

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**hEGFR İNHİBİSYON POTANSİYELİ BULUNAN 3,5-DİARİL-1,2,4-TRİAZOL  
SÜBSTİTÜE 1,2,4-TRİAZOL-3-TİYON TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Narin USTALAR**

**TEMMUZ 2021  
TRABZON**



**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**hEGFR İNHİBİSYON POTANSİYELİ BULUNAN 3,5-DİARİL-1,2,4-TRİAZOL  
SÜBSTİTÜE 1,2,4-TRİAZOL-3-TİYON TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

**Narin USTALAR**

**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 BEKİNCAN**

**Trabzon 2021**

## ÖNSÖZ

TÜBİTAK (1001) 118Z187 kodlu Proje'nin sentez kısmının gerçekleştirilmesinde bursiyer olarak bulunduğum bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamın devam ettiği iki yıl boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her türü destek ve yardımlarını gördüğüm, değerli zamanını esirgemeyerek her fırsatta danıştığım değerli hocam Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çalışmalarım esnasında her zaman yanımda olan değerli grup arkadaşlarım Yüksek Lisans öğrencisi Hilal FAZLI ve Öğretim Görevlisi Ergün GÜLTEKİN'e; moleküler docking çalışmalarında bize yardımcı olan Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Atilla AKDEMİR'e teşekkür ederim.

Son olarak bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan, her türlü koşulda beni destekleyen, tüm hayatım boyunca beni cesaretlendiren annem Nurhayat USTALAR'a ve babam Yılmaz USTALAR'a sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Narin USTALAR  
Trabzon 2021

## TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “ hEGFR İnhibisyon Potansiyeli Bulunan 3,5-Diaril-1,2,4-triazol Sübstitüe 1,2,4-triazol-3-tiyon Türevlerinin Sentezi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN’ın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri/örnekleri kendim topladığımı, deneyleri/analizleri ilgili laboratuvarında yaptığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma süresince bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 09/07/2021

Narin USTALAR

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
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. Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü (EGFR).....	2
1.2.1. Birinci nesil EGFR Tirozin Kinaz İnhibitörleri .....	3
1.2.2. İkinci nesil EGFR Tirozin Kinaz İnhibitörleri .....	4
1.2.3. Üçüncü nesil EGFR Tirozin Kinaz İnhibitörleri .....	5
1.2.4. Dördüncü nesil EGFR Kirozin Kinaz İnhibitörleri .....	6
1.3. 1,2,4- Triazoller .....	7
1.4. Tiyosemikarbazitler (TSK) .....	7
1.4.1. Antikanser Aktivite Gösteren Bazı Tiyosemikarbazit Türevleri .....	11
1.4.2. Antimikrobiyal Aktivite Gösteren Bazı Tiyosemikarbazit Türevleri .....	13
1.4.3. Antioksidan Aktivite Gösteren Bazı Tiyosemikarbazit Türevleri .....	14
1.4.4. Antiviral Aktivite Gösteren Bazı Tiyosemikarbazit Türevleri .....	15
1.4.5. Antitüberküloz Aktivite Gösteren Bazı Tiyosemikarbazit Türevleri .....	16
1.4.6. Antikonvülsan Aktivite Gösteren Bazı Tiyosemikarbazit Türevleri .....	17
1.4.7. Enzim Aktivitesi Gösteren Bazı Tiyosemikarbazit Türevleri .....	17
1.5. Merkapto- 1,2,4-Triazoller .....	19
1.5.1. Antimikrobiyal Aktivite Gösteren Bazı Merkapto-1,2,4-Triazol Türevleri .....	20
1.5.2. Antioksidan ve Antiviral Aktivite Gösteren Bazı Merkapto-1,2,4-Triazol Türevleri .....	23
1.5.3. Antikanser Aktivitesi Gösteren Bazı Merkapto-1,2,4-Triazol Türevleri .....	24

1.5.4.	Ankonvülsan Aktivite Gösteren Bazı Merkпто-1,2,4-triazol Türevleri .....	26
1.5.5.	Antitüberküloz Aktivitesi Gösteren Bazı Merkпто-1,2,4-triazol Türevleri .....	27
1.5.6.	Enzim Aktivitesi Gösteren Bazı Merkпто-1,2,4-triazol Türevleri .....	28
2.	DENEYSEL ÇALIŞMALAR .....	36
2.1.	Hidrazon Türevlerinin Sentezi (144-145).....	36
2.2.	4-Amino-3,5-disubstitue-4H-1,2,4-triazol Bileşiklerinin Sentezi (146-147).....	37
2.3.	3,5-Disubstitue-4H-1,2,4-triazol Bileşiklerinin Sentezi (148-149).....	37
2.4.	Etil (3,5-disubstitue-1H-1,2,4- triazol-4-il) asetat Bileşiğinin Sentezi (150-151) .....	37
2.5.	Asetohidrazid Bileşiğinin Sentezi .....	38
2.6.	2-[3,5-difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]4-(süstitüefenil)-tiyosemikarbazit (154-160) Bileşiklerinin Sentezi.....	39
2.7.	5-[(3,5-difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]4-(süstitüefenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (164-170) Bileşiklerin Sentezi .....	39
2.8.	2-[3-(4-metoksifenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]4-(süstitüefenil)-tiyosemikarbazit (161-163) Bileşiklerinin Sentezi .....	40
2.9.	2-[3-(4-metoksifenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]4-(süstitüefenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (171-173) Bileşiklerinin Sentezi .....	41
3.	BULGULAR .....	42
3.1.	Etil Benzoat Benzoilhidrazon (144) .....	42
3.2.	Etil Benzoat p-metoksi Benzoilhidrazon (145) .....	42
3.3.	4-Amino-3,5 difenil-4H-1,2,4-triazol (146) .....	43
3.4.	4-Amino-3-(4-metoksifenil)-5-fenil-4H-1,2,4-triazol (147) .....	43
3.5.	3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol (148).....	43
3.6.	3-(4-metoksifenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol (149) .....	43
3.7.	Etil (3,5-difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il) asetat (150) .....	44
3.8.	2-(3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il) asetohidrazid (152).....	44
3.9.	2-[3-(4-Metoksifenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il] asetohidrazid (153).....	44
3.10.	2-[3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il asetil]4-(4-florofenil) Tiyosemikarbazit (154).....	45
3.11.	2-[3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il asetil]4-(4-klorofenil) Tiyosemikarbazit (155).....	45
3.12.	2-[3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il asetil]4-(4-triflorometilfenil) Tiyosemikarbazit (156).....	46
3.13.	2-[3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il asetil]4-(4-metoksifenil) Tiyosemikarbazit (157).....	46

3.14.	2-[3,5-difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il asetil]4-(4-metilfenil) Tiyosemikarbazit (158).....	47
3.15.	2-[3,5-difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il asetil]4-(3-bromofenil) Tiyosemikarbazit (159).....	47
3.16.	2-[3,5-difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il asetil]4-(3-klorofenil) Tiyosemikarbazit (160).....	48
3.17.	2-[3-(4-metoksifenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-ilasetil]4-(3-klorofenil) Tiyosemikarbazit (161).....	48
3.18.	2-[3-(4-metoksifenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-ilasetil]4-(3-metilfenil) Tiyosemikarbazit (162).....	49
3.19.	2-[3-(4-metoksifenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-ilasetil]4-(3-triflorometilfenil) Tiyosemikarbazit (163).....	49
6.20.	5-[(3,5-difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]4-(4-florofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (164) .....	50
3.21.	5-[(3,5-difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]4-(4-klorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (165) .....	50
3.22.	5-[(3,5-difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]4-(4-triflorometil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (166) .....	51
3.23.	5-[(3,5-difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]4-(4-metoksifenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (167) .....	51
3.24.	5-[(3,5-difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]4-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (168) .....	52
3.25.	5-[(3,5-difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]4-(3-bromo)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (169) .....	52
3.26.	5-[(3,5-difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]4-(3-kloro)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (170) .....	53
3.27.	2-[3-(4-metoksifenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil]4-(3-klorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (171).....	53
3.28.	2-[3-(4-metoksifenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil]4-(3-metilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (172).....	54
3.29.	2-[3-(4-metoksifenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil]4-(3-triflorometilfenil)- 2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (173) .....	54
4.	TARTIŞMA VE SONUÇLAR .....	55
5.	ÖNERİLER.....	60
6.	KAYNAKLAR .....	64
7.	EKLER .....	77
ÖZGEÇMİŞ		

## Yüksek Lisans Tezi

### ÖZET

#### hEGFR İNHİBİSYON POTANSİYELİ BULUNAN 3,5-DİARİL-1,2,4-TRİAZOL SÜBSTİTÜE 1,2,4-TRİAZOL-3-TİYON TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Narin USTALAR  
Karadeniz Teknik Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı  
Danışman: Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN  
2021, 76 Sayfa, 32 Ek Sayfa

Bu çalışmada, hEGFR inhibitör potansiyeli bulunan ve 3,5-diaril-1,2,4-triazol halkası içeren yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi hedeflenmiştir. Bu amaçla; Çalışmanın ilk bölümünde etil imidobenzoat hidroklorür (**143**)'ün uygun hidrazitler ile reaksiyonları sonucu hidrazon bileşikleri (**144, 145**); Hidrazon bileşikleri (**144, 145**)'nin 1-propanol'lü ortamda hidrazin hidrat ile reaksiyonundan 4-amino-4*H*-1,2,4-triazol (**146, 147**) türevleri; Bunların (**146, 147**) hipofosforöz asitli ortamda sodyum nitrit ile muamelesi ile 1*H*-1,2,4-triazol türevleri (**148, 149**) literatüre kayıtlı yöntemlere göre sentezlenmişlerdir. Daha sonra 1*H*-1,2,4-triazol türevleri (**148, 149**)'nin sodyum etoksitli ortamda etil bromoasetat ile reaksiyonundan 1*H*-1,2,4-triazol-4-il asetat bileşiklerine (**150, 151**)'ne dönüştürülmüştür. Çalışmanın bir diğer basamağında, 1,2,4-triazol halkası içeren asetohidrazit bileşikleri (**152, 153**) etilasetat türevleri (**150, 151**)'nin 1-bütanol'lü ortamda hidrazin hidrat ile muamelesinden elde edilmişlerdir.

Bir sonraki adımda, asetohidrazit türevlerinin (**152-153**) uygun izotiyosiyanatlar ile reaksiyonundan karşılık gelen tiyosemikarbazit türevleri (**154-163**) elde edilmiş ve bu bileşiklerin (**154-163**) NaOH (aq)'li ortamda halka kapanmaları sonucu 1,2,4-triazol-3-tiyon (**164-173**) türevlerine dönüştürülmüştür. Sentezlenen tüm yeni bileşiklerin yapıları IR, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır.

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



Master Thesis

SUMMARY

THE SYNTHESIS OF 3,5-DIARYL-1,2,4-TRIAZOL SUBSTITUTED 1,2,4-TRIAZOL-3-THION DERIVATIVES WITH HEGFR INHIBITION POTENTIAL

Narin USTALAR

Karadeniz Technical Universty  
Deptmant of Chemistry  
Supervisor: Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN  
2021, 76 Pages, 32 Pages Appendix

In this study, the synthesis of new 1,2,4-triazole-3-thion derivatives containing 3,5-diaryl-1,2,4-triazole ring with hEGFR inhibitory potential and was aimed. For this purpose; In the first part of the study, hydrazone compounds (**144**, **145**) as a result of the reactions of ethyl imidobenzoate hydrochloride (**143**) with appropriate hydrazides; 4-amino-4H-1,2,4-triazole (**146**, **147**) derivatives from the reaction of hydrazone compounds (**144**, **145**) with hydrazine hydrate in the presence of 1-propanol; By treating them (**146**, **147**) with sodium nitrite in hypophosphorous acidic medium, 1H-1,2,4-triazole derivatives (**148**, **149**) were synthesized according to the methods registered in the literature. Then, 1H-1,2,4-triazole derivatives (**148**, **149**) were converted to 1H-1,2,4-triazol-4-yl acetate compounds (**150**, **151**) by reaction with ethyl bromoacetate in sodium ethoxide medium. In another step of the study, acetohydrazide compounds (**152**, **153**) containing 1,2,4-triazole ring were obtained by treating ethylacetate derivatives (**150**, **151**) with hydrazine hydrate in 1-butanol medium. In the next step, the corresponding thiosemicarbazide derivatives (**154-163**) were obtained from the reaction of acetohydrazide derivatives (**152-153**) with appropriate isothiocyanates, and these compounds were converted to 1,2,4-triazole-3-thione (**164-173**) derivatives by ring closure in the presence of NaOH (aq).

The structures of all the newly synthesized compounds were elucidated by IR, <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectroscopic methods.

**Key Words:** 3,5-Disubstituted-1,2,4-triazoles, Acetohyrazide derivatives, Thiosemicarbazides, 1,2,4-Triazole-3-thions.

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Birinci nesil EGFR tirozin kinaz inhibitörleri .....	3
Şekil 2. İkinci nesil EGFR tirozin kinaz inhibitörleri .....	4
Şekil 3. Üçüncü nesil EGFR tirozin kinaz inhibitörleri .....	6
Şekil 4. Dördüncü nesil EGFR tirozin kinaz inhibitörleri .....	7
Şekil 5. Triazollerin izomerik ve tautomerik formu .....	8
Şekil 6. 1,2,4 triazol iskeletine sahip klinik çalışmalarda kullanılan ilaçlar.....	9
Şekil 7. Tiyosemikarbazitlerin genel sentez yöntemi .....	10
Şekil 8. Keto – Enol tautomerisi.....	10
Şekil 9. Tiyosemikarbazitlerden bazı heterohalkalı bileşiklerin oluşumu.....	11
Şekil 10. Antikanser aktivite gösteren bazı tiyosemikarbazit türevleri .....	12
Şekil 11. Antimikrobiyal aktivite gösteren bazı tiyosemikarbazit türevleri .....	14
Şekil 12. Antioksidan aktivite gösteren bazı tiyosemikarbazit türevleri .....	15
Şekil 13. Antiviral aktivite gösteren bazı tiyosemikarbazit türevleri .....	16
Şekil 14. Antitüberküloz aktivite gösteren bazı tiyosemikarbazit türevleri.....	16
Şekil 15. Antikonvülsan aktivite gösteren bazı tiyosemikarbazit türevleri .....	17
Şekil 16. Enzim aktivitesi gösteren bazı tiyosemikarbazit türevleri.....	19
Şekil 17. Merkaptto- 1,2,4- triazollerin genel sentez reaksiyonu .....	20
Şekil 18. Tiyon –Tiyol tautomerisi .....	20
Şekil 19. Antimikrobiyal aktivite gösteren bazı merkaptto triazol türevleri .....	22
Şekil 20. Antioksidan ve antiviral aktivite gösteren bazı merkaptto triazol türevleri .....	24
Şekil 21. Antikanser aktivite gösteren bazı merkaptto triazol türevleri.....	24
Şekil 22. Antikonvülsan aktivite gösteren bazı merkaptto triazol türevleri.....	25
Şekil 23. Antitüberküloz aktivite gösteren bazı merkaptto triazol türevleri.....	26
Şekil 24. Enzim aktivitesi gösteren bazı merkaptto triazol türevleri .....	27
Şekil 25. Çalışma için belirlenen iskelet yapıları .....	29
Şekil 26. Hidrazon bileşiklerinin sentezi .....	31
Şekil 27. 4-Amino-1,2,4-triazol bileşiklerinin sentezi.....	32
Şekil 28. 1 <i>H</i> -1,2,4-triazol bileşiklerinin sentezi .....	32

Şekil 29. Etil asetat bileşiklerinin sentezi .....	33
Şekil 30. Asetohidrazit bileşiklerinin sentezi .....	33
Şekil 31. 3,5-Difenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol halkası içeren tiyosemikarbazit türevlerinin sentezi .....	33
Şekil 32. 3-(4-Metoksifenil)-5-fenil-1,2,4-triazol halkası içeren tiyosemikarbazit türevlerinin sentezi .....	34
Şekil 33. 3,5-Difenil-1,2,4-triazol halkası içeren 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi .....	34
Şekil 34. 3-(4-Metoksifenil)-5-fenil-1,2,4-triazol halkası içeren 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi .....	35
Şekil 35. Amino türevleri üzerinden elde edilebilecek yeni heterosiklik bileşikler .....	35
Şekil 36. 1 <i>H</i> -1,2,4-triazol bileşikleri üzerinden elde edilebilecek yeni heterosiklik bileşikler .....	61
Şekil 37. Hidrazitler üzerinden elde edilebilecek yeni heterosiklik bileşikler .....	62
Şekil 38. Tiyosemikarbazitler üzerinden elde edilebilecek yeni heterosiklik bileşikler .....	62
Şekil 39. 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinden yeni heterosiklik bileşikler .....	63

## TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No.</u>
Tablo 1. Sanal tarama için kullanılan proteinler .....	30
Tablo 2. Sanal tarama sonucu belirlenen sübstitüentler .....	31



## KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ

APT	: Karbon Türünü Belirten Spektrum
bs	: Broad singlet (geniş tekli yarıлма)
d	: Dublet
DMF	: <i>N,N</i> -Dimetil Formamit
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	: Dötero Dimetil Sülfoksit
e.n	: Erime noktası
FT-IR	: Furier Transfer-Infrared Spektroskopisi
Hz	: Hertz
TSK	: Tiyosemikarbazit
<i>J</i>	: Jromanyetik sabit
mmol	: Milimol
m	: Multiplet
mL	: Mililitre
s	: Singlet (tekli yarıлма)
°C	: Santigrat derece
<sup>1</sup> H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
<sup>13</sup> C NMR	: Karbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	: 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

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyümesini ve çoğalmasını içeren kompleks bir hastalıktır. Dünyada en sık rastlanan hastalıklardan biri olan kanser, özellikle gelişmiş ülkelerde ölüm nedenleri arasında görülme sıklığı kardiyovasküler hastalıklardan sonra en önde gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) yayınladığı raporda dünya genelinde 2007'de 7.9 milyon olan kanser ölümlerinin 2030'da %45 artarak 11.5 milyona ulaşacağını belirtiyor. Yapılan bir başka çalışmanın raporunda, önümüzdeki yıllarda 10 milyona aşkın yeni kanser vakalarının görüleceği, her yıl bir önceki yıldan 6 milyondan fazla ölümün meydana geleceği bildiriliyor [1]. Kanser küresel çapta ikinci sırada gelen ölüm nedenidir. Yapılan çalışmalar son yıllarda meydana gelen ölümlerin incelenmesiyle her 6 ölümden birinin kanser kaynaklı olduğunu göstermiştir. Dünya genelinde görülen en yaygın kanser kadın meme kanseridir. Kadınlarda bunu sırasıyla tiroid ve rahim ağzı kanseri takip eder. Erkeklerde yoğunlukla rastlanan kanser türleri akciğer, prostat, kolorektal, mide ve karaciğer kanserleridir [2].

Kanser tedavisi organizmanın dokusu, tümörün yaygınlığı, fizyolojik durumu ve karakteri ile doğrudan ilişkilidir. Bu sebeplere bağlı olarak tedaviler çok fazla çeşitlilik arz etmektedir. Tedavilerde kullanılan yöntemler, kemoterapi, radyoterapi, gen terapisi, imminoterapi ve monoklonal antikor tedavilerini içerir. Kemoterapi ve radyoterapi kanser tedavilerinde en sık kullanılan yöntemdir. Radyoterapi, doğrudan kötü huylu tümör kitlesini hedef alarak iyonlaştırıcı radyasyon ile bu hücreleri kontrol etmek veya öldürmek için kullanılır. İyonlaştırıcı ışın, serbest radikallerle oluşan hastalıklı dokuya doğrudan yada dolaylı olarak nüfuz ederek hücrenin DNA'sına zarar verir ve hücre ölümüne neden olur [3]. Kemoterapi, ilaçla (sitotoksik) tedavi anlamına gelmektedir. Tedavide kullanılan sitotoksik ajanlar ve anti hormonal ilaçlar kötü huylu hücrenin hızlı bir şekilde çoğalmasını engelleyen başlıca kemoterapötiklerdir. Kemoterapi uygulamasında, bulantı, kusma, ishal, anemi, halsizlik, ateş, kilo kaybı, saç dökülmesi, yüksek dereceli enfeksiyonlar, ve tümör hücre topluluğunun çoğalması gibi yan etkiler sıklıkla görülür. Bu sebeple, dünya genelinde yapılan çalışmalar kemoterapinin kanser tedavisindeki etki alanını önemli ölçüde büyütürken, yan etkilerini ortadan kaldıracak yeni ve yararlı antitümör ajanların

geliştirilmesinde önem taşımaktadır. Radyoterapi ve kemoterapi ilaçlarının DNA'ya zarar vermesinin yanında hücre ölümlerine (apoptoz) neden olduğu saptanmıştır. Araştırmalar, kansere karşı artan direnç ile hücre ölümlerinin azalması arasında kuvvetli bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Apoptaza karşı duyarlılık antineoplastik tedaviye verilen yanıtın önemli bir belirleyicisidir.

## **1.2. Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü (EGFR)**

Apoptoz (hasta hücreleri ortadan kaldıran sistematik hücre ölümü) inhibisyonu hücre genetiğinin bozulması sırasında (karsinogenez) kanserin ilerleme hızında önemli bir rol oynayabilmektedir. Kanser hücrelerinin apoptozu engellemek için kullandığı çeşitli tipte mekanizmalar vardır. Örneğin hücreler, Bcl-2 gibi anti-apoptotik proteinleri açığa çıkararak yada çeşitli kaspazların ve BAX gibi pro-apoptotik proteinleri düzenleyerek apoptoz direnci elde ederler. Hücre yaşamının en önemli belirleyicisi, pro-apoptik ve anti-apoptik düzeyler arasındaki ilişkidir. Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü (EGFR), (meme, yumurtalık, kolon kanseri gibi) birçok kanser hücresinde ortaya çıkan bir transmembran glikoprotein tirozin kinaz reseptörüdür. EGFR ailesinin yüksek düzeyde ekspresyonu, uç kısımdaki COOH reseptörü içindeki tirozin tortusunun otofosforilasyonu ile sonuçlanır ve bu durum hücre çoğalması, hücre farklılaşması ve anti-apoptoz ile sonuçlanan bir zincir oluşturur. Bu nedenle EGFR ailesinin inhibisyonunun hedeflenen kemoterapötik ajanların geliştirilmesinde önemli etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. EGFR'nin hücre motilitesi, adhezyon ve hücre döngüsü regülasyonunun yanında apoptoz, metastaz kanser anjiyogenez fonksiyonları ile ilişki bozukluklarının tedavisi gibi karmaşık biyolojik süreçlerin anahtar düzenleyicisi olduğu bilinmektedir [4, 5]. EGFR'nin hücre sinyallerinde gösterdiği kritik rolü onu kanser tedavilerinde üst sıraya yerleştirmiştir. EGFR'in normal düzeyden yüksek aktivitesi, büyük hücreli akciğer kanseri (NSCLC) [6], baş ve boyun kanseri [7], meme kanseri [8] ve kolokteral kanser gibi çok çeşitli kanser türlerinde etkisi gözlemlenmiştir. Son otuz yılda, tümörlerin ilerlemesindeki kritik rolüne dayanarak EGFR'i hedefleyen bir dizi monoklonal antikör inhibitörleri geliştirilmiştir [9]. İleri EGFR mutasyonu görülen hastalarda standart kemoterapi yerine anti-EGFR ajanların kullanılması tedavinin aktifliği ve güvenirliliği açısından uluslararası sıralamada birinci basamağa yerleşmiştir [10, 11]. Anti-EGFR tedavilerinde monoklonal antikörler ve tirozin

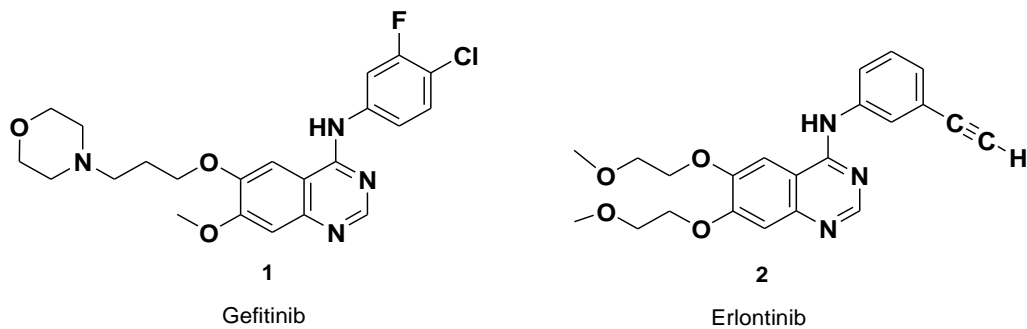
kinaz inhibitörleri klinik olarak iki önemli yaklaşımdır [12]. Bu tedavinin keşfedilmesinden bu yana yüzlerce EGFR tirozin kinaz sentezlenmiş ve değerlendirilmiştir.

Çalışmalar inhibitörlere karşı oluşan direnç mekanizmasının sonucu olarak ortaya çıkan mutasyonların, mutant EGFR'yi hedefleyen yeni spesifik inhibitörlerin tasarımı ve keşfine dayalı olmuştur. Birinci ve ikinci kuşak EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine karşı ilk direnç mekanizması olarak bilinen EGFR T790M mutasyonunun varlığı, bu mutasyonu engelleyen üçüncü nesil EGFR tirozin kinazların oluşumunun önünü açmıştır. Çok yakın bir zamanda ortaya çıkan dördüncü nesil EGFR tirozin kinazlar, EGFR üçüncül C797S mutasyonu ile savaşmak için klinik değerlendirilmeye alınmıştır. Epigenetik mutasyonların üstesinden gelmek ve EGFR tirozin kinaz inhibitörlerinin etkinliğini artırmak için çeşitli sayıda kombinasyon tedavi incelenmiştir [12].

Bu bağlamda, küçük moleküllü TKI (tirozin kinaz inhibitörleri)'lerin birinci kuşaktan dördüncü kuşağa kadar gösterdiği uygulama ve direnç mekanizmaları ele alınarak bu alanda yapılan en son keşif ve ilerlemeler özetlenmiştir [12].

### 1.2.1. Birinci nesil EGFR Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Bugüne kadar yapılan klinik çalışmalarda sentezlenen yüzlerce molekülün EGFR TKI aktiviteleri değerlendirildi. Bu bileşiklerin kinazolin bazlı türevlerinden gefitinib (1) ve erlontinib (2), EGFR L858R ve del9 inhibisyonunu önleyerek birinci nesil EGFR inhibitörleri tarafından ATP'nin aktif bölgesi için afinitesini önemli ölçüde artırmıştır [13]. Ayrıca bu inhibitörler ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır fakat, bu ilaçların zamanla EGFR T790M mutasyonuna karşı gösterdiği direnç yeni tirozin kinaz inhibitörlerin araştırılmasının önünü açmıştır (Şekil 1).

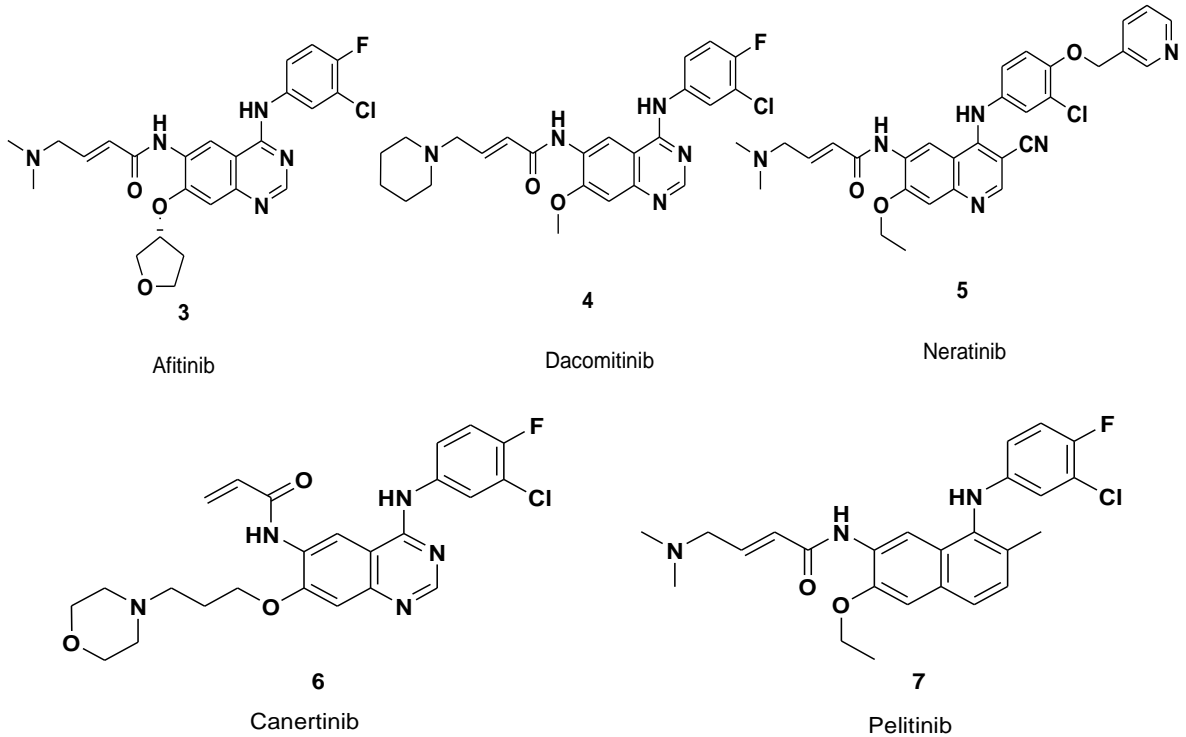


Şekil 1. Birinci nesil EGFR tirozin kinaz inhibitörleri



### 1.2.2. İkinci nesil EGFR Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Afatinib (3), dacomitinib (4), neratinib (5), canertinib (6) ve pelitinib (7) gibi ikinci nesil EGFR TKI'ler T790M mutasyonunu önlemek için önerilmiştir. Afatinib (3), klinik çalışmalarda tek ve çift mutant sergileyen EGFR'ye karşı umut verici sonuçlar vermiştir. Bu sonuçlar afatinib'in EGFR mutant akciğer tümörünün bulunduğu hastalarda birinci basamak tedavi olarak ABD FDA tarafından onaylanmıştır [14,15]. Dacomitinib (4), gefitinib dirençli tümör hücrelerinde ve bir dokunun başka bir dokuya nakledilmesi yönteminde aktivite göstermiştir [16,17]. Neratinib (5), hem enzimatik hem hücre bazlı deneylerde hasta hücrelerin büyümesini basakılayan EGFR inhibitörüdür [18,19]. Canertinib (6), EGFR mutantını yüksek enzimatik aktiviteyle geri döndürülemez bir şekilde inhibe eden bir inhibitördür [20]. Pelitinib (7) ise, EGFR kinaz enzimatik aktivitesine karşı güçlü bir inhibisyon sergileyen seçici EGFR inhibitörüdür. ancak; ikinci nesil tirozin kinaz inhibitörlerinin EGFR T790M mutasyonuna karşı sürekli seyreden direnci ve yan etkileri yeni nesil tirozin kinaz inhibitörlerin senteziyle sonuçlanmıştır (Şekil 2) [21, 22].

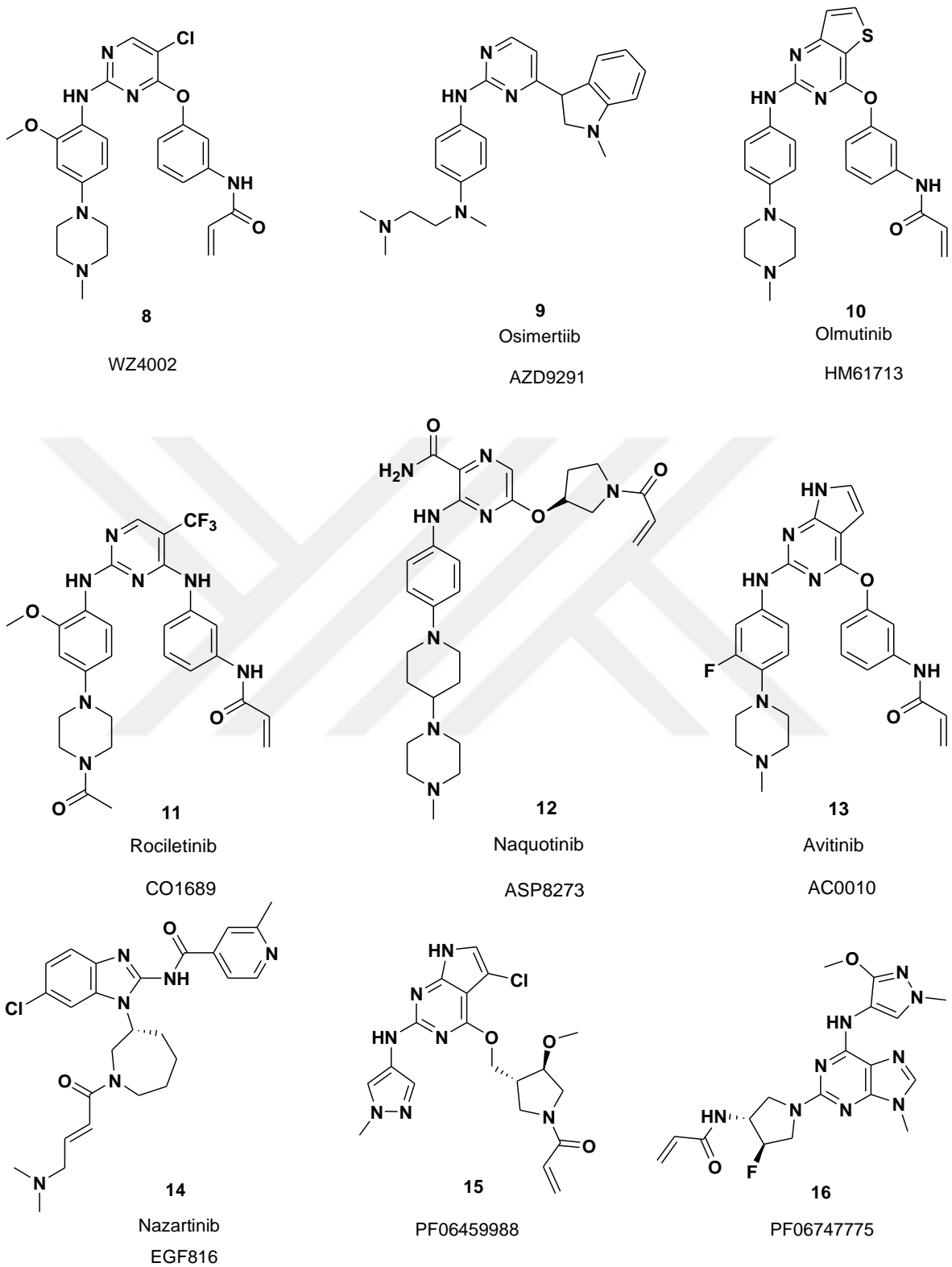


Şekil 2. İkinci nesil EGFR tirozin kinaz inhibitörleri

### 1.2.3. Üçüncü nesil EGFR Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Mutant seçici üçüncü nesil EGFR TKI'ler, T790M mutantını hedeflemiştir [23] ve hastalığı birinci ve ikinci nesil EGFR TKI'lere karşı direnç gösteren ileri akciğer kanseri hastalarında umut verici etki göstermiştir. Klinik uygulamalarda bir dizi üçüncü nesil inhibitör sentezlenmiş ve geliştirilmiştir [24]. WZ4002 (8), mutant EGFR T790M'e karşı aktivitesini göstermiştir. Osimertinib (9), tümör gerilemesini önemli ölçüde inhibe ederek EGFR T790M mutasyon barındıran akciğer kanseri hastalarının tedavisi için 2015 yılında FDA onayını alarak umut verici klinik sonuçlar göstermiştir [25]. Olmutinib (10), bir dokudan diğer dokuya nakil modellerinde herhangi bir yan etki olmaksızın iyi bir aktivite sergilemiştir [26]. Rociletinib (11), EGFR T790M mutasyonuna karşı tümör hücrelerinin çoğalmasını güçlü bir şekilde inhibe etmiştir. Naquotinib (12), klinik çalışmalarda ileri EGFR mutant akciğer kanseri hastalarının tedavisinde uygulanmıştır. Avitinib (13), klinik öncesi çalışmalarda iyi farmokinetik / farmodinamik özelliğe sahip olduğu belirlenmiştir ve ayrıca bu TKI, ileri akciğer kanseri tedavisi için Çin'deki üçüncü nesil inhibitörlerden ilkinin yerini almıştır [27]. Nazartinib (14), EGFR T790M mutantının fare deneyi modellerinde, güçlü tümör gerilemesini indükledi ve Afatinib ile karşılaştırıldığında daha iyi bir dozda etkinliğini göstermiştir [28]. PF-06459988 (15), hücre ve enzimatik bazlı testlerde mutant EGFR T790M için tümör büyümesini inhibe ederek yüksek güvenilirlik göstermiştir [29]. PF-0674775 (16), tek ve çift mutasyona karşı güçlü inhibitör aktivite sergileyen pürin bazlı bir bileşiktir.

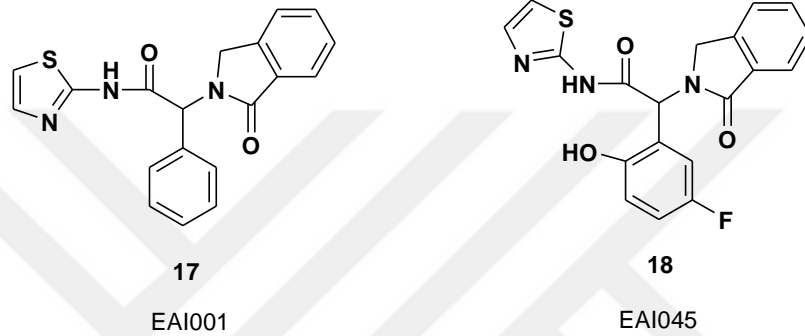
Klinik çalışmaları EGFR mutasyonları ilerlemiş ileri akciğer kanseri hastalarında araştırılmaktadır. Üçüncü nesil EGFR TKI'lar arasında yüksek aktivite ve düşük yan etkilere sahip Osimertinib (AZD9291), T790M mutasyonu olan akciğer kanseri hastaları için onaylanmış tek ilaçtır. Ayrıca, Olmutinib (HM61713) ilerlemiş EGFR T790M akciğer kanseri olan hastaların tedavisi için 2016 yılında Kore'de piyasaya sürülen bir başka seçici EGFR-TKI'dir (Şekil 3).



Şekil 3. Üçüncü nesil EGFR tirozin kinaz inhibitörleri

#### 1.2.4. Dördüncü Nesil EGFR Tirozin Kinaz İnhibitörleri

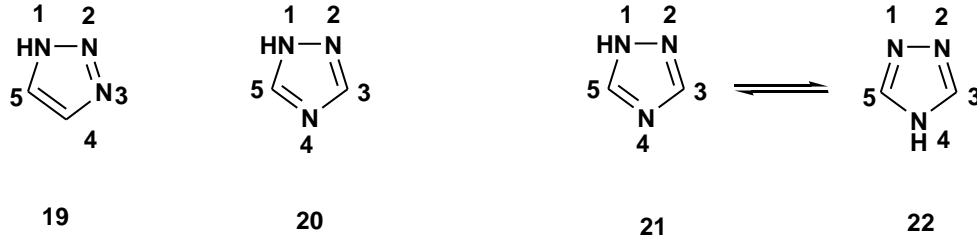
EGFR C797S mutasyonunu hedefleyen rasyonel tasarımlar, dördüncü nesil EGFR inhibitörlerinin klinik çalışmalara dahil olmasının önünü açmıştır. EAI001 (17), mutant T790M'ye karşı güçlü aktiviteye sahip yeni bir EGFR inhibitörüdür [30]. EAI045 (18), hem EGFR T790M hem de EGFR C797S mutasyonlarını üstesinden gelebilen ilk inhibitör olarak kabul edilmiştir (Şekil 4) [31].



Şekil 4. Dördüncü nesil EGFR tirozin kinaz inhibitörleri

#### 1.3. 1,2,4-Triazoller

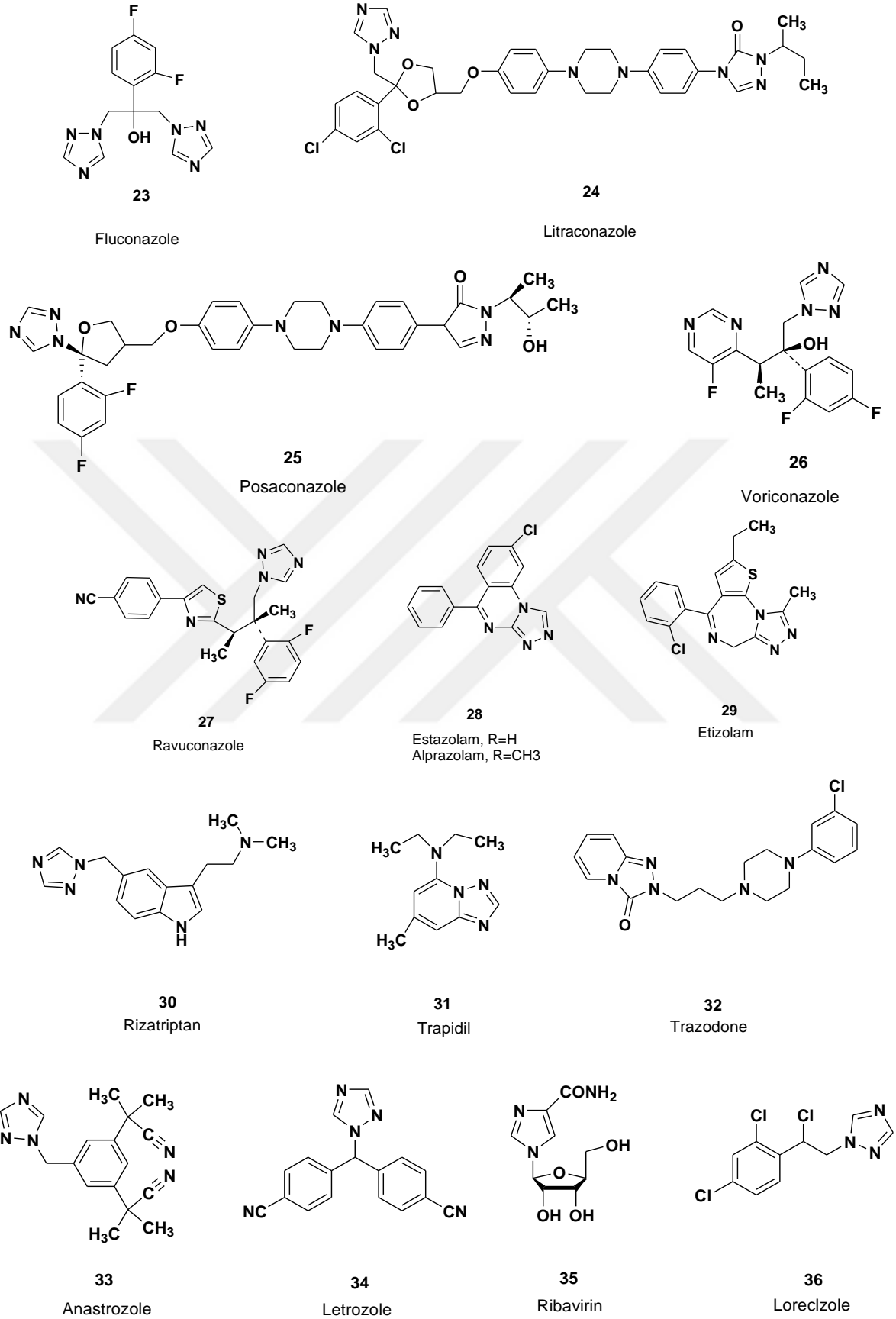
Günümüzde heterosiklik moleküller ve türevleri biyolojik ve endüstriyel açıdan toplumun gelişmesine ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine katkıda bulunmuştur [32]. Çağdaş tıbbi kimyada sentetik ve etkili biyolojik önemleri nedeniyle heterohalkalı bileşikler büyük ilgi görmüştür. Heterosiklik grupların önde gelen türevlerinden azoller, heterohalkalı yapıda karbon atomu dışında tek azot atomu ve en az bir adet karbon olmayan atom (azot, kükürt oksijen gibi) içeren beş üyeli halkalı yapılardır. Heterosiklik bileşiklerin azol sınıfında bulunan ve en çok dikkat çeken üyelerinden biri olan 1,2,4-triazoller geniş spektrumlu farmakolojik özelliklere sahip olduğundan, 1,2,4-triazol halkası taşıyan yeni hibrit moleküllerin sentezlenmesine neden olmaktadır [33]. Triazoller azol sınıfı içinde en kararlı bileşiklerdir. Kapalı formülleri  $C_2H_3N_3$  olan triazoller, amid ester ve karboksilik asit izosteri gibi karakteristik özelliklere sahiptirler. Beş üyeli halkaya sahip bu heterosiklik türevlerin 1,2,3-triazol (19) ve 1,2,4-triazol (20) olmak üzere iki izomerik formu bulunmaktadır. Bunlardan 1,2,4-triazol'lerin ise, 1*H*-1,2,4 triazol (21) ve 4*H*-1,2,4 triazol (22) olmak üzere iki tautomerik formu mevcuttur (Şekil 5) [34].



Şekil 5. Triazollerin izomerik ve tautomerik formu

1,2,4 triazoller dipol özelliği, hidrojen bağı yapma kapasitesi, sertliği ve çözünürlükleri sayesinde yüksek afinite göstererek biyolojik reseptörlerle etkileşime girip formokofor gibi davranır. Çok sayıda 1,2,4 triazol ve bunların heterosiklik türevleri, nöroprotektan, antioksidan, antimalaryal, antileismanial, antiüreaz, anti-kanser, antimikrobiyal, antinflamatuar, antifungal, anksiyolitik ve antikonvülsan, antimigren, antiviral, antitümör, antitüberküloz, antidepresan ve analjezik, enzim inhibitörleri gibi geniş spektrumlu farmakolojik aktif bileşiklerdir.

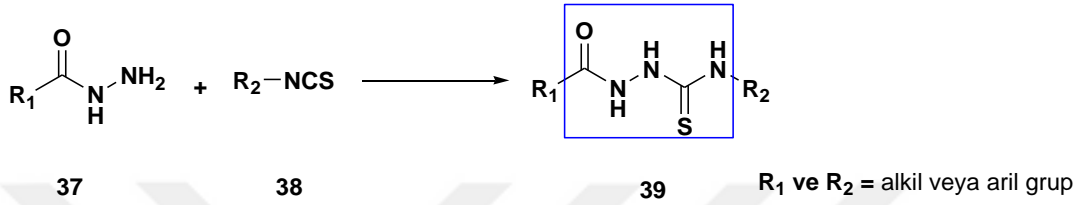
Ayrıca, 1,2,4-triazol halkası içeren ve sektörde ilaç olarak kullanılan moleküllere model olarak; Flukonazol (23), Litrakonazol (24), Posaconazole (25) Vorikonazol (26) ve Ravukonazol (27) gibi, mantar enfeksiyonlarında önde gelen antifungal ilaçlar verilebilir. Bunların haricinde; antikonvülsan ve anksiyolitik tedavide Estazolam-Alprazolam (28); kas gevşetici olarak Etizolam (29); migren krizlerinin tedavisinde Rizatripten (30); koroner kalp, karaciğer ve böbrek hastalarının tedavisinde antitrombosit ajan olarak geliştirilen Trapidil (31); major depresyonun neden olduğu kaygı, uykusuzluk, dikkat eksikliği gibi semptomların tedavisinde kullanılan antidepresan ilacı Trazodone (32); meme kanseri tedavisinde Anastrozole (33) ve Letrozole (34), KKKKA (Kırım Kongo Kanamalı Ateşi) virüsüne karşı en etkili ilaç olan Ribavirin (35) ve nöbet belirtileri semptomlarının giderilmesinde kullanılan ilaç Loreclzole (36) gibi bileşikler verilebilir [35, 36].



Şekil 6. 1,2,4 triazol iskeletine sahip klinik çalışmalarda kullanılan ilaçlar

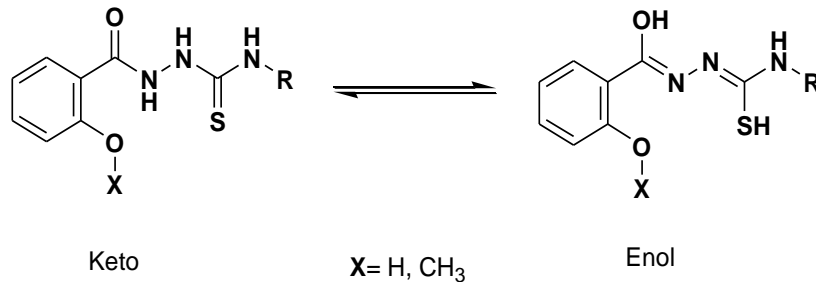
#### 1.4. Tiyosemikarbazitler (TSK)

Tiyosemikarbazit (TSK) (39) diğer adıyla hidrazinkarbotiyoamid,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}-$  fonksiyonel gruba sahip, tiyokarbamik asidin en basit hidrazin türevi ve hidrazitlerin (37) izotiyosiyanatlar (38) ile tepkimesinden elde edilen heterosiklik bileşik sınıflarından biridir (Şekil 7) [37].



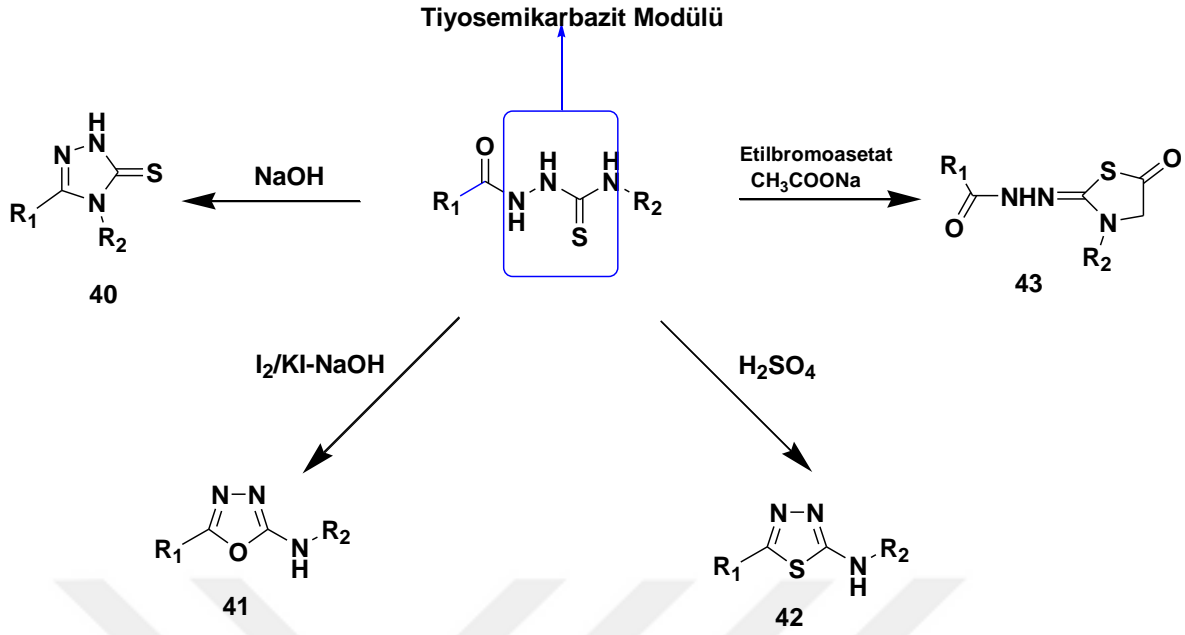
Şekil 7. Tiyosemikarbazitlerin genel sentez yöntemi

Bu heterosiklik türevlerin kimyasal davranışı semikarbazit ile benzerlik gösterir ancak, keto grubuna kıyasla tiyon grubunun varlığı, daha üstün kimyasal uyumluluk ve ileri fonksiyonellik göstererek TSK'ları daha seçici ve ideal bileşik sınıfı haline getirir [38]. Tiyosemikarbazitlerin üç kararsız protonu (NH), muhtemel iki potansiyel tautomerik formu (Keto-Enol) mevcuttur (Şekil 8).



Şekil 8. Keto – Enol tautomerisi

TSK'lar yüksek farmakolojik aktivite göstermesinin yanında 1,2,4-triazol (40), 1,3,4-oksadiazol (41), 1,3,4- tiyadiazol (42) ve 1,3-tiyazolidin (43) gibi çeşitli biyoaktif heterosikliklerin sentezinde çok yönlü bir anahtar ürün olması nedeniyle ilaç endüstrisinde önemli bir yere sahiptir (Şekil 9) [39, 40].



Şekil 9. Tiyosemikarbazitlerden bazı heterohalkalı bileşiklerin oluşumu

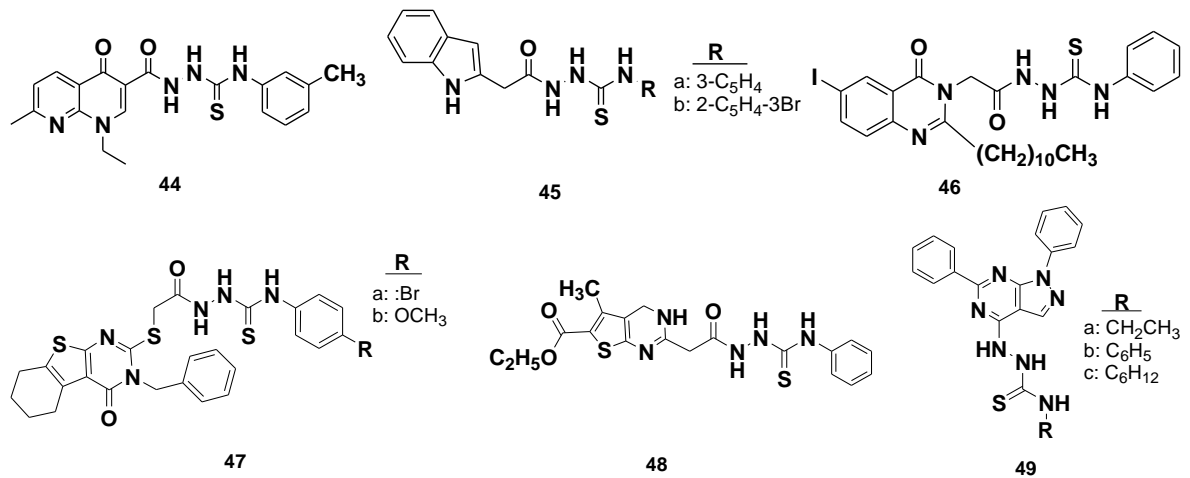
Bunlara ilaveten, tiyosemikarbazitler ve farklı reaksiyonlarından oluşan heterohalkalı türevlerinin, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antitüberküloz, antiinflamatuvar, antilayışmaya, analjezik, antikanser, antitümör, antioksidan, antiürez ve antidiyabetik gibi çok çeşitli biyolojik aktiviteler sergilediği ortaya koyulmuştur. Biyolojik süreçlerde önemli rol oynayan TSK'lar tıbbi kimyada hayati bir yere sahiptir. Azot ve sülfür içeren türevler arasındaki tiyosemikarbazitler bir çok bilim insanı tarafından ilaç tasarımlarında ilgi çekici hedef bileşikler olarak kabul edilmiştir. Geçtiğimiz birkaç on yıl boyunca yapılan çalışmalar, bu bileşiklerde göze çarpan biyolojik aktiviteleri ve TSK'ların kimyasına ilişkin ilgiyi hızla artırmaktadır. Bu durum, biyo-organik kimya alanında, tiyosemikarbazit türevlerinin potansiyelleri ve çeşitli biyolojik aktivitelerinin sistematik bir şekilde incelenmesinin yolunu açmıştır [41].

#### 1.4.1. Antikanser Aktivite Gösteren Bazı Tiyosemikarbazit Türevleri

Khalil ve grubu, antibiyotik olarak kullanılan nalidiksit asitten bir dizi tiyosemikarbazit türevini sentezleyerek antikanser aktivitelerini test etmişlerdir [42]. Sentezlenen tüm türevler arasında 3 metil fenil halkasına sahip bileşik 44 lösemiye karşı iyi bir seçicilik göstermiştir. Ayrıca molekül Doksorubisin ve Topolektan gibi bilinen topoizomeraz inhibitörlerine kıyasla topoizomeraz II $\alpha$  ve topoizomeraz II $\beta$  güçlü inhibe



edici aktivite ortaya koymuştur. Elseginiy ve takım arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 45 tipi iki tiyosemikarbazit bileşiği sentezlemiş ve bu bileşiklerin antikanser aktiviteleri incelenmiştir [43]. Türevlerden 45a ve 45b bileşiklerinin iyi düzeyde inhibisyon göstererek, yapılan ELISA analizi moleküllerin HER1 ve HER2 kinaz alanlarını hedefleyebileceğini göstermiştir. Hekal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tiyosemikarbazit türevleri için mikrodalga destekli etkili bir yöntem uygulanmıştır [44]. Çalışma grubu sentezlenen tiyosemikarbazit türevleri arasında 46 bileşiğinin antikanser aktivitesini inceledi ve kolon, karaciğer ve meme kanserine karşı standart ilaç Doksorubisine oranla mükemmel bir potansiyel gösterdiğini saptadılar. Salib ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada, başlangıç maddesinin benzil izotiyosiyanat ile reaksiyona sokulduğu tiyenopirimidin molekülleri içeren yeni tiyosemikarbazit türevlerini sentezleyerek, bu bileşiklerin prostat ve kolon kanserine karşı antikanser aktivitelerini test ettiler [45]. Sentezlenen türevlerin önemli düzeyde aktivite gösterdikleri ve aralarında fenil halkasına bağlanmış 47 a, b bileşiklerinin kemoterapide kullanılan standart ilaç Dox ile karşılaştırıldığında hücre dizisindeki antikanser aktiviteyi daha da ileri düzeyde artırdığı gözlemlendi. Mavrova ve ekibi tarafından geliştirilmiş bir dizi tiyosemikarbazit türevlerinden 48 bileşiği test edilen tüm kanser hücre soylarına karşı mükemmel aktivite gösterdiği belirlendi [46]. Gaber ve grubunun sentezlediği bir dizi tiyosemikarbazit türevlerinin, insan kanser hücrelerine karşı EGFR inhibitör aktiviteleri tarandı ve tüm türevlerin 49 a, c EGFR'ye karşı mükemmel antiproliferatif (çoğalmayı önleyici) aktivite sergilediği gözlemlendi [47] (Şekil 10).

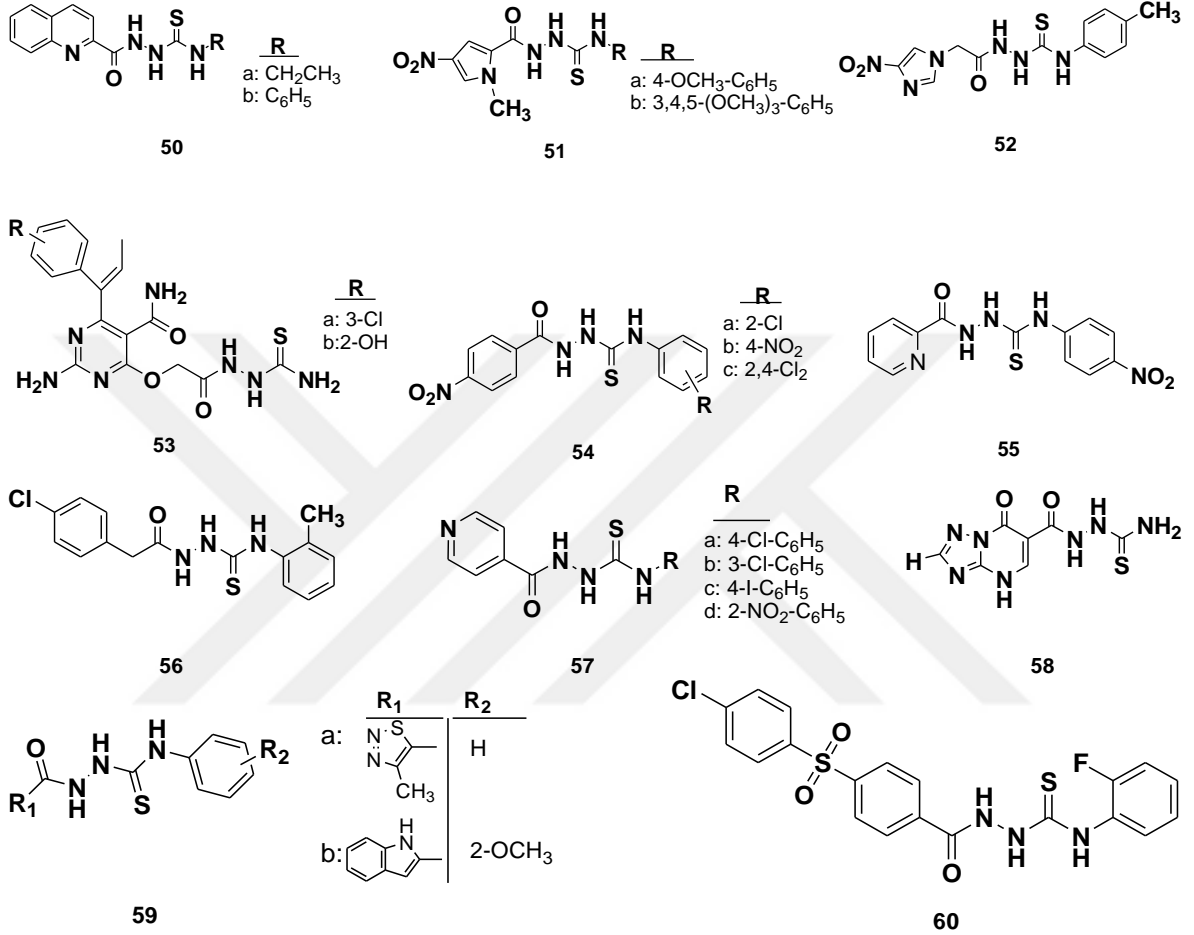


Şekil 10. Antikanser aktivite gösteren bazı tiyosemikarbazit türevleri

### 1.4.2. Antimikrobiyal Aktivite Gösteren Bazı Tiyosemikarbazit Türevleri

Keshk ve ekibi kinolin 2-karboksilik asit kullanarak bir seri kinolin hibrit tiyosemikarbazitler 50 a, b sentezlediler ve antimikrobiyal aktivitelerini ölçtüler [48]. Sentezlenen tüm bileşikler arasında etil ikameli türev 50a *E. Coli*'ye karşı en güçlü aktiviteyi sergilerken benzil ikameli türev 50b *E. Coli*, *C. Albicans* ve *S. Aureus*'a karşı çok iyi bir aktivite gösterdi. Rane ve grubunun yaptığı bir çalışmada çeşitli izotiyosanatlar sentezlenmiştir ve 51 a, b antimikrobiyal aktivite açısından değerlendirilmiştir [49]. Türevlerden 51a ve 51b bileşiklerinin süperaktif moleküller olduğu belirtilmiştir. Bir dizi tiyosemikarbazit türevinin sentezi Wujec ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş olup, in vitro antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirilmiştir [50]. Sentezlenen bileşikler arasında 4-metilfenil grubuna sahip 52 türevi *M. luteus*'a karşı olağanüstü aktivite sergilemiştir. Mikrodalga ışınlama yöntemini kullanarak bir seri tiyosemikarbazit türevini 53 a, b sentezleyen Panneerselvam ve arkadaşları, bu moleküllerin antimikrobiyal aktivitelerini inceledi [51]. Standart ilaç Siproflaksasin ile karşılaştırıldığında 3. pozisyonda Cl'ye sahip 53a bileşiği *S. aureus* ve *B. cereus*'a karşı etkinliği yüksek seviyede görülürken, 2. pozisyonda OH'ye bağlı 53b molekülü *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiellapneumonia* ve *Escherichia coli* bakterilerine karşı iyi aktivite gösterdiği kaydedildi. M. Wos ve arkadaşları tarafından sentezlenen bileşiklerin 54 a, c *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. mutans* and *S. sanguinis* bakterilerine karşı iyi derecede antibakteriyel aktivite gösterdikleri anlaşılmış ve buna ek olarak 55 numaralı bileşiğin *A549*, *HepG2* ve *MCF-7* hücre bölünmelerini önemli derecede inhibe ettiği gözlemlenmiştir. [52]. Ayrıca, Desai ve grubu tarafından sentezlenen bir seri tiyosemikarbazit türevleri içerisinde 56 bileşiğinin *E. Coli*'ye karşı mükemmel bir aktivite sergilediği ifade edilmiştir. [53]. Bhat ve ekibinin etanol içerisinde uygun fenil/sikloheksil izotiyosiyanatlar ile sentezlediği tiyosemikarbazit türevlerinin *Candida*'ya karşı aktivitesini değerlendirdi. Sentezlenmiş türevler arasında 57 a, d molekülleri, üstün anti-candida aktivitesi gösterdi [54]. R. H. Abd- Aleam ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan bir çalışmada setezlenen bir grup bileşik arasında, 58 numaralı bileşiğin *C. Neoformans* 'a karşı iyi derecede antifungal aktivite gösterdiği belirtilmiştir [55]. Başka bir çalışmada 4-ariltiyosemikarbazit türevlerini 59 a, b sentezleyen Siwek ve arkadaşları, bu moleküllerin *C. albicans* ve *C. parapsilosis*'e karşı antifungal aktivitelerini inceledi [56]. Türevler arasında özellikle fenil halkasında metoksi grubu bulunan 59b izokinolin türevinin mükemmel antifungal etkiye sahip olduğu

belirtilmiştir. Barbuceanu ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada sentezlenen 60 bileşiğinin *C.tropicalis*'e karşı yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir [57] (Şekil 11).

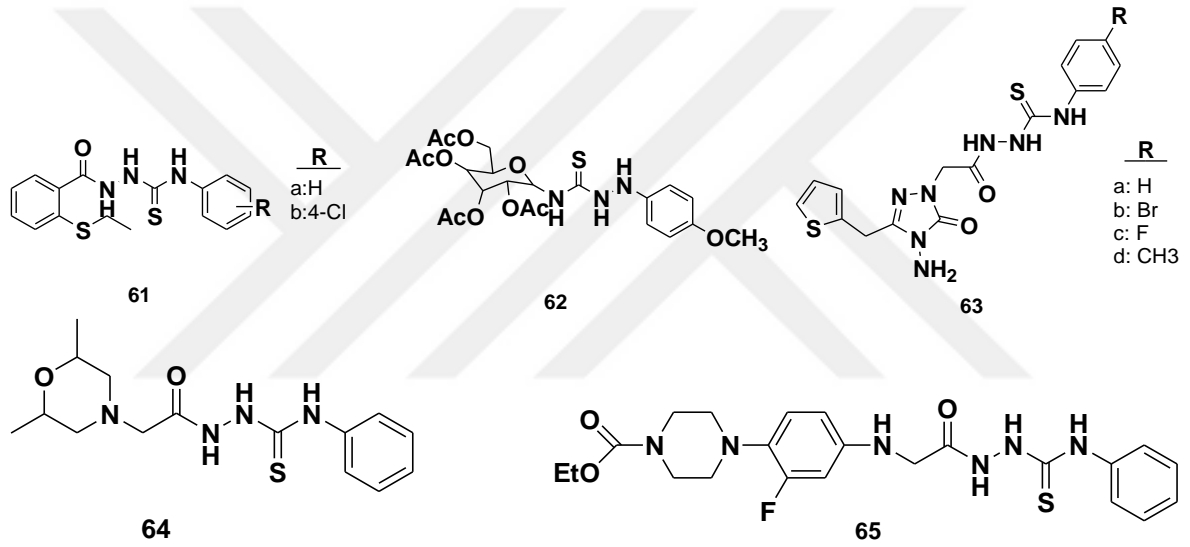


Şekil 11. Antimikrobiyal aktivite gösteren bazı tiyosemikarbazit türevleri

### 1.4.3. Antioksidan Aktivite Gösteren Bazı Tiyosemikarbazit Türevleri

Nazarbahjat ve grubu, 2-merkaptobenzoik asitten oluşan tiyosemikarbazit türevlerini 61 a, b sentezleyerek antioksidan etkilerini ölçtüler [58]. Bu bileşiklerden fenil 61a ve klorofenil 61b süstitüentli türevler 2,2,-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) testinde serbest radikalleri güçlü bir şekilde uzaklaştırdığı belirlendi. Ghosh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bir seri ariltiyosemikarbazit türevi sentezlendi ve antioksidan aktiviteleri araştırıldı [59]. Test edilen türevler içinde 4-metoksifenil halkasına sahip molekül 62 mükemmel antioksidan ve oksijensiz radikal yok edici aktivite sergilemiştir. Ünver ve

arkadaşları tarafından sentezlenen 1,2,4-triazol halkası içeren tiyosemikarbazit türevleri 63 a, d iki antioksidan testinde (DPPH) oldukça aktif moleküller olarak belirlendi [60]. Ş. Ceylan ve grubu tarafından morforin halkası içeren bir dizi heterosiklik bileşik sınıfı sentezlenmiş ve bu bileşiklerin DPPH, CUPRAC ve FRAP yöntemleriyle antioksidantaktiviteleri tayin edilmiş olup, TSK grubu içeren bileşikler arasında 64 bileşiğinin en iyi aktivite gösterdiği ifade edilmiştir. [61]. A. Mermer ve ekibi tarafından sentezi gerçekleştirilen konazol analoglarının da DPPH, FRAP ve CUPRA yöntemleri ile antioksidan aktiviteleri incelenmiş ve tiyosemikarbazit türevleri içerisinde 65 bileşiğinin iyi antioksidan kapasite sergilediği bildirilmiştir [62] (Şekil 12).

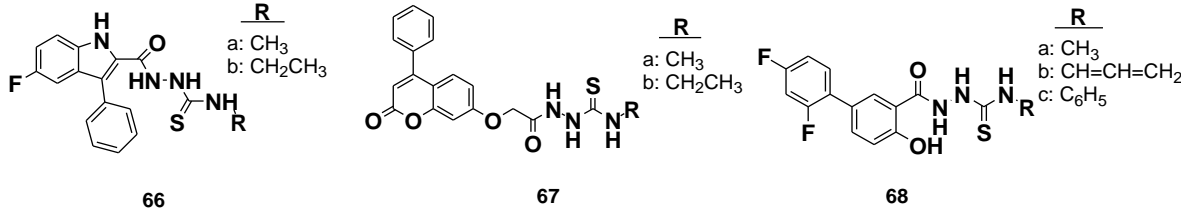


Şekil 12. Antioksidan aktivite gösteren bazı tiyosemikarbazit türevleri

#### 1.4.4. Antiviral Aktivite Gösteren Bazı Tiyosemikarbazit Türevleri

Cihan-Üstündağ ve grubu tarafından sentezlenen bir dizi indolil-tiyosemikarbazit türevlerinin incelenmesi sonucunda, bu bileşiklerin DNA ve RNA virüs yelpazesine karşı antiviral aktivitelerini değerlendirilmiş olup, bu bileşiklerden 66 a, b türevlerin Coxsackie B4 virüsüne karşı üstün antiviral aktivite gösterdiği belirlenmiştir [63]. Başka bir araştırma grubu olan Kassem ve ekibi, 4-fenilkumarin hibrit tiyosemikarbazit türevlerinden 67 a, b'nin sentezini açıklarken bu bileşiklerin *Hepatitis A* virüsüne karşı antiviral aktivitesini değerlendirdiler [64]. Sentezlenen bu bileşikler arasında 4-fenilkumarin etiltiyosemikarbazit türevi 67b en yüksek virüsidal etkiyi gösterdiği belirlendi. Küçüküzgel

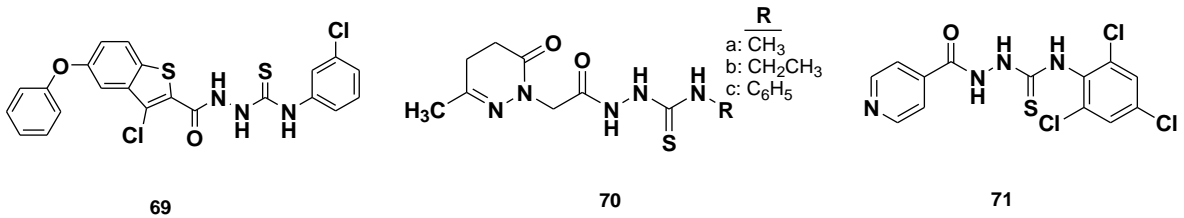
ve arkadaşlarının sentezlediği tiyosemikarbazit türevleri üzerinde antiviral aktivite çalışması yapılmış ve sentezlenen bileşikler arasında 68 a, c bileşiklerinin *Herpes simplex virüs-1*'e karşı iyi aktivite gösterdikleri saptanmıştır [65] (Şekil 13).



Şekil 13. Antiviral aktivite gösteren bazı tiyosemikarbazit türevleri

#### 1.4.5. Antitüberküloz Aktivite Gösteren Bazı Tiyosemikarbazit Türevleri

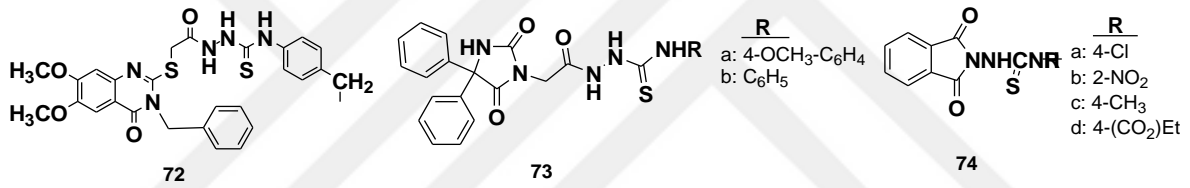
Vasoya ve arkadaşları bir seri tiyosemikarbazit türevlerini sentezlemiştir. Bu bileşiklerin *Mikobakterium tüberküloza (H37Rv)* karşı antitüberküloz aktiviteleri incelenmiş olup 69 bileşiğinin yüksek aktivite gösterdiği belirtilmiştir. [66]. Bir başka çalışmada Tan ve grubu tarafından 6-metil-4,5-dihidropiridazin-3 (2H)-on tiyosemikarbazit türevleri 70 a, c sentezlendi ve *M. Tuberculosis*'e karşı aktivite değerleri yüksek potansiyel sergilediği görüldü [67]. Başka bir çalışmada ise, nikotinikasit hidrazit'in 2,4,6-triklorofenil izotiyosiyanat ile reaksiyonundan elde edilen 71 bileşiğinin ise *tuberculosis H37Rv*, *Mycobacterium avium 330/88* ve *Mycobacterium kansasii 235/80*'e karşı çok iyi aktivite gösterdiği tespit edilmiştir [68] (Şekil 14).



Şekil 14. Antitüberküloz aktivite gösteren bazı tiyosemikarbazit türevleri

#### 1.4.6. Antikonvülsan Aktivite Gösteren Bazı Tiyosemikarbazit Türevleri

Al-Salem ve çalışma grubu etanol içerisinde sentezledikleri bir seri tiyosemikarbazit türevleri üzerine antikonvülsan aktivite çalışmaları yapılmış ve 72 bileşiğinin aktiviteyi önemli ölçüde artırdığı tespit edilmiştir [69]. Batros ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise sentezlenen tiyosemikarbazit hibridimidazolidin türevlerinin 73 a, b antikonvülsan aktiviteleri araştırılmıştır. Test edilen türevler arasında 73a scPTZ testinde en yüksek korumayı sergilerken, bileşik 73b MES deneylerinde iyi derecede aktivite göstermiştir [70]. Yogeewaari ve araştırma grubunun yaptığı çalışmada ftalimidohy-köprü tiyosemikarbazit türevleri sentezlenerek antikonvülsan ve nörotoksik aktiviteleri araştırdı. Türevlerin 74 a, d hepsi iyi aktivite göstererek, geleneksel antiepileptik ilaçlardan çok daha az yan etkisi olduğu kaydedildi [71] (Şekil 15).

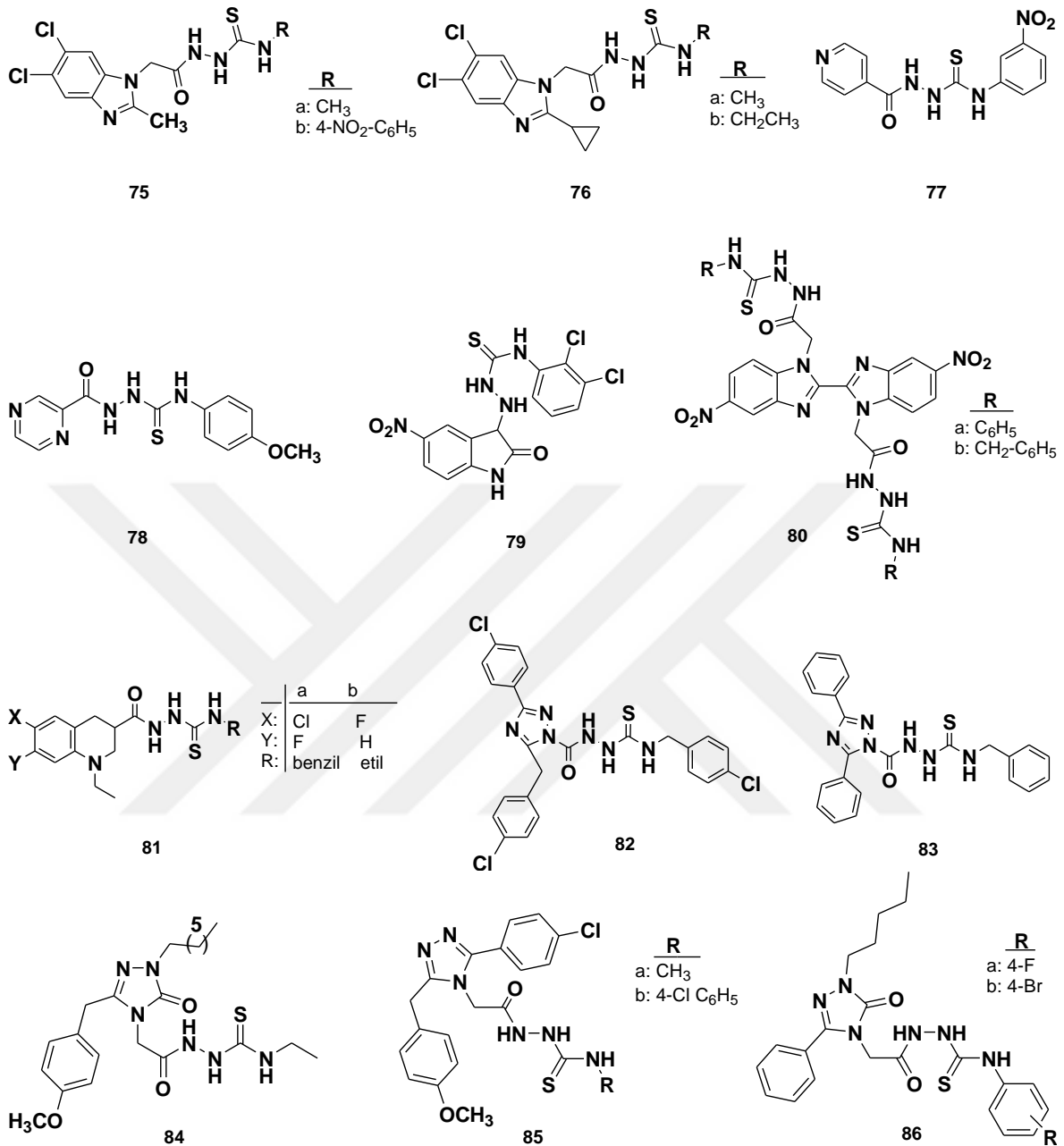


Şekil 15. Antikonvülsan aktivite gösteren bazı tiyosemikarbazit türevleri

#### 1.4.7. Enzim Aktivitesi Gösteren Bazı Tiyosemikarbazit Türevleri

Menteşe ve arkadaşları bir seri tiyosemikarbazit türevlerinin sentezini gerçekleştirdi ve bu türevler üreaz inhibe edici aktiviteleri için test edildi [72]. Seri arasında 75 a, b bileşiklerinin standart ilaç Tiyüre ile karşılaştırıldığında daha iyi inhibisyon gösterdikleri belirlenirken özellikle fenil halkası üzerinde elektron çekici nitro grubunun varlığı 75b en güçlü enzim inhibisyon aktivitesini gösterdi [72]. Yine aynı grubun yaptığı başka bir çalışmada bir dizi benzimidazol tiyosemikarbazit türevleri 76 a, b sentezlenirken üreaz inhibitör aktiviteleri değerlendirildi ve bileşiklerin mükemmel inhibe edici aktivite sergilediği tespit edildi [73]. Başka bir çalışmada nikotinik ve izonikotinik tiyosemikarbazit türevlerini sentezleyen Ali ve ekibi bu türevlerin üreaz inhibitör aktivitelerini araştırdı ve 77 bileşiğinin standart ilaç Tiyüre'ye göre çok iyi aktiviteye sahip olduğunu gözlemledi [74]. Khalaf ve grubu, sentezledikleri bir seri tiyosemikarbazit türevlerinin  $\beta$ -D-galaktosidaz ve  $\beta$ -D-glukozidaz enzim aktivitelerini araştırdı. Türevler

arasında 78 bileşiği her iki enzime karşı en iyi biyoaktif sonuçları gösterdi [75]. Son yıllarda kanser tedavi edici ajanlar olarak tanımlanan izatin temelli tiyosemikarbazit türevleri Rahim ve çalışma grubu tarafından sentezlendi ve  $\alpha$ -glukozidaz aktivite açısından değerlendirildi. Türevler arasında 79 bileşiği yüksek inhibisyon değerleriyle mükemmel  $\alpha$ -glukozidaz inhibe edici potansiyele sahip olduğu belirlendi [76]. Ayrıca Özil ve arkadaşlarının bir dizi bisbenzimidazol tiyosemikarbazit türevlerinin  $\alpha$ -glukozidaz inhibe edici potansiyelleri araştırıldı. Türevlerin standart ilaç Akarboz ile kıyaslandığında iyi düzeyde aktive edici potansiyelleri görülürken, 80 a, b türevlerinin güçlü inhibitör etkisi saptandı [77]. A. Mermer ve grup arkadaşları tarafından sentezi gerçekleştirilen kinolan-triazol hibritbileşiklerinin sentezinde ara ürün olarak kullanılan tiyosemikarbazittürevi bileşiklerinden 81 a, b bileşiklerinin umut verici Asetilkolinesteraz (AChE) inhibisyon aktivite gösterdikleri belirlenmiştir [78]. Ekibimizin yaptığı bir çalışmada 3-(4-klorofenil), 5-(4-klorofenil)-1,2,4-triazol halkası içeren tiyosemikarbazit türevleri sentezlenmiş ve bu bileşikler arasındaki 82 bileşiğinin Orlistat' a karşı en iyi anti-lipaz aktivitesi gösterdiği kaydedilmiştir [79]. Yine ekibimizin yaptığı bir başka çalışmada ise 3,5-Difenil, 1,2,4-triazol halkası içeren TSK türevlerinden 83 numaralı bileşiğin anti-asetilkolinesteraz ve anti-ürezaz inhibisyonları incelenmiş ve bu bileşiğin iyi düzeyde aktivite gösterdiği kaydedilmiştir [80]. Grubumuzun sentezlediği 84 ve 85 a, b bileşiklerinin standart ilaç olan Orlistat'a karşı lipaz aktiviteleri bakılmış ve bu bileşiklerin iyi derecede anti-lipaz aktivite gösterdikleri saptanmıştır. Bundan başka sentezlenen bileşiklerin Akarboz'a karşı  $\alpha$ -glukozidaz aktivitesi taranmış ve 85b bileşiğinin çok iyi derecede anti  $\alpha$ -glukozidaz aktivite gösterdiği tespit edilmiştir [81, 82]. 2021 yılında bir seri 1,2,4 triazol halkası ve tiyosemikarbazit türevlerini taşıyan yeni hibrit moleküllerin sentezi grubumuz tarafından gerçekleştirilmiş olup, çalışmada tiyosemikarbazit türevlerinin tirozinaz ihhibe edici aktiviteleri incelenmiştir. Moleküller arasında 86 a, b türevleri yüksek aktivite değerleriyle tirozinaz inhibisyonu için aday moleküller olabileceği ve bu alanda referans moleküller olabilecekleri saptanmıştır [83] (Şekil 16).

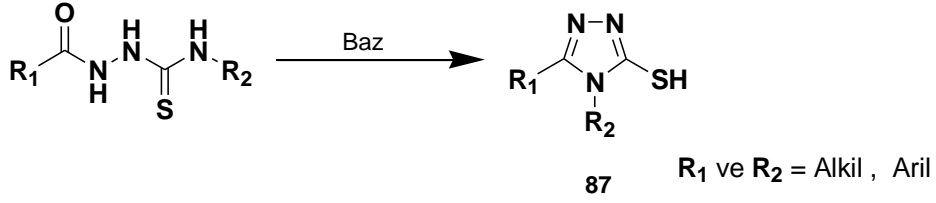


Şekil 16. Enzim aktivitesi gösteren bazı tiyosemikarbazit türevleri

### 1.5. Merkпто-1,2,4-Triazoller

Merkпто-1,2,4-Triazoller (87) genellikle tiyosemikarbazitlerin bazik ortamda halkalaşma reaksiyonlarıyla elde edilen heterosiklik bileşik sınıflarından bir diğeridir (Şekil 17).





Şekil 17. Merkpto- 1,2,4- triazollerin genel sentez reaksiyonu

Substitue merkpto 1,2,4- Triazol bileşiklerinin çözültide tiyon (88), tiyol (89) tautomerik formunda var olduğu bilinmektedir. Bu bileşiklerin yapılarında genellikle tiyon formuna hakim olduğu bilinmektedir [84] (Şekil 18).



Şekil 18. Tiyon –Tiyol tautomerisi

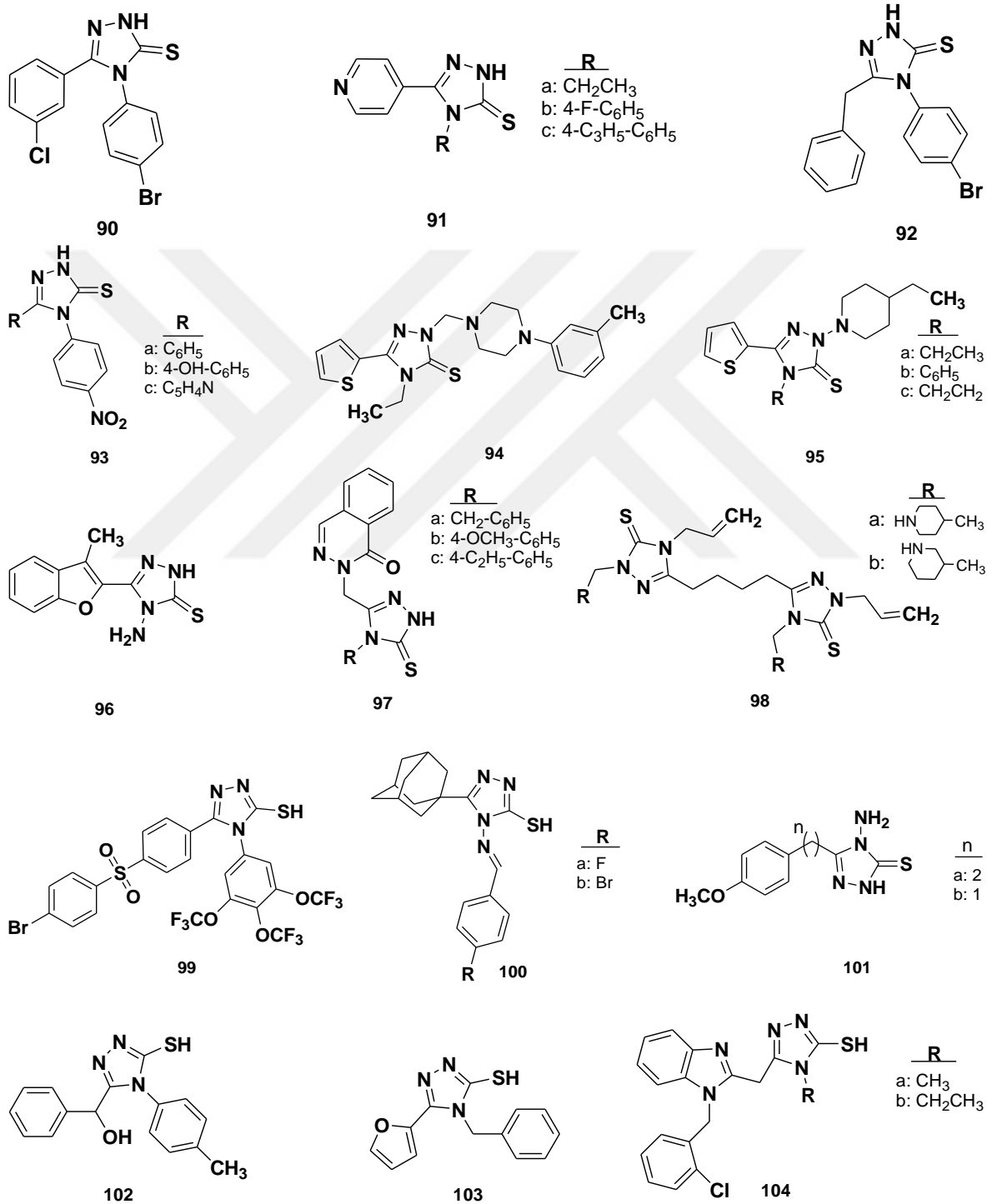
Kükürt içeren heterosiklik grubu Merkpto 1,2,4 triazoller çeşitli reaktiflerin varlığında diğer heterosiklik bileşiklerin sentezinde başlangıç ürünü olarak kullanılması preparatif organik kimyaya büyük fayda sağlamıştır [85]. Ayrıca ilaç keşfi ile ilgili heterosiklikler arasında kükürtlü bileşikler ilginç bir sınıfı temsil eder ve antimikrobakteriyel, antikonvülsant, antiviral, antikanser, antiparazitik, anti-ürez, antineoplastik, anti-fungal, antiinflamatuvar, analjezik, antiobezite, antidiyabetik, antioksidan, anti-parkinson, antihipertansif ve antidepresan gibi çeşitli farmakolojik profilleri nedeniyle büyük ilgi görürler [86]. Kükürt barındıran bu heterosiklikler, pratik uygulamalarda kullanım için umut vaad eden önemli bileşik grubunu temsil etmesinin yanı sıra, merkpto 1,2,4-triazol halka sistemleri iyi çalışılmış ve bugüne kadar çok sayıda türevleri için çeşitli biyolojik aktiviteleri incelenmiştir.

### 1.5.1. Antimikrobiyal Aktivite Gösteren Bazı Merkpto-1,2,4-triazol Türevleri

Plech ve grubu 1,2,4-triazol halkası içeren merkpto türevlerini sentezleyerek bu türevlerin antimiktobiyal özelliklerini araştırdı ve 4-(4-bromofenil)-5-(3-klorofenil)-2,4-

dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon 90 bileşiğinin *B. cereus* ATCC 10876'ya karşı Ampicilinden dört kat daha fazla etkili olduğunu, bunun yanında bu molekülün ilerde referans ilaçlar kategorisine girebileceği bildirilmiştir. [87]. Gülerman ve grubu 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerini sentezleyerek antimikrobiyal aktivitelerini incelemiştir. Türevlerden 91a bileşiği referans ilaç flukonazole kıyasla *C. albicans*'a karşı oldukça yüksek aktivite göstermiştir. Yine aynı çalışmada test edilen antitüberküloz aktivite sonuçlarına göre 91 b, c bileşiklerinin standart ilaç Rifambicin'e kıyasla daha yüksek inhibisyon değerine sahip olduğu belirlenmiştir. [88]. Siwek ve arkadaşları tarafından elde edilen 1,2,4-triazol türevlerinden 92 bileşiği antibakteriyel aktivitesi yüksek molekül sınıfına dahil edilmiştir [89]. 2020 yılında Beyzaei ve ekibi aril hidrazit ve izotiyosiyanat kullanarak bir seri 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerini sentezlediler ve antibakteriyel aktivitelerini değerlendirdiler. Bileşikler arasında 93 a, c molekülleri *E.coli*'yi engelleyen en iyi türevler olduğu saptandı [90]. Koparır ve arkadaşları yeni bir dizi 1,2,4-triazol-3-tiyon moleküllerini sentezini gerçekleştirdiler ve antibakteriyel aktivitelerini incelediler. Seriler arasında 94 ve 95 a, c türevleri standart ilaca kıyasla *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli*'ye karşı mükemmel aktivite sergilediler [91]. 1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin sentezini yapan Dawood ve grubu, 96 bileşiğinin her iki *B. cereus* ve *F. oxyporium* bakterilerine karşı iyi derecede antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlendi [92]. Önkol ve arkadaşları 1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiklerinin antimikrobiyal aktivitelerini incelediler ve 97 a, c türevlerinin *B. subtilise* karşı aktivitesinin standart ilaç Ampisilin'e kıyasla daha yüksek oranda görüldüğünü belirttiler [93]. Başka bir çalışmada Koparır ve Örek sentezledikleri 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin antibakteriyel aktivitelerine baktılar ve 98 a, b bileşiklerinin standart ilaç Choloramphenicol'e oranla daha güçlü aktivite ve daha az yan etkiye sahip olduğunu belirlediler [94]. Barbuceanu ve ekibinin sentezlediği ve bir seri merkaptto 1,2,4 triazol türevlerinden 99 bileşiği *B. cereus*'a karşı çok güçlü antibakteriyel aktivite sergilediğini saptadılar [95]. Omar ve grubunun sentezlediği bir dizi merkaptto 1,2,4 triazolden 100 a, b türevlerinin *C. albicans*'a karşı mükemmel aktivite gösterdiği tespit edildi [96] 1,2,4-triazol-3,tiyon türevlerinden bir seri sentezleyen Saleem ve grubu bileşiklerin tüm bakterilere karşı aktivite sergilediğinin, özellikle 101 a, b bileşiğinin *Shigella flexneri*'ye karşı yüksek aktiflik gösterdiği belirlendi [97]. Demirbaş ve grubu tarafından sentezlenen 1,2,4 triazol bileşiklerinden 102 bileşiğinin *E. aerogenes* patojenine karşı yüksek aktiviteye sahip olduğu, grubun başka bir çalışmasında 103 bileşiğinin standart ilaç Ampiciln'e oranla *E. aerogenes*'e karşı daha iyi aktivite gösterdiği

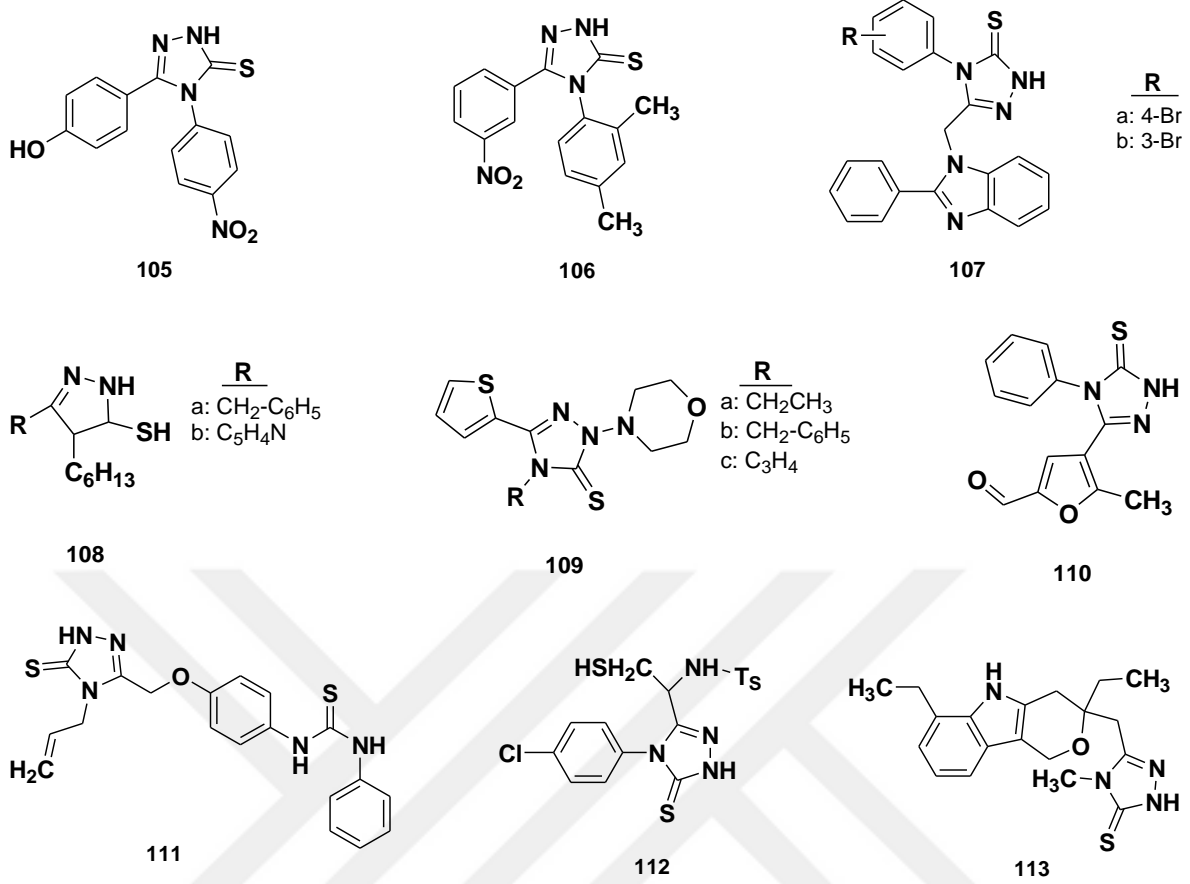
saptanmıştır [98,99]. Grubumuz tarafından yapılan bir çalışmada 1,2,4-triazol türevlerinden 104 a molekülü *S.epidermis*, *K. pneumoniae*, ve *P. vulgaris*'e karşı yüksek inhibisyona sahip olduğu ve 104 b bileşiğinin *B. subtilis* ve *E. cloacae* bakterilerine karşı orta düzeyde aktivite sergilediği tespit edilmiştir [100] (Şekil 19).



Şekil 19. Antimikrobiyal aktivite gösteren bazı merkapto triazol türevleri

### 1.5.2. Antioksidan ve Antiviral Aktivite Gösteren Bazı Merkapto-1,2,4-triazol Türevleri

Beyzaei ve ekibinin sentezlediği 1,2,4-triazol- 3-tiyon bileşiklerinin DPPH radikaline karşı aktivitesine bakıldı ve hidroksifenil ikameli grubun 105 iyi derecede antioksidan aktivite gösterdiği belirlendi [90]. Khan ve grubu yeni 1,2,4-triazol-3,tiyon bileşiklerinin reaksiyonlarda hidrogen verme kabiliyetlerini kullanarak antioksidan aktivitelerini incelediler ve 106 türevinin DPPH testinde önemli ölçüde radikal kovucu etkisinin olduğunu değerlendirdiler [101]. Kuş ve grubu sentezledikleri benzimidazol 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerine NADPH lipid peroksidasyon testi uyguladılar ve para-meta bromo fenil gruplarına ait 107 a, b moleküllerin güçlü aktivasyon gösterdiklerini kanıtladılar [102]. Yeni dezenfektanların sentezi ve antioksidan aktivitelerini değerlendirmek için bir dizi 1,2,4 triazol 3–tiyon türevlerini sentezleyen Nadeem ve ekibi, bileşiklerden 108 a, b moleküllerinin DPPH testinde iyi derecede radikal uzaklaştırıcı etkiye sahip olduklarını saptadı [103]. Koparır ve arkadaşları sentezledikleri 1,2,4 triazol-3-tiyon bileşiklerinin aktivitelerini değerlendirdiler ve morfolin grubuna sahip 109 a, c türevlerinin DPPH testinde Askorbik asite göre çok daha iyi radikal kovucu etkisinin olduğunu belirlediler [104]. Başka bir çalışmada sentezlenen 1,2,4-triazol türevlerinden 110 bileşiği DPPH testinde iyi derecede antioksidan aktivite sergilemiş olup, standart E vitaminiyle neredeyse aynı aktiviteye sahip olduğu gözlemlendi [105]. Küçükgüzel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sentezledikleri triazol moleküllerinin antiviral aktifliklerini incelediler ve 111 bileşiğinin Coxackie ve Varicella-zoster virüsüne karşı aktivite gösterdiğini tespit ettiler [106]. Akhtar ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada, 1,2,4 triazol 3tiyon türevlerinin birçok antiviral aktivitesi değerlendirildi. bileşikler arasında 112 molekülünün HIV-1 ve HIV-2 virüslerine karşı aktivite sergilediği belirlendi [107]. Çıkla ve arkadaşları nadir olarak aktivitesi bakılan Hepatit-C virüsü için yeni 1,2,5-triazol türevlerini sentezledi ve türevlerden 113 bileşiğinin önemli ölçüde anti-HCV NS5B polimeraz aktivitelerine sahip olduğunu saptamışlardır [108] (Şekil 20).

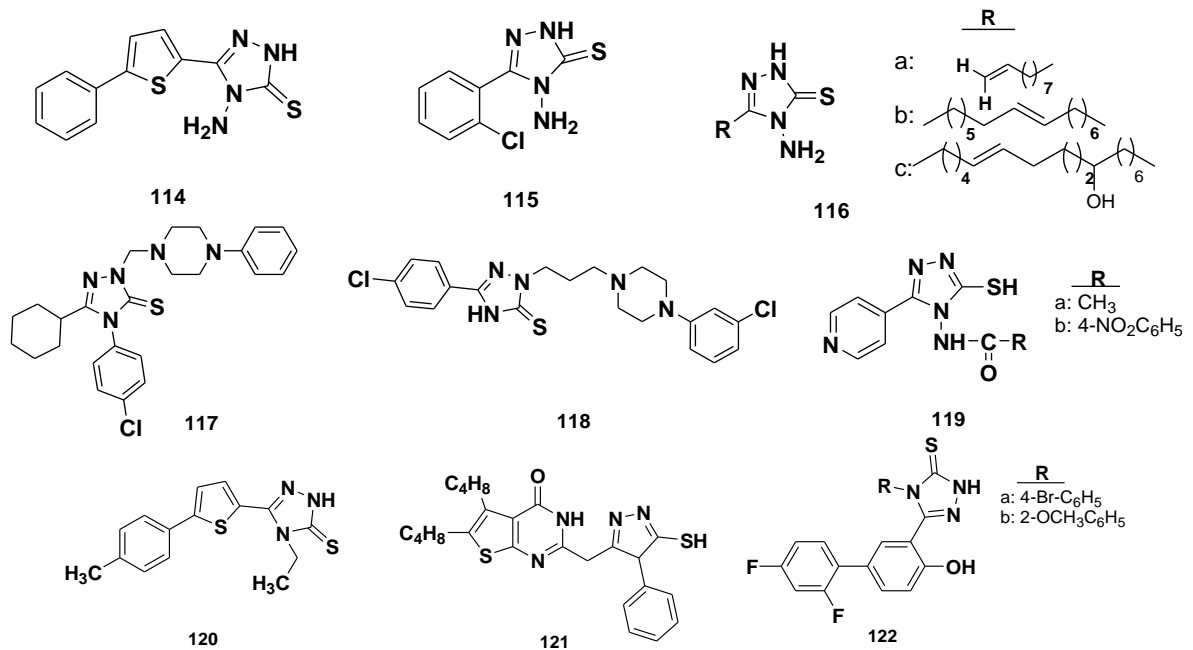


Şekil 20. Antioksidan ve antiviral aktivite gösteren bazı merkapto triazol türevleri

### 1.5.3. Antikanser Aktivitesi Gösteren Bazı Merkapto-1,2,4-triazol Türevleri

Mavrova ve arkadaşları bir dizi 1,2,4-triazol-tiyon türevlerini sentezleyerek bu bileşiklerin tiromositlere karşı sitotoksitelerini araştırdı ve 1,2,4-triazol-3-tiyon 114 türevinin iyi derecede sitotoksik aktivite gösterdiğini belirledi [109]. 1,2,4 triazol türevlerini sentezleyerek antikanser aktivitesini inceleyen Singha ve grubu, 115 bileşiğinin standart 5-florourasil kemoterapötik ajan kullanarak kanser hücrelerine karşı aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir [110]. Ahmad ve ekibi yaptıkları bir çalışmada 1,3,4-tiadizin ile kaynaşmış 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinden bir seri sentezleyerek antikanser aktivitelerini değerlendirdiler. Türevler arasında 116a bileşiğinin karaciğer kanserine karşı yüksek inhibisyon değeri gözlemlenirken 116b ve 116c bileşiklerinin lenfomaya karşı üstün düzeyde sitotoksikite etkisi olduğu tespit edildi [111]. 1,2,4-triazol iskeletleri taşıyan yeni türevlerin sentezinin olduğu bir çalışmada türevlerin meme kanseri tümör hücre hattına (T47D) karşı aktivitesi araştırıldı. Bileşikler arasında 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi

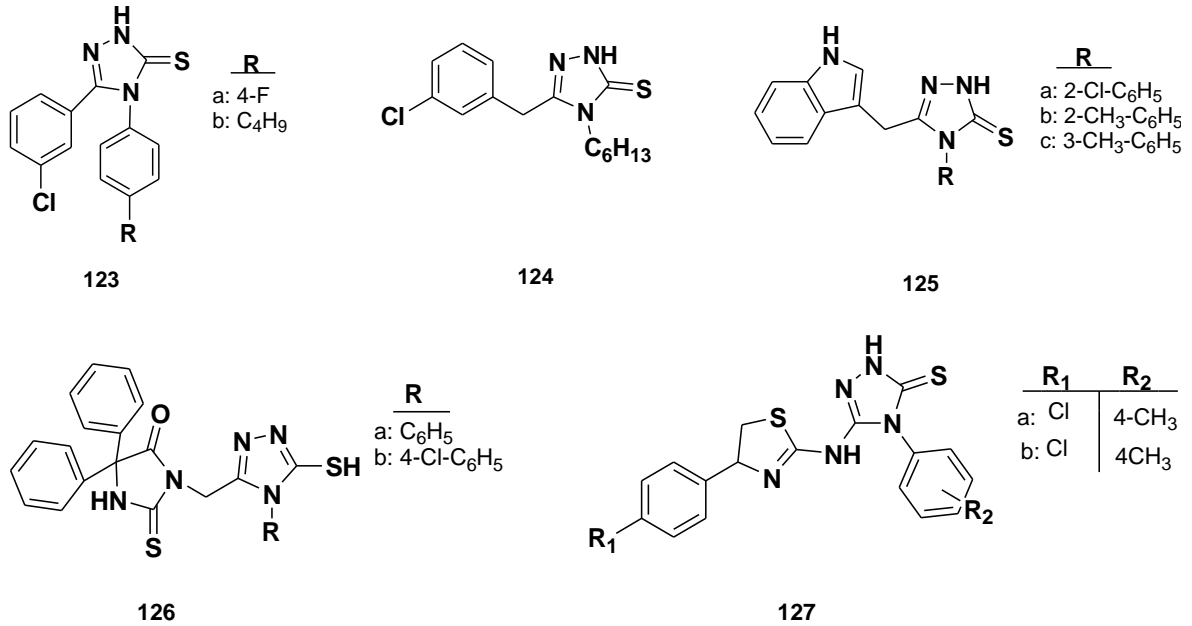
olan 117 molekülü T47D'ye karşı inhibisyon gösterdiği belirlendi [112]. Murty ve grubu ankanser aktiviteyi değerlendirmek için dizi 1,2,4-triazol türevi sentezledi. Antikanser aktivite için test edilen türevler arasında triazoldeki fenil halkasının 4. pozisyonundaki kloro grubu ve N-3-klorofenil grubu içeren 118 bileşiği sitotoksik etki göstererek lösemiye karşı en güçlü aktiviteyi gösterdi [113]. Kamel ve Abdo bir dizi 3-merkaptotriazol türevlerinin sentezini ve antikanser aktivite taramalarını yaptılar. test edilen türevler arasında 119 a, b bileşiklerinin önemli ölçüde antikanser aktiviteye sahip olduğu gözlemlendi [114]. Başka bir çalışmada Mavrova ve grubu tarafından tümör taşıyan ve tümör taşımayan hayvanlardan türetilen sağlıklı ve sağlıklı hücrelere karşı sitotoksik aktivite için bazı 1,2,4-triazol molekülleri araştırıldı. Türevlerden 120 bileşiğinin enfekte olmuş sağlıklı tümör hücrelerine sitotoksik etki gösterdiği saptanmıştır [115]. yine aynı ekibin farklı bir çalışmasında 1,2,4 triazol halkası içeren bileşikler sentezlenerek kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite değerlendirildi. Bileşikler arasında 121 bileşiğinin HeLa (rahim ağzı tümörü) kanser hücreleri için en toksik etkiye sahip olduğu bulundu [116]. Antikanser aktivite değerlendirdiği başka bir çalışmada, 1,2,4-triazol-3-iyon türevlerinden 122 a, b moleküllerinin meme kanserine karşı etkili olduğu, bunu yanı sıra 122b bileşiğinin kolon kanseri HCT-116'ya karşı iyi derecede aktiflik gösterdiği belirlendi [117] (Şekil 21).



Şekil 21. Antikanser aktivite gösteren bazı merkaptotriazol türevleri

#### 1.5.4. Ankonvülsan Aktivite Gösteren Bazı Merkaptto-1,2,4-triazol Türevleri

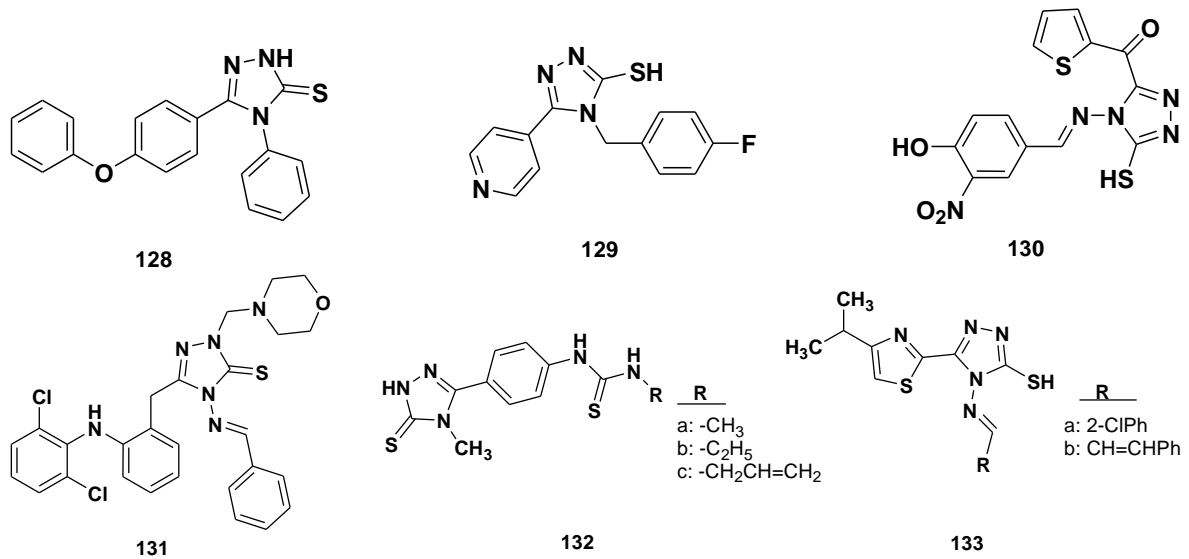
4-aril ve 4-alkil gruplarına sahip bazı 1,2,4-triazol-3-iyon türevleri Plech ve ekibi tarafından antikonvülsan aktiviteleri açısından değerlendirildi. MES ve nörotoksisite testlerde 123a bileşiklerinin güçlü aktiteye sahip olduğu ve 123b bileşğinin standart ilaç Valproata'ya kıyasla daha iyi aktivite gösterdiği tespit edildi [118]. Docking çalışmaları hakkında daha fazla bilgi edinmek isteyen Plech ve arkadaşları başka bir çalışmada 4-alkil-1,2,4-triazol-3-iyon türevlerini sentezleyerek 124 türevinin antikonvülsan ajan olarak en iyi potansiyeli gösterdiğini belirledi [119]. Siddiqui ve grubu 1,2,4-triazol 3-iyon türevlerini sentezleyerek antikonvülsan aktiviteleri için taramaları yapıldı. Türevler arasında 125 a, c bileşikleri standar ilaçlar Fenitoin ve Karbamazep ile kıyaslanabilir MES aktivitesi gösterdi [120]. Fenitoin-1,2,4-triazol hibritleri Batros ve arkadaşları tarafından sentezlenerek MES ve scPTZ taramaları ile birlikte antikonvülsan aktiviteleri bakıldı. Türevler arasında N-4 pozisyonundaki aromatik halka içeren 126 a, b molekülleri nöbetlere karşı çok daha yüksek koruma gösterdiği belirlendi [121]. 1,2,4 triazol türevlerinin biyolojik aktivitelerine bakıldığı bir başka çalışmada 127 a, b bileşiklerinin anikonvülsan aktivitesi değerlendirilmiş ve satandard ilaçlara kıyasla mükemmel aktivite sergilediği belirlenmiştir [122] (Şekil 22).



Şekil 22. Antikonvülsan aktivite gösteren bazı merkaptto triazol türevleri

### 1.5.5. Antitüberküloz Aktivitesi Gösteren Bazı Merkпто-1,2,4-triazol Türevleri

Kini ve grubu sentezledikleri triazoltiyon türevlerinin *Mycobacterium tuberculosis H37RV*'e karşı aktivitesini değerlendirdi ve 128 bileşiğinin yüksek aktivite değeri gözlemlendi [123]. Başka bir çalışmada Gülerman ve arkadaşları sentezledikleri 1,2,4-triazol türevlerinden 129 bileşiğinin antitüberküloz aktivitesinin standart ilaç Rifampicin'e kıyasla daha yüksek inhibisyon gösterdiğini belirtmişlerdir [124]. Wang ve ekibinin yaptığı bir başka çalışmada sentezledikleri 1,2,4-triazol türevlerinin antitüberküloz aktiviteleri incelenmiş ve 130 molekülünün %87 lik inhibisyonla potansiyeli yüksek antitüberküloz ajan olarak kullanılması önerilmiştir [125]. Krishana ve arkadaşları 1,2,4-triazoller içeren bir dizi bileşik sentezleyerek *Mycobacterium tuberculosis H37RV* türüne karşı antitüberküloz taraması yapmışlardır. Test edilen bileşiklerin güçlü antimikobakteriyel aktivite gösterdiği saptanırken, 131 bileşiği standart ilaç İzoniazidin'e kıyasla daha önemli bir aktivite sahip olduğu belirlenmiştir. [126] Kandermirli ve grubunun yaptığı bir çalışmada, sentezlenen 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin *Mycobacterium tuberculosis H37RV*'e karşı antimikobakteriyel aktivitelerini inceledi ve 132 a, c bileşiklerinin %90 yüksek inhibisyon gösterdiğini tespit etti [127]. Başka bir çalışmada bir seri izopropiltiyazol triazol türevlerini sentezleyen Kumar ve grubu türevlerin antitüberküloz aktivitesini değerlendirdi ve 133 a, b bileşiklerinin güçlü aktivite sergilediğini tespit etti [128] (Şekil 23).

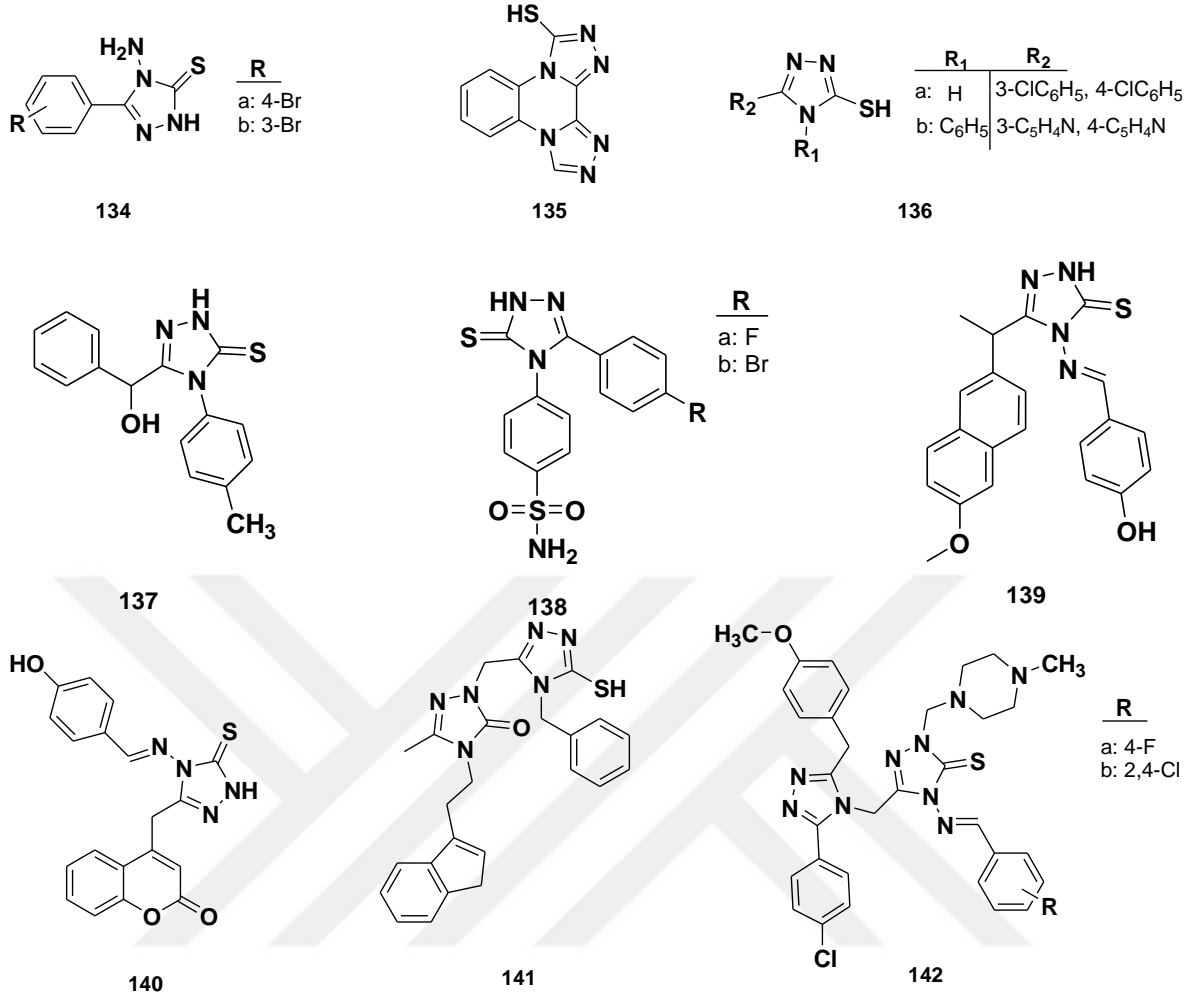


Şekil 23. Antitüberküloz aktivite gösteren bazı merkпто triazol türevleri



### 1.5.6. Enzim Aktivitesi Gösteren Bazı Merkaptio-1,2,4-triazol Türevleri

Khan ve arkadaşları bir dizi 1,2,4-triazol-3-iyon bileşiklerini sentezlediğinde üreaz inhibisyon değerlerini araştırdı. Türevler arasında brom sübstituentine sahip bileşiklerin üreaz inhibisyon aktivitesi üzerinde önemli bir etkisinin olduğu, ayrıca 134 a, b bileşiklerinin standart ilaç tiyoüreden daha güçlü inhibisyon potansiyelinin olduğu saptandı [129]. 1,2,4 triazol türevlerini sentezleyen bir başka çalışma grubu İbrahim ve ekibi, türevlerin topoizomeraz II üzerindeki inhibisyon etkisini değerlendirdi, 135 bileşiğinin çok iyi topoizomeraz ihhibe edici etkisinin yanında DNA bozulmalarına karşı önemli ölçüde potansiyel gösterdiği gözlemlendi [130]. Shahzad ve ekibi bir dizi 3-merkaptio-1,2,4-triazol türevini sentezleyerek timidin fosforilaz inhibitör aktivitelerine baktılar, moleküller arasında 136 a, b bileşiğinin inhibisyon etkisinin olduğu gözlemlendi [131]. Mandelik asit hidrazitlerinden başlanarak sentezlenen 1,2,4-triazol-3-iyon serisi üreaz inhibisyon aktivitesi açısından değerlendirilmiştir ve 137 bileşiğinin en güçlü üreaz inhibisyonu olduğu belirlenmiştir [132]. Sitaram ve grubu 1,2,4 iskeleti taşıyan bir dizi yeni benzensülfonamid türevlerini sentezledi ve 138 a, b moleküllerinin tümör ilişkili karbonik anhidraz hCAs enzimine karşı standart ilaç Asetazolamid'den daha iyi inhibitör potansiyelinin olduğu belirlendi [133]. Triazol halkası taşıyan naproksen türevleri El-Husseiny ve arkadaşları tarafından sentezlendi, türevlerin kanser hücre hatlarına karşı güçlü antitümör aktivitesi gösterdiği ve 139 bileşiğinin COX-2 inhibitör aktivitesini yüksek düzeyde sergilediği tespit edildi [130]. Enzim aktivitelerinin incelendiği bir başka çalışmada 1,2,4 triazol türevlerinin antikanser ajan olarak tirozin kinaz aktivitesine bakılmış, 140 bileşiğinin standart doksorubisine yakın değerler göstererek tirozin kinaz inhibisyon potansiyelinin yüksek olduğu belirlenmiştir [134]. Demirbaş ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada 1,2,4 triazol türevlerinden 141 bileşiğinin antilipaz aktivite gösterdiği ispatlanmıştır [135]. Grubumuzun yaptığı bir çalışmada sentezlenen 1,2,4-triazol türevlerinin antiüreaz ve antilipaz aktiviteleri değerlendirildi. Test edilen bileşikler arasında 142 a, b türevleri yüksek aktivite değerleri ile üreaza karşı en iyi inhibitör etkisinin olduğu, ek olarak 142 b molekülünün antilipaz aktivitesinin standart ilaç Orsilat ile kıyaslanabilir antilipaz inhibitör aktivitesinin olduğu tespit edilmiştir [136] (Şekil 24).



Şekil 24. Enzim aktivitesi gösteren bazı merkaptotriazol türevleri

Moleküler docking, yapısal moleküler biyoloji ve bilgisayar destekli ilaç tasarımında önemli bir araç haline gelmiştir. Moleküler docking çalışmalarının amacı, bir ligandın makromoleküler hedefine (reseptör) doğru seçilen yönünü, hesaplama yöntemleri kullanarak ligand-reseptör kompleks yapısının tahminini vermektir.

Proje kapsamındaki çalışmamızın ilk basamağında EGFR hücre dışı bölgeye ait mevcut kristal yapıların moleküler modelleme yöntemi ile incelenmesi hedeflenmiştir. Hücre dışı bölgeye ait kristaller incelendiğinde, proteinin hücre dışı aktif bölgesinin daha çok monoklonal antikörlerin bağlanacağı şekilde geniş hacimde olduğu görülmüştür. Bu sebeple çalışmanın devamında sentezi hedeflenen küçük moleküller için uygun bağlanma bölgesi olan sitoplazmik kinaz bölgesine ait kristal yapıları incelenmiştir. Bu proteinlerin yapıları değerlendirilirken; kristal yapılarda bulunan ligantların proteine afinitesi, kristallerin çözünürlükleri ve proteinlerin mutasyon durumları göz önünde

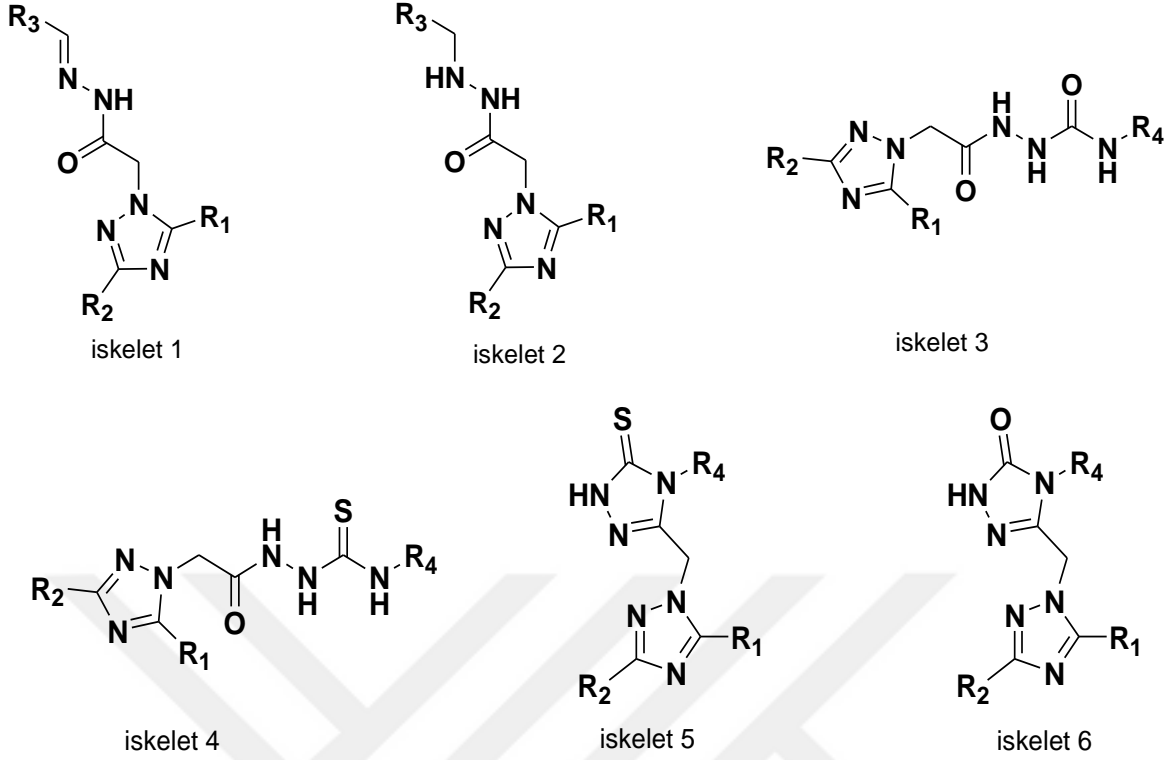
bulundurulmuştur. Detaylı incelemeler sonucunda 3POZ, 4WKQ ve 1XKK proteinleri sanal tarama çalışmaları yapılacak proteinler olarak belirlenmiş, ardından bu kristallerde protein ile ligantlar arasında gözlenen moleküler etkileşimler gözlemlenmiştir (Tablo1).

Tablo1. Sanal tarama için kullanılan proteinler

PDB	Çözünürlük (Å)	Tür	Mutasyon	Ligand
3POZ	1.50	Hs	-	Tak-28 (03P)
4WKQ	1.85	Hs	-	Gefitinib (IRE)
1XKK	2.40	Hs	-	Lapatinib

Çalışmanın devamında yürütülen sanal tarama yöntemlerinin güvenilirliği validasyon yöntemi ile teste tabi tutulduğunda; belirlenen protein kristaller ile yürütülen docking çalışması sonuçları hit moleküllerin veri bankasındaki moleküllere hesaplanan oranda ulaşmasıyla sonuçlanmış ve bu durum yapılan docking çalışmalarının güvenilirliğini ortaya koymuştur.

Çalışma kapsamında, sunulan 6 farklı iskelete sahip moleküller (Şekil 25), sanal tarama yöntemi ile taranmış, ardından moleküllerin protein aktif bölgelerindeki üç boyutlu konformasyonları incelenip sentezlenecek bileşikler belirlenmiştir. Yapılan sanal tarama ile moleküllerin 3 farklı EGFR protein kristali aktif bölgesinde sahip olduğu olası konformasyonlar değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda EGFR inhibisyonu göstereceği öngörülen 1,2,4-triazol-3-on ve 1,2,4-triazol-3-tiyon iskelet yapısına sahip bileşiklerin sentezlenmesi önerilmiştir. Bu bileşiklerin 1,2,4-triazol-3-on(tiyon) halkasına bağlı 1,2,4-triazol halkasının üçüncü konumunda (R2) fenil, 4-klorofenil ve 4-metoksi fenil grupları, beşinci konumunda (R1) metil, fenil, siklopropi gruplarının olduğu ve (R4) konumunda ise alifatik ve substitue fenil halkası içeren yapılar uygun görülmüştür. Çalışma boyutunda sentezlenmesi önerilen molekül listesi Tablo 2’de sunulmuştur.

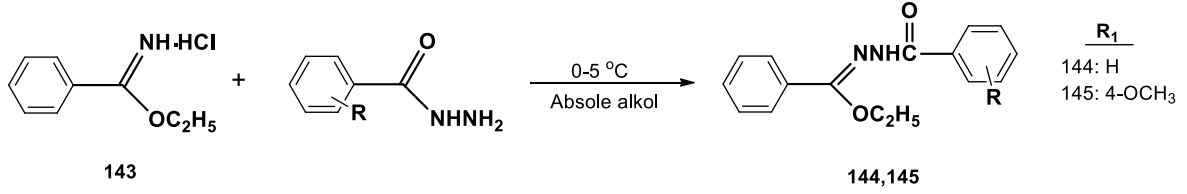


Şekil 25. Çalışma için belirlenen iskelet yapıları

Tablo 2. Sanal tarama sonucu belirlenen süstitüentler

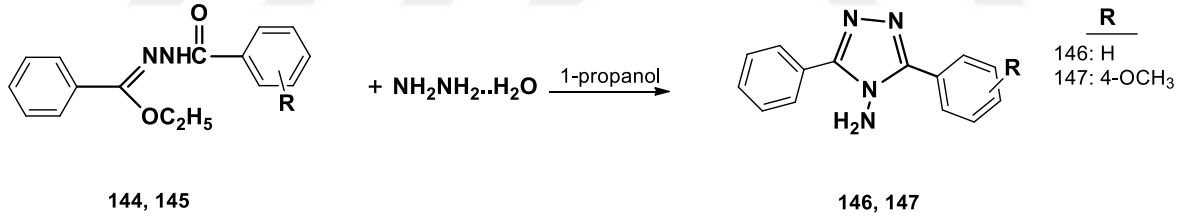
R1	R2	R3	R3	R4	R4
metil	fenil	H	2-hidroksimetilfenil	metil	2-triflorometilfenil
izopropil	4-klorofenil	2-fluorofenil	3-hidroksimetilfenil	etil	3-triflorometilfenil
fenil	4-metoksifenil	3-florofenil	2-triflorometoksifenil	allil	4-triflorometilfenil
		4-florofenil	3-triflorometoksifenil	bütül	2-nitrofenil
		2-klorofenil	4-triflorometoksifenil	fenil	3-nitrofenil
		3-klorofenil	2-trifluorofenil	sikloheksil	4-nitrofenil
		4-klorofenil	3-trifluorofenil	2-florofenil	2-metilfenil
		2-metilfenil	4-trifluorofenil	3-florofenil	3-metilfenil
		3-metilfenil	2-asetilaminofenil	4-florofenil	4-metilfenil
		4-metilfenil		2-klorofenil	2-metoksifenil
		2-nitrofenil		3-klorofenil	3-metoksifenil
		3-nitrofenil		4-klorofenil	4-metoksifenil
		4-nitrofenil		2-metilfenil	4-klorofenetil
		2-piridil		3-metilfenil	2,4-diklorofenil
		3-piridil		4-metilfenil	
		4-piridil		2-bromofenil	
		2-metoksifenil		3-bromofenil	
		3-metoksifenil		4-bromofenil	
		4-metoksifenil		2-triflorometil	
		2-hidroksifenil		3-triflorometil	
		3-hidroksifenil		4-triflorometil	

Sunulan literatür verileri ve doking çalışmaları sonucunda 3,5-Diaril-1,2,4-triazol halkası içeren yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi hedeflenmiştir. Bu bağlamda ilk olarak, Etil imidobenzoat hidroklorür (143) ve uygun hidrazitler kullanılarak; Etil benzoat benzoilhidrazon (144) ve Etil benzoat p-metoksi benzoilhidrazon (145) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 26).



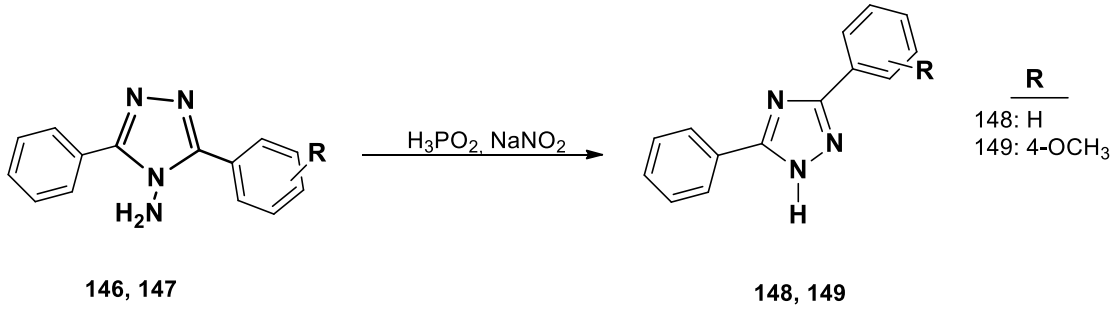
Şekil 26. Hidrazon bileşiklerinin sentezi

Daha sonra, sentezlenen hidrazon bileşikleri (144, 145), 1-propanol'lü ortamda hidrazin hidrat ile muamele edilerek 4-Amino-3,5-diaril-4H-1,2,4-triazol (146, 147) bileşikleri sentezlenmiştir (Şekil 27).



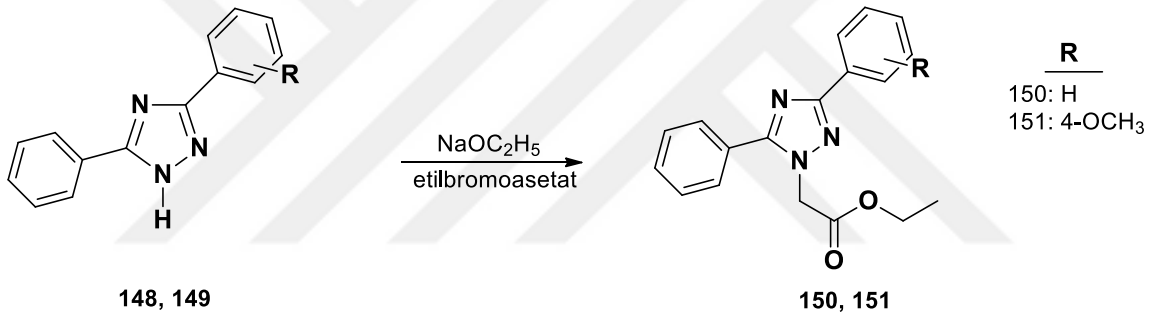
Şekil 27. 4-amino-1,2,4-triazol bileşiklerinin sentezi

Bir sonraki adımda 4-amino-1,2,4-triazol türevleri, H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> li ortamda NaNO<sub>2</sub> (aq) çözeltisiyle deaminasyona uğratarak 3,5-Diaril-1H-1,2,4-triazol (150-152) türevlerine dönüştürülmüştür (Şekil 28).



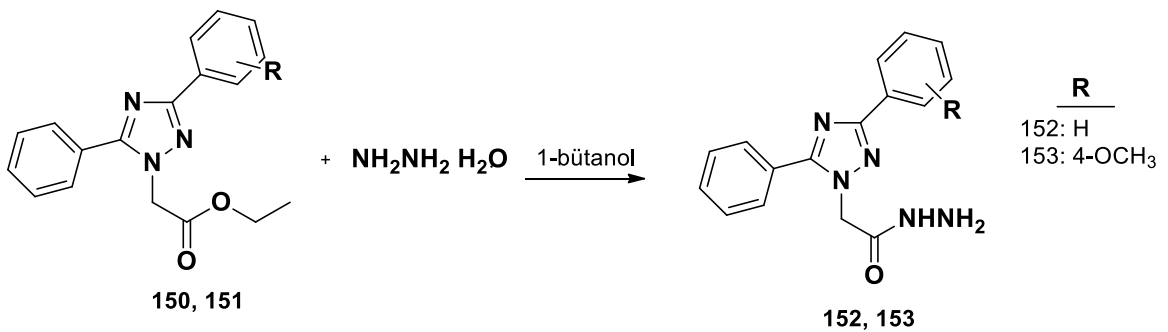
Şekil 28. 1H-1,2,4-triazol bileşiklerinin sentezi

Sonraki aşamada, 1H-1,2,4-triazol bileşikleri metalik sodyumun mutlak etanoldeki çözeltisi ve etilbromoasetat ile birlikte reaksiyonu sonucu Etil 1H-1,2,4-triazol-4-il asetat (150-151) molekülleri elde edilmiştir (Şekil 29).



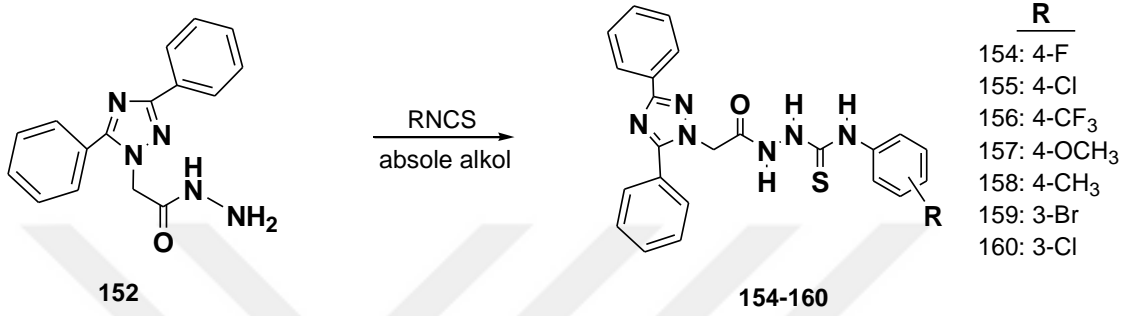
Şekil 29. Etil asetat bileşiklerinin sentezi

Daha sonra, bir önceki basamakta elde ettiğimiz Etil asetat türevleri, 1-bütanol içerisinde hidrazin hidrat ilavesiyle 1H-1,2,4-triazol-4-il-asetohidrazit (152-153) türevleri sentezlenmiştir (Şekil 30).



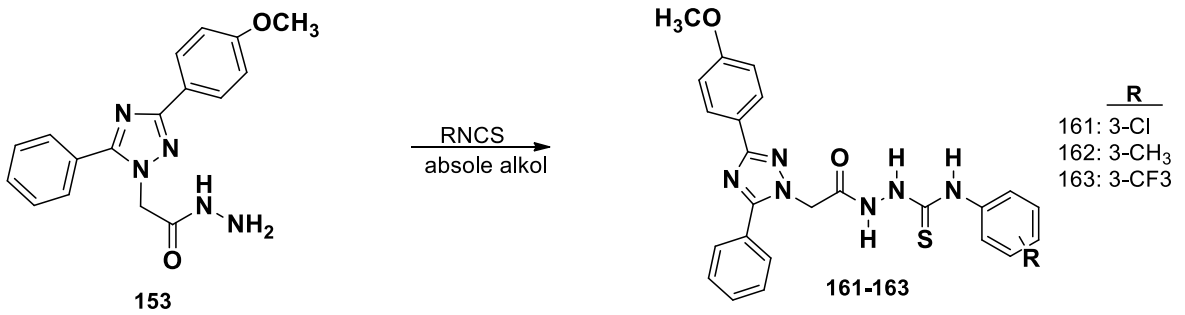
Şekil 30. Asetohidrazit bileşiklerinin sentezi

Çalışmamızın bundan sonraki orjinal bölümünün ilk basamağında, sentezlenen asetohidrazit (152) bileşiğinin mutlak etanollü ortamda 4-florofenil, 4-klorofenil, 4-triflorometilfenil, 4-metoksifenil, 4-metilfenil, 3-bromofenil, 3-klorofenil ile ayrı ayrı reaksiyonlarına karşılık gelen; 3,5-difenil-1*H*-1,2,4-triazol tiyosemikarbazit (154-160) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 31).



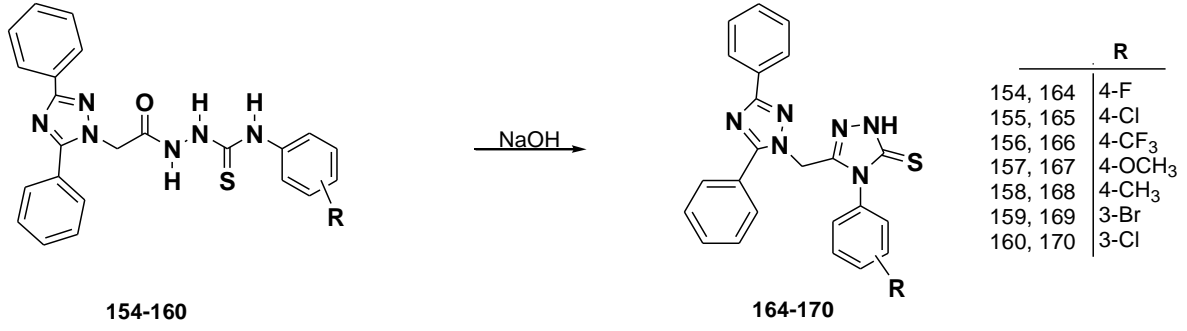
Şekil 31. 3,5-difenil-1*H*-1,2,4-triazol halkası içeren tiyosemikarbazit türevlerinin sentezi

Sonraki adımda, bir diğer asetohidrazit molekülü (153)'nün 3-klorofenil, 3-metilfenil ve 3-triflorometilfenil izotiyosiyanatlar ile reaksiyonları incelenmiş ve 3-(4-metoksifenil)-5-fenil-1*H*-1,2,4-triazol tiyosemikarbazit (161-163) türevleri elde edilmiştir (Şekil 32).



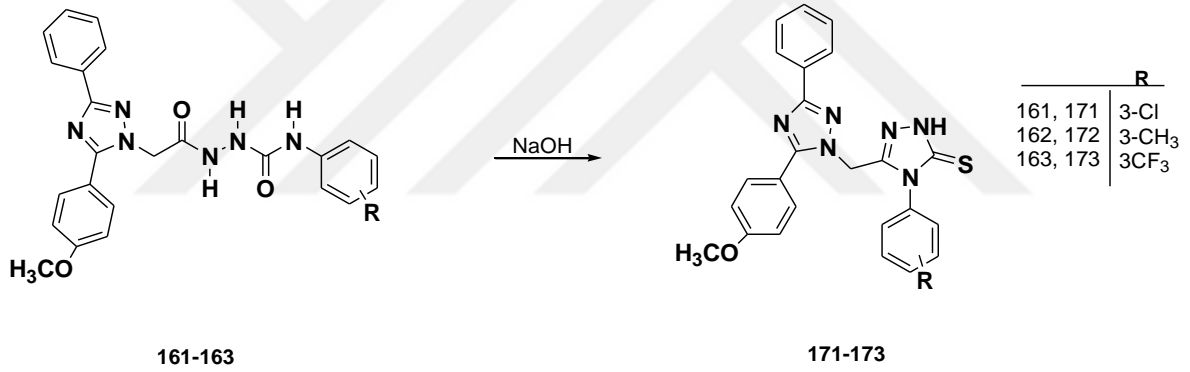
Şekil 32. 3-(4-metoksifenil)-5-fenil-1,2,4-triazol halkası içeren tiyosemikarbazit türevlerinin sentezi

Çalışmamızın son orjinal basamağına geldiğimizde ilk olarak, elde ettiğimiz tiyosemikarbazit bileşiklerinin (154-160), sodyum hidroksitli ortamda halka kapanma reaksiyonları ile 3,5-difenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iyon (164-170) türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 33).



Şekil 33. 3,5-difenil-1,2,4-triazol halkası içeren 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi

Son olarak, sentezlediğimiz bir sonraki tiyosemikarbazit türevlerinin (1618-163), sodyum hidroksitli ortamda halka kapanma reaksiyonlarına karşılık gelen, 3-(4-metoksifenil)-5-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (171-173) türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 34).



Şekil 34. 3-(4-metoksifenil)-5-fenil-1,2,4-triazol halkası içeren 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi



## 2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

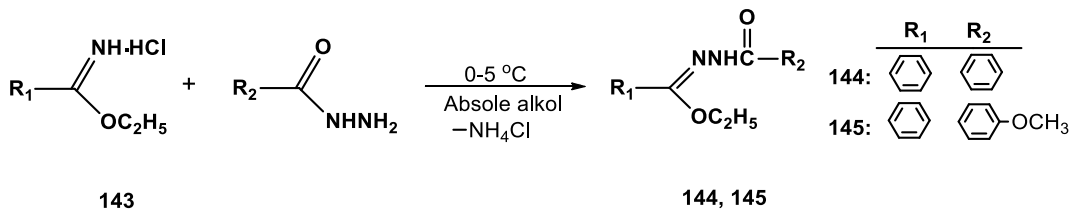
TÜBİTAK (1001) 118Z187 nolu Proje'nin sentez kısmının gerçekleştirilmesinde bursiyer olarak bulunduğum bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. IR spektrumları Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Enstrümental Analiz Laboratuvarında kaydedilmiştir. <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları ise Karadeniz Teknik Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında alınmıştır. Çalışmanın ilk basamağında iki Hidrazon (144, 145) bileşiği, iki adet 4-Amino-4*H*-1,2,4-triazol (146, 147) bileşiği, iki adet 1*H*-1,2,4-triazol (148, 149) bileşiği, iki adet 1*H*-1,2,4-triazol-4-il asetat türevi (150, 151) ve iki adet Asetohidrazit türevi (152, 153) moleküller sentezlenmiştir. Bir sonraki orjinal basamağa geçildiğinde, on adet tiyosemikarbazit türevi (154-163) ve on adet 1,2,4-triazol-3-tiyon (164-173) türevi olmak üzere toplam yirmi adet yeni heterosiklik bileşik sentezlenmiştir.

Çalışmada hidrazon bileşiklerinin (144, 145) sentezi için öncelikli olarak Etil imidobenzoat (iminoester) (143) bileşiği Pinner Metodu gereğince literatüre kayıtlı yöntemlere göre elde edilmiştir [137].

Etil imidobenzoat hidroklorür (143): e.n. 125 °C [138].

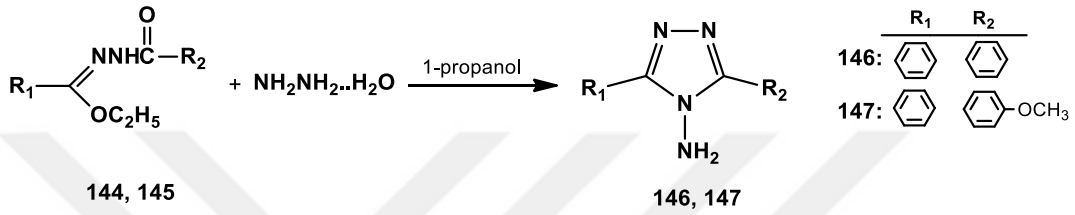
### 2.1. Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi (144, 145)

Etil imidobenzoat hidroklorür (143) (10 mmol)'ün mutlak etanol (50 mL)'deki çözeltisine 0-5 °C'de uygun hidrazid (10 mmol)'in mutlak etanol (50 mL)'deki çözeltisi ilave edildi. Karışım önce 0-5 °C'de 6 saat sonra oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı ve buz-su karışımı bulunan bir behere döküldü. Bu esnada çöken hidrazon, süzüldü ve elde edilen katı madde soğuk su ile yıkandı, kurutuldu ve benzen:petrol eteri (1:2) ile birkaç defa kristallendirilerek saflaştırıldı.



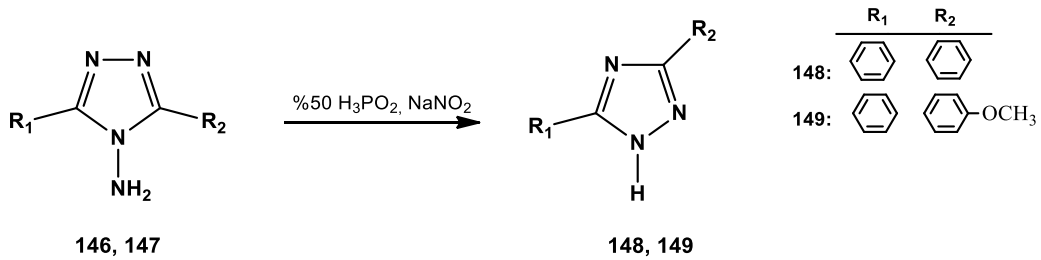
## 2.2. 4-Amino-3,5-disubstitue-4H-1,2,4-triazol Bileşiklerinin Sentezi (146, 147)

Uygun Hidrazon bileşiği (144, 145) (10 mmol) ile hidrazin hidrat (2.5 mmol)'ın 50 mL 1-propanol içerisindeki çözeltisi geri soğutucu altında 24 saat kaynatıldı. Reaksiyon sonunda karışım 12 saat boyunca soğukta (0-5 °C) bekletildi ve çöken madde süzüldü ve kurutulduktan sonra soğuk benzen ile yıkandı. Geriye kalan beyaz solid kısım alkol:su (3:1) ile birkaç defa kristallendirilerek saflaştırıldı.



## 2.3. 3,5-Disubstitue-4H-1,2,4-triazol Bileşiklerinin Sentezi (148, 149)

4-amino-1,2,4 triazol (146, 147) bileşiği (10 mmol) oda sıcaklığında %50'lik H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> çözeltisi (30 mL) içerisinde üzerine NaNO<sub>2</sub> (50 mmol, 3,45 g /10 mL H<sub>2</sub>O) damla damla ilave edildi. Reaksiyon esnasında NO<sub>2</sub> (g) çıkışı gözlemlendi. Gaz çıkışı sona erdikten sonra karışım 1 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra karışım yaklaşık 12 saat boyunca soğuk ortamda (0-5 °C) bekletildi ve çöken madde süzülerek alkol:su (3:1) ile birkaç defa kristallendirilerek saflaştırıldı.

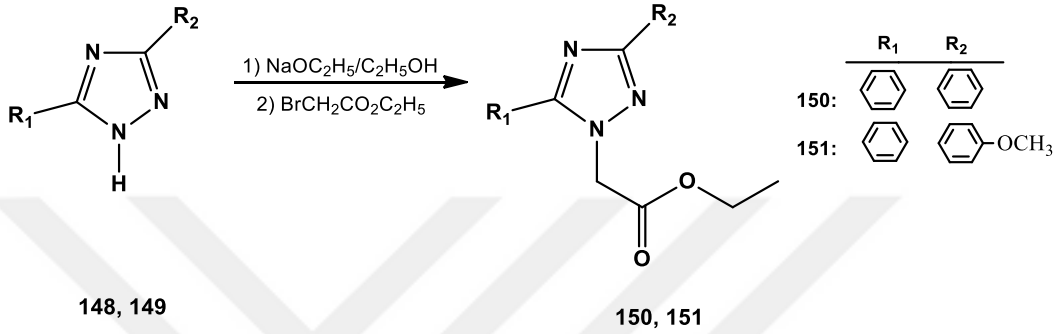


## 2.4. Etil (3,5-disubstitue-1H-1,2,4- triazol-4-il) Asetat Bileşiklerinin Sentezi (150, 151)

1,2,4-triazol (148, 149) bileşiği (10 mmol)'nin 50 mL absole alkoldeki çözeltisine, metalik sodyum (0,23 g, 10 mmol)'un 50 mL absole alkoldeki çözeltisi ilave edildi ve 2

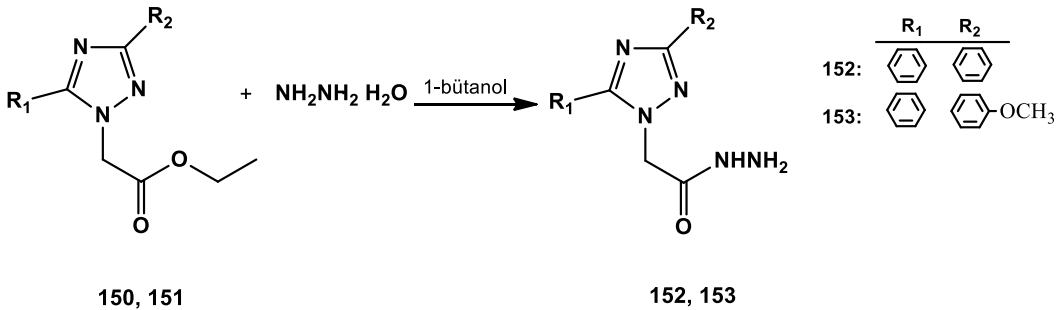
saat boyunca geri soğutucu altında nemden korunarak kaynatıldı. Soğutulan karışıma etil bromoasetat (10 mmol, 1.14 mL) ilave edildi ve tekrar geri soğutucu altında 12 saat ısıtıldı. Bu sürenin sonunda soğutulan karışım düşük basınç altında buharlaştırıldı, geri kalan solid kısım alkol: su (3:1) ile birkaç defa kristallendirildikten sonra saflaştırıldı.

151 bileşiği oda sıcaklığında viskoz yapıya dönüştü ve saflaştırılmadan bir sonraki aşamada kullanıldı.



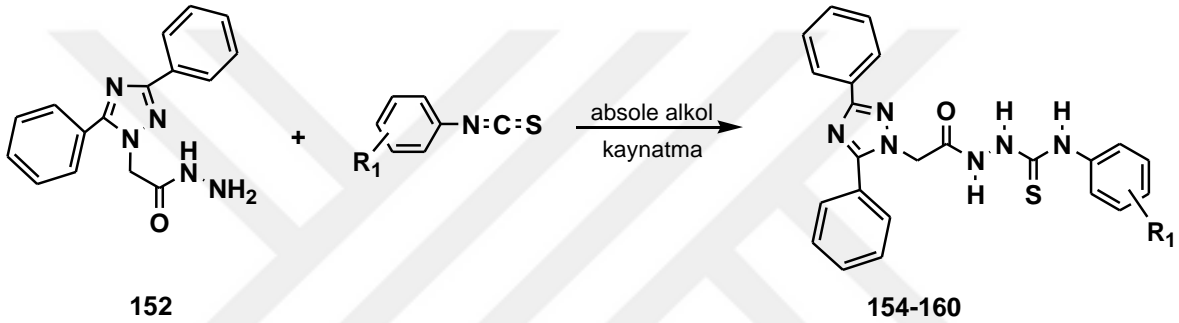
## 2.5. Asetohidrazid Bileşiklerinin Sentezi (152, 153)

Ester türevleri (150, 151) (10 mmol) 50 mL 1-bütanol'de çözülerek, üzerine hidrazin hidrat (2 mmol) ilave edildi ve karışım 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon süresi İTK ile belirlendi (hegzan:etil asetat 5:1), bu sürenin sonunda soğutulan karışım yaklaşık 12 saat boyunca soğukta (0-5 °C) bekletildi ve çöken beyaz katı madde süzülerek petrol etriyle yıkandı, kurutuldu ve alkol:su (3:1) ile birkaç defa kristallendirilerek saflaştırıldı.



## 2.6. 2-[(3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]4-(süstitüefenil) Tiyosemikarbazit (154-160) Bileşiklerinin Sentezi

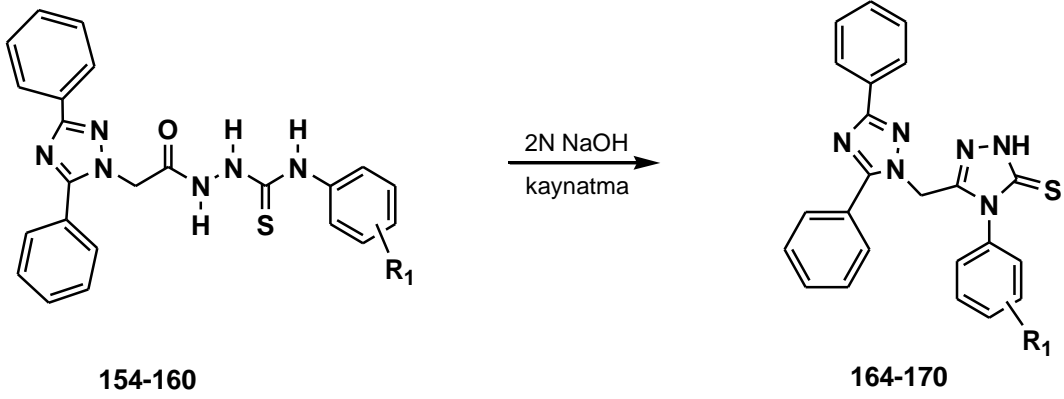
2-(3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il) asetohidrazid (152)'in 50 mL absole alkol'deki çözeltisine uygun izotiyosiyanatlar ilave edilerek karışım yaklaşık 4-5 saat kaynatıldı ve reaksiyon süreleri, İTK ile belirlendi (hegzan:etil asetat 3:1). Bu sürelerin sonunda, karışım yaklaşık 12 saat boyunca soğuk ortamda (0-5 °C) bekletildi ve çöken katı madde süzüldü, petrol eteriyle yıkandı ve kurutulduktan sonra alkol:su (4:1) ile birkaç defa kristallendirilerek saflaştırıldı.



Bileşikler	154	155	156	157	158	159	160
R <sub>1</sub>	4-F	4-Cl	4-CF <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	3-Br	3-Cl

## 2.7. 5-[(3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]4-(süstitüefenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (164-170) Bileşiklerinin Sentezi

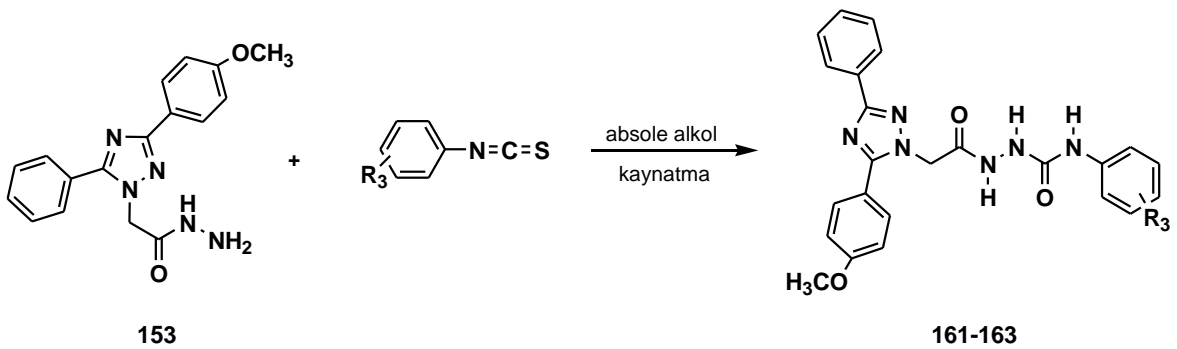
Tiyosemikarbazit türevleri (154-160) 100 mL 2N NaOH'de yaklaşık 6 saat kaynatıldı ve reaksiyon süreleri, İTK ile belirlendi (hegzan:etil asetat 5:1). Soğutulan karışım der. HCl ile pH ~3-4 olana kadar asitlendirildi. Çöken katı madde süzüldü, soğuk su ile yıkandıktan sonra kurutuldu ve alkol:su (4:1)'den birkaç defa kristallendirilerek saflaştırıldı.



Bileşikler	164	165	166	167	168	169	170
R <sub>1</sub>	4-F	4-Cl	4-CF <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	3-Br	3-Cl

### 2.8. 2-[[3-(4-Metoksifenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil]-4-(süstitüefenil) Tiyosemikarbazit (161-163) Bileşiklerinin Sentezi

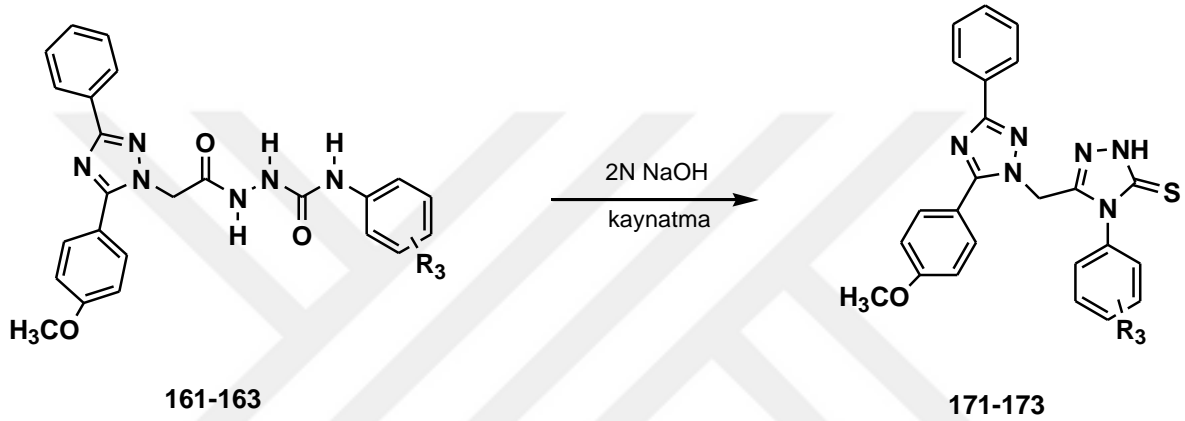
2-[3-(4-Metoksifenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il] asetohidrazid (153)'in 50 mL absolve alkol'deki çözeltisine uygun izotiyosiyanatlar ilave edilerek karışım yaklaşık 5-6 saat kaynatıldı ve reaksiyon süresi İTK ile belirlendi (hegzan:etil asetat 3:1). Bu sürelerin sonunda, karışım yaklaşık 12 saat boyunca soğuk ortamda (0-5 °C) bekletildi ve çöken katı madde süzüldü, petrol eteriyle yıkandı ve kurutulduktan sonra alkol:su (4:1)'den birkaç defa kristallendirilerek saflaştırıldı.



Bileşikler	161	162	163
R <sub>3</sub>	3-Cl	3-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub>

### 2.9. 2-[[3-(4-Metoksifenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-4-(süstitüefenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (171-173) Bileşiklerinin Sentezi

Tiyosemikarbazit (161-163) türevleri 100 mL 2N NaOH'de yaklaşık 6-7 saat kaynatıldı ve reaksiyon süresi İTK ile belirlendi (hegzan:etil asetat 3:1). Soğutulan karışım der. HCl ile pH ~3-4 olana kadar asitlendirildi. Çöken katı madde süzöldü, soğuk su ile yıkandıktan sonra kurutuldu ve alkol:su (4:1)'den birkaç defa kristallendirilerek saflaştırıldı.

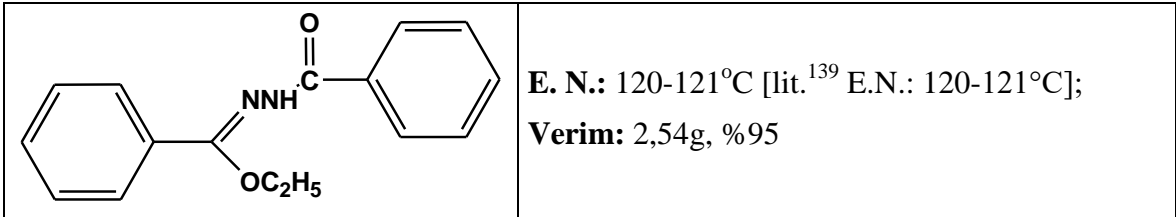


Bileşikler	171	172	173
R <sub>3</sub>	3-Cl	3-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub>

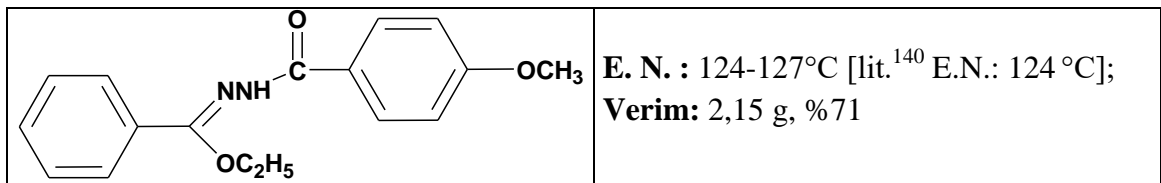
### 3. BULGULAR

TÜBİTAK (1001) 118Z187 nolu projenin sentez çalışmaları sırasında kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler yerli ve yurt dışı kaynaklı firmalardan tedarik edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin erime noktaları 9200 Thermo Scientific dijital erime noktası tayin cihazıyla belirlenmiştir. <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR verileri DMSO-*d*<sub>6</sub> çözücüsü ve TMS standartı kullanılarak BRUKER 400 MHz NMR cihazında alınmıştır. IR spektrumları ise ATR tekniği kullanılarak Perkin-Elmer Frontier FT-IR spektrofotometresi ile alınmıştır. <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR (APT) spektrumları DMSO-*d*<sub>6</sub> çözeltisinde alınmış ve ortaya çıkan piklerin kimyasal kayma değerleri belirlenmiştir. DMSO-*d*<sub>6</sub>'da alınan spektrumların <sup>1</sup>H-NMR'larında 2.49 ppm'de, <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında ise 38-40 ppm civarında çözücüden kaynaklanan karakteristik pikler tespit edilmiştir. Bunun yanısıra, kullanılan çözücünün içerdiği çok az miktardaki H<sub>2</sub>O'dan ileri gelen pikler, 3.50 ppm civarında ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Bazı spektrum değerlerinde başlangıç ürününden kaynaklı safsızlıklar var olup bu hedef bileşiğin yorumlanmasında sorun olmamıştır.

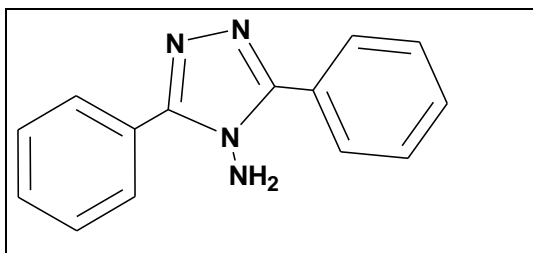
#### 3.1. Etil Benzoat Benzoilhidrazon (144)



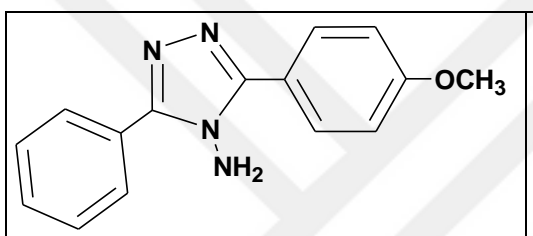
#### 3.2. Etil Benzoat p-metoksi Benzoilhidrazon (145)



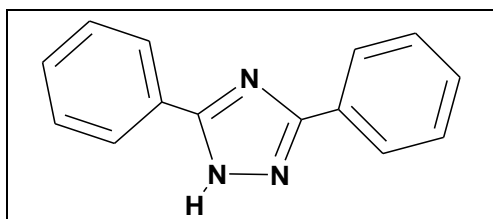
## 3.3. 4-Amino-3,5 difenil-4H-1,2,4-triazol (146)

	<p><b>E. N.:</b> 264-265°C [lit.<sup>139</sup> E.N.: 264-265 °C];  <b>Verim:</b> 2,34 g, %98</p>
---	--

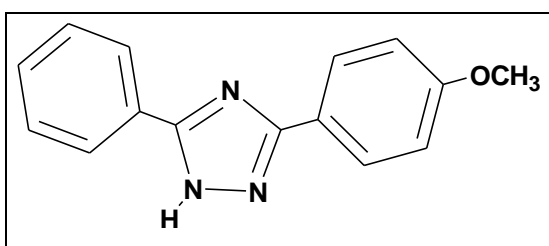
## 3.4. 4-Amino-3-(4-metoksifenil)-5-fenil-4H-1,2,4-triazol (147)

	<p><b>E. N.:</b> 245-248°C [ lit.<sup>140</sup> E.N.: 248°C ];  <b>Verim:</b> 1,70 g, %61</p>
--	---

## 3.5. 3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol (148)

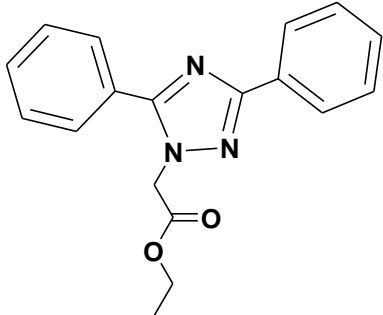
	<p><b>E. N.:</b> 190-192 [lit.<sup>141</sup> E.N.: 191 °C];  <b>Verim:</b> 2,12 g, %95</p>
---	--

## 5.6. 3-(4-Metoksifenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol (149)

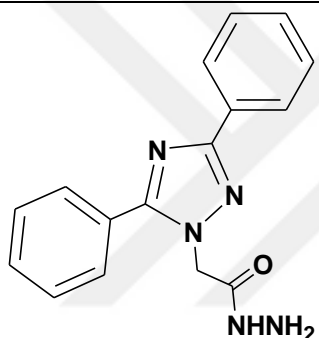
	<p><b>E. N.:</b> 205-207°C [lit.<sup>142</sup> E.N.: 204-206 °C];  <b>Verim:</b> 1,85g, %70</p>
---	---



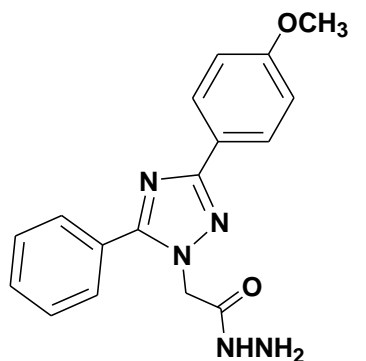
## 3.7. Etil (3,5-difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il) Asetat (150)

	<p><b>E. N.:</b> 58-59°C [lit.<sup>141</sup> E.N.: 58-59 °C];  <b>Verim:</b> 2,33 g, %76</p>
---	--

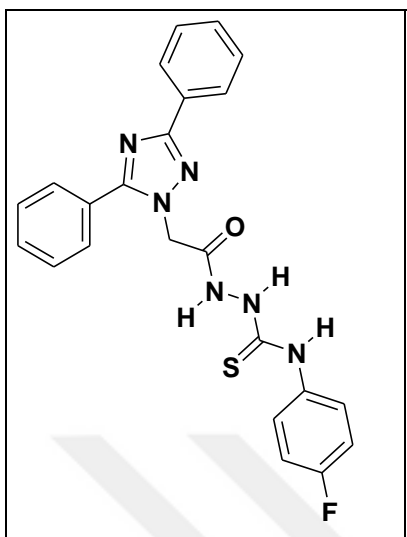
## 3.8. 2-(3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il) Asetohidrazid (152)

	<p><b>E. N.:</b> 215-218°C [lit.<sup>141</sup> E.N.: 216-217 °C];  <b>Verim:</b> 2,33 g, %76</p>
--	--

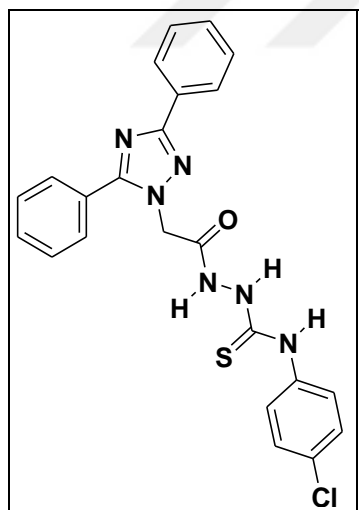
## 3.9. 2-[3-(4-Metoksifenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il] Asetohidrazid (153)

	<p><b>E. N.:</b> 240°C; <b>Verim:</b> 1.95g, %61  <b>FT-IR</b> (<math>\nu_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>): 3343-3283 <math>\text{cm}^{-1}</math> (NH+ NH<sub>2</sub>), 1662 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=O), 1614 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=N), 1175 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C-N).  <b><sup>1</sup>H-NMR</b> (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, <math>\delta</math> ppm): 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.43 ve 4.57 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.86 ve 5.26 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), Ar-H: [7.11 (d, 2H, <i>J</i>= 8.0 Hz), 7.42- 7.50 (m, 3H), 7.77 (d, 2H, <i>J</i>= 8.0 Hz), 8.02 (d, 2H, <i>J</i>= 8.0 Hz)], 9.59 (s, 1H, NH).  <b><sup>13</sup>C-NMR, APT</b> (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, <math>\delta</math> ppm): 50.76 (N-CH<sub>2</sub>), 55.82 (OCH<sub>3</sub>), Ar-C: [114.75 (2CH), 120.13, 126.25 (2CH), 129.27 (2CH), 129.77 (CH), 130.73 (2CH), 131.08, 156.77], 160.36 (triazol C-5), 161.18 (triazol C-3), 166.01 (C=O).</p>
---	---

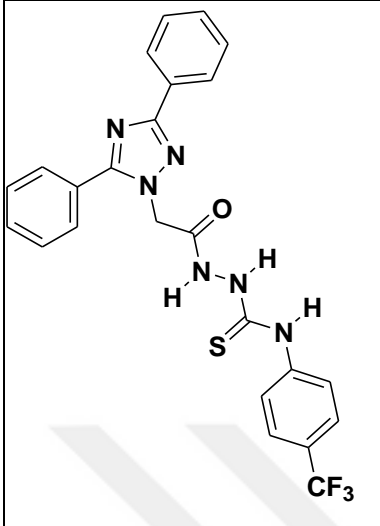
**3.10. 2-[(3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-(4-florofenil) Tiyosemikarbazit (154)**

	<p><b>E. N.:</b> 184-185°C; <b>Verim:</b> 2.54g, %57</p> <p><b>FT-IR (<math>\nu_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>):</b> 3214 <math>\text{cm}^{-1}</math> (NH), 1689 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=O), 1208 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=S).</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 5.13 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), Ar-H: [7.21 (t, 2H, <math>J=10</math> Hz), 7.40-7.60 (m, 8H), 7.82 (d, 2H, <math>J=8.0</math> Hz), 8.06 (d, 2H, <math>J=8.0</math> Hz)], 9.90 (s, 2H, NH), 10.59 (s, 1H, NH).</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 51.08 (N-CH<sub>2</sub>), Ar-C: [115.39 (2CH, <math>J_{\text{C-F}}=22.0</math> Hz), 126.27 (2CH), 127.98, 129.19 (2CH), 129.30 (2CH), 129.43 (2CH), 129.83 (CH), 130.85 (CH), 160.17 (d, <math>J_{\text{C-F}}=244</math> Hz)], 159.89 (triazol C-5), 160.57 (triazol C-3), 166.85 (C=O), 181.73 (C=S).</p>
---	---

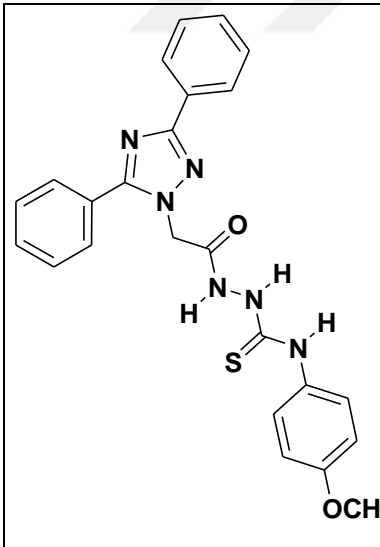
**3.11. 2-[(3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-(4-klorofenil) Tiyosemikarbazit (155)**

	<p><b>E. N.:</b> 183-184°C; <b>Verim:</b> 2.45g, %60</p> <p><b>FT-IR (<math>\nu_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>):</b> 3215 <math>\text{cm}^{-1}</math> (NH), 1688 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=O), 1206 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=S).</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 5.13 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), Ar-H: [7.42, 7.59 (m, 10H), 7.82 (d, 2H, <math>J=8.0</math> Hz), 8.06 (d, 2H, <math>J=8.0</math> Hz)], 9.96 (s, 2H, NH), 10.61 (s, 1H, NH).</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 51.09 (N-CH<sub>2</sub>), Ar-C: [126.28 (2CH), 126.63, 127.96, 128.61 (CH), 129.0 (CH), 129.18 (4CH), 129.30 (2CH), 129.43 (4CH), 129.83 (CH), 130.85 (CH), 131.09, 131.20, 138.39], 156.94 (triazol C-5), 160.75 (triazol C-3), 166.98 (C=O), 181.44 (C=S).</p>
---	---

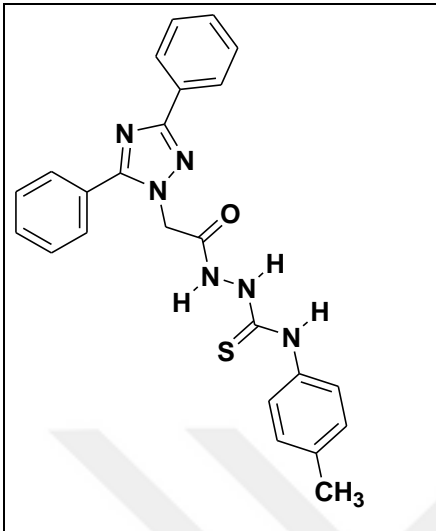
**3.12. 2-[(3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-(4-triflorofenil)  
Tiyosemikarbazit (156)**

	<p><b>E. N.:</b> 193-194°C; <b>Verim:</b> 2.68g, %62</p> <p><b>FT-IR (<math>\nu_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>):</b> 3213 <math>\text{cm}^{-1}</math> (NH), 1686 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=O), 1284 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=S).</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 5.14 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), Ar-H: [7.46, 7.60 (m,7H), 7.46-7.60 (m, 6H), 8.06 (d, 1H, <math>J= 8.0</math> Hz)], 10.10 (s, 2H, NH), 10.65 (s, 1H, NH).</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 51.08 (N-CH<sub>2</sub>), 124.78 (C, dd, CF<sub>3</sub>, <math>J_{\text{C-F}}= 270</math> Hz, Ar-C: [126.78 (2CH), 126.63, 127.94,128.82, 129.18 (3CH), 129.30 (2CH), 129.44 (3CH), 129.84 (2CH), 130.86 (2CH), 131.08, 143.23], 156.89 (triazol C-5), 160.58 (triazol C-3), 166.79 (C=O), 181.25 (C=S).</p>
---	---

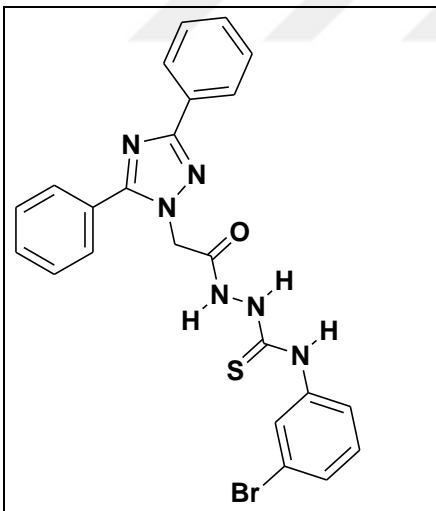
**3.13. 2-[(3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-(4-metoksifenil)  
Tiyosemikarbazit (157)**

	<p><b>E. N.:</b> 165-167°C; <b>Verim:</b> 1.8g, %40</p> <p><b>FT-IR (<math>\nu_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>):</b> 3297 <math>\text{cm}^{-1}</math> (NH), 1696 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=O), 1244 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=S).</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.12 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), Ar-H: [6.93 (d, 2H, <math>J= 8.0</math> Hz), 7.46-7.59 (m, 10H, 8.05 (d, 2H, <math>J= 8.0</math> Hz)], 9.63 (s, 2H, NH), 10.55 (s, 1H, NH).</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 51.26 (N-CH<sub>2</sub>), 56.55 (CH<sub>3</sub>), Ar-C: [113.88 (2CH), 126.26(2CH), 127.98 129.20 (4CH), 129.30 (2CH), 129.42 (4CH), 129.82 (CH), 130.84 (CH), 131.09,132.17,157.47], 156.96 (triazol C-5), 160.55 (triazol C-3), 165.91 (C=O), (C=S, gözlemlenmedi).</p>
---	--

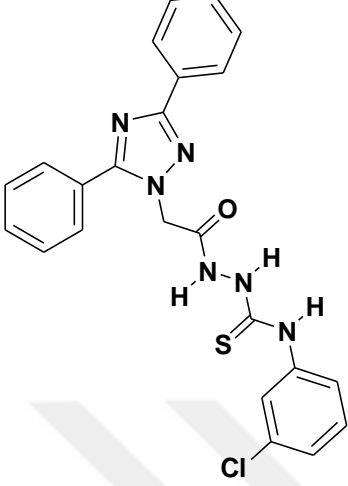
**3.14. 2-[(3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-(4-metilfenil) Tiyosemikarbazit (158)**

	<p><b>E. N.:</b> 168-169°C; <b>Verim:</b> 2.96g, %67</p> <p><b>FT-IR (<math>\nu_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>):</b> 3212 <math>\text{cm}^{-1}</math> (NH), 1694 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=O), 1205 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=S).</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.13 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), Ar-H: [7.17 (d, 2H, <math>J</math>= 8.0 Hz), 7.27-7.59 (m, 8H), 7.79-7.83 (m, 2H) 8.06 (d, 2H, <math>J</math>= 8.0 Hz)], 9.79 (s, 2H, NH), 10.59 (s, 1H, NH).</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 21.06 (CH<sub>3</sub>), 51.09 (N-CH<sub>2</sub>), Ar-C: [126.27 (2CH), 127.98, 129.19 (4CH), 129.30 (2CH), 129.42 (4CH), 129.82 (CH), 130.84 (CH), 130.10, 135.12, 136.79], 156.88 (triazol C-5), 160.56 (triazol C-3), 166.82 (C=O), 181.39 (C=S).</p>
---	--

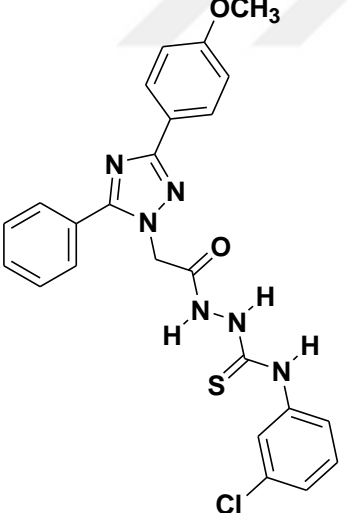
**3.15. 2-[(3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-(3-bromofenil) Tiyosemikarbazit (159)**

	<p><b>E.N.:</b> 212-213°C; <b>Verim:</b> 3.65g, %63</p> <p><b>FT-IR (<math>\nu_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>):</b> 3211 <math>\text{cm}^{-1}</math> (NH), 1689 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=O), 1202 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=S).</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 5.13 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), Ar-H: [7.33, 7.82 (m, 12H), 8.05 - 8.06 (m, 2H)], 10.10 (s, 2H, NH), 10.60 (s, 1H, NH).</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 51.08 (N-CH<sub>2</sub>), Ar-C: [126.28 (2CH), 126.63, 127.97, 129.18 (4CH), 129.29 (2CH), 129.41 (4CH), 129.82 (CH), 130.84 (CH), 131.10, 141.06], 156.89 (triazol C-5), 160.58 (triazol C-3), (C=O, gözlemlenmedi), (C=S, gözlemlenmedi).</p>
---	---

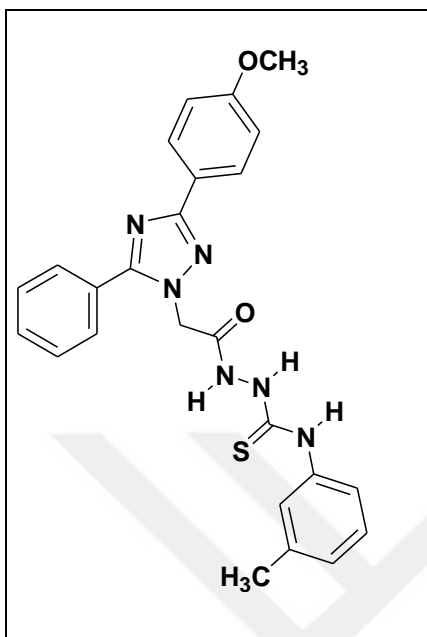
**3.16. 2-[(3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-(3-klorofenil) Tiyosemikarbazit (160)**

	<p><b>E. N.:</b> 205-207°C; <b>Verim:</b> 2.13g, %57</p> <p><b>FT-IR (<math>\nu_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>):</b> 3201 <math>\text{cm}^{-1}</math> (NH), 1693 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=O), 1204 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=S).</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 5.13 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), Ar-H: [7.28 (s, 1H), 7.38-7.60 (m, 9H), 7.82 (d, 2H, <math>J</math>= 8.0 Hz), 8.06 (d, 2H, <math>J</math>= 8.0 Hz)], 10.02 (s, 2H, NH), 10.62 (s, 1H, NH).</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 51.08 (N-CH<sub>2</sub>), Ar-C: [126.28 (2CH), 127.97, 129.18 (4CH), 129.30 (2CH), 129.42 (4CH), 129.83 (CH), 130.31 (CH), 130.85 (CH), 131.08, 132.56, 140.92], 156.89 (triazol C-5), 160.57 (triazol C-3), 167.01(C=O), 181.17 (C=S).</p>
---	---

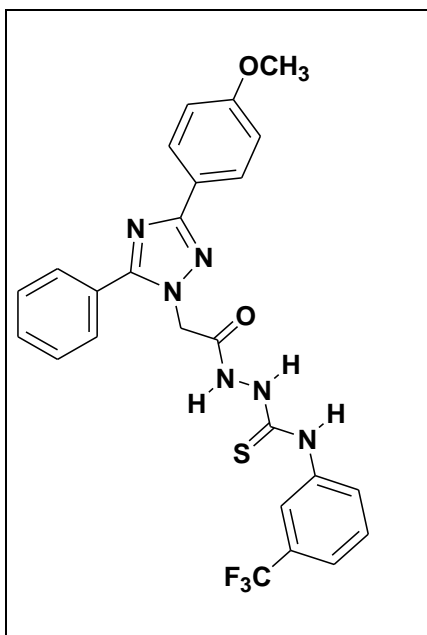
**3.17. 2-{[3-(4-Metoksifenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-4-(3-klorofenil) Tiyosemikarbazit (161)**

	<p><b>E. N.:</b> 192-193°C; <b>Verim:</b> 2.26g, %46</p> <p><b>FT-IR (<math>\nu_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>):</b> 3141 <math>\text{cm}^{-1}</math> (N-H), 1693 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=O), 1253 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=S).</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.13 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), Ar-H: [7.06- 7.29 (m, 3H), 7,46- 7,59 (m, 6H), 7.77- 8.06 (m, 4H)], 10.05 (s, 2H, NH), 10.62 (s, 1H, NH).</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math>, APT (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 51.04 (N-CH<sub>2</sub>), 55.85 (OCH<sub>3</sub>), Ar-C: [114.78 (2CH), 120.19, 123.70, 126.26 (2CH), 127.78 (CH), 128.07, 129.16 (CH), 129.27 (2CH), 129.40 (CH), 130.33 (CH), 130.74 (2CH), 131.21, 140.95, 160.53], 156.77 ( triazol C-5), 160.40 (triazol C-3), , 161.19 (C=O), (C=S, gözlemlenmedi).</p>
---	---

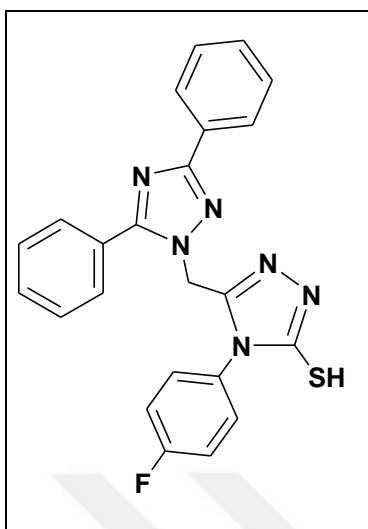
3.18. 2-([3-(4-Metoksifenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil)-4-(3-metillfenil) Tiyosemikarbazit (162)

	<p><b>E. N.:</b> 161°C; <b>Verim:</b> 1.98g, %48</p> <p><b>FT-IR</b> (<math>\nu_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>): 3257 <math>\text{cm}^{-1}</math> (N-H), 1686 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=O), 1258 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=S).</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math></b> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm): 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.11 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), Ar-H: [7.04-7.51 (m,9H), 7.76 (d, 2H, <math>J= 8.0</math> Hz), 8.05 (d, 2H, <math>J= 8.0</math> Hz)], 9.82 (s, 2H, NH), 10.57 (s, 1H, NH).</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math>, APT</b> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm): 21.40 (CH<sub>3</sub>), 51.03 (N-CH<sub>2</sub>), 55.83 (OCH<sub>3</sub>), Ar-C: [114.77 (2CH), 120.19, 126.24, (2CH), 126.56 (CH), 127.77 (CH), 128.50 (CH), 129.26 (2CH), 129.74 (CH), 130.57 (CH), 130.74 (2CH), 131.20, 137.92, 139.27, 161.16], 156.75 (triazol C-5), 160.37 (triazol C-3), 166.92 (C=O), 181.42 (C=S).</p>
--	---

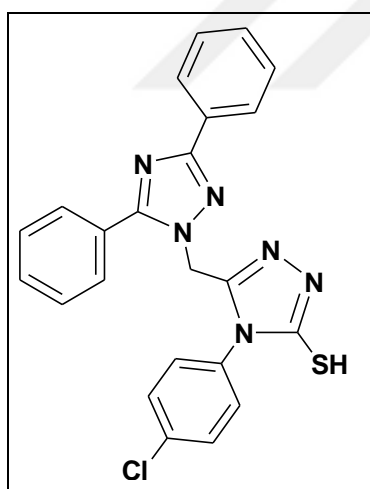
3.19. 2-([3-(4-Metoksifenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil)-4-(3-triflorometilfenil) Tiyosemikarbazit (163)

	<p><b>E. N.:</b> 176-177°C; <b>Verim:</b> 2.12g, %55</p> <p><b>FT-IR</b> (<math>\nu_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>): 3145 <math>\text{cm}^{-1}</math> (N-H), 1687 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=O), 1257 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=S).</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math></b> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm): 3.84(d, 3H, OCH<sub>3</sub>, <math>J= 4.0</math> Hz), 5.13 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), Ar-H: [ 7.10- 7.12 (m, 9H), 8.05 (s, 2H)], 10.10 (s, 2H, NH), 10.65 (s, 1H, NH).</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math>, APT</b> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm): 52.24 (N-CH<sub>2</sub>), 56.06 (OCH<sub>3</sub>), 120.95 (dd, CF<sub>3</sub>, <math>J_{\text{C-F}}= 270</math> Hz), Ar-C: [114.76 (3CH), 120.17, 122.31 (CH), 126.25 (2CH), 128.58, 129.27 (2CH), 129.75 (CH), 130.55 (CH), 130.74 (3CH), 131.19, 140.26, 161.08], 156.77 (triazol C-5), 160.40 (triazol (C-3), 167.04 (C=O), 181.64 (C=S).</p>
---	--

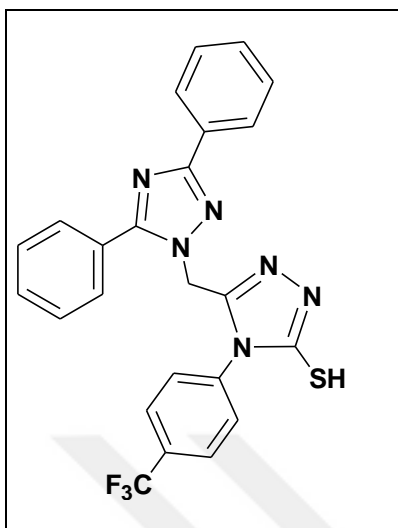
**3.20. 5-[(3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(4-florofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (164)**

	<p><b>E.N.:</b> 233-234 °C; <b>Verim:</b> 3,51 g, %82</p> <p><b>FTIR</b> (<math>\nu_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>): 2746 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C-SH), 1603, 1571 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=N).</p> <p><b><sup>1</sup>H-NMR</b> (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, <math>\delta</math> ppm): 5.56 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), Ar-H: [7.16- 7.19 (m, 4H), 7.47- 7.56 (m, 8H), 7.95 (d, 2H, <i>J</i>= 8.0 Hz)], 14.07 (s, 1H, NH).</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR, APT</b> (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, <math>\delta</math> ppm): 44,42 (N-CH<sub>2</sub>), Ar-C:[116,59 (2CH), 126,35 (2CH), 126,98, 129,06 (2CH), 129,21 (2CH) 129,29 (2CH), 129,40 ve 129,42 (C <i>J</i><sub>C-F</sub> = 2,0 Hz), 129,93 (2CH), 130,28 ve 130,37 (2CH, <i>J</i><sub>C-F</sub>= 9 Hz), 130,73, 130,96 (CH), 161,45 ve 163,91 (C, <i>J</i><sub>C-F</sub>= 246 Hz)], 147,73 (merkpto triazol C-5), 156,20 (triazol C-5), 160,89 (trizaol C-3), 168,99 (merkpto triazol C-3).</p>
---	---

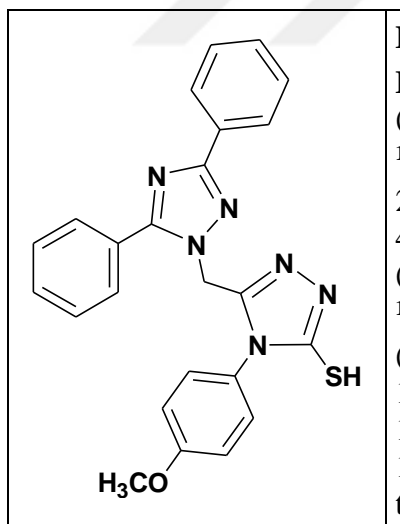
**3.21. 5-[(3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(4-klorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (165)**

	<p><b>E.N.:</b> 207°C; <b>Verim:</b> 3,74 g, %84</p> <p><b>FTIR</b> (<math>\nu_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>): 2746 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C-SH), 1585,1570 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=N).</p> <p><b><sup>1</sup>H-NMR</b> (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, <math>\delta</math> ppm): 5.58 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), Ar-H: [7.16 (bs, 2H), 7.37- 7.95 (m, 10H, 7.94 (bs, 2H)], 14.10 (s, 1H, NH).</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR, APT</b> (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, <math>\delta</math> ppm): 44.79 (N-CH<sub>2</sub>), Ar-C:[126.87 (2CH), 126.94, 129.05 (2CH), 129.18 (2CH), 129,29 (2CH), 129,80 (2CH), 129,85 (2CH), 129,93 (CH), 130,71 , 130,97 (CH), 132,01, 134,94], 147,64 (merkpto triazol C-5), 156,22 (triazol C-5), 160,93 (triazol C-3), 168,84 (merkpto triazol C-3).</p>
---	--

3.22. 5-[(3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(4-triflorometil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (166)

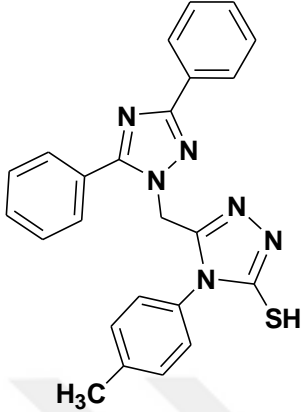
	<p><b>E.N.:</b> 189-190 °C; <b>Verim:</b> 4,06 g, %85</p> <p><b>FTIR</b> (<math>\nu_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>): 2850<math>\text{cm}^{-1}</math> (C-SH), 1614,1576<math>\text{cm}^{-1}</math> (C=N).</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 5.62 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), Ar-H: [7.38- 7.58 (m, 10H), 7.70 (d, 2H, <math>J</math>= 8.0 Hz), 7.89- 7.91 (m, 2H)], 14.17 (s, 1H, NH).</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math>, APT (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 44.85 (N-CH<sub>2</sub>), 126.31 (C, dd, CF<sub>3</sub>, <math>J_{\text{C-F}}</math>= 271 Hz), Ar-C: [126.33 (CH), 126.87, 126.92 (CH), 129.02 (CH), 129.10 (2CH), 129.20 (2CH), 129.25 (2CH), 129.94 (2CH), 130.48, 130.65, 131.01 (CH), 136.78], 147.46 (merkpto triazol C-5), 156.19 (triazol C-5), 160.94 (triazol C-3), 168.80 (merkpto triazol C-3).</p>
---	---

3.23. 5-[(3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(4-metoksifenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (167)

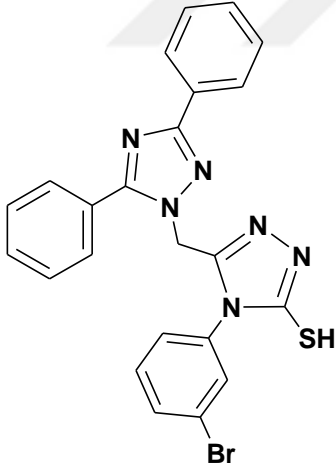
	<p><b>E.N.:</b> 208°C; <b>Verim:</b> 3.43 g, %79</p> <p><b>FT-IR</b> (<math>\nu_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>) : 2750 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C-SH), 1609,1590 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=N).</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.53 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), Ar-H: [6.84 (d, 2H, <math>J</math>= 4.0 Hz), 7.02 (d, 2H, <math>J</math>= 4.0 Hz), 7.47-7.53 (m, 8H), 7.97 (d, 2H, <math>J</math>= 4.0 Hz)], 14.02 (s, 1H, SH).</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math>, APT (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 44.84 (N-CH<sub>2</sub>), 55.85 (OCH<sub>3</sub>), Ar-C: [114.85 (2CH), 125.58, 126.37 (2CH), 127.06, 129.12 (6CH), 129.28 (2CH), 129.90 (CH), 130.83, 130.88 (CH), 160.22], 147.96 (merkpto triazol C-5), 156.24 (triazol C-5), 160.85 (triazol C-3), 169.13 (merkpto triazol C-3).</p>
---	---



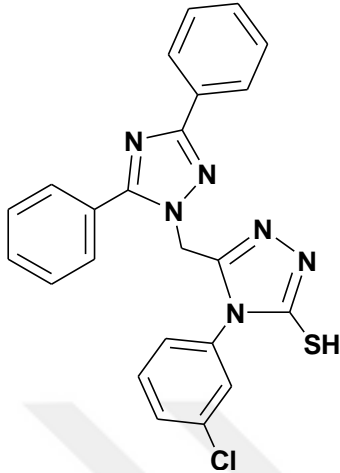
**3.24. 5-[(3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (168)**

	<p><b>E.N.:</b> 249 °C; <b>Verim:</b> 3.30 g, %78  <b>FT-IR</b> (<math>\nu_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>) : 2751 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C-SH), 1589,1579 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=N).  <b><sup>1</sup>H-NMR</b> (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, <math>\delta</math> ppm): 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.52 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), Ar-H: [6.95 (d, 2H, <i>J</i>= 8.0 Hz), 7.09 (d, 2H, <i>J</i>= 8.0 Hz), 7.45-7.56 (m, 8H), 7.96 (d, 2H, <i>J</i>= 8.0 Hz)], 14.02 (s, 1H, SH).  <b><sup>13</sup>C-NMR, APT</b> (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, <math>\delta</math> ppm): 21.17 (CH<sub>3</sub>), 44.82 (N-CH<sub>2</sub>), Ar-C: [126.35 (2CH), 127.0, 127.55 (2CH), 129.07 (2CH), 129.10 (2CH), 129.28 (2CH), 129.88 (CH), 130.21 (2CH), 130.52, 130.82, 130.86 (CH), 139.78], 147.79 (merkaptotriazol C-5), 156.24 (triazol C-5), 160.82 (triazol C-3), 168.59 (merkaptotriazol C-3).</p>
---	---

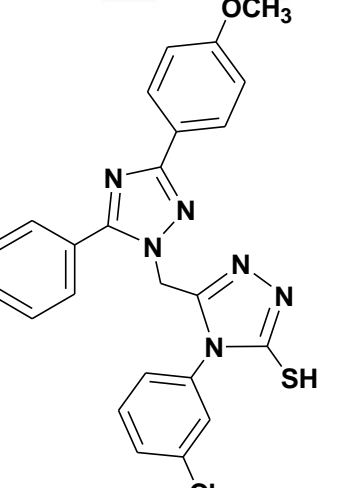
**3.25. 5-[(3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(3-bromofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (169)**

	<p><b>E.N.:</b> 257-258°C; <b>Verim:</b> 3.67g, %71  <b>FT-IR</b> (<math>\nu_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>) : 2851 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C-SH), 1607,1575 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=N).  <b><sup>1</sup>H-NMR</b> (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, <math>\delta</math> ppm): 5.57 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), Ar-H: [7.12-7.64 (m, 12H), 7.95-7.96 (m, 2H)], 14.12 (s, 1H, SH).  <b><sup>13</sup>C-NMR, APT</b> (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, <math>\delta</math> ppm): 44.78 (N-CH<sub>2</sub>), Ar-C: [ 122.06, 126.39 (2CH), 126.86, 127.30 (CH), 129.15 (2CH), 129.25 (2CH), 129.28 (2CH), 129.93 (CH), 130.71, 130.88 (CH), 130.96 (CH), 131.45 (CH), 133.14 (CH), 134.52], 147.56 (merkaptotriazol C-5), 156.33 (triazol C-5), 160.96 (triazol C-3), 168.59 (merkaptotriazol C-3).</p>
---	---

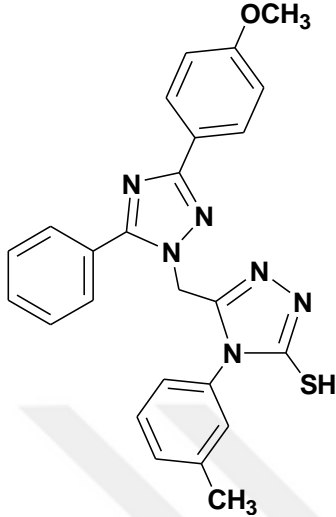
3.26. 5-[(3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4-(3-klorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (170)

	<p><b>E.N.:</b> 265-266°C; <b>Verim:</b> 3.69g, %83</p> <p><b>FTIR</b> (<math>\nu_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>): 2852 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C-SH), 1582,1522 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=N).</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 5.59 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), Ar-H: [7.09 (d, 1H, <math>J= 8.0</math> Hz), 7.28 (s, 1H), 7.35 (t, 1H, <math>J= 8.0</math> Hz), 7.45-7.55 (m, 9H), 7.95 (d, 2H, <math>J= 8.0</math> Hz)], 14.13 (s, 1H, NH).</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math>, APT (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm) :</b> 44,81 (N-CH<sub>2</sub>), Ar-C: [126.37 (2CH), 126.86, 126.92 (CH), 128.10 (CH), 129.15 (2CH), 129.27 (4CH), 129.94 (CH), 130.27 (CH), 130.72, 130.96 (CH), 131.22 (CH), 133.87, 134.44], 147,58 (merkpto triazol C-5), 156,34 (triazol C-5), 160,96 (trizaol C-3), 168,89 (merkpto triazol C-3).</p>
---	---

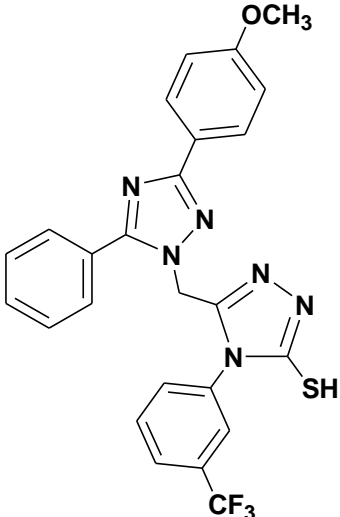
3.27. 2-{[3-(4-Metoksifenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil}-4-(3-klorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (171)

	<p><b>E.N.:</b> 227-228°C; <b>Verim:</b> 3.28g, %70</p> <p><b>FT-IR</b> (<math>\nu_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>): 2696 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C-SH), 1613-1580 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=N).</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.56 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), Ar-H: [7.02- 7.54 (m, 11H), 7.90(t, 2H, <math>J= 8.0</math> Hz), 14.12 (s, 1H, SH).</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math>, APT (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 44.72 (N-CH<sub>2</sub>), 55.87 (OCH<sub>3</sub>), Ar-C: [114.67 (2CH), 119.06, 123.33, 129.12 (2CH), 126.34 (2CH), 130.25 (CH), 130.74 (CH), 131.19 (CH), 133.86, 134.44, 160.68], 147.68 (merkpto triazol C-5), 156.26 (triazol C-5), 161.21 (triazol C-3), 168.87 (merkpto triazol C-3).</p>
---	--

3.28. 2-{[3-(4-Metoksifenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil}-4-(3-metilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (172)

	<p><b>E.N.:</b> 232-234°C; <b>Verim:</b> 3.12g, %73</p> <p><b>FT-IR</b> (<math>\nu_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>): 2708 <math>\text{cm}^{-1}</math> (NH), 1608-1575 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=N).</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.52 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), Ar-H: [ 6.82- 6.89 (m, 2H), 7.07 (d, 2H, <math>J= 8.0</math> Hz), 7.16- 7.20 (m, 2H), 7.42- 7.50 (m, 5H), 7.94- 7.96 (m, 2H), 7.42- 7.50], 14.06 (s, 1H, SH).</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math>, APT (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 21.04 (CH<sub>3</sub>), 44.80 (N-CH<sub>2</sub>), 55.85 (OCH<sub>3</sub>), Ar-C: [114.53 (2CH), 119.14, 124.85 (CH), 126.28 (2CH), 128.10 (CH), 129.25 (2CH), 129.37 (CH), 129.82 (CH), 130.64 (CH), 130.77 (2CH), 130.93, 133.08, 139.30, 161.14], 147.83 (merkpto triazol C-5), 156.26 (triazol C-5), 160.65 (triazol C-3), 169.04 (merkpto triazol C-3).</p>
---	--

3.29. 2-{[3-(4-Metoksifenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil}-4-(3-triflorometilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (173)

	<p><b>E.N.:</b> 222-223°C; <b>Verim:</b> 2.98g, %65</p> <p><b>FT-IR</b> (<math>\nu_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>): 3373 <math>\text{cm}^{-1}</math> (NH), 1256 <math>\text{cm}^{-1}</math> (C=S).</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math> (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.59 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), Ar-C: [7.07 (d, 2H, <math>J= 8.0</math> Hz), 7.43- 7.59 (m, 8H), 7.78 (d, 2H, <math>J= 8.0</math> Hz), 7.91 (d, 2H, <math>J= 8.0</math> Hz)], 14.20 (s, 1H, SH).</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math>, APT (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math> ppm):</b> 44.76 (N-CH<sub>2</sub>), 55.83 (OCH<sub>3</sub>), 125.11 (dd, CF<sub>3</sub>, <math>J_{\text{C-F}}= 270</math> Hz), Ar-C: [114.62 (2CH), 118.95, 125.06 (d, CH, <math>J_{\text{C-F}}= 4</math> Hz), 126.26 (2CH), 127.05 (d, CH, <math>J_{\text{C-F}}= 3</math> Hz), 129.16 (2CH), 129.85 (CH), 130.26, 130.65 (2CH), 130.72, 131.03 (CH), 132.25 (CH), 133.93, 161.25], 147.66 ( merkpto triazol C-5), 156.13 (triazol C-5), 160.77 (triazol C-3), 168.94 ( merkpto triazol C-3).</p>
---	--

#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

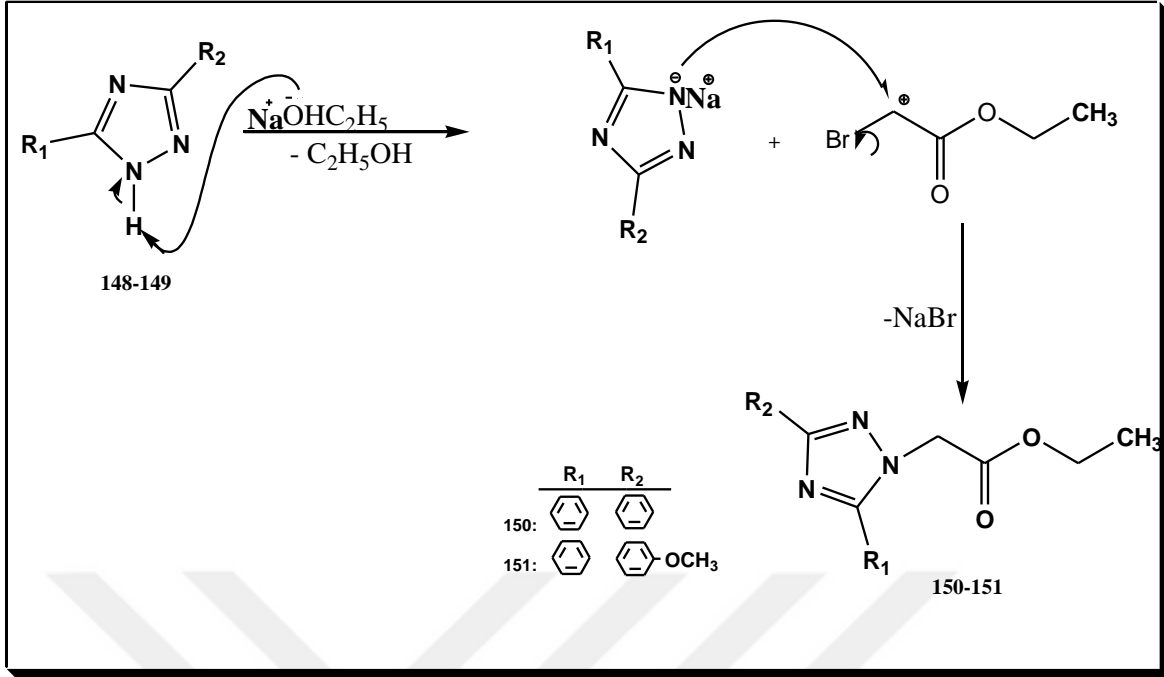
Heterosiklik bileşikler sayısız doğal bileşiğin yapısında bulunmaları ve biyolojik olarak aktif olmalarından ötürü, heterosiklik yapı iskeletine sahip yeni moleküllerin sentezi ve türevlendirme işlemleri oldukça önemlidir. 20. yüzyıldan itibaren N (azot), S (kükürt) içeren heterosiklik türevlerin biyolojik aktiflikleri ve ilaç sektöründe temel madde olarak kullanılabilmeleri, triazol halkasına sahip bileşiklerin tıbbi kimyada üzerinde dikkatle durulan bir konu haline gelmiştir.

Bu amaçla, yeni 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi için pinner yöntemi kullanılarak etil imidobenzoat hidroklorür (imone ester hidraklorür)'lerden (143) başlayarak çalışmanın ilk kısmında literature kayıtlı üç hidrazon türevleri (144, 145) sentezlenmiştir [139,140].

Çalışmanın ikinci bölümünde, hidrazon bileşiklerinin 1-propanol'lü ortamda hidrazin hidrat ( $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) ile muamelesinden literature kayıtlı üç 4-amino-4H-1,2,4-triazol (146, 147) bileşikleri elde edilmiştir [140, 141].

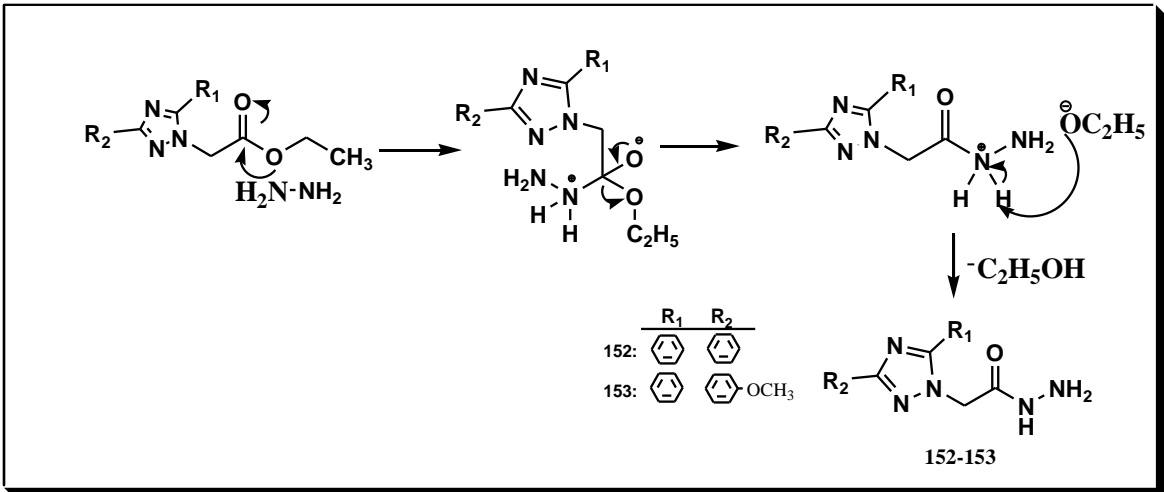
Çalışmanın üçüncü ayağında, amino-triazoller (146, 147),  $\text{NaNO}_2/\text{H}_3\text{PO}_2$  (aq) ortamında deaminasyona uğratarak literature kayıtlı üç 1,2,4-triazol türevleri (148, 149) sentezlenmiştir [141, 142].

Çalışmanın dördüncü kısmında, 1,2,4-triazol (148, 149) bileşiklerinin  $\text{NaOC}_2\text{H}_5$ 'li ortamda etil bromoasetat ile nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu sonucunda, 1H-1,2,4-triazol-4-il asetat türevleri (150, 151) sentezlenmiştir (Denklem 1) [141]. Bu bileşiklerden 150 nolu bileşik literatüre kayıtlı iken, 151 bileşiğinin oda sıcaklığında viskoz yapıya dönüşmesinden ötürü saflaştırılmadan bir sonraki basamak için kullanılmıştır.



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

Çalışmanın beşinci bölümünde, etilasetat türevlerinin (150, 151) 1-bütanol'lü ortamında hidrazin hidrat ile katılma reaksiyonunu sonucunda iki adet hidrazit türevi bileşikler (152, 153) elde edildi (Denklem 2). Bu bileşiklerden 152 nolu asetohidrazit türevi literatüre kayıtlı olup, 153 molekülü yeni sentezlenmiş bileşiktir

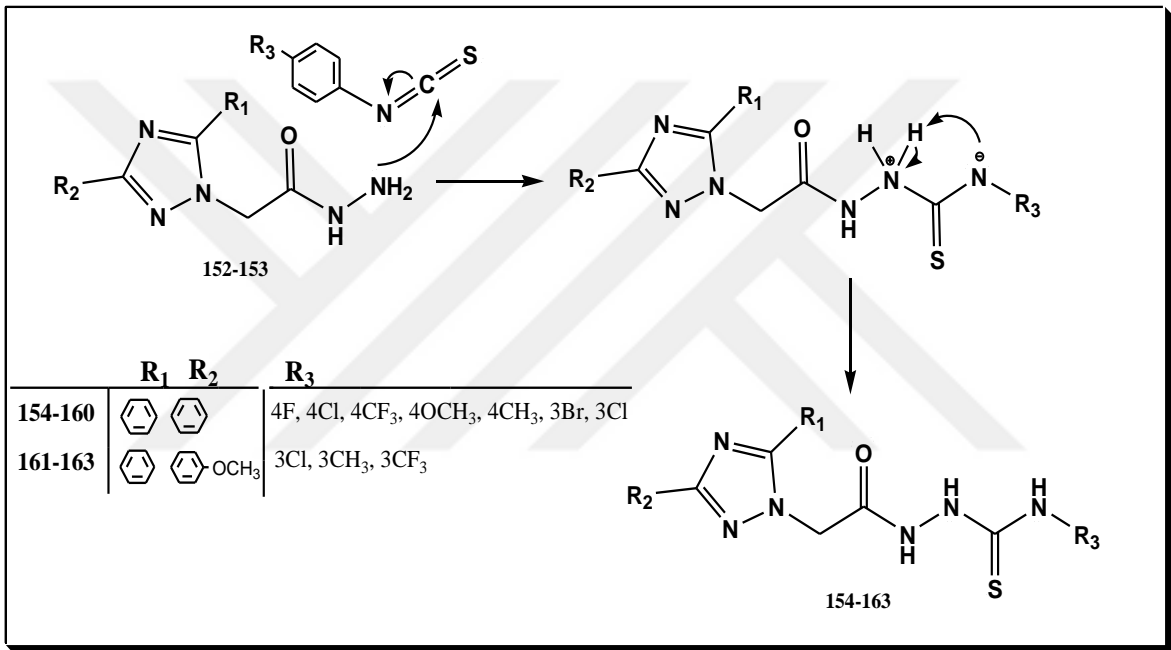


Denklem 2. 1-*H*-1,2,4-triazol-4-il-asetohidrazit türevlerinin oluşum mekanizması

153 bileşiğinin FT-IR spektrumunda NH+NH<sub>2</sub> gerilim bantları ve C=O sinyalleri sırasıyla, yaklaşık 3343- 3283 cm<sup>-1</sup> daralığında ve 1662 cm<sup>-1</sup>'de ortaya çıkmıştır. 1H-NMR

spektrumunda etilasetatdan gelen OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> pikleri kaybolmuş bunun yerine yaklaşık 4.50 ppm'de NH<sub>2</sub> protonları ve 9.59 ppm'de NH protonları gözlemlenmiştir. <sup>13</sup>C NMR spektrumunda ise, C=O gruplarına ait sinyallerin, 166.01 ppm'de sinyal verdiği tespit edilmiştir. Ayrıca triazol halkasına ait C-5 karbonuna ait sinyallerin, 160.36 ppm ve triazol C-3 karbonuna ait sinyallerin 161.18 ppm'de olduğu kaydedilmiştir.

Çalışmanın altıncı orjinal basamağında, asetohidrazit türevlerinin (152, 153) uygun izotiyosiyanatlar ile nükleofilik katılma reaksiyonları sonucu tiyosemikarbazit türevleri (154-163) elde edilmiştir (Denklem 3).

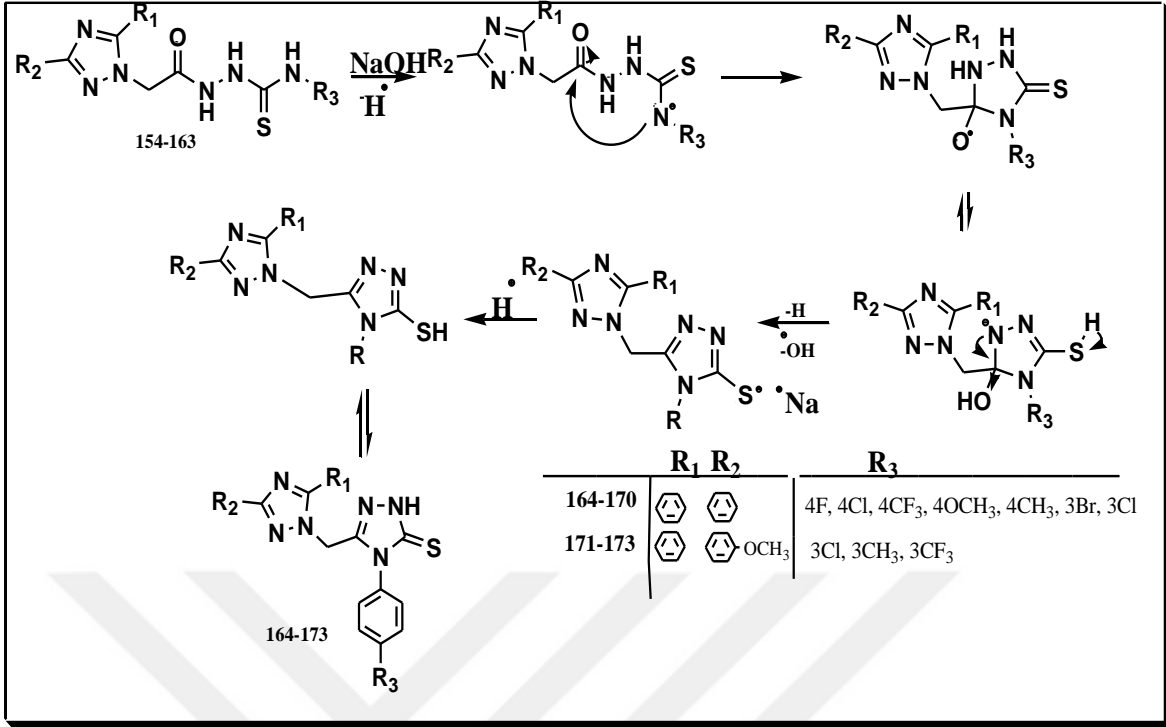


Denklem 3. Tiyosemikarbazit türevlerinin oluşum mekanizması

Sentezlenen on adet yeni tiyosemikarbazit türevlerinin FT-IR spektrumları incelendiğinde NH, C=O ve C=S titreşim bantlarının sırasıyla, 3213-3297 cm<sup>-1</sup>, 1686-1696 cm<sup>-1</sup>, 1202-1284 cm<sup>-1</sup> aralıklarında ortaya çıktığı görülmüştür.

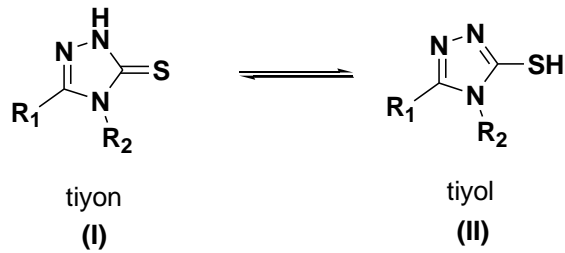
<sup>1</sup>H NMR spektrumlarında 4 ppm civarında görünen NH<sub>2</sub> piklerine ait sinyallerin kaybolduğu bunun yerine 3 ayrı NH grubuna ait protonların 9.63-10.65 ppm aralığında olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca <sup>13</sup>C NMR spektrumlarını incelediğimizde C=O ve C=S karbon sinyallerinin 166.00 ppm ve 181.00 ppm civarında çıktığı tespit edilmiştir.

Çalışmanın son basamağında, tiyosemikarbazit türevlerinin (154-163) bazik ortamda molekül içi halka kapanmasıyla 1,2,4-triazol-3-tiyon (164-173) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 4).



Denklem 4. Merkapto-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin oluşum mekanizması

Sentezlenen (171-182) bileşiklerin tiyol-tiyon tautomerik formlara sahip olduğu bilinmektedir [84] (Şekil 18).



Şekil 18. Tiyon-tiyol tautomerisi

Daha önce yaptığımız çalışmalar ve literatür verileri incelendiğinde, tiyon (I) formuna ait C=S titreşim bantlarının IR spektrumları  $1100-1300\text{ cm}^{-1}$  ve NH spektrumları  $3100-3400\text{ cm}^{-1}$  aralığında gözlemlenirken, tiyol (II) formuna ait SH absorpsiyon bantlarının yaklaşık  $2700-2800\text{ cm}^{-1}$  aralığında ortaya çıktıkları tespit edilmiştir. [143].

$^1\text{H}$  NMR spektrumlarında ise, tiyon formundan ileri gelen NH protonlarının yaklaşık  $10-12\text{ ppm}$ 'lerde ortaya çıkarken, yaklaşık  $13-15\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyallerin tiyol (II) tautomerik formundaki SH protonlarına ait olduğu bildirilmiştir [144].  $^{13}\text{C}$  NMR

spektrumunda yaklaşık 168-169 ppm aralığındaki sinyallerin benzer şekilde tiyol (II) tautomerik formundaki C-SH grubuna ait olduğu tespit edilmiştir [144].

Sentezlenen merkapt-1,2,4-triazol türevlerinden 164-170 bileşiklerinin FT-IR spektrumlarına bakıldığında, NH grubuna ait sinyallerin gözlemlenmediği, bunun yerine SH protonlarına ait gerilim bantlarının  $2746-2852\text{ cm}^{-1}$ , ve C=N gruplarına ait titreşim sinyallerinin ise  $1522-1614\text{ cm}^{-1}$  aralığında olduğu gözlemlenmiştir.  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları incelendiğinde, NH protonlarının 10-12 ppm'de proton sinyalleri gözlemlenmemiş bunların yerine 14.02-14.17 ppm aralığında SH protonlarına ait singlet sinyaller görülmüştür.  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda merkapt-triazol C-5 ve C-3 karbonlarına ait sinyallerin sırasıyla, 147.56- 147.96 ppm ve 168.59-169.13 ppm aralığında olduğu kaydedilmiştir. 171-173 Moleküllerinin spektroskopik incelemeleri sonucunda, FT-IR spektrumlarında bileşiklerinin  $2696-2708\text{ cm}^{-1}$ 'de SH protonları ve  $1575-1613\text{ cm}^{-1}$ 'de C=N sinyallerine sahip olduğu, 173 bileşiğinde ise,  $3373\text{ cm}^{-1}$ 'de NH ve  $1256\text{ cm}^{-1}$ 'de C=S grubuna ait gerilim sinyallerinin ortaya çıktığı gözlemlenmiştir.  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında 14.06-14.20 ppm'de C-SH grubuna ait sinyallerin olduğu,  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda merkapt-triazol C-5 ve C-3 karbonlarının ise 147.66-147.83 ppm ve 168.87-169.04 ppm aralığında olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak bakıldığında, sentezlenen 164-173 nolu bileşiklerin katı halde tiyon (I) (173 nolu bileşik hariç) formunda olduğu, çözücü ortamında (DMSO- $d_6$ ) ise tiyol (II) formunda oldukları belirlenmiştir.

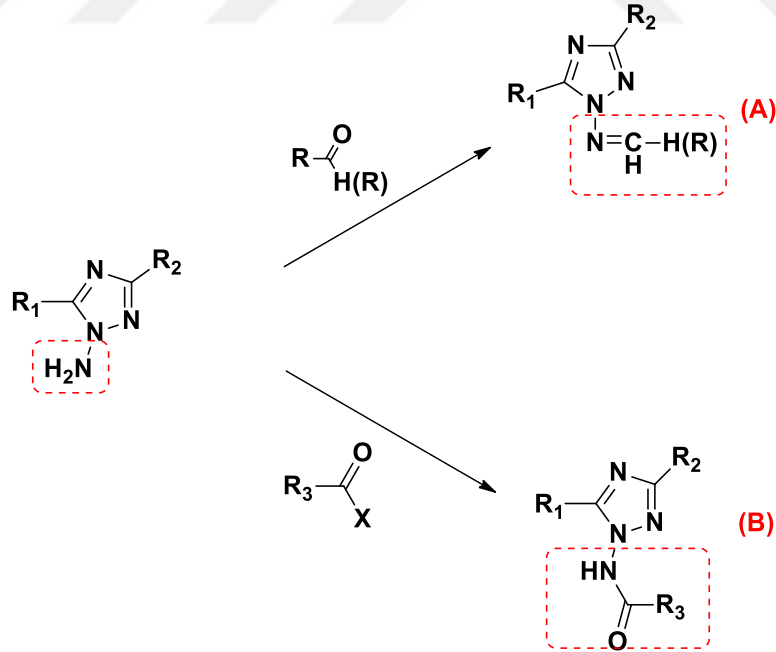


## 5. ÖNERİLER

hEGFR inhibisyon potansiyeli bulunan 3,5-diaril-1,2,4-triazol halkası içeren türevlerin sentezlendiği bu çalışmada, bileşikler üzerinde docking çalışmaları yapılmış ve aktif bölgelerindeki enzim-inhibitör ilişkisine göre fonksiyonel gruplar belirlenmiştir.

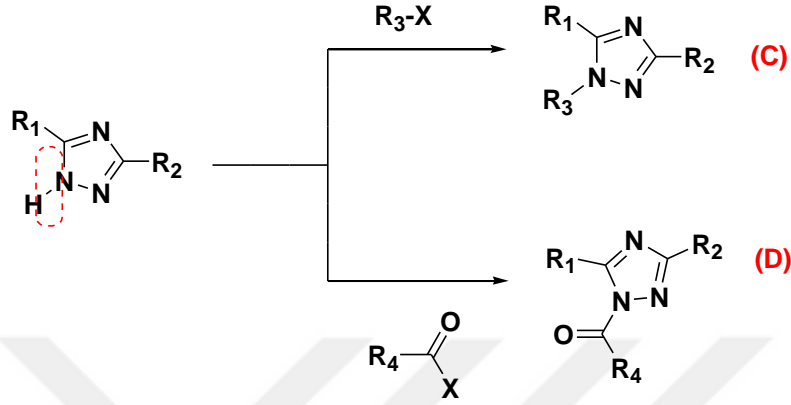
Hedeflenen biyolojik aktiviteye sahip analog bileşiklerin sentezinden önce yapılan moleküler docking yöntemlerinin kullanılmasıyla oluşan rasyonel tasarımlar, uygulama sürecinde daha az deneme, daha az hata döngüsüne yol açarak uygun bileşiklerin ve fonksiyonel grupların belirlenmesi hususunda oldukça kullanışlı ve faydalı bir yaklaşım olacaktır.

TÜBİTAK (1001) 118Z187 kodlu Proje kapsamında yapılan çalışmamızda bazı 4-amino-1,2,4-triazol türevi bileşikler sentezlenmiştir. Elde edilen bu bileşiklerin aldehit ya da ketonlar ile reaksiyonlarından yeni Schiff bazları (A), açıl bileşikleri ile açillendirilerek yapılan reaksiyonlarında ise N-açıl türevleri (B) sentezlenebilir (Şekil 35).



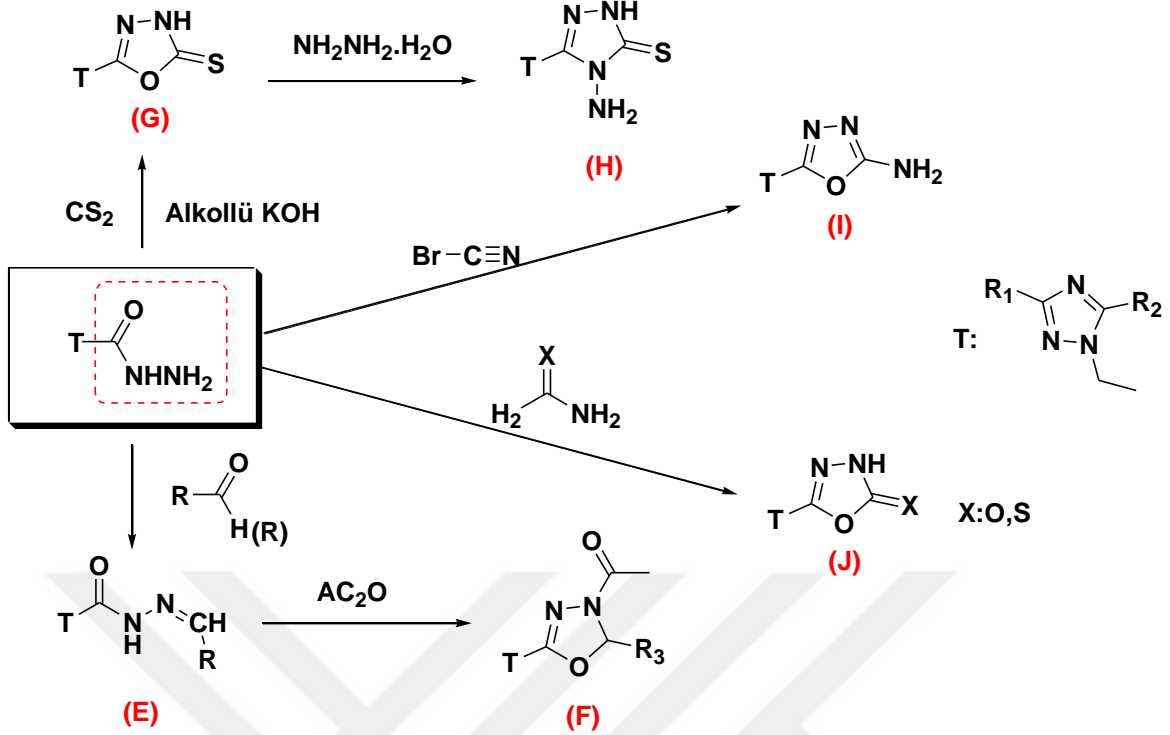
Şekil 35. Amino türevleri üzerinden elde edilebilecek yeni heterosiklik bileşikler

Çalışmanın bir diğer bölümünde sentezlenen 1*H*-1,2,4-triazol türevleri üzerinden alkilendirme (C) ve açillendirme (D) yapılarak yeni 1,2,4-triazol türevleri elde edilebilir (Şekil 36).



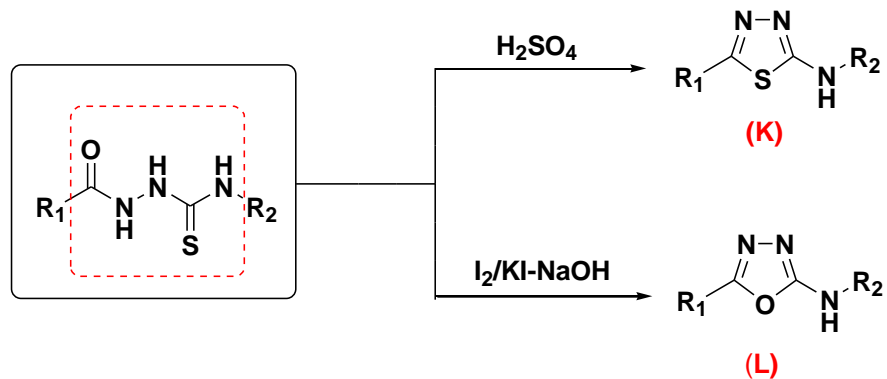
Şekil 36. 1*H*-1,2,4-triazol bileşikleri üzerinden elde edilebilecek yeni heterosiklik bileşikler

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 CS<sub>2</sub> 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-merkpto-1,2,4-triazol türevi bileşikler sentezlenebilir (H) Bunlara ilaveten, yine hidrazitlerin siyanojen bromür ile muamele edilerek yeni 2-amino-1,3,4-oksadiazoller elde edilebilir (I) (Şekil 3). Ayrıca hidrazitlerin üre/tiyoüre ile halkalaşma reaksiyonları sonucunda 1,3,4-oksadiazol-2on/tiyon türevi bileşikler elde edilebilir (J) (Şekil 37).



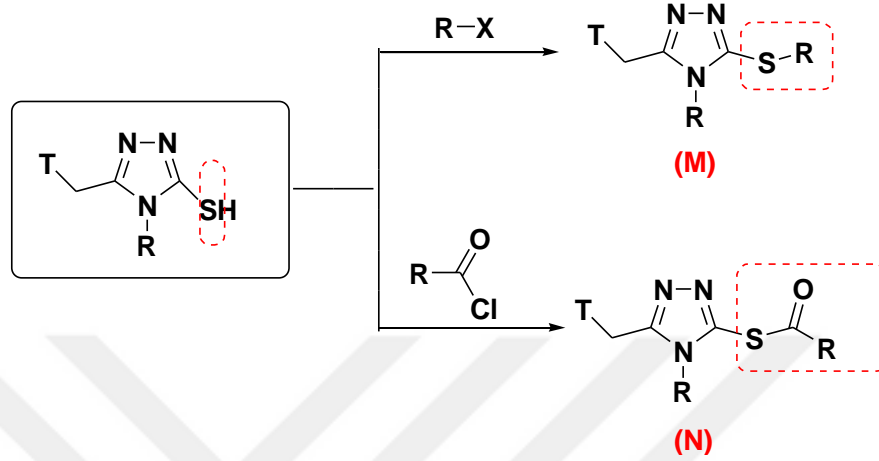
Şekil 37. Hidrazitler üzerinden elde edilebilecek yeni heterosiklik bileşikler

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 edilirken (K), bazik ortamda İyot ile muamelesinden 1,3,4-oksadiazol türevleri sentezlenebilir (L) (Şekil 38).



Şekil 38. Tiyosemikarbazitler üzerinden elde edilebilecek yeni heterosiklik bileşikler

Çalışmanın son bölümünde elde edilen 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinden yola çıkılarak alkilleme ve açillendirme reaksiyonları ile yeni S-Alkil (M) ve S-Açil (N) türevleri elde edilebilir (Şekil 39).



Şekil 39. 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinden yeni heterosiklik bileşiklerin eldesi

Sonuç olarak, sentezlenen 1,2,4-triazol türevlerinin -NH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NHNH<sub>2</sub> ve -CONHNHCSNH- gibi aktif fonksiyonel gruplar içermesi, bu maddelerin yeni biyoaktif bileşiklerin sentezinde anahtar ürün olarak kullanılabilmesi açısından, umut verici bir özelliğe sahiptir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Chouhan, R. and Baipai, A. K., Real time *in vitro* studies of doxorubicin release from Phema nanoparticles, Journal of Nanobiotechnology, 7,5 (2009) 1-12.
2. Alici E. H., Bilgiçli A.T., Günsel A., Arabaci G. ve Yarasir M. N.,  $\alpha$ -Substituted phthalocyanines based on metal-induced H- or J-type aggregation for silver and palladium ions: synthesis, fluorescence, and antimicrobial and antioxidant properties , Dalton Trans., 50 (2021) 3224-3239.
3. Sak, S. C., Harnden, P., Johnston, C. F., Paul, A. B. and Kiltie, A. E., APE1 and XRCC1 protein expression levels predict cancerspecific survival following radical radiotherapy in bladder cancer, Clin Cancer Res., 11 (2005) 6205–6211.
4. Woodburn J., The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy, Pharmacol Ther., 82 (1999), 241-250.
5. Tu, Y., Wong, C., Xu, S., Lan, Z., Li, W., Han, J., Zhou, Y., Zheng, P. and Zhu, W., Design synthesis and docking studies of quinazoline analogues bearing aryl semicarbazone scaffolds, as potent EGFR inhibitors, Bioorg. Med. Chem., 25 (2017) 3148-3157.
6. Govindan, R., A review of epidermal growth factor reseceptor/HER 2 inhibitors in the treatment of Patients with non-small-cell lung cancer, Clin, Lung Canc., 11 (2010) 8-12.
7. Irish, J. C. and Bernstein, A., Oncogenes in head and neck cancer, Laryngoscope, 103 (1993) 42-52.
8. Moscatello, D. K., Holgado-Madruga, M., Godwin, A. K., Ramirez, G., Gunn, G., Zoltick, P. W., Biegel, J. A., Hayes, R. L. and Wong, A. J., Frequent expression of a mutant epidermal growth factor receptor in multiple human tumors, Can. Res., 55 (1995) 5536-5539.
9. Ciardiello, F. and Tortura, G., A novel approach in the treatment of cancer targeting the epidermal growth factor receptor, Clin. Cancer Res., 7 (2002) 2958–2970.
10. Maemondo, M., Inoue, A., Kobayashi, K., Sugavana, S., Oizumi, S. and Isobe, H., Gefitinib or Chemotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR, New Eng. J. Med., 362 (2010) 2380-2388.
11. Masters, G. A., Termin, S., Azzoli, C. G., Giaccone, G., Baker, S. and Brahmar, J. R., Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer, J. Clin Oncol., 33 (2015), 3488-3515.

12. Martinelli, E., De Palma, R., Orditura, M., De Vita, F. and Ciardiello, F., Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in cancer therapy Clin. Exp. Immunol., 158 (2009) 1-9.
13. Wang, S., Cang, S., Liu, D. and Hematol, J., . Third-generation inhibitors targeting EGFR T790M mutation in advanced non-small cell lung cancer, Oncol. 9 (2016), 1-7.
14. Li, D., Ambrogio, L., Shimamura, T., Kubo, S., Takahashi, M., Chirieac, L. R., Padera, R. F., Shapiro, G. I., Baum, A., Himmelsbach, F., Rettig, W. J., Meyerson, M., Solca, F., Greulich, H. and Wong, K. K., BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models, Oncogene. 27 (2008) (34) 4702–4711.
15. Yu, H. A. and Pao, W., Targeted therapies: Afatinib--new therapy option for EGFR-mutant lung cancer, Nat. Rev. Clin. Oncol. 10 (2013) 551-552.
16. Engelman, J. A., Zejnullahu, A. K., Gale, C., Gonzales, A. J. ve Shimamura, T., A review on progression of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors as an efficient approach in cancer targeted therapy, Cancer Res., 67 (2007) (1933) 11924-11931.
17. Jacob Adams, M. J. and Lipshultz, S. E., Review Pathophysiology of Anthracycline- and Radiation-Associated Cardiomyopathies: Implications for Screening and Prevention, Pediatr Blood Cancer. 44 (2005) 600–606.
18. Rabindran, S. K., Discafani, C. M., Rosfjord, E.C., Baxter, M., Floyd, M. B. and Golas, J., Antitumor Activity of HKI-272, an Orally Active, Irreversible Inhibitor of the HER-2 Tyrosine Kinase, Cancer Res., 64 (2004) 3958-3965.
19. Sequist, L. V., Besse, B., Lynch, T. J., Miller, V. A., Wong, K. K. and Gitlitz, B., Neratinib, an irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor: results of a phase II trial in patients with advanced non-small-cell lung cancer, Clin. Oncol., 28 (2010) 3076-3083.
20. Smaill, J. B., Palmer, B. D., Rewcastle, G. W., Denny, W. A., Menamara, D. J. and Dobrusin, E. M., Tyrosine kinase inhibitors. 15. 4-(Phenylamino)quinazoline and 4-(phenylamino)pyrido[d]pyrimidine acrylamides as irreversible inhibitors of the ATP binding site of the epidermal growth factor receptor, J. Med. Chem., 42 (1999) 1803-1815.
21. Wissner, A., Overbeek, E., M., Reich, M. F., Floyd, M. B., Jhonson, B. D. and Mamuya, N., Synthesis and structure-activity relationships of 6,7-disubstituted 4-anilinoquinoline-3-carbonitriles. The design of an orally active, irreversible inhibitor of the tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and the human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2), J. Med. Chem., 46 (2003) 49-63.

22. Erlichman, C., Hidalgo, M., Boni, J. P., Martins, P., Quinn, S. E. and Zacharchuk, C., Phase I study of EKB-569, an irreversible inhibitor of the epidermal growth factor receptor, in patients with advanced solid tumors, J. Clin. Oncol. 24 (2006) 2252-2260.
23. Cheng, H., Nair, S. K. and Murray, B. W., Recent progress on third generation covalent EGFR inhibitors, Bioorg. Med. Chem. Lett., 26 (2016) 1861-1868.
24. Song, Z., Ge, Y., Wong, C., Huang, S. and Shu, X., Allosteric Inhibition of SHP2: Identification of a Potent, Selective, and Orally Efficacious Phosphatase Inhibitor, J. Med. Chem., 59 (2016) 6580-6594.
25. Ward, R. A., Anderton, M. J., Ashton, S., Bethel, P. A., Box, M. and Butterworth, S., Structure- and reactivity-based development of covalent inhibitors of the activating and gatekeeper mutant forms of the epidermal growth factor receptor (EGFR), J. Med. Chem., 56 (2013) 7025-7048.
26. Carlisle, J. W. and Ramalingam, S. S., Role of osimertinib in the treatment of EGFR-mutation positive non-small-cell lung cancer, Future Oncol. 15 (2019) 805-816.
27. Patel, H., Pawara, R., Ansari, A. and Saruna, S., Recent updates on third generation EGFR inhibitors and emergence of fourth generation EGFR inhibitors to combat C797S resistance, Eur. J. Med. Chem., 142 (2017) 32-47.
28. Xu, X., Mao, L., Xu, W., Tang, W., Zhang, X. and Xi, B., Research Progress of Micro/Nanomotors for Cancer Treatment, Mol. Cancer Ther., 15 (2016) 2586-2598.
29. Lelais, G., Epple, R., Marsilje, T. H., Long, Y. O., Meneill, M. and Chan, B., Discovery of a Potent and Selective EGFR Inhibitor (AZD9291) of Both Sensitizing and T790M Resistance Mutations That Spares the Wild Type Form of the Receptor, J. Med. Chem., 59 (2016) 2005-2024.
30. Jia, Y., Yun, C. H., Park, E., Ercan, D., Manuia, M. and Juarez, J., Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors, Nature, 534 (2016) 129-132
31. Wang, S., Song, Y. and Lui, D., The fourth-generation EGFR inhibitor overcoming T790M and C797S resistance, Cancer Lett., 385 (2017) 51-54
32. García-Valverde, M. and Torroba, T., Sulfur-nitrogen heterocycles, Mol. Divers. Preserv. Int., 10 (2005) 318–320.
33. Naim, M. , J. , Alam, O., Nawaz, F., Alam, M., J. and Alam, P., Current Status of Pyrazole and Its Biological Activities, Journal of Pharmacy and Biollied Sciences, 8 (2016) 2-17.
34. Kaur, P., Kaur, R. and Goswami, M., A Review On Methods Of Synthesis of 1,2,4-Triazole Derivatives, International Research Journal Of Pharmacy, 9(7) (2018) 2230-8407.

35. Peyton, L. R., Gallagher, S. and Hashemzadeh, M., Triazole antifungals: a review, Drugs Today, 51 (2015) 705-718.
36. Zhou, C. H. and Wang, Y., Recent researches in triazole compounds as medicinal drugs, Curr. Med. Chem., 19 (2012) 239-280.
37. Abdel-Wahab, B. F., Mohamed, S. F., Amr, A. E.-G. E. and Abdalla, M. M., Synthesis and reactions of thiosemicarbazides, triazoles, and Schiff bases as antihypertensive  $\alpha$ -blocking agents, Monatsh. Chem., 139 (2008) 1083-1090.
38. Keri, R. S., Chand, R., Budagumpi, S., Somappa, S. B., Patil, S. A. and Nagaraja, B. M., An overview of benzo [b] thiophene-based medicinal chemistry, Eur. J. Med. Chem., 138 (2017) 1002-1033.
39. Lukasz Popiolek, L., Hydrazide–hydrazones as potential antimicrobial agents overview of the literature since 2010, Medicinal Chemistry Research, 26 (2017) 287–301.
40. Bulbulovic-Telalbasic, S., Effects of nifuroxazide (Ercefuryl), trimethoprim-sulfamethoxazole and bactisubtil in acute diarrhea, Medical Archives, 45 (1991) 105-107.
41. Prachi, T., Acharya, Z. A., Bhavsar, D. J., Jethava, D. B. and Patel, H. D., A review on development of bio-active thiosemicarbazide derivatives: Recent advances, J. Mol. Str., 1226 (2021),1-2.
42. Khalil, O. M., Gedawy, E. M., El-Malah, A. A. and Adly, M. E., Novel nalidixic acid derivatives targeting topoisomerase II enzyme; Design, synthesis, anticancer activity and effect on cell cycle profile, Bioorg. Chem., 83 (2019) 262–276.
43. Elseginy, S. A., Lazaro, G., Nawwar, G. A., Amin, K. M., Hiscox, S. and Brancale, A., Synthesis,  $\beta$ -glucuronidase inhibition and molecular docking studies of hybrid bisindole-thiosemicarbazides analogs, Bioorg. Med. Chem. Lett., 25 (2015) 758–762.
44. Hekal, M. H., Abu El-Azm, F. S. and Atta-Allah, S. R., Ecofriendly and highly efficient microwave-induced synthesis of novel quinazolinone-undecyl hybrids with in vitro antitumor activity, Synth. Commun., 49 (2019) 2630–2641.
45. Salib, S. B., Synthesis and antitumor activity of novel thienopyrimidine derivatives containing thiosemicarbazide moiety, Open Access Lib. J. 3 (2016) 1-7.
46. Mavrova, A. T., Wesselinova, D., Tsenov, J. A., and Lubenov, L. A., Synthesis and antitumor activity of novel thienopyrimidine derivatives containing thiosemicarbazide moiety, Eur. J. Med. Chem., 86 (2014) 676–683.
47. Geng, P. F., Liu, X. Q., Zhao, T. Q., Wang, C. C., Li, Z. H., Zhang, J., Wei, H. M., Hu, B., Ma, L. Y. and Liu, H. M., Design, synthesis and in vitro biological evaluation of novel [1, 2, 3] triazolo [4, 5-d] pyrimidine derivatives containing a thiosemicarbazide moiety, Eur. J. Med. Chem., 146 (2018) 147–156.



48. Keshk, E., El-Desoky, S., Hammouda, M., Abdel-Rahman, A. and Hegazi, A., An effective bismuth trichloride-catalyzed synthesis of 1,8-dioxo-octahydroxanthenes, phosphorus, sulfur, Silicon Relat. Elem., 183 (2008) 1323-134.
49. Rane, R. A., Naphade, S. S., Bangalore, P. K., Palkar, M. B., Shaikh, M. S., ve Karpoor R., Synthesis of novel 4-nitropyrrole-based semicarbazide and thiosemicarbazide hybrids with antimicrobial and anti-tubercular activity, Bioorg. Med. Chem. Lett., 24 (2014) 3079–3083.
50. Wujec, M., Kosikowska, U., Siwek, A. and Malm, A., New derivatives of thiosemicarbazide and 1,2,4-triazoline-5-thione with potential antimicrobial activity, phosphorus, sulfur, Silicon Relat. Elem., 184 (2009) 559–567.
51. Panneerselvam, T. and Mandhadi, J. R., Microwave assisted synthesis and antimicrobial evaluation of novel substituted thiosemicarbazide derivatives of pyrimidine, J. Heterocycl. Chem., 57 (2020) 3082–3088.
52. 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. and Pitucha, M., Novel thiosemicarbazide derivatives with 4-nitrophenyl group as multi-target drugs:  $\alpha$ -glucosidase inhibitors with antibacterial and antiproliferative activity, Biomedicine Pharmacotherapy., 93(2017) 1269-1276
53. Desai, N., Bhavsar, A., Shah, M. and 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., 47 (2008), 579-589.
54. Bhat, M. A., Khan, A. A., Khan, S., Al-Omar, M. A., Parvez, M. K., Al-Dosari, M. S. and Al-Dhfyhan, A., Synthesis and anti-Candidal activity of N-(4-aryl/cyclohexyl)-2-(pyridine-4-yl carbonyl) hydrazinecarbothioamide, Bioorg. Med. Chem. Lett., 24 (2014) 1299–1302.
55. Abd El-Aleama, R. H., George, R. F., Hassan, G. S. and 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.
56. Siwek, A., Stefańska, J., Dzitko, K. and Ruszczak, A., Antifungal effect of 4-arylthiosemicarbazides against *Candida* species. Search for molecular basis of antifungal activity of thiosemicarbazide derivatives, J. Mol. Model., 18 (2012) 4159–4170.
57. Barbuceanu, S. F., Bancescu, G., Saramet, G., Barbuceanu, F., Draghici, C., Radulescu, F. S., Ionescu, A. and 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

58. Nazarbahjat, N., Nordin, N., Abdullah, Z., Abdulla, M. A., Yehye, W. A., Halim, S. N. A., Kee, C. H. and Ariffin, A., New thiosemicarbazides and 1, 2, 4-triazolethiones derived from 2-(ethylsulfanyl) benzohydrazide as potent antioxidants, Molecules, 19 (2014) 11520–11537.
59. Ghosh, S., Misra, A. K., Bhatia, G., Khan, M. and Khanna, A., Syntheses and evaluation of glucosyl aryl thiosemicarbazide and glucosyl thiosemicarbazone derivatives as antioxidant and anti-dyslipidemic agents, Bioorg. Med. Chem. Lett., 19 (2019) 386–389.
60. Ünver, Y., Sancak, K., Çelik, F., Birinci, E., Küçük, M., Soylu, S. ve Burnaz, N. A., New thiophene-1, 2, 4-triazole-5 (3)-ones: Highly bioactive thiosemicarbazides, structures of Schiffbases and triazole–thiols, Eur. J. Med. Chem., 84 (2014) 639–650.
61. Ceylan, Ş., Cebeci, Y. U., Demirbaş, N., Batur, Ö. Ö. ve Özakpınar, Ö. B., Antimicrobial, antioxidant and antiproliferative activities of novel quinolones, Chemistry Select., 5 (2015) 11340-11346.
62. Mermer, A., Demirbaş, N., Demirbaş, A., Colak, N., Ayaz, F. A., Alagumuthu, M., ve Arumugam, S., Synthesis, biological activity and structure activity relationship studies of novel conazole analogues via conventional, microwave and ultrasoundmediated techniques, Bioorganic Chemistry, 81 (2018) 55-70.
63. Cihan-Üstünda G., Gürsoy, E., Naesens, L., Ulusoy-Güzeldemirci, N. ve Çapan, G., Synthesis and antiviral properties of novel indole-based thiosemicarbazides and 4-thiazolidinones, Bioorg. Med. Chem., 24 (2016) 240–246
64. Kassem, A. F., Batran, R. Z., Abbas, E. M., Elseginy, S. A., Shaheen, M. N. and Elmahdy, E. M., New 4-phenylcoumarin derivatives as potent 3C protease inhibitors: Design, synthesis, anti-HAV effect and molecular modelling, Eur. J. Med. Chem., 168 (2019) 447–460.
65. Küçükgülzel, G., Kocatepe, A., De Clercq, E., Şahin, F., ve Güllüce, M., Synthesis and biological activity of 4-thiazolidinones, thiosemicarbazides derived from diflunisal hydrazide, European Journal of Medicinal Chemistry, 41 (2006)353-359.
66. Vasoya, S., Paghdar, D., Chovatia, P. and Joshi, H., Synthesis of some new thiosemicarbazide and 1, 3, 4 thiadiazole heterocycles bearing benzo [b] thiophene nucleus as a potent antitubercular and antimicrobial agents, J. Sci. I. R. Iran., 16 (2005) 33–36 .
67. Tan, O. U., Ozadali, K., Yogeewari, P., Sriram, D., ve Balkan, B., Synthesis and antimycobacterial activities of some new N-acylhydrazone and thiosemicarbazide derivatives of 6-methyl-4, 5-dihydropyridazin-3 (2H)-one, Med. Chem. Res., 21 (2012) 2388–2394.
68. Rychtarcikova, Z., Kratky, M., Gazvoda, M., Komloova, M., Polanc, S., Kocevar, M., Stolarikova, J. and Vinsova, J., N-Substituted Isonicotinoylhydrazinecarboxamides-New Antimycobacterial Active Molecules”. Molecules, 19 (2014) 3851-3868.

69. Al-Salem, H. S., Hegazy, G. H., El-Taher, K. E., El-Messery, S. M., Al-Obaid, A. M. and El-Subbagh, H. I., Synthesis, anticonvulsant activity and molecular modeling study of some new hydrazinecarbothioamide, benzenesulfonohydrazide, and phenacylacetohydrazide analogues of 4(3H)-quinazolinone, Bioorg. Med. Chem. Lett., 25 (2015) 1490–1499.
70. Botros, S., Khalil, N. A., Naguib, B. H. and El-Dash, Y., Synthesis and anticonvulsant activity of new phenytoin derivatives, Eur. J. Med. Chem., 60 (2013) 57–63.
71. Yogeewari, P., Sriram, D., Saraswat, V., Ragavendran, J. V., Kumar, M. M., Murugesan, S., Thirumurugan, R. and Stables, J., Synthesis and anticonvulsant and neurotoxicity evaluation of N 4 -phthalimido phenyl (thio) semicarbazides, Eur. J. Pharm. Sci., 20 (2003) 341–346.
72. Mentese, E., Emirik, M. and Sökmen, B.B., Design, molecular docking and synthesis of novel 5, 6-dichloro-2-methyl-1H-benzimidazole derivatives as potential urease enzyme inhibitors, Bioorg. Chem., 86 (2019) 151–158.
73. Mentese, E., Bektaş, H., Sokmen, B. B., Emirik, M., Çakır, D. ve Kahveci, B., Synthesis and molecular docking study of some 5, 6-dichloro-2-cyclopropyl-1H-benzimidazole derivatives bearing triazole, oxadiazole, and imine functionalities as potent inhibitors of urease, Bioorg. Med. Chem. Lett., 27 (2017) 3014–3018.
74. Ali, B., Khan, K. M., Hussain, S., Ashraf, M., Riaz, M., Wadood, A. and Perveen, S., Synthetic nicotinic/isonicotinic thiosemicarbazides: In vitro urease inhibitory activities and molecular docking studies, Bioorg. Chem., 79 (2018) 34–45.
75. Khalaf, R. A., Abdula, A. M., Mubarak, M. S. and Taha, M. O., Tryptophan and thiosemicarbazide derivatives: design, synthesis, and biological evaluation as potential  $\beta$ -d-galactosidase and  $\beta$ -d-glucosidase inhibitors, Med. Chem. Res., 24 (2015) 2529–2550.
76. Rahim, F., Taha, M., Iqbal, N., Hayat, S., Qureshi, F., Uddin, I., Zaman, K., Rab, A., Wadood, A., Uddin, N., Nawaz, M., Shah, A. and Khan K. M., Isatin based thiosemicarbazide derivatives as potential inhibitor of-glucosidase, synthesis and their molecular docking study, J. Molstruc., 1222 (2020).128922.
77. Özil, M., Emirik, M., Beldüz, A. ve Ülker, S., Molecular docking studies and synthesis of novel bisbenzimidazole derivatives as inhibitors of  $\alpha$ -glucosidase, Bioorg. Med Chem., 24 (2016) 5103–5114.
78. Mermer, A., Demirbaş, N., Şirin, Y., Uslu, H., Özdemir, Z. ve 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.

79. 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
80. Gultekin, E., Kolcuoglu, Y., Akdemir, A., Sirin, Y., Bektas, H. ve Bekircan, O., A Study On Synthesis, Biological Activities and Molecular Modelling of Some Novel Trisubstituted 1,2,4-Triazole Derivatives, ChemistrySelect, 3 (2018) 8813–8818.
81. Bekircan, O., Mentese, E.ve Ulker, S, Synthesis and Pharmacological Activities of Some New 2-[1-Heptyl-3-(4- methoxybenzyl)-5-oxo-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-yl]acetohydrazide Derivatives, Z. Naturforsch., 69 (2014.), 969–981.
82. Bekircan, O. , Ülker, S. ve Mentese, 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  $\alpha$ -glucosidase inhibition” , Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 30 (2015) 1002-1009.
83. Gultekin, E., Bekircan, O., Kolcuoğlu, Y. ve Akdemir, A., Synthesis of new 1,2,4-triazole–(thio)semicarbazide hybrid molecules: Their tyrosinase inhibitör activities and molecular docking analysis, Arch Pharm. (2021) 1-16.
84. Katica, C. R., Vesna, D., Vlado, K. and Dora, G. M., Synthesis, antibacterial and antifungal activity of 4-substituted-5-aryl-1,2,4-triazoles. Molecules, 6 (2001) 815–824.
85. Shaker, R. M., The chemistry of mercapto- and thione- substituted 1,2,4-triazoles and their utility in heterocyclic synthesis, ARKIVOC (2006) 59-112.
86. Küçükgülzel, Ş. G. ve Çıkla-Süzgün, P., Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones, European Journal of Medicinal Chemistry, 97 (2015) 830-870.
87. Plech, T., Wujec, M., Siwek, A., Kosikowska, U. and 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
88. Gulerman, N. N., Dogan, H. N., Rollas, S., Johansson C. and Elik, C. 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.
89. Wujec, M., Pachuta-Stec, A., Stefanska, J., Kusmierz, E. and Siwek, A., Synthesis and antibacterial activity of some new derivates of thiosemicarbazide and 1,2,4-triazole, Phosphorus Sulfur Silicon. Relat. Elem., 188 (2013) 1661-1669.
90. Beyzaei, H., Kudeyani, M. G., Delarami, H. S. and Aryan, R., Synthesis antimicrobial and antioxidant evaluation, and molecular docking study of 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones, Journal of Molecular Structure 1215 (2020) 128273.

- 91.. Koparir, M., Orek, C., Parlak, A. E., Söylemez, A., Koparir, P., Karatepe, M., ve Dastan, S. D., Synthesis and biological activities of some novel aminomethyl derivatives of 4-substituted-5-(2-thienyl)-2,4-dihydro-3H-1,2, 4-triazole-3-thiones, European Journal of Medicinal Chemistry, 63 (2013) 340-346
92. Dawood, K. M., Farag, A. M. and 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
93. Önkol, T., Doğruer, D. S., Uzun, L., Adak, S., Özkan, S. ve 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.
94. Koparir, M. ve C. Orek, C., Synthesis and biological activities of some novel aminomethyl derivatives of 5,50-butane-1,4-diyl-bis[4-allyl-2,4-dihydro-3H- 1,2,4-triazole-3-thiones, Chem. Sci. Trans., 2 (2013) 181-191.
95. Barbuceanu, S. F., Saramet, G., Almajan, G. L., Draghici, C., Barbuceanu, F. and 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.
96. Al-Omar, M. A., Al-Abdullah, E. S., Shehata, I. A., Habib, E. E., Ibrahim, T. M. and A. El-Emam A., Synthesis Antimicrobial, and Anti-inflammatory Activities of Novel 5-(1-Adamantyl)-4-arylideneamino-3-mercapto-1,2,4- triazoles and Related Derivatives Molecules, 15 (2010) 2526-2550
97. Hanif, M., Saleem, M., Hussain, M. T., Rama, N. H., Zaib, S., Aslam, M. A. M., Jones, P. G. and Iqbal, J., Synthesis, Urease Inhibition, Antioxidant and Antibacterial Studies of Some 4-Amino-5-aryl-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and their 3,6-Disubstituted 1,2,4-Triazolo[3,4-b]1,3,4-thiadiazole Derivatives. J. Braz. Chem. Soc., 23 (2012) 854–860.
98. Demirbaş A., Demirbaş N., Bektaş H., Bayrak H. ve Karaoğlu Ş., Synthesis and antimicrobial activities of some new biheterocyclic compounds containing, 1,2,4-triazole-3-one and 1,3,4-thiadiazole moieties, Turk J. Chem., 34 (2010) 517-527.
99. Basoğlu, S., Yolal, M., Demirci, S., Demirbas, N., Bektas, H. ve Karaoglu, S. A., Design, synthesis and antimicrobial activities of some azole derivates, Acta. Pol. Pharm., 70 (2013) 229-236.
100. Mentese, E., Bekircan, O., Islamoglu, F. ve Beris, F. S., Microwave Assisted Synthesis of Some Novel 2-(3-Chlorobenzyl)-1H-Benzimidazole Derivates and Determination of Their Antimicrobial Activity and pKa Values., Rev. de Chim.,66 (1) (2015) 25-31.

101. Khan, A., Ali, S., Hameed, S., Rama, N. H., Hussain, M. T., Wadood, A., Uddin, A. R. and Ul-Haq, Z.M. I., Choudhary, Synthesis antioxidant activities and urease inhibition of some new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 5200-5207.
102. Kus, C., Ayhan-Kilcigil, G., Can Eke, B. ve Can, M., Synthesis and antioxidant properties of some novel benzimidazole derivatives on lipid peroxidation in the rat liver, Arch. Pharm. Res., 27 (2004) 156-163.
103. Nadeem, H., Mohsin, M., Afzaal, H., Riaz, S., Zahid, A. and Muhammad, S. A., Synthesis and in vitro biological activities of 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-thiols, Adv. Microbiol., 3 (2013) 366-375.
104. Koparir, M., Orek, C., Parlak, A. E., Soylemez, A., Koparir, P., Karatepe, M. ve Dastan, S. D., Synthesis and biological activities of some novel aminomethyl derivatives of 4-substituted-5-(2-thienyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones, Eur. J. Med. Chem., 63 (2013) 340-346.
105. El Sadek, M. M., Abd E-Dayem, N. S., Hassan, S. Y., Mostafa, M. A. and Yacout, G. A., Antioxidant and antitumor activities of new synthesized aromatic C-nucle-oside derivatives, Molecules, 19 (2014) 5163-5190.
106. Küçükgülzel, I., Tatar, E., Küçükgülzel, Ş. G., Rollas, S. and Clercq, E. D., Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy) methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents, Eur. J. Med. Chem., 43 (2008) 381-392.
107. Akhtar, T., Hameed, S., Al-Masoudi, N. A. and Khan, K. M., Synthesis and anti-HIV activity of new chiral 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles, Heteroat. Chem., 18 (2007) 316-322.
108. Çıkla-Süzgün, P., Kaushik-Basu, N., Basu, A., Arora, P., Talele, T. T., Durmaz, I., Çetin-Atalay, R. ve Küçükgülzel, S. G., Anti-Cancer and anti-hepatitis C virus NS5B polymerase activity of etodolac 1,2,4-triazoles, J. Enzyme Inhib. Med. Chem., 30 (2015) 778-785.
109. Mavrova, A. T., Wesselinova, D., Tsenov, Y. A. and Denkova, P., Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 63-69.
110. Singha, T., Singh, J., Naskar, A., Ghosh, T., Mondal, A., Kundu, M., Harwansh, R. K. and Maity, T. K., Synthesis and evaluation of antiproliferative activity of 1, 2, 4-triazole derivatives against EAC bearing mice model, Ind. J. Pharm. Educ. Res., 46 (2012) 346-351.
111. Varshney, A. A. H., Rauf, A., Sherwani, A. and 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) 3347-3357.

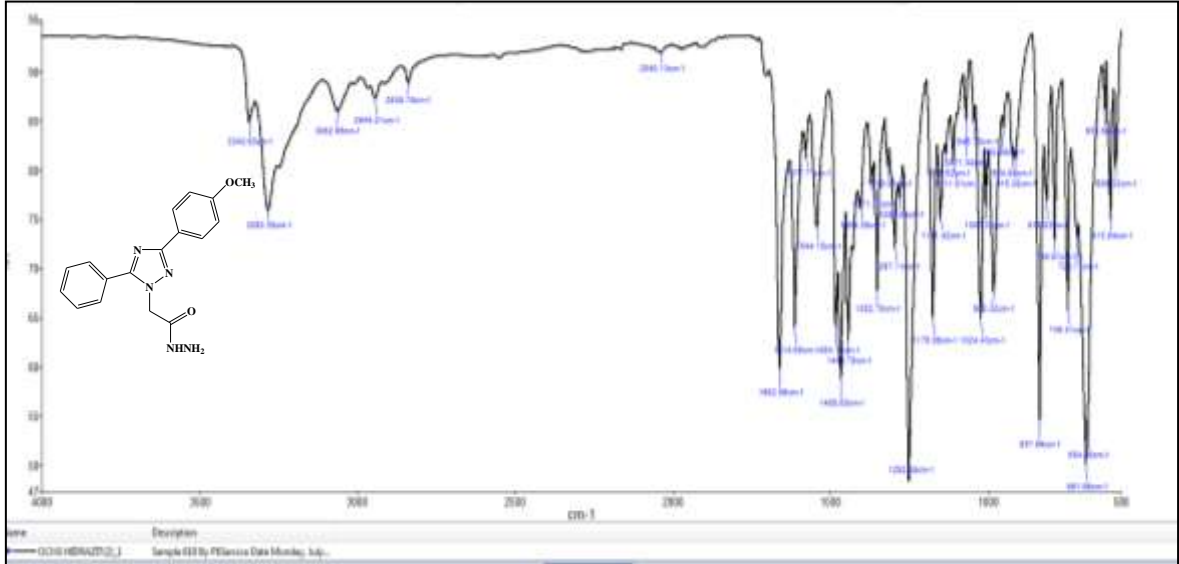
112. Popiolek, L., Rzymowska, J., Kosikowska, U., Hordyjewska, A., Wujec, M. and Malm, A., Synthesis, antiproliferative and antimicrobial activity of new Mannich bases bearing 1,2,4-triazole moiety, J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 29 (2015) 786-795.
113. Murty, M. S. R., Ram, K. R., Rao, B. R., Rao, R. V., Rao Katiki, M., Rao, J. V., Pamanji, R. ve Velatooru, L. R., Synthesis, characterization, and anticancer studies of S and N alkyl piperazine-substituted positional isomers of 1,2,4-triazole derivatives, Med. Chem. Res., 23 (2014) 1661–1671.
114. Kamel, M. M. and Abdo, N. Y. M., Synthesis of novel 1,2,4-triazoles, triazolothiadiazines and triazolothiadiazoles as potential anticancer agents, Eur. J. Med. Chem., 86 (2014) 75-80.
115. Mavrova, A. and Wesselinova, D., Examinations on the cytotoxicity of some 2,5-disubstituted-1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles and their precursors towards guinea hen cells, J. Chem. Tech. Metal., 48 (2012) 251-256.
116. Mavrova, A. T., Wesselinova, D., Tsenov, J. A. ve Lubenov, L. A., Synthesis and antiproliferative activity of some new thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones containing 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole moiety, Eur. J. Med. Chem., 86 (2014) 676-683.
117. Wang, B. L., Zhang, L. Y., Zhan, Y. Z., Zhang, Y., Zhang, X., Wang, L. Z. and Li, Z. M., Synthesis and biological activities of novel 1,2,4-triazole thiones and bis(1,2,4-triazole thiones) containing phenylpyrazole and piperazine moieties, J. Fluorine Chem., 184 (2016) 36–44.
118. Plech, T., Kapron, B., Luszczki, J. J., Wujec, M., Paneth, A., Siwek, A., Kolaczkowski, M., Zolnierek, M. and Nowak, G., Studies on the anticonvulsant activity and influence on GABAergic neurotransmission of 1,2,4-triazole-3-thione-based compounds, Molecules, 19 (2014) 11279-11299.
119. Plech, T., Luszczki, J. J., Wujec, M., Flieger, J. and Pizo, M., Synthesis, characterization and preliminary anticonvulsant evaluation of some 4-alkyl-1,2,4-triazoles, Eur. J. Med. Chem., 60 (2013) 208-215.
120. Siddiqui, N., Alam, M. S. and Ahsan, W., Synthesis, anticonvulsant and toxicity evaluation of 2-(1H-indol-3-yl)acetyl-N-(substituted phenyl)hydrazine carbothioamides and their related heterocyclic derivatives, Acta Pharm., 58 (2008) 445-554.
121. Botros, S., Khalil, N. A., Naguib, B. H. and El-Dash, Y., Synthesis and anticonvulsant activity of new phenytoin derivatives, Eur. J. Med. Chem., 60 (2013) 57-63.
122. Gouranourimi, A., Ghassemzadeh, M., Bahemmat, B. and Bernhard, N., New palladium(II) complexes containing 3-mercapto-1,2,4-triazole ligands: Synthesis, characterization, crystal structure, and density functional theory calculations, Monatsh Chem., 146 (2015) 5767–5775.

123. Kini, S. G., Bhat, A. R., Bryant, B., Williamson, J. S. and Dayan, F. E., Synthesis, antitubercular activity and docking study of novel cyclic azole substituted diphenyl ether derivatives, Eur. J. Med. Chem. 44 (2009) 492-500.
124. Gülerman, N. N., Dogan, H. N., Rollas, S., Johansson, C. and 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.
125. Wang, Q.P., Zhang, J.Q., Damu, G.L.V., Wan, K., Zhang, H.Z. and Zhou, C.H., Synthesis and biological activities of thio-triazole derivatives as novel potential antibacterial and antifungal agents, Sci. China Chem., 55 (2012) 2134–2153.
126. Krishna, K. M., Inturi, B., Pujar, G. V., Purohit, M. N. and Vijaykumar, G. S., Design, synthesis and 3D-QSAR studies of new diphenylamine containing 1,2,4-triazoles as potential antitubercular agents, Eur. J. Med. Chem., 84 (2014) 516-529.
127. Kandemirli, F., Shvets, N., Unsalan, S., Küçükgülzel, I., Rollas, S., Kovalishyn, V. ve 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.
128. Kumar, G.V.S., Rajendraprasad, Y., Mallikarjuna, B. P. Chandrashekar, S. M. and Kistayya, C., Synthesis of some novel 2-substituted-5-[isopropylthiazole] clubbed 1, 2, 4-triazole and 1, 3, 4-oxadiazoles as potential antimicrobial and antitubercular agents, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 2063-2074.
129. Khan, M. H., Hameed, S., Yasin, K. A., Akhtar, T. and Khan, K. M., Design, synthesis, and urease inhibition studies of a series of 4-amino-5-aryl-3H-1,2,4-triazole-3-thiones, Monatsh. Chem., 141 (2010) 479-484.
130. El-Husseiny, W. M., El-Sayed, M. A. A., Abdel-Aziz, N. I., El-Azab, A. S., Asirig, Y. A. and Abdel-Aziz, A. A. M., Structural alterations based on naproxen scaffold: synthesis, evaluation of antitumor activity and COX-2 inhibition, and molecular docking, Eur. J. Med. Chem., 158 (2018 ) 134-143.
131. Shahzad, S. A., Yar, M., Khan, Z. A., Shahzadi, L., Naqvi, S. A.R., Mahmood, A., Ullah, S., Shaikh, A.J., Sherazi, T. A., Bale, A. T., Kukułowicz, J. and Bajda, B., Identification of 1,2,4-triazoles as new thymidine phosphorylase inhibitors: future anti-tumor drugs, Bioorg. Chem., 85 (2019) 209-220.
132. Akhtar, T., Hameed, S., Khan, K. M., Khan, A. and Choudhary, M. I., Design, synthesis, and urease inhibition studies of some 1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles derived from mandelic acid, J. Enzyme Inhib. Med. Chem., 25 (2010) 572-576.
133. Celik, G., Khloya, P., Vullo, D., Supuran, C. T. and Sharma, P. K., Benzenesulfonamide bearing 1,2,4-triazole scaffolds as potent inhibitors of tumor associated carbonic anhydrase isoforms hCA IX and hCA XII, Bioorg. Med. Chem., 22 (2014) 1873-1882.

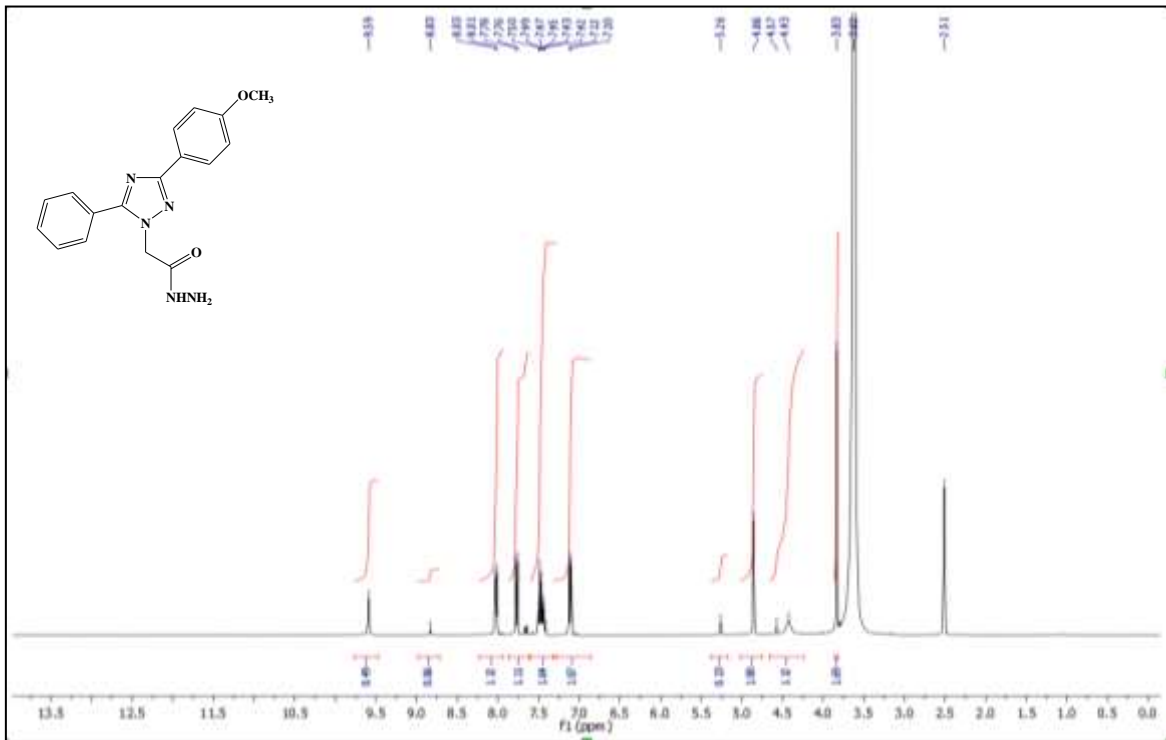


134. Wang, B.L., Liu, X.H., Zhang, X.L., Zhang, J.F., Song, H.B. and Li, Z.M., Synthesis, Structure and Biological Activity of Novel 1,2,4-Triazole Mannich Bases Containing a Substituted Benzylpiperazine Moiety, Chem. Boil. Drug Des., 78 (2011) 42–56.
135. Ceylan S., Bayrak H., Demirbaş A., Ulker S., Alpay-Karaoğlu S. ve Demirbaş N., Synthesis of some new hybride molecules containing several azole moieties and investigaztion of their biological activites, Russ J.Bioorg. Chem., 40(3) (2014) 314-329.
136. Bekircan, O., Mentese, E., Ulker, S. ve Kucuk, C., Synthesis of some new 1,2,4-triazole derivatives starting from 3-(4-Chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-4H-1,2,4-triazol with anti-lipase and anti-urease activities, Arch. Pharm. (Weinheim), 347 (2014) 387-397.
137. Pinner A., Die imidoether und ihre derivate, 1., Robert Oppenheim, Berlin 1892,
138. Yüksek H., 3-Alkil (Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on'ların sentezi ve Teorik incelenmesi, Doktora Tezi, K.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 1992.
139. Bekircan, O. ve Bektas, H., Synthesis of Schiff and Mannich Bases of Isatin Derivatives with 4-Amino-4,5-Dihydro-1H-1,2,4-Triazole-5-Ones, Molecules, 13 (2008) 2126-2135.
140. Milcent, R. ve Redeuilh, C., Synthesis and properties of aroylhydrazones of ethyl benzoate, Journal Heterocyclic Chemistry., 14 (1977) 53-58.
141. Gültekin, E., Kolcuoğlu, Y., Akdemir, A., Şirin, Y., Bektaş, H. ve Bekircan, O., A Study On Synthesis, Biological Activities and Molecular Modelling of Some Novel Trisubstituted 1,2,4-Triazole Derivatives, Chemistry Select., 3 (2018) 8813 – 8818.
142. Agisho, H. A., Esatu, H., Hairat, S., and 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) 151986.
143. Demirci S., Mermer A., Ak G., Aksakal F., Çolak N., Demirbaş, A., Ayaz, F. A. ve Demirbaş N., Conventtional and microwave-assisted total synthesis, antioxidant capacity, biological activity and molecular docking studies of new hybrid compounds, Heterocyclic Chem.
144. Barbuceanu S.F., Saramet, G., Almajan, G. L., Draghici C. and Bancescu, G., 2012, New heterocyclic compounds from 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole class bearing diphenylsulfone moieties. Synnthesis, characterization and antimicrobial activity evaluation, Eur. J. Med. Chem., 49 (2012) 417-423.

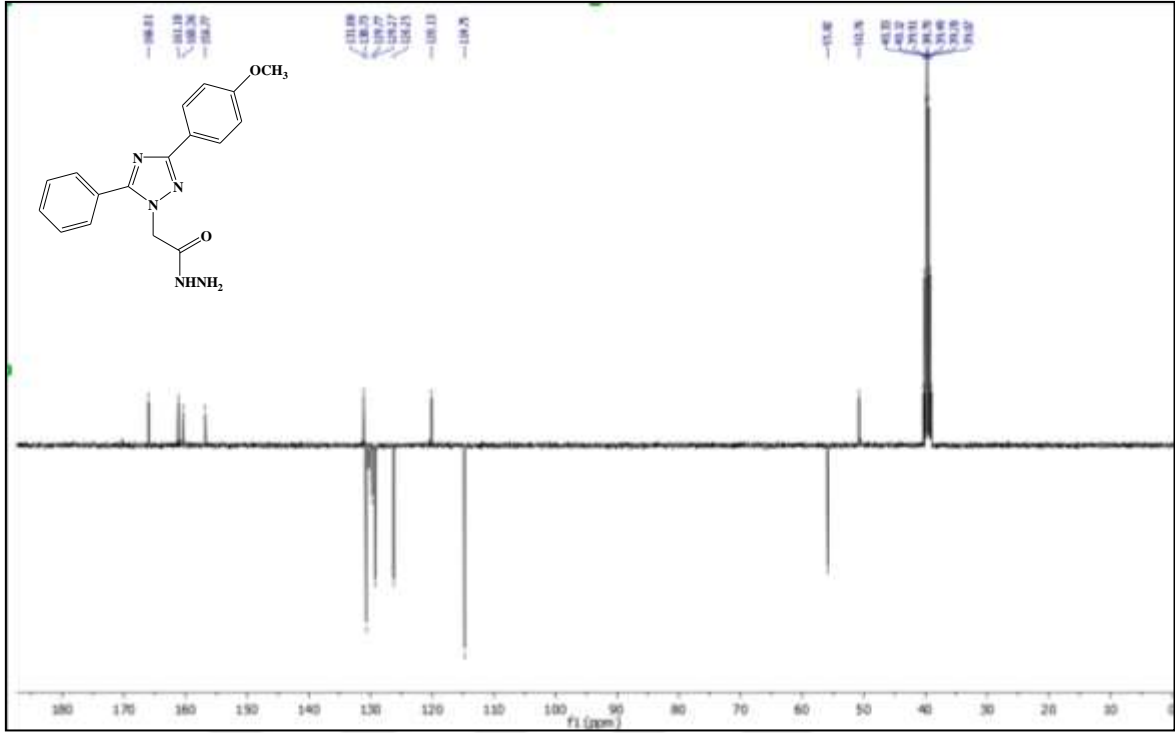
## 7. EKLER



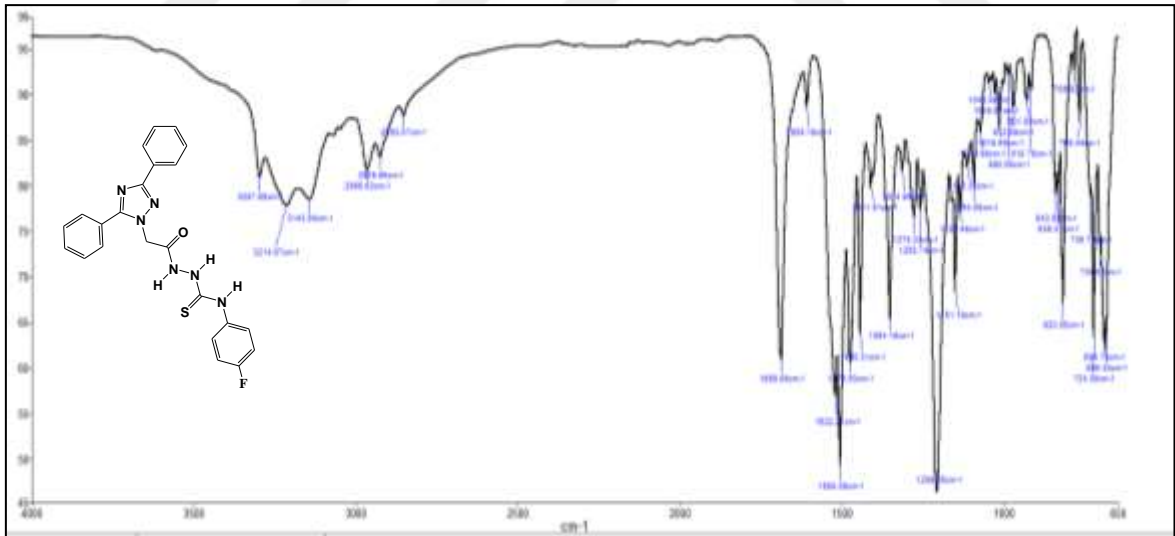
Ek Şekil 1. 153 bileşğinin FT-IR spektrumu



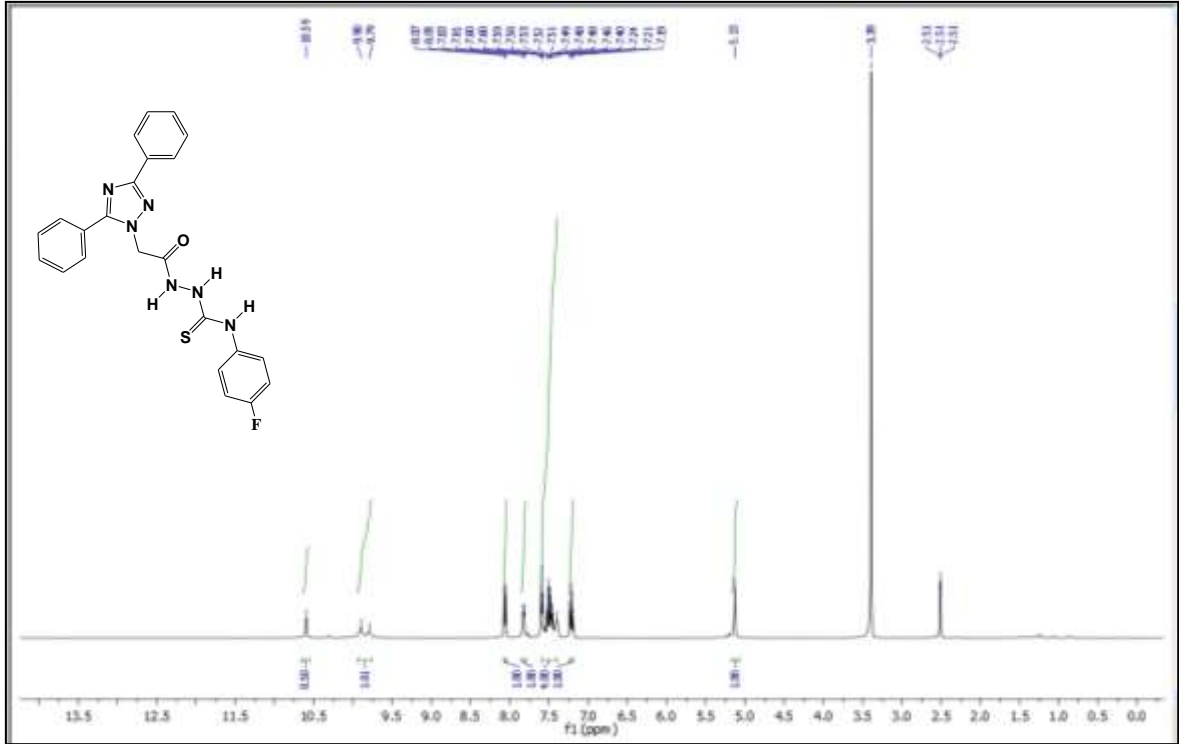
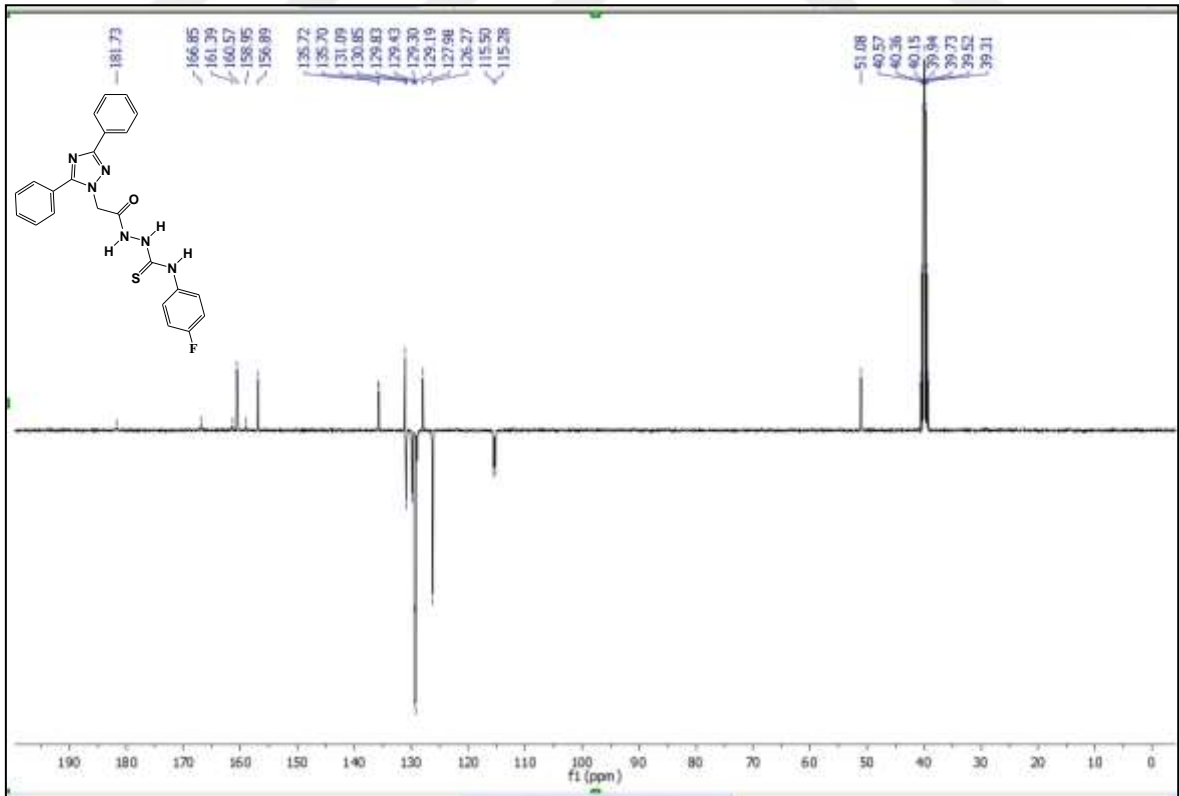
Ek Şekil 2. 153 bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

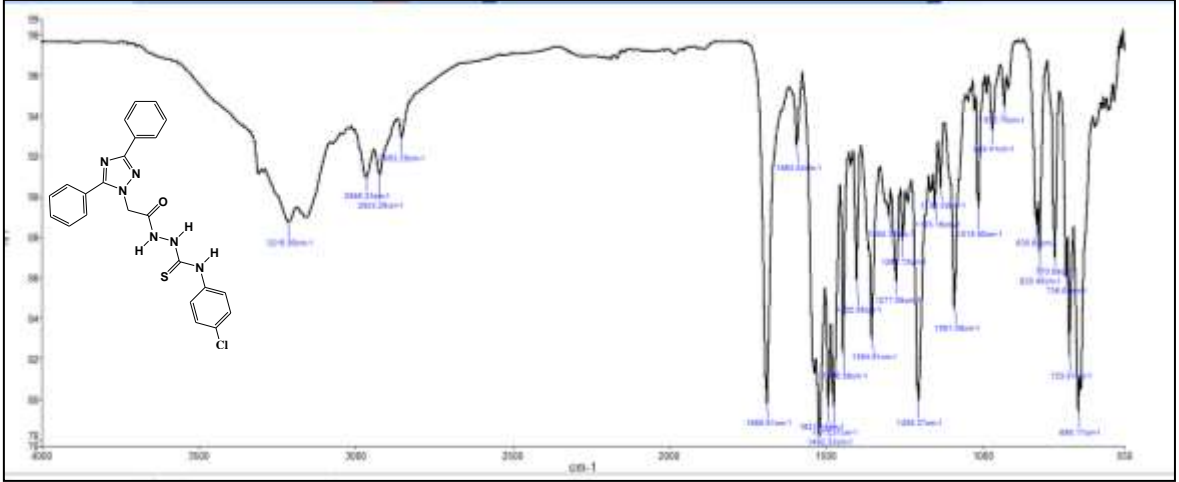


Ek Şekil 3. 153 bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  ve APT spektrumu

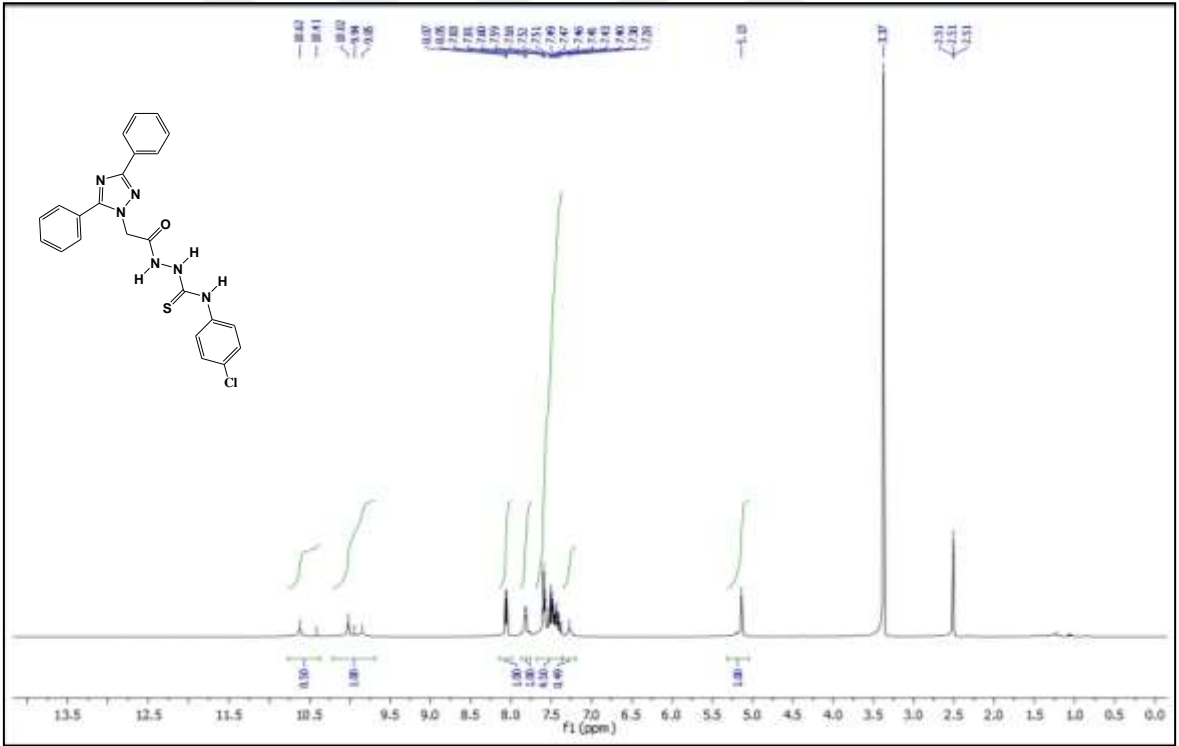


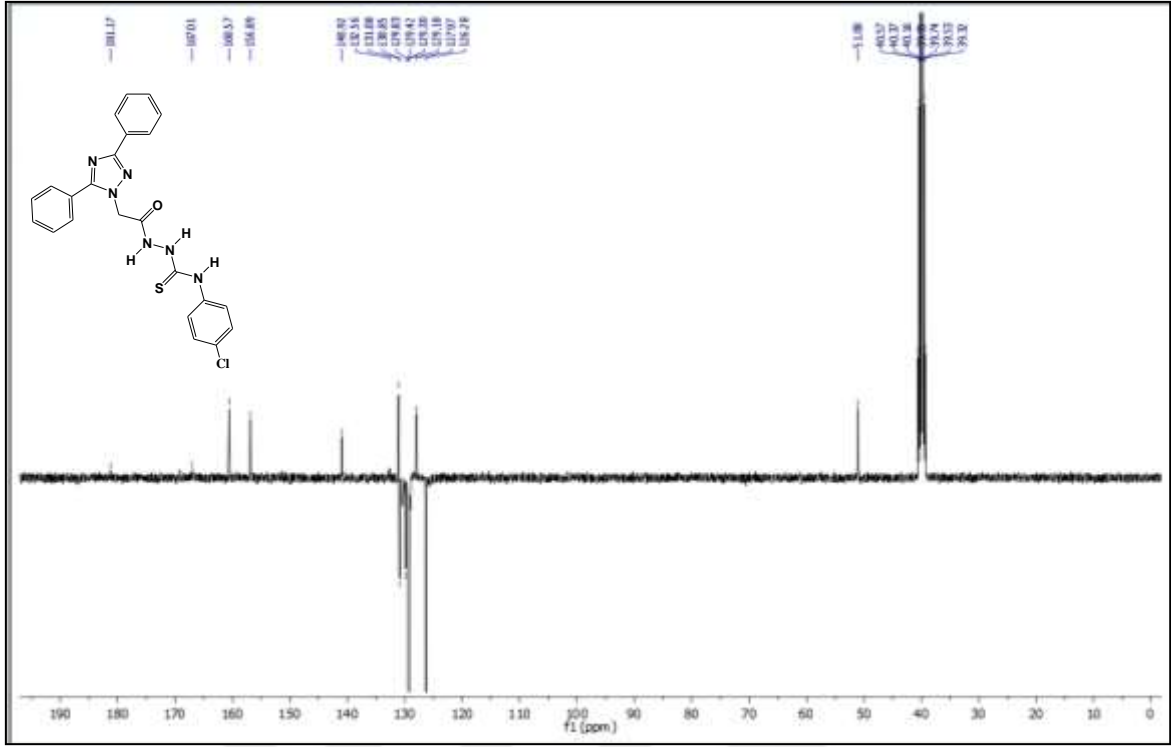
Ek Şekil 4. 154 bileşiğinin FT-IR spektrumu

Ek Şekil 5. 154 bileşğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumuEk Şekil 6. 154 bileşğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  ve APT spektrumu

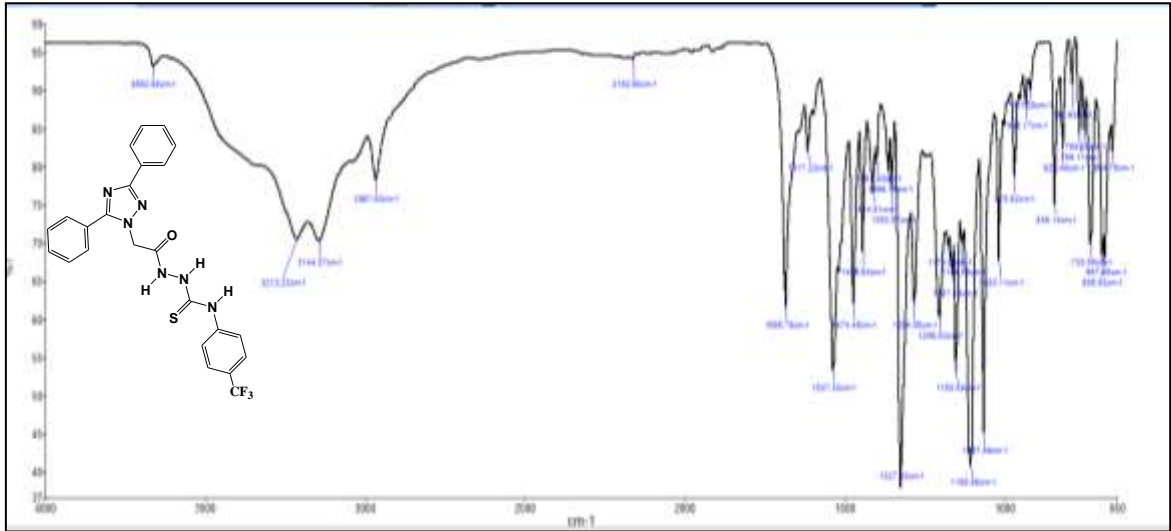


Ek Şekil 7. 155 bileşiğinin FT-IR spektrumu

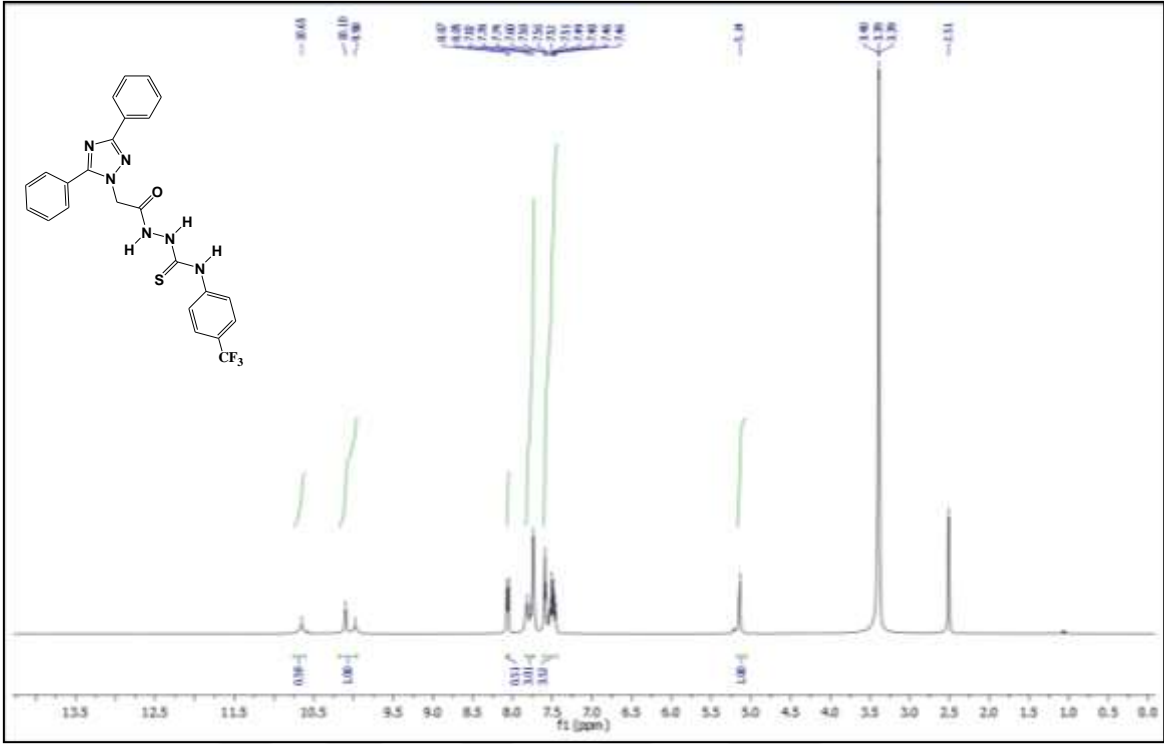
Ek Şekil 8. 155 bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



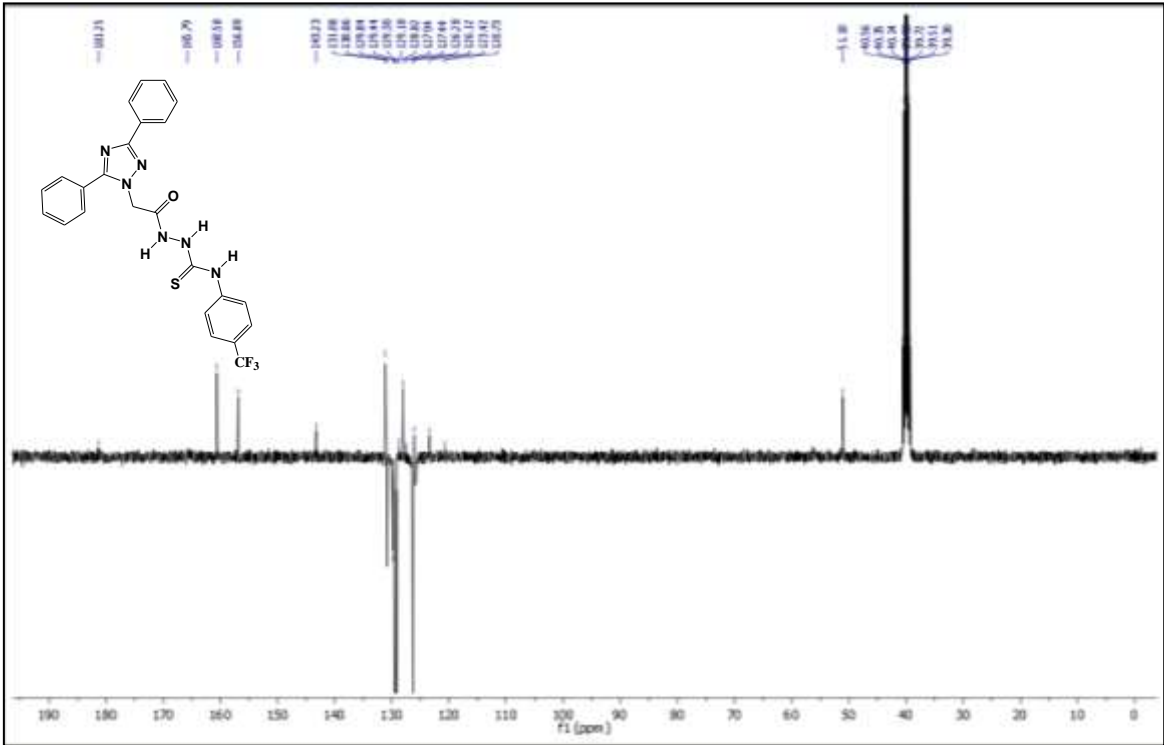
Ek Şekil 9. 155 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR ve APT spektrumu



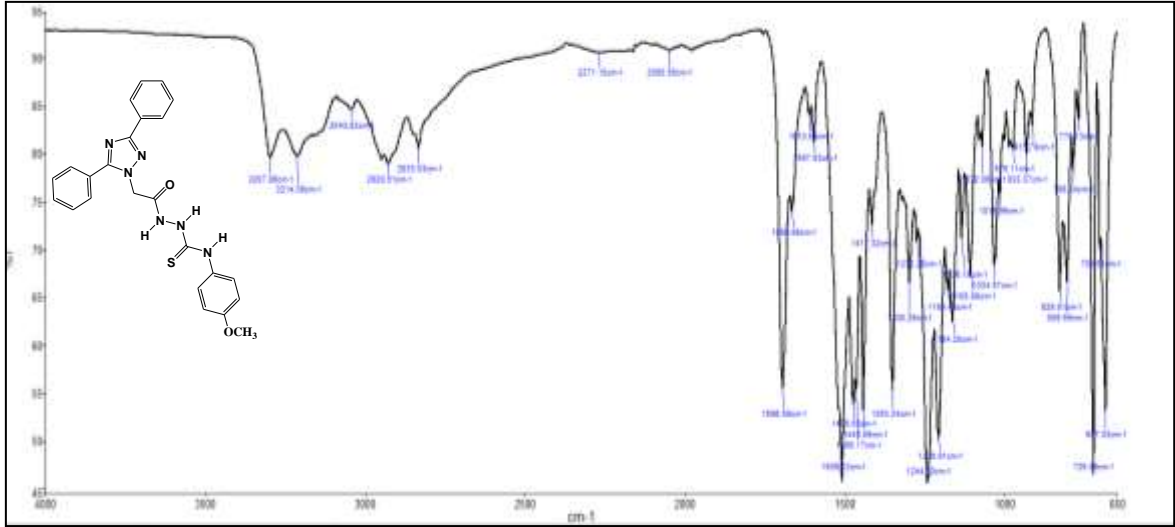
Ek Şekil 10. 156 bileşiğinin FT-IR spektrumu



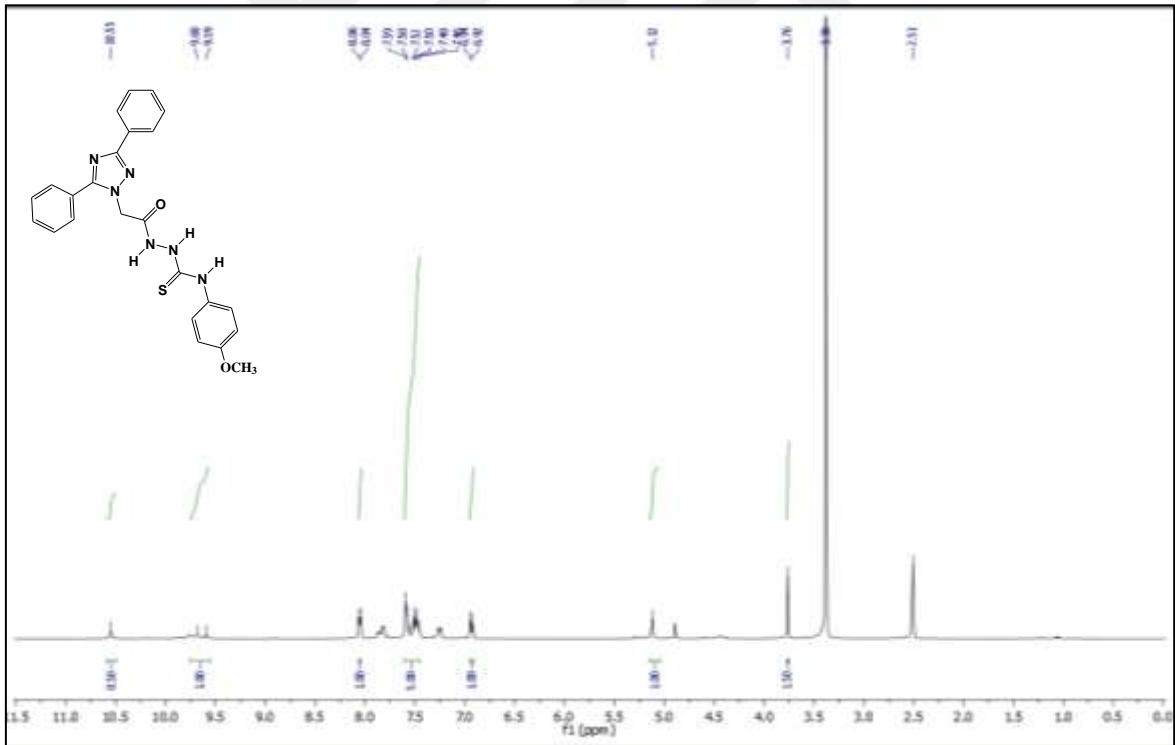
Ek Şekil 11. 156 bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Ek Şekil 12. 156 bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR ve APT spektrumu

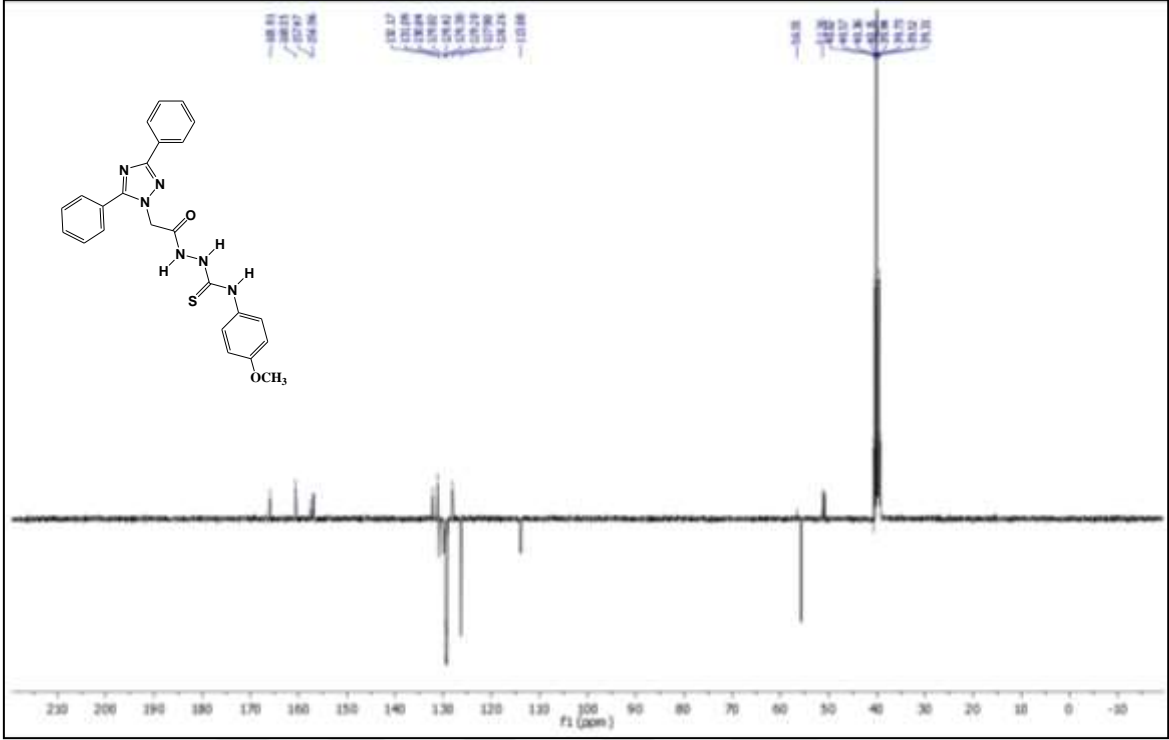


Ek Şekil 13. 157 bileşiğinin FT-IR spektrumu

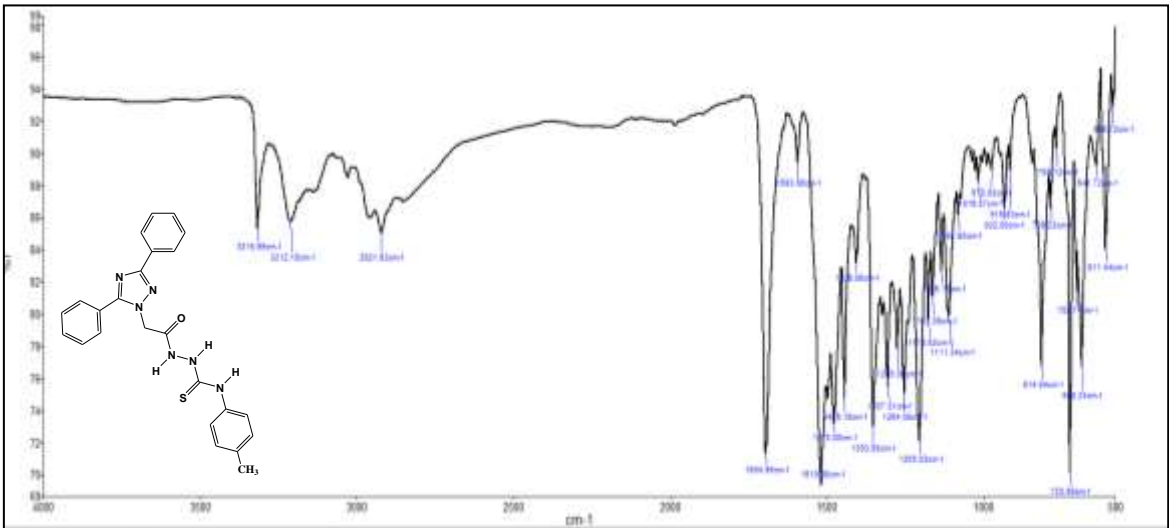


Ek Şekil 14. 157 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

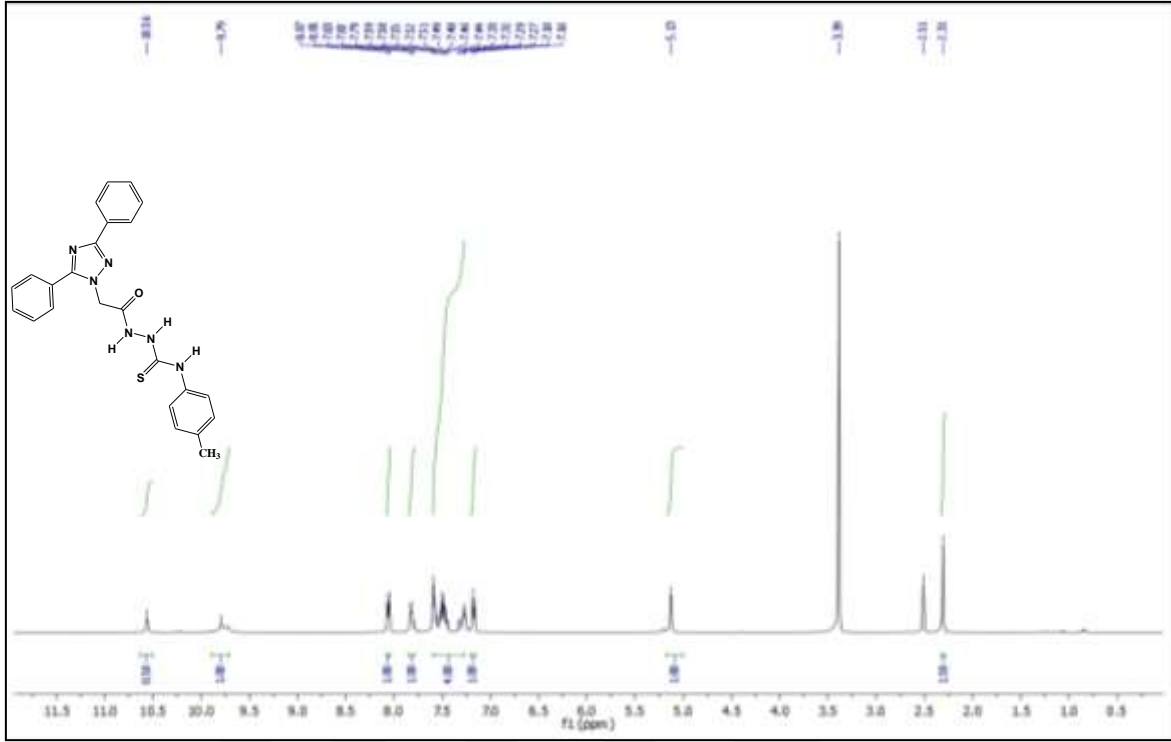




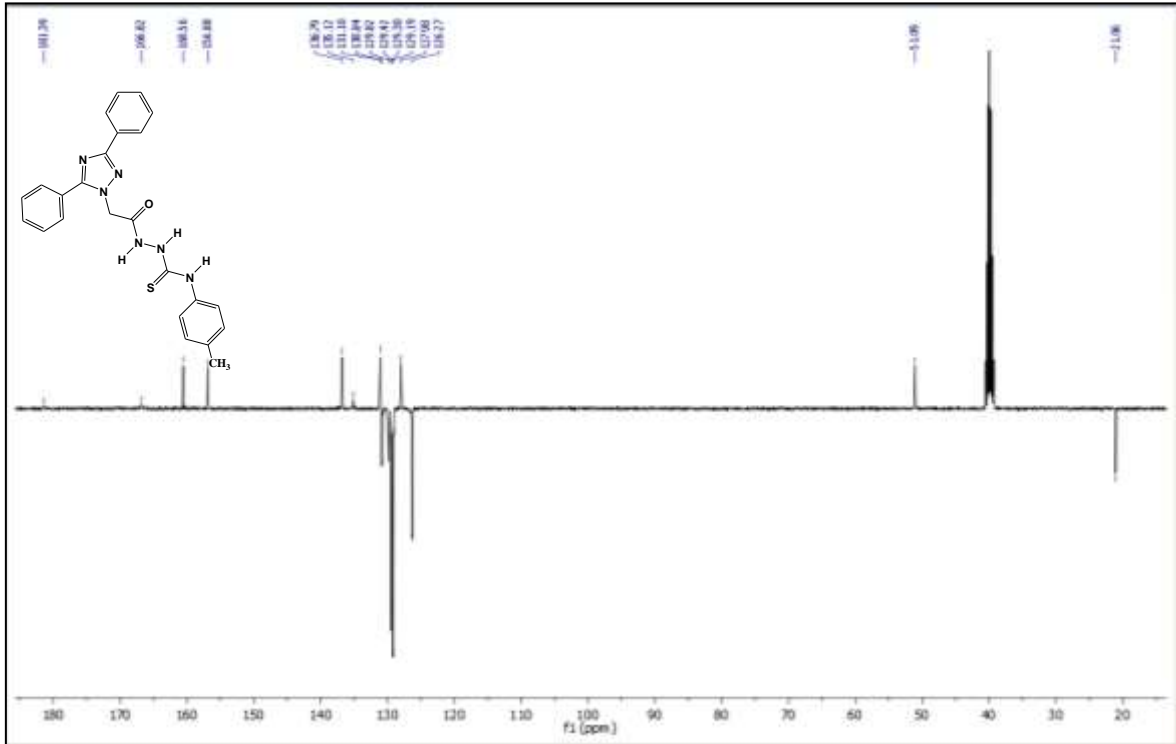
Ek Şekil 15. 157 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR ve APT spektrumu



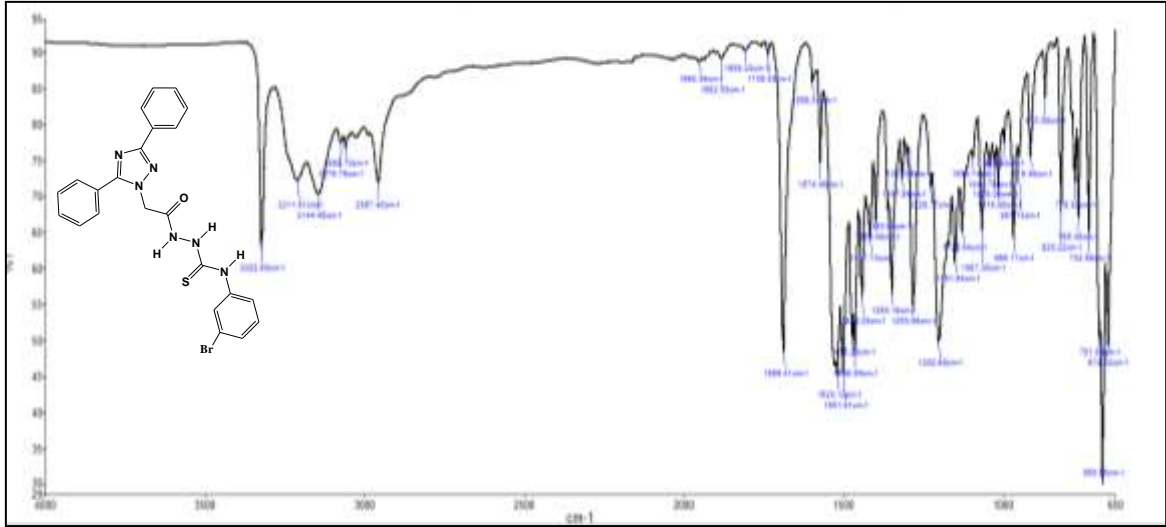
Ek Şekil 16. 158 bileşiğinin FT-IR spektrumu



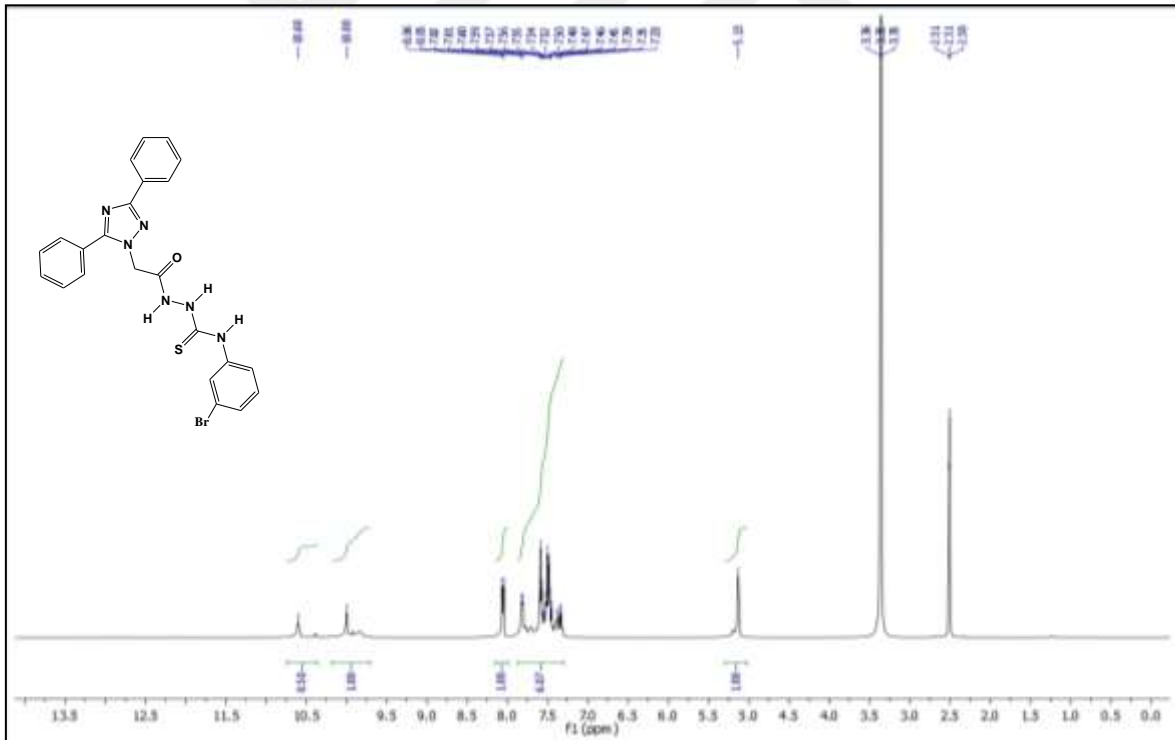
Ek Şekil 17. 158 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



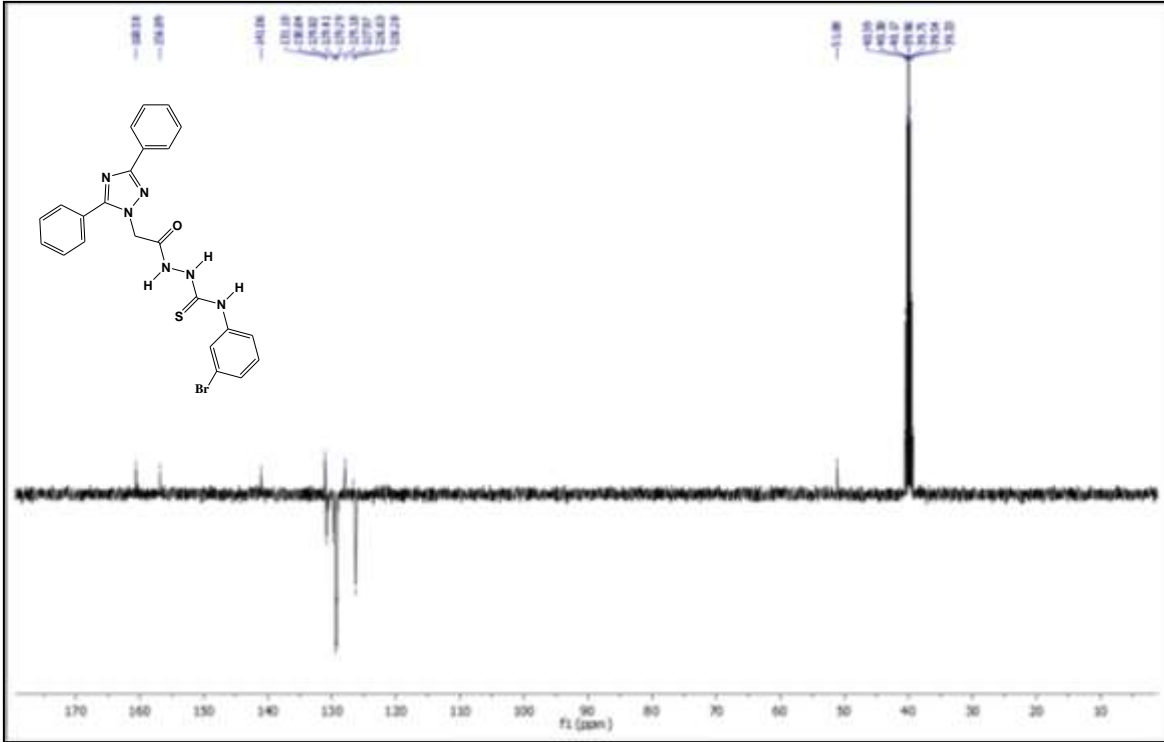
Ek Şekil 18. 158 bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  ve APT spektrumu



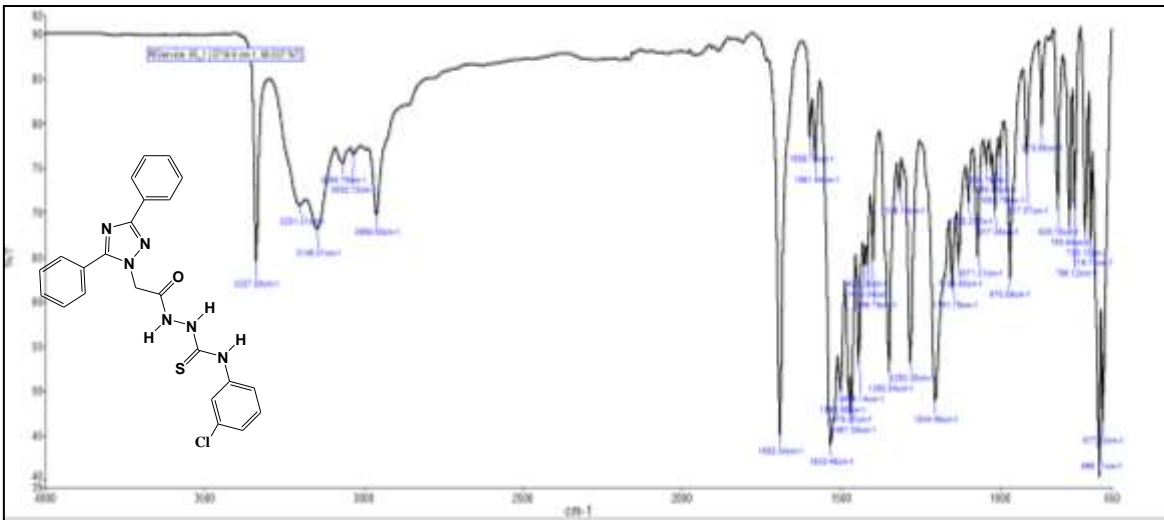
Ek Şekil 19. 159 bileşiğinin FT-IR spektrumu



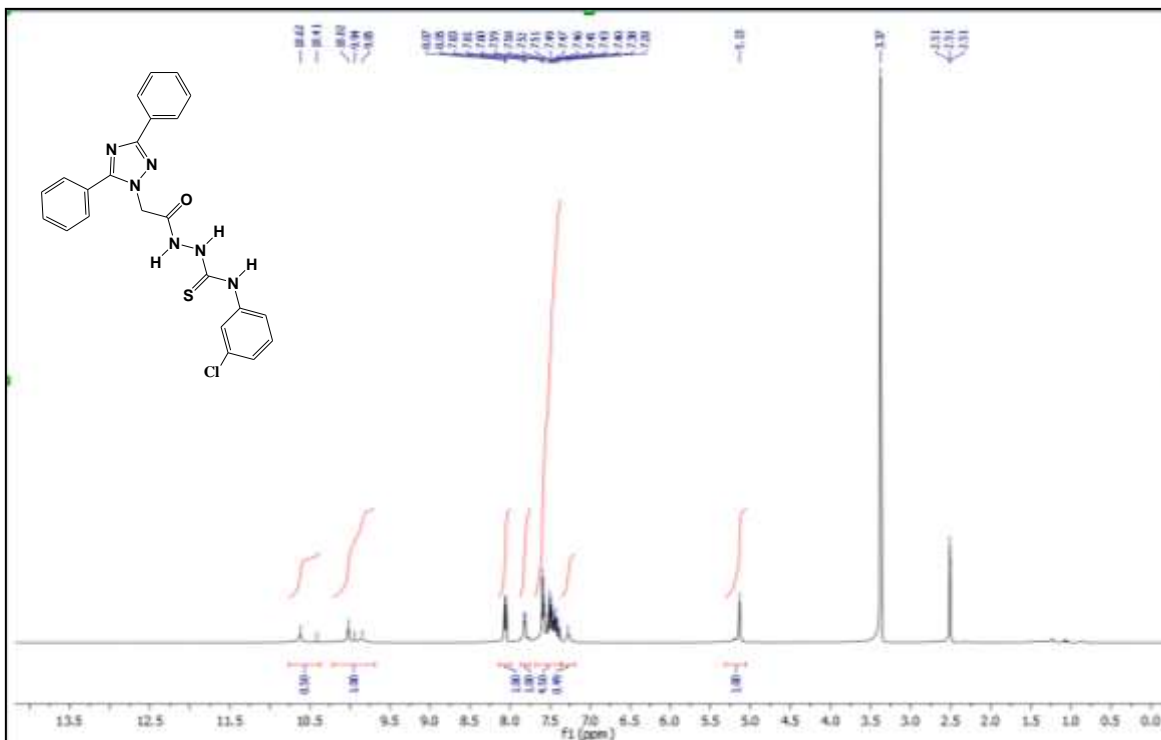
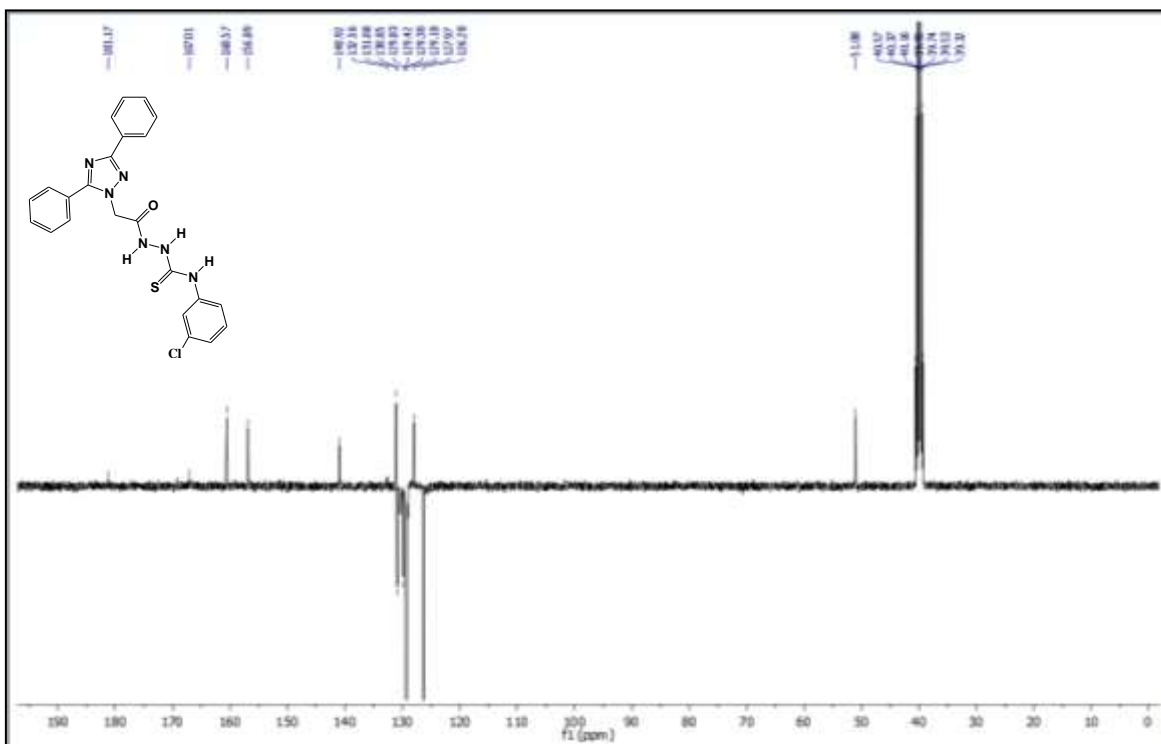
Ek Şekil 20. 159 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



Ek Şekil 21. 159 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR ve APT spektrumu

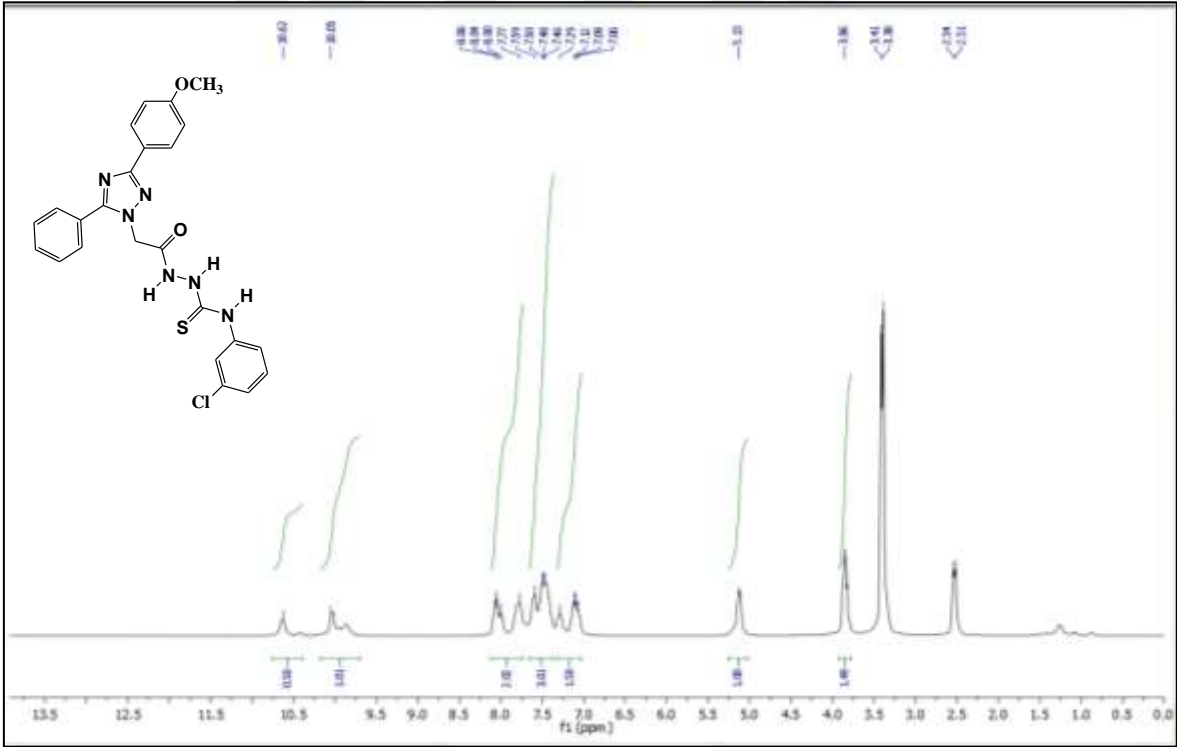


Ek Şekil 22. 160 bileşiğinin FT-IR spektrumu

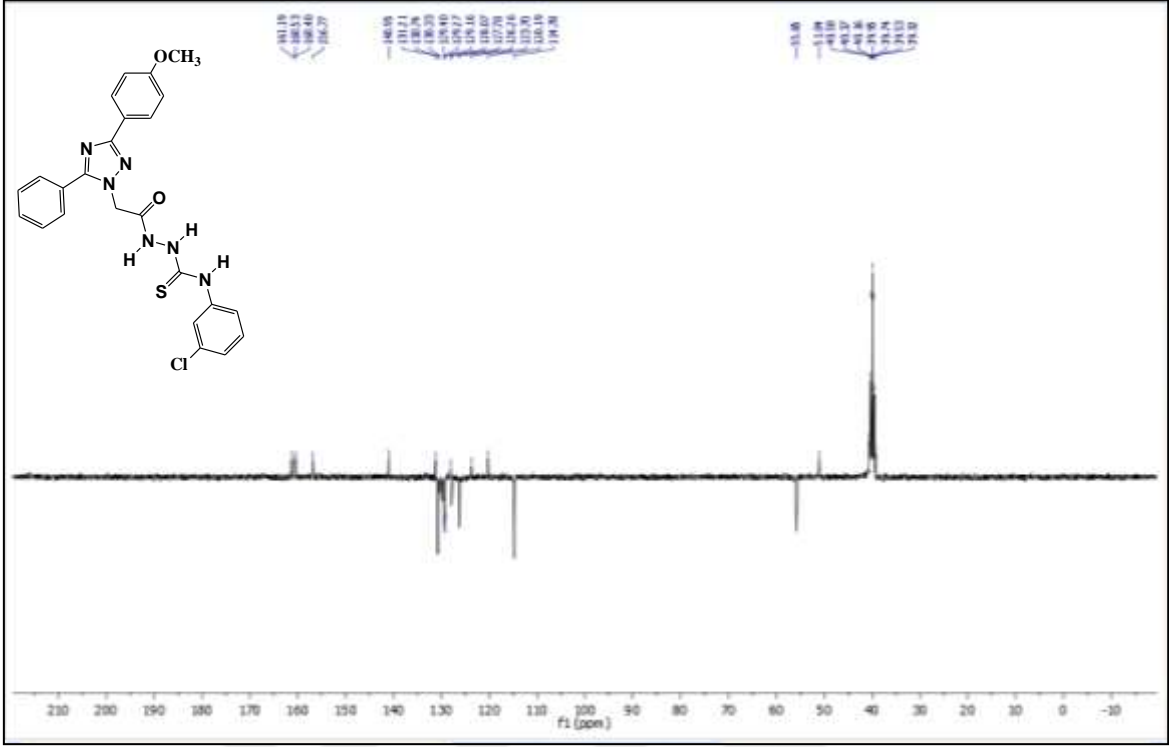
Ek Şekil 23. 160 bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumuEk Şekil 24. 160 bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR ve APT spektrumu



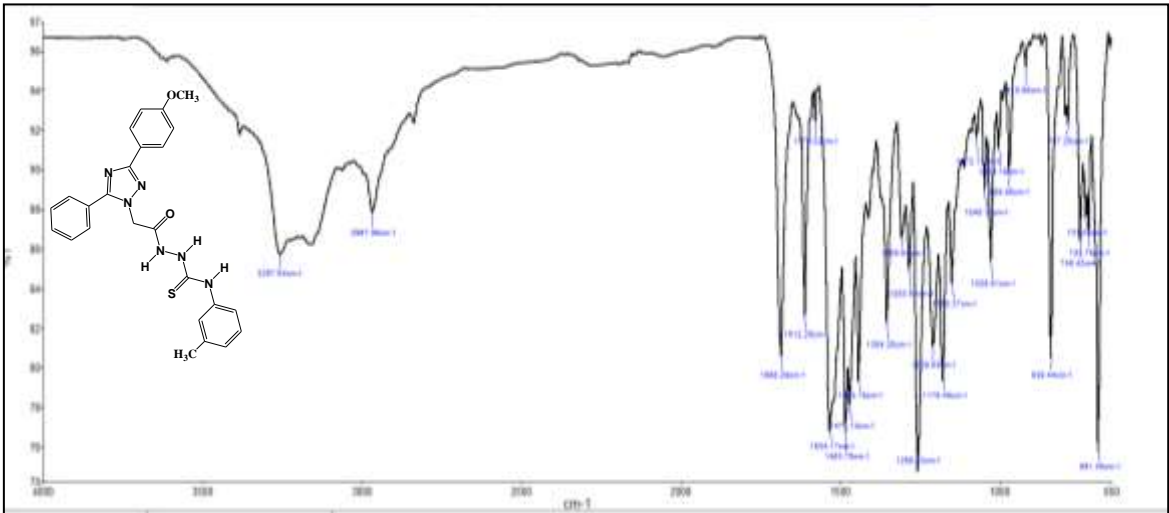
Ek Şekil 25. 161 bileşiğinin FT-IR spektrumu



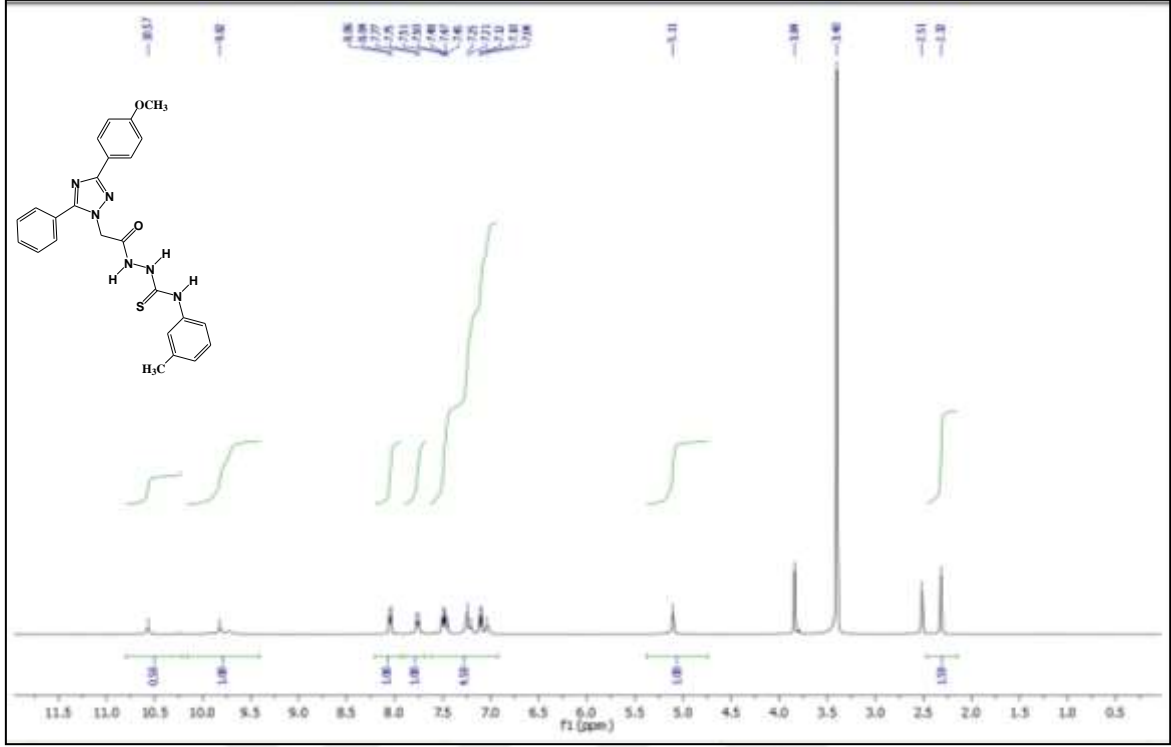
Ek Şekil 26. 161 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



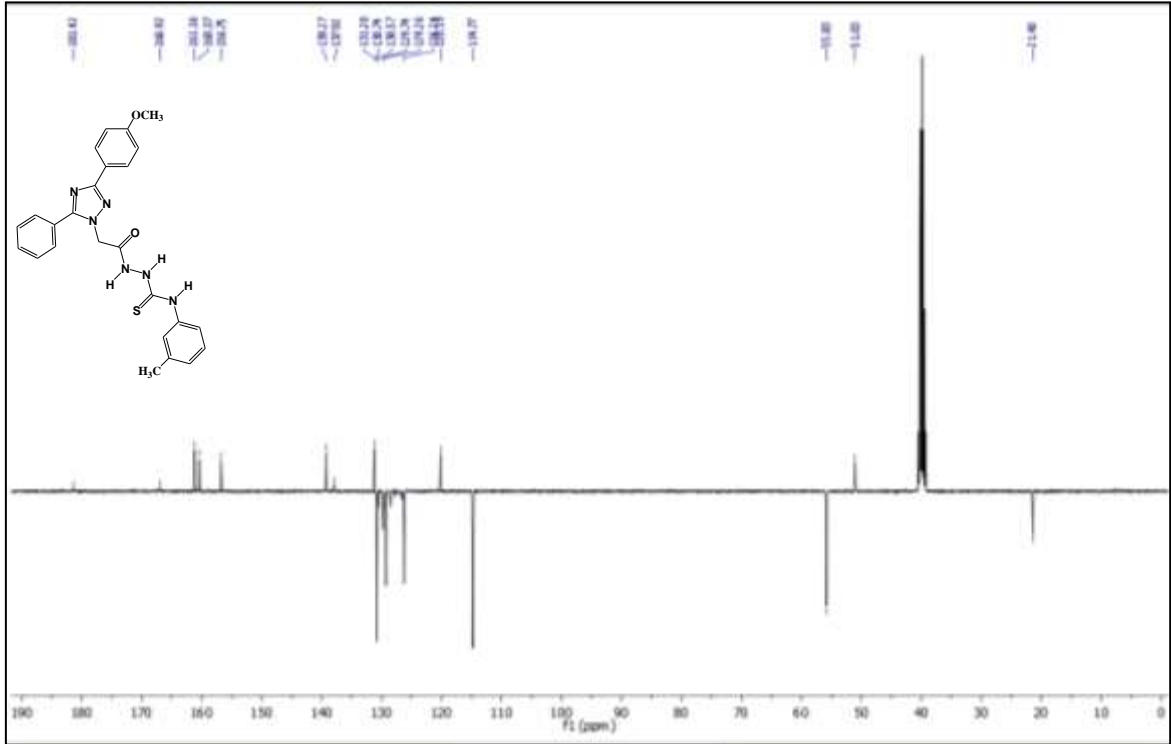
Ek Şekil 27. 161 bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR ve APT spektrumu



Ek Şekil 28. 162 bileşiğinin FT-IR spektrumu

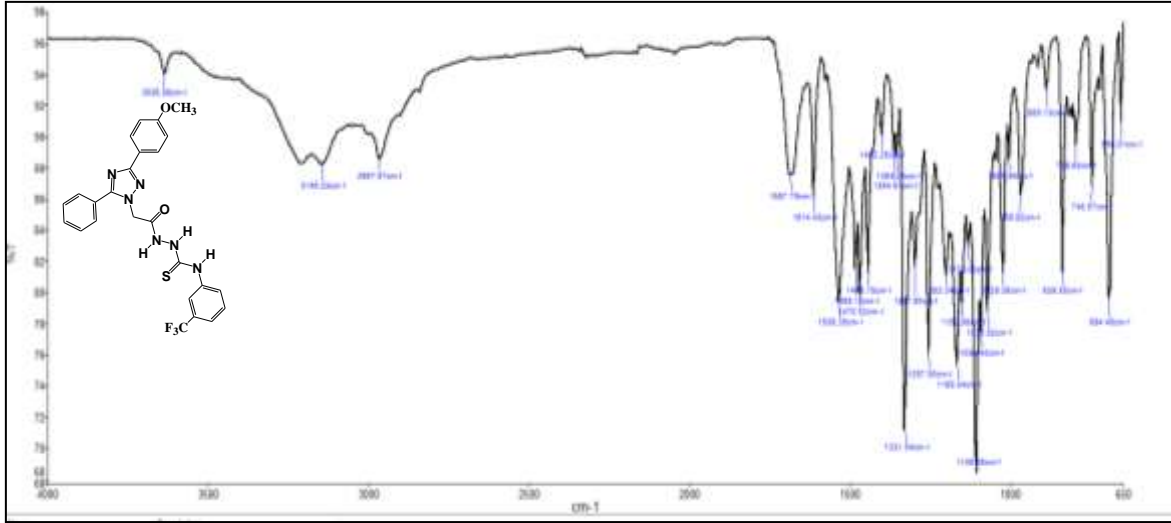


Ek Şekil 29. 162 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

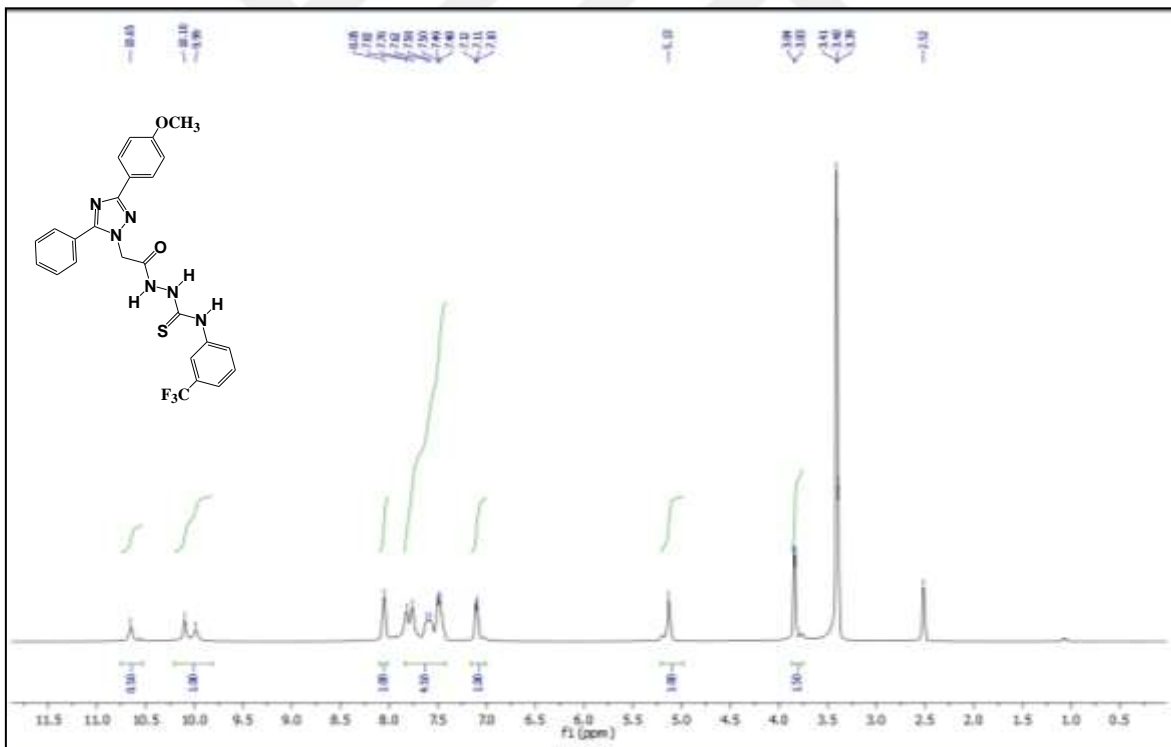


Ek Şekil 30. 162 bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  ve APT spektrumu

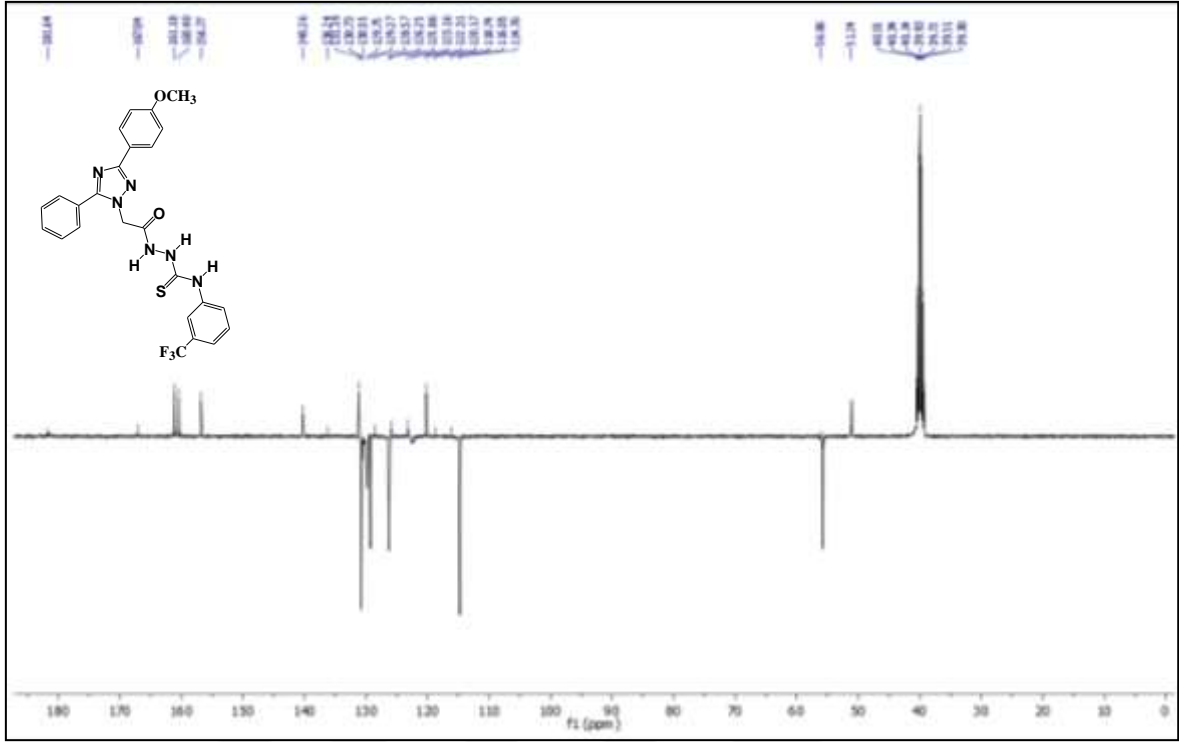




Ek Şekil 31. 163 bileşiğinin FT-IR spektrumu



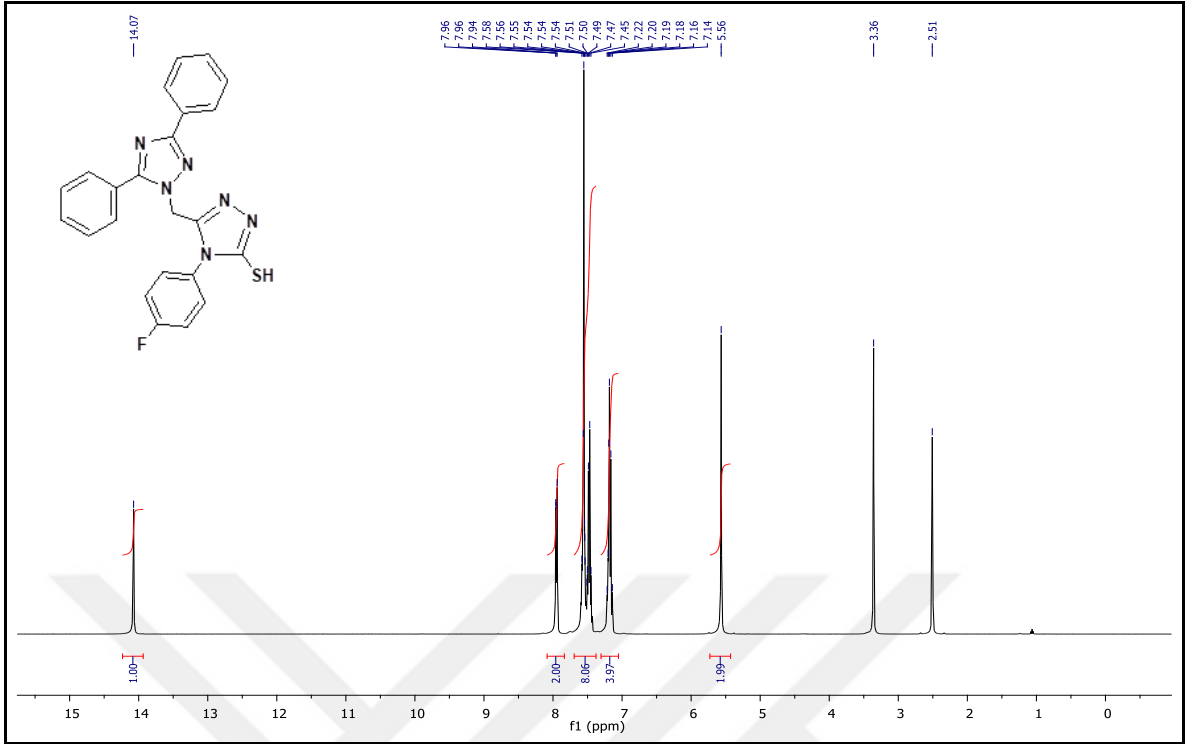
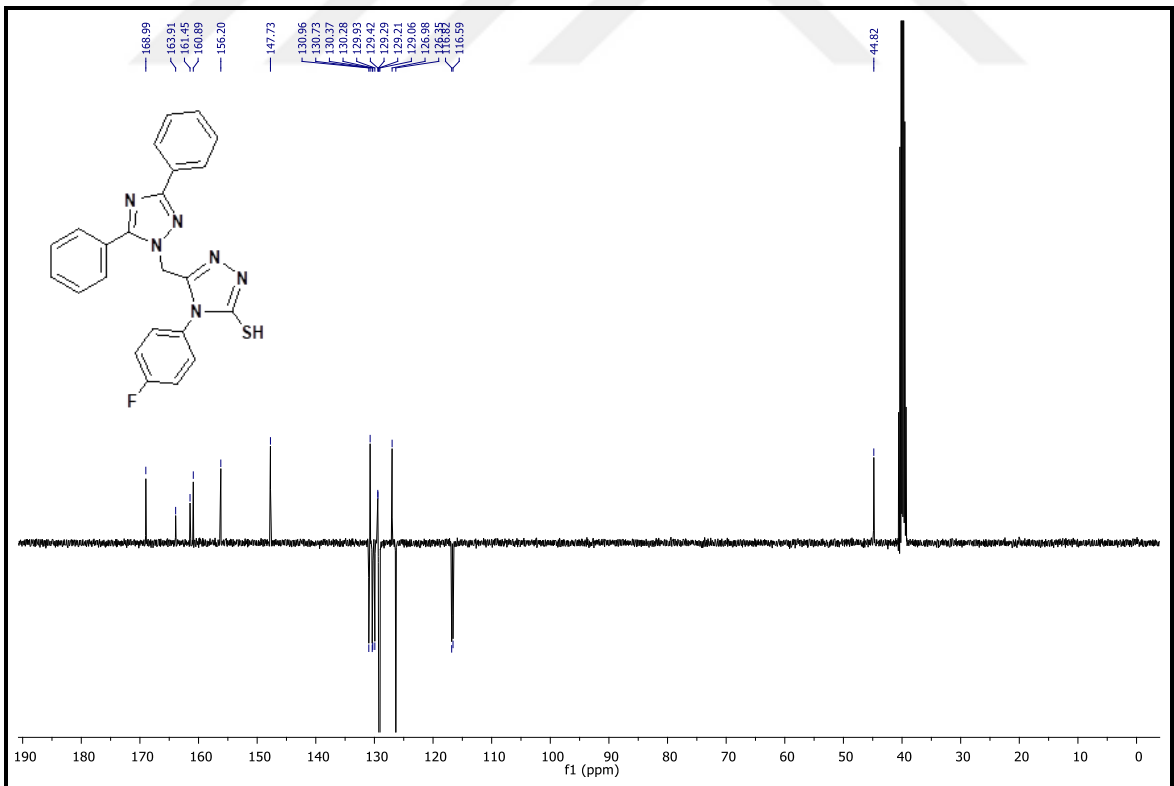
Ek Şekil 32. 163 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



Ek Şekil 33. 163 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR ve APT spektrumu

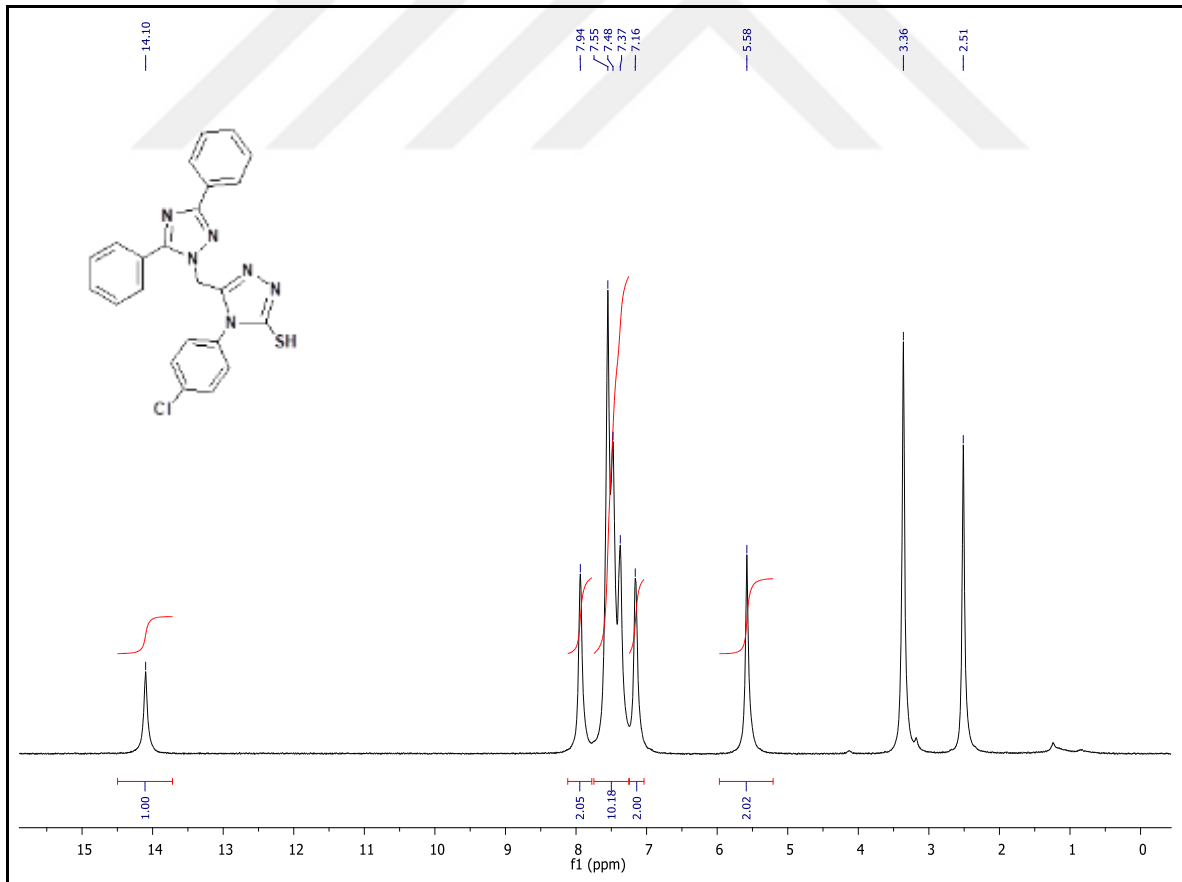


Ek Şekil 34. 164 bileşiğinin FT-IR spektrumu

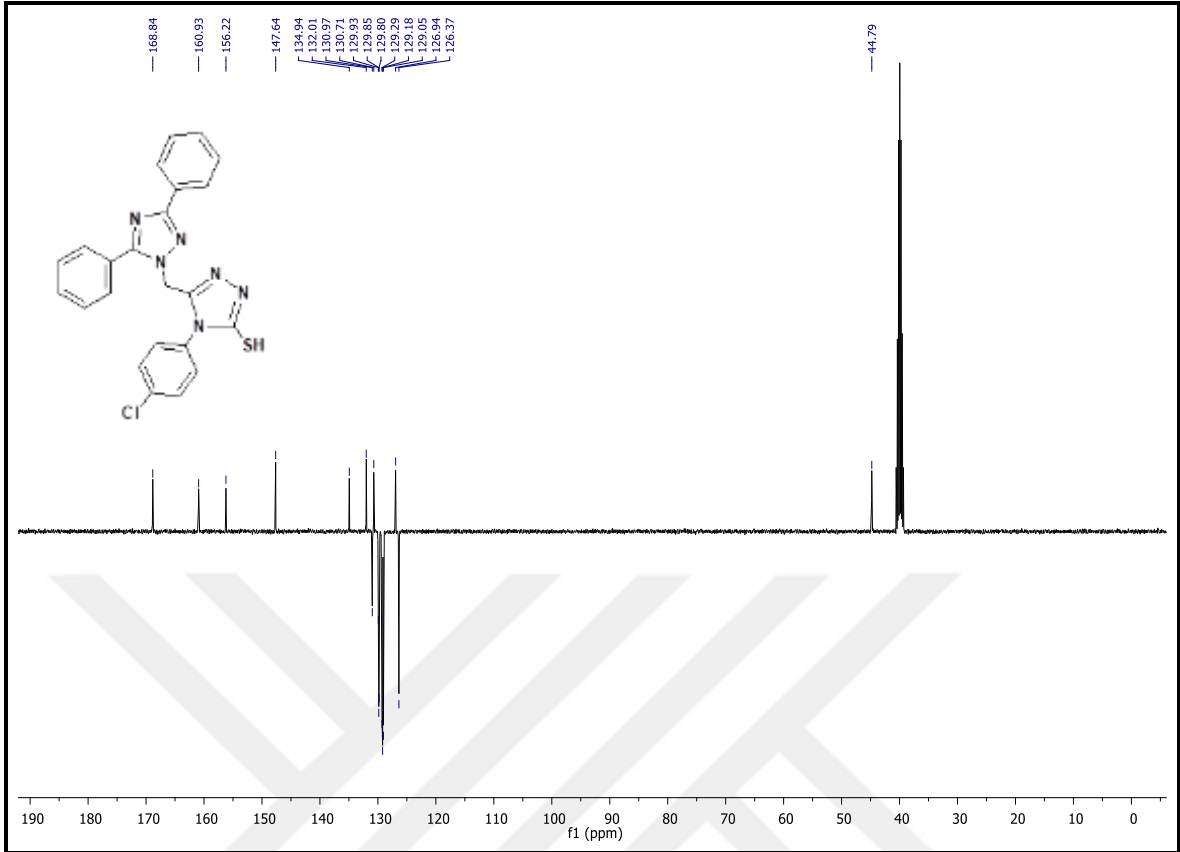
Ek Şekil 35. 164 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumuEk Şekil 36. 164 bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  ve APT spektrumu



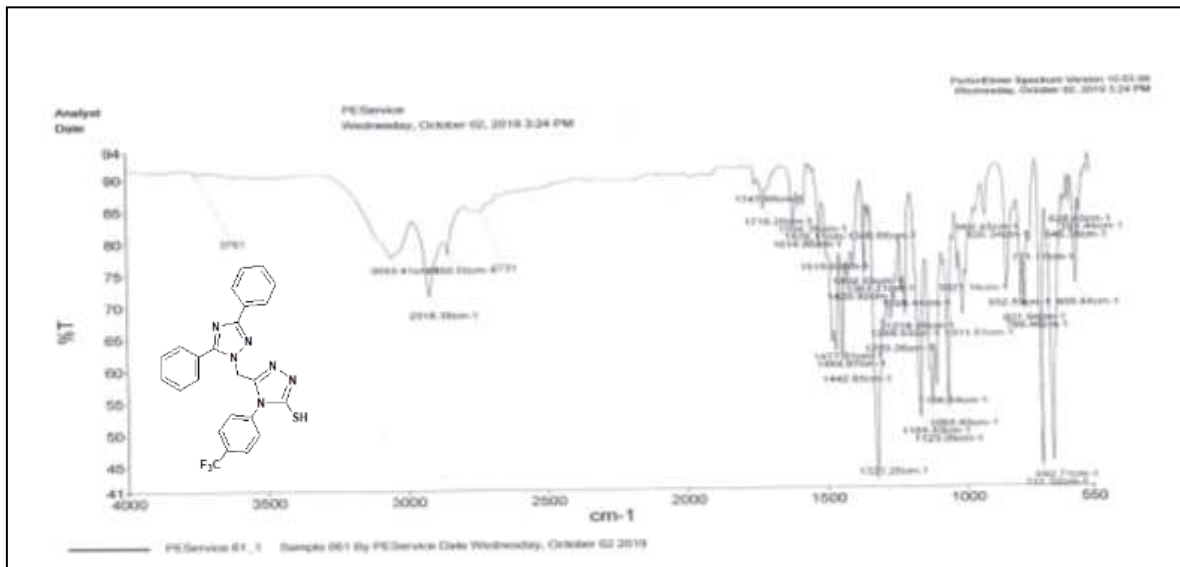
Ek Şekil 37. 165 bileşiğinin FT-IR spektrumu

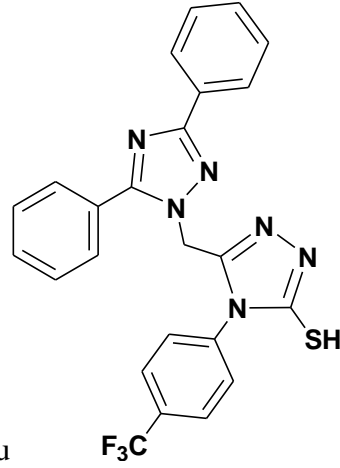


Ek Şekil 38. 165 bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

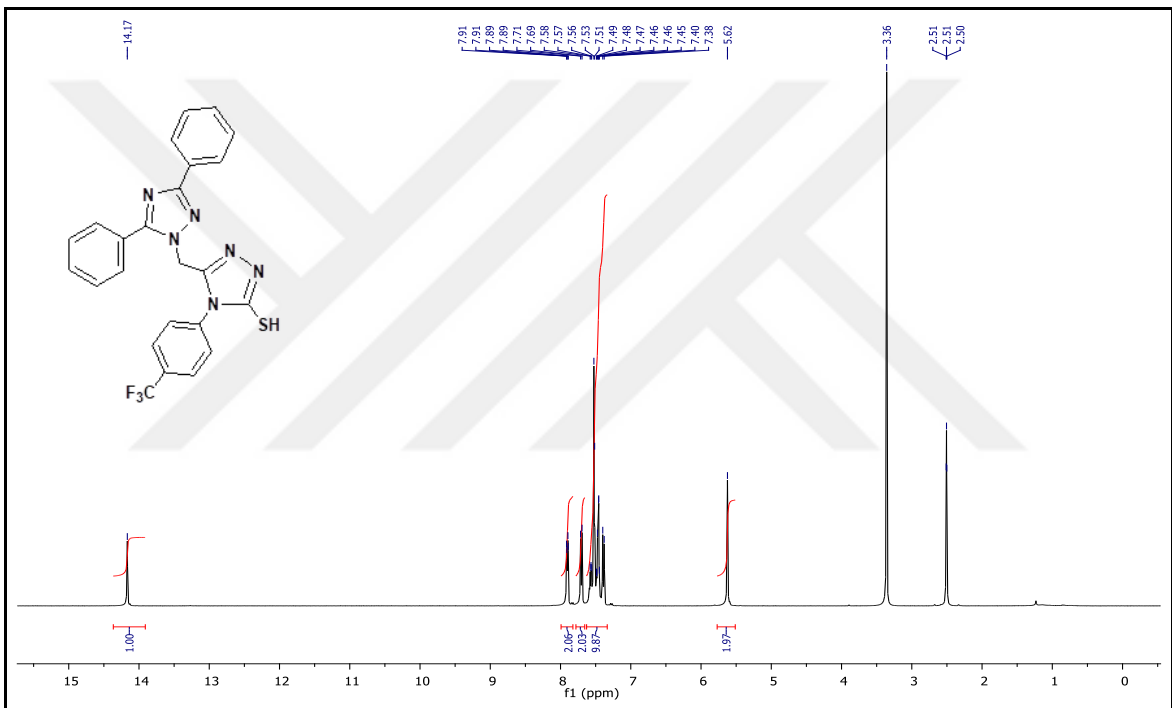


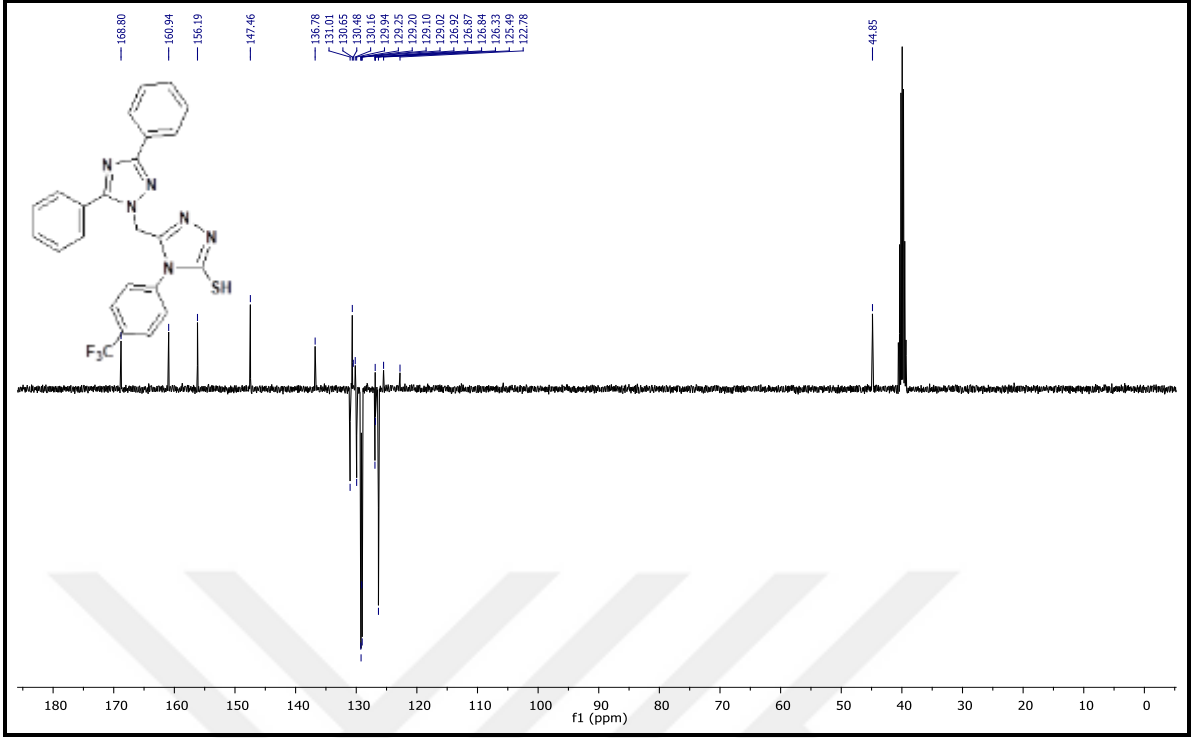
Ek Şekil 39. 165 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR ve APT spektrumu





Ek Şekil 40. 166 bileşiğinin FT-IR spektrumu

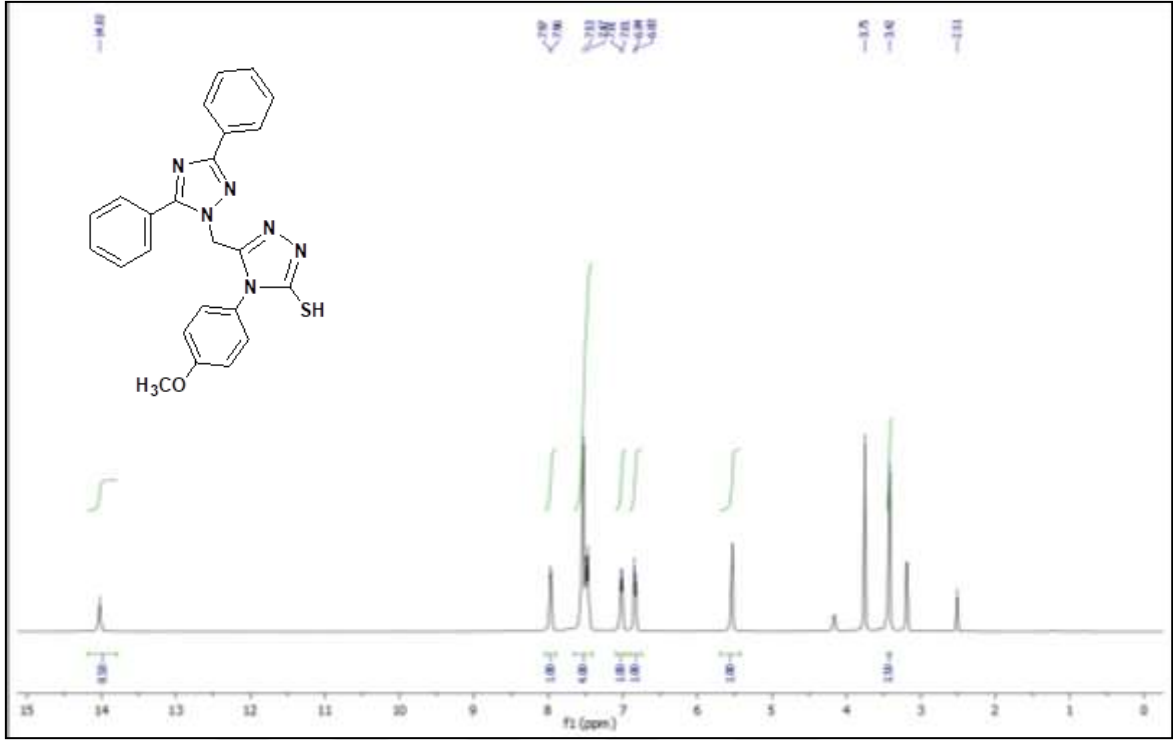
Ek Şekil 41. 166 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



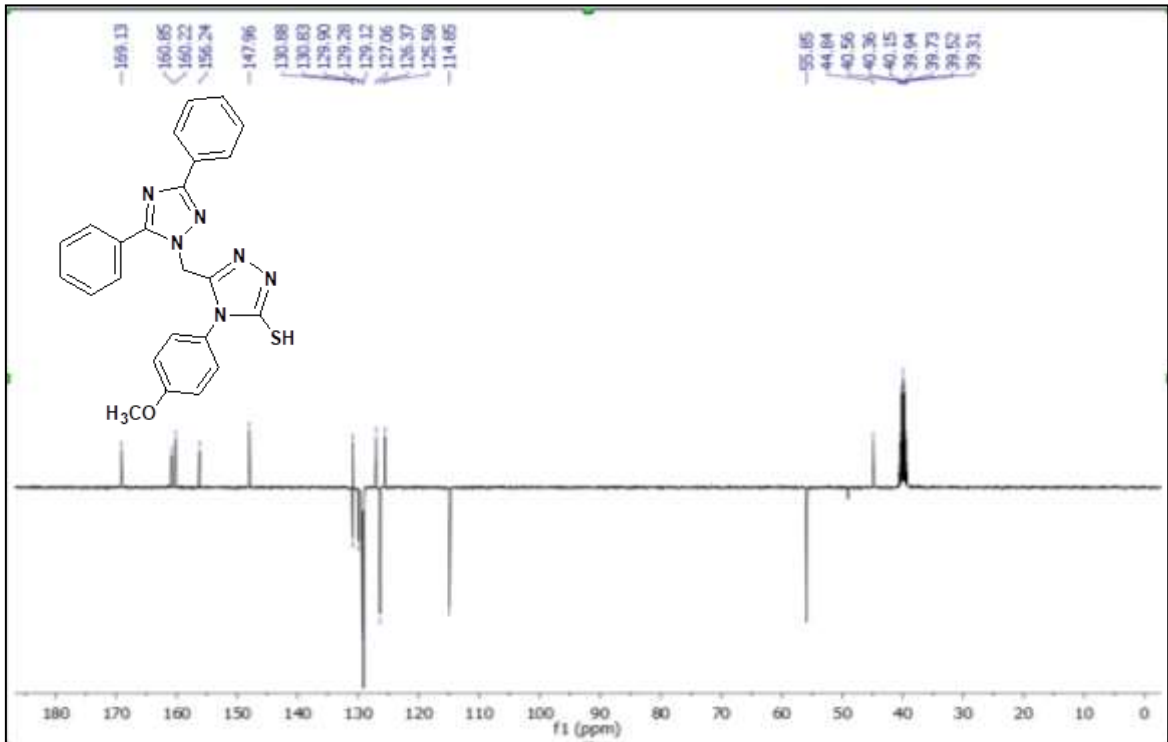
Ek Şekil 42. 166 bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  ve APT spektrumu



Ek Şekil 43. 167 bileşiğinin FT-IR spektrumu



Ek Şekil 44. 167 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

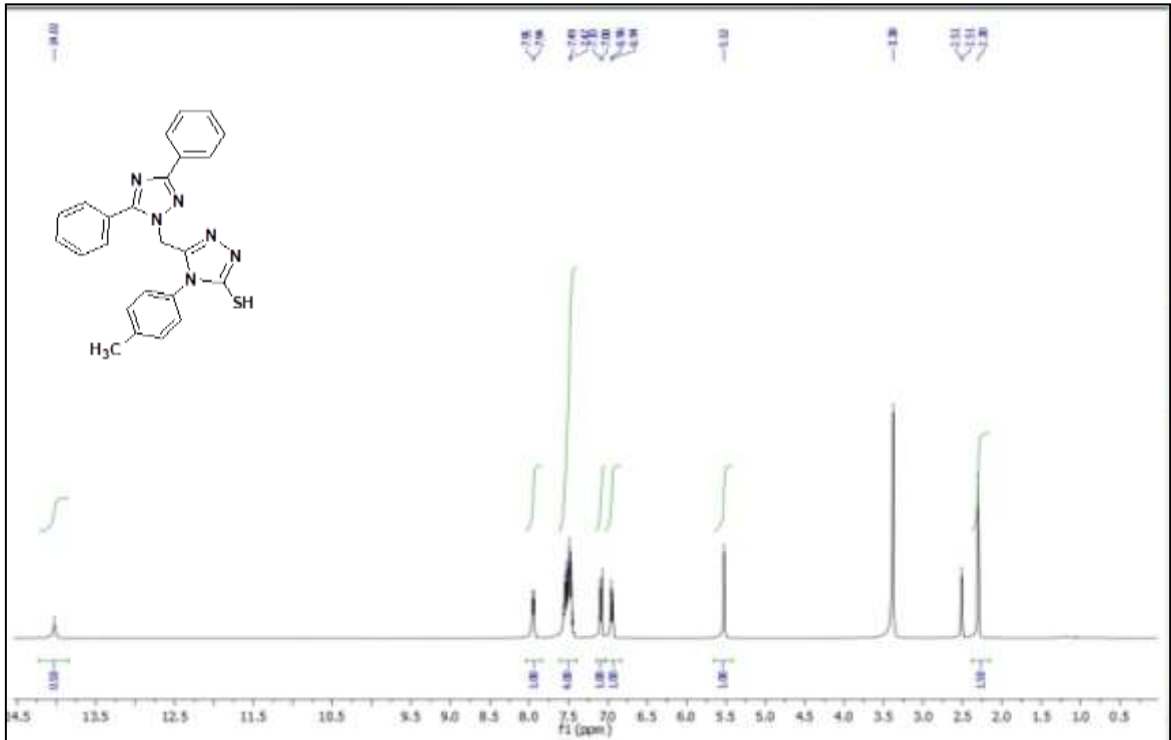


Ek Şekil 45. 167 bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  ve APT spektrumu

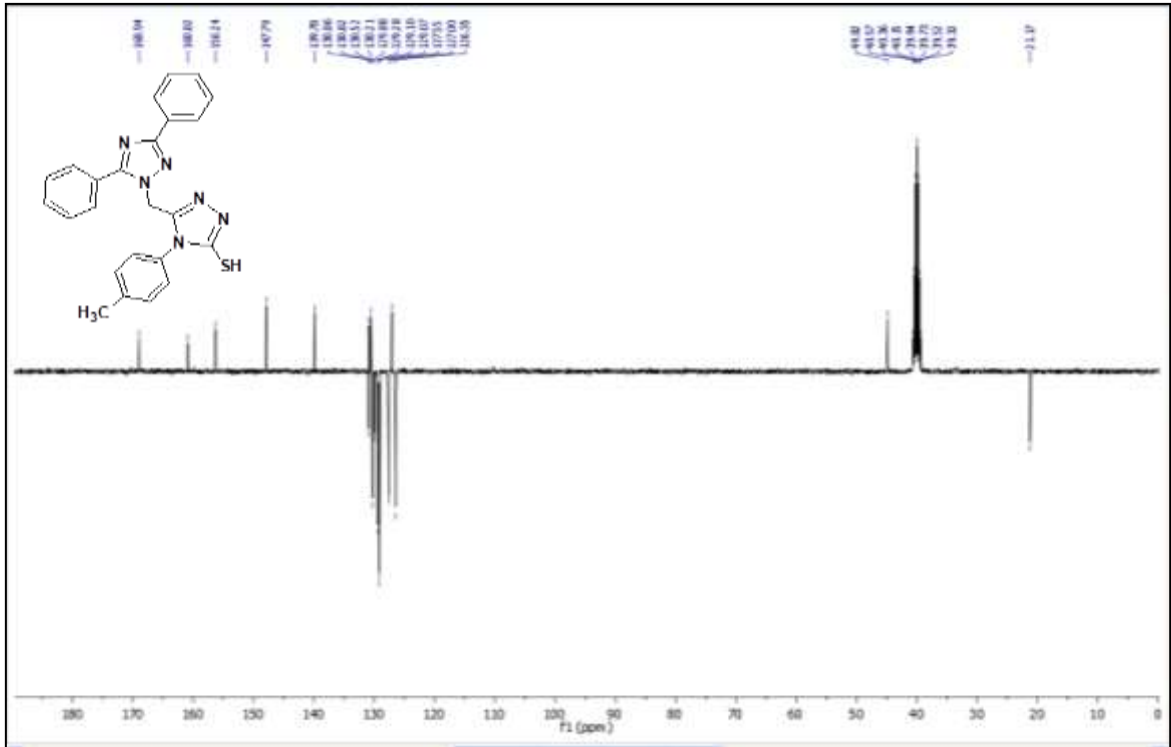




Ek Şekil 46. 168 bileşiğinin FT-IR spektrumu



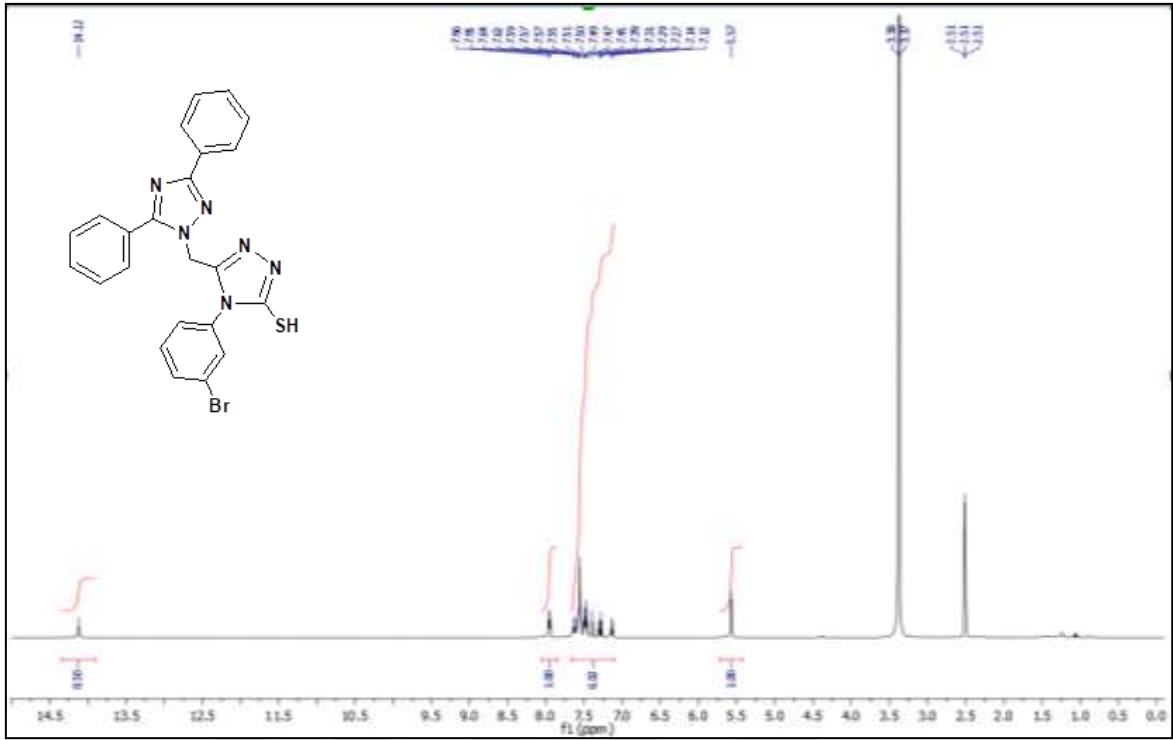
Ek Şekil 47. 168 bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



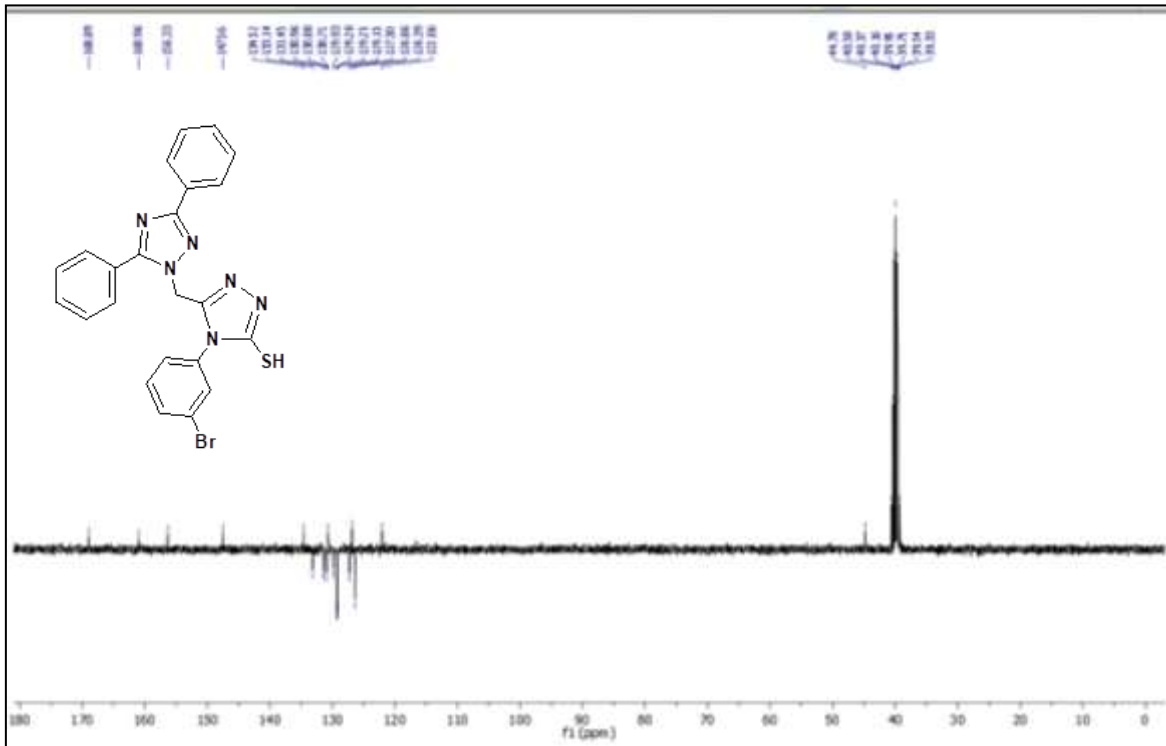
Ek Şekil 48. 168 bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  ve APT spektrumu

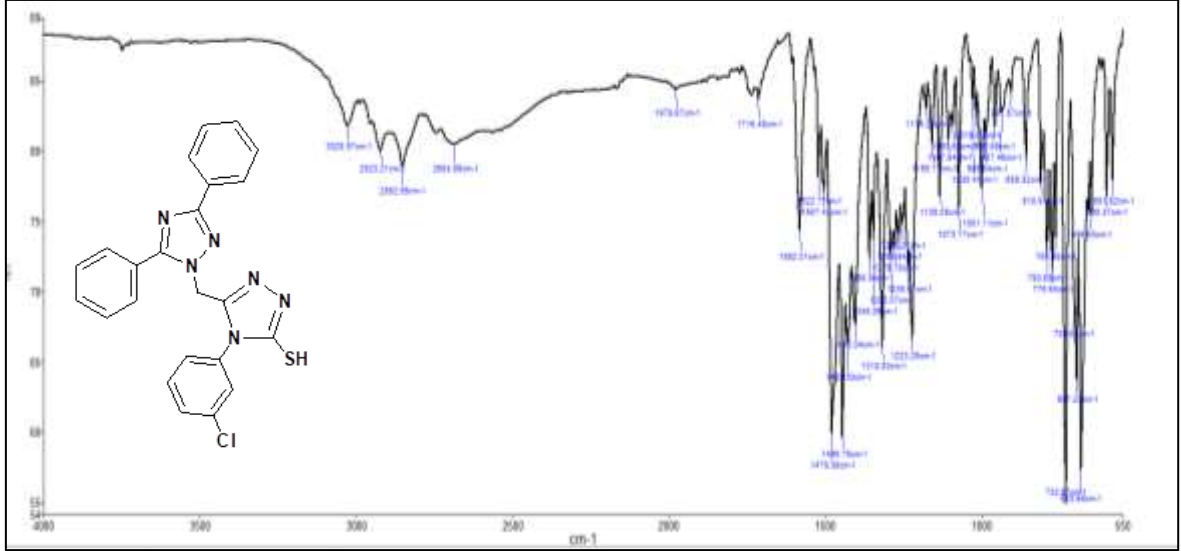


Ek Şekil 49. 169 bileşiğinin FT-IR spektrumu

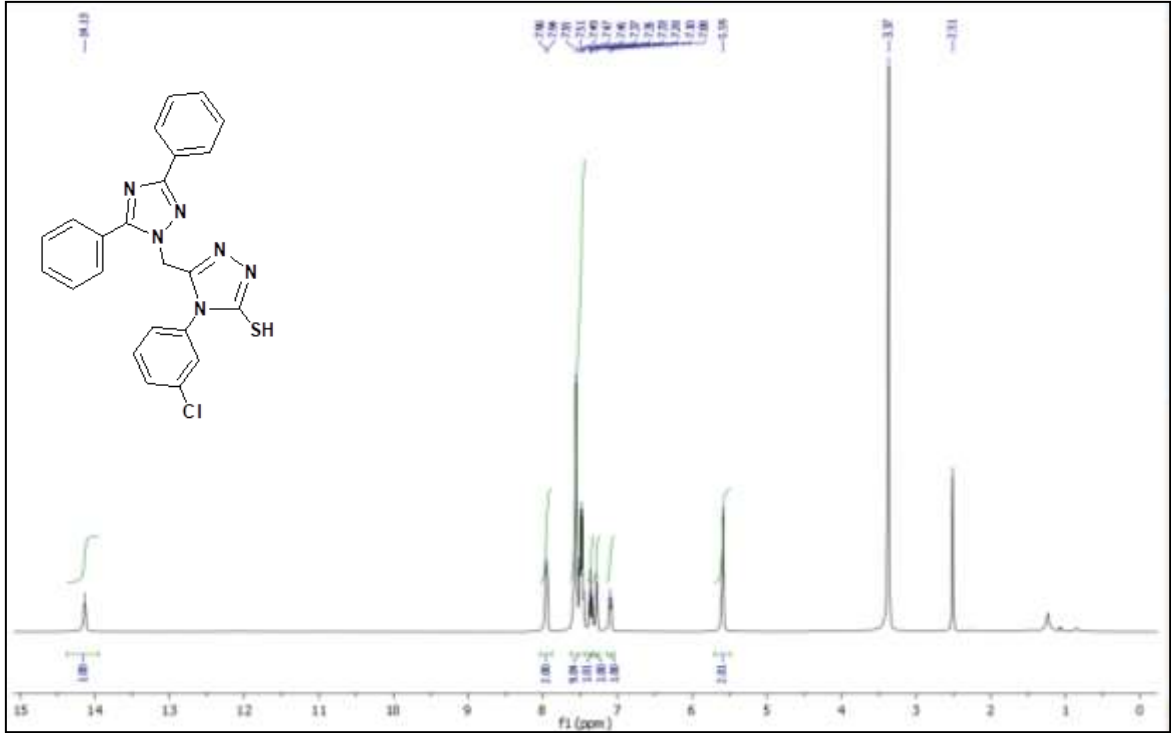


Ek Şekil 50. 169 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

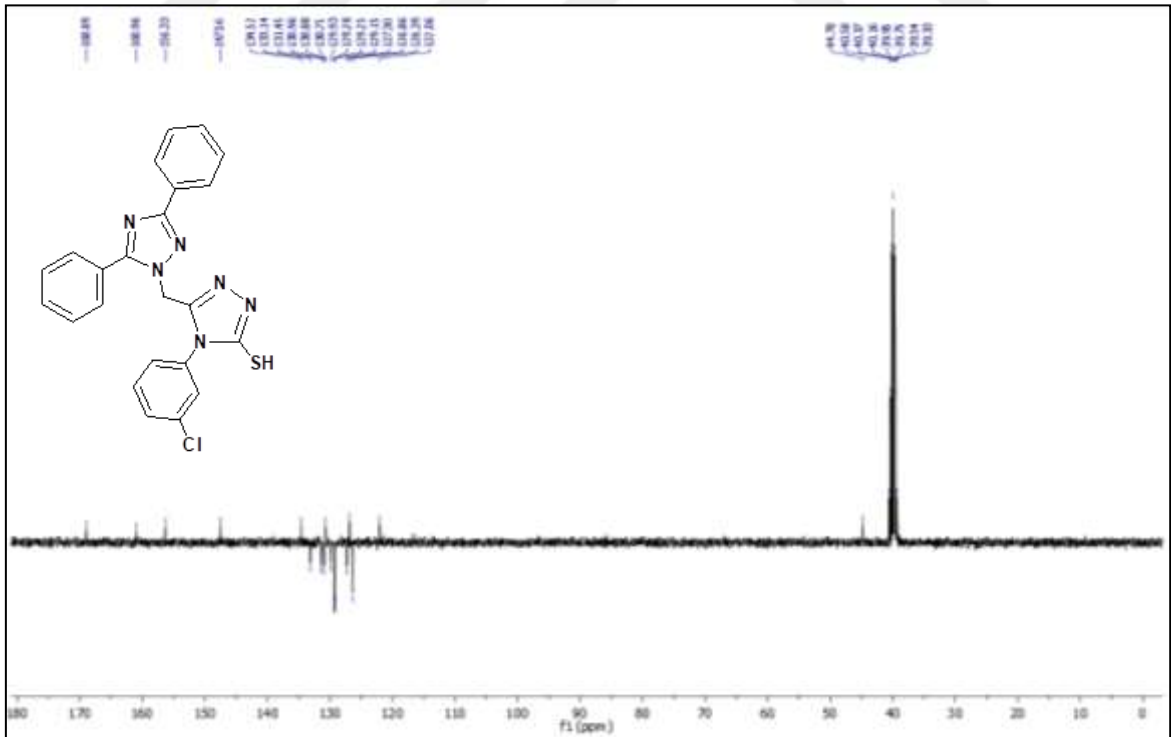


Ek Şekil 51. 169 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR ve APT spektrumu

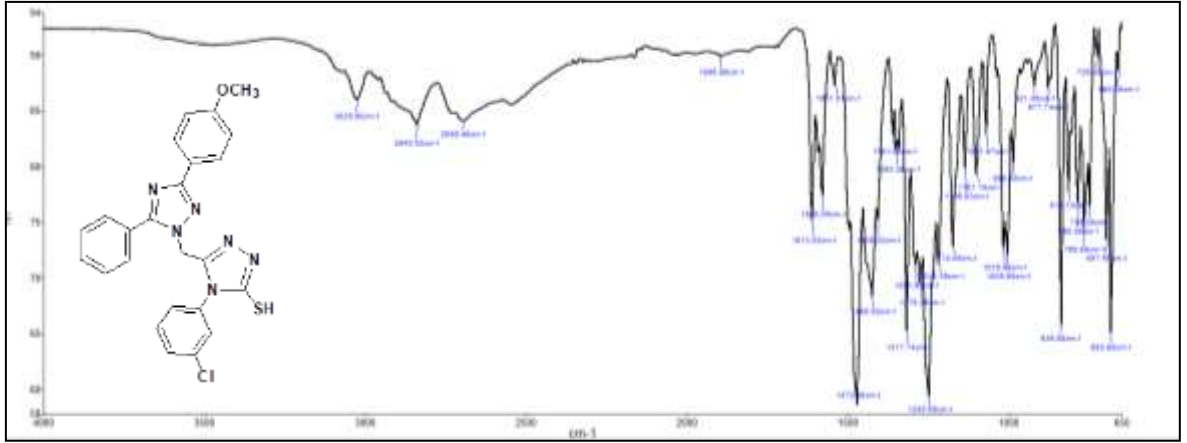
Ek Şekil 52. 170 bileşiğinin FT-IR spektrumu



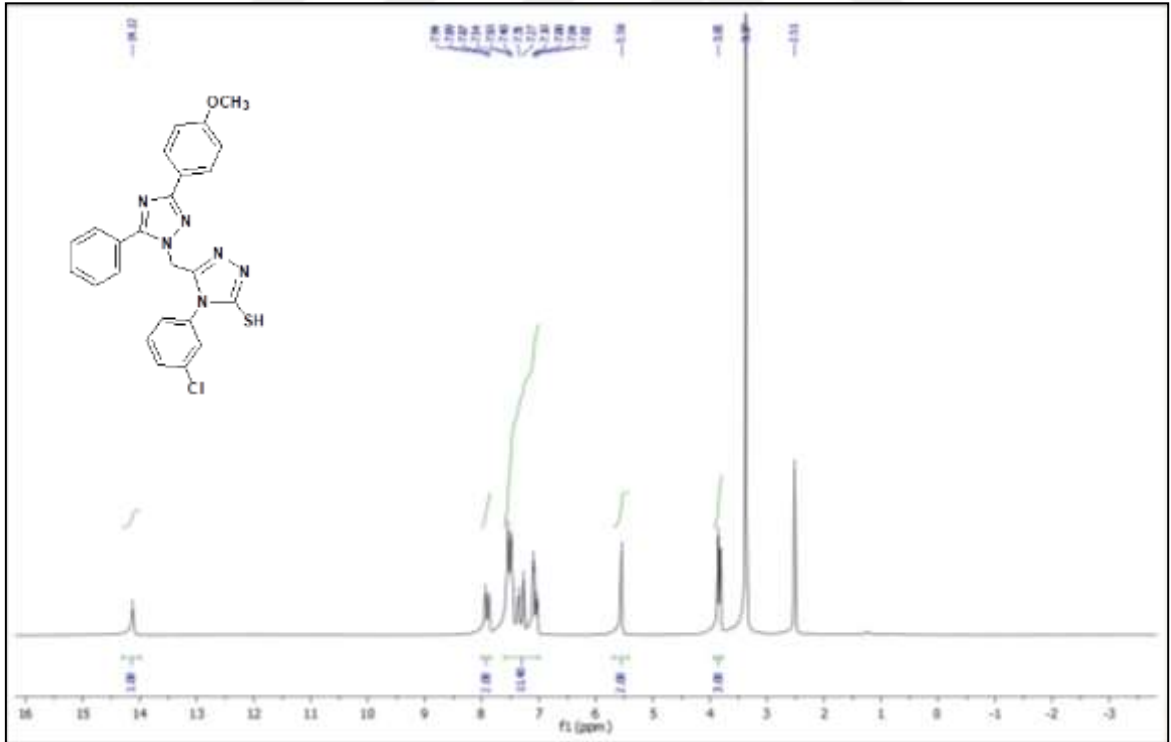
Ek Şekil 53. 170 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



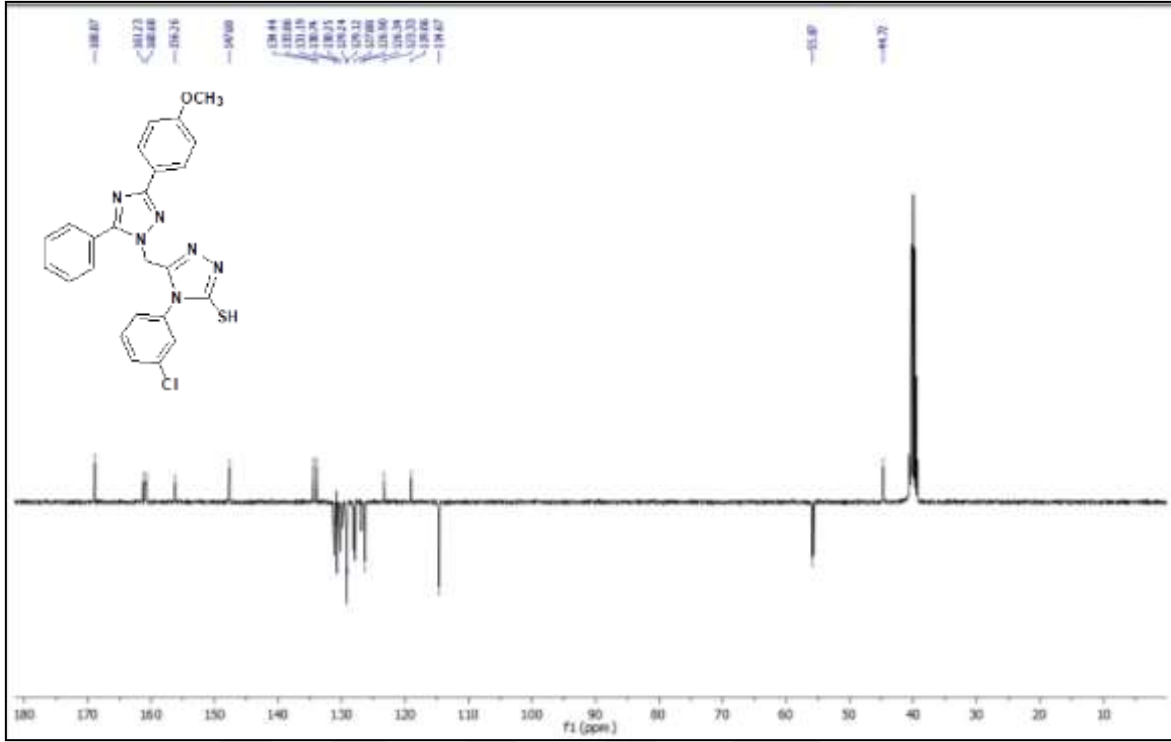
Ek Şekil 54. 170 bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  ve APT spektrumu



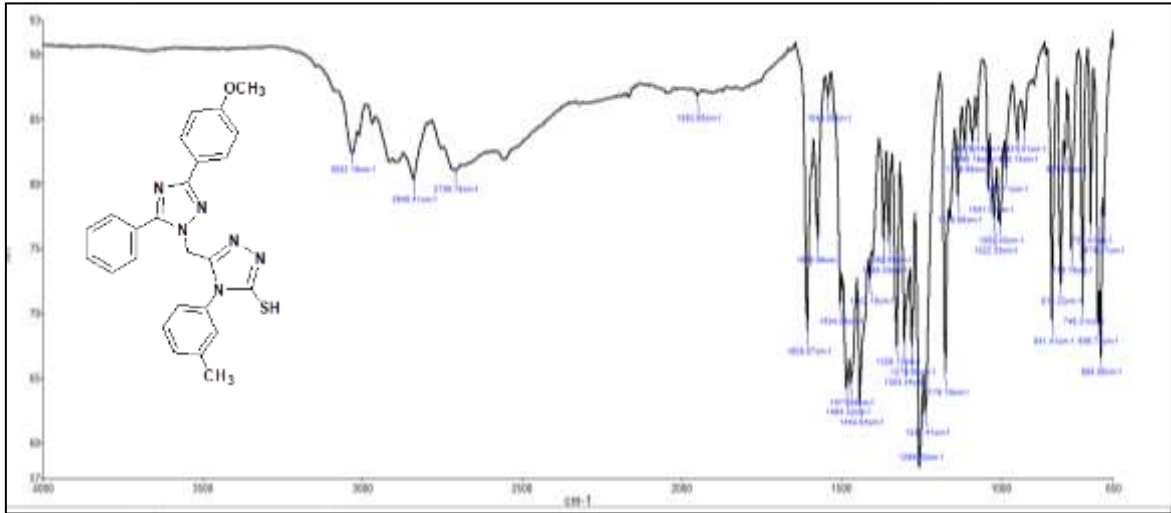
Ek Şekil 55. 171 bileşiğinin FT-IR spektrumu



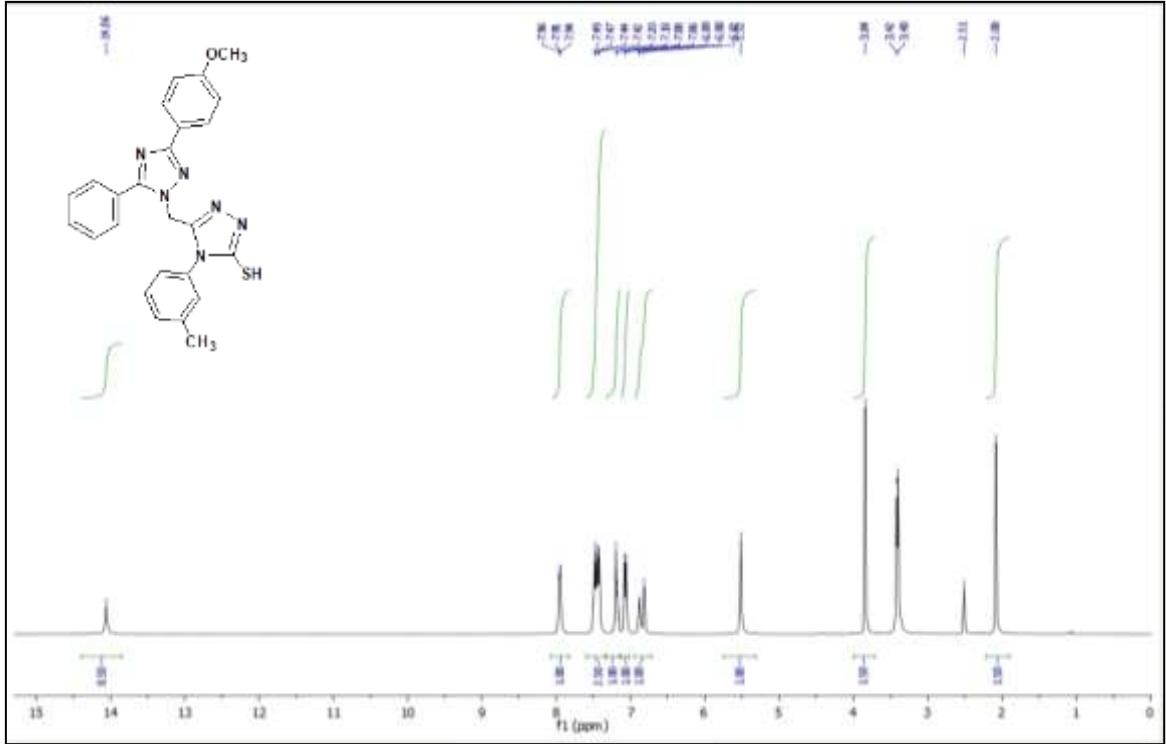
Ek Şekil 56. 171 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



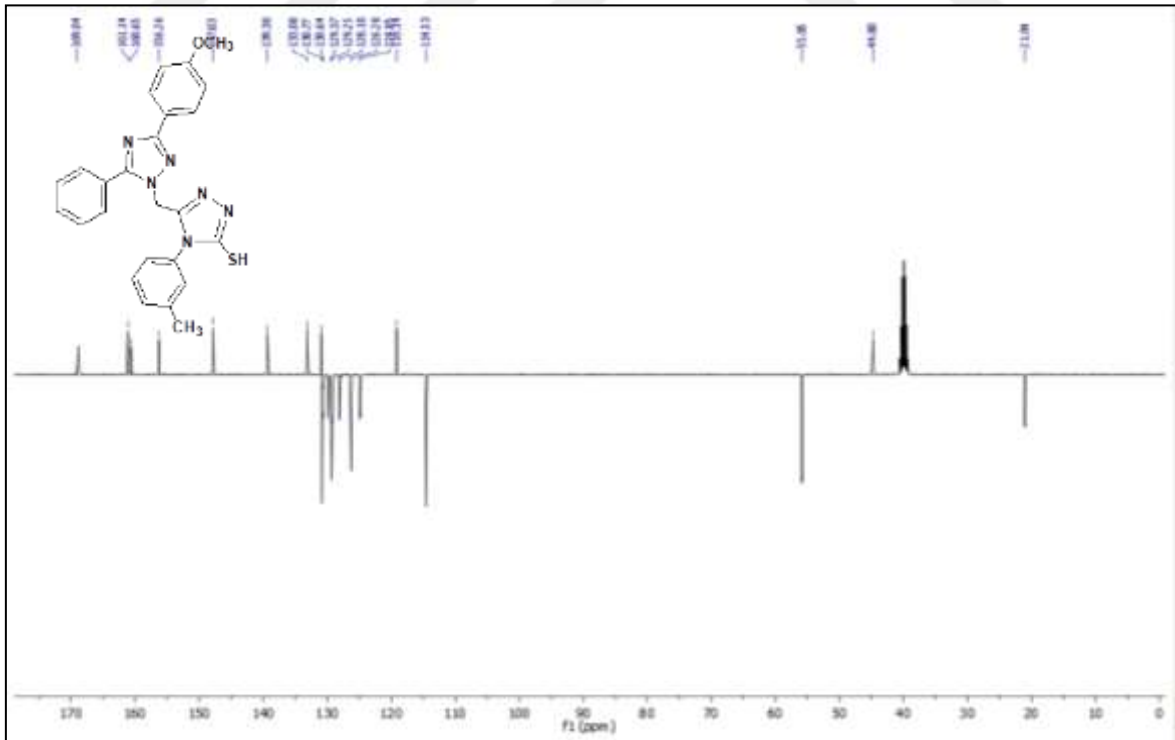
Ek Şekil 57. 171 bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  ve APT spektrumu



Ek Şekil 58. 172 bileşiğinin FT-IR spektrumu



Ek Şekil 59. 172 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

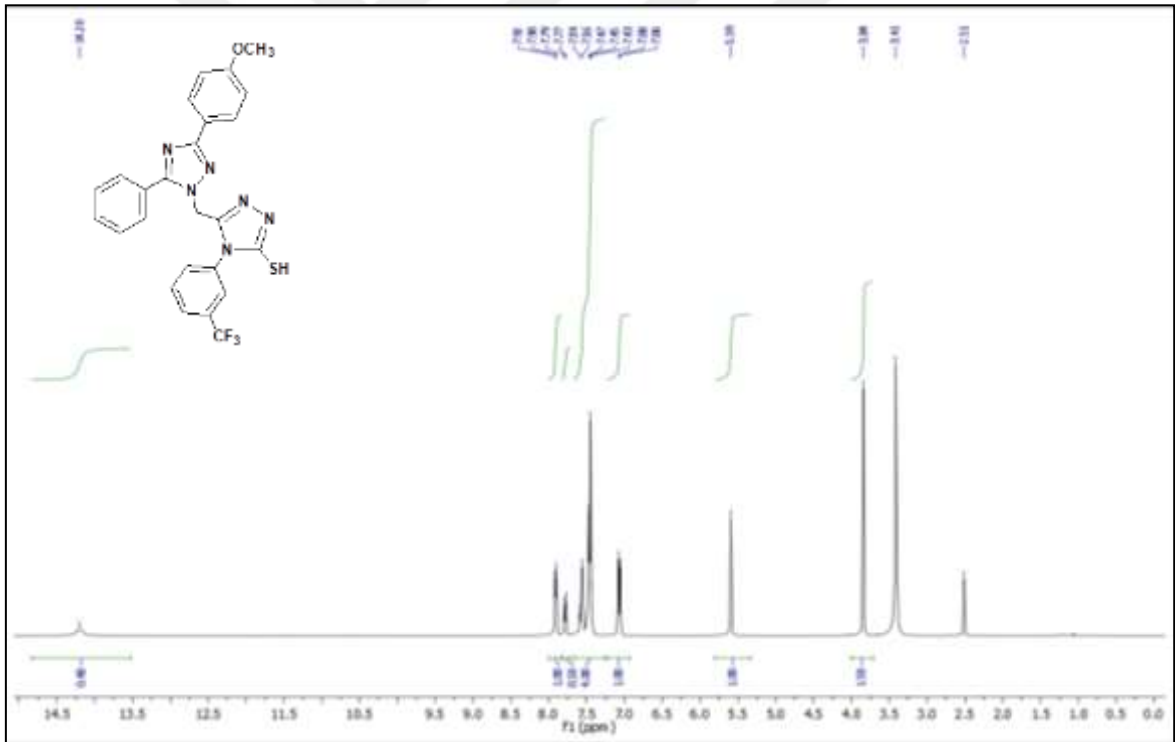


Ek Şekil 60. 172 bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  ve APT spektrumu

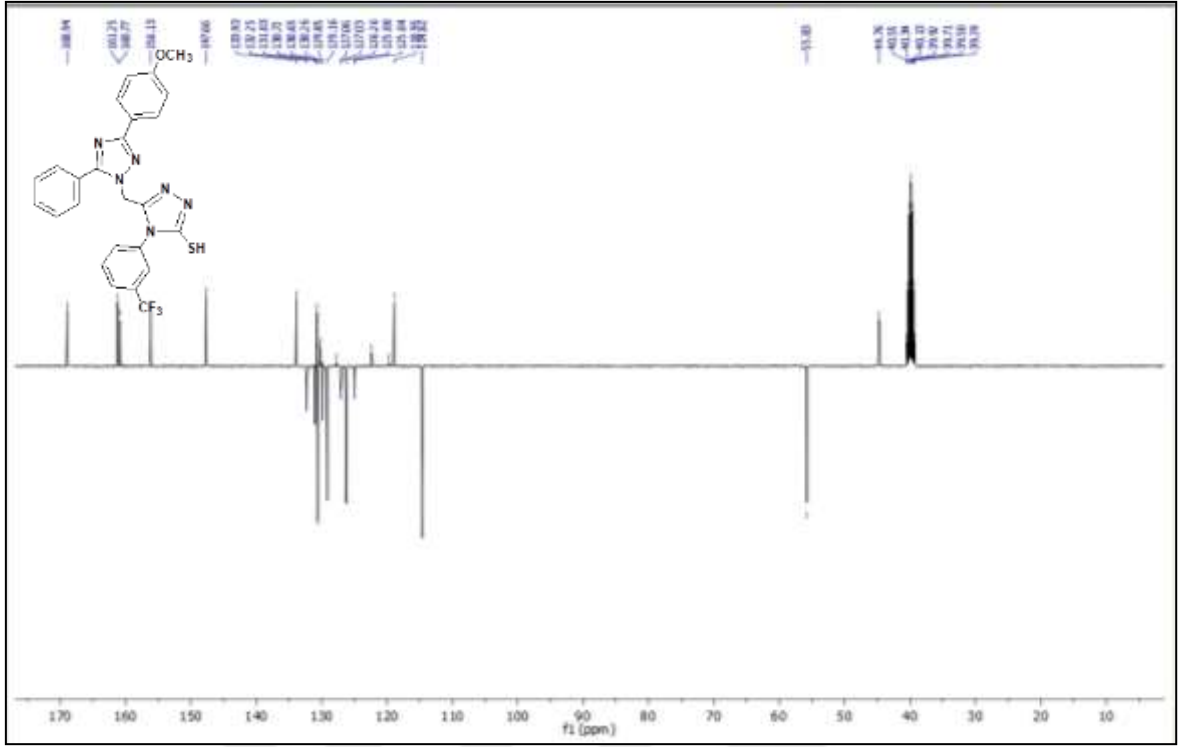




Ek Şekil 61. 173 bileşiğinin FT-IR spektrumu



Ek Şekil 62. 173 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



Ek Şekil 63. 173bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR ve APT spektrumu

## ÖZGEÇMİŞ

İlk, orta ve lise öğrenimini Trabzon'da tamamladı. 2009 yılında başladığı Karadeniz Teknik Üniversitesi Kimya bölümünü 2016 yılında tamamladı. Aynı yıl Karadeniz Teknik Üniversitesi Kimya Öğretmenliği bölümünde Pedagojik Formasyon Eğitimi aldı.

