenylsulfonyl) benzoyl]-N 4-(aryl)-thiosemicarbazides and products of their cyclization, *Heteroatom. Chem.* 24 (2013) 309–321.
39. Mentese, E., Akyüz, G., Yılmaz, F., Baltas, N., Emirik, M., Synthesis of some novel quinazolin-4 (3H)-one hybrid molecules as potent urease inhibitors, *Arch. Pharm.* 351 (2018) 1800182.
40. Chaves,O., A., Santos,M.,R.,L., Oliveira,M.,C.,C., Carlos Mauricio R.Sant'Anna Ferreira,R.,C., Echevarria,A., Netto-Ferreira,C.J., Synthesis, tyrosinase inhibition and transportation behavior of novel β -enamino thiosemicarbazide derivatives by human serum albumin, *Journal of molecular Liquids* 254 (2018) 280-290.
41. Sasse. K. , Scheinpflug, H. , & Grews, F. , 1-Phenyl-4,4-di-substituted thiosemicarbazide fungicidal and acaricidal agents. US Patent 3 (1972) 639-671.
42. Abd El-Aleama, R. H. , George, R. F. , Hassan, G. S. , Abdel-Rahman, H. M., Synthesis of 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives: Antimicrobial activity, DNA Gyrase inhibition and molecular docking, *Bioorganic Chemistry* 94 (2020) 103411.
43. Bekircan, O. , Mentese, E. , 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”, *Zeitschrift fur Naturforschung B: Journal of Chemical Sciences*, 69 (2014) 969-981.
44. Özdemir, Y., Bekircan, O., Baltas, N., Mentese, E., Synthesis and pancreatic lipase inhibitory activities of some 1,2,4-triazol-5(3)-one derivatives, *J. Heterocyclic Chem.*, 57 (2020) 4239–4253.
45. Ünver, Y. , Sancak, K. , Çelik, F. , Birinci, E. , Küçük, M., Soylu, S. , 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.

46. Özdemir, Y., Bekircan, O. Çolak, A., ve Dokuzparmak, Ç., Synthesis and evaluation of lipase inhibitory activities of substituted 1,2,4-triazole derivatives, *Indian Journal of Chemistry* 59 (2020) 1409-1417.
47. Gultekin, E., Kolcuoglu, Y. Akdemir, A., Sirin, Y., Bektas, H., and 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.
48. Bekircan, O. , Ülker, S. , 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” , *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 30 (2015) 1002-1009.
49. Ceylan, Ş., Cebeci, Y.U., Demirbaş, N., Batur, Ö. Ö., Özakpınar, Ö. B., Antimicrobial, antioxidant and antiproliferative activities of novel quinolones, *ChemistrySelect*, 5 (2015) 11340-11346.
50. Mermer, A., Demirbaş, N., Demirbaş, N., Colak, A. Ayaz, F.A., Alagumuthu, Arumugam, M. S., Synthesis, biological activity and structure activity relationship studies of novel conazole analogues via conventional, microwave and ultrasound mediated techniques, *Bioorganic Chemistry* 81 (2018) 55-70.
51. Mermer, A., Demirbaş, N., Şirin, Y., Uslu, H., Özdemir, Z., Demirbaş, A., Conventional and microwave prompted synthesis, antioxidant, anticholinesterase activity screening and molecular docking studies of new quinolone-triazole hybrids, *Bioorganic Chemistry* 78 (2018) 236-248.
52. Acharya, P. T., Bhavsar, Z. A., Jethava, D. J., Patel, D.B., Patel, H. D., A review on development of bio-active thiosemicarbazide derivatives: Recent advances, *Journal of Molecular Structure* 1226 (2021) 129268.
53. Bektaş, H., Demirbaş, A., Demirbaş, N., Karaoğlu, Ş.A., Synthesis of some new biheterocyclic triazole derivatives and evaluation of their antimicrobial activity, *Turk J Chem* 34 (2010) 165 – 180.
54. Gultekin, E., Bekircan, O., Kolcuoğlu, Y., Akdemir, A., Synthesis of new 1,2,4-triazole–(thio)semicarbazide hybrid molecules: Their tyrosinase inhibitor activities and molecular docking analysis, *Arch Pharm.* 2100058 (2021) 1-16.
55. Gogoi, A., Guin, S., Rajamanickam, S., Rout, S. K., and Patel, B. K., Synthesis of 1,2,4-Triazoles via Oxidative Heterocyclization: Selective C–N Bond Over C–S Bond Formation, *J. Org. Chem.* , 80 (2015) 9016–9027.
56. Raafat M. Shaker, The chemistry of mercapto- and thione- substituted 1,2,4-triazoles and their utility in heterocyclic synthesis, *ARKIVOC* (2006) 59-112.

57. Kharb, R., Sharma, P. C., and Shahar Yar, M., 2011, Pharmacological significance of triazole scaffold, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 26, 1 (2011) 1–21.
58. Küçükgülzel, Ş.G. , Süzgün, P.Ç., Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97 (2015) 830-870.
59. Ahmad, A., Varshney, H. Rauf, A., Sherwani, A., Owais, M., Synthesis and anticancer activity of long chain substituted 1,3,4-oxadiazol-2-thione, 1,2,4-triazol-3-thione and 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazine derivatives, *Arabian Journal of Chemistry*, 10 (2017) S3347-S3357.
60. Luszczycki, J.J., Plech, T. and Wujec, M., Effect of 4-(4-Bromophenyl)-5-(3-Chlorophenyl)-2,4-Dihydro-3H-1,2,4-Triazole-3-Thione on the Anticonvulsant Action of Different Classical Antiepileptic Drugs in the Mouse Maximal electroshock-induced Seizure Model, *Eur. J. Pharmacol.*, 690 (2012) 99-106.
61. Khan, I., Ali, S. S., Hameed, N. H., Rama, M. T., Hussain, A., Wadood, R., Uddin, Z., Ul-Haq, A., Ali, K. S., 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 (2010) 5200-5207.
62. Labanauskas, L., Udrenaitė, E., Gaidelis, P., Brukstus, A. "Synthesis of 5-(2,3- and 4-methoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives exhibiting antiinflammatory activity", *Farmaco*, 59 (2004) 255-259.
63. Wujec, M. Pachuta-Stec, A., Stefanska, J., Kusmierz, E., Siwek, A. "Synthesis and antibacterial activity of some new derivatives of thiosemicarbazide and 1,2,4-triazole, Phosphorus Sulfur Silicon", *Phosphorus Sulfur Silicon and the Related Elements*, 188 (2013) 1661-1669.
64. Luszczycki, J. J., Plech, T., Wujec, M. "Effect of 4-(4-bromophenyl)-5-(3-chlorophenyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione on the anticonvulsant action of different classical antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock-induced seizure model", *European Journal of Pharmacology*, 690 (2012) 99-106.
65. Al-Soud, Y. A., Al-Masoudi, N. A., ve Ferwanah, A. E. R. S., Synthesis and Properties of New Substituted 1, 2, 4-Triazoles: Potential Antitumor Agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11, 8 (2003) 1701-1708.
66. Güzel demirci, N. U., ve Küçükbaşmacı, Ö., Synthesis and Antimicrobial Activity Evaluation of New 1, 2, 4-Triazoles and 1, 3, 4-Thiadiazoles Bearing Imidazo [2, 1b] Thiazole Moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 1 (2010) 63-68.
67. Varvaresou, A., Tsantili-Kakoulidou, A., Siatra-Papastaikoudi, T., Tiligada, E., Synthesis and biological evaluation of indole containing derivatives of thiosemicarbazide and their cyclic 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole analogs, *Arzneimittelforschung* 50 (2000) 48-54.

68. Dawood, K.M., Farag, A.M., Abdel-Aziz, H.A., Synthesis and antimicrobial evaluation of some 1,2,4-triazole, 1,3,4-oxa(thia)diazole, and 1,2,4-triazolo [3,4-b]-1,3,4-thiadiazine derivatives, *Heteroat. Chem.* 16 (2005) 621-627.
69. Gülerman, N. N., Dogan, H. N., Rollas, S., Johansson, C., Celik, C. "Synthesis and structure elucidation of some new thioether derivatives of 1,2,4-triazoline-3-thiones and their antimicrobial activities", *Farmaco*, 56 (2001) 953-958.
70. Saadeh, H. A., Mosleh, I. M., Al-Bakri, A. G., Mubarak, M. S. "Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole-3-thiol metronidazole derivatives", *Monatshefte fur Chemie*, 141 (2010) 471-478.
71. Holla, B. S., Prasanna, C. S., Poojary, B., Ashok, M., Rao, K. S., ve Shridhara, K., Synthesis, Characterization and Antibacterial Studies of Some 1, 2, 4-Triazole Derivatives Containing a 6-chloropyridin-3-yl Methyl Moiety, *Zeitschrift Für Naturforschung B*, 61, 3 (2006) 334-338.
72. Liu, X. H., Pan, L., Weng, J. Q., Tan, C. X., Li, Y. H., Wang, B. L., ve Li, Z. M., Synthesis, Structure, and Biological Activity of Novel (oxdi/tri) Azoles Derivatives Containing 1, 2, 3-Thiadiazole or Methyl Moiety, *Molecular Diversity*, 16, 2 (2012) 251- 260.
73. Al-Deeb, O.A., Al-Omar, M.A., El-Brollosy, N.R., Habib,E.E., T.M. A.A. El- Emam, Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2- [3-(1-adamantyl)-4-substituted-5-thioxo-1,2,4-triazolin-1-yl] acetic acids, 2-[3-(1-adamantyl)-4-substituted-5-thioxo-1,2,4-triazolin-1-yl]propionic acids and related derivatives, *Arzneimittelforschung* 56 (2006) 40- 47.
74. Demirbas, N. Karaoglu, S.A., Demirbas, A., 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, *Eur. J. Med. Chem.* 39 (2004) 793-804.
75. Pintilie, O. Profire, L., Sunel, V., Popa, M., 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, (2007) 103-113.
76. Almasirad, A., Tabatabai, S.A., Faizi, M., Kebriaeezadeh, A., Mehrabi, N., Dalvandi, A. Shafiee, A. , Synthesis and anticonvulsant activity of new 2- substituted-5-[2-(2-fluoro phenoxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4- triazoles, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 6057-6059.
77. Siddiqui, N., Alam, M.S., Ahsan, W., Synthesis anticonvulsant and toxicity valuationof 2-(1H-indol-3-yl)acetyl-N-(substitutedphenyl)hydrazinecarbothioamides and their related heterocyclic derivates, *Acta Pharm.* 58 (2008) 445-554.

78. Kaprońa, B., Łuszczkib, J. J., Siwekc, A., Karczd, T., Nowakc, G., Zagajae, M., Andres-Mache, M., Stasiłowiczf, A., Cielecka-Piontekf, J., Kockia, J., Plechg, T., Preclinical evaluation of 1,2,4-triazole-based compounds targeting voltagegated sodium channels (VGSCs) as promising anticonvulsant drug candidates, *Bioorganic Chemistry* 94 (2020) 103355.
79. Plech, T., Kapron, B., Łuszczki, J. J., Paneth, A., Siwek, A., Kołaczkowski, M., Zohnierek, M., Nowak, G., Studies on the anticonvulsant activity of 4-alkyl-1,2,4-triazole-3- thiones and their effect on GABAergic system, *European Journal of Medicinal Chemistry* 86 (2014) 690-699.
80. Turan-Zitouni, G., Kaplancikli, Z.A., Kiliç, F.S., Erol, K., The synthesis of some triazolyphenothiazine derivatives and their antidepressant and anxiolytic activities, *Boll. Chim. Farm* 141 (2002) 192-196.
81. Barbuceanu, S.F., Ilies, D.C., Saramet, G., Uivarosi, V., Draghici, C., Radulescu, V., Synthesis and antioxidant activity evaluation of new compounds from hydrazinecarbothioamide and 1,2,4-triazole class containing diarylsulfone and 2,4-difluorophenyl moieties, *Int. J. Mol. Sci.* 15 (2014) 10908-109025.
82. Palaska, E., Sahin, G., Kelicen, P., Durlu, N.T., Altinok, G., Synthesis and antiinflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones, *Farmaco* 57 (2002) 101-107.
83. Kumudhal, D., Leonard, J.T., Muthuman, M., Chidhambaranathan, N., Kalavathi, T., Synthesis and evaluation of some 1, 2, 4-triazole derivatives as anticonvulsant, anti-inflammatory and antimicrobial agents, *asian j pharm clin res*, 6, 2 (2013) 5-8.
84. M. Amir, S. Kumar, Anti-inflammatory and gastro sparing activity of some new indomethacin derivatives, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 338 (2005) 24-31.
85. Onkol, T., Doğruer, D.S., Uzun, L., Adak, S., Ozkan, S., Şahin, M.F., Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 23 (2008) 277-284.
86. Kandemirli, F., Shvets, N., Unsalan, S., Küçükgül, I., Rollas, S., Kovalishyn, V., Dimoglo, A., The structure-antituberculosis activity relationships study in a series of 5-(4-aminophenyl)-4-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3- thione derivatives. A combined electronic-topological and neural networks approach, *Med. Chem.* 2, (2006) 415-422.
87. Parker, J.E., Warrilow, A.G., Cools, H.J., Martel, C.M., Nes, W.D., Fraaije, B.A., Lucas, J.A., Kelly, D.E., Kelly, S.L., Mechanism of binding of prothioconazole to *Mycosphaerella graminicola* CYP51 differs from that of other azole antifungals, *Appl. Environ. Microbiol.* 77 (2011) 1460-1465.
88. Eswaran, S., Adhikari, A. V., Shetty, N. S., Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1,2,4-triazole moiety, *European Journal of Medicinal Chemistry* 44 (2009) 4637-4647.

89. Jalilian, A.R., Sattari, S., Bineshmarvasti, M., Shafiee, A., Daneshtalab, M., Synthesis and in vitro antifungal and cytotoxicity evaluation of thiazolo-4H-1,2,4-triazoles and 1,2,3-thiadiazolo-4H-1,2,4-triazoles, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 333, (2000) 347- 354.
90. Varvaresou, A., Tsantili-Kakoulidou, A., Siatra-Papastaikoudi, T., Tiligada, E., Synthesis and biological evaluation of indole containing derivatives of thiosemicarbazide and their cyclic 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole analogs, *Arzneimittelforschung* 50 (2000) 48- 54.
91. Duran, A., Dogan, H.N., Rollas, S., Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1,4-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-5H-1,2,4- triazoline-5-thiones, *Farmaco* 57 (2002) 559-564.
92. El-Sayed, W.A., Flefel, E.M., Morsy, E.M.H., Anticancer and antimicrobial activities of some synthesized pyrazole and triazole derivatives, *Pharm. Chem.* 4 (2012) 23-32.
93. Al-Hussain, S. A., Farghaly, T. A., Zaki, M. E.A., Abdulwahab, H. G., Al-Qurashi, N.T., Muhammad, Z. A., Discovery of novel indolyl-1,2,4-triazole hybrids as potent vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2) inhibitors with potential anti-renal cancer activity, *Bioorganic Chemistry* 105 (2020) 104330.
94. Pituchaa, M., Janeczko, M., Klimek, K., Fornald, E., Wos, M., Pachuta-Steca, A., Ginalska, G., Kaczore, A. A., 1,2,4-Triazolin-5-thione derivatives with anticancer activity as CK1 γ kinase inhibitors, *Bioorganic Chemistry* 99 (2020) 103806.
95. . Patel, K. R., Brahmabhatt, J. G., Pandya, P. A., Daraji, D. G., Patel, H. D., Rawal, R. M., Baran, S. K., Design, synthesis and biological evaluation of novel 5-(4-chlorophenyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols as an anticancer agent, *Journal of Molecular Structure* 1231 (2021) 130000.
96. Ali, A. Al., Khan, S. D., Naqvi, A., Al-blewi, F. F., Rezki, N. Aouad, M. R., and Hagar, M., Design, Synthesis, Molecular Modeling, Anticancer Studies, and Density Functional Theory Calculations of 4-(1,2,4-Triazol-3-ylsulfanylmethyl)-1,2,3-triazole Derivatives, *ACS Omega*, 6 (2021) 301–316.
97. Khan, I., Ali, S., Hameed, S. N. H. Rama, M. T. Hussain, A. Wadood, R. Uddin, Z. Ul-Haq, A. Khan, S. Ali, M. I. Choudhary, 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 (2010) 5200-5207.
98. Karaali, N. , Synthesis of Some New Benzimidazole Derivatives Containing Chlorine and Investigation of Their Antioxidant and Anti-urease Activities, *JOTCSA.* , 5, 2 (2018) 971-980.
99. Bekircan, O., Mentese, E. Ülker, S., and 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, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* , 347 (2014) 387–397.

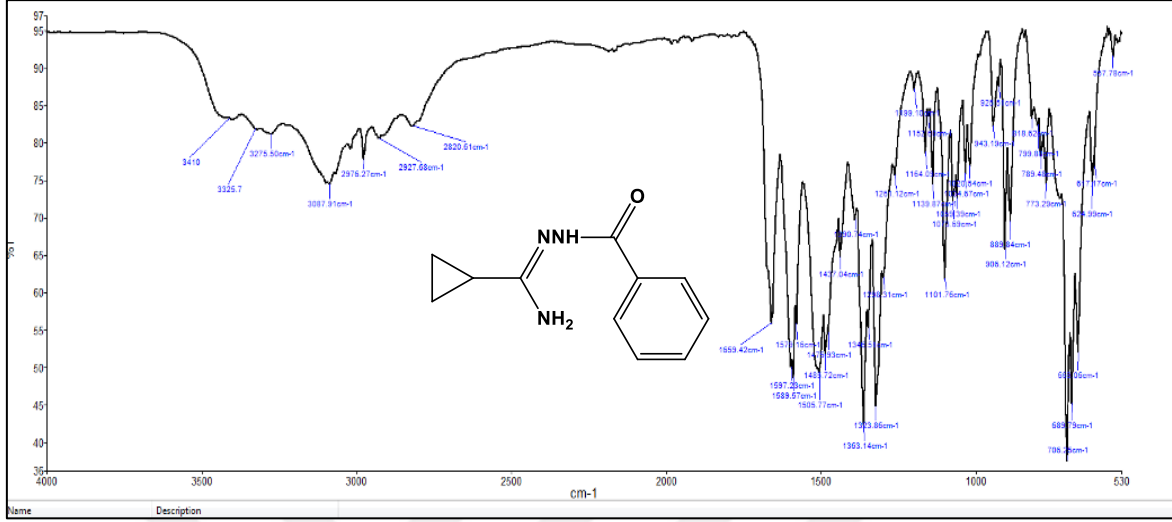
100. Menteşe, E., Bekircan, O., Islamoglu, F., Beris, F. S., ‘‘Microwave Assisted Synthesis of Some Novel 2-(3-Chlorobenzyl)-1H-Benzimidazole Derivatives and Determination of Their Antimicrobial Activity and pKa Values’’, *Revista de Chimie*, 66 (2015) 25-31.
101. Demirbas N. Karaoglu S. Demirbas A. 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 (2004) 793-804.
102. Demirbas, A., Sahin, D., Demirbas, N., 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 (2009)2896–2803.
103. Zha, G.-F., Qin, H.-L., Youssif, B.G., Amjad, M.W., Raja, M. A.G., Abdelazeem, A.H., Bukhari, S.N.A., Discovery of potential anticancer multi-targeted ligustrazine based cyclohexanone and oxime analogs overcoming the cancer multidrug resistance, *Eur. J. Med. Chem.* 135 (2017) 34-48.
104. Chouhan, R., Baipai, A.K., Real time in vitro studies of doxorubicin release from PHEMA nanoparticles, *Journal of Nanobiotechnology* 7 (2009) 5.
105. Aghcheli, A., Toolabi, M., Ayati, A., Moghimi, S., Firoozpour, L., Design synthesis, and biological evaluation of as anticancer agents, *Med. Chem. Res.* (2020) 4-11.
106. Schrank, Z., Chhabra, G., Lin, L., Iderzorig, T., Osude, C., Khan, N., Kuckovic, A., Id, S.S., Miller, R.J., Puri, N., Current Molecular-Targeted Therapies in NSCLC and Their Mechanism of Resistance, *Cancers (Basel)*. 10 (2018) 224-241.
107. Wu, H., Chang, D., Huang, C., Targeted Therapy for Cancer, *J. Cancer Mol.* 2 (2006) 57- 66.
108. Das, D., Hong, J., Recent advancements of 4-aminoquinazoline derivatives as kinase inhibitors and their applications in medicinal chemistry, *Eur. J. Med. Chem.* 170 (2019) 55-72.
109. Kyriakopoulou, K., Kefali, E., Piperigkou, Z., Karamanos, N.K., Advances in targeting epidermal growth factor receptor signaling pathway in mammary cancer, *Cell. Signal.* 51 (2018) 99-109.
110. Guan, H., Yongli Du, Ning1, Y., & Cao, X., A brief perspective of drug resistance toward EGFR inhibitors: the crystal structures of EGFRs and their variants Future, *Future Med. Chem.* 31 (2017) 48-49.

111. Bhatia, P., Sharma, V., Alam, O., Manaihiya, A., Alam, P., Alam, T., Imran, M., European Journal of Medicinal Chemistry Novel quinazoline-based EGFR kinase inhibitors :A review focussing on SAR and molecular docking studies (2015-2019), Eur. J. Med. Chem. 204 (2020) 112640.
112. Wu, K., Chen, G.S., Liu, J., Hsieh, C., Chern, J., Wu, K., Chen, G.S., Liu, J., Hsieh, C., Chern, J., Acrylamide Functional Group Incorporation Improves Drug-Like Properties : An Example with EGFR Inhibitors, ACS Med. Chem. Lett. 10 (2019) 22-26.
113. Agustoni, F., Suda, K., Yu, H., Ren, S., Christopher, J., Ellison, K., Jr, C.C., Rozeboom, L., Brovsky, K., Hirsch, F.R., EGFR-directed monoclonal antibodies in combination with chemotherapy for treatment of non-small-cell lung cancer : an updated review of clinical trials and new perspectives in biomarkers analysis, Cancer Treat. Rev. 72 (2019) 15-27.
114. Mountzios, G., Making progress in epidermal growth factor receptor (EGFR) - mutant non-small cell lung cancer by surpassing resistance : third- generation EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs), Ann. Transl. Med. 6 (2018) 1-6.
115. Ciardiello, F., Internistica, D.M., Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in cancer therapy, Clin. Exp. Immunol. 158 (2009) 1-9.
116. Ayati, A., Moghimi, S., Salarinejad, S., Safavi, M., Pouramiri, B., A review on progression of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors as an efficient approach in cancer targeted therapy, Bioorg. Chem. 99 (2020) 103811.
117. Guardiola, S. , Varese, M., Sanchez-Navarro, M., et al. A third shot at EGFR: new opportunities in cancer therapy. Trends Pharmacol. Sci. 40 (2019) 941–955.
118. Wu, S.G., and Shih, J.Y. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer. Mol. Cancer 17 (2018) 38.
119. Malapelle, U. , Ricciuti, B. , Baglivo, S. , et al., Osimertinib. Recent Results Cancer Res. 211 (2018) 257–276.
120. Soria, J.C. , Ohe, Y., Vansteenkiste, J., et al. Osimertinib in untreated EGFR, mutated advanced non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med. 378 (2018) 113–125.
121. Ramalingam, S.S. , Vansteenkiste, J. , Planchard, D. , et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. N. Engl. J. Med. 382 (2020) 41–50.
122. Cho, J.H., Lim, S.H., An, H.J., et al. Osimertinib for patients with non-small-cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: a multicenter, open-label, phase II trial (KCSG-LU15-09). J. Clin. Oncol. 38 (2019) 488–495.

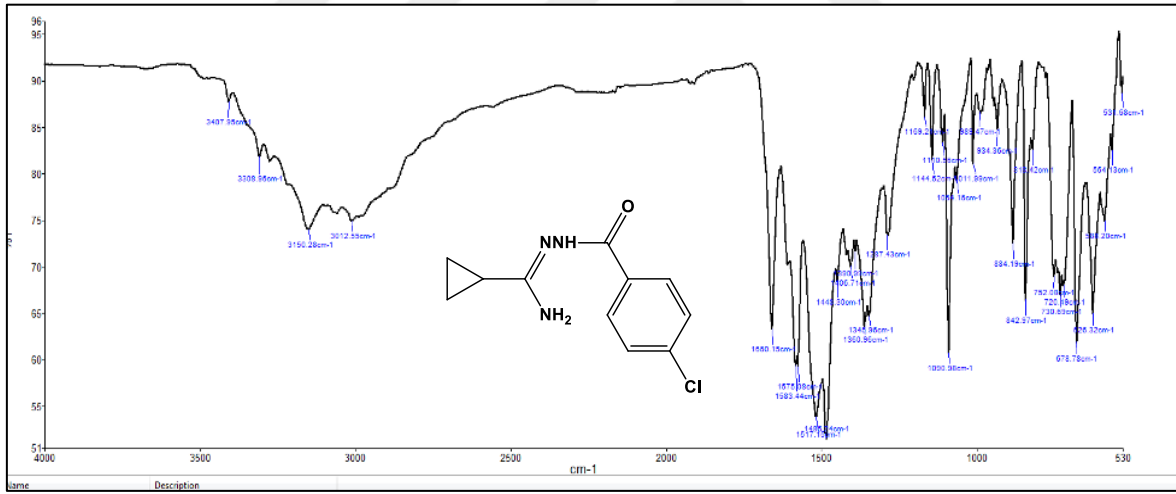
123. Wu, Y.-L. , Ahn, M.-J., Garassino, M.C., et al. CNS efficacy of osimertinib in patients with T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: data from a randomized phase III trial (AURA3). *J. Clin. Oncol.* 36 (2018) 2702–2709.
124. Yang, J.C.H. , Kim, S.-W., Kim, D.-W., et al. Osimertinib in patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer and leptomeningeal metastases: the BLOOM study. *J. Clin. Oncol.* 38 (2019) 538–547.
125. Wu, Y.L., Tsuboi, M., He, J. , et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated nonsmall-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 383 (2020) 1.
126. Yan, X.E. , Ayaz, P. , Zhu, S.J. , et al. Structural basis of AZD9291 selectivity for EGFR T790M. *J. Med. Chem.* 63 (2020) 8502–8511.
127. Wang, F. , and Adjei, A.A. Does the lung cancer field need another third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor? *J. Thorac. Oncol.* 15 (2020) 881–8.
128. Chen, L. Fu, W. , Zheng, L., et al. Recent progress of small-molecule epidermal growth factor receptor (EGFR) Inhibitors against C797S resistance in non-small-cell lung cancer. *J. Med. Chem.* 61 (2018) 4290–4300.
129. Meng, X., Zhang, H., Mezei, M., and Cui, M., Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery, *Curr Comput Aided Drug Des.* , June 1; 7, 2 (2011) 146–157.
130. Eren, D. , Yalçın, İ., The aim of implementation of the molecular mechanic and the molecular dynamic methods in rational drug design, *J. Fac. Pharm. Ankara*, 44, 2 (2020) 334-355.
131. Pinner, A. , *Die Imidoather und Ihre Derivate*, 1. Auflage, Oppenheim, (1892) Berlin.
132. *Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie*, 4. Auflage, Von Julius Springer, Berlin, 2 (1920) 245.
133. Kara, E., 3-Siklopropil-4-Amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5on bileşiğinin sentezi ve bazı reaksiyonlarının incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz teknik üniversitesi, Trabzon, 2000.
134. Kemp, W. , *Organik Spectroscopy*, First Edition, The Macmillan Press Ltd., (1975) London.
135. Yılmaz F. , and Menteşe, E. , Rapid Protocol for the Synthesis of N-[2-(alkyl/aryl)-4-phenyl-1H-imidazol-1-yl] benzamides via Microwave Technique, *Current Microwave Chemistry*, 1 (2014) No. 1.
136. Agisho, H. A. , Esatu, H. , Hairat, S. , Zaki, M., TBHP/TBAI-Mediated simple and efficient synthesis of 3,5-disubstituted and 1,3,5-trisubstituted 1H-1,2,4-triazoles via oxidative decarbonylation of aromatic aldehydes and testing for antibacterial activities, *tetrahedron letters*, 61 (2020) 151989.

137. Babu, S. , Biswajit, K. , Jafar, A. A. , I2 mediated one-pot synthesis of 1,2,4-triazoles from amides and imidates, *Tetrahedron Letters*, 57 (2016) 2227-2230.
138. Jianhu, X. , Xue, H. , Mingzhong, C. , Heterogeneous Copper(I)-Catalyzed Cascade Addition–Oxidative Cyclization of Nitriles with 2-Aminopyridines or Amidines: Efficient and Practical Synthesis of 1,2,4-Triazoles, 51 (2019) 2014-2022.
139. Ingo, K. , Thierry, B. , Christoph, H. , . Andreas, S, Preparation of 3-phenyl-1H-1,2,4-triazoles for the treatment of breathing disorders, German, (2006) DE 102005007654.
140. Barbuceanu, S. F., Saramet, G., Almajan, G. L., Draghici, C., Barbuceanu, F., Bancescu, G., New heterocyclic compounds from 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole class bearing diphenylsulfone moieties. Synthesis, characterization and antimicrobial activity evaluation, *Eur. J. Med. Chem.*, 49 (2012) 417 – 423.
141. Demirci, S., Mermer, A., Ak, G., Aksakal, F., Çolak, N., Demirbaş, A., Ayaz F.A., ve Demirbaş, N., Conventional and microwave-assisted total synthesis, antioxidant capacity, biological activity, and molecular docking studies of new hybrid compounds, *Heterocyclic Chem.* , 3, 54 (2017) 1785-1805.

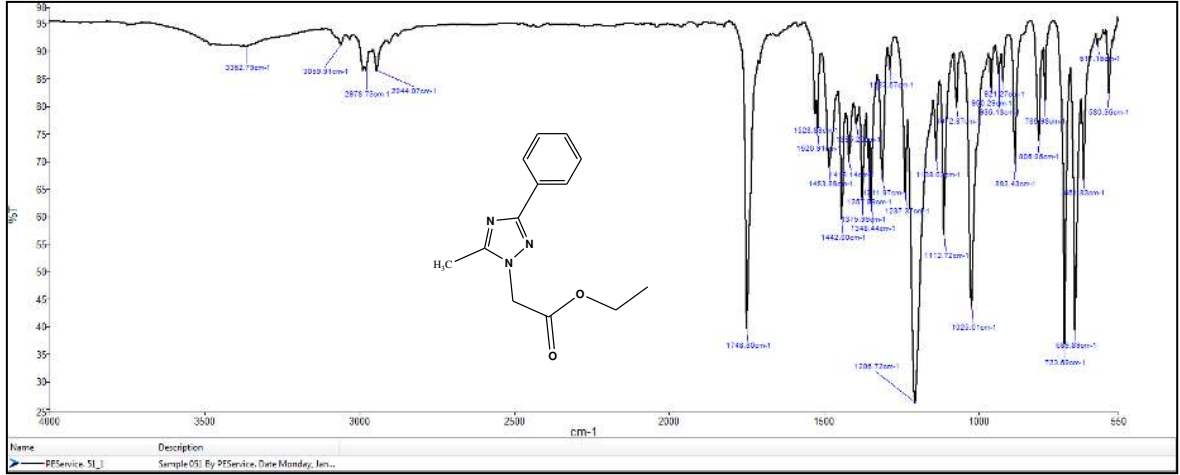
7. EKLER



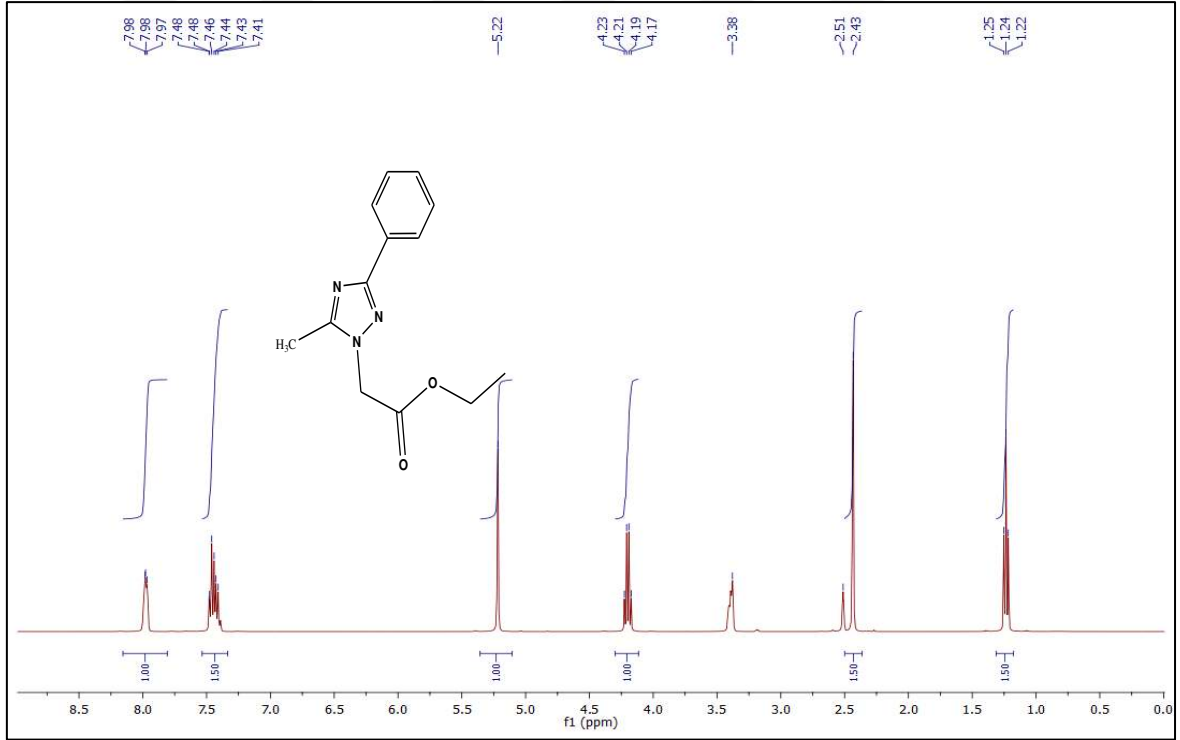
Ek Şekil 1. 132 bileşiğinin FT-IR spektrumu



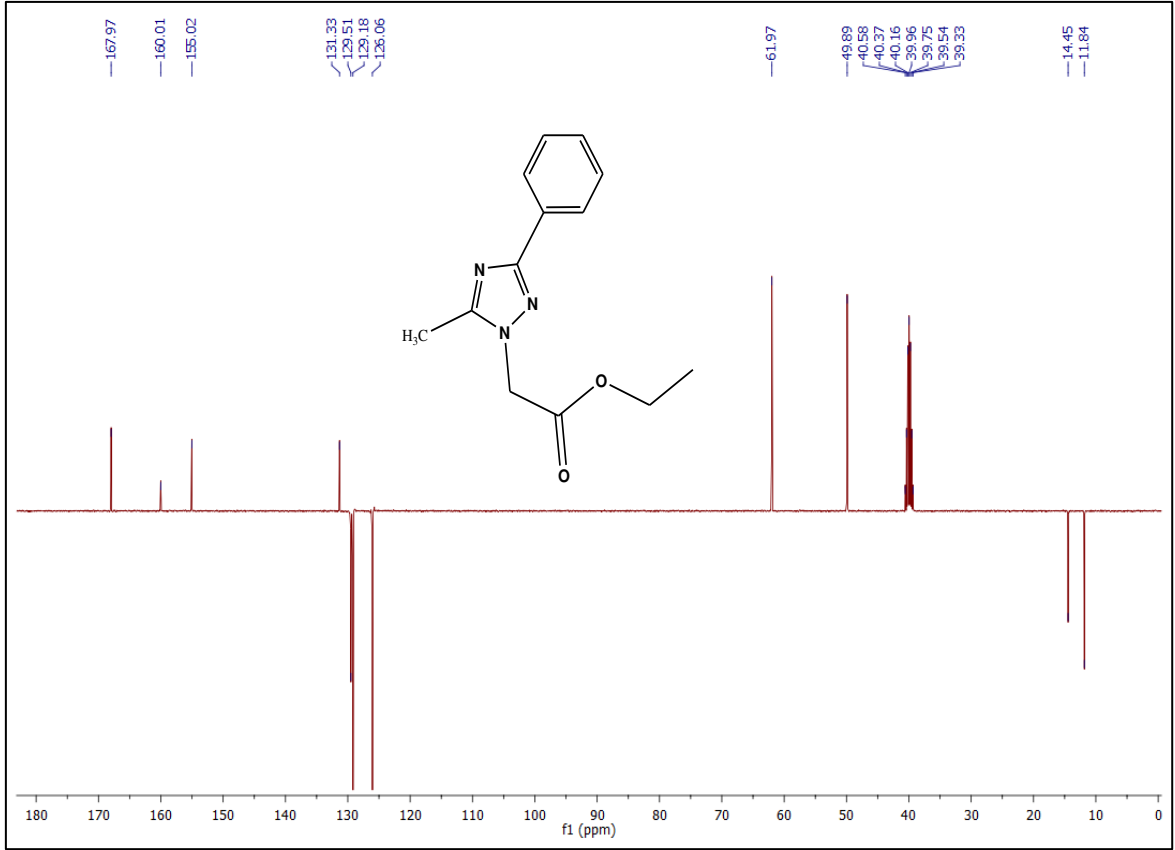
Ek Şekil 2. 133 bileşiğinin FT-IR spektrumu



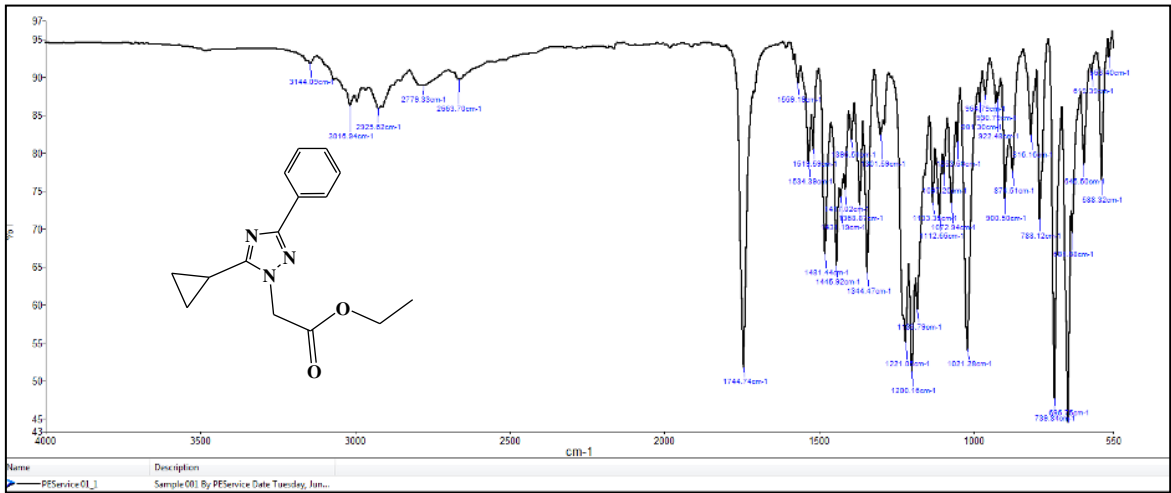
Ek Şekil 3. 137 bileşiğinin FT-IR spektrumu



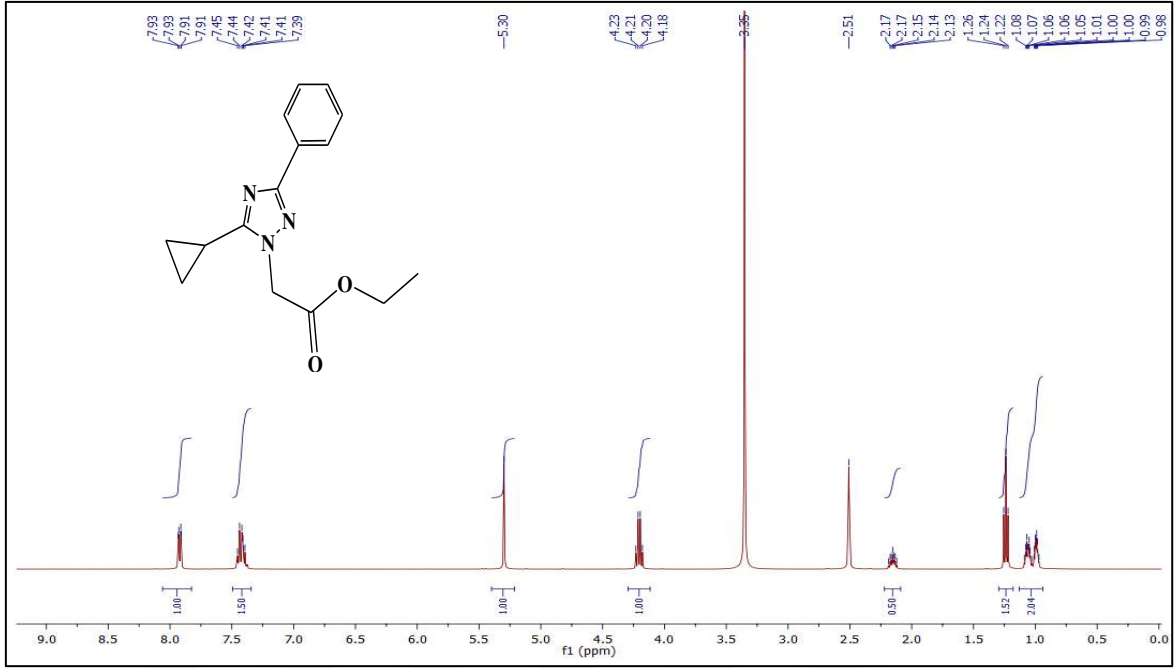
Ek Şekil 4. 137 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



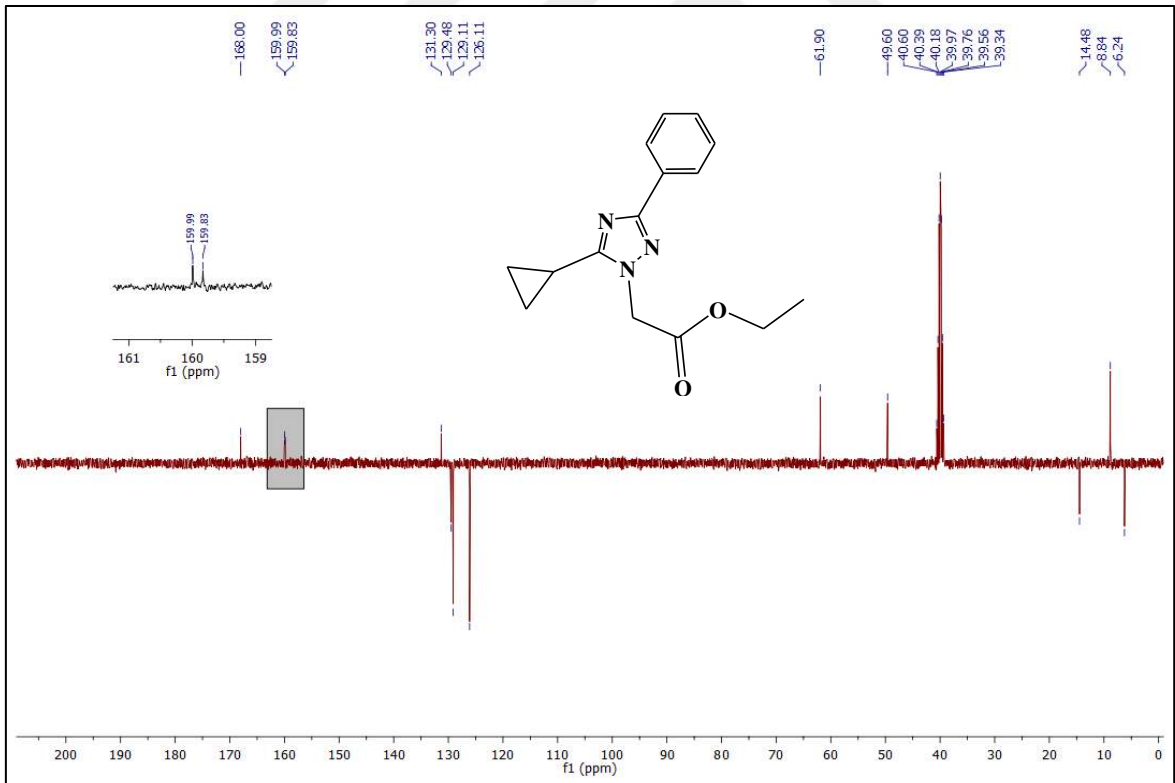
Ek Şekil 5. 137 bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



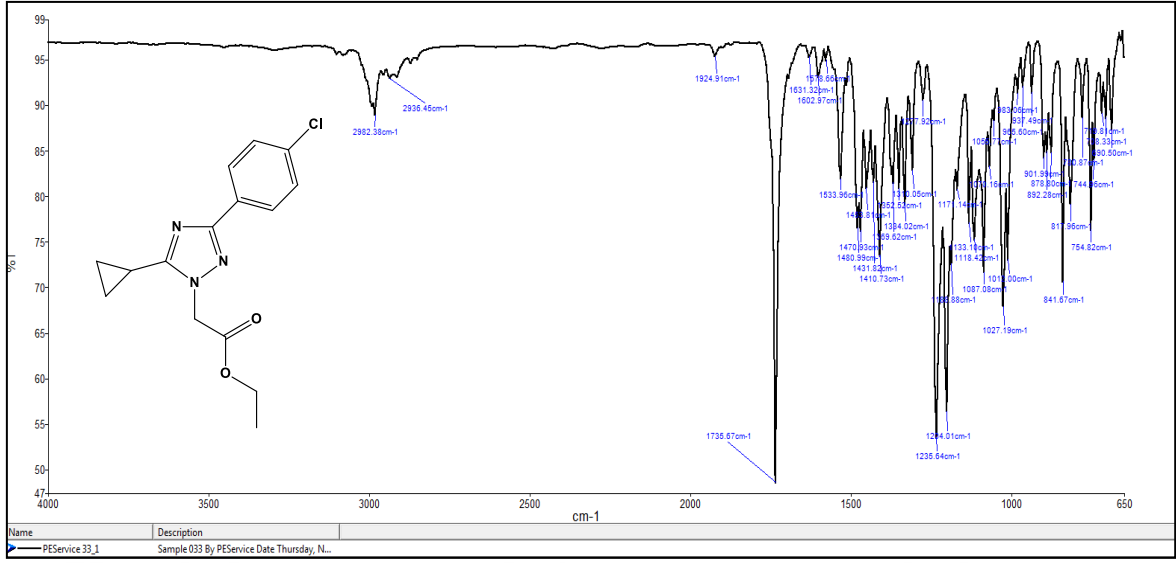
Ek Şekil 6. 138 bileşiğinin FT-IR spektrumu



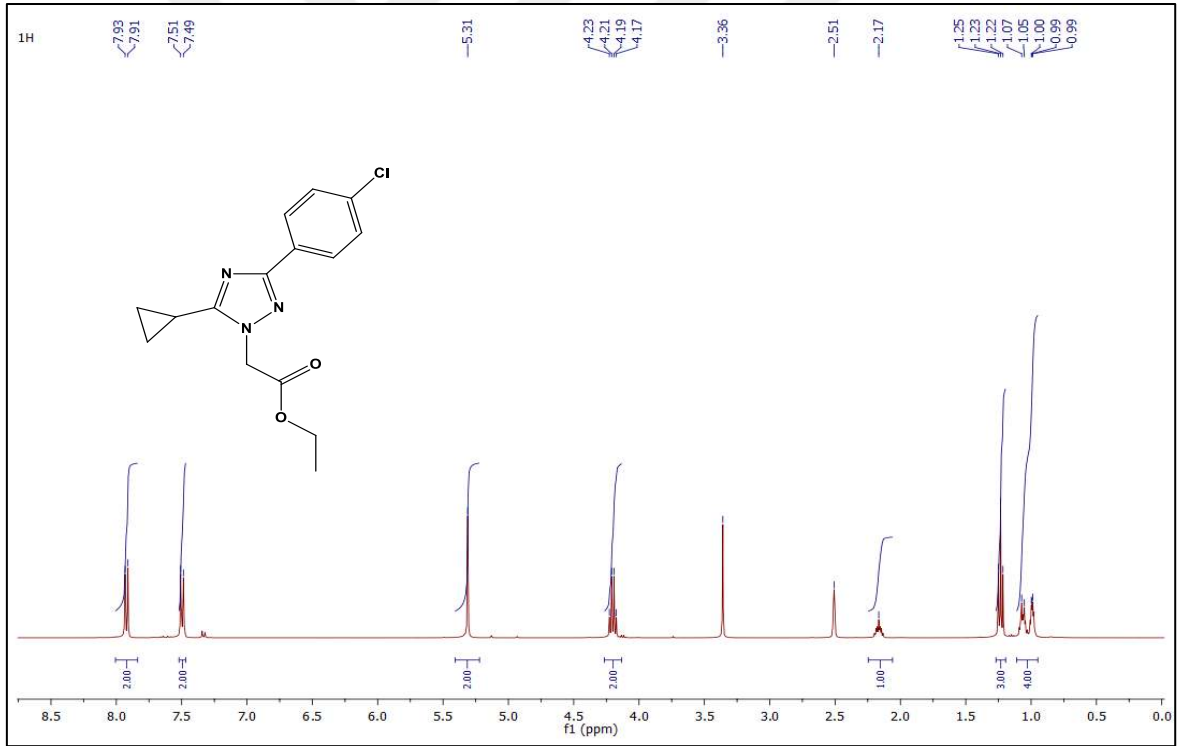
Ek Şekil 7. 138 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



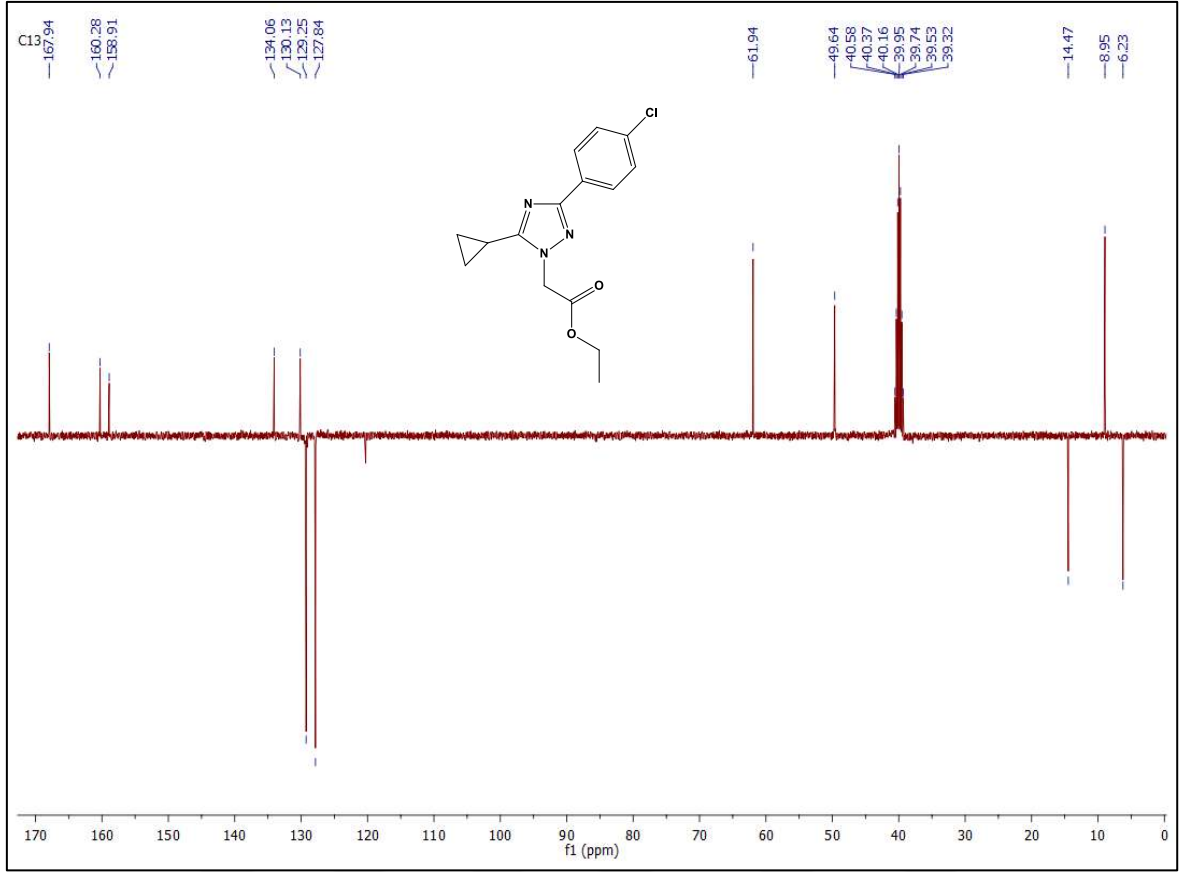
Ek Şekil 8. 138 bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



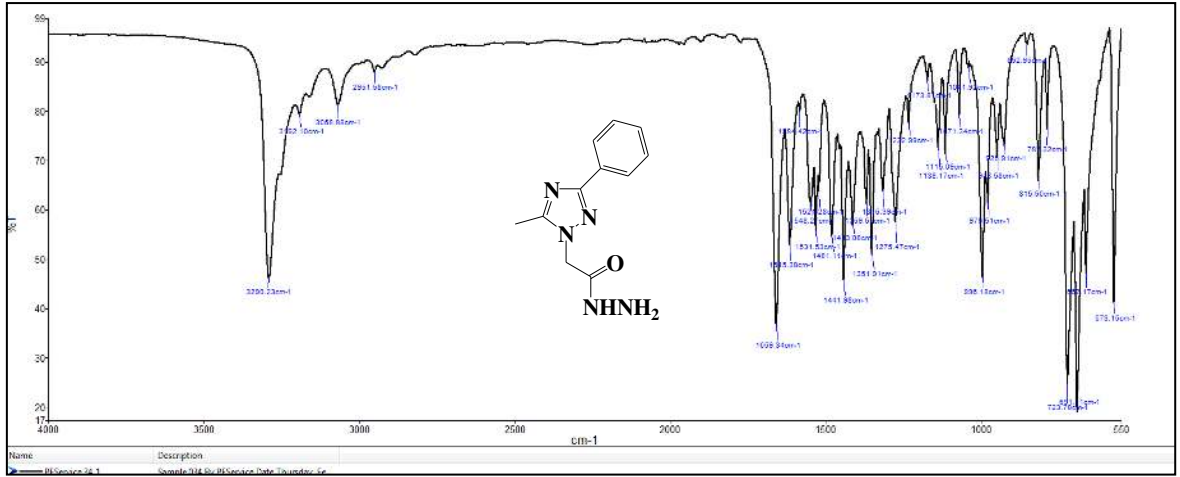
Ek Şekil 9. 139 bileşiğinin F-TIR spektrumu



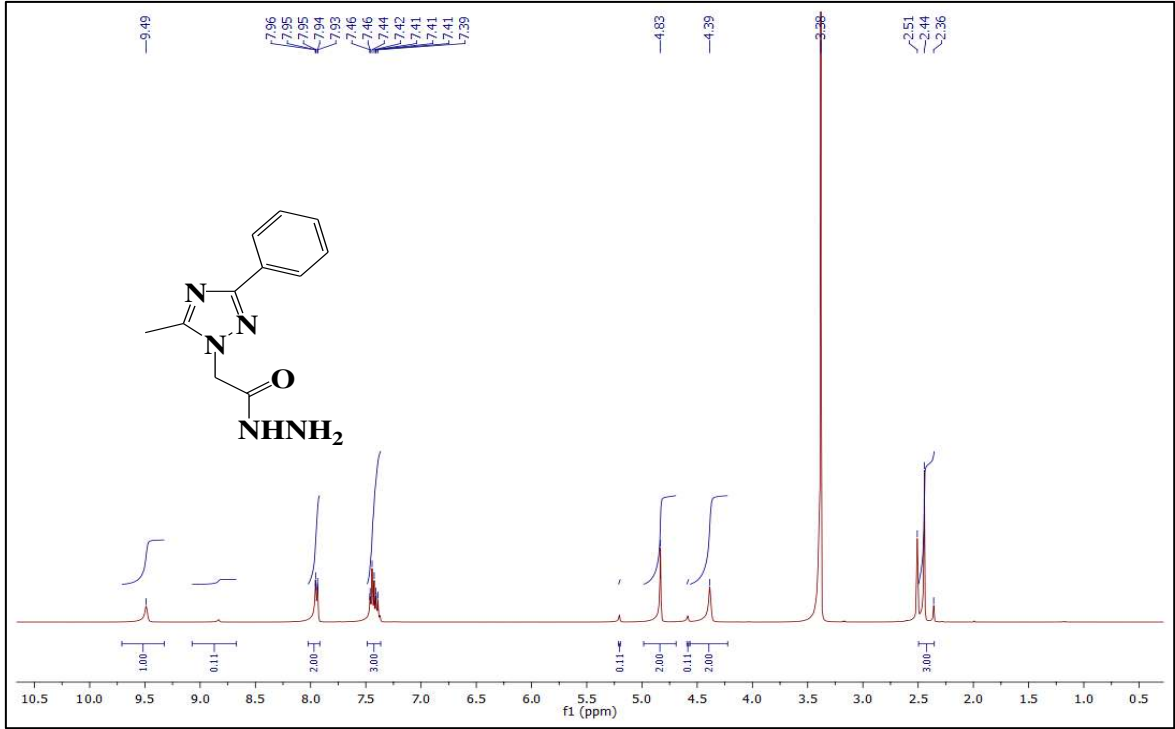
Ek Şekil 10. 139 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



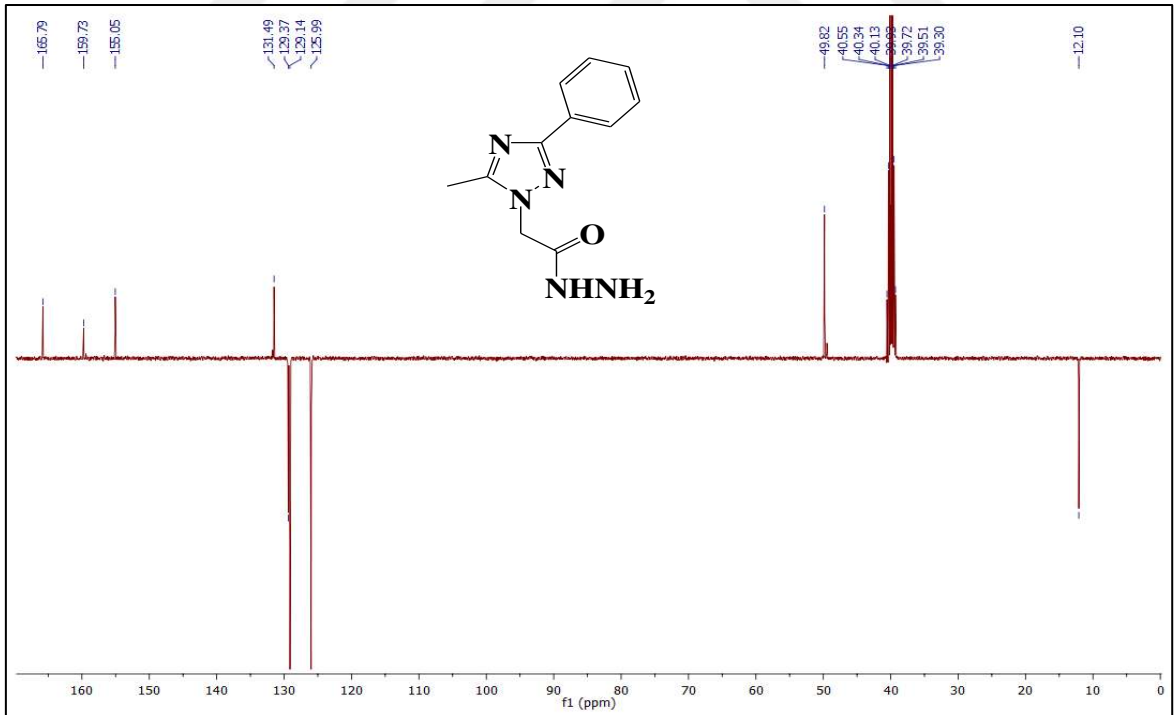
Ek Şekil 11. 139 bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



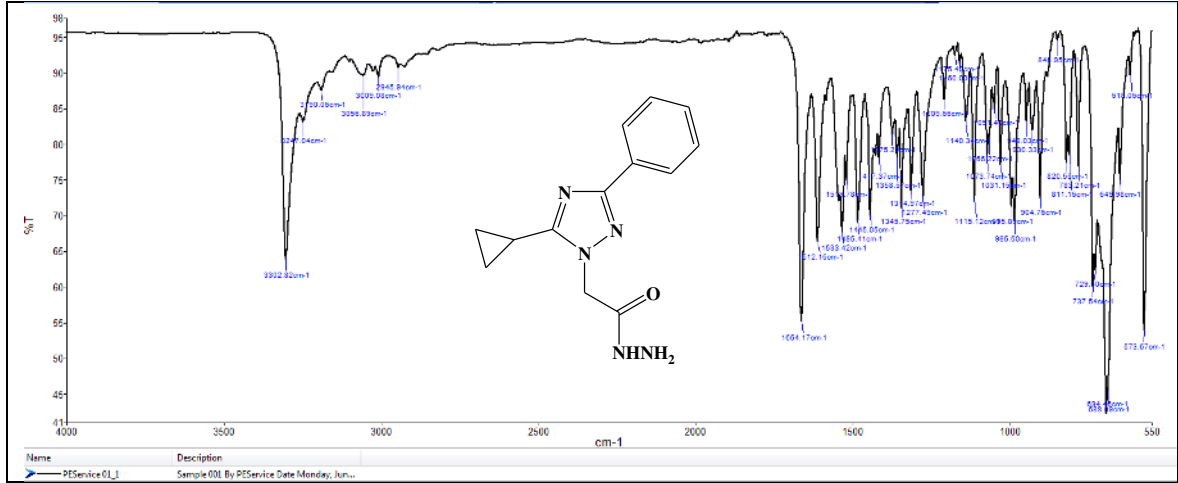
Ek Şekil 12. 140 bileşiğinin FT-IR spektrumu



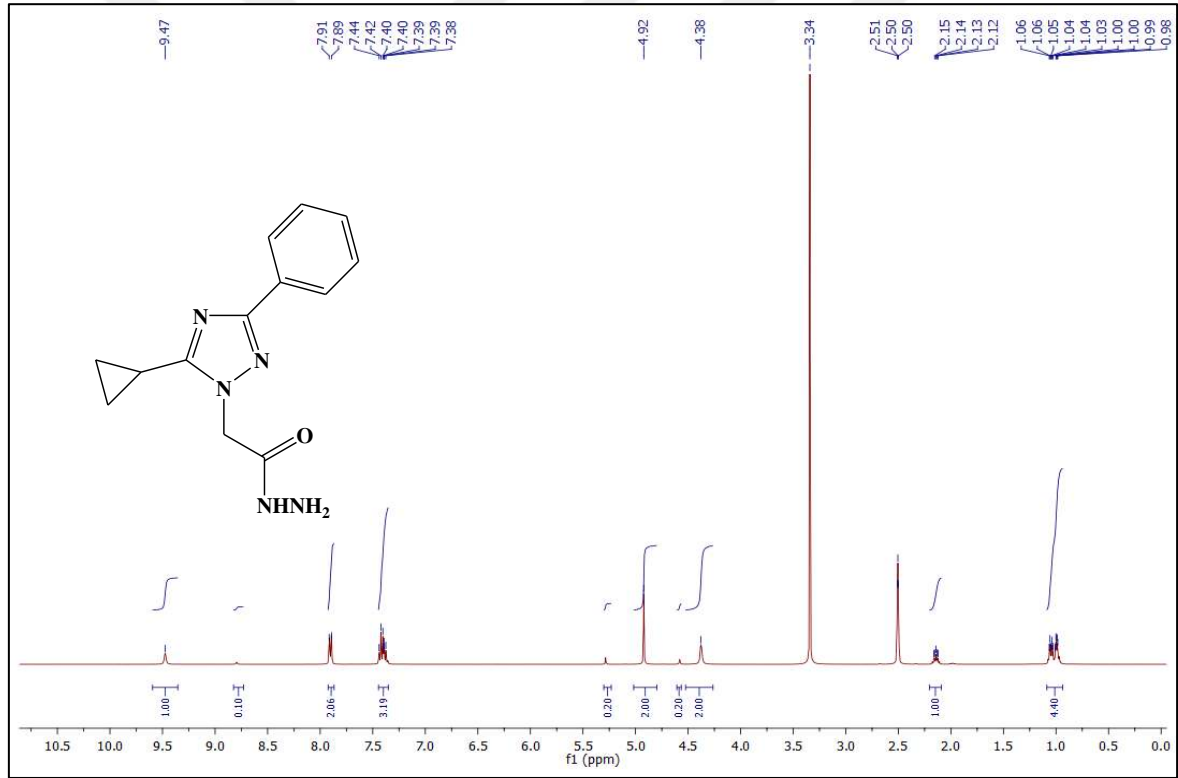
Ek Şekil 13. 140 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



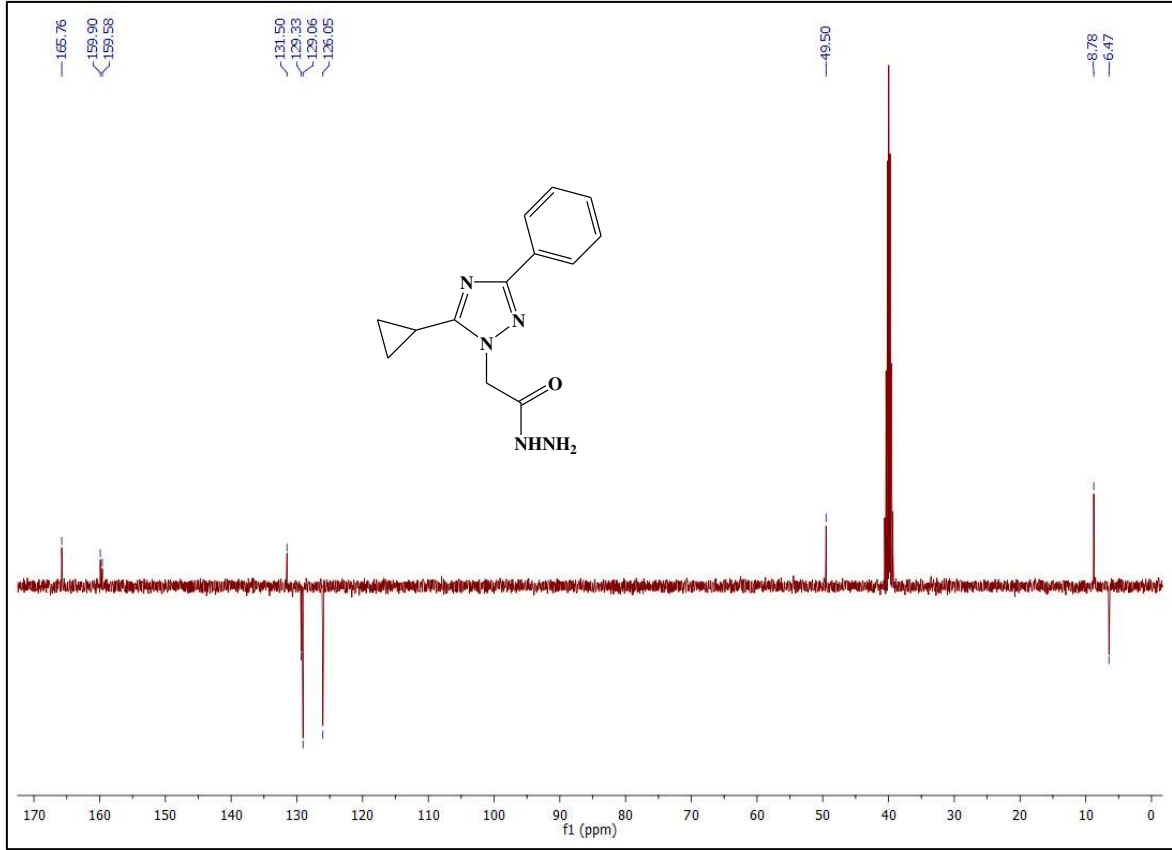
Ek Şekil 14. 140 bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



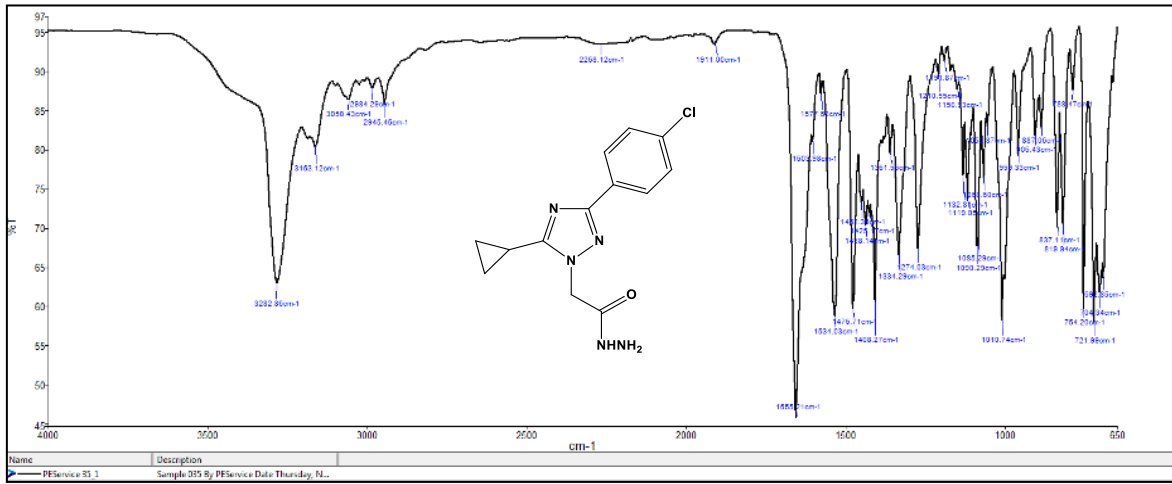
Ek Şekil 15. 141 bileşiğinin FT-IR spektrumu



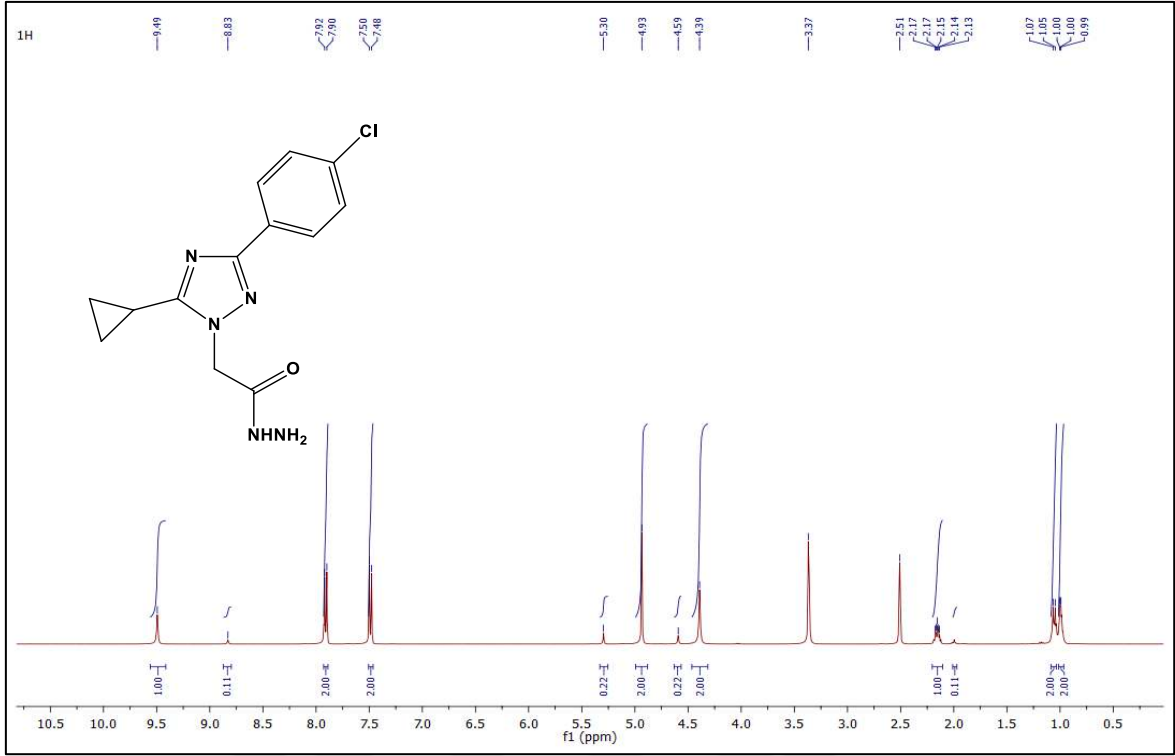
Ek Şekil 16. 141 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



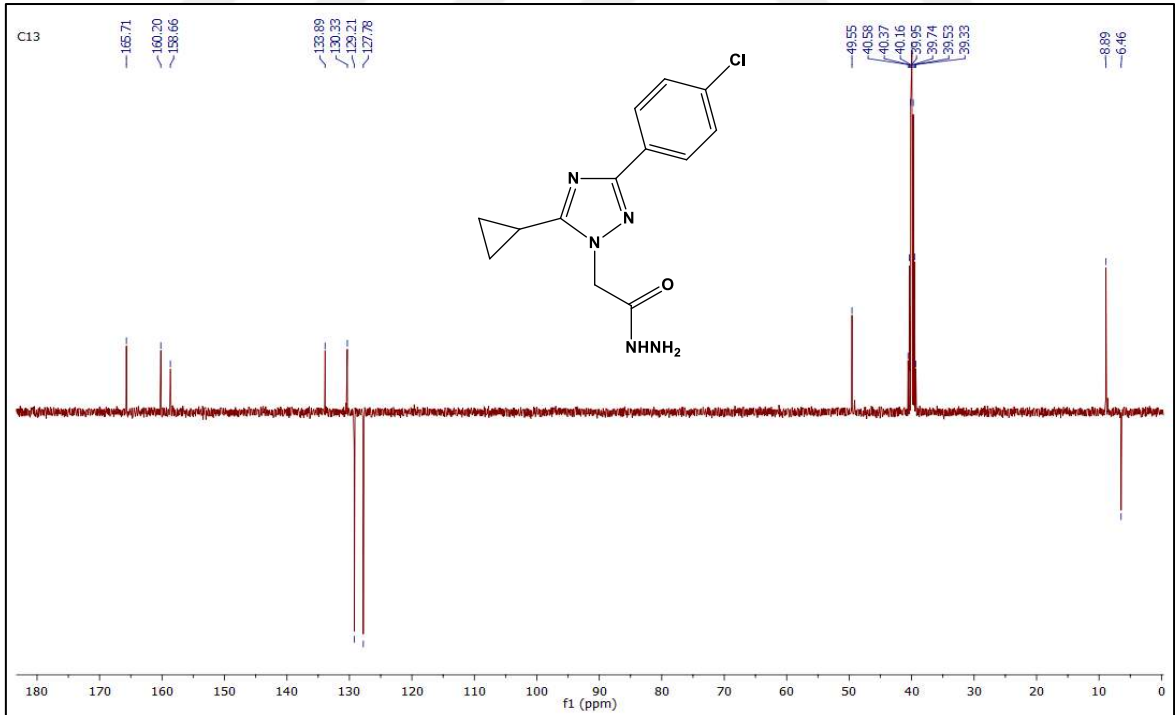
Ek Şekil 17. 141 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



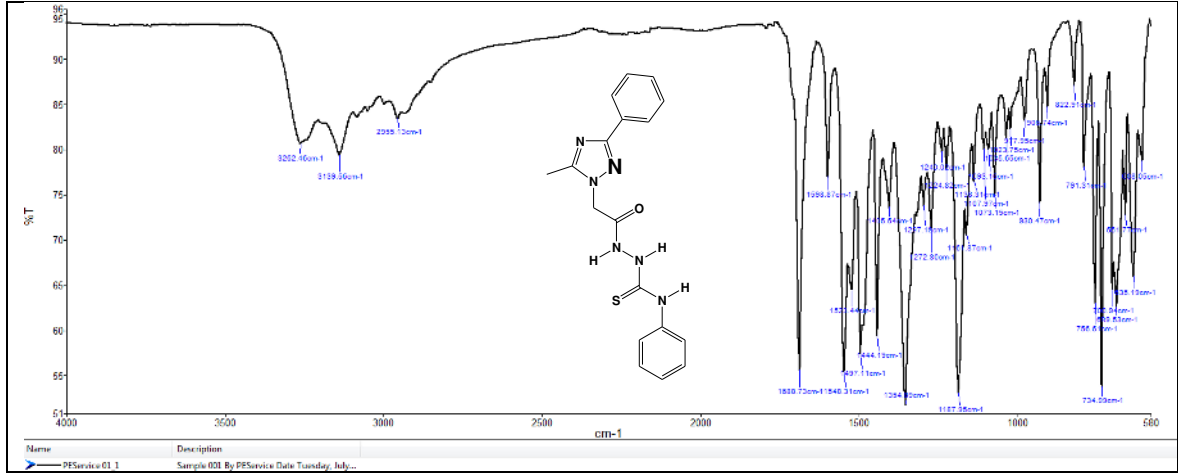
Ek Şekil 18. 142 bileşiğinin F-TIR spektrumu



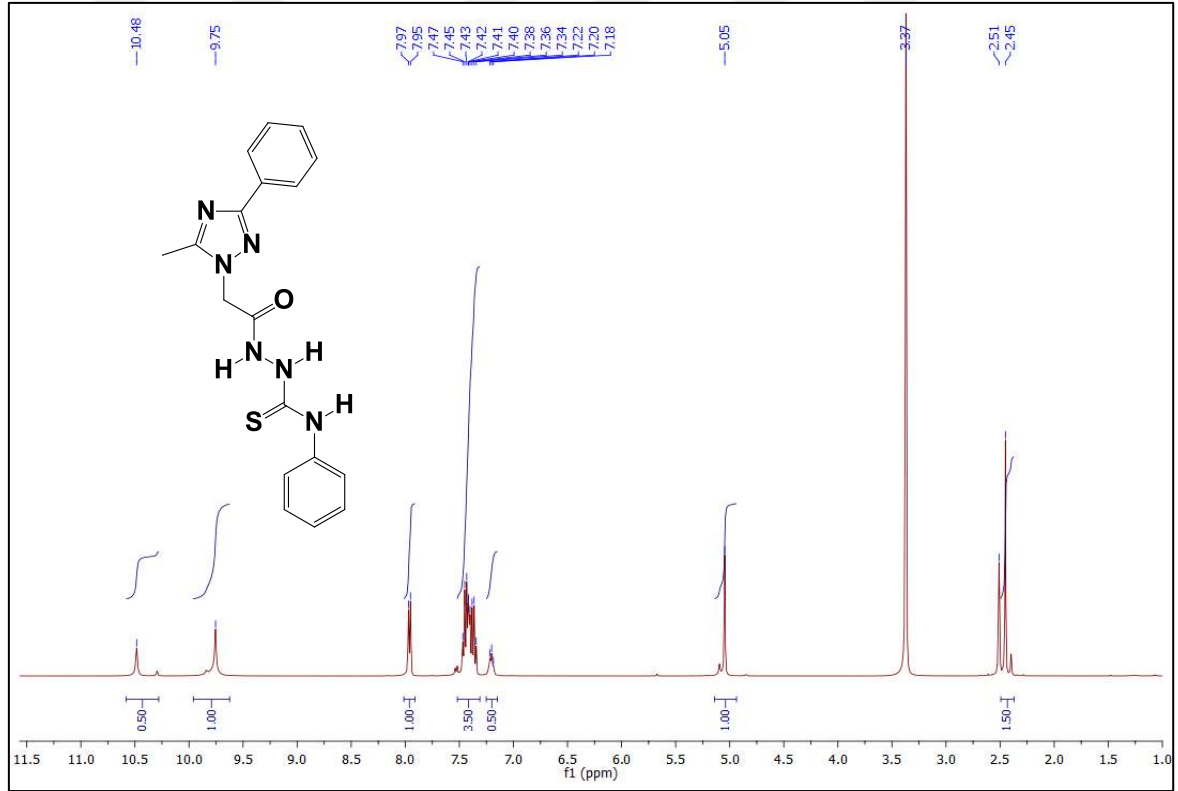
Ek Şekil 19. 142 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



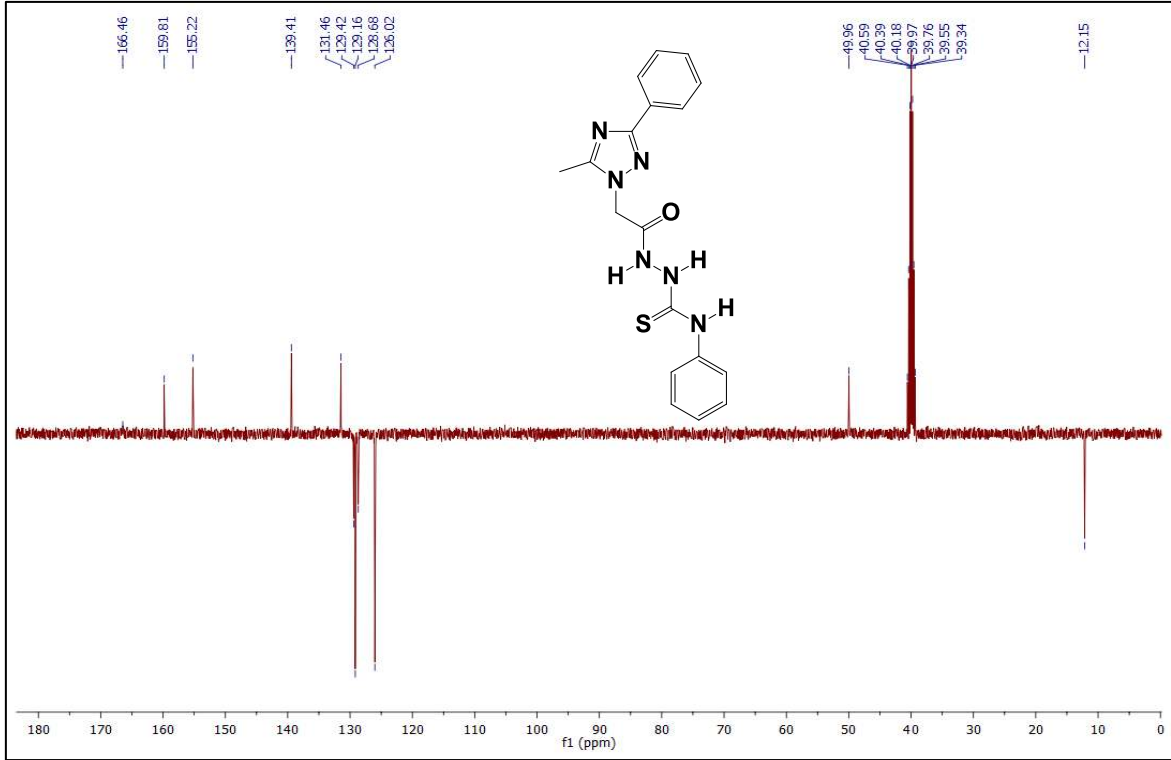
Ek Şekil 20. 142 bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



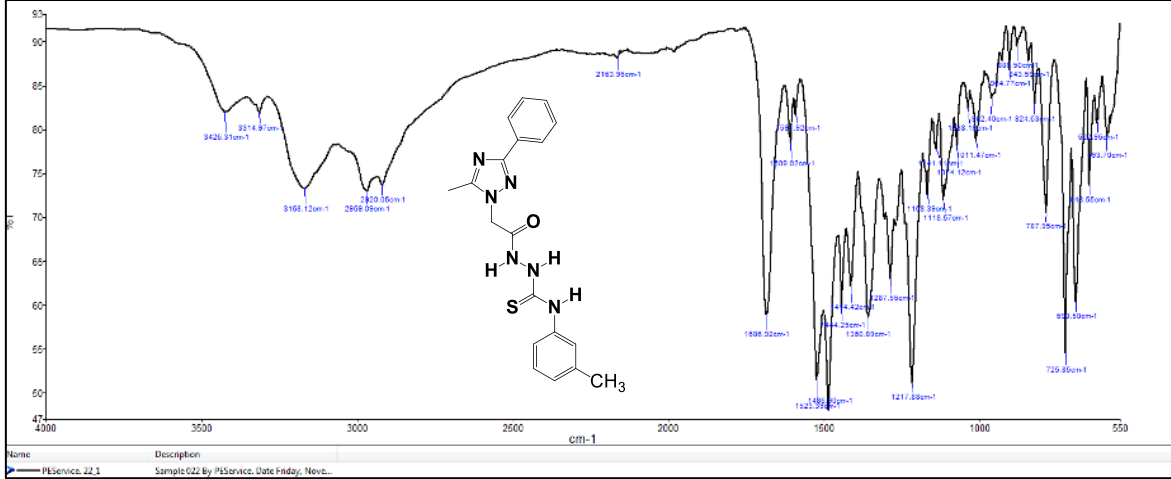
Ek Şekil 21. 143 bileşiğinin FT-IR spektrumu



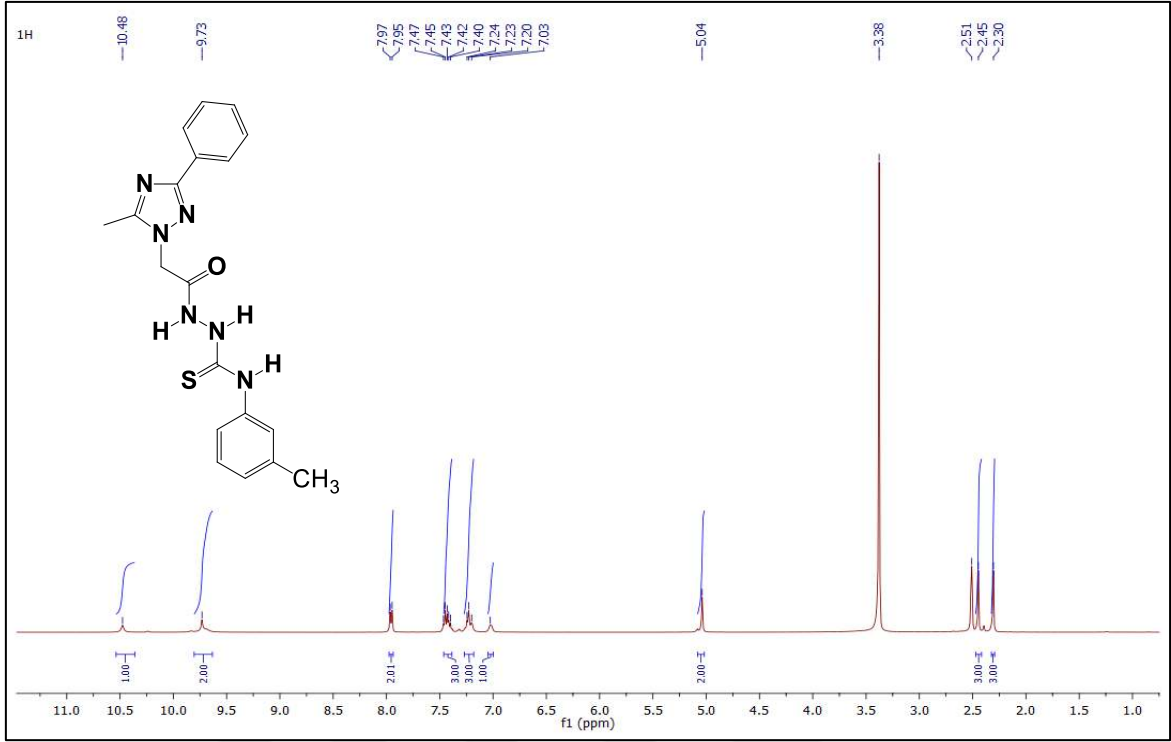
Ek Şekil 22. 143 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



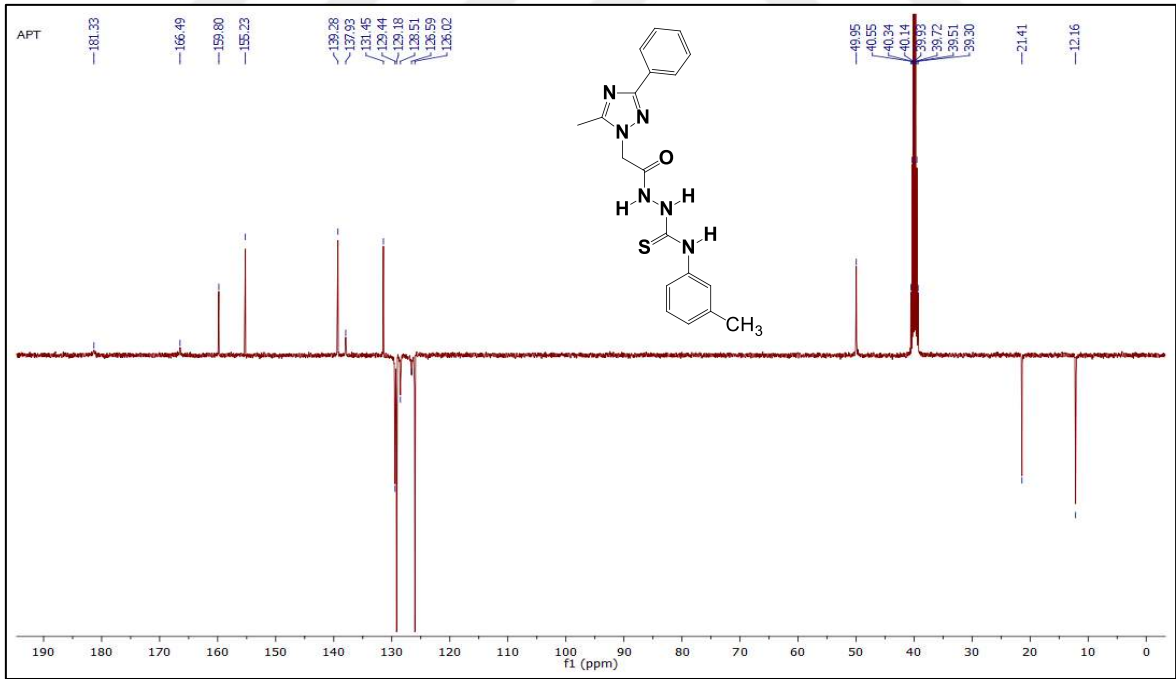
Ek Şekil 23. 143 bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



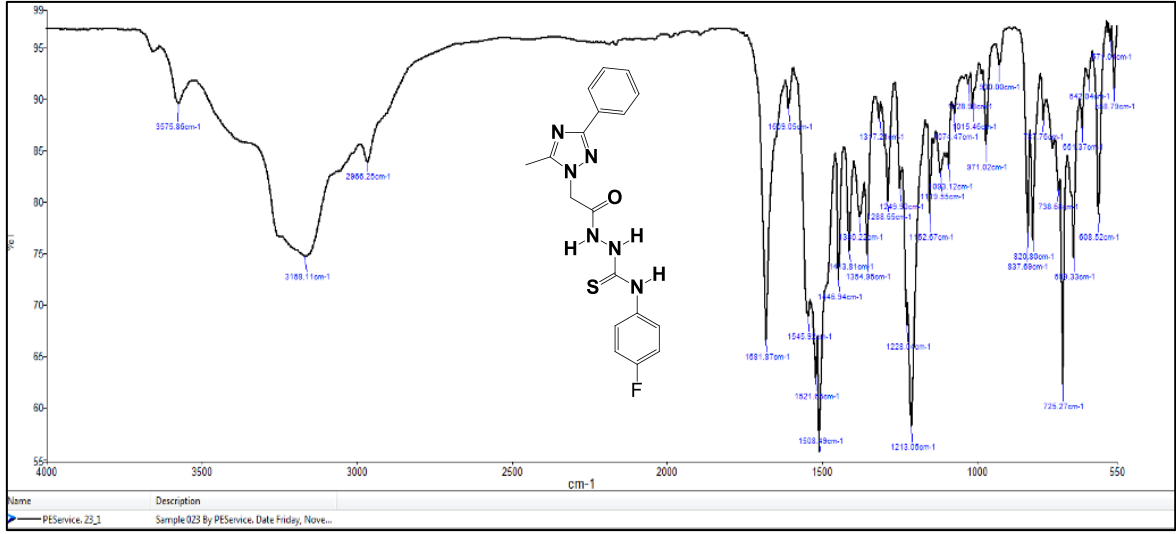
Ek Şekil 24. 144 bileşiğinin FT-IR spektrumu



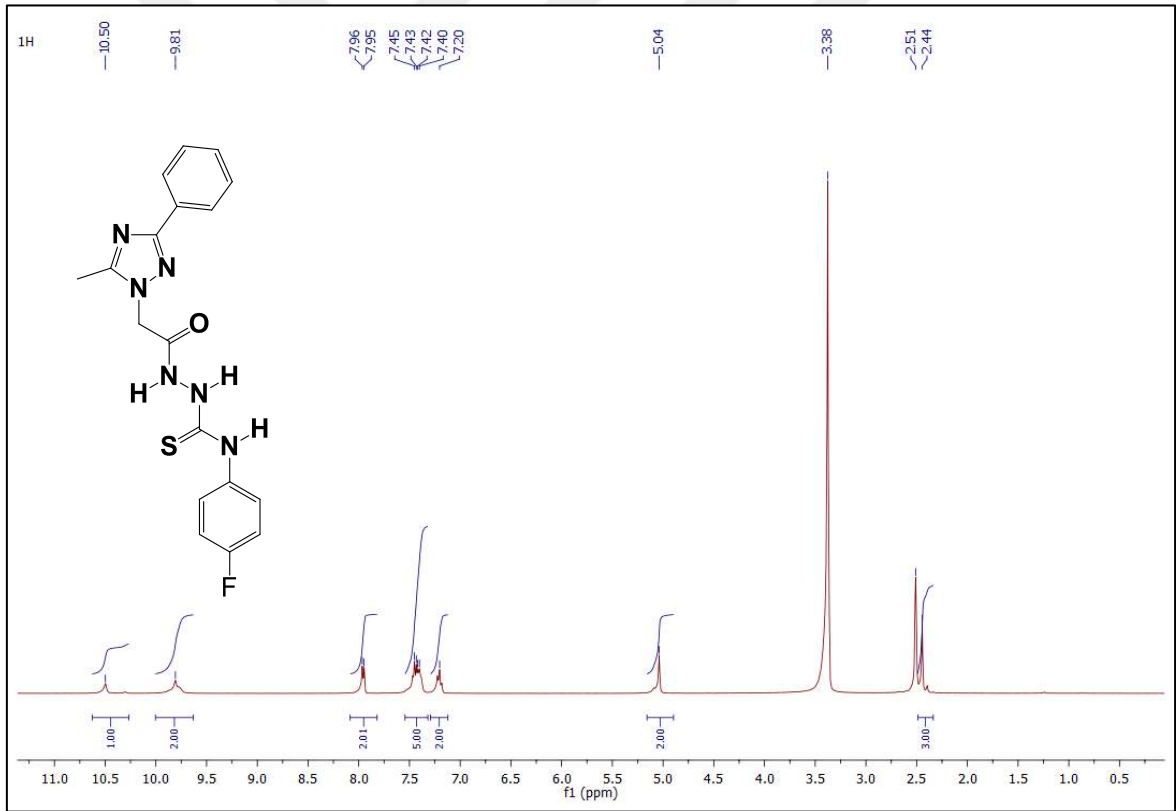
Ek Şekil 25. 144 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



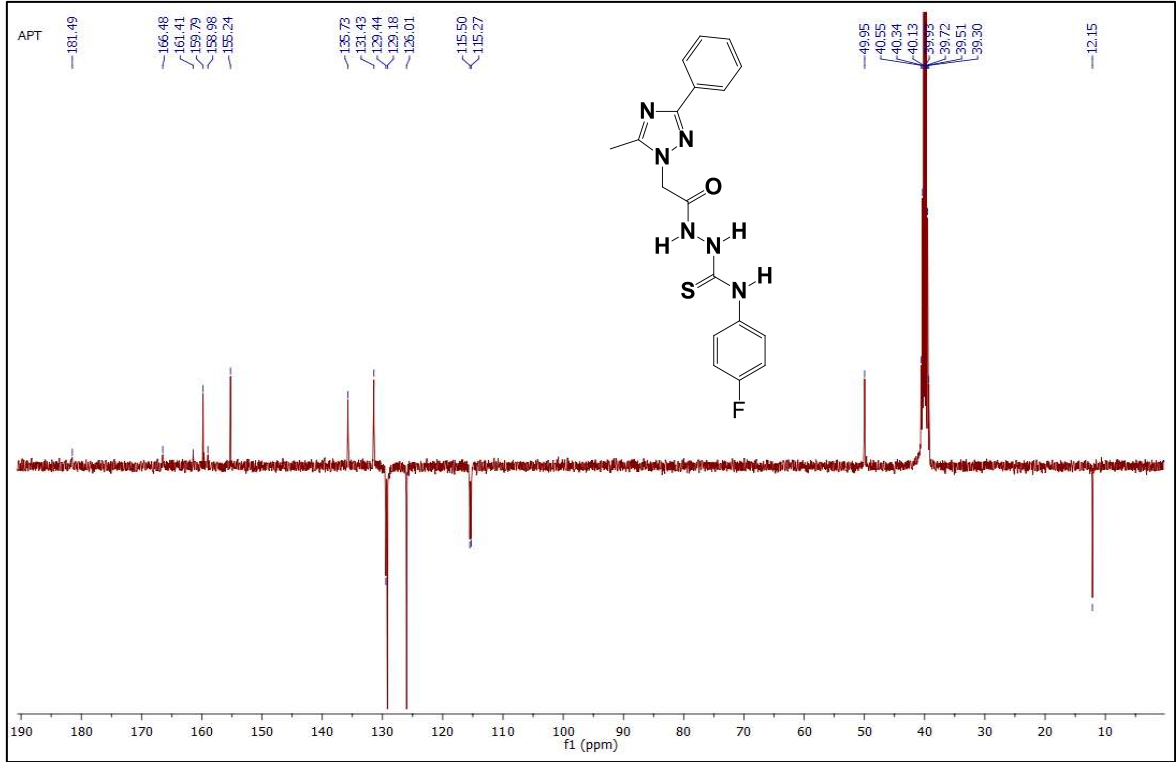
Ek Şekil 26. 144 bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



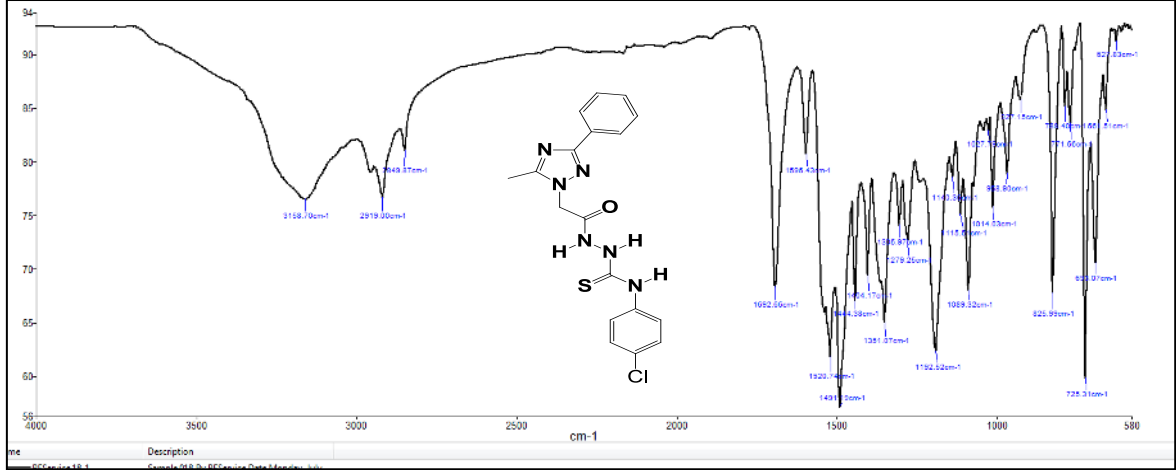
Ek Şekil 27. 145 bileşiğinin FT-IR spektrumu



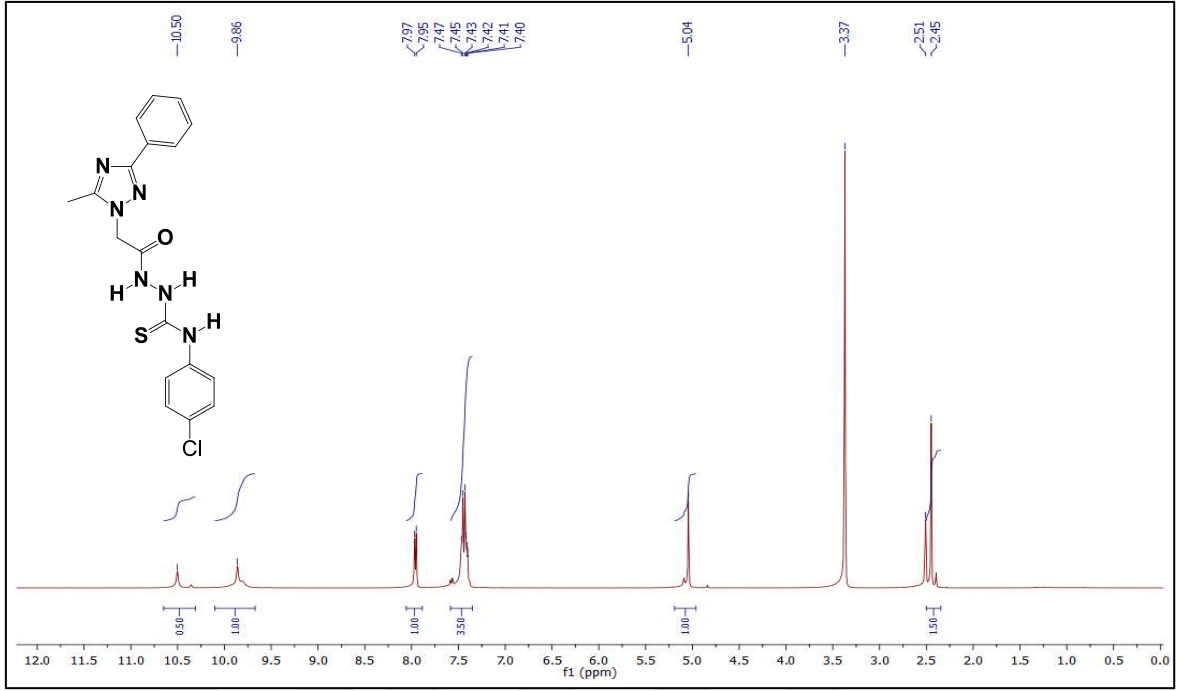
Ek Şekil 28. 145 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



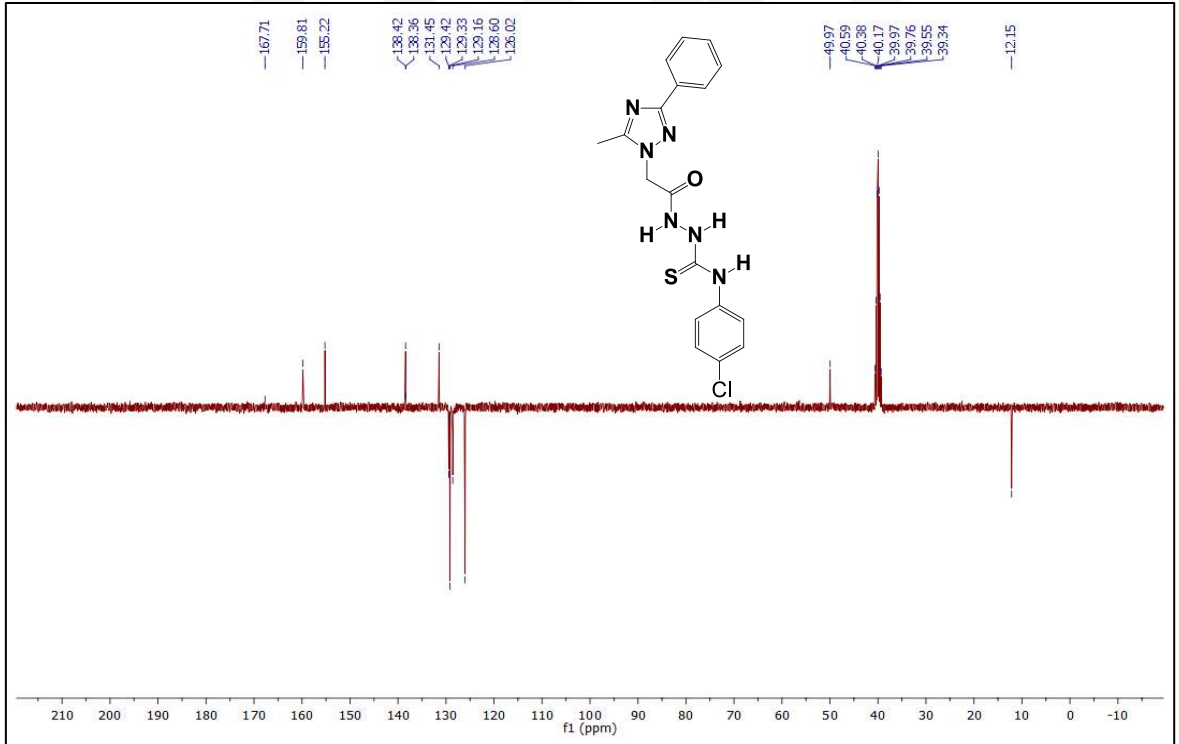
Ek Şekil 29. 145 bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



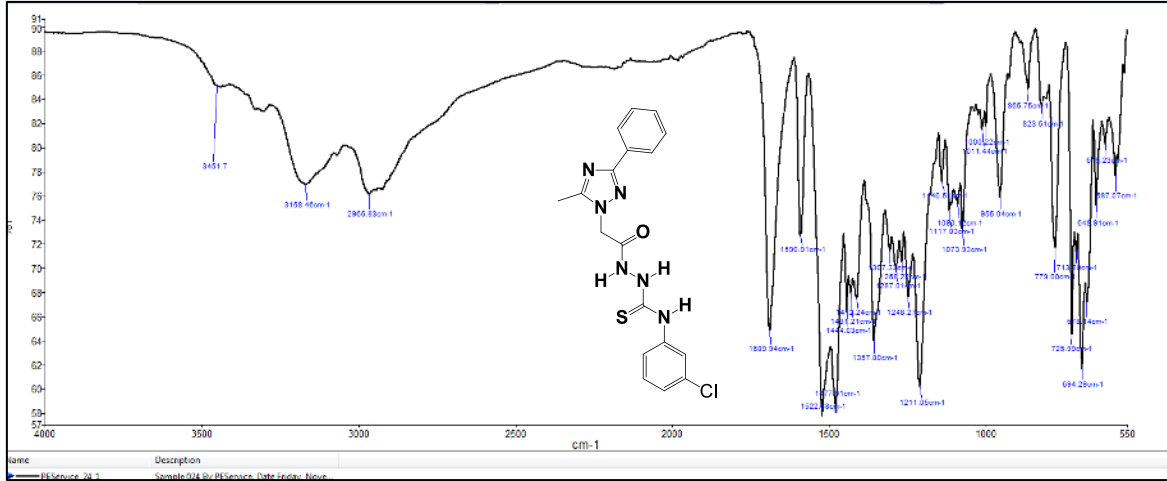
Ek Şekil 30. 146 bileşiğinin FT-IR spektrumu



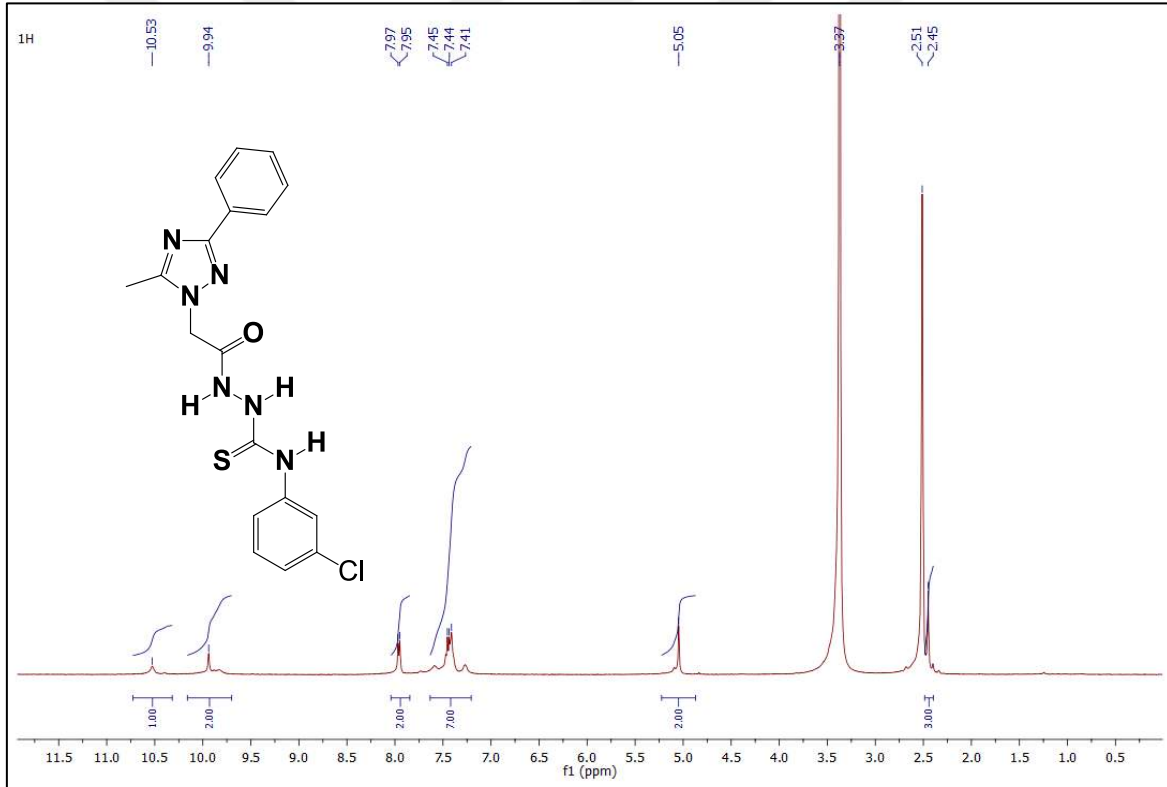
Ek Şekil 31. 146 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



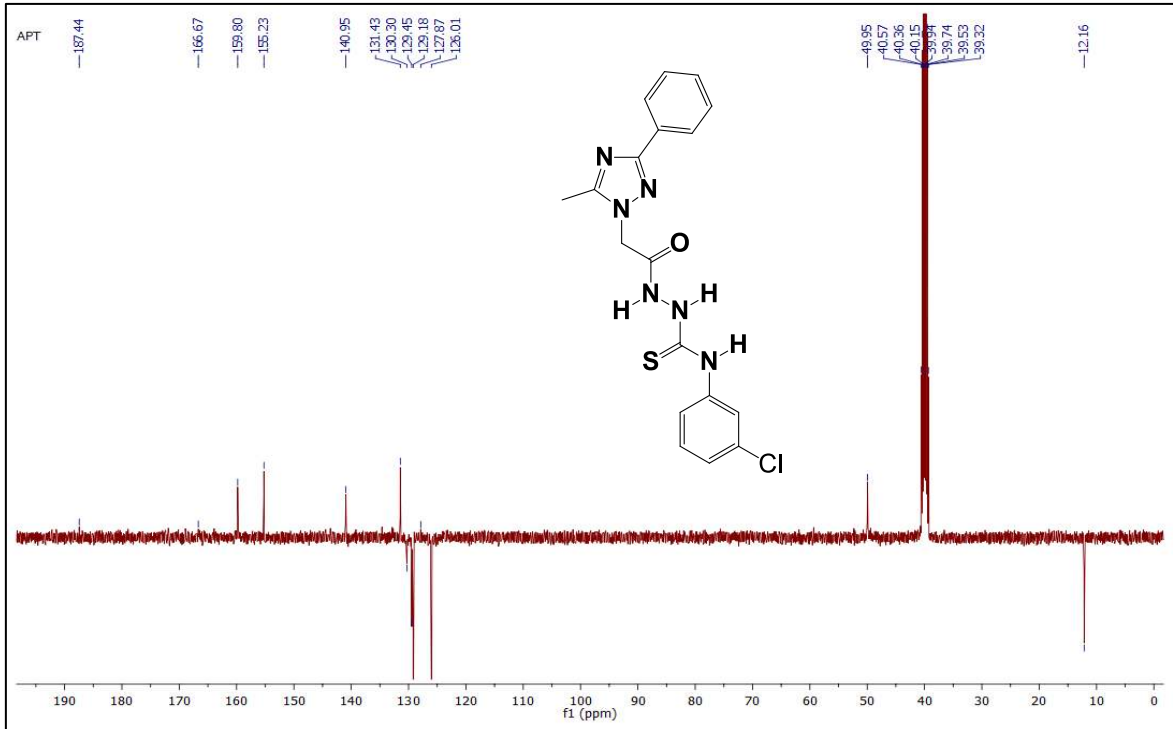
Ek Şekil 32. 146 bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



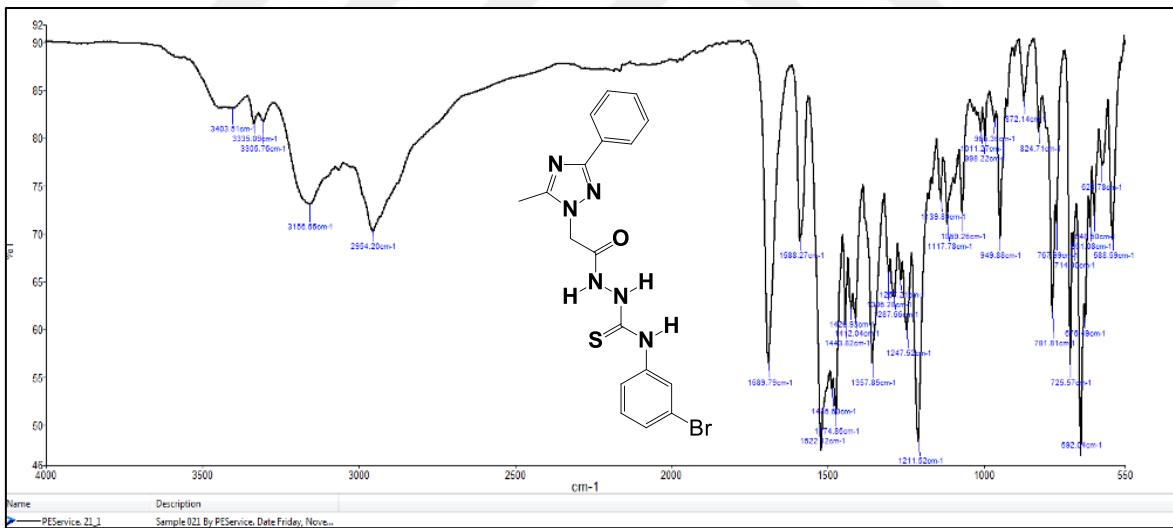
Ek Şekil 33. 147 bileşiğinin FT-IR spektrumu



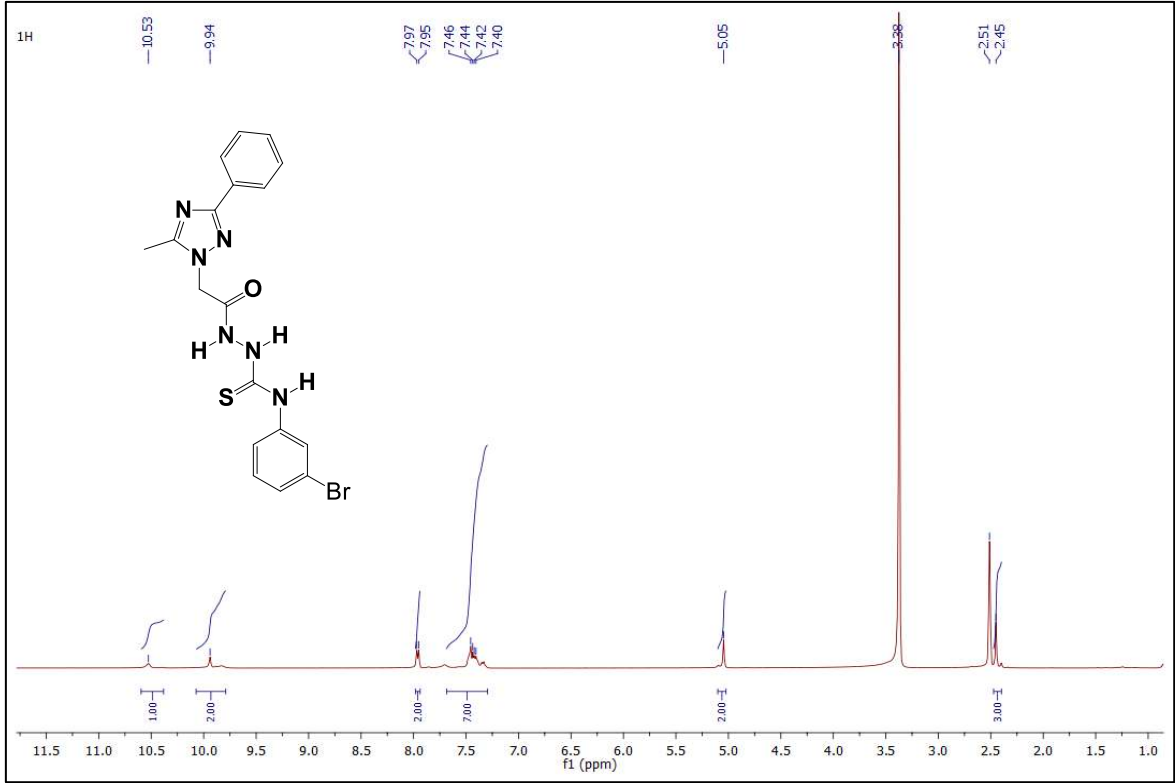
Ek Şekil 34. 147 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



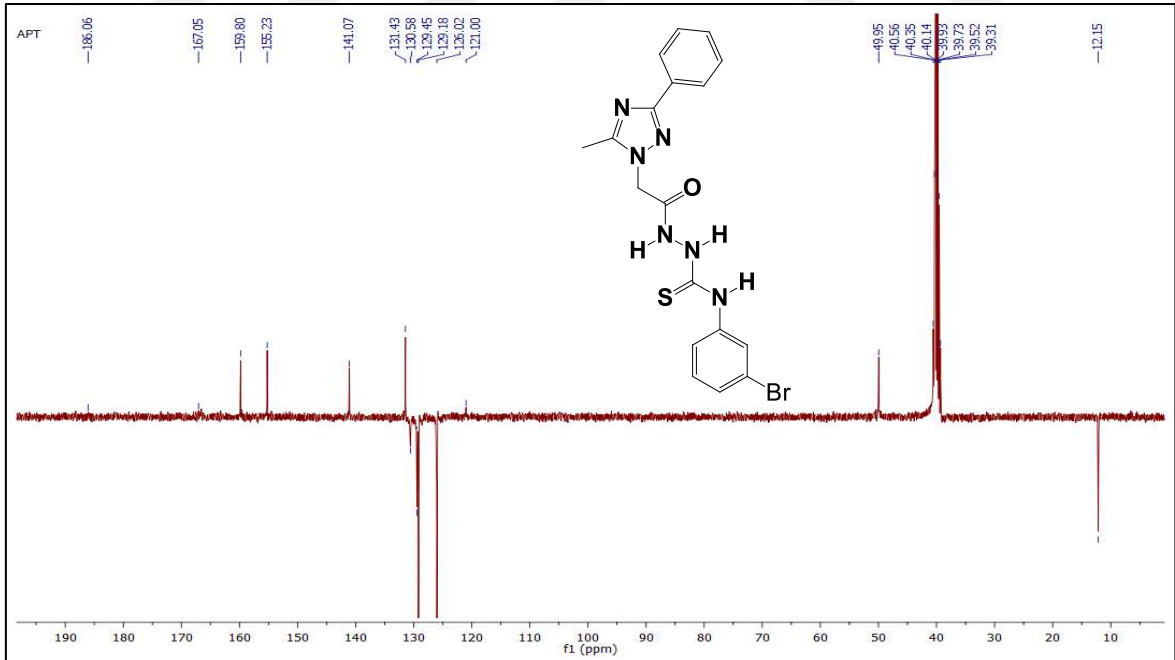
Ek Şekil 35. 147 bileşiğinin ^{13}C -NMR ve APT spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



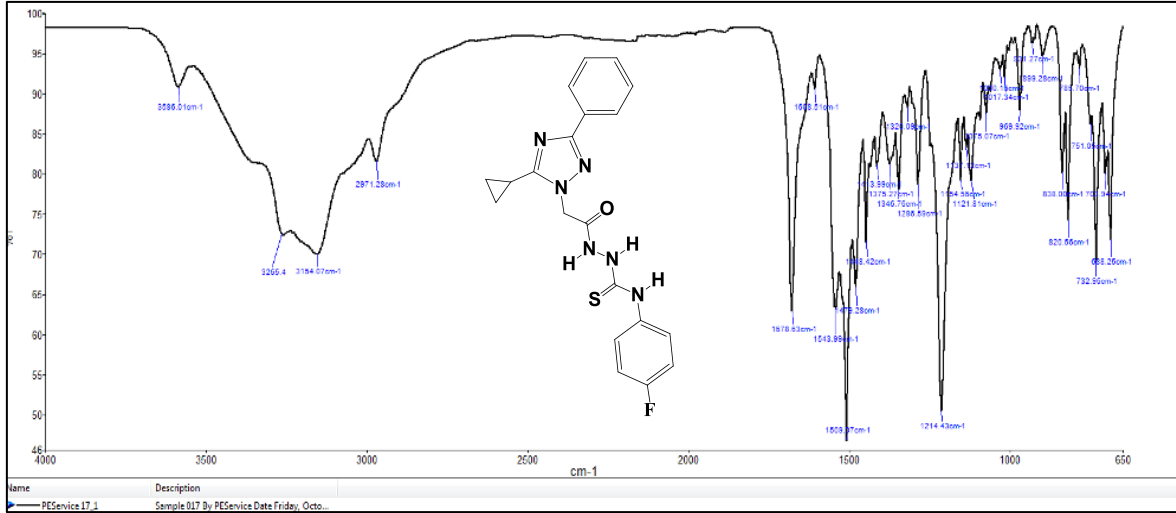
Ek Şekil 36. 148 bileşiğinin FT-IR spektrumu



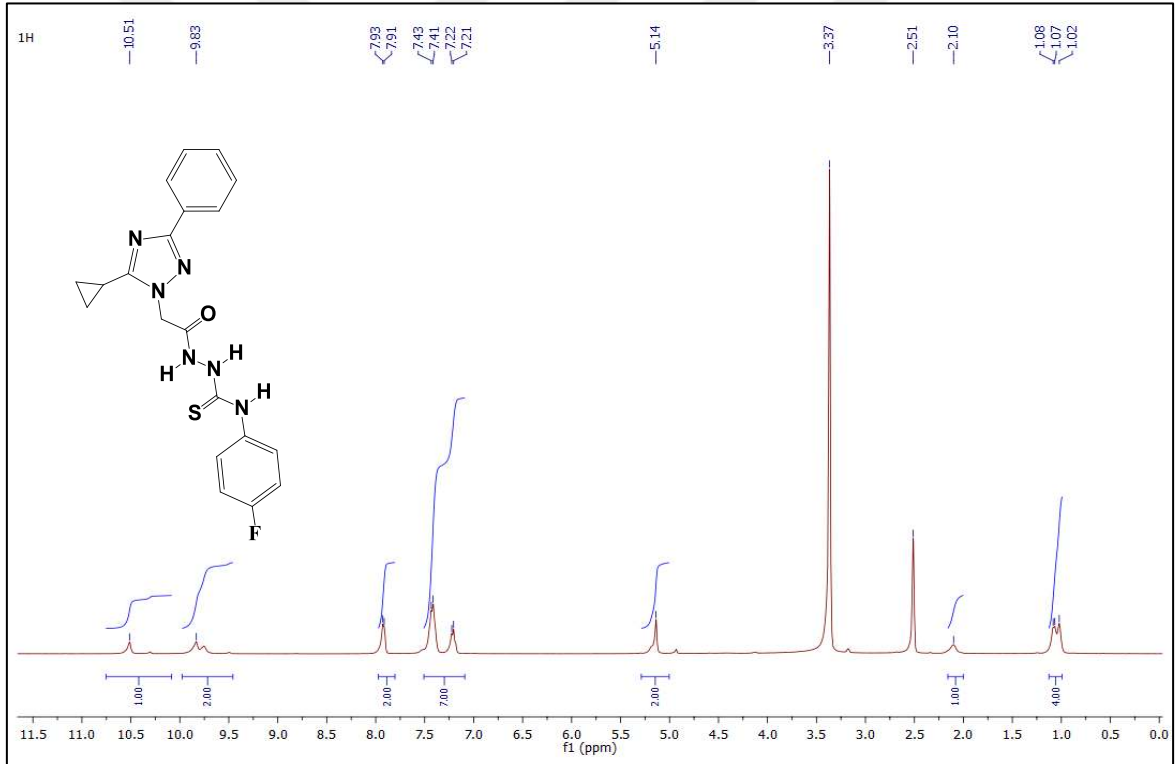
Ek Şekil 37. 148 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



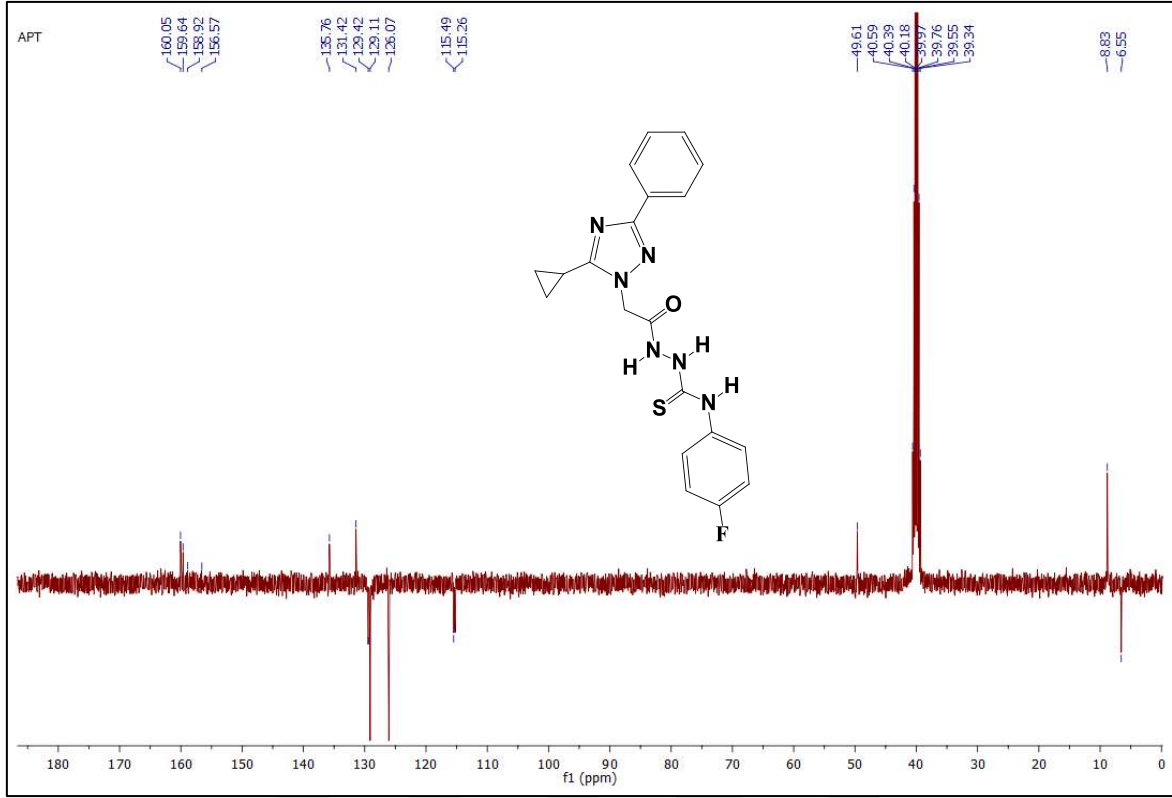
Ek Şekil 38. 148 bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



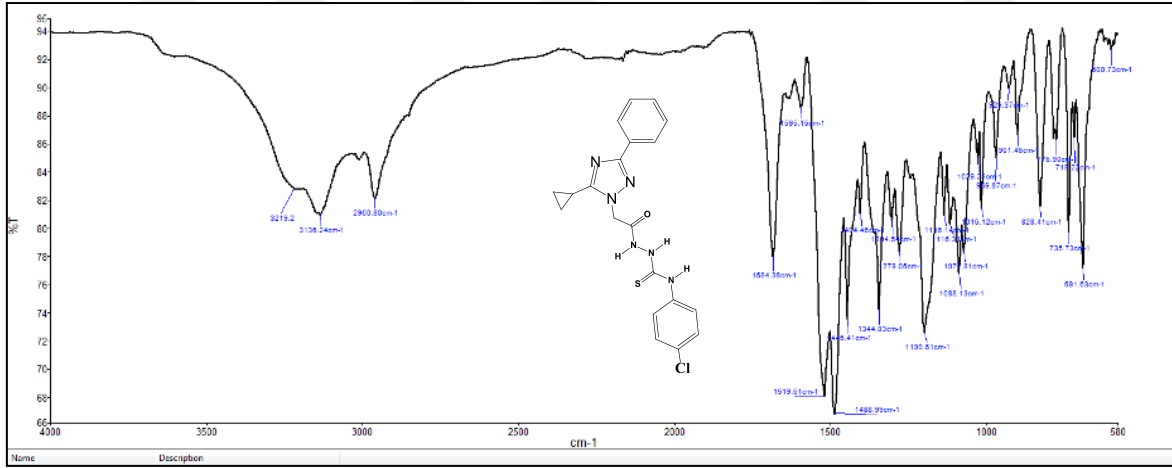
Ek Şekil 39. 149 bileşiğinin FT-IR spektrumu



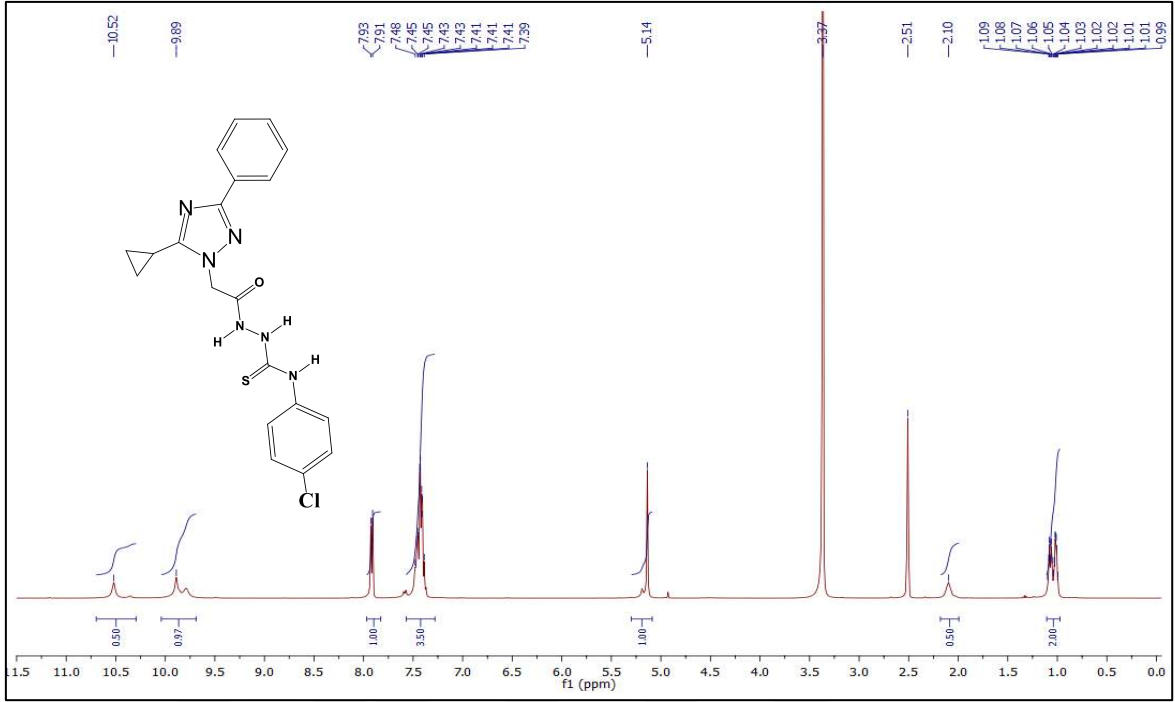
Ek Şekil 40. 149 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



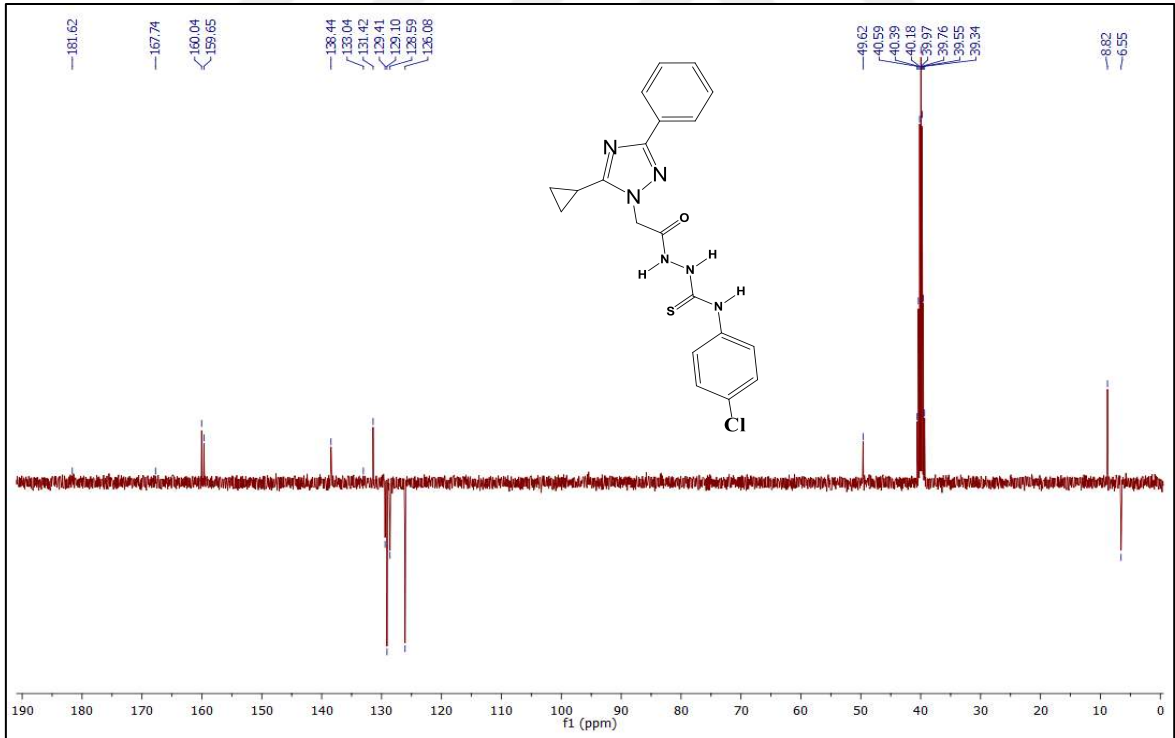
Ek Şekil 41. 149 bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



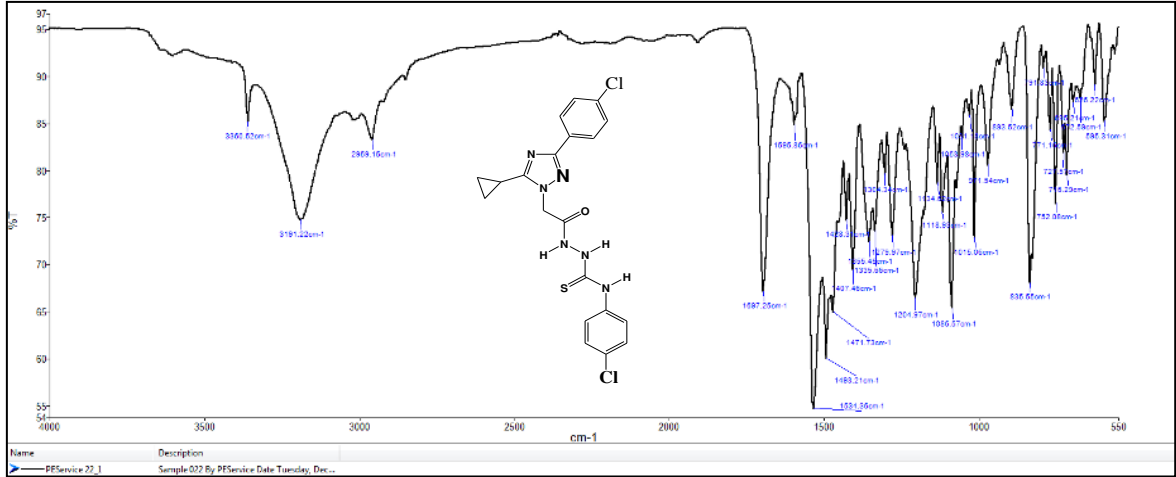
Ek Şekil 42. 150 bileşiğinin FT-IR spektrumu



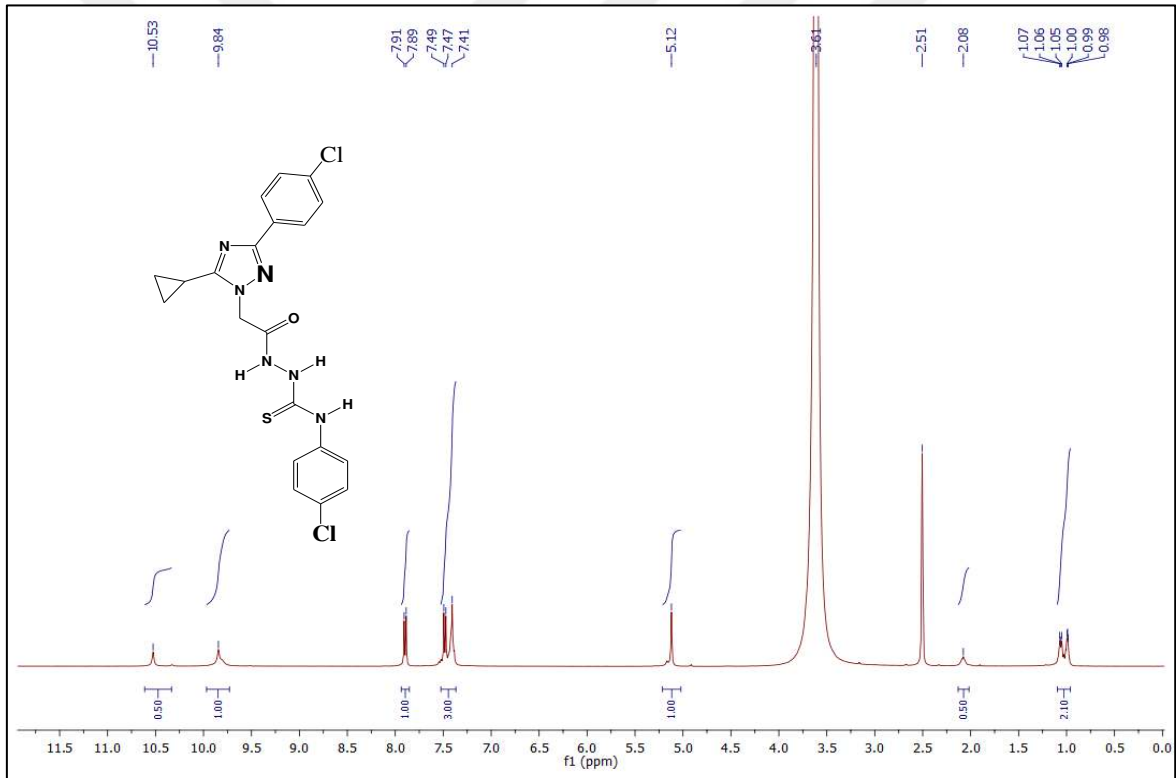
Ek Şekil 43. 150 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



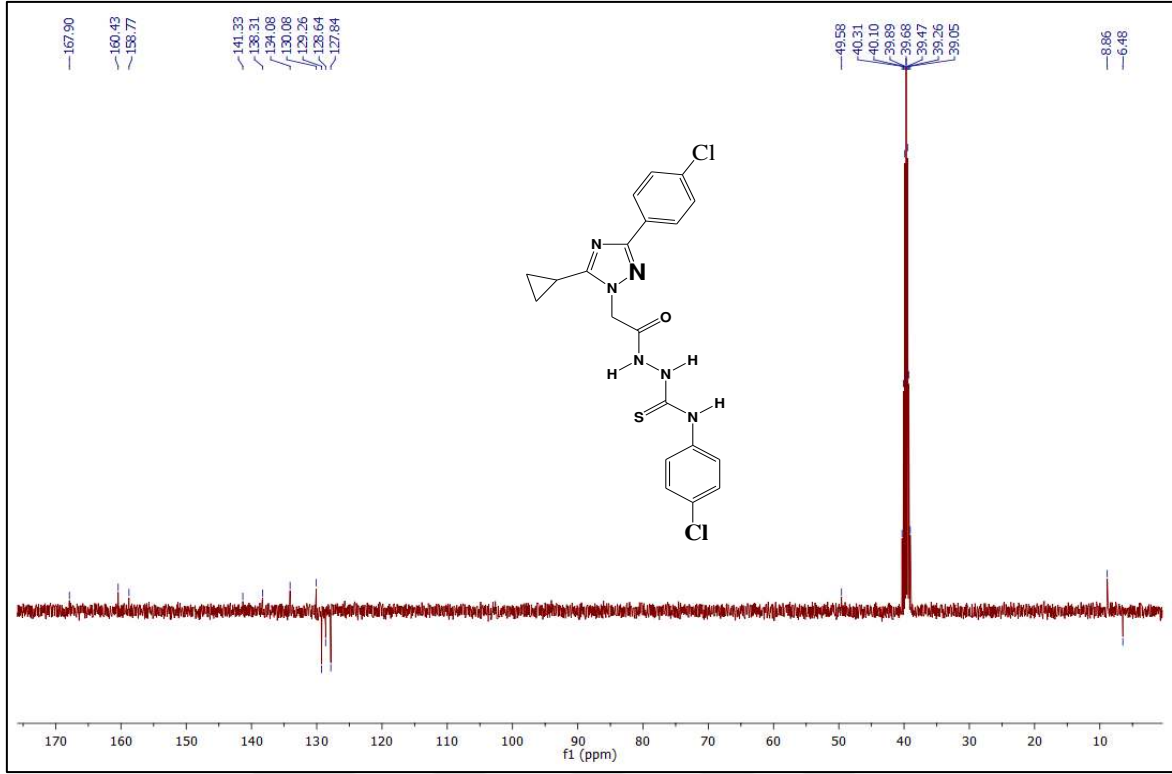
Ek Şekil 44. 150 bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



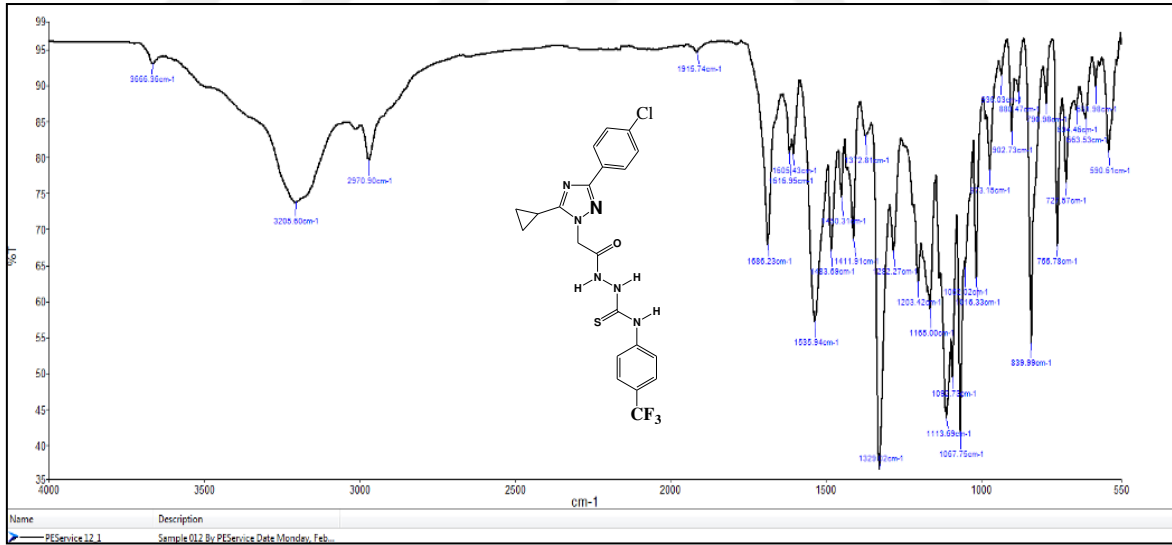
Ek Şekil 45. 151 bileşiğinin FT-IR spektrumu



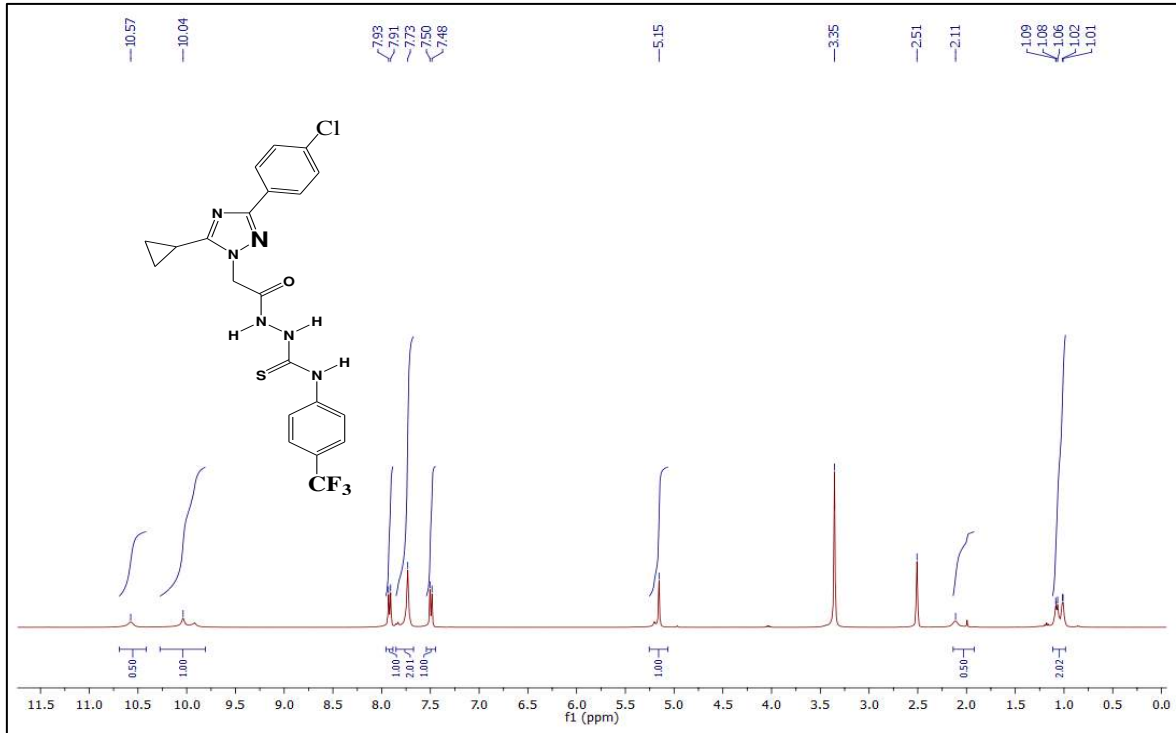
Ek Şekil 46. 151 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



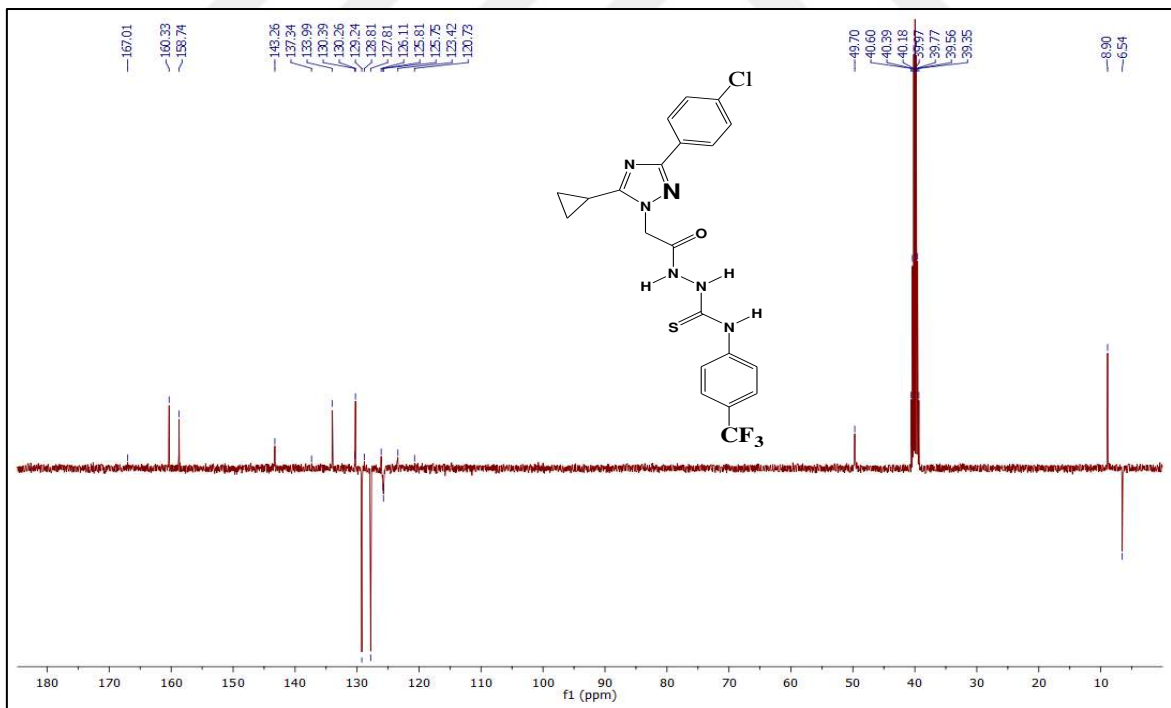
Ek Şekil 47. 151 bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



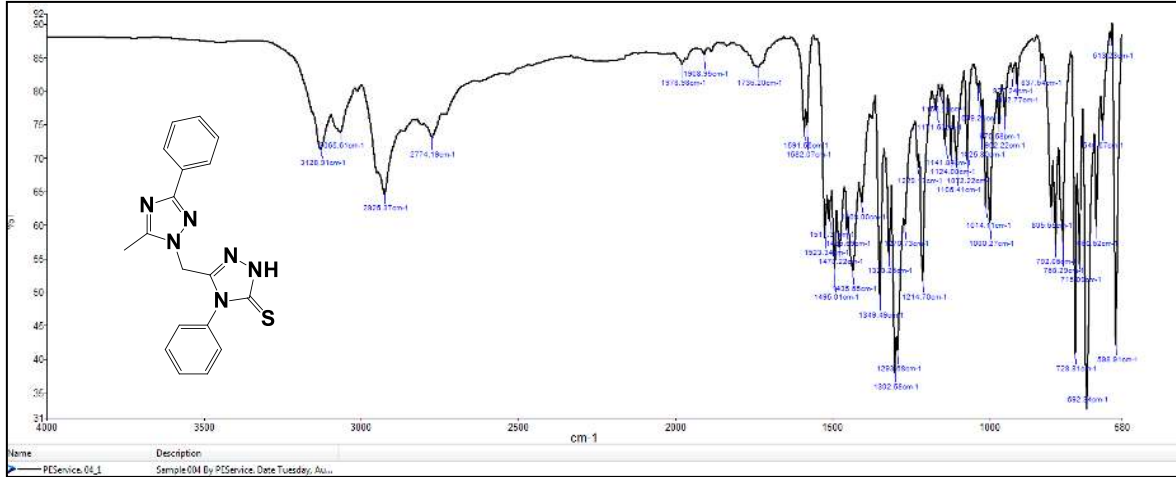
Ek Şekil 48. 152 bileşiğinin FT-IR spektrumu



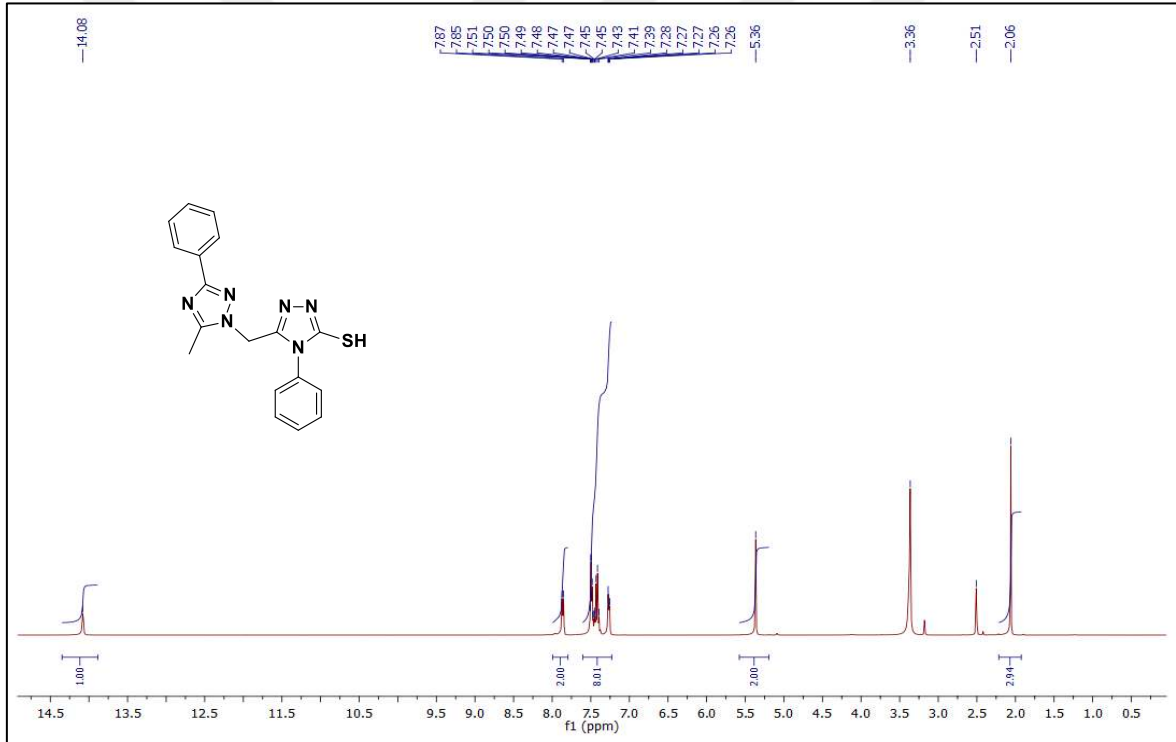
Ek Şekil 49. 152 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



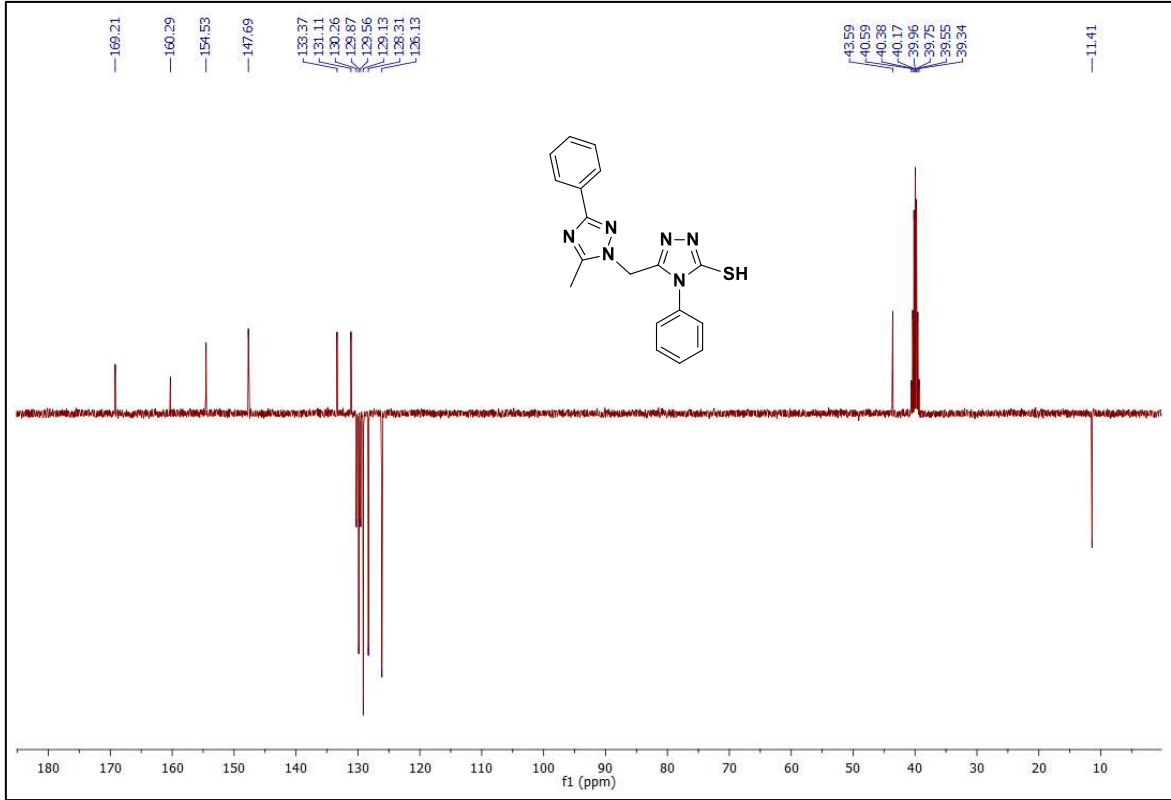
Ek Şekil 50. 152 bileşiğinin ^{13}C -NMR ve APT spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



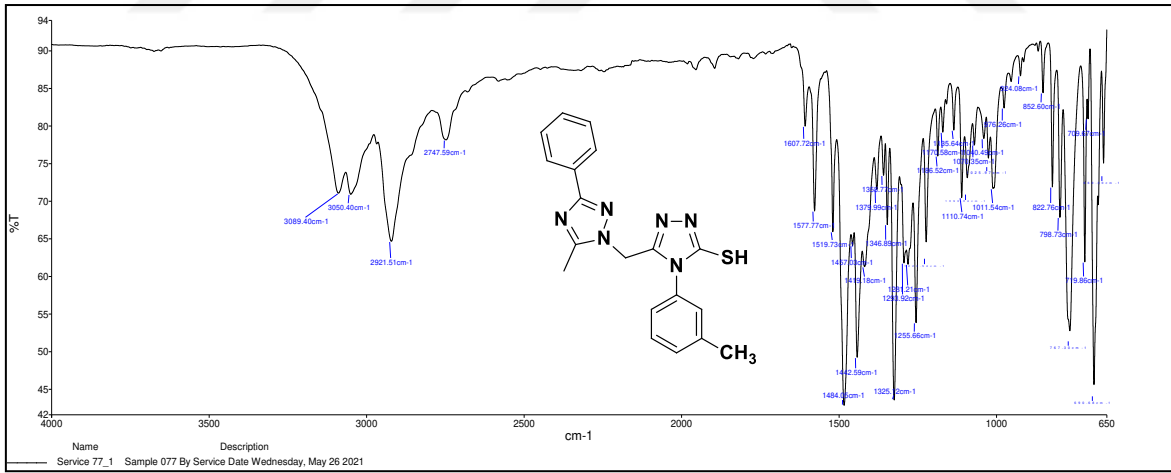
Ek Şekil 51. 153 bileşiğinin FT-IR spektrumu



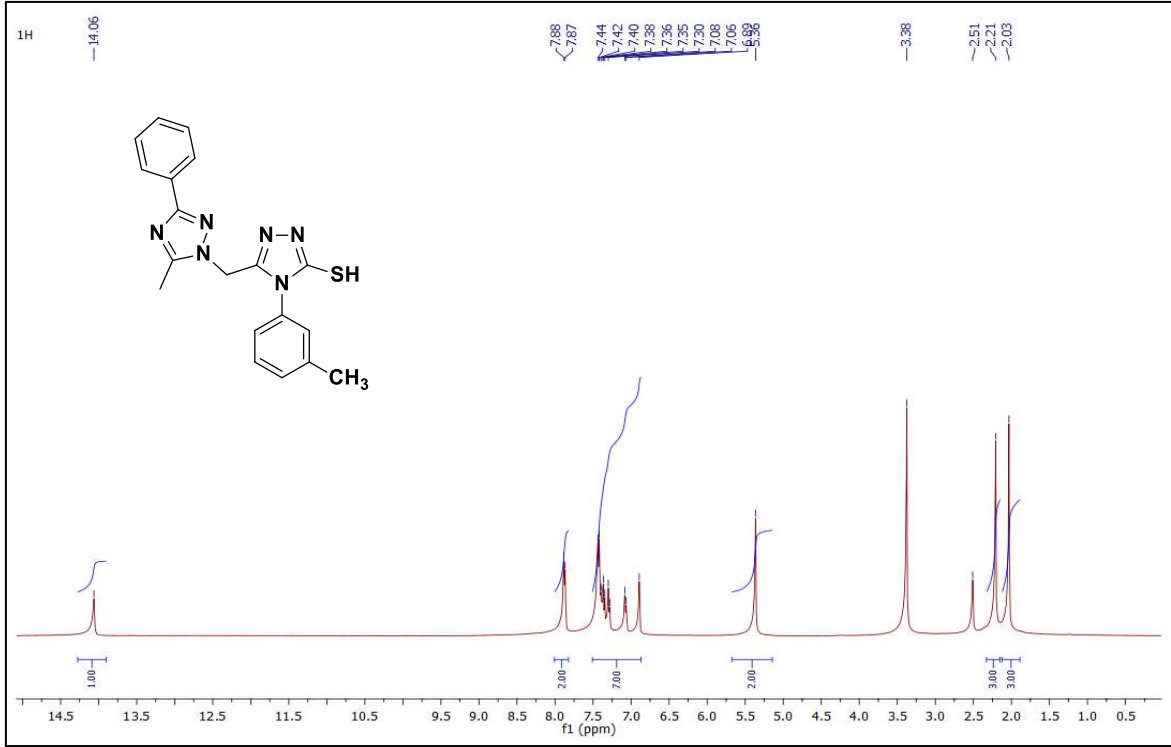
Ek Şekil 52. 153 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



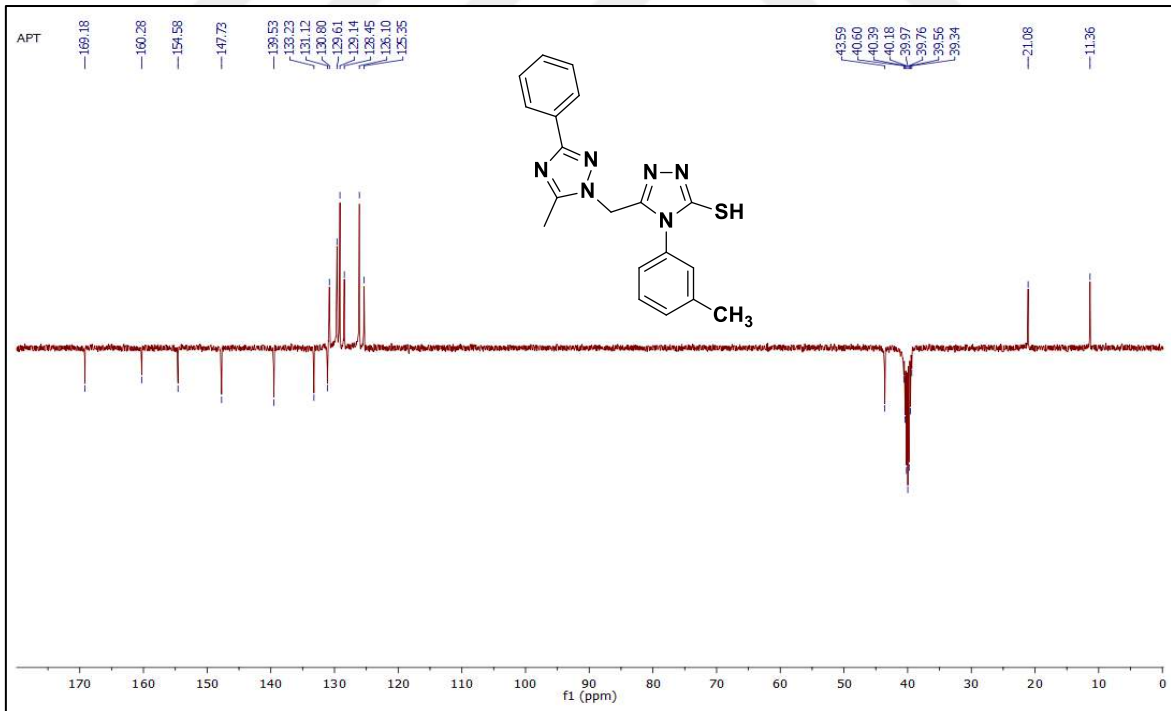
Ek Şekil 53. 153 bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



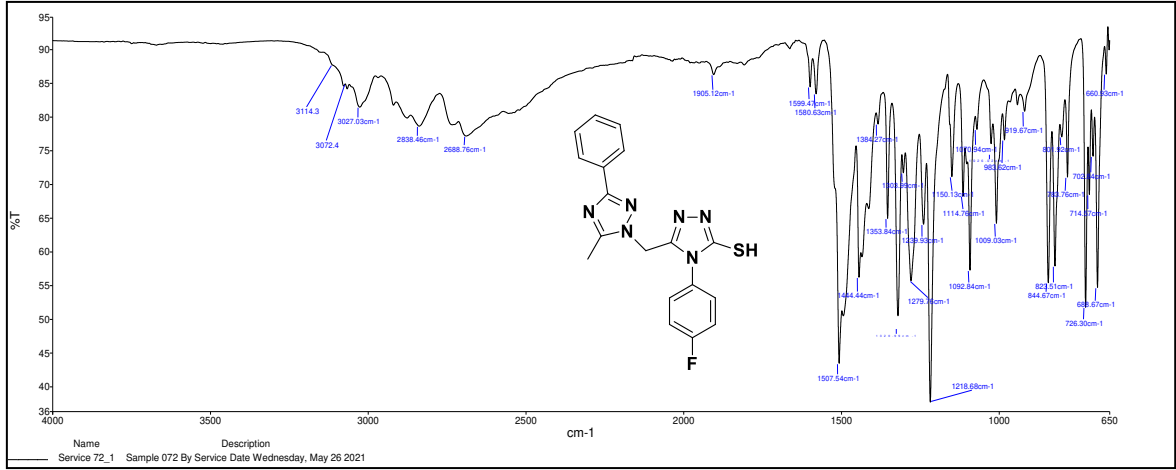
Ek Şekil 54. 154 bileşiğinin FT-IR spektrumu



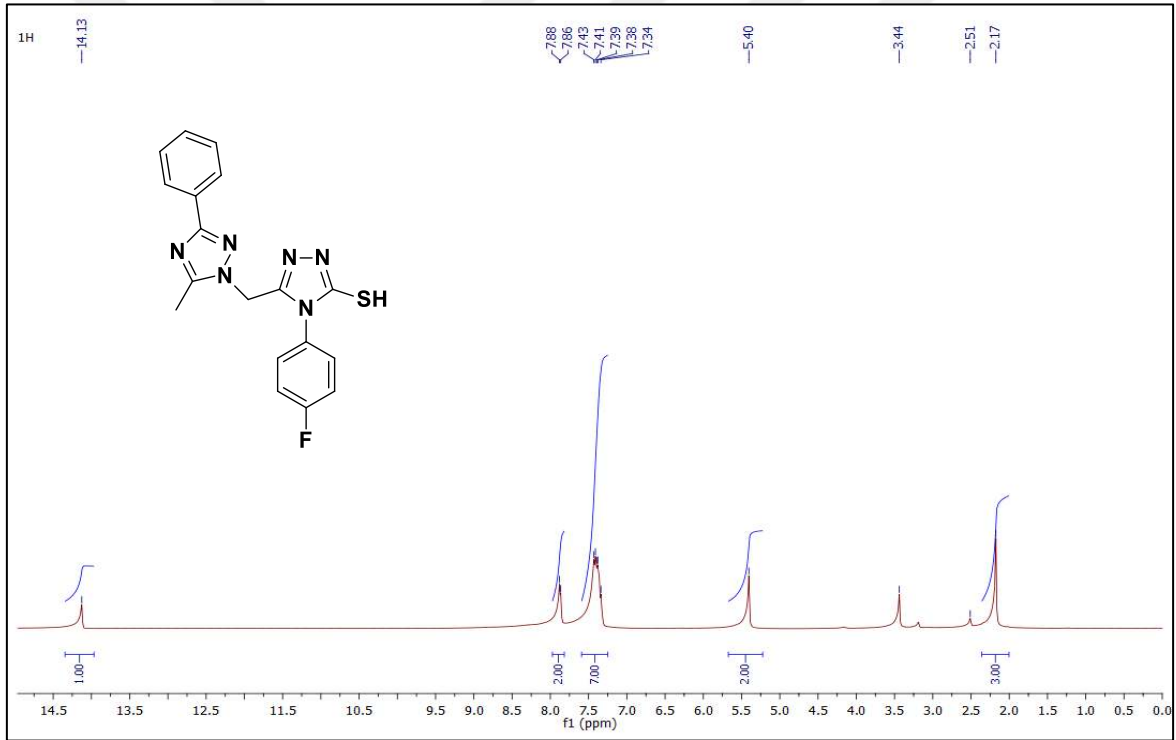
Ek Şekil 55. 154 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



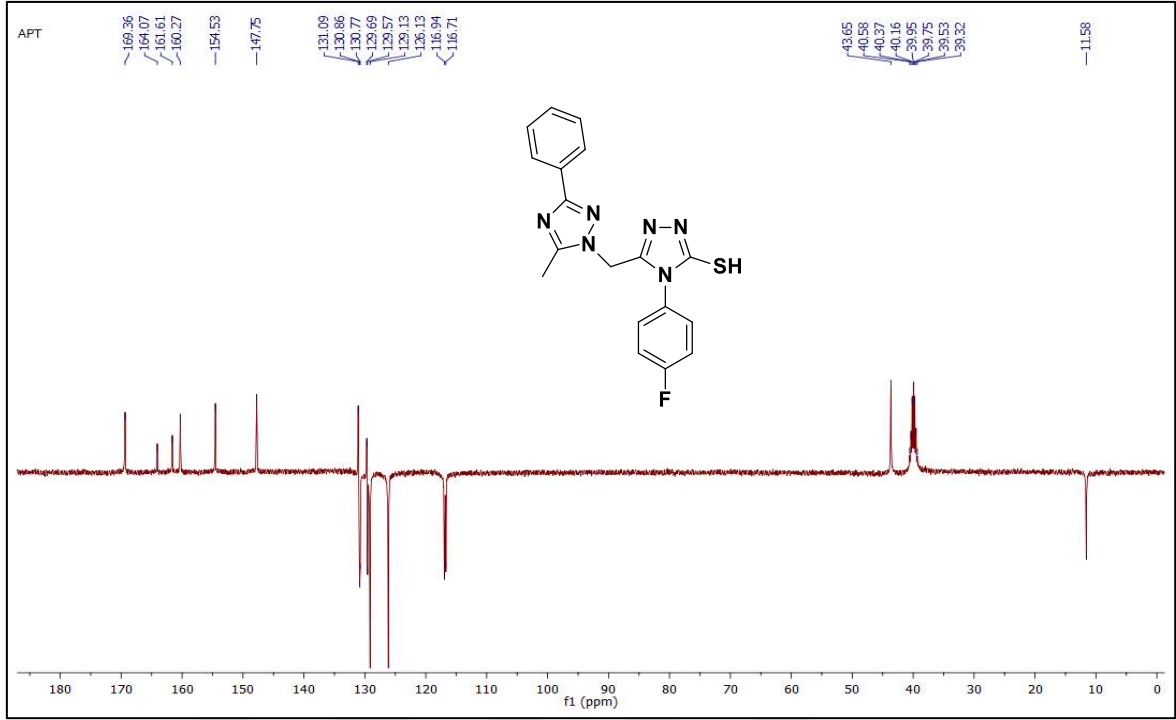
Ek Şekil 56. 154 bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



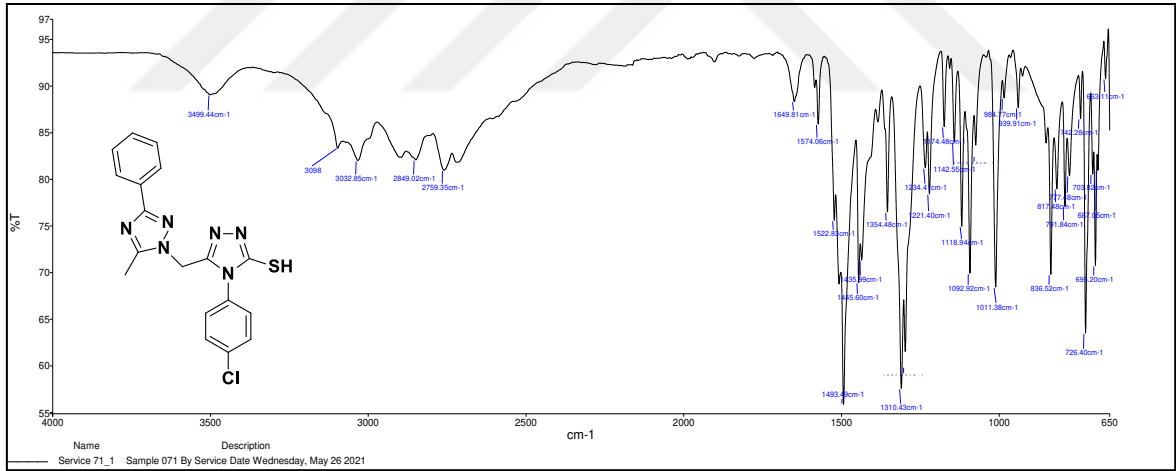
Ek Şekil 57. 155 bileşiğinin FT-IR spektrumu



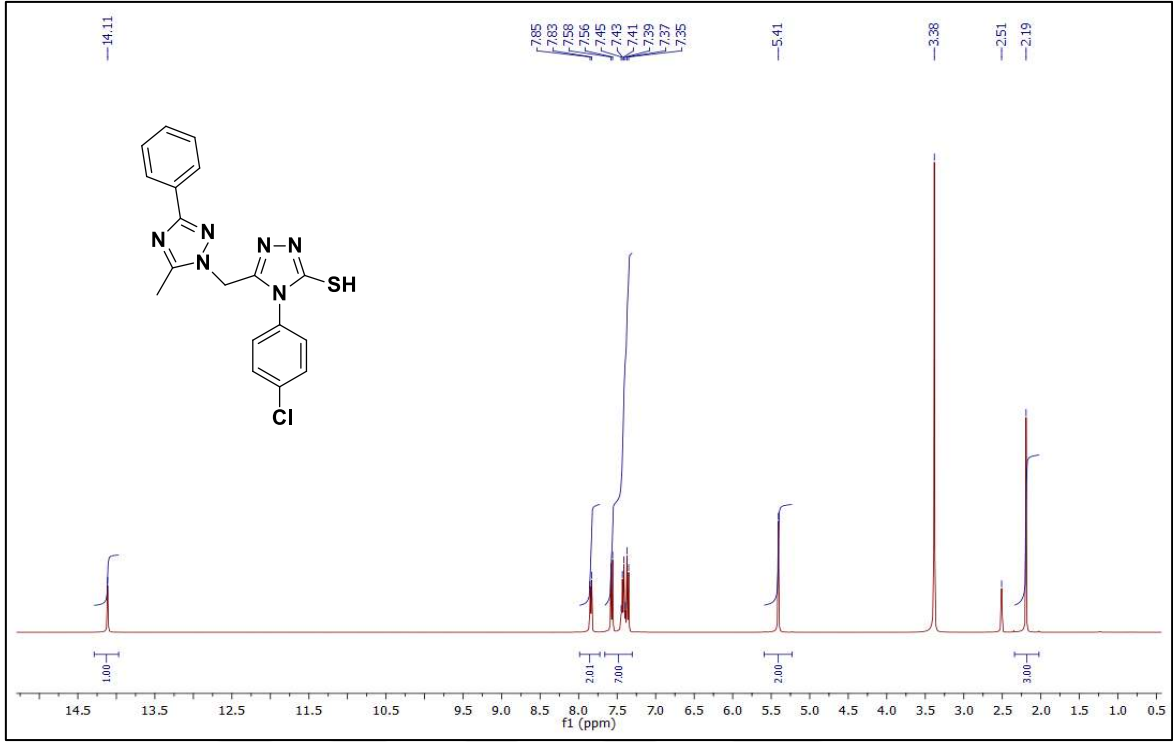
Ek Şekil 58. 155 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



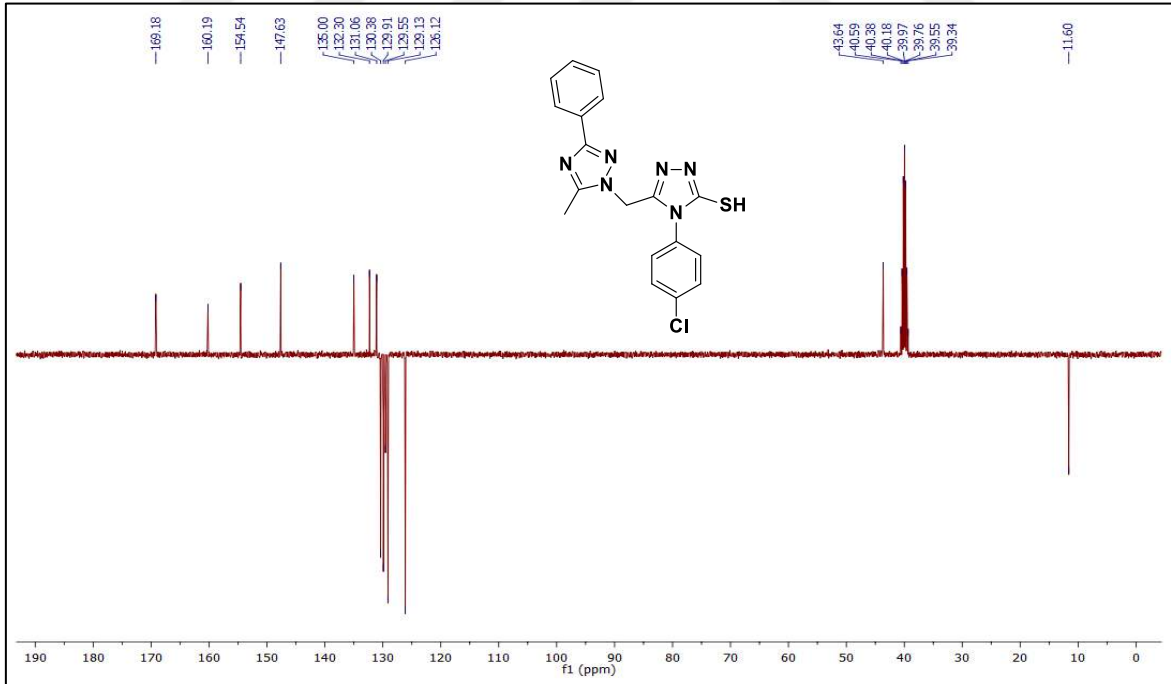
Ek Şekil 59. 155 bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



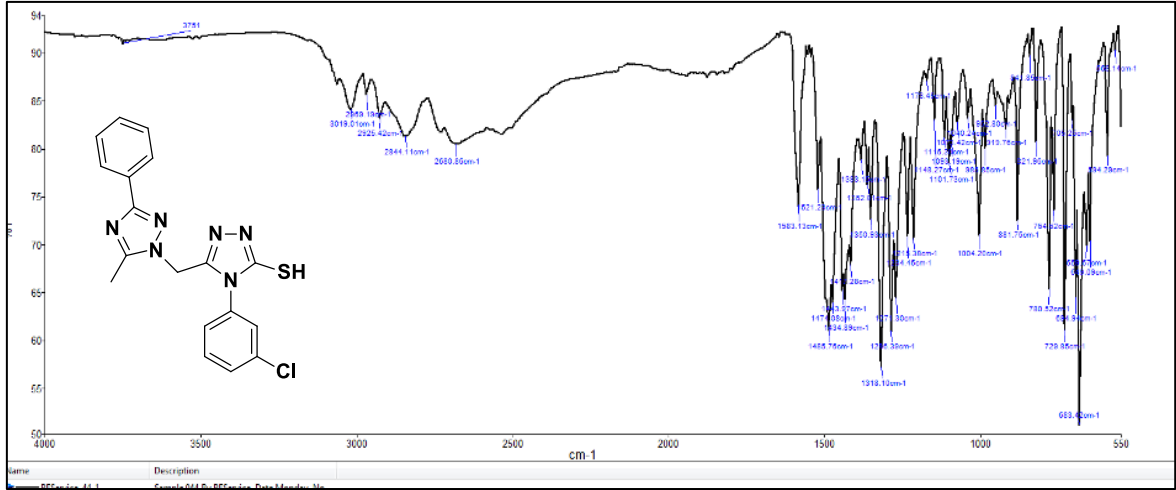
Ek Şekil 60. 156 bileşiğinin FT-IR spektrumu



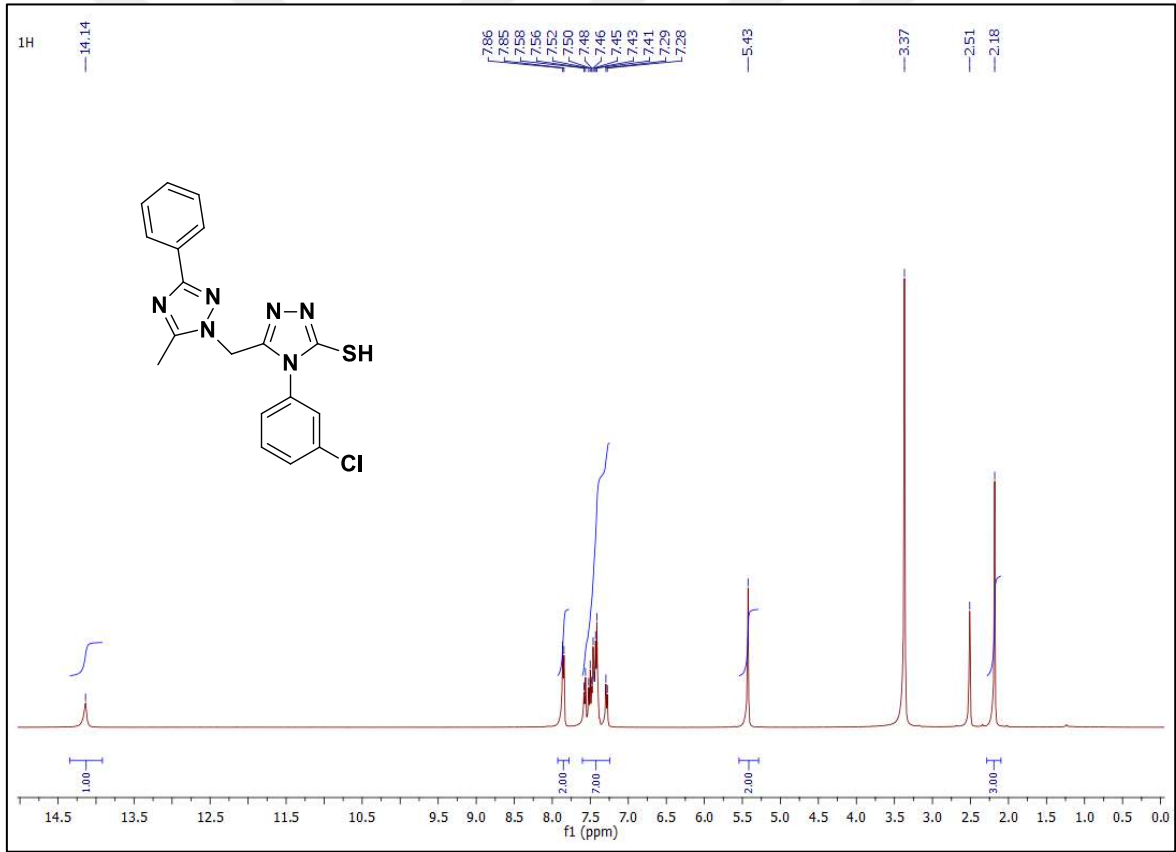
Ek Şekil 61. 156 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



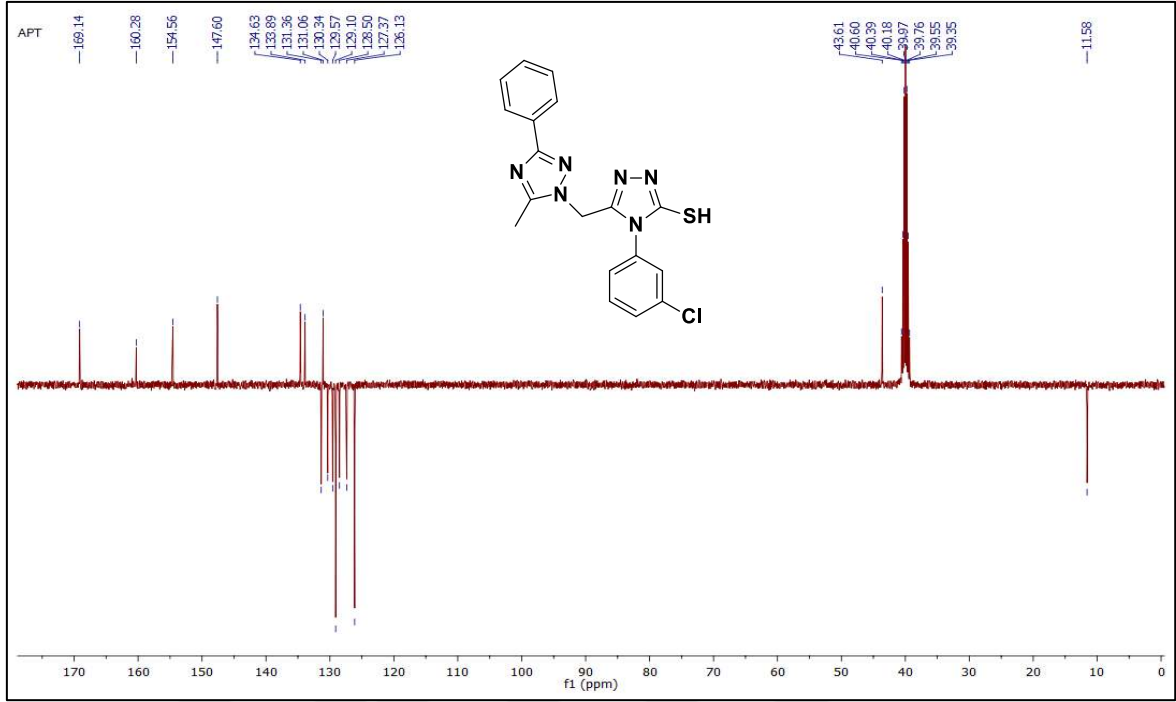
Ek Şekil 62. 156 bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



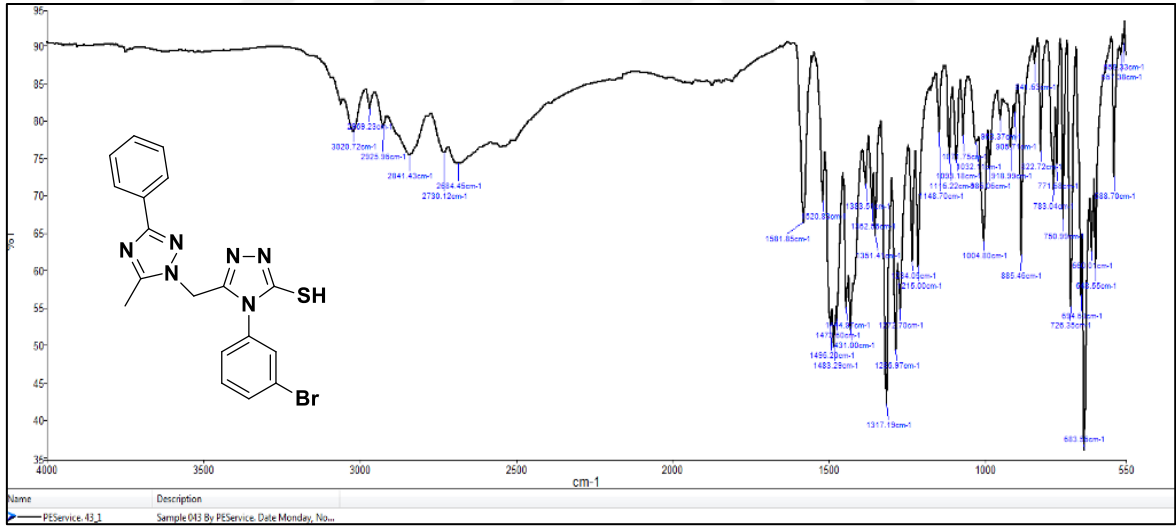
Ek Şekil 63. 157 bileşiğinin FT-IR spektrumu



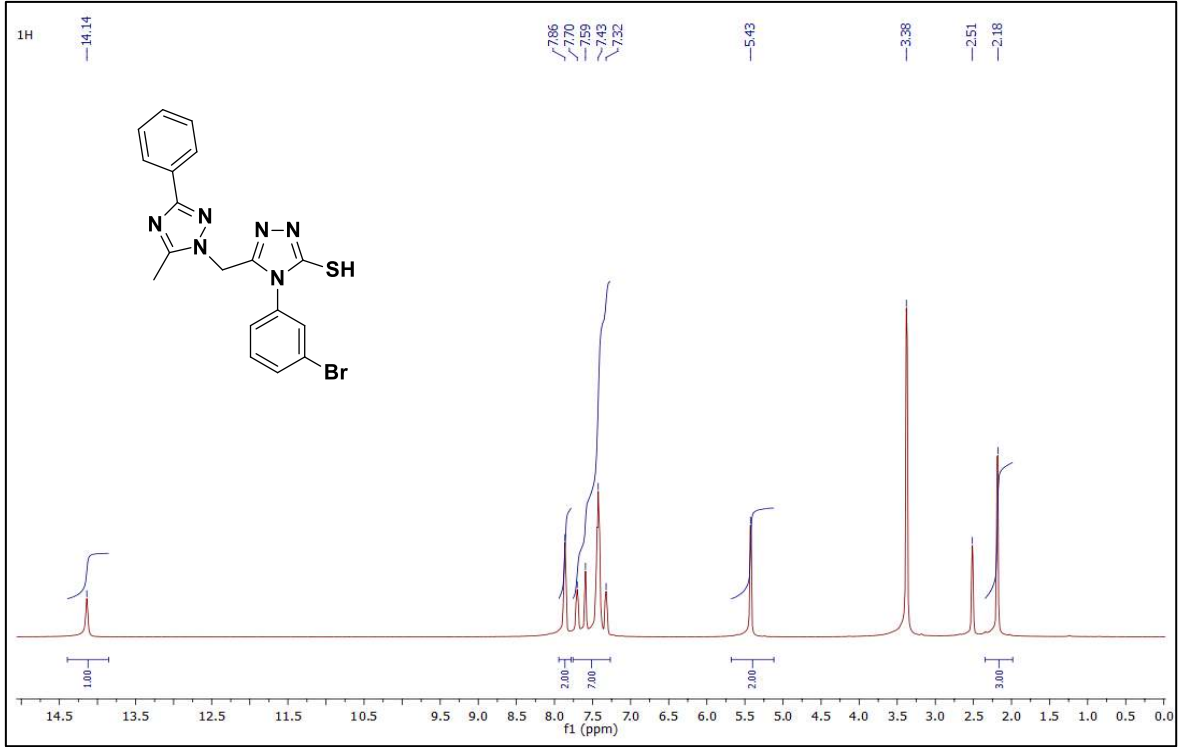
Ek Şekil 64. 157 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



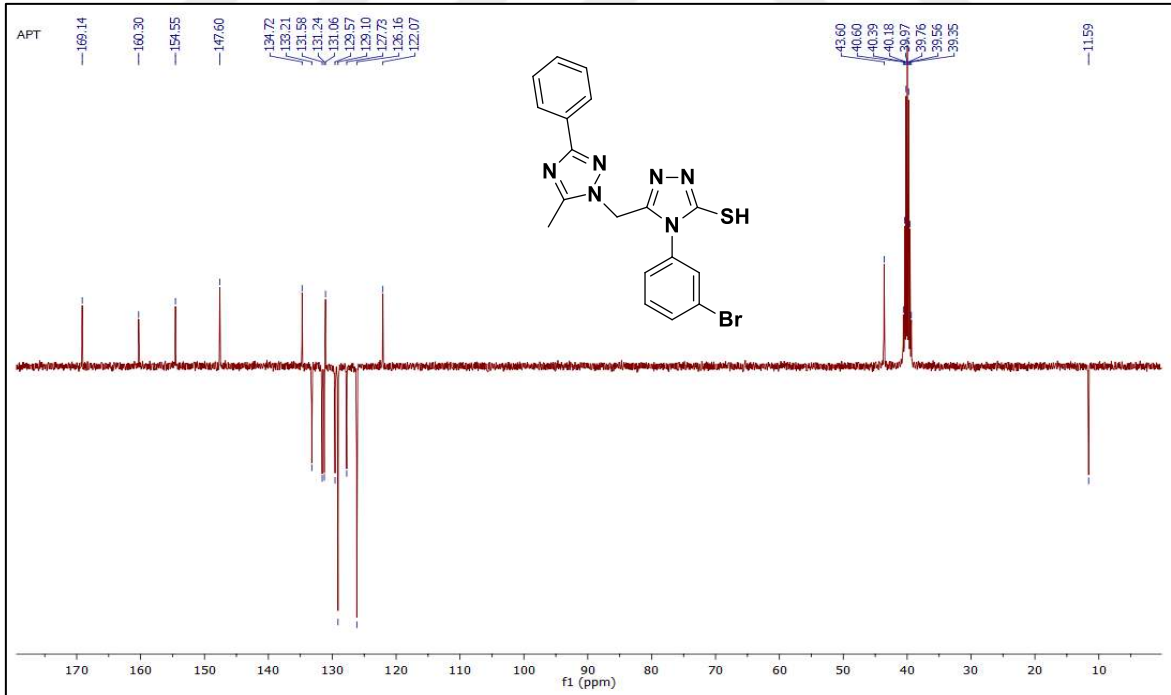
Ek Şekil 65. 157 bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



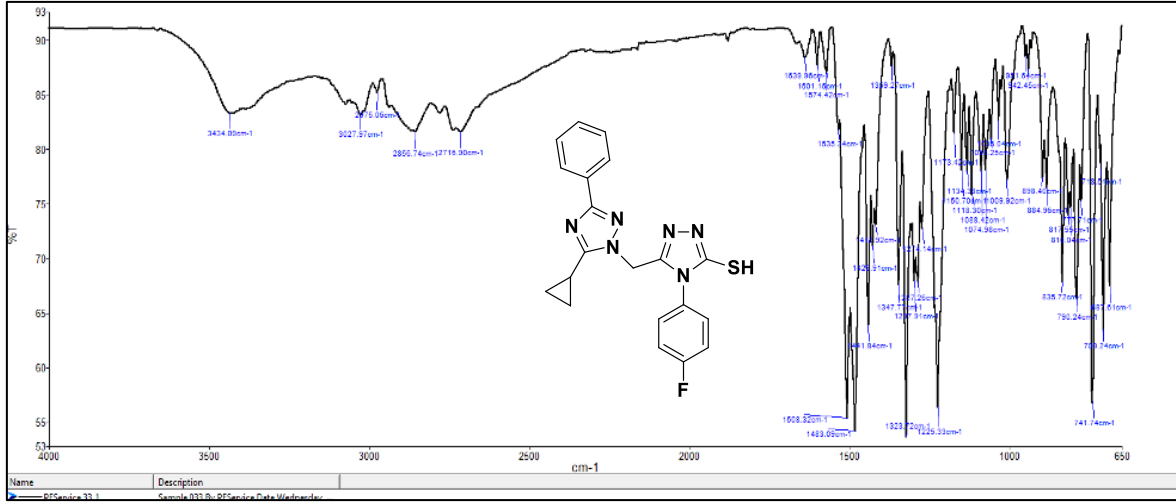
Ek Şekil 66. 158 bileşiğinin FT-IR spektrumu



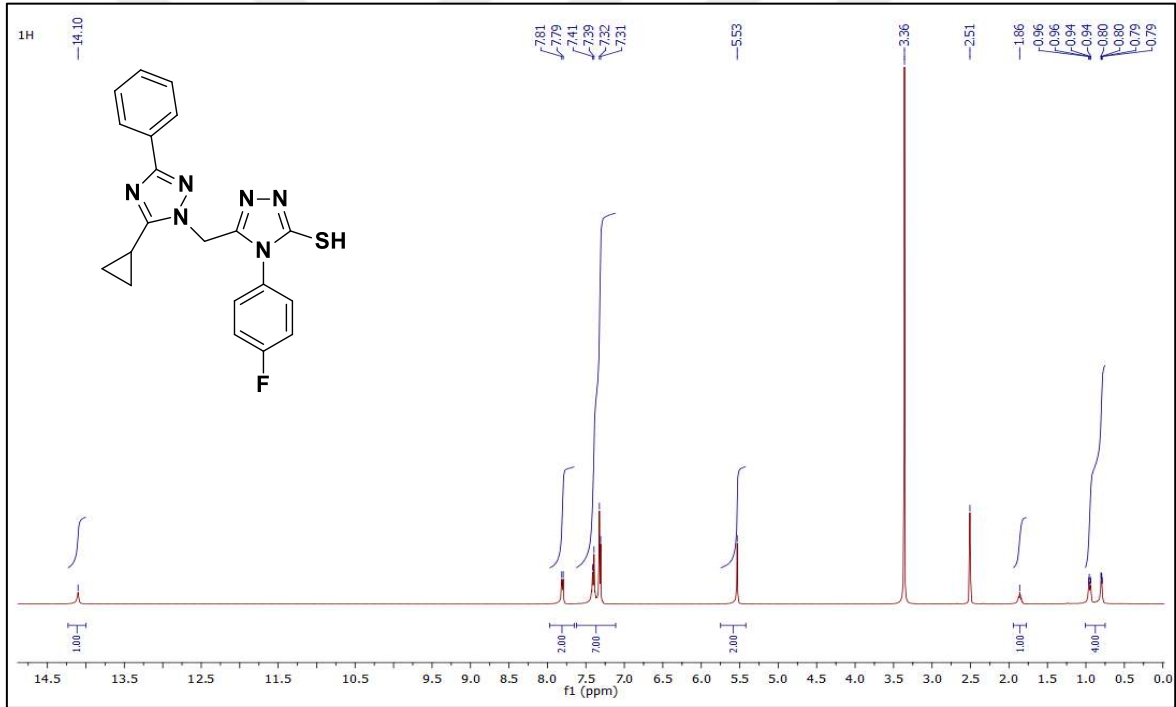
Ek Şekil 67. 158 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



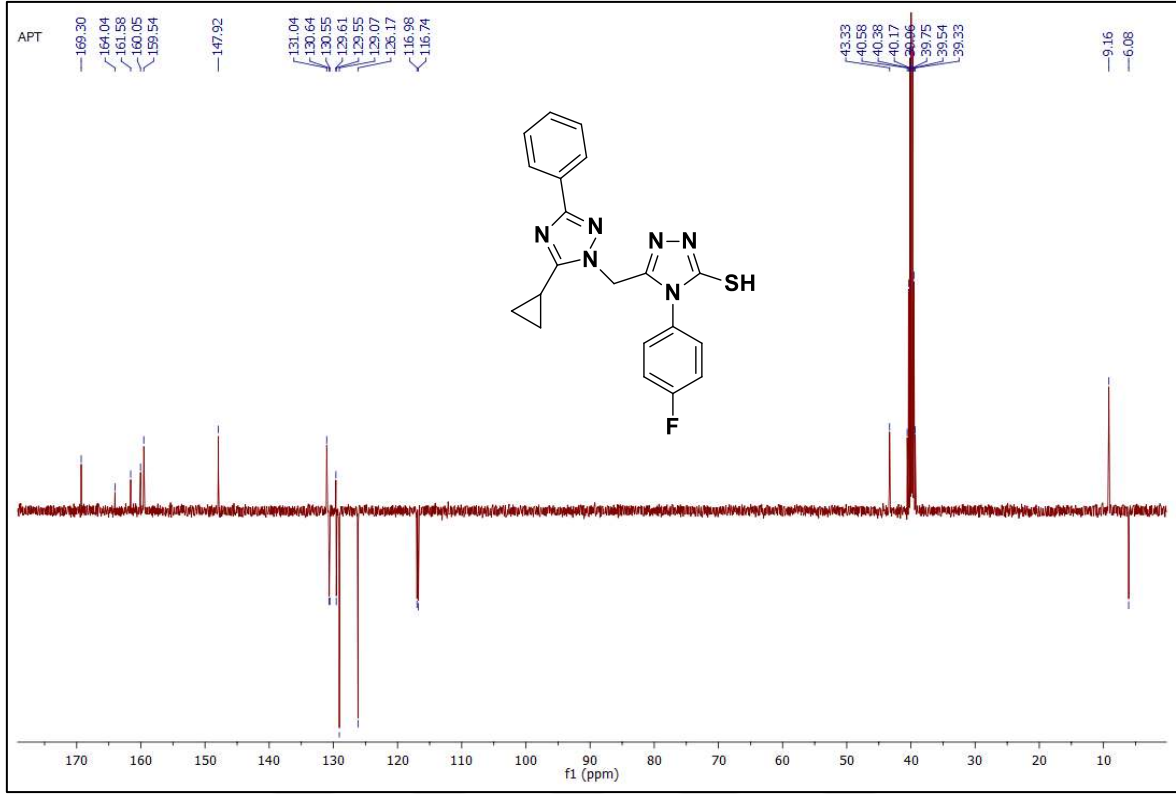
Ek Şekil 68. 158 bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



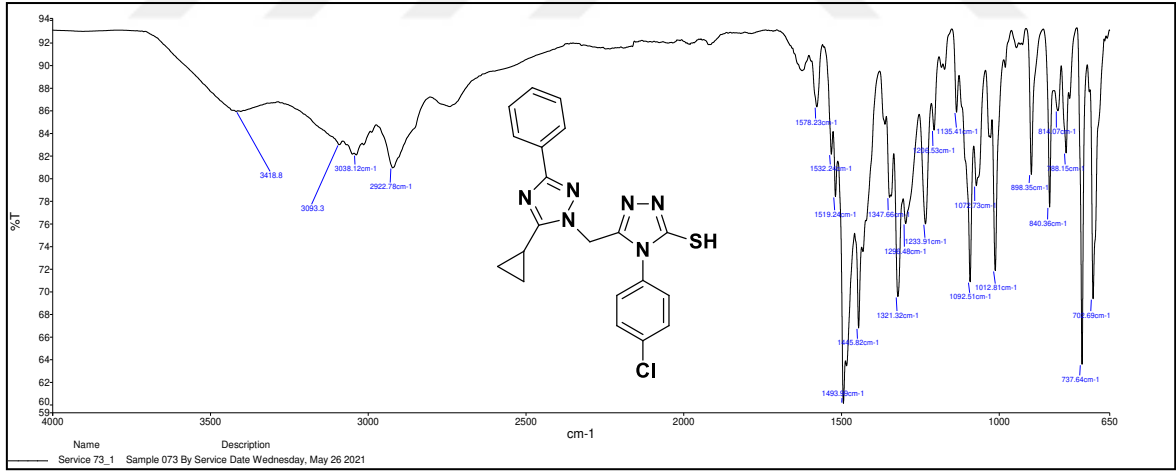
Ek Şekil 69. 159 bileşiğinin FT-IR spektrumu



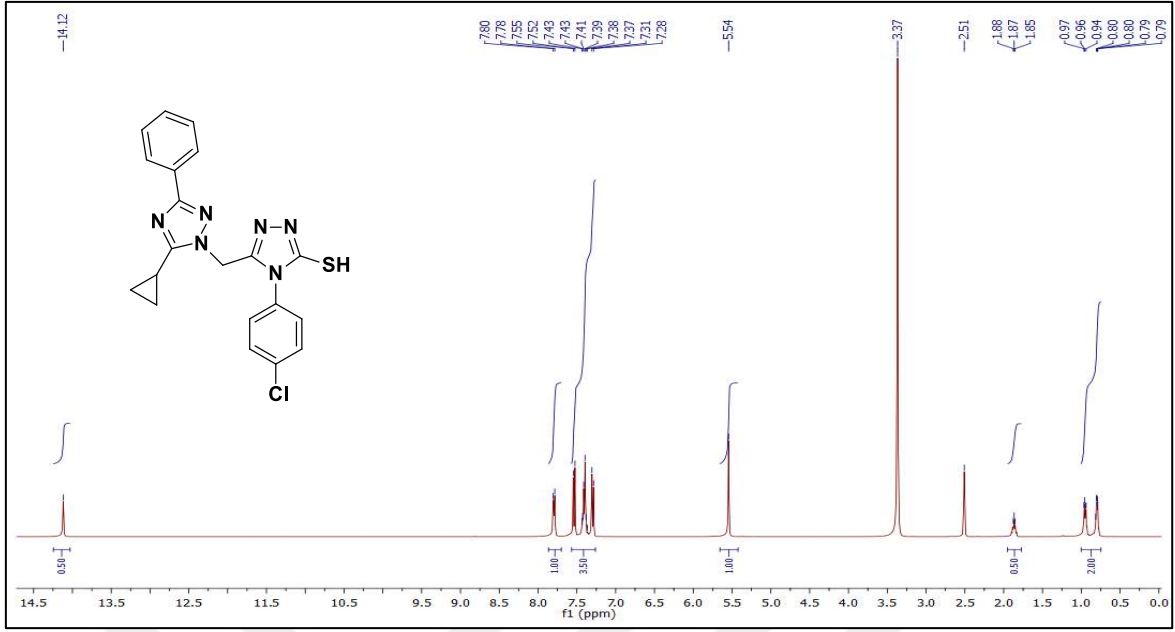
Ek Şekil 70. 159 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



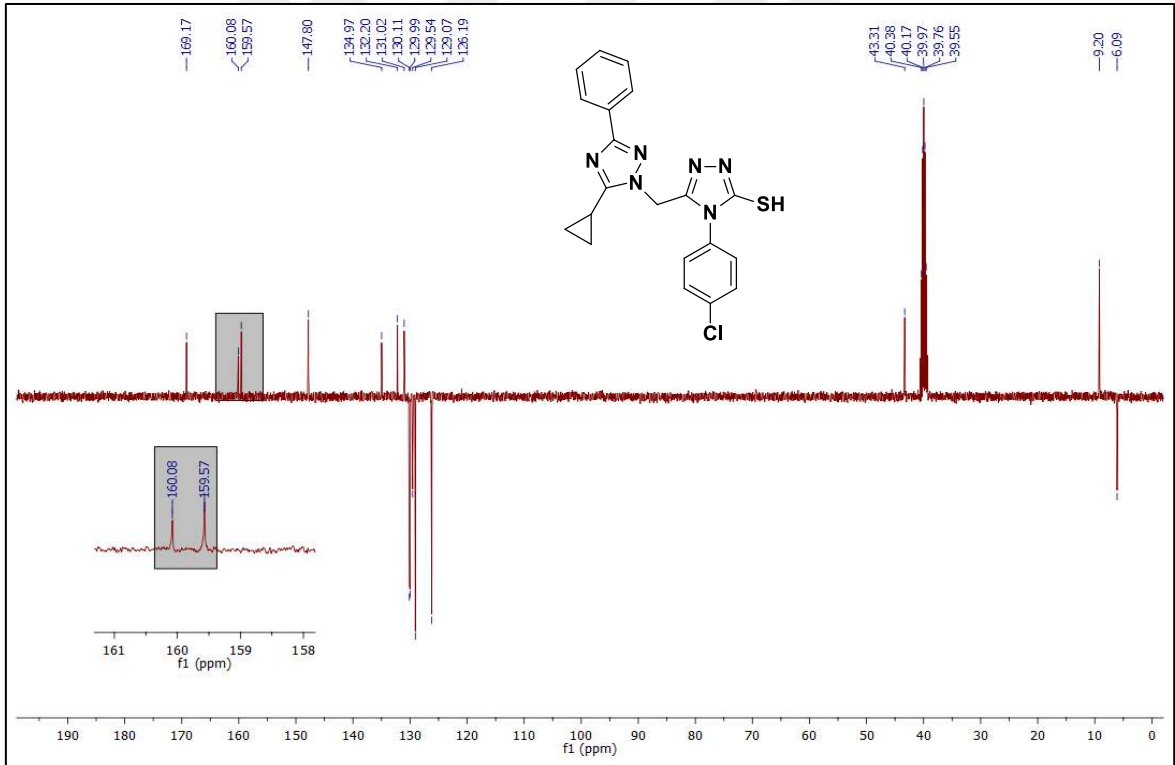
Ek Şekil 71. 159 bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



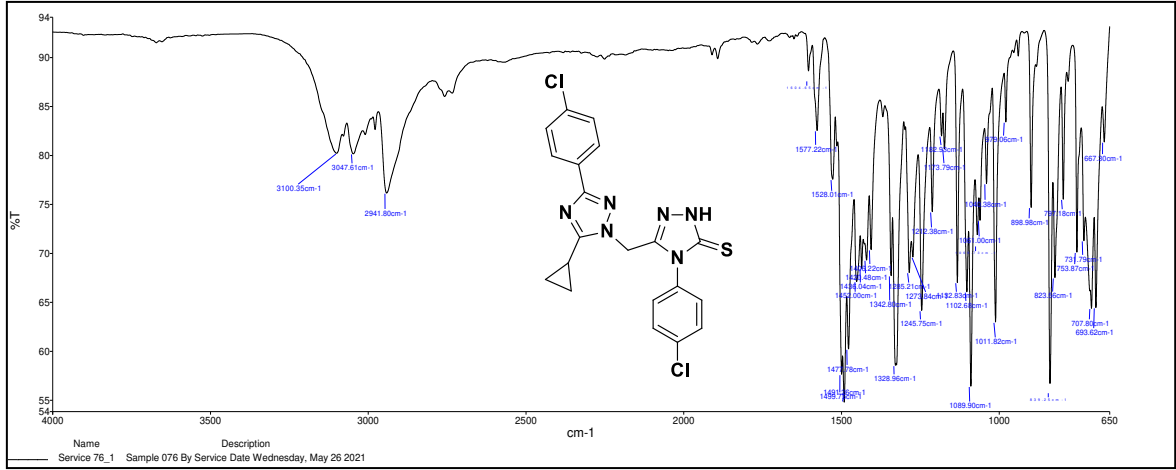
Ek Şekil 72. 160 bileşiğinin FT-IR spektrumu



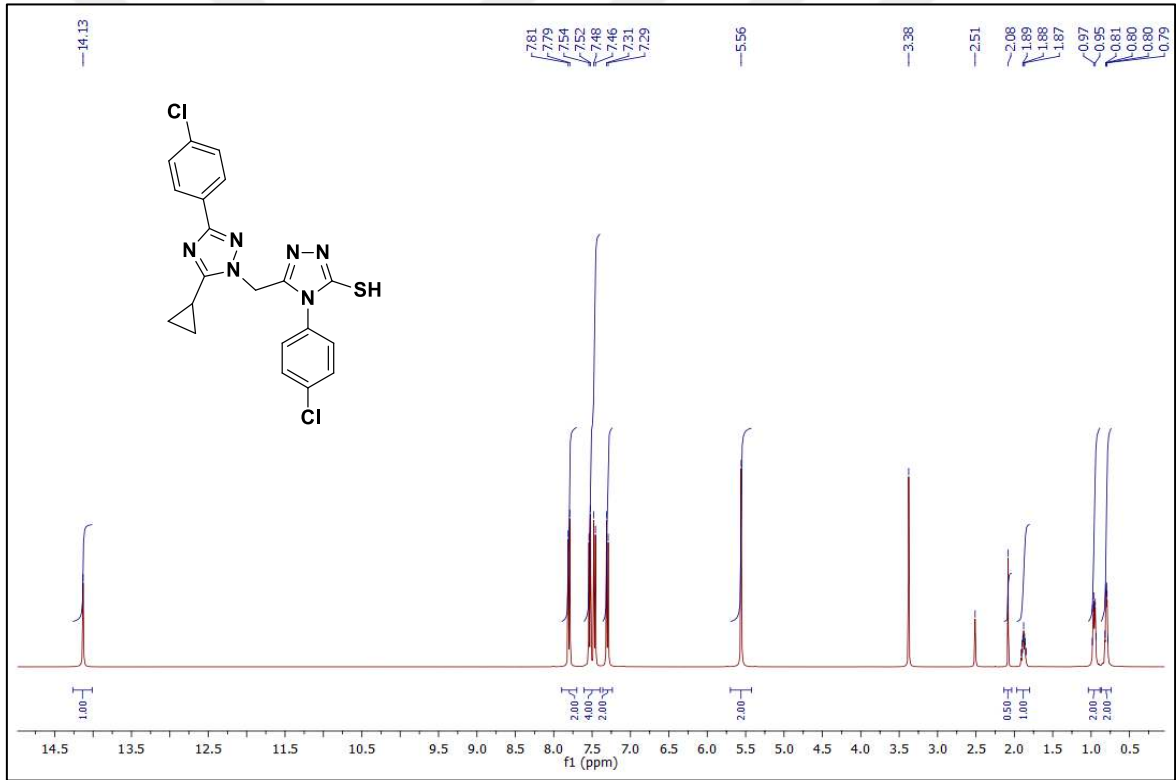
Ek Şekil 73. 160 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)

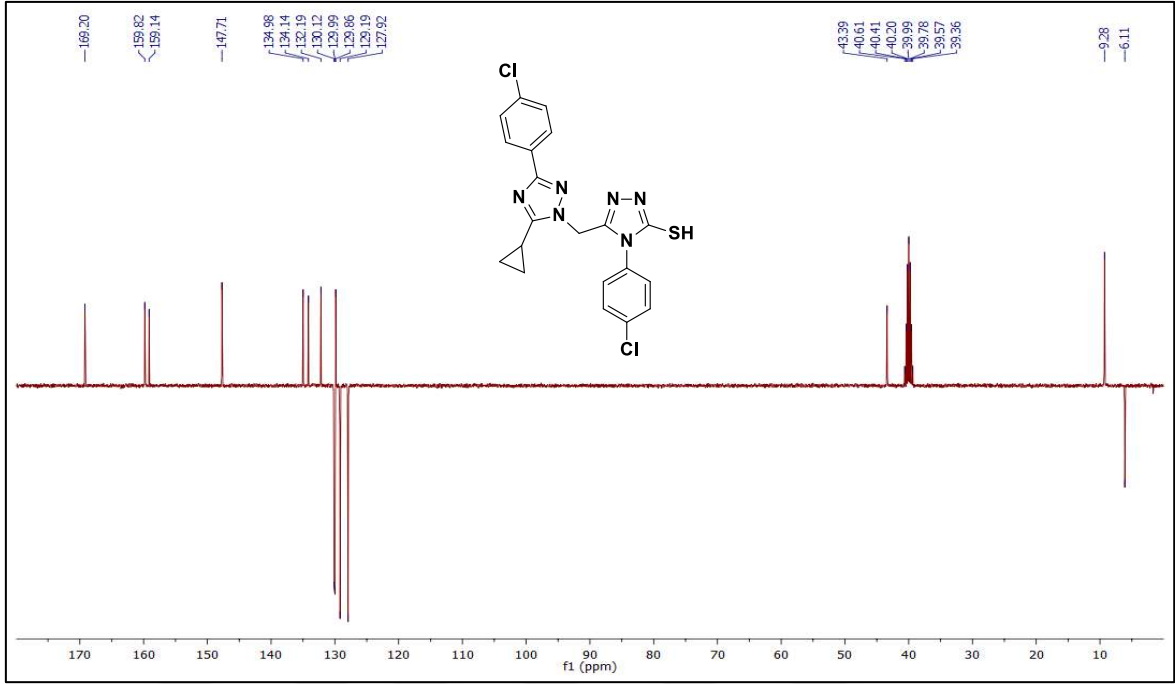


Ek Şekil 74. 160 bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)

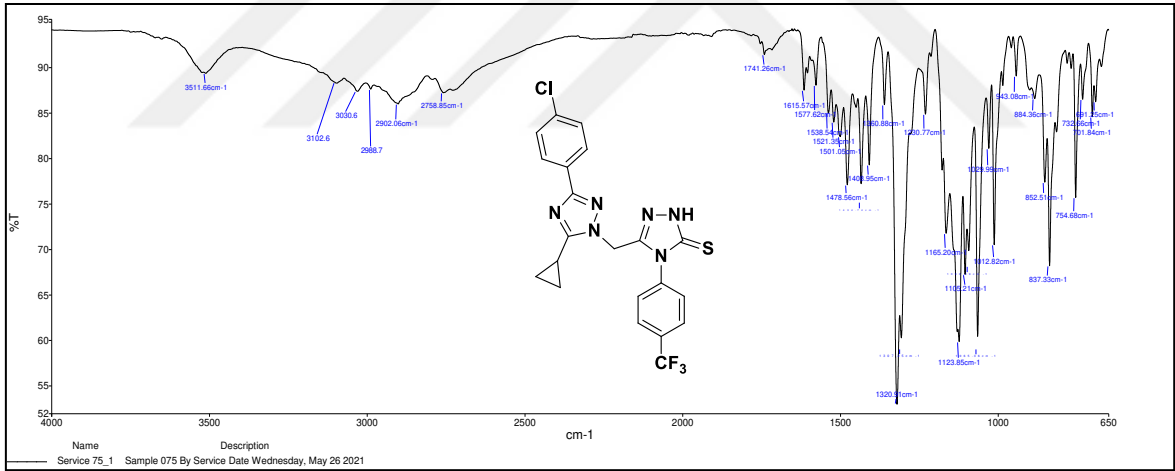


Ek Şekil 75. 161 bileşiğinin FT-IR spektrumu

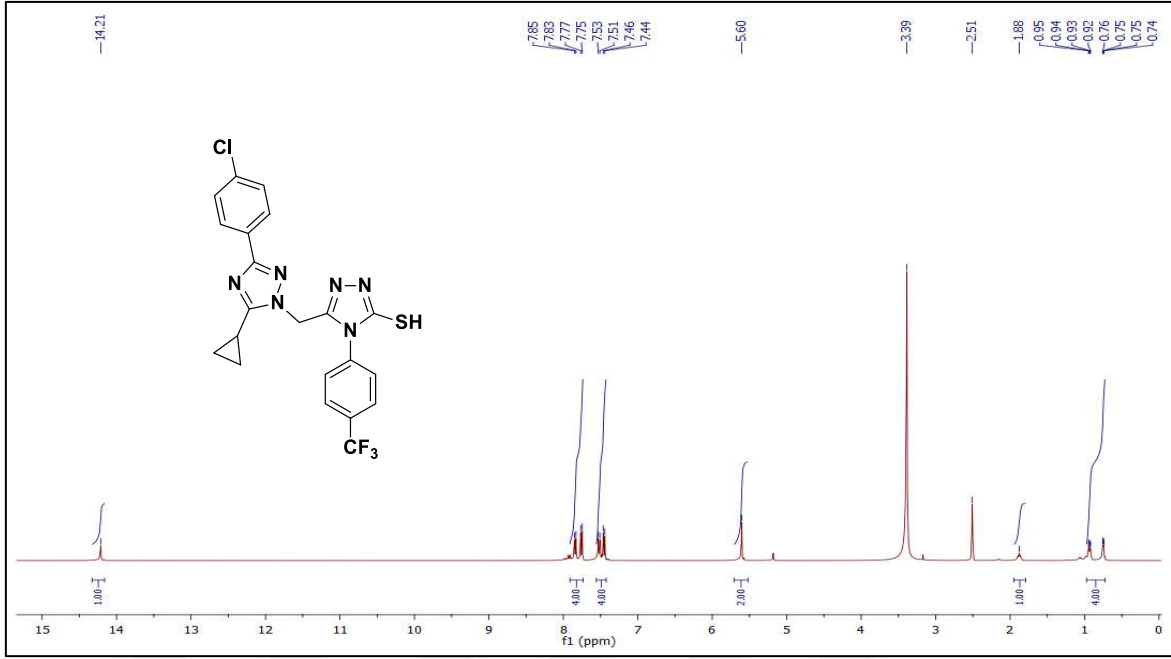
Ek Şekil 76. 161 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



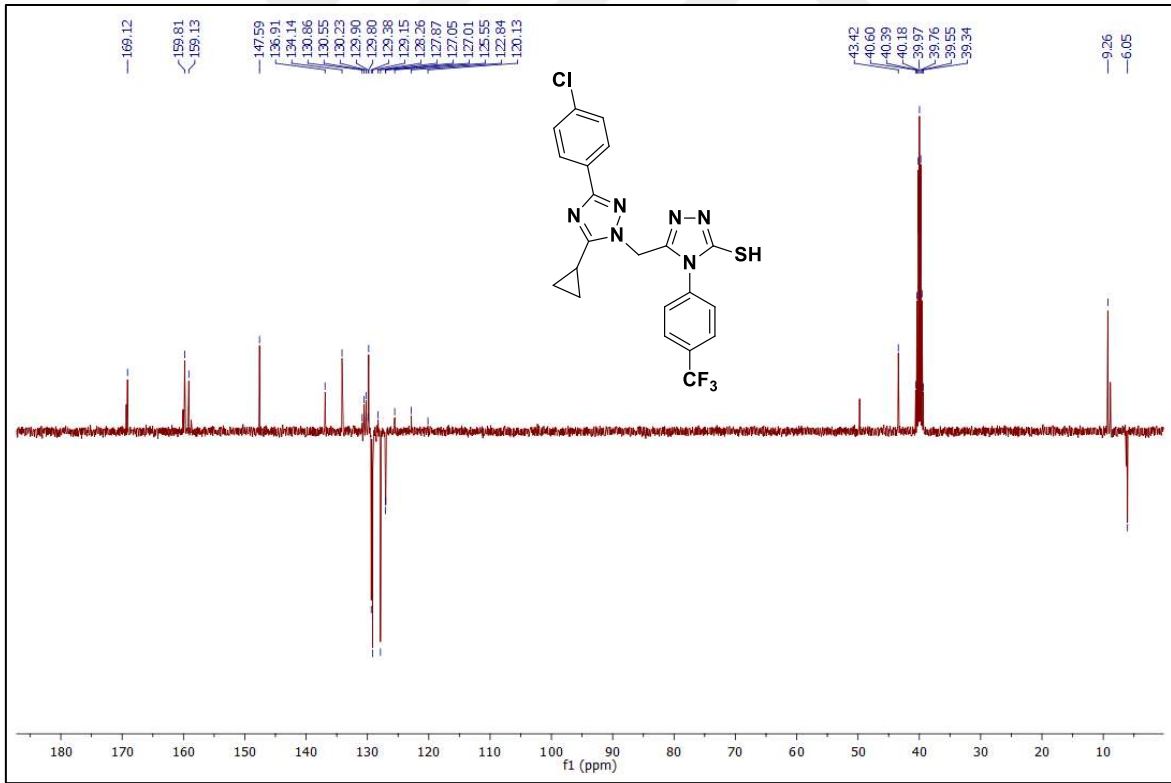
Ek Şekil 77. 161 bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



Ek Şekil 78. 162 bileşiğinin FT-IR spektrumu



Ek Şekil 79. 162 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



Ek Şekil 80. 162 bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)

ÖZGEÇMİŞ

Lise eğitimini Trabzon Fatih Lisesinde 2007 yılında tamamladı. 2014 yılında Celal Bayar Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünden Kimyager unvanı ile mezun oldu. 2015 yılında Celal Bayar Üniversitesi İktisadi ve idari Bilimler Fakültesinden pedagojik eğitim sertifikası ile Kimya Öğretmeni unvanı aldı. 2018 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim dalı, Organik Kimya alanında yüksek lisans öğrenimine başlayan Hilal FAZLI iyi derecede İngilizce bilmektedir.

