

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**PATATESTE ZARARLI BİYOTİK FAKTÖRLER İLE MÜCADELEDE
YENİ JENERASYON PESTİSİTLERİN GELİŞTİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dilek ÜNLÜER BİRİNCİ

**TEMMUZ 2020
TRABZON**



KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

PATATESTE ZARARLI BİYOTİK FAKTÖRLER İLE MÜCADELEDE
YENİ JENERASYON PESTİSİTLERİN GELİŞTİRİLMESİ

Dilek ÜNLÜER BİRİNCİ

ORCID : 0000 - 0003 - 1939 - 2246

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

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 30 / 06 / 2020

Tezin Savunma Tarihi : 24 / 07 / 2020

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Kemal SANCAK
ORCID : 0000 - 0003 - 2064 - 9934

Trabzon 2020

ÖNSÖZ

Doktora tezi olarak sunduğum bu alışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiş olup 215Z423 kodlu TÜBİTAK 1001 Araştırma Projesi kapsamında maddi olarak desteklenmiştir. Çalışmaya finansal ve lojistik açıdan destek sağlayan bu kurumlara teşekkür ederim. Çalışma boyunca teorik ve pratik uygulamalarda desteklerini sunan, bilgi, birikim ve tavsiyelerini cömertçe paylaşan Saygıdeğer danışmanım Prof. Dr. Kemal SANCAK'a şükranlarımı sunarım.

Tez izleme komitemde yer alan Sayın Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŐ'a ve çalışmanın projeye dönüştürülmesi ve yürütülmesindeki her süreçte beni sürekli teşvik eden ve destekleyen Sayın Prof. Dr. Mustafa YAMAN'a şükranlarımı sunarım. İçinde bulunmaktan büyük bir mutluluk duyduğum ekip arkadaşlarım Prof. Dr. Yasemin ÜNVER, Dr. Esra DĞD, Dr. Arş. Gör. Fatih ÇELİK olmak üzere kimya bölümündeki bütün hocalarıma ve kimya bölümü laboratuvarında aynı havayı soluduğum Dr. Öğr. Üyesi Ayşe AKTAŞ KAMİLOğLU, Dr. İkbal SARIKAYA ve bütün arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Tez kapsamında yapılan moleküler modelleme çalışmalarının tamamını gerçekleştiren Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Emirik'e ve sentezlenen bileşiklerin insektisidal, antifungusidal ve antimikrobiyal aktivite analizlerini yapan Doç. Dr. Ömer ERTÜRK'e teşekkür ederim.

DeneySEL çalışmalarda ve tez yazım sürecinde hiçbir fedakrlıktan kaçınmayan çok değerli eşim Emrah BİRİNCİ'ye gösterdiği sabır ve özverisi için teşekkür ederim. Ayrıca, eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi olarak her zaman desteğini gördüğüm annem Aydanur ÜNLÜER, abim Cemal ÜNLÜER ve ailesine şükranlarımı sunarım.

Dilek ÜNLÜER BİRİNCİ
Trabzon 2020

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Doktora Tezi olarak sunduğum “Patateste Zararlı Biyotik Faktörler ile Mücadelede Yeni Jenerasyon Pestisitlerin Geliştirilmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Kemal SANCAK’ın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri/örnekleri kendim topladığımı, deneyleri/analizleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı/yaptırdığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 24/07/2020

Dilek ÜNLÜER BİRİNCİ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	III
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	.V
ÖZET	X
SUMMARY	XI
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
TABLolar DİZİNİ.....	XIII
KISALTMALAR DİZİNİ	XV
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş	1
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	29
2.1. Çözücüler ve Kimyasallar	29
2.2. Enstrümantasyon	29
2.3. Bileşiklerin Sentezleri.....	30
2.3.1. 5, 6, 10 ve 12 Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri.....	30
2.3.1.1. 4-(3-kloro-4-metoksifenil)-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on(5) Sentezi	30
2.3.1.2. 5-metil-4-(3,4,5-trimetoksifenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on(6) Sentezi	31
2.3.1.3. 5-(4-klorobenzil)-4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol- 3-on(10) Sentezi	32
2.3.1.4. 5-(4-metoksibenzil)-4-(4-metoksifeniletıl)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol- 3on(12) Sentezi.....	33
2.3.2. 13-21 Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri.....	33
2.3.2.1. Etil 2-(4-(4-metoksifeniletıl)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol- 1-il)asetat(13) Sentezi.....	33
2.3.2.2. Etil 2-(4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-3-metil5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4- triazol-1-il)asetat(14) Sentezi	34
2.3.2.3. Etil 2-(4-(3-kloro-4-metoksifenil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4- triazol-1-il)asetat(15) Sentezi	35
2.3.2.4. Etil 2-(3-metil-5-okso-4-(3,4,5-trmetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4- triazol-1-il)asetat(16) Sentezi	36

2.3.2.5.	Etil 2-(3-benzil-4-(3,4-dimetoksifeniletil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetat(17) Sentezi	37
2.3.2.6.	Etil 2-(4-(4-metoksifeniletil)-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetat(18) Sentezi	37
2.3.2.7.	Etil 2-(4-(3,4-dimetoksifeniletil)-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetat(19) Sentezi	38
2.3.2.8.	Etil 2-(3-(4-klorobenzil)-4-(3,4-dimetoksifeniletil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetat(20) Sentezi	39
2.3.2.9.	Etil 2-(3-(4-klorobenzil)-4-(4-metoksifeniletil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetat(21) Sentezi	40
2.3.3.	22-30 Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri	41
2.3.3.1.	2-(4-(4-metoksifeniletil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetik asit(22) Sentezi	41
2.3.3.2.	2-(4-(3,4-dimetoksifeniletil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetik asit(23) Sentezi	42
2.3.3.3.	2-(4-(3-kloro-4-metoksifenil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetik asit(24) Sentezi	43
2.3.3.4.	2-(3-metil-5-okso-4-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetik asit(25) Sentezi	44
2.3.3.5.	2-(3-benzil-4-(3,4-dimetoksifeniletil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetik asit(26) Sentezi	44
2.3.3.6.	2-(4-(4-metoksifeniletil)-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetik asit(27) Sentezi	45
2.3.3.7.	2-(4-(3,4-dimetoksifeniletil)-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetik asit(28) Sentezi	46
2.3.3.8.	2-(3-(4-klorobenzil)-4-(3,4-dimetoksifeniletil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetikasit asit(29) Sentezi	47
2.3.3.9.	2-(3-(4-klorobenzil)-4-(4-metoksifeniletil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetikasit asit(30) Sentezi	48
2.3.4.	Tert-butil 2-(tert-butil)hidrazin-1-karboksilat(31) Sentezi	48
2.3.5.	N-(tert-butil)-4-metoksibenzohidrazit(33a) ve N-(tert-butil)-4-florobenzohidrazit(33b) Sentezi	49
2.3.6.	35-38 Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri	50
2.3.6.1.	N-(tert-butil)-4-metoksi-N'-(2-(4-(4-metoksifeniletil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetil)benzohidrazit(35a)Sentezi.....	50
2.3.6.2.	N-(tert-butil)-4-floro-N'-(2-(4-(4-metoksifeniletil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetil)benzohidrazit(35b)Sentezi	51
2.3.6.3.	N'-(2-(3-benzil-4-(3,4-dimetoksifeniletil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetil)-N-(tert-bütül)-4-metoksibenzohidrazit(36a) Sentezi	52

2.3.6.4.	N-(tert-bütül)-4-metoksi-N'-(2-(4-(4metoksifeniletül)-5-okso-3-(tiyofen-2- ilmetül)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetil)benzohidrazit(37a) Sentezi	54
2.3.6.5.	N-(tert-butül)- N'-(2-(3-(4-klorofeniletül)-4-(3,4-dimetoksibenzil)-5-okso- 4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetil)-4-metoksibenzohidrazit(38a) Sentezi	55
2.3.6.6.	N'-(2-(3-benzil-4-(3,4-dimetoksifeniletül)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4- triazol-1-il)asetil)-N-(tert-bütül)-4-florobenzohidrazit(38b) Sentezi	56
2.3.7.	42-43(c-e) Tipi Bileşiklerin Genel Sentezi.....	58
2.3.7.1.	(E)-5-(4-bromobenzil)-4-((tiyofen-2-ilmetülen)amino)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> 1,2,4-triazol-3-on(42c) Sentezi.....	58
2.3.7.2.	(E)-5-(4-bromobenzil)-4-(((3-metiltiyofen-2-il)metülen)amino)-2,4- dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on(42d) Sentezi	59
2.3.7.3.	(E)-5-(4-bromobenzil)-4-(((5-bromotiyofen-2-il)metülen)amino)-2,4- dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on(42e) Sentezi.....	60
2.3.7.4.	(E)-4-(((5-bromotiyofen-2-il)metilene)amino)-5-(4-klorobenzil)-2,4- dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on(43e) Sentezi.....	60
2.3.8.	44- 45(c-e) Tipi Bileşiklerin Genel Sentezi.....	61
2.3.8.1.	(E)-5-(4-bromobenzil)-2-(prop-2-in-1-il)-4-((tiyofen-2-ilmetülen)amino)- 2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on(44c) Sentezi	61
2.3.8.2.	(E)-5-(4-bromobenzil)-4-(((3-metiltiyofen-2-il)metilene)amino)-2-(prop- 2-in-1-il)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on(44d) Sentezi	62
2.3.8.3.	(E)-5-(4-bromobenzil)-4-(((5-bromotiyofen-2-il)metülen)amino)-2-(prop- 2-in-1-il)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on(44e) Sentezi	63
2.3.8.4.	(E)-5-(4-klorobenzil)-2-(prop-2-in-1-il)-4-((tiyofen-2-ilmetilene)amino)- 2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on(45c) Sentezi	64
2.3.8.5.	(E)-5-(4-klorobenzil)-4-(((3-metiltiyofen-2-il)-metülen)amino)-2-(prop-2- in-1-il)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on(45d) Sentezi	65
2.3.8.6.	(E)-4-(((5-bromotiyofen-2-il)metilene)amino)-5-(4-klorobenzil)-2-(prop- 2-in-1-il)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on(45e) Sentezi	66
2.3.9.	46-49(c-e) Tipi Bileşiklerin Genel Sentezi.....	67
2.3.9.1.	(E)-5-(4-bromobenzil)-2-((1-(4-bromobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)- 4-((tiyofen-2-ilmetilene)amino)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on(46c) Sentezi	67
2.3.9.2.	(E)-5-(4-bromobenzil)-2-((1-(4-bromobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)- 4-(((3-metiltiyofen-2-il)metilene)amino)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3- on(46d) Sentezi.....	68
2.3.9.3.	(E)-5-(4-bromobenzil)-2-((1-(4-bromobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4- il)metil)4-(((5-bromotiyofen-2-il)metilene)amino)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4- triazol-3-on(46e) Sentezi	69

2.3.9.4.	(E)-5-(4-bromobenzil)-2-((1-(4-klorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-((tiyofen-2-ilmetilene)amino)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on(47c) Sentezi	70
2.3.9.5.	(E)-5-(4-bromobenzil)-2-((1-(4-klorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(((3-metiltiyofen-2-il)metilene)amino)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on(47d) Sentezi	71
2.3.9.6.	(E)-5-(4-bromobenzil)-4-(((5-bromotiyofen-2-il)metilene)amino)-2-((1-(4-klorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on(47e) Sentezi	72
2.3.9.7.	(E)-2-((1-(4-bromobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-5-(4-klorobenzil)-4-((tiyofen-2-ilmetilene)amino)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on(48c) Sentezi	73
2.3.9.8.	(E)-2-((1-(4-bromobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)5-(4-klorobenzil)-4-(((3-metiltiyofen-2-il)metilene)amino)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on(48d) Sentezi	74
2.3.9.9.	(E)-2-((1-(4-bromobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(((5-bromotiyofen-2-ilmetilene)amino)-5-(4-klorobenzil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on(48e) Sentezi	75
2.3.9.10.	(E)-5-(4-klorobenzil)-2-((1-(4-klorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-((tiyofen-2-ilmetilene)amino)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on(49c) Sentezi	76
2.3.9.11.	(E)-5-(4-klorobenzil)-2-((1-(4-klorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(((3-metiltiyofen-2-il)metilene)amino)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on(49d) Sentezi	77
2.3.9.12.	(E)-4-(((5-bromotiyofen-2-il)metilene)amino)-5-(4-klorobenzil)-2-((1-(4-klorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on(49e) Sentezi	78
2.4.	Biyolojik Testler ve Moleküler Kenetlenme Çalışmaları	79
2.4.1.	Sentezi Planlanan Hedef Bileşiklerin Moleküler Doking Çalışmaları	80
2.4.2.	İnsektisidal Aktivite Çalışmaları	81
2.4.2.1.	Zararlı Böceklerin Toplanması	81
2.4.2.2.	Makroskobik Olarak Böceklerin Davranışlarının Belirlenmesi	81
2.4.2.3.	35(a,b), 36a, 37a ve 38(a,b) Nolu Bileşiklerin Çözeltilerinin Hazırlanması	82
2.4.2.4.	35(a,b), 36a, 37a ve 38(a,b) Nolu Bileşiklerin İnsektisidal Aktivite Deneylerinin Yapılışı	82
2.4.2.5.	46-49(c-e) Tipi Bileşiklerin İnsektisidal Aktivite Deneylerinin Yapılışı	83
2.4.3.	Antimikrobiyal ve Antifungal Aktivite Çalışmaları	83
2.4.3.1.	3-30 Nolu Bileşiklerin Mikroorganizma Kültürlerinin Hazırlanması	83
2.4.3.2.	3-30 Nolu Mikroorganizma Kültürlerinin Minimal İnhibisyon Konsantrasyonlarının Hesaplanması	84
2.4.3.3.	46-49(c-e) Tipi Bileşikler İçin Kullanılan Bakteri Suşları	85

2.4.3.4.	46-49(c-e) Tipi Bileşikler İçin Antimikrobiyal Aktivite Metodu.....	85
3.	BULGULAR VE TARTIŞMA.....	87
3.1.	Sentezlenen Bileşiklerin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	87
3.2.	Moleküler Doking Verilerinin Değerlendirilmesi	131
3.3.	Biyokimyasal Bulgular ve Tartışma	138
3.3.1.	Sentezlenen Bileşikler İçin İnsektisidal Aktivite Sonuçları ve Değerlendirilmesi	138
3.3.1.1.	35a, 35b, 36a, 37a, 38a, 38b Nolu Bileşikler İçin İnsektisidal Aktivite Sonuçları ve Değerlendirilmesi	138
3.3.1.2.	46-49(c-e) Bileşiklerine Ait İnsektisidal Aktivite Sonuçları ve Değerlendirilmesi	140
3.3.2.	Sentezlenen Hedef Bileşikler İçin Antimikrobiyal, Antifungal Aktivite Sonuçları ve Sonuçların Değerlendirilmesi.....	142
3.3.2.1.	3-30 Nolu Bileşikler İçin Antibakteriyal, Antifungal Aktivite Sonuçları ve Değerlendirilmesi	142
3.3.2.2.	46-49(c-e) Bileşiklerine Ait Antimikrobiyal, Antifungal Aktivite Sonuçları ve Tartışılması	145
4.	SONUÇLAR.....	148
5.	ÖNERİLER	155
6.	KAYNAKLAR	156
7.	EKLER	166
	ÖZGEÇMİŞ	

Doktora Tezi

ÖZET

PATATESTE ZARARLI BİYOTİK FAKTÖRLER İLE MÜCADELEDE YENİ JENERASYON
PESTİSİTLERİN GELİŞTİRİLMESİ

Dilek ÜNLÜER BİRİNCİ

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Kemal SANCAK
2020, 165 Sayfa, 97 Ek Sayfa

İlk basamakta, N-1 pozisyonunda asidik proton içeren *N*-köprülü (aril/alkil)-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (3-12) türevlerinin etil bromo asetat ile reaksiyonundan elde edilen ester fonksiyonel grubu taşıyan (13-21) nolu bileşikler, bazik ortamda (22-30) nolu karboksilli asit türevi bileşiklere dönüştürülmüştür. Ardından açıl klorür (34) türevi bileşikler, 1,2,4-triazol halkası taşıyan karboksilli asit (22-30) türevlerinin okzalil klorür ile reaksiyonundan elde edilmiştir. Sonuç olarak; çok iyi antifungal ve antibakterial etki gösterdiği bilinen 1,2,4-triazol halkası içeren, yeni tür insektisitler olan diaçilhidrazin grubuna sahip final bileşikler (35a,b; 36a; 37a; 38a,b), uygun literatüre göre açıl klorür (34) türevi bileşiklerle tert-butil-4-florobenzoil hidrazin (a) ve tert-butil-4-metoksibenzoil hidrazin (b) ile ayrı ayrı reaksiyonuyla sentezlenmişlerdir. Diğer basamakta, 1,2,4-triazol-amino (40,41) bileşikler sırasıyla 5-bromo-, 3-metil- ve tiyofen karboksialdehit ile reaksiyonundan elde edilen N-1 pozisyonunda asidik proton içeren 1,2,4-triazol içerikli schiff bazı (42(c-e), 43(c-e)) türevi bileşiklerinin propargil bromür ile reaksiyonundan 1,2,4-triazol-asetilen (44(c-e), 45(c-e)) türevi bileşikler sentezlenmiştir. Modifiye insektistler olarak adlandırılan 1,2,3-triazol türevi 46-49(c-e) hedef bileşikler, ayrı ayrı 4-klorobenzil ve 4-bromobenzil azid ile Cu(I) katalizörlüğünde Klık reaksiyonuyla sentezlenmiştir. Bu tezde hibrid ilaçlar olarak düşünülerek sentezlenen tüm hedef bileşikler için doking denemeleri ve *Leptinotarsa decemlineata* ve *Curculio elephas* vs karşı biyoassay çalışmaları yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: 1,2,3-Triazol, Diaçilhidrazin, İnsektisidal aktivite, Antimikrobiyal, Enzim inhibisyonu.

PhD Thesis

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A NOVEL GENERATION PESTICIDES TO FIGHT
AGAINST DEVASTATING BIOTIC FACTORS POTATOES

Dilek ÜNLÜER BİRİNCİ

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Graduate Program
Supervisor: Prof. Dr. Kemal SANCAK
2020, 165 Pages, 97 Appendix Pages

In first experimental step, (aryl/alkyl)-1,2,4-triazole-5(4*H*)-one (3-12) derivatives bearing N-bridged cyclic system including acidic proton at N1 position were converted from ester functional compounds (13-21) with ethyl bromo acetate to carboxylic acid derivatives (22-30) with the base action. In addition, acylchloride derivatives (34) were synthesized from carboxylic acid derivatives containing 1,2,4-triazol with oxaylchloride. As a result, final compounds (35a,b; 36a; 37a; 38a,b), which is new types of insecticidant, namely diacylhydrazines bearing 1,2,4-triazoles well-known the best of antifungal, antibacterial keys, was obtained from the reaction of tert-butyl-4-fluorobenzoyl hydrazine (a) and tert-butyl-4-methoxybenzoyl hydrazine (b) synthesized according to literature with acylchloride derivatives (34). The other part of step, 5-bromo-, 3-methyl- and thiophene carboxaldehyde derivatives, was reacted with 1,2,4-triazol-amino compounds(40,41), respectively, and then novel compounds containing 1,2,4-triazol-acetylene derivatives (44(c-e), 45(c-e)) were synthesized, by reacting propargyl bromide, starting from the new Schiff bases (42(c-e), 43(c-e)) bearing acidic proton at N-1 position. As target molecules 46-49(c-e) containing 1,2,3-triazol derivatives were synthesized with 4-chlorobenzyl azide and 4-bromo benzyl azide via copper(I)-catalyzed click chemistry. In this thesis, synthesised all target/final compounds which could be considered hybrid drug were studied docking and bioassay studies against *Leptinotarsa decemlineata* and *Curculio elephas* etc.

Key Words: 1,2,3-Triazole, Diacylhydrazine, Insecticidal activity, Antimicrobial, Enzyme inhibition.

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. 49d bileşiğinin moleküler yapısı ve atom numaralandırılmasının gösterimi ...	130
Şekil 2. 49d'nin Kristal yapısı ve C-H... π etkileşimleri	130
Şekil 3. 49d'nin Kristal örgü yapısı ve π ... π etkileşimleri	131
Şekil 4. 36a ve 37b moleküllerinin aktif bölgedeki etkileşimleri ve konformasyonları.....	133
Şekil 5. 35b bileşiğinin ligand-protein etkileşim çevresi.....	134
Şekil 6. 35b bileşiğinin protein içindeki yerleşimi	134
Şekil 7. 38b moleküllerinin aktif bölgedeki etkileşimleri ve konformasyonları	135
Şekil 8. 38b molekülünün eksidon reseptör kompleksinin USP alt birimi ile etkileşimi	136
Şekil 9. Moleküllerin aktif bölgedeki etkileşimleri ve konformasyonları.....	137
Şekil 10. (37a) bileşiğinin patates böceği üzerindeki deney ve kontrol grubu beslenme görüntüsü	139
Şekil 11. <i>L. decemlineata</i> larvalarının ölülerinde görülen morfolojik değişiklikler.....	140
Şekil 12. Difüzyon disk plakları	143
Şekil 13. Diaçilhidrazin türevi bileşiklerin tahmini biyoaktif bölgeleri	148
Şekil 14. 35a, 35b, 36a, 37a, 38a ve 38b bileşiklerinin bioassay deney grafiği	149
Şekil 15. 1,2,3-triazol türevi bileşiklerin tahmini biyoaktif bölgeleri	150
Şekil 16. 46-49(c-e) bileşiklerinin biyoassay çalışması	151
Şekil 17. <i>C. elephas</i> biyoassay çalışması.....	152
Şekil 18. <i>D. micans</i> biyoassay çalışması	153
Şekil 19. <i>P. Interpunctella</i> biyoassay çalışması	153

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. 5, 6, 10 ve 12 nolu bileşiklere ait FT-IR spektrum verileri (ν , cm^{-1}).....	88
Tablo 2. 5, 6, 10 ve 12 nolu bileşiklere ait $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri	89
Tablo 3. 5, 6, 10 ve 12 nolu bileşiklere ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrum verileri	91
Tablo 4. 13-21 nolu bileşiklere ait FT-IR spektrum verileri (ν , cm^{-1})	92
Tablo 5. 13-16 nolu bileşiklere ait $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri	93
Tablo 6. 17-21 nolu bileşiklere ait $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri	94
Tablo 7. 13-16 nolu bileşiklere ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrum verileri.....	96
Tablo 8. 17-21 nolu bileşiklere ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrum verileri.....	97
Tablo 9. 13, 14, 15 ve 17 nolu bileşiklere ait LC-MS/MS spektrum verileri	99
Tablo 10. 20-30 nolu bileşiklere ait FT-IR spektrum verileri (ν , cm^{-1})	99
Tablo 11. 22-25 nolu bileşiklere ait $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri	100
Tablo 12. 26-30 nolu bileşiklere ait $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri	101
Tablo 13. 22-30 nolu bileşiklere ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrum verileri.....	103
Tablo 14. 22 ve 23 nolu bileşiklere ait LC-MS/MS spektrum verileri	104
Tablo 15. 35a, 35b, 36a, 37a, 38a ve 38b nolu bileşiklere ait FT-IR spektrum verileri (ν , cm^{-1}).....	105
Tablo 16. 35a, 35b, 36a, 37a, 38a ve 38b nolu bileşiklere ait $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri.....	106
Tablo 17. 35a, 36a, 37a ve 38a nolu bileşiklere ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrum verileri	109
Tablo 18. 35b ve 38b nolu bileşiklere ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrum verileri	110
Tablo 19. 36a ve 38a nolu bileşiklere ait LC-MS/MS spektrum verileri	112
Tablo 20. 42c, 42d, 42e ve 43e nolu bileşiklere ait FT-IR spektrum verileri (ν , cm^{-1})...	112
Tablo 21. 42c, 42d, 42e ve 43e nolu bileşiklere ait $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri	113
Tablo 22. 42c, 42d, 42e ve 43e nolu bileşiklere ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrum verileri	115
Tablo 23. 42c, 42d, 42e ve 43e nolu bileşiklere ait LC-MS/MS spektrum verileri.....	116
Tablo 24. 44-45(c-e) nolu bileşiklere ait FT-IR spektrum verileri (ν , cm^{-1}).....	117
Tablo 25. 44-45(c-e) nolu bileşiklere ait $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri	118
Tablo 26. 42c, 42d, 42e ve 43e nolu bileşiklere ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrum verileri	119
Tablo 27. 44-45(c-e) nolu bileşiklere ait LC-MS/MS spektrum verileri	120

Tablo 28. 46-47(c-e) nolu bileşiklere ait FT-IR spektrum verileri (ν^{-1} , cm^{-1}).....	121
Tablo 29. 46-47(c-e) nolu bileşiklere ait ^1H -NMR spektrum verileri	122
Tablo 30. 46-47(c-e) nolu bileşiklere ait ^{13}C -NMR(APT) spektrum verileri	124
Tablo 31. 46-47(c-e) nolu bileşiklere ait LC-MS/MS spektrum verileri	125
Tablo 32. 48-49(c-e) nolu bileşiklere ait FT-IR spektrum verileri (ν^{-1} , cm^{-1}).....	126
Tablo 33. 48-49(c-e) nolu bileşiklere ait ^1H -NMR spektrum verileri	127
Tablo 34. 48-49(c-e) nolu bileşiklere ait ^{13}C -NMR spektrum verileri	128
Tablo 35. 48-49(c-e) nolu bileşiklere ait LC-MS/MS spektrum verileri	129
Tablo 36. 49d nolu bileşik için bağ uzunlukları ve bağ açıları (\AA , $^\circ$).....	130
Tablo 37. 49d bileşiği için hidrojen bağları ve C-H $\cdots\pi$ etkileşimleri(\AA , $^\circ$).....	130
Tablo 38. 35a, 35b, 36a, 37a, 37b, 38a, 38b ve 39a nolu bileşiklerinin XP Glidedocking bağlanma enerjileri	132
Tablo 39. Sentezi planlanan 46-49(c-e) bileşiklerinin kenetlenme skorları ve katkıları.....	136
Tablo 40. Besiyeri kontrolü sırasında ortaya çıkan ölümler	139
Tablo 41. 46-49(c-e) bileşikleri için yapılan insektisit uygulama sonuçları.....	141
Tablo 42. Difüzyon disk plakları yöntemi ile yapılan aktivite sonuçları.....	144
Tablo 43. 46-49(c-e) Bileşiklerinin antimikrobiyal ve antifungal aktivite sonuçları ($\mu\text{g}/\mu\text{L}$).....	146

KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ

20H	: 20-Hidroksiiekdison.
°C	: Santigrat derece.
¹³ C-NMR	: Karbon.13 Nükleer Magnetik Rezonans
APT	: Bağlı Proton Testi.
DMSO-d ₆	: Dötero.Dimetil Sülfoksit
FT-IR	: Fourier.Dönüşümlü İnfrared Spektrometresi
¹ H-NMR	: Proton Nükleer Magnetik Rezonans
Hz	: Hertz.
LC-MS/MS	: Sıvı Kromatografisi/Kütle Spektrometresi
[M] ⁺	: Moleküler İyon
m	: Multiplet.
m/z	: Kütle/yük oranı
mg	: Miligram
MHz	: Megahertz
MİK	: Minimal İnhibitör Konsantrasyonu
mL	: Mililitre
mM	: Milimolar
mmol	: Milimol
nm	: Nanometre
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
ppm	: Milyonda bir kısım
q	: Quartet
s	: Singlet
t	: Triplet
Ar	: Aromatik Halka
Ph	: Fenil Grubu
µg	: Mikrogram.
µL	: Mikrolitre.
v	: Dalga Sayısı (cm ⁻¹)
δ	: Kimyasal Kayma
CaCl ₂	: Kalsiyum Klorür

cm	: Santimetre
D ₂ O	: Döteryum oksit
DMF	: <i>N,N</i> -Dimetil Formamid
HDC	: Hüisgen 1,3-dipolar siklokatılma
CuSO ₄ ·5.H ₂ O	: Bakırsülfatpentahidrat
K ₂ CO ₃	: Potasyum Karbonat



1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Günümüzde çevre bilincinin gelişmesine paralel olarak, tarım ve ormancılık alanlarında zirai mücadelenin çevre uyumlu bir biçimde sürdürülme çabalarına rağmen ekonomik olarak sınırlı alanlarda başarı elde edilmiştir. Zararlı böceklerin, yaşam alanlarına (çevre: orman, toprak ve depolama alanları vb.) uyum sağlama kabiliyetlerinin çok yüksek olması, aşırı üremeleri halinde yapısal özelliklerinin sağladığı avantaj sayesinde boyutlarıyla kıyaslanamayacak büyüklükte zararlara sebep olmaları zirai mücadeleyi olumsuz etkilemektedir. Ayrıca, bitki florasına verdikleri zararlar, gerek doğal yollarla gerekse insan yardımıyla önlenmesine veya azaltılmasına yönelik mücadele yöntemleri geliştirilmektedir. Bu nedenle ülkemizde ve tüm dünyada üretim ve depolama aşamalarında birçok zararlı etmeden biri olan zararlılara (böceklere/organizmalara) karşı mücadele çeşitlerinden biri olan toksik etkisi düşük kimyasal ilaç kullanımı yoğun olarak talep görmektedir. Fakat uzun vadede kimyasal mücadelede ortaya çıkan temel sorun, tarımsal açıdan kullanılan insektisitlerin ve bu insektisitlere karşı direnç geliştirebilen zararlı böceklerin oldukça fazla çeşitliliğe sahip olmasıdır. Ayrıca bu durum konuyla ilgili yapılan birçok zirai ve biyolojik çalışmanın zorluğu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmamıza konu olan, günümüzde halen zirai mücadele kapsamında yer alan, tarım ve orman zararlılarından; Dev kabuk böceği *Dendroctonus micans* (*Kugelann*) (*Coleoptera: Curculionidae, Scolytinae*), geniş bir yayılım alanına sahip olup özellikle sarıçam ve ladin ormanlarında ağaçların kabuk bölgelerinde önemli tahribatlar yapmaktadır. Özellikle Türkiye’de Doğu Karadeniz bölgesinde bilinen önemli bir zararlıdır ve mücadelesi için büyük çaba ve ekonomik kaynak sarfedilmektedir. Bir diğer tarımsal zararlı olan *Plodia interpunctella* (*Hübner*) (*Lepidoptera: Pyralidae*) depolanmış gıda ürünlerinin önemli zararlılarından biridir. Konukçu bulma ve tanıma yeteneğinin yanısıra değişik besinlerle beslenme özelliğinin yüksek olması, zararlıyı daha çok önemli hale getirmektedir. Bu zararlı, özellikle Doğu Karadeniz bölgesinde depolanmış fındık ürününde ürün kalitesini düşürerek önemli ekonomik kayıplar oluşturmaktadır. Ayrıca Batı Karadeniz bölgesinin önemli ekonomik ürünlerinden sayılan kestane üzerinde etkili olan kestane zararlısı Kestane hortumlu böceğinin *Curculio elephas* (*Coleoptera:*

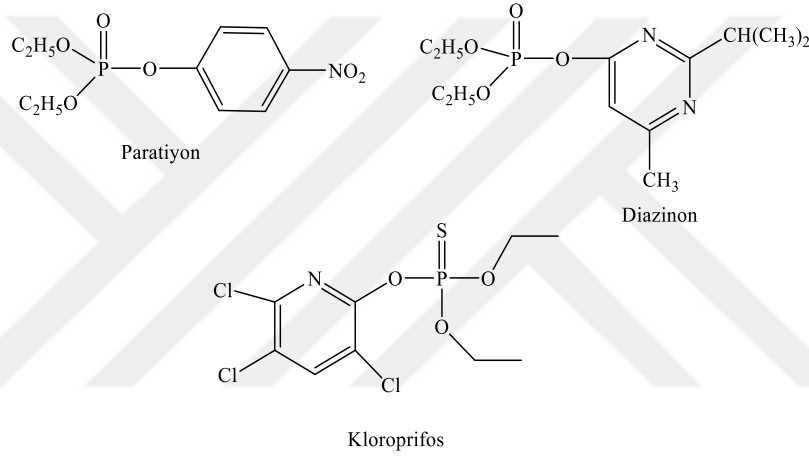
Curculionidae) nematod enfeksiyonuna direnç gösterdikleri ve ürün gelişimini olumsuz etkileyerek kullanılmaz hale getirdiği bilinmektedir [1-3].

Patates böceği (*Leptinotarsa Decemlineata*), ülkemizde tarımsal üretimde kayıplara neden olan en zararlı böcek olarak bilinmekteyken, dünyada da en yüksek insektisidal direnç geliştirebilen 10 böcek türünden biri olarak kabul görmektedir. Bu böcek yaşamsal fonksiyonları açısından gösterdiği uyum nedeniyle uygulanan böcek kontrollerini oldukça karmaşık ve zorlaştırıcı hale getirmektedir. Bu özelliğiyle patates böceği üzerine milyonlar tutan bütçelere sahip kimyasal ve biyolojik araştırmalar yapılması sebebiyle pestisit endüstrisinde önemli rol oynamaktadır. Yapılan bu araştırmalar, diğer tür böcekler gibi patates böceğinin de bir süre sonra hem kullanılan insektisite hem de insektisit yıkımı sonucunda geride kalan toksik ara ürünlere karşı direnç oluşturduğunu göstermiştir [4-6].

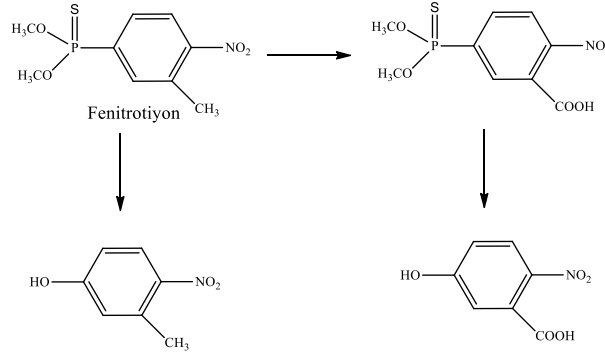
Böceklerde başkalaşım ve deri değişimi proseslerini sayısız hormonun kontrol ettiği bilinmektedir. Bu hormonların en önemlilerinden biri 20-Hidroksiekdison (20E)'dur. Bu hormon, böceklerin normal gelişimlerini destekleyerek onlara zorlayıcı çevre şartlarına karşı etkili bir şekilde direnç kazandırırken aynı zamanda hayati fonksiyonları arasındaki en önemli proseslerden olan deri değişimi ve başkalaşımından sorumludur [7,8]. Potansiyel insektisitler olarak halen kullanılan pek çok insektisidal kimyasal maddeler, konu edilen büyüme-gelişme hormonunun (20E) aktivasyonunu düşürerek böcek ölümlerine sebep olmaktadır [9-11]. Bununla birlikte, patates böceğinin ve diğer tarım-orman zararlılarının gösterdiği direnç zararlı popülasyonunu azaltacak farklı tür kimyasal gruplar içeren değişik türde insektisitlerin üretimine kaynak oluşturmuştur. Tarım-orman sektöründe zararlılara karşı kullanılan kimyasal ilaçlara örnek olarak karbamatlar, organofosfatlar, organoklorürler, inorganikler, izoflavonlar, neonikotinoidler ve makrosikliklaktanlar verilebilir [12]. Patates üretiminde önemli ekonomik kayıplara neden olan hem böcek, hem de bakteriyel ve fungal orijinli zararlıların her biri için ayrı ayrı pestisitler kullanılmaktadır. Bu pestisitlerin çeşitliliği, doz farklılıkları ve etki oranlarına göre her geçen gün artan kullanım miktarı ekosisteme sürekli zarar vermektedir. Bu nedenle sürekli güncellik taşıyan yeni tür insektisitlerin tasarımı, çeşitli biyolojik özelliklerinin incelenmesi ve insektisidal aktivitelerinin belirlenmesiyle ilgili geçmişten-günümüze yapılan literatürel çalışmaların dikkat çekici olan örnekleri aşağıda sunulmuştur.

Organofosfor bileşiklerinden olan fenitrotiyon ve türevlerinin böcek kontrolü amacıyla yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir. Bu bileşiklerin yaygın olarak kullanımı doğal su kaynaklarında bıraktıkları kimyasal kalıntıları nedeniyle önemli çevresel

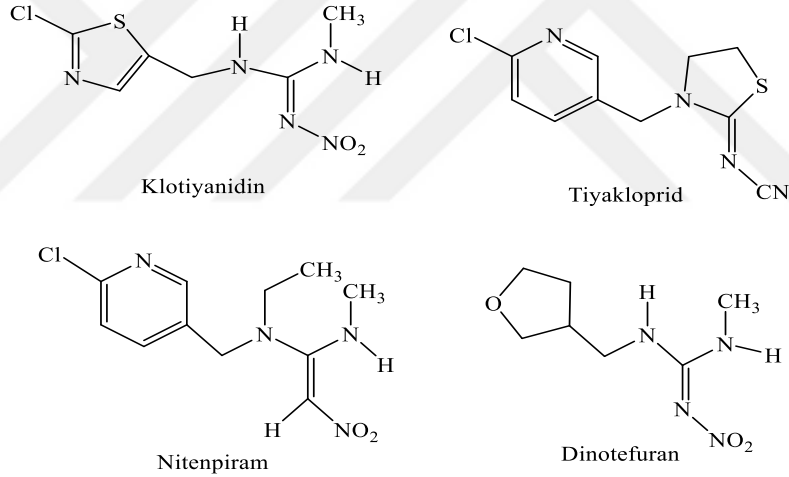
problemlere yol açmaktadır. Ayrıca bu ilaçlar, suda yaşayan organizmalar için birçok toksik ara ürünün ortaya çıkmasına sebep olan fotodegrasyona (ışık yoluyla yıkım) maruz kalarak ilaç ana bileşiklerinden daha fazla toksik etkiye sahip kalıntılar oluştururlar ve bu haliyle genel su kirleticiler olarak adlandırılırlar ve potansiyel toksik kimyasallardandırlar. Örneğin; diazinon Amerika’da yaygın olarak tarımsal kuruluşlarca insektisit kontrolünde kullanılırken, bu ilaçlar (diazinon, kloroprifos, paratyon) üzerinde yapılan çalışmalarla, bu bileşiklerin insan karaciğerinde sitokrom P450 tarafından oksidatif sülfürüzyon üzerinden toksik oksijen analoglarının oluşumuna sebep olarak insan sağlığı için tehdit oluşturdukları ortaya konulmuştur [13,14].



1989’da yapılan çalışmalarda balıklarda çok az toksik etki gösterdiği belirlenen Fenitrotiyon; tahıl ve pamuk korumacılıığı başta olmak üzere sebze, meyve ve özellikle pirinç tarımında böcek kontrolü amacıyla kullanılmıştır [15,16]. Ancak günümüzde yapılan çalışmalar, ultraviyole ışık ya da güneş ışığı etkisiyle fenitrotiyon bozularak, suda ve organik çözücülerde çözünmeyen nitrofenol türevi toksik ara ürünleri oluşturduğu ortaya konulmuştur [17,18]. Nitrofenol türevi dekratasyon ürünlerinin çevre için zararlı olduğu gibi ekosistem üzerinde de tahrip edici etkilerinden bahsedilmektedir [19].



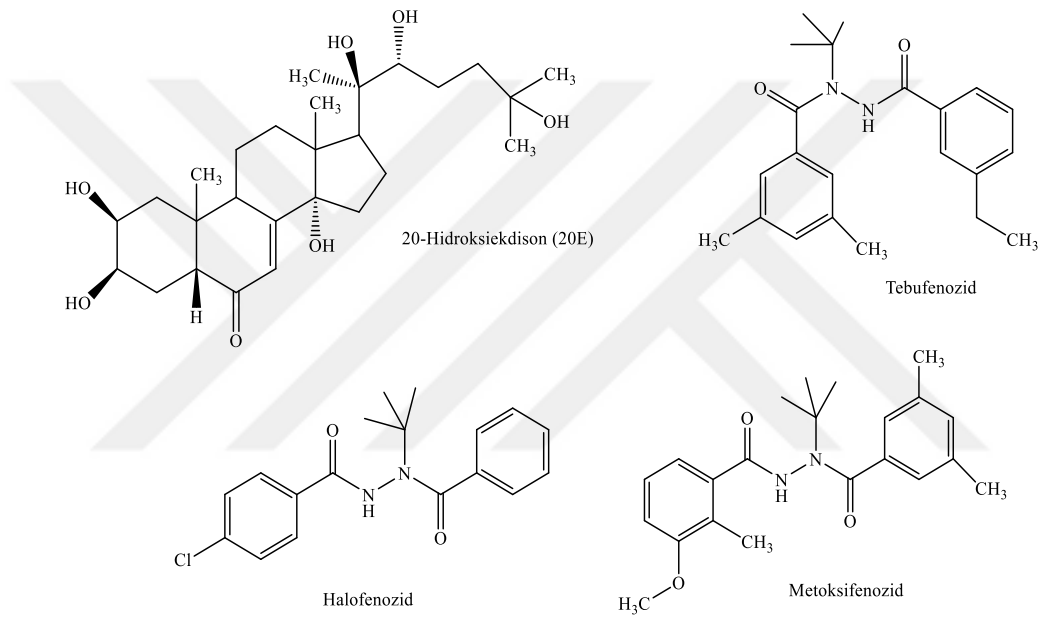
Diğer yandan günümüzde Patates böceği (*Leptinotarsa Decemlineata*) ve diğer zararlılara örneğin Dev kabuk böceği (*D. micans*)'ne karşı kullanılan, heterosiklik yapılarla modifiye edilmiş aşağıda yapıları verilen neonicotinoid bazlı insektisitler üzerine yapılan çalışmalarda da uzun süreli kullanımlarında özellikle küçük larvalarda aktivitenin hızla azaldığı belirlenmiştir [20].



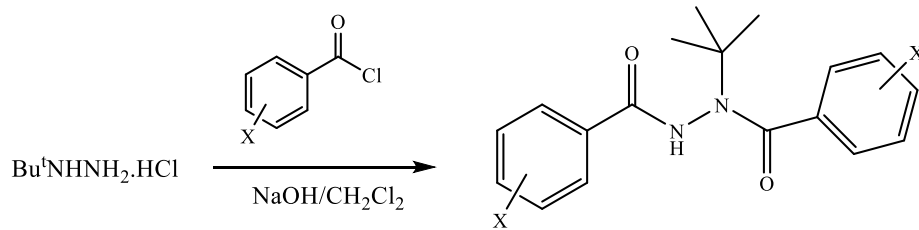
Yukarıda bahsedilen tarım-orman sektörlerinde yoğun kullanılmaları nedeniyle çeşitli çevresel zararlara sebep olan tarım kimyasallarına alternatif olarak, bu tezde de türevlerinin sentezlenmesi planlanan diaçilhidrazinler, ilk kez 1980'lerin ortalarında Rohm ve Haas tarafından keşfedilen ve karakterize edilen yeni tür insektisit kontrol maddeleri olarak önem kazanmışlardır [21].

Bu sınıfın ilk üyesi RH-5992(tebufenozid/N-tert-butil-N'-(4-etilbenzoil)-3,5-dimetilbenzohidrazit), lepidopter, coleopter ve dipter gibi farklı sınıf ve kökten böcek larvalarına karşı sistematik insektisidal aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Son yıllarda diaçilhidrazin türevi insektisitler, Metoksifenozid (RH-2485), Halofenozid (RH-0345) halen piyasada yer almaktadır. Literatürel veriler incelendiğinde diaçilhidrazinlerin geniş

spekturumlu ve yüksek biyolojik aktiviteye sahip insektisitlerin dizaynında kullanıldığı görülmektedir [22]. Özellikle moleküler seviyede bu maddeler böceklerde kabuk oluşumunda rol alan 20E için reseptör eğilimleri sayesinde insektisidal alanlarda kullanılmışlardır [23]. Diaçilhidrazin türevlerinin doğal ortamdaki diğer ligand türleriyle 20E hormonuna bağlanmak için yarışmalı yatkınlık gösterdiği bilimsel çalışmalarla ortaya konulmuştur. Çevreye güvenli maddeler olarak bilinmelerinin temel sebebi, bu kimyasal türlerin zararlı böceklere karşı öldürücü etki göstermesi ve ekosistemdeki diğer canlılara ya da besin zincirine zarar vermemesidir [24-26].

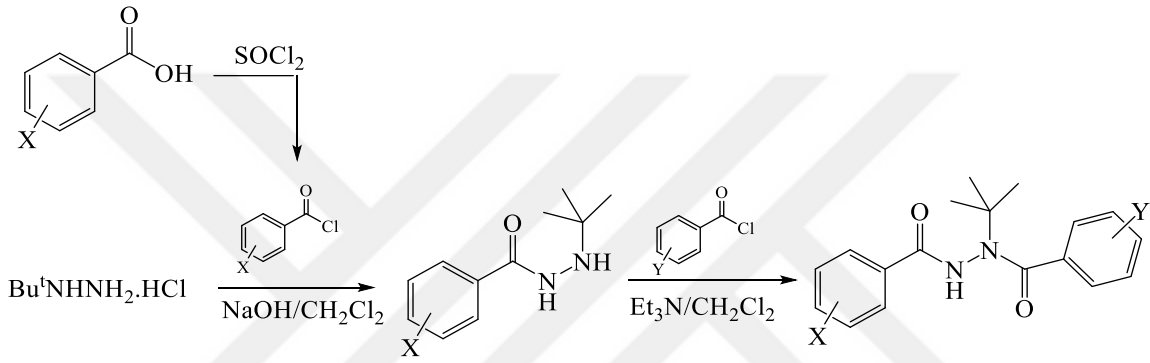


Diaçilhidrazinlerin en basit üyesi olan RH 5849 gibi birçok simetrik diaçilhidrazinler, sulu NaOH çözeltisi varlığında toluen, diklorometan veya eter çözücülerinden herhangi birinin reaksiyon çözücüsü olarak kullanıldığı, tert-butilhidrazin hidroklorürün benzoil klorür türevi ile sitokiyometrik olarak 1:2 oranında kullanılmasıyla Denklem 1’de gösterildiği şekilde bir açılasyon reaksiyonu sonucu elde edilir.



Denklem 1

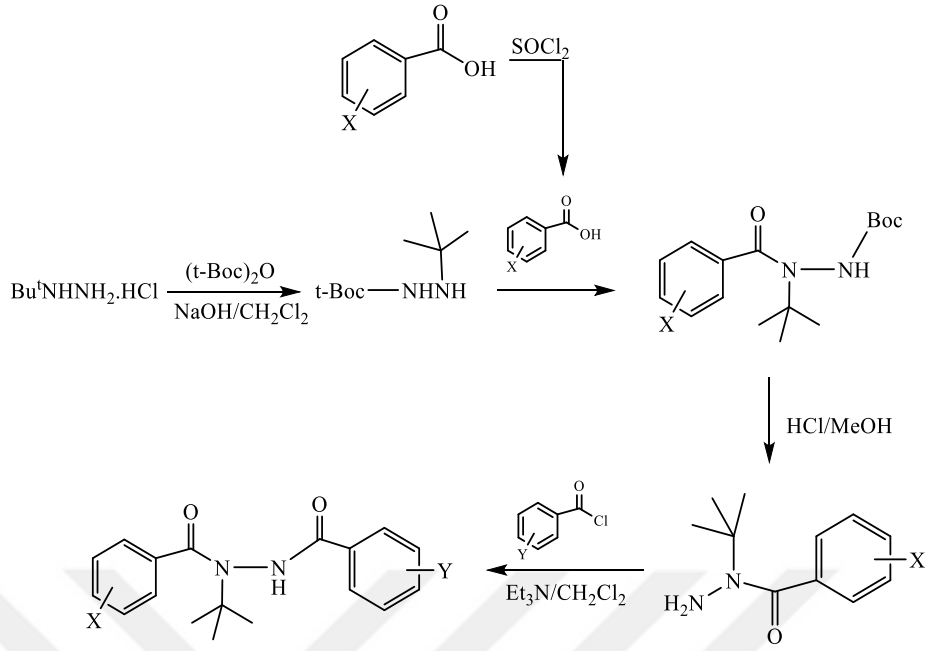
Süstitüe-diaçilhidrazinlerin birçoğu gibi metoksifenozydlerde tert-butilhidrazin hidroklorürden uygun substitue-benzoil klorürlerin açil substitüsyon reaksiyonu ile Denklem 2’de gösterildiği gibi sentezlenmektedir [27-29]. Ancak hacimli tert-butil grubu içeren tert-butilhidrazin molekülündeki azot atomlarının reaktivite farklılıkları seçici açilasyon reaksiyonun gerçekleşmesine izin verir. Böylece monoaçilasyon reaksiyon sonucu asimetrik 1,2-diaçilhidrazinler elde edilir. Birçoğu Denklem 2’de gösterilen benzer açil substitüsyon reaksiyon mekanizması üzerinden sentezlenen diaçilhidrazin reaksiyonları bu nedenle yüksek regiospesifik reaksiyonlar olarak tanımlanır [30].



Denklem 2

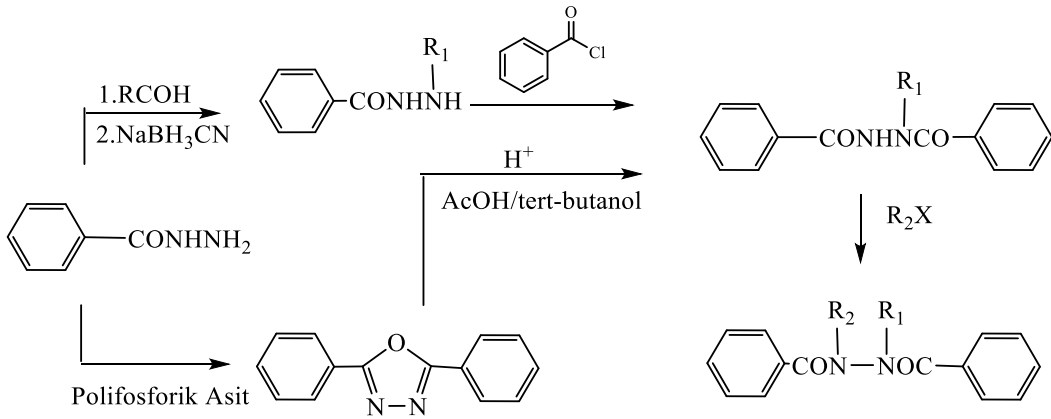
Oluşan ürünlerin hidroliz reaksiyonlarına karşı dayanıklı olması yanında, lepidoptera larvalarının büyük bir çoğunluğuna karşı yüksek insektisidal aktivite göstermeleri, benzer birçok insektisit kontrolünde önemli oranlarda kullanılmalarına yol açmıştır. Ekolojik denge içinde var olan diğer yararlı canlı türleri üzerinde yapılan testler ise metoksifenozydlerin zararsız denecek kadar düşük yan etkiye sahip olduğunu göstermiştir [31,32].

Patates böceği (*Leptinotarsa Decemlineata*) ve benzer familya türlerine karşı insektisidal aktivite gösteren diaçilhidrazinlere ait tert-butil grubunun benzoil grubuna yakınlığı aynı zamanda benzoil grubuna bağlı olan sübstientlerin pozisyonlarından doğan sterik engeller nedeniyle oluşabilecek yapı-reaktivite ilişkisini belirlemek için Denklem 3’de olduğu gibi farklı sentez yöntemleri geliştirilmiştir [33].



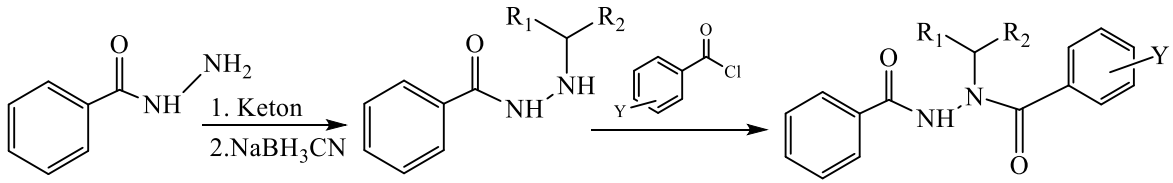
Denklem 3

Benzer diaçilhidrazin türevi pestisitlerin bir diğer sentez yöntemi de schiff bazlarının ya da oksadiazol halkasının indirgenmesinin ardından yapıdaki azot atomunun alkilasyonu ile Denklem 4’de gösterildiği gibi gerçekleştirilmiştir [34].



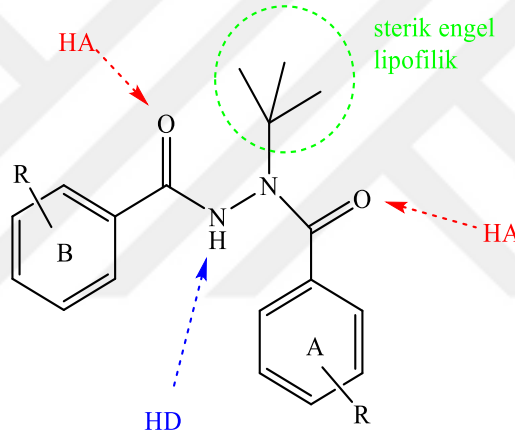
Denklem 4

Hidrazit ve ketonların reaksiyonuyla elde edilen benzohidrazit türevlerinin açılması sonucu elde edilen *N*-izopropil-substitue-diaçilhidrazin türevi insektisitlerin de oldukça etkili aktivite gösterdikleri ortaya konulmuştur [35]. Kullanılan ketonun içerdiği substituentlerin sonuç ürününün hidrofobik özelliklerinin artışında rol oynadığından aktivitenin daha etkili olarak arttığı ortaya konulmuştur (Denklem 5).



Denklem 5

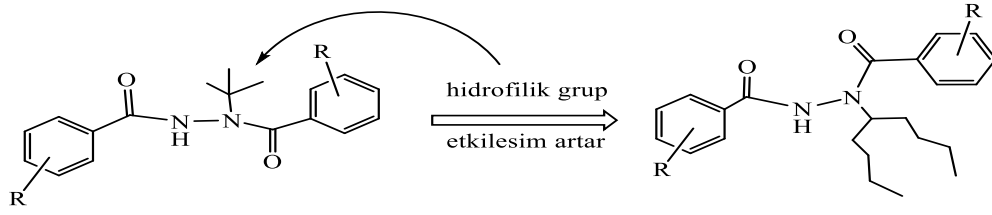
Diaçilhidrazin türevi genel bir insektisit yapı-aktivite ilişkisini ortaya koyan aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi, iki tane substitue fenil halkası yanında, bir hidrojen donör grup (HD), iki hidrojen akseptör (HAs) grup, hidrazin azotlarından birine bağlı sterik engel oluşturabilecek lipofilik grup içermesi öngörülmüştür [36].



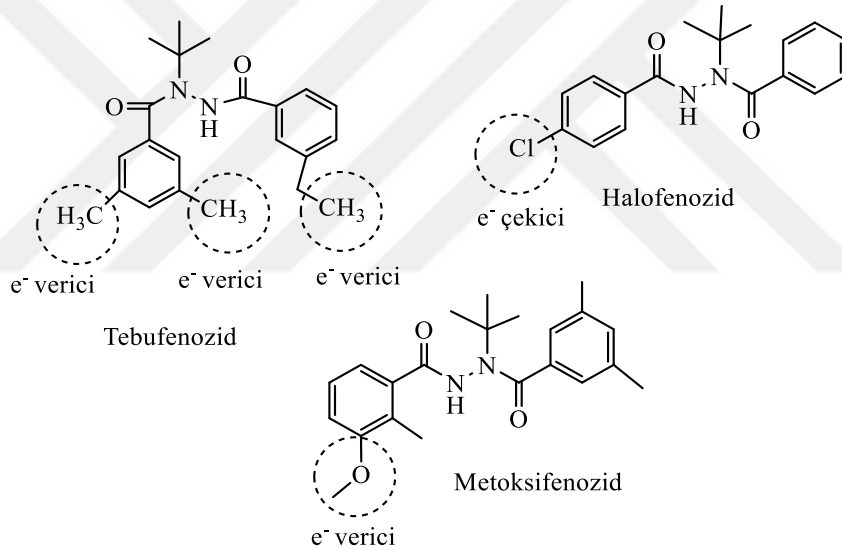
Özet olarak; belirli sentez yöntemleriyle elde edilen diaçilhidrazinlerin insektisidal aktivite değerlerindeki değişimiki farklı durum söz konusu olduğunda ortaya çıkmaktadır.

- Lipofilik adı verilen sterik engel oluşturan grupların daha hacimli fonksiyonel gruplarla yer değiştirilmesi
- Hidrazit fonksiyonuna bağlı gruplar ya da fenil gruplarındaki substituentlerin değişimi

Literatürde bildirilen yapı-aktivite çalışmalarında; sterik engel olarak var olan tert-butil- fonksiyonel grubunun nonan-5-il ile yer değiştirmesiyle elde edilen tüm diaçil türevlerinin daha yüksek inhibisyon göstererek yüksek insektisidal aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır [37].

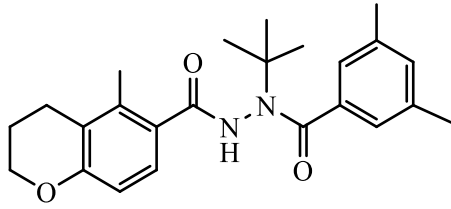


A ve B fenil halkalarında elektron salıcı yada çekici grupların var olması durumunda da insektisidal aktivitenin değişiklik gösterdiği birçok çalışma grubu tarafından verisel olarak ortaya koyulmuştur [38]. İlk kez 1980'lerin ortalarında Hass ve Rohm tarafından sentezlenen diaçilhidrazinlerin ilk örneklerinden olan metoksifenozyd, halofenozyd ve tebufenozitin yapı-reaktivite ilişkilerinin incelenmesi üzerine yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar da bu verileri destekler niteliktedir.

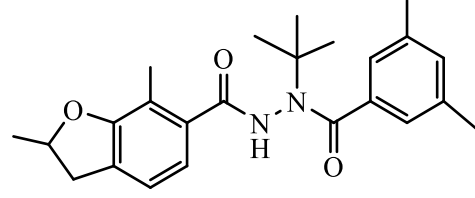


Nakagawa ve arkadaşlarının yaptığı yapı-aktivite çalışmalarıyla; yukarıda gösterildiği gibi farklı substituentler içeren diaçilhidrazin türevi bileşiklerin 20E hormonu ile etkileşimi sonucu oluşan farklı moleküller arası kuvvetler sebebiyle farklı aktiviteler gösterdikleri belirlenmiştir [39]. Sonuç olarak, farklı substitue-fenil halkası içeren insektisitlerin substitue olmayan-fenil halkası içerenlere göre daha yüksek insektisidal aktivite gösterdiği ortaya konulmuştur. Ayrıca elde edilen sonuçlara göre diaçilhidrazin yapısında var olan fenil halkalarının elektronca zengin gruplarla yer değiştirmesi ya da elektron verici sübstient bağlı fenil gruplarının eklenmesiyle insektisidal aktivite artmaktadır [40].

Yukarıda bahsedilen aktivitenin değişiklik gösterebileceği nedenler göz önünde bulundurularak farklı çalışmalarda birçok insektisit sentezi gerçekleştirilmiştir.



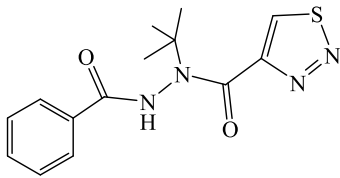
Kromafenozid



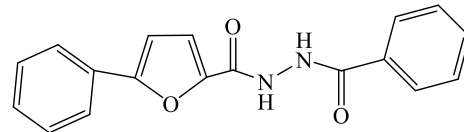
Fufenozid

En basit üyelerinin Kromafenozid ve Fufenozid olduğu benzoheterosiklik diaçilhidrazin türevlerinde daha önce belirtilen diaçilhidrazin türevlerinden en az dört kat daha yüksek insektisidal aktivite gösterdiği literatürel verilerle desteklenmiştir [41].

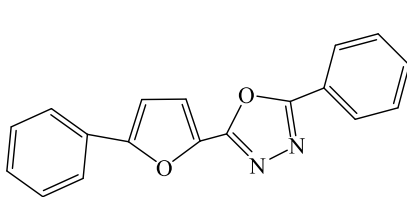
Diaçilhidrazin türevi insektisitler ile biyoizoster olarak yapısal benzerlik taşıyan bileşiklere ilişkin bir başka çalışmada ise, yapısında 1,2,3-tiyadiazol çekirdeği içeren çoğunlukla bitki hücre zarlarındaki reseptör proteinlere bağlanabilen moleküller olarak kullanılan ve yüksek fungusidal aktiviteye sahip, yeni tür pestisitlerin aynı zamanda yüksek antivirüel özelliklerinde var olduğu belirlenmiştir [42-44]. Heterosiklik kimyada yaygın yapısal çekirdeklerden olan furan, 1,3,4-tiyadiazol ve 1,3,4-oksadiazol ihtiva eden aşağıda genel yapıları gösterilmiş olan bileşikler de, insektisidal, antibakteriyal ve antimikrobiyal gibi çeşitli biyolojik özellikler göstermeleri sebebiyle tarım kimyasalları arasında yer almaktadırlar [45,46].



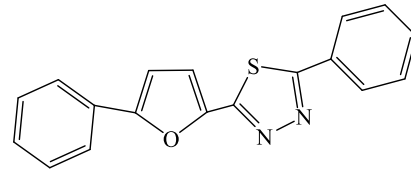
1,2,3-tiyadiazol çekirdeği



Furan çekirdeği

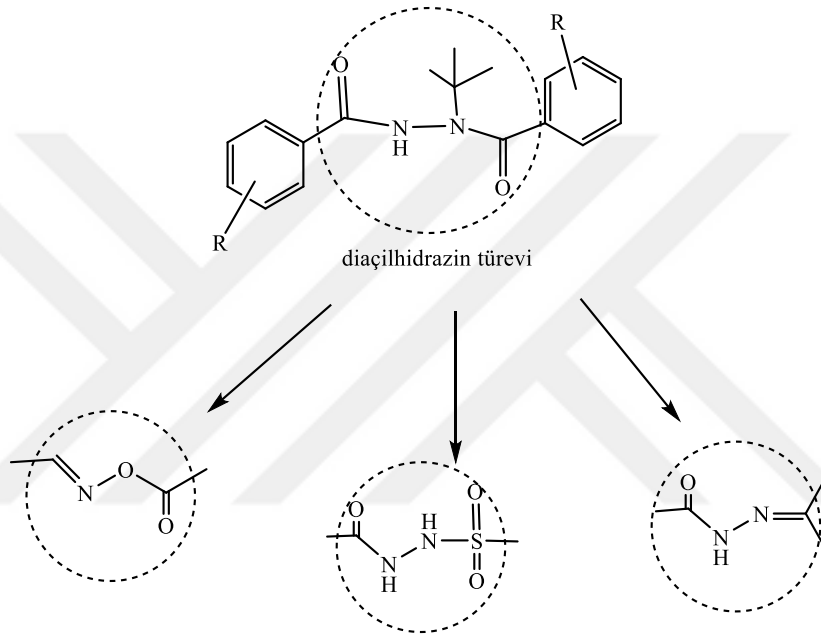


Furan ve 1,3,4-oksadiazol çekirdeği

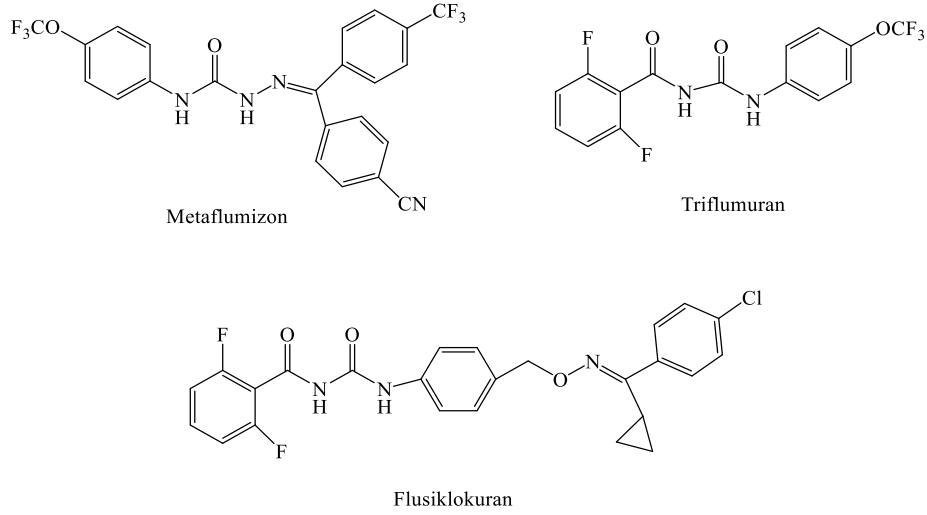


Furan ve 1,3,4-tiyadiazol çekirdeği

Yukarıdaki belirtilen çalışmaların yanı sıra, zirai mücadelede sıklıkla ortaya çıkan insektisit direnci yanında düşük dozlarda kullanılarak yüksek aktivite göstermesi amaçlanan insektisit arayışı göz önünde bulundurularak, yeni tür pestisitlerin dizaynını içeren birçok bilimsel çalışma ortaya konulmuştur. Yapılan bu çalışmalar, diaçilhidrazin grubunun aktif bölgesi değiştirilerek yerine yapıları aşağıda gösterilen farklı heteroatomlarla modifiye edilmiş grupların eklendiği yeni tür pestisitlerin dizaynını içermektedir.

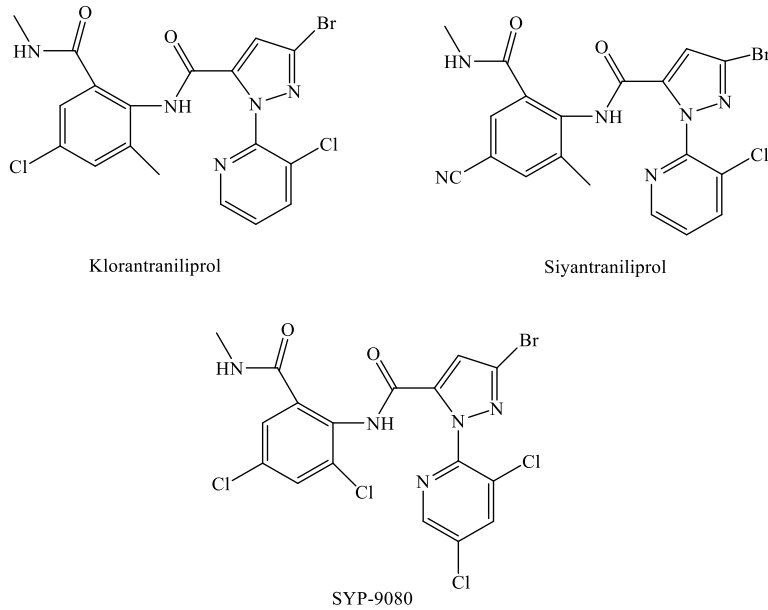


Şekilde görüldüğü gibi diaçilhidrazinlerde var olan amid köprüsünün oksim esteri, açilhidrazon ve fonksiyonel grup olarak açilsülfonillerle modifiye edilmesi sonucu elde edilen yeni tür insektisitlerin, insektisidal aktivite sonuçları referans bileşiklerle (tebufenozit vb.) karşılaştırıldığında daha yüksek aktiviteye sahip oldukları bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Bu tip moleküllere pestisit alanında halen kullanılan yüksek insektisidal aktiviteye sahip örnekler olarak metaflumizon, flusiklokuran ve triflumuran verilebilir [47-49].

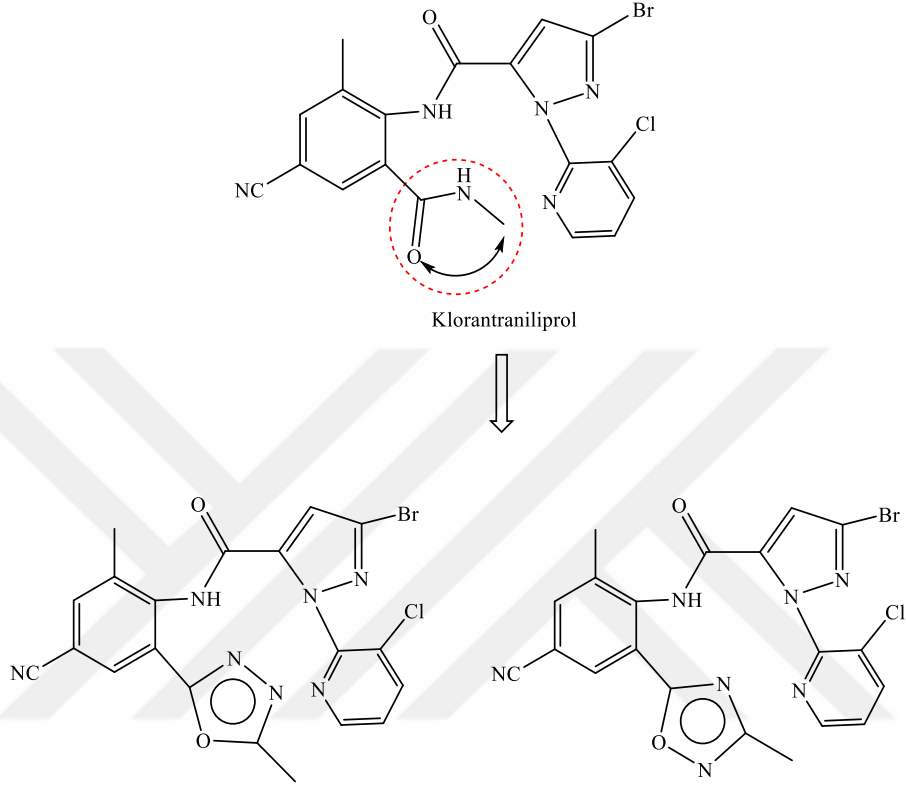


1990'ların başlarında Nihon tarafından keşfedilen metaflumizon, yapısında açilhidrazon içeren yeni tip semikarbazon türevi insektisitler grubuna dahildir. *Leptinotarsa Decemlineata*'nında içinde bulunduğu birçok zararlı böcek için günümüzde de halen kullanılan bu insektisit mükemmel bir kontrol sağlayıcıdır [50]. Diğer bir deyişle; çevre, insan sağlığı ve yararlı organizmalar için düşük risk sunar.

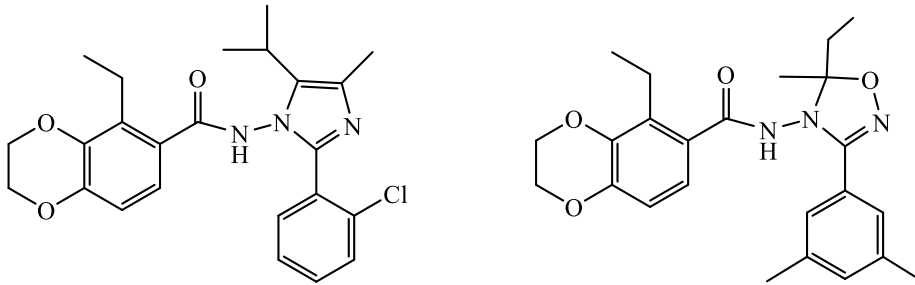
Elde edilen tüm veriler ışığında örnekleri yukarıda sunulan tüm insektisitlere ek olarak, yapısal modifikasyona uğramış birçok model tarım kimyasalları adı altında literatüre kazandırılmıştır. Bu yapılara örnek olarak farklı heterosiklik halkaların ilavesiyle yüksek insektisidal aktivite gösteren kloroaniliprol, siyantraniliprol ve SYP-9080 verilebilir [51,52].



Başka bir çalışmada oluşan ilaç direnç problemini aşmak için, yeni insektisitler geliştirme düşüncesiyle oksadiazol halkası ile zenginleştirilmiş moleküller de bu yapılar örnek olarak verilebilir [53].

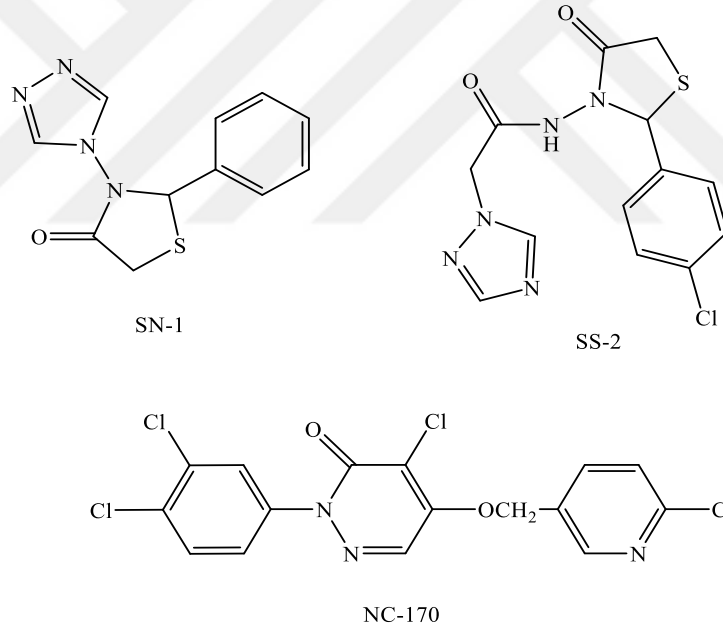


İnsektisit direncinin aşılması amacıyla yapılan bir başka çalışmada, dibenzoilhidrazin türevi insektistlerde var olan tert-butil grubu taşıyan azot atomunun heterosiklik halka sistemi içinde var olan azot atomlarına benzetilerek aşağıda örnekleri verilen tarım kimyasalları elde edilmiştir [54].

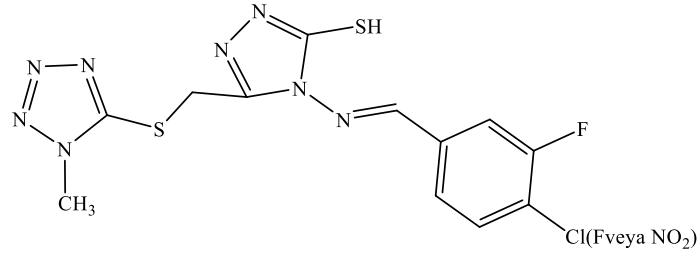


Heterosiklik halka taşıyan insektisitler

Bahsedilen diaçilhidrazinlerin yanında birçok çalışma grubu tarafından çeşitli alanlarda kullanılmak üzere sentezlenmiş beş ve altı üyeli heterosiklik bileşiklerin birçoğu farmakolojik ve biyolojik özellikleriyle önemli ölçüde dikkat çekmektedirler. Bunlardan triazol, tiyadiazol ve imidazol gibi halka sistemlerinin türevleri üzerinde yapılan sayısız biyolojik testler, antimikrobiyal, antikanser, antikonvülsan, antiinflamatuvar ve antimalariyal aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. 1,2,4-triazol halkasının geniş spektrumlu biyolojik ve farmasötik özellikleri ve tarım kimyasalları olmak üzere birçok alanda kullanımları sebebiyle diğer heterosiklik sistemlerle modifiye edilmiş biyoizosterlerin sentezleri gerçekleştirilmiştir [55]. Yapılan çalışmalarda sentezlenen bu tür modifiye edilmiş insektisitlerin yüksek insektisidal aktivitelerinin yanında anti-inflamatuvar, antifungal, herbisidal, antimikrobiyal gibi etkin biyolojik aktivitelerinin olduğu ortaya konularak tarımsal mücadeleye kazandırılmışlardır [56-58].

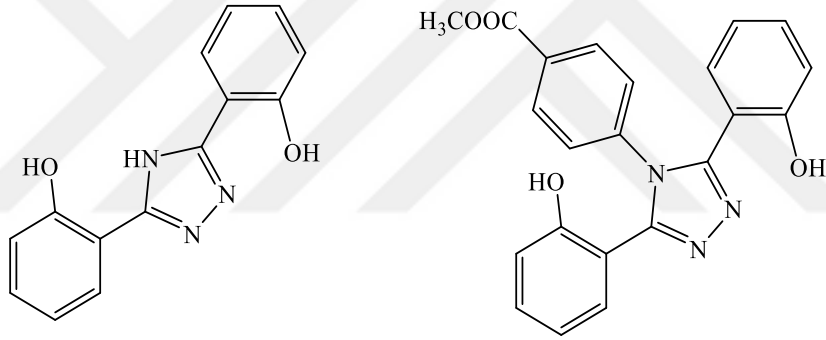


Maddila ve arkadaşları tarafından sentezlenen tetrazollere bağlı triazol türevi insektisitlerin farmakolojik özelliklerinin yanı sıra insektisidal aktivite çalışmaları da yapılmıştır. Yapılan çalışmada aşağıda örneği verilen yapıların potansiyel insektisitler olduğu belirlenmiştir [59].



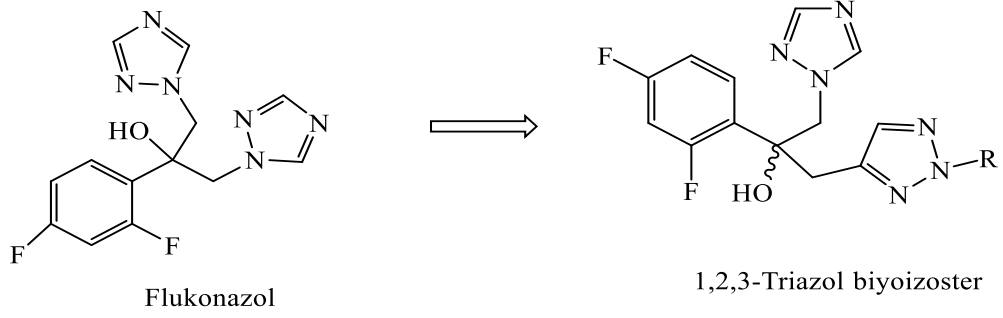
Heterohalkali insektisitler

İnsektisidal ve antimikrobiyal aktiviteye sahip yeni tür bileşiklerin sentezi ve geliştirilmesine ilişkin bir başka çalışmada, yüksek etkili farmakofor grup olarak bilinen beş üyeli halka yapısı içeren 1,2,4-triazollerin moleküller arası etkileşimlerini güçlendirecek substituentlerle zenginleştirilmeleriyle yeni ve daha etkili pestisitler olarak karşımıza çıktığı gözlenmektedir [60].

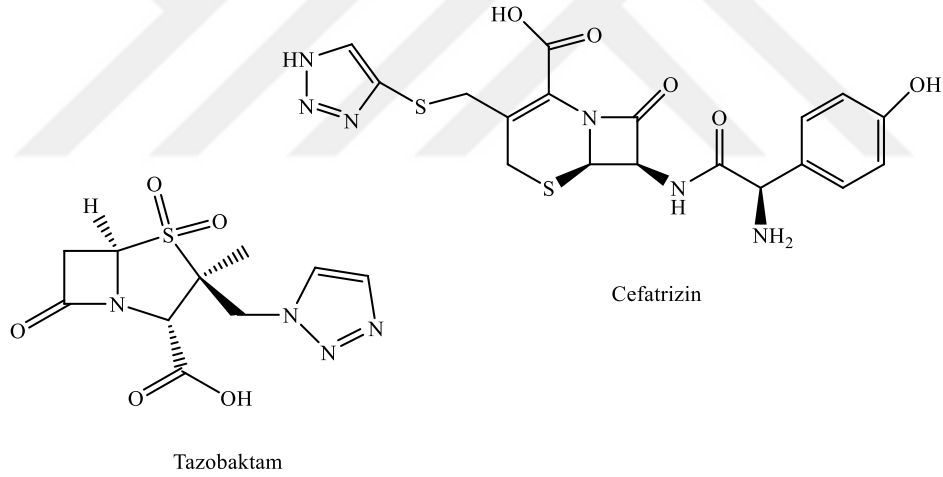


1,2,4-Triazol türevi insektisitler

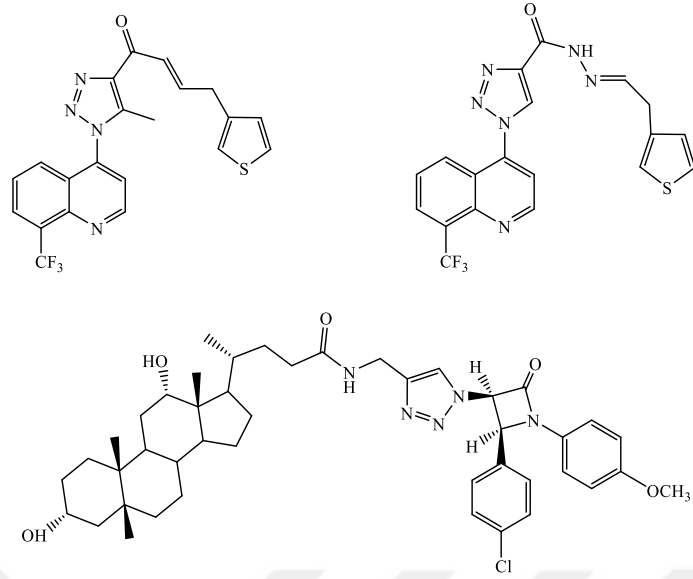
Son yıllarda yapılan çalışmalarda 1,2,3-triazoller geniş biyolojik ve farmakolojik özellikleri yanında çeşitli kullanım alanları, kolay elde edilmiş yöntemleriyle dikkat çeken heterohalkaların başında gelmektedir. Örneğin; 1,2,4-triazol halkası içeren Flukonazol bileşiği model olarak kullanılarak 1,2,3-triazol halka sistemi içeren modifiye flukonazol biyoizoster bileşiği sentezlenmiş, elde edilen biyoizosterin antimantar aktiviteleri incelenmiş ve flukonazole göre çok daha aktif antifungal maddeler olduğu belirlenmiştir [61].



1,2,3-triazoller sayısız biyolojik özellikleri yanı sıra kolay sentezlenmeleri sebebiyle sadece organik kimya sentez alanında değil aynı zamanda ilaç kimyasında da ilgi odağı olmuşlardır. Son yıllarda, tazobaktam ve cefatrizin gibi yapısında 1,2,3-triazol içeren birçok ilaç moleküllerinin sentezlenmesi ile ilaç keşiflerinde önem kazanmışlardır [62]. Tazobaktam, azetidinin türevidir ve içeriğinde 1,2,3-triazol halka sistemine sahip antibiyotiklerdendir ve fonksiyonel olarak β -laktamaz inhibitörüdür [63].

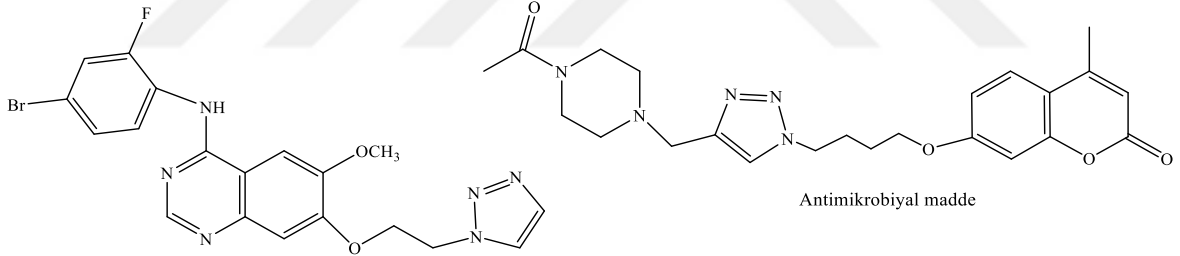


Yapısında kinolin ve fenantren halkaları ihtiva eden 1,2,3-triazol halkası içeren moleküllerin yüksek antifungal ve antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları ortaya konulmuştur [64]. Bu molekül formüllerinin yapılarında bulunan piridin ve tiyofen gibi heterohalkalar yanında, metoksifenil, imin ve amidoksim gruplarını ihtiva etmesi dikkat çekmektedir.



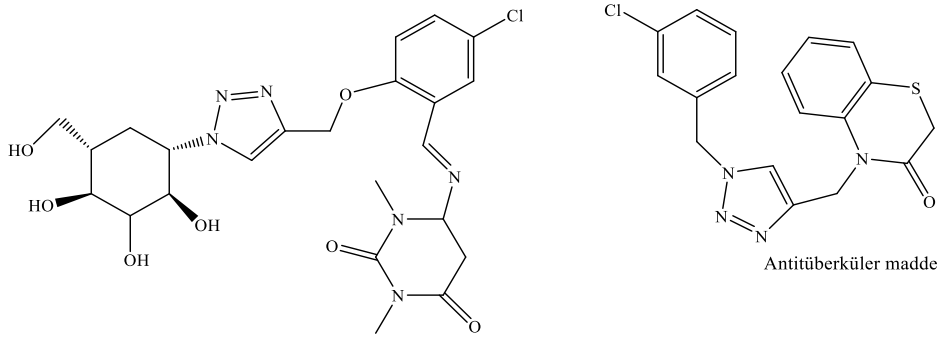
1,2,3-triazol biyoizoster örnek bileşikler

Bir diğer çalışmada sentezlenen 1,2,3-triazollerin enzim inhibitör özellikler taşıyan türevlerinin varlığı ortaya konulmuştur [65].



VEFG tirozin kinaz inhibitörü

Antimikrobiyal madde



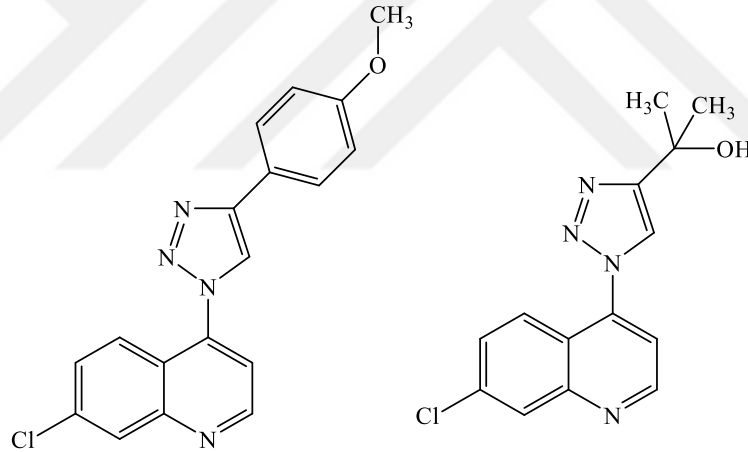
Antiviral madde

Antitüberküler madde

Son zamanlarda, tarımda pestisit direncine karşı kullanılan birçok yöntem organik bileşiklerin belli sınıflarından seçilen kimyasal insektisitlerin türevlendirilmesine bağlıdır. Bu yeni kimyasal insektisitler, biyolojik profilleri gelişmiş yeni melez moleküller üretmek

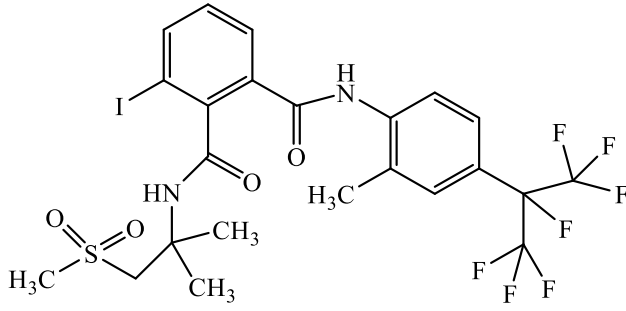
için farklı biyoaktif maddelerin farmakoforlarının kombinasyonuna bağlı olan moleküler melezleşme yöntemleri kullanılarak dizayn edilip geliştirilmektedir. Bu nedenle, bir tek hibrit molekülde bu ayrıcalıklı halkaların kombinasyonu sonucu tarım kimyasallarına özellikle insektisidal araştırmalarda önemli avantajlar sunmaktadır. 1,2,3-triazol halka sistemine bağlı melez bileşikler hem ilaç hem de tarım kimyasında en çok ilgi çeken biyolojik modellerden biri olarak ortaya çıkmaktadır. Bu yaklaşım farmasotik keşifler için Lipinski'nin Rule-of-five kuralına dayalı olmasına rağmen daha sonra tarımsal uygulamalar için Tice tarafından geliştirilmiştir [66,67].

Yukarıda bahsedilen literatürel bilgiye örnek olarak bir başka tarım zararlısı *S. Furgiperda*'yı kontrol etmek için beş üyeli triazolil-kinolin türevi melez bileşiklerin beslenme durdurucu ve antiasetilkolinesteraz aktivite çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucu olarak örnekleri aşağıda verilen triazolil-kinolin melez moleküllerinin oldukça etkili insektisidal aktivite gösterdikleri belirlenmiştir [68].

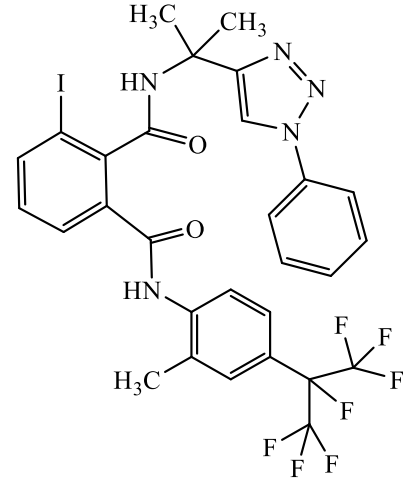


Modellen triazolil-kinolinler

Bayer Crop Science ve Nihon Nohyaku tarafından 2007'de geliştirilen flubendiamid; riyanodin reseptörlerini hedef alan, düşük toksik özellikleri, dikkat çekici seçiciliği ve yüksek insektisidal aktivitesi ile ticari ftalikdiamid insektisitlerin ilkinin temsil etmektedir. Böcek direnci nedeniyle yapısal modifikasyonlarla daha gelişmiş insektisitlerin elde edilmesi amaçlanmıştır. Bu sebepler göz önüne alınarak klik reaksiyon yoluyla yeni seri ftalik diamid-1,2,3-triazol türevi insektisitler dizayn edilerek sentezlenmiştir [69].



Flubendiamid
Ticari insektisit

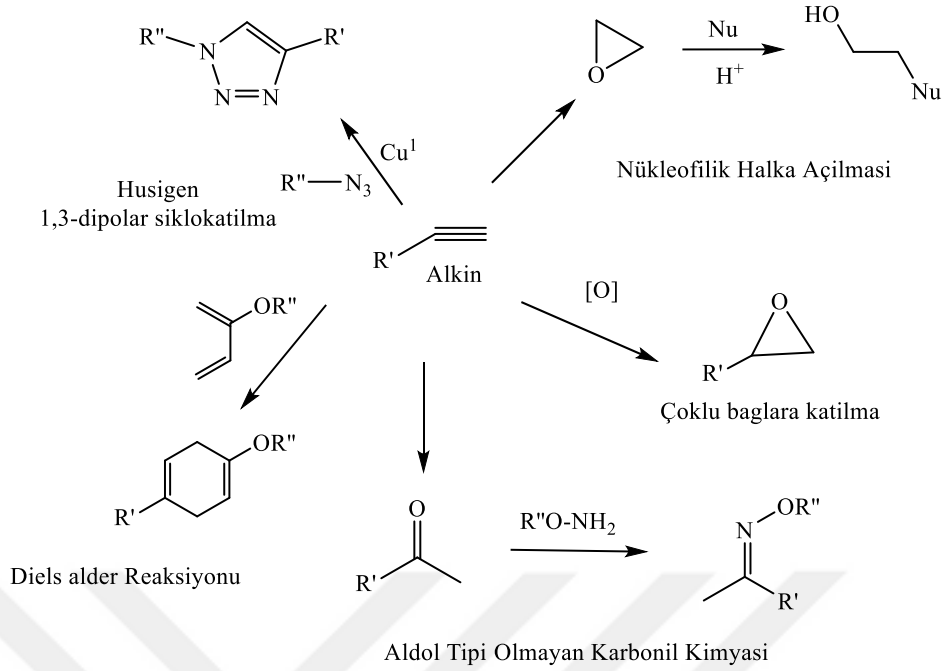


1,2,3-Triazol modifiye insektisit

Sunulan tez çalışmasının bir bölümünü oluşturan 1,2,3-triazol türevi bileşiklerin eldesi temel olarak bir azid ve bir alkin türevinin siklo katılma reaksiyonunu içeren klik reaksiyonunu kapsamaktadır. Klik kimyası; koruma basamakları olmaksızın çeşitli gruplara katılma çeşitliliği, asgari saflaştırma gerekliliği, yüksek verim, basit reaksiyon işlemleri gibi zengin avantajlar sağlayan bir reaksiyon niteliği taşımaktadır ve dört ana bölümde sınıflandırılabilir [70,71].

- Siklokatılmalar: Genel olarak bu tip reaksiyonlar basit olarak 1,3-dipolar siklokatılmalarını içermekle birlikte hetero-dielsalder reaksiyonlarını da kapsamına almaktadır.
- Nükleofilik halka açılması: Aziridin, siklik sülfatlar gibi gergin heterosiklik halkaların açılmasını içerir.
- Aldol tipi olmayan karbonil reaksiyonları: Üre, tiyoüre, oksim eter ve hidrazonların oluşumu bu tip reaksiyon örneklerindedir.
- Karbon-karbon çoklu bağa katılmalar: Michael katılma reaksiyonu bu sınıf reaksiyon örneklerinin en önemlisidir.

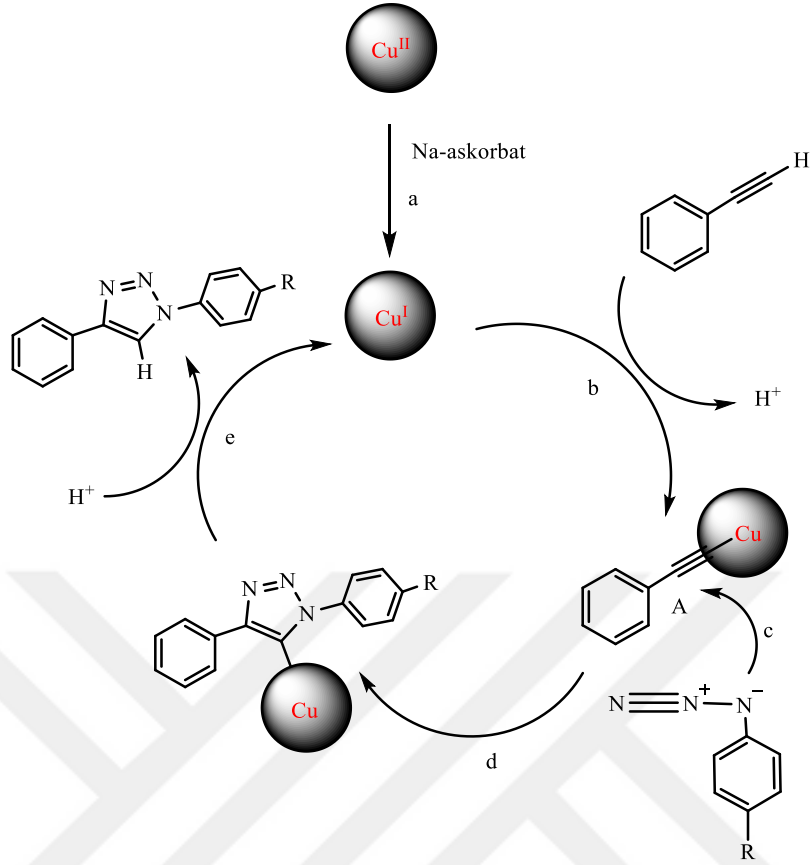
Bahsedilen dört ana başlığa ait reaksiyonlar aşağıda Denklem 5'te gösterilmektedir.



Bu dört ana sınıf arasında siklokatılmalar, 1,2,3-triazol oluşumu için terminal alkin ve azitlerin Cu(I) katalizli Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma (HDC) reaksiyonları oldukça yaygın şekilde kullanılmaktadırlar [72].

Bakır-I katalizli [3+2] siklokatılma tepkimelerinde sodyum askorbat kullanımının nedeni, katalizör oluşturmak için Cu(II) tuzunun Cu(I) tuzuna indirgenmesidir. İndirgeyici olarak genellikle sodyum askorbat kullanılırken son zamanlarda çeşitli indirgenlerinde bu görevi üstlenebileceği ortaya konulmuştur. Nitekim hidrazin ve tris-(2-karboksietil)fosfin (TCEP) gibi indirgeyicilerle de etkili sonuçlar elde edilmiştir. Cu(II) tuzlarının genellikle tercih sebebi, tepkimenin sulu ortamda dahi gerçekleşmesi ve inert ortama gerek duyulmamasının yanında ucuz olmasıdır. İndirgene gerek duyulmadan yapılan reaksiyonlarda, Cu(I) tuzu olarak kullanılan CuI, CuBr, CuOTf·C₆H₆ (OTf=triflorometansülfonat) ve [Cu(NCCH₃)₄][PF₆] gibi bileşikler tercih edilmektedir [73,74].

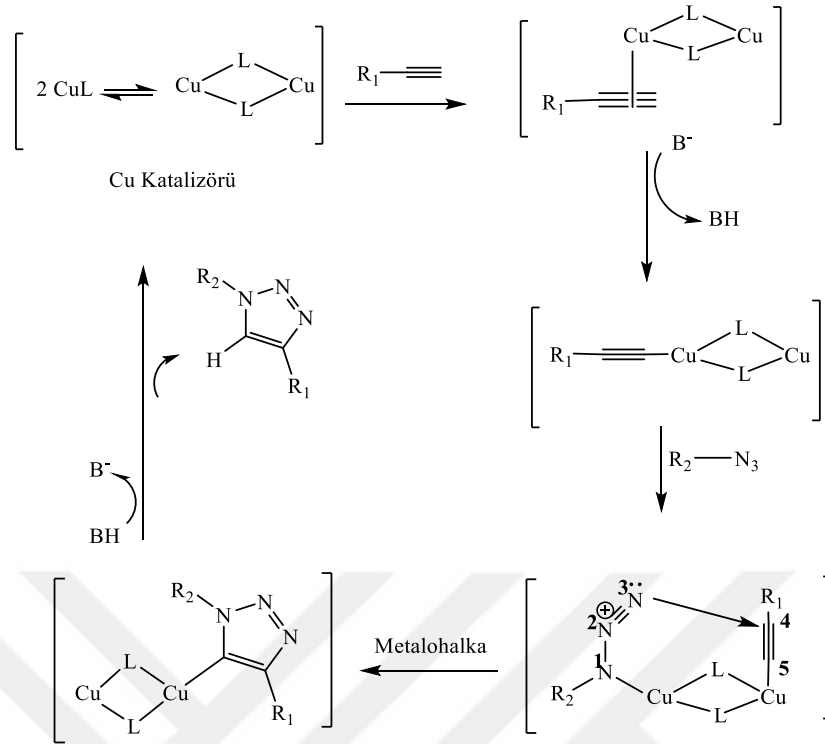
Bir klik reaksiyonunda katalizör davranışının rolü sentezlenen bileşiklere ilişkin olarak aşağıdaki Denklem 6'daki gibi olabileceği önerilmiştir.



Denklem 6

Azit-alkin siklokatalıma için reaksiyon yürüyüşü Denklem 6’da gösterilmektedir. İlk adımda, $\text{Cu}(\text{II})$ sodyum askorbat ile $\text{Cu}(\text{I})$ ’e indirgenmektedir. $\text{Cu}(\text{I})$, terminal alkinle elektron yoğunluğundan dolayı kolayca etkileşerek Cu-asetilen (A) pi-kompleksleşmesi oluşturduğu düşünülmektedir. Reaksiyon ortamında sarı-yeşil renk gözlemlenmesi indirgenmenin tamamlandığına işaret etmektedir [75].

Genel bir HDC (Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition) mekanizması CuBr tuzu eşliğinde (L:Br) aşağıda sunulmuştur.

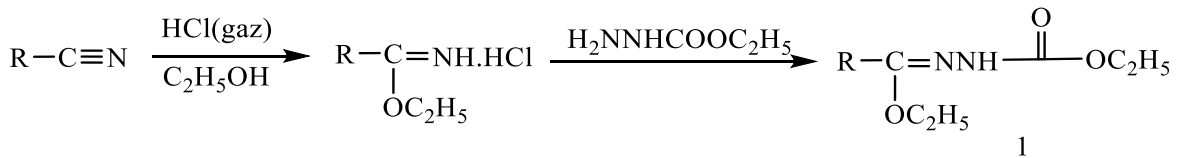


Denklem 7’de reaksiyon mekanizması daha açık şekilde gösterilen HDC (Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition)’de azidin N(1) azotu Cu-asetilen kompleksinde ki ikinci Cu’ya bağlanır. Nükleofilik saldırı için uygun elektronik faktörler ve atomların birbirine yakınlıklarının var olması nedeniyle sırasıyla azidin N(3) azotu, alkin türevindeki C(4) karbon atomuna kolaylıkla saldırırken, 1,2,3-triazol halkasını oluşturmak için N(1) azotu üzerinde bulunan eşleşmemiş elektron çifti C(5) karbon atomuna atak yapar. Cu-dimerine bağlı 1,2,3-triazol halkası oluşurken artık diğer bir alkin ile kararsız hale gelen Cu-dimeri kompleks oluşturur ve Denklem 7’de gösterildiği gibi protonlanma ardından kararlı 1,2,3-triazol halkası oluşur [76].

Yukarıdaki literatürel veriler ışığında bu tez çalışmasında; toksik hidroliz veya bozunma ürünleri oluşturmayan ekosistem üzerinde daha az olumsuz etkiye sahip, uzun süre aynı tür ilaçların kullanılmasıyla ortaya çıkan böceklerin insektisitlere karşı gösterdiği direnci ortadan kaldıracak ya da en aza indirmeye yardımcı olabilecek yeni pestisitler geliştirmek amaçlanmıştır. Bu amaçla; çalışmamızın bir bölümünü diaçilhidrazin fonksiyonu içeren 1,2,4-triazoller ve diğer bölümünü 1,2,3-triazol türevi 1,2,4-triazollerin sentezi oluşturmuştur. Çalışmamızda senteze ilişkin temel amaç; teorik moleküler modellemeler ışığında, bitkilerde zararlı böceklerle karşı insektisidal aktiviteye sahip

molekülleri sentezlemek yanında, aynı zamanda bitkilerde hastalık oluşturan fungal ya da bakteriyel patojenler üzerinde etkili yeni jenerasyon bir mücadele ajanı sunabilmektir. Bu sayede tek bir pestisit uygulamasıyla hem bitkilerdeki zararlı böcek ile hem de bitkilerde hastalık oluşturan fungal ya da bakteriyel patojenlerle aynı anda mücadele imkanı elde edilmesine yardımcı olacak yeni pestisitlerin eldesi mümkün olacaktır. Bu çerçevede farklı gruplardaki organizmalar ile mücadelede, çevreye daha az zararlı tek bir pestisidin kullanımını sağlayacak 1,2,4-triazol ve 1,2,3-triazol çekirdeklerini barındıran çeşitli modifiye moleküller sentezlenerek, insektisidal aktivite yanında böceğin yaşadığı ya da beslendiği bitki bünyesinde var olabilecek zararlı bakteri ve mantarlara karşı da etki göstermesi beklenen yeni tür çok fonksiyonlu pestisitlerin sentezi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda çalışmamızda sentezlenen bileşikler yapısal aydınlatma ve karakterizasyonlarını takiben, önemli zararlılardan Patates böceği (*Leptinotarsa Decemlineata*), Dev kabuk böcekleri (*Dendroctonus Micans*) larvaları ve yetişkinleri, Kestane Hortumlu Böceği larvası (*Curculio Elephas*) ve Kuru Meyve Güvesi (*Plodia Interpunctella*) larvaları kullanılarak insektisidal aktivite sonuçları belirlenmiştir. Bunun yanısıra bazı bitki patojenlerine karşı biyolojik davranışları incelenmiştir.

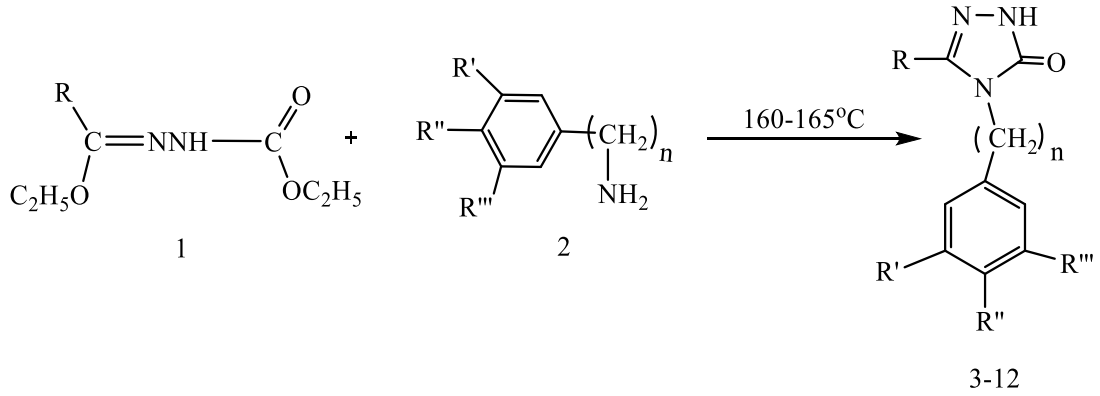
Çalışmamızda başlangıç maddeleri olarak nitelendirdiğimiz Ester etoksikarbonilhidrazonların sentezi, nitrillerden başlanarak Pinner yöntemine göre hazırlanan imino esterler ile etil karbazatın reaksiyonundan (Denklem 8) elde edildi [77].



R:	-CH ₃	Ph-CH ₂ -	Tyf-CH ₂ -
	4-(Cl)-Ph-CH ₂ -	4-(OCH ₃)Ph-CH ₂ -	

Denklem 8

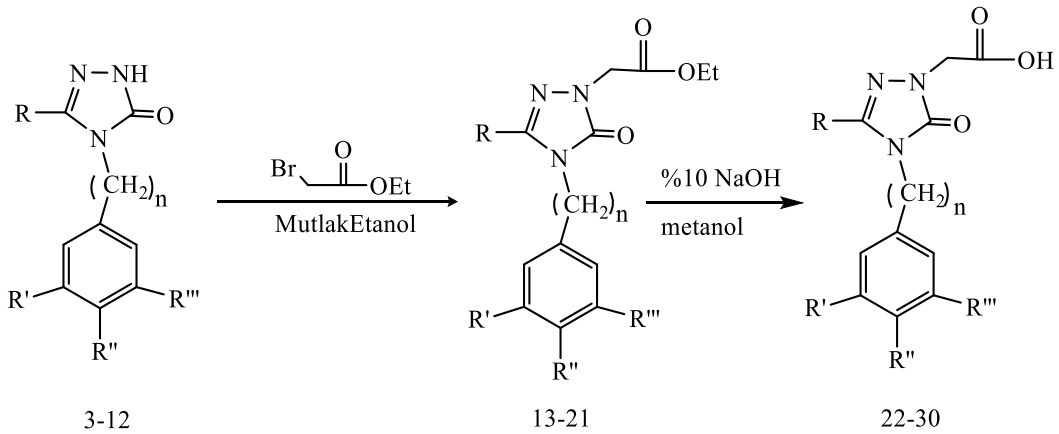
Ester etoksikarbonilhidrazonların, aminlerle reaksiyonlarıyla halka kapanması sonucu oluşan 3-12 nolu 1,2,4-triazol türevi bileşiklerinin sentezi Denklem 9'da gösterildiği şekilde hazırlandı [78-81].



Denklem 9

		Bileşik No
R: CH ₃ ; R': H; R'': OCH ₃ ; R''': H	n=2	3,13,22
R: CH ₃ ; R': OCH ₃ ; R'': OCH ₃ ; R''': H	n=2	4,14,23
R: CH ₃ ; R': Cl; R'': OCH ₃ ; R''': H	n=0	5,15,24
R: CH ₃ ; R': OCH ₃ ; R'': OCH ₃ ; R''': OCH ₃	n=0	6,16,25
R: Ph-CH ₂ ; R': OCH ₃ ; R'': OCH ₃ ; R''': H	n=2	7,17,26
R: Tyf-CH ₂ ; R': H; R'': OCH ₃ ; R''': H	n=2	8,18,27
R: Tyf-CH ₂ ; R': OCH ₃ ; R'': OCH ₃ ; R''': H	n=2	9, 19,28
R: p-(Cl)-Ph-CH ₂ ; R': OCH ₃ ; R'': OCH ₃ ; R''': H	n=2	10, 20,29
R: p-(Cl)-Ph-CH ₂ ; R': H; R'': OCH ₃ ; R''': H	n=2	11, 21, 30
R: p-(OCH ₃)-Ph-CH ₂ ; R': H; R'': OCH ₃ ; R''': H	n=2	12

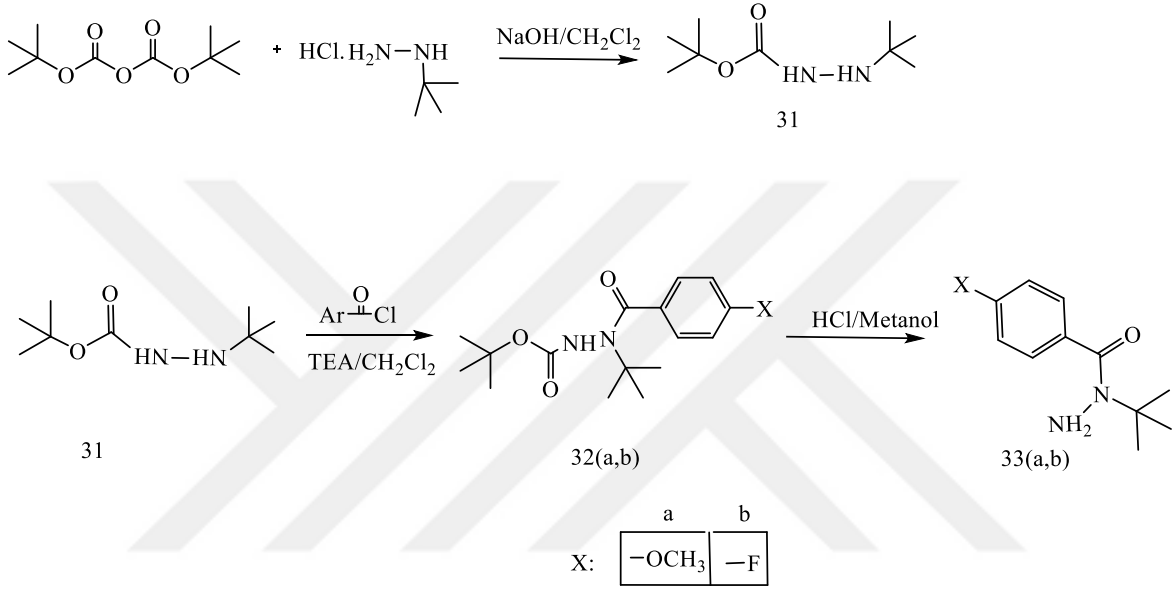
Ester türevi orijinal 13-21 nolu bileşikler, mutlak etanol ortamında hazırlanan sodyumetoksit çözeltisi üzerine 3-11 nolu bileşiklerin mutlak etanoldeki çözeltilerinin ilave edilemesiyle elde edilen 3-11 nolu bileşiklerin sodyum tuzu üzerine etil bromoasetat ilavesiyle Denklem 10'da gösterildiği şekilde elde edildi [82].



Denklem 10

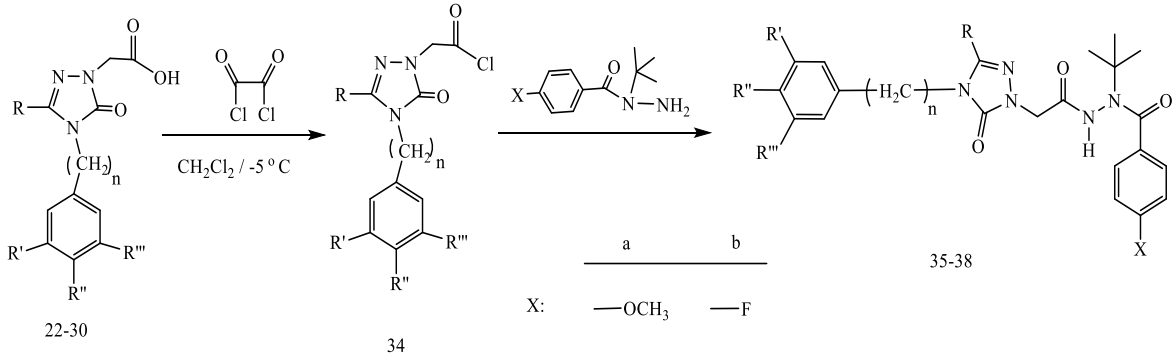
Bir başka orijinal nitelikteki 22-30 nolu bileşikler ise ester fonksiyonlu 1,2,4-triazol türevi 13-21 nolu bileşiklerin metanoldeki çözeltilerine %10'luk NaOH ilavesi ve ardından sulu HCl ile nötrleştirilmesi sonucu Denklem 10'a göre sentezlendi [83, 84].

Çalışmamızda anahtar bileşik rolü oynayan Wang ve Huang tarafından literatüre kazandırılan N'-tert-butil-N'-subs.benzohidrazid türevi 33(a,b) tipi bileşiklerde Denklem 11'de gösterildiği şekilde elde edildi [85,86].



Denklem 11

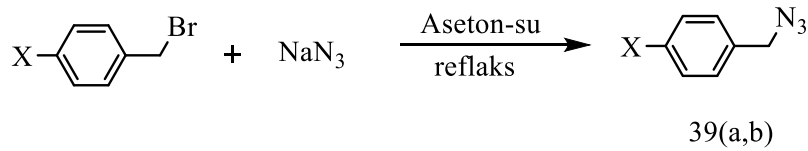
Adams ve Ulich tarafından 1920'lerde karboksilli asit ve birçok türevlerinden okzalil klorür reaktifi yardımıyla açıl klorürlerin eldesi genel bir prosedür olarak literatüre kazandırılmıştır [87]. 22-30 nolu karboksilli asit türevi bileşiklerin aynı yöntemle açilasyonu sonucu 34 tipi açıl klorürler sentezlendi. Kolayca havadan nem kapma özellikleri sebebiyle hemen bozunabilen 34 tipi açıl klorürlerin diklorometandaki çözeltilerine Denklem 11'e göre sentezlenen N-(tert-butil)-4-substitue-benzohidrazid türevleri ilave edilerek uygun reaksiyon şartlarında 1,2,4-triazol çekirdeği içeren tert-butilhidrazin türevi 35a, 35b, 36a, 37a, 38a ve 38b nolu bileşikler Denklem 12'de gösterildiği gibi sentezlendi [88].



Denklem 12

		X:a/b	Bileşik No
R: CH ₃ ; R': H; R'': OCH ₃ ; R''': H	n=2	-OCH ₃ (a)	35a
R: CH ₃ ; R': H; R'': OCH ₃ ; R''': H	n=2	-F(b)	35b
R: Ph-CH ₂ ; R': OCH ₃ ; R'': OCH ₃ ; R''': H	n=2	-OCH ₃ (a)	36a
R: Tyf-CH ₂ ; R': H; R'': OCH ₃ ; R''': H	n=2	-OCH ₃ (a)	37a
R:p-(Cl)-Ph-CH ₂ ; R': OCH ₃ ; R'': OCH ₃ ; R''': H	n=2	-OCH ₃ (a)	38a
R:p-(Cl)-Ph-CH ₂ ; R': OCH ₃ ; R'': OCH ₃ ; R''': H	n=2	-F(b)	38b

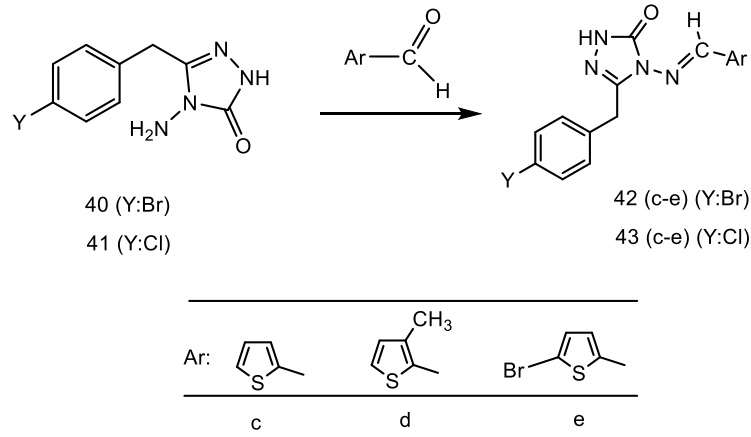
Çalışmanın ikinci bölümünde 39 tipi bileşiklerin sentezi, literatürde verilen yönteme göre 4-halojenobenzil bromürlerin sodyum azid ile tepkimesinden (Denklem 13) elde edildi [89].



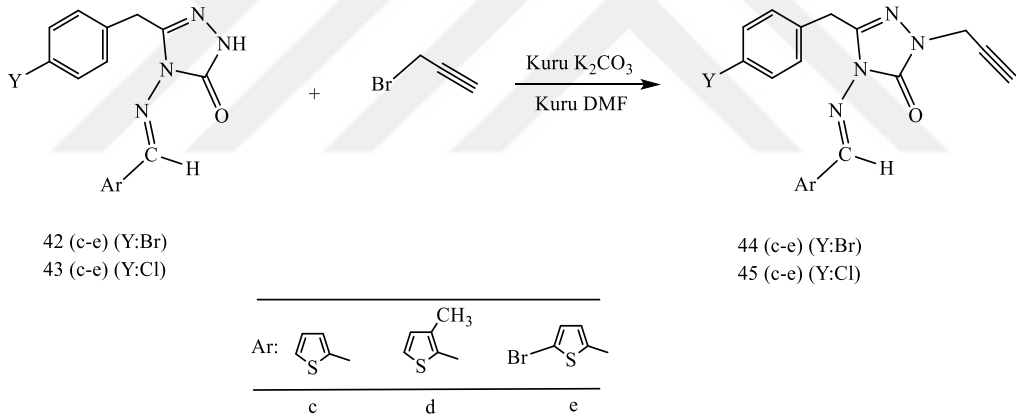
X	Cl	Br
39	a	b

Denklem 13

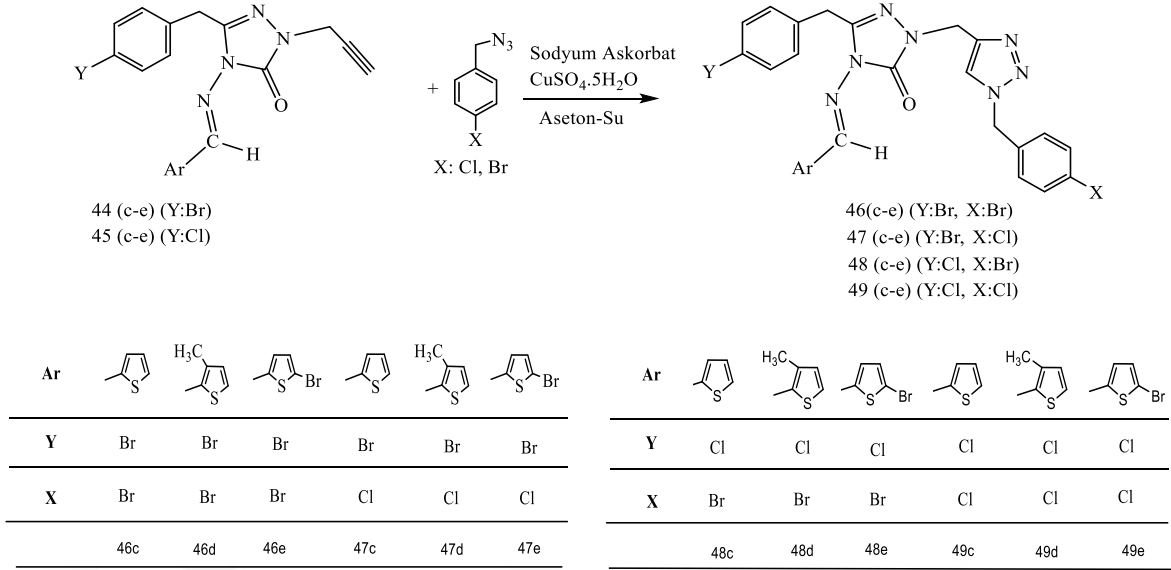
Denklem 14'te gösterilen 6 adet 42(c-e) ve 43(c-e) tipi bileşikler, amino-1,2,4-triazol türevi 4-amino-5-(4-bromobenzil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on(40) ve 4-amino-5-(4-klorobenzil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on(41) nolu bileşiklerin ayrı ayrı tiyofen karboksaldehit, 3-metiltiyofen karboksaldehit ve 5-bromotiyofen karboksaldehit bileşiklerinin reaksiyonlarından elde edildi [90-93].

**Denklem 14**

Orijinal bileşik niteliğindeki 44(c-e) ve 45(c-e) tipi asetilen türevi bileşikler, 42(c-e), 43(c-e) tipi imin fonksiyonlu 1,2,4-triazol türevi bileşiklerin ayrı ayrı propargil bromür ile tepkimesinden elde edildi (Denklem 15) [94].

**Denklem 15**

Çalışmamızın son aşamasında orijinal nitelikteki 12 adet 1,2,3-triazol içerikli 46-49(c-e) bileşikleri, propargil ünitesi taşıyan 1,2,4-triazol-5-on türevi (42(c-e) ve 43(c-e)) bileşiklerinin 4-klorobenzilazid (39a) ve 4-bromobenzilazid (39b) bileşikleriyle ayrı ayrı aseton-su ortamında bakır(II)sülfat pentahidrat ve sodyum askorbat katalizörü eşliğinde Denklem 16'da gösterildiği şekilde elde edildi [95].



Denklem 16

Çalışmamızda elde edilen bu yeni bileşiklerin yapıları kaydedilen FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve LC-MS/MS spektrum analizleri yapılmış, önerilen molekül yapıları teyit edilmiştir. Sentezlenen orijinal nitelikteki diaçilhidrazin türevi 35(a,b), 36a, 37a ve 38(a,b) nolu bileşiklerin insektisidal aktivite çalışmaları patates böceğine karşı yapıldı. Bunun yanında böceklerin beslenme alanlarında var olan bazı bakteri ve mantar/mayalara karşı ayrıca antibakteriyel ve antifungusidal aktivite testleri gerçekleştirildi. Bu çalışmalar öncesinde sentezlemeyi planladığımız diaçilhidrazin türevi bileşikler için 20E hormonuna karşı yapı-aktivite ilişkisi ortaya koyularak teorik verilerin sonuçlarına göre sentezler gerçekleştirildi.

Deneysel çalışmaların devamında, sentezlenen 1,2,3-triazol halkası içeren bileşiklerin FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, LC-MS/MS ve X-Ray analizleri ile önerilen molekül yapıları teyit edilerek, test böceği olarak Dev kabuk böcekleri (*Dendroctonus Micans*) larvaları ve yetişkinleri, Kestane Hortumlu Böceği larvası (*Curculio Elephas*) ve Kuru Meyve Güvesi (*Plodia Interpunctella*) larvaları kullanılarak insektisidal aktivite sonuçları belirlendi. Bu bileşiklerin bazı maya ve bakterilere karşı antimikrobiyal testleri yapıldı.

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Çözücüler ve Kimyasallar

Sentezler sırasında kullanılan kimyasal maddeler Fluka, Merck ve Sigma-Aldrich şirketlerinden temin edilmiş, yurt içi ve yurt dışından temin edilen çözücüler ise sentezlenen maddelerin saflaştırılmasında kullanılması amacıyla uygun saflaştırma ve kurutma işlemleri uygulanmıştır.

2.2. Enstrümantasyon

Bu tezde gerçekleştirilen çalışmaların tamamı; Karadeniz Teknik Üniversitesi/Fen Fakültesi/Kimya Bölümü/Organik Kimya Araştırma Laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Sentezi yapılan orijinal bileşiklerin NMR spektrumları DMSO-d₆ çözücüsü kullanılarak elde edilmiştir. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları; Karadeniz Teknik Üniversitesi, (Varian Mercury), (200 MHz), Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesinde, (Agilent Technologies), (400 MHz) ve Giresun Üniversitesi, (Bruker AVANCE III), (400 MHz) cihazlarında alındı. FT-IR analiz spektrumları; Karadeniz Teknik Üniversitesi, Kimya bölümünde, FT-IR (Perkin Elmer Spectrum) spektrofotometresinde alındı. Kütle spektrumları; Karadeniz Teknik Üniversitesi, Kimya bölümünde, LC-MS/MS (Micromass Quattro LC/ULTIMA) cihazı ile DMSO içerisinde alındı. Erime noktaları dijital (Schmelzpunktbestimmer) SMP II marka erime noktası tayin cihazı ile belirlendi.

Çalışmamızda modifiye insektisit olarak sentezlenen diaçilhidrazin türevi 35(a,b), 36a, 37a ve 38(a,b) ve 1,2,3-triazol türevi 46-49(c-e) bileşiklerinin 20E hormonuna karşı yapı-aktivite ilişkisi Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Emirik tarafından gerçekleştirilmiştir. Ayrıca çalışmamızın birinci kısmı sonuç ürünleri, diaçilhidrazin türevi bileşikler için, test böceği olarak *Leptinotarsa Decemlineata* larva ve yetişkinlerine karşı insektisidal aktiviteleri Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü hocalarından Prof. Dr. Mustafa Yaman, aynı zamanda bu bileşiklerin antifungusidal ve antimikrobiyal aktivitelerinin analizleri ise Ordu Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümünden Doç. Dr. Ömer ERTÜRK

tarafından yapılmıştır. Çalışmamızın ikinci bölümünde sentezlenen 1,2,3-triazol türevi 46-49(c-e) bileşiklerin test böceği olarak Dev Kabuk böcekleri(*Dendroctonus micans*) larvaları ve yetişkinleri, Kestane Hortumlu Böceği larvası (*Curculio elephas*) ve Kuru Meyve Güvesi (*Plodiainter punctella*)(Hübner) larvalarına karşı insektisidal aktiviteleri bakılarak aynı zamanda bu bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin analizleri de Doç. Dr. Ömer ERTÜRK tarafından yapılmıştır. Çalışmamızın ikinci bölümünde sentezlenen 1,2,3-triazol heterohalka sistemi içeren 46-49(c-e) nolu bileşik grubundan 49d nolu bileşiğe ait X-Ray spektrumu, Sinop Üniversitesi, Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinde, Ortep-3 (Farrugia, 1997) moleküler grafik metodu ile Smart (Bruker, 1997) cihazında alınarak, Doç. Dr. Onur Şahin tarafından yorumlanmıştır.

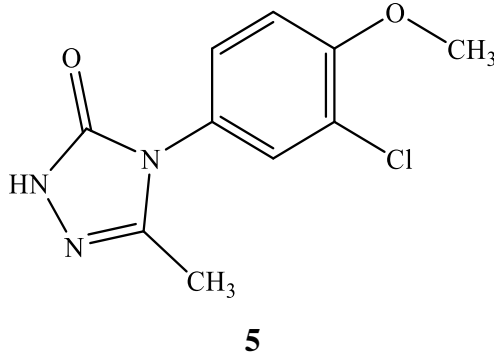
2.3. Bileşiklerin Sentezleri

Çalışma grubumuz tarafından daha önce literatüre kazandırılan 3, 4, 7, 8, 9 ve 11 nolu bileşikler, ester etoksikarbonilhidrazon (1 türevi) bileşiklerin 2-(3,4-dimetoksifenil)etil amin veya 2-(4-metoksifenil)etil amin (2) ile 160-165 °C'deki reaksiyonuyla elde edildi. Daha ileri basamaklarda elde edilen tüm orijinal bileşiklerin ve anahtar nitelikte kullanılan bileşiklerin sentez yöntemleri aşağıda verilmiştir [78-81, 96].

2.3.1. 5, 6, 10 ve 12 Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri

2.3.1.1. 4-(3-kloro-4-metoksifenil)-5-metil-2,4dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (5) Sentezi

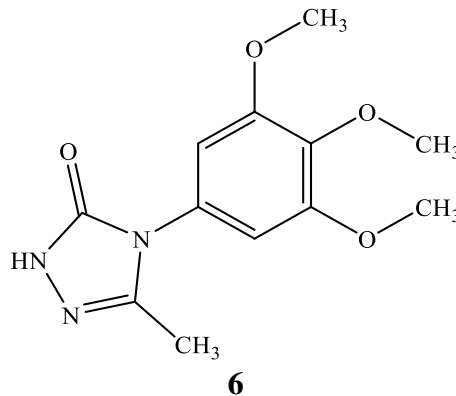
Uzatma borusu takılı 50 ml'lik yuvarlak dipli balona, etil (E)-2-(1-etoksietiliden)hidrazin-1-karboksilat (1 nolu bileşik türevi; 0,010 mol) ve 3-kloro-4-metoksianilin (2) (0,010 mol; 1.167g/ml, %99) ilave edilerek 160-165°C'de silikon yağ banyosunda manyetik karıştırıcı yardımıyla iki saat karıştırıldı. Bu süre sonunda, soğutulan reaksiyon içeriğinde oluşan katı kısım süzüldü, kurutuldu ve aseton-petrol eteri (1:4) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutulularak 5 nolu bileşik olarak tanımlandı.



(%) Verim	:89
Erime nok. (°C)	:94-96 °C
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 1
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 2
¹ H-NMR (D ₂ O) Spektrum	: Ek Şekil 3
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 4

2.3.1.2. 5-metil-4-(3,4,5-trimetoksifenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (6) Sentezi

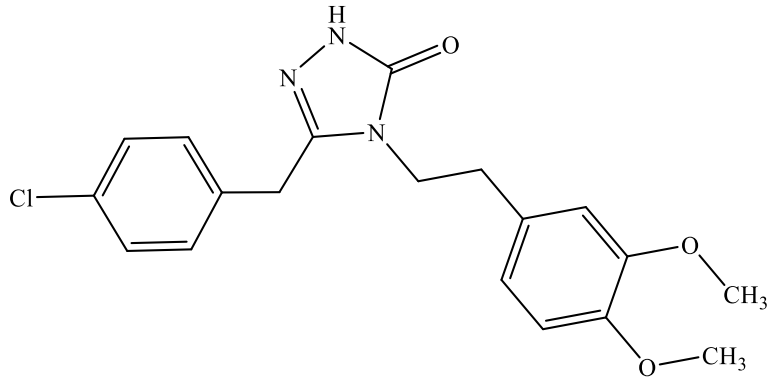
Uzatma borusu takılmış 50 ml'lik yuvarlak dipli balona, etil (E)-2-(1-etoksietiliden)hidrazin-1-karboksilat (1 nolu bileşik türevi; 0,010 mol) ve 3,4,5-trimetoksianilin (2) (0,010 mol) ilave edilerek 160-165°C'de silikon yağ banyosunda manyetik karıştırıcı yardımıyla iki saat karıştırıldı. Bu süre sonunda, yağimsı balon içeriği eterle katılaştırıldı ve etilasetat-petrol eteri (1:4) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **6** nolu bileşik olarak tanımlandı.



(%) Verim	: 78
Erime nok.(°C)	: 110-112
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 5
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 6
¹ H-NMR (D ₂ O) Spektrum	: Ek Şekil 7
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 8

2.3.1.3. 5-(4-klorobenzil)-4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (10) Sentezi

Uzatma borusu takılmış 50 ml'lik yuvarlak dipli balona, etil (E)-2-(2-(4-klorofenil)-1-etoksietiliden)hidrazin-1-karboksilat (1 nolu bileşik türevi; 0,010 mol) ve 2-(3,4-dimetoksifenil)etilamin (2) (0,010 mol; 1.1g/mL, %98) eklenerek 160-165°C'de silikon yağ banyosunda manyetik karıştırıcı yardımıyla iki saat karıştırıldı. Bu süre sonunda, balon içeriği eter ilavesi ile katılaştırılarak süzöldü ve etilasetat-petrol eteri (1:4) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **10** nolu bileşik olarak tanımlandı.

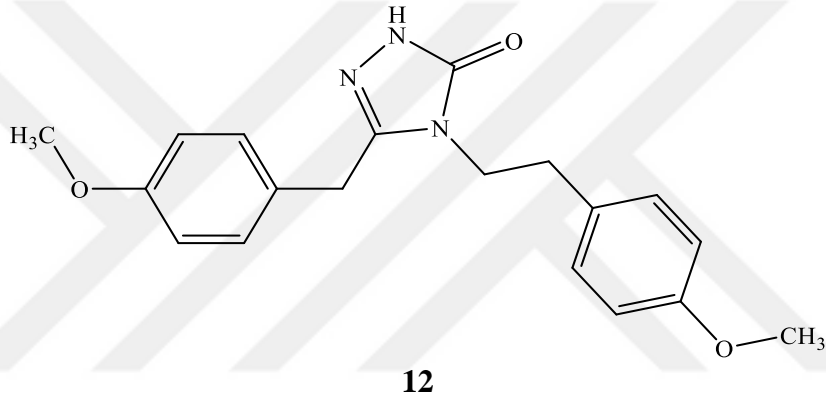


10

(%) Verim	: 88
Erime nok. (°C)	: 94-96
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 9
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 10
¹ H-NMR (D ₂ O) Spektrum	: Ek Şekil 11
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 12

2.3.1.4. 5-(4-metoksibenzil)-4-(4-metoksifeniletıl)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3on (12) Sentezi

Uzatma borusu takılmış 50 ml'lik yuvarlak dipli balona, Etil (Z)-2-(1-etoksi-2-(4-metoksifenil)-1-etoksietiliden)hidrazin-1-karboksilat (**1** nolu bileşik türevi; 0.010 mol) ve 2-(4-metoksifenil)etil amin (**2**) (0,010 mol; 1.031 g/mL, %98) ilave edilerek 160-165°C'de silikon yağ banyosunda manyetik karıştırıcı yardımıyla iki saat karıştırıldı. Bu süre sonunda, balon içeriği etilasetat ile katılaştırılarak süzöldü ve aseton-petrol eteri (1:2) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **12** nolu bileşik olarak tanımlandı.



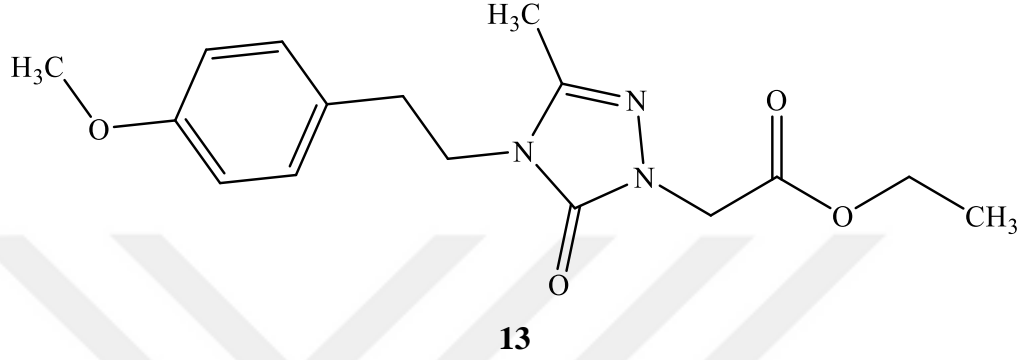
(%) Verim	: 66
Erime nok. (°C)	: 112-116
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 13
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 14
¹ H-NMR (D ₂ O) Spektrum	: Ek Şekil 15
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 16

2.3.2. 13-21 Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri

2.3.2.1. Etil 2-(4-(4-metoksifeniletıl)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetat (13) Sentezi

Mutlak etanolde (100 ml) hazırlanan sodyum etoksit (0.010 mol) çözeltisi üzerine, 3 nolu bileşiğin (0.010 mol) mutlak etanoldeki (100 ml) çözeltisi eklenerek 30 dakika refluks edildikten sonra soğutuldu. Oluşan 3 nolu bileşiğin sodyum tuzu üzerine etil

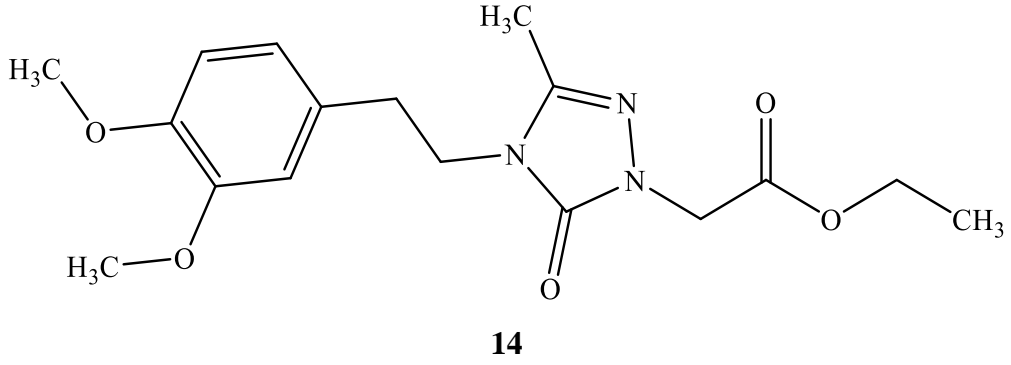
bromoasetat'ın (0.010 mol; 1.514 g/mL, %98) mutlak etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Balon içeriği sekiz saat refluks edildi. Tepkime tamamlandığında, balon içeriği buzlu suya dökülerek katılaştırılarak süzülde ve kurutuldu. Aseton-kloroform-petrol eteri (1:1:2) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **13** nolu bileşik olarak tanımlandı.



(%) Verim	: 96
Erime nok. (°C)	: 86-88
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 17
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 18
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 19
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 20

2.3.2.2. Etil 2-(4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-3-metil5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetat (**14**) Sentezi

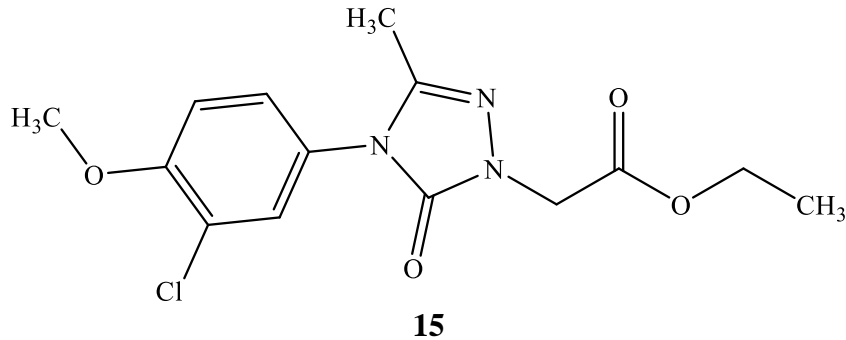
Mutlak etanolde (100 ml) hazırlanan sodyum etoksit (0.010 mol) çözeltisi üzerine, 4 nolu bileşiğin (0.010 mol) mutlak etanoldeki (100 ml) çözeltisi ilave edilerek 30 dakika refluks edildikten sonra soğutuldu. Oluşan 4 nolu bileşiğin sodyum tuzu üzerine etil bromoasetat'ın (0.010 mol; 1.514 g/mL, %98) mutlak etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Balon içeriği sekiz saat refluks edildi. Tepkime tamamlandığında, balon içeriği buzlu suya dökülerek katılaştırılarak süzülde ve kurutuldu. Etilasetat-petrol eteri (1:2) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **14** nolu bileşik olarak tanımlandı.



(%) Verim	: 90
Erime nok.(°C)	: 120-122
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 21
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 22
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 23
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 24

2.3.2.3. Etil 2-(4-(3-kloro-4-metoksifenil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetat (15) Sentezi

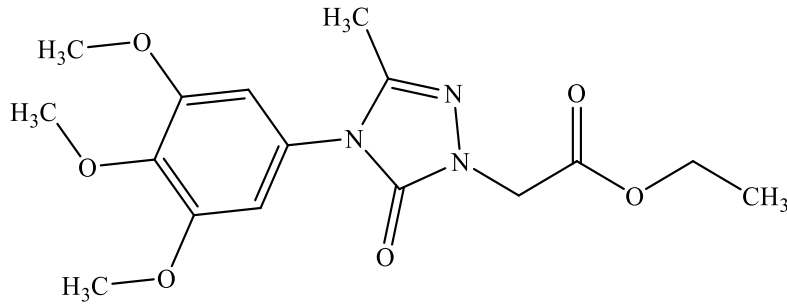
Mutlak etanolde (100 ml) hazırlanan sodyum etoksit (0.010 mol) çözeltisi üzerine, 5 nolu bileşiğin (0.010 mol) mutlak etanoldeki (100 ml) çözeltisi eklenerek 30 dakika refluks edildikten sonra soğutuldu. Oluşan 5 nolu bileşiğin sodyum tuzu üzerine etil bromoasetat'ın (0.010 mol; 1.514 g/mL, %98) mutlak etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Balon içeriği sekiz saat refluks edildi. Tepkime tamamlandığında, balon içeriği buzlu suya dökülerek katılaştırılarak süzüldü ve kurutuldu. Kloroform-petrol eteri (1:3) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **15** nolu bileşik olarak tanımlandı.



(%)Verim	: 58
Erime nok. (°C)	: 54-56
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 25
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 26
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 27
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 28

2.3.2.4. Etil 2-(3-metil-5-okso-4-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetat (16) Sentezi

Mutlak etanolde (100 ml) hazırlanan sodyum etoksit (0.010 mol) çözeltisi üzerine, 6 nolu bileşiğin (0.010 mol) mutlak etanoldeki (100 ml) çözeltisi ilave edilerek 30 dakika geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra soğutuldu. Oluşan 6 nolu bileşiğin sodyum tuzu üzerine etil bromoasetat'ın (0.010 mol; 1.514 g/mL, %98) mutlak etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Balon içeriği sekiz saat refluks edildi. Tepkime tamamlandığında, balon içeriği buzlu suya dökülerek katılaştırılarak süzülde ve kurutuldu. Kloroform-petrol eteri (1: 4) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **16** nolu bileşik olarak tanımlandı.

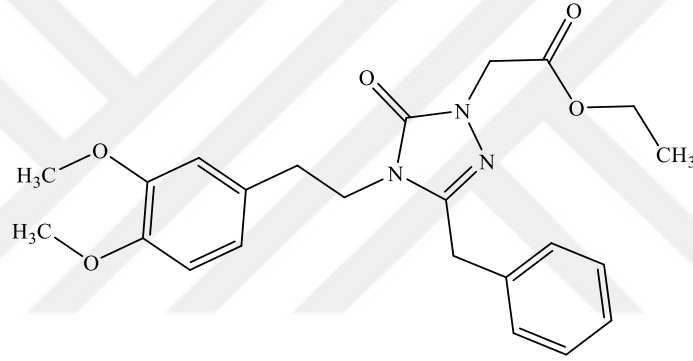


16

(%) Verim	: 62
Erime nok. (°C)	: 52-54
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 29
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 30
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 31

2.3.2.5. Etil 2-(3-benzil-4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetat (17) Sentezi

Mutlak etanolde (100 ml) hazırlanan sodyum etoksit (0.010 mol) çözeltisi üzerine, 7 nolu bileşiğin (0.010 mol) mutlak etanoldeki (100 ml) çözeltisi ilave edilerek 30 dakika geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra soğutuldu. Oluşan 7 nolu bileşiğin sodyum tuzu üzerine etil bromoasetat'ın (0.010 mol; 1.514 g/mL, %98) mutlak etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Balon içeriği sekiz saat refluks edildi. Tepkime tamamlandığında, balon içeriği buzlu suya dökülerek katılaştırılarak süzöldü ve kurutuldu. Aseton-kloroform-petrol eteri (1:1:4) çözöcü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **17** nolu bileşik olarak tanımlandı.



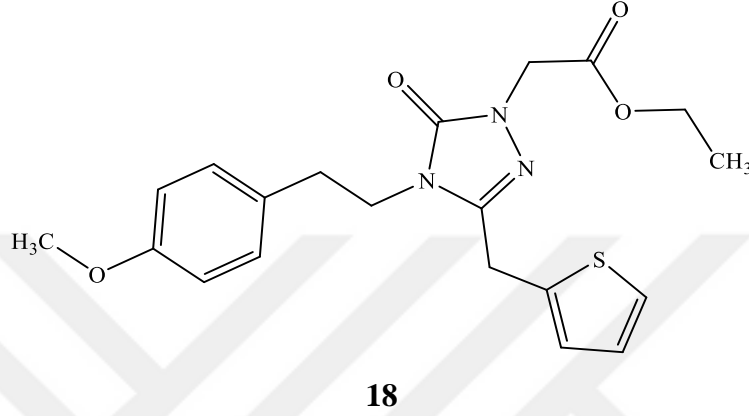
17

(%) Verim	: 88
Erime nok. (°C)	: 75-78
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 32
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 33
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 34
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 35

2.3.2.6. Etil 2-(4-(4-metoksifeniletıl)-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetat (18) Sentezi

Mutlak etanolde (100 ml) hazırlanan sodyum etoksit (0.010 mol) çözeltisi üzerine, 8 nolu bileşiğin (0.010 mol) mutlak etanoldeki (100 ml) çözeltisi ilave edilerek 30 dakika geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra soğutuldu. Oluşan 8 nolu bileşiğin sodyum tuzu

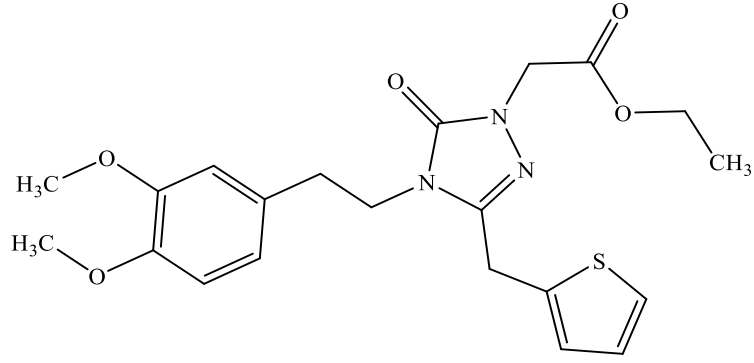
üzerine etil bromoasetat'ın (0.010 mol; 1.514 g/mL, %98) mutlak etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Balon içeriği sekiz saat refluks edildi. Tepkime tamamlandığında balon içeriği buzlu suya dökülerek katılaştırılarak süzülde ve kurutuldu. Aseton-kloroform-petrol eteri (1:1:4) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **18** nolu bileşik olarak tanımlandı.



(%) Verim	: 89
Erime nok. (°C)	: 58-60
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 36
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 37
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 38

2.3.2.7. Etil 2-(4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetıl)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetat (19) Sentezi

Mutlak etanolde (100 ml) hazırlanan sodyum etoksit (0.010 mol) çözeltisi üzerine, 9 nolu bileşiğin (0.010 mol) mutlak etanoldeki (100 ml) çözeltisi ilave edilerek 30 dakika geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra soğutuldu. Oluşan 9 nolu bileşiğin sodyum tuzu üzerine etil bromoasetat'ın (0.010 mol; 1.514 g/mL, %98) mutlak etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Balon içeriği sekiz saat refluks edildi. Tepkime tamamlandığında balon içeriği buzlu suya dökülerek katılaştırılarak süzülde ve kurutuldu. Aseton-kloroform-petrol eteri (1:1:4) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **19** nolu bileşik olarak tanımlandı.

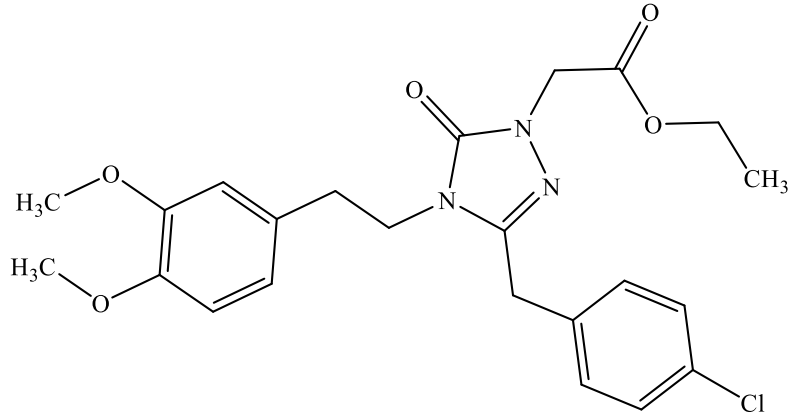


19

(%) Verim	: 60
Erime nok.(°C)	: 60-62
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 39
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 40
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 41

2.3.2.8. Etil 2-(3-(4-klorobenzil)-4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetat (20) Sentezi

Mutlak etanolde (100 ml) hazırlanan sodyum etoksit (0.010 mol) çözeltisi üzerine, 10 nolu bileşiğin (0.010 mol) mutlak etanoldeki (100 ml) çözeltisi ilave edilerek 30 dakika geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra soğutuldu. Oluşan 10 nolu bileşiğin sodyum tuzu üzerine etil bromoasetat'ın (0.010 mol; 1.514 g/mL, %98) mutlak etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Balon içeriği sekiz saat reflüks edildi. Tepkime tamamlandığında, balon içeriği buzlu suya dökülerek katılaştırılarak süzülde ve kurutuldu. Aseton-kloroform-petrol eteri (1:1:4) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **20** nolu bileşik olarak tanımlandı.

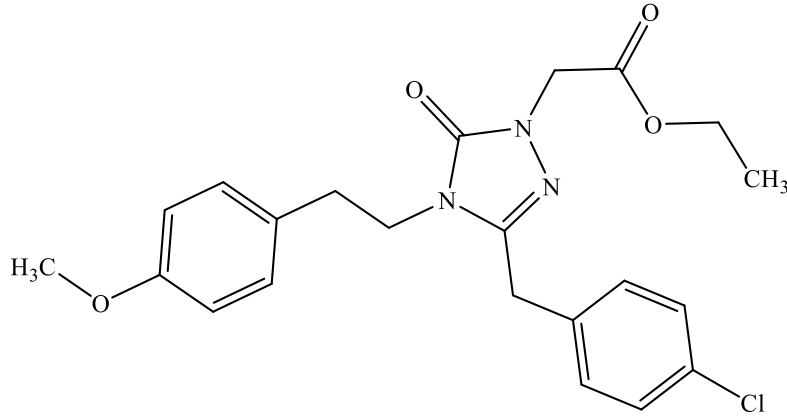


20

(%) Verim	: 82
Erime nok. (°C)	: 75-78
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 42
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 43
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 44

2.3.2.9. Etil 2-(3-(4-klorobenzil)-4-(4-metoksifeniletıl)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetat (21) Sentezi

Mutlak etanolde (100 ml) hazırlanan sodyum etoksit (0.010 mol) çözeltisi üzerine, 11 nolu bileşiğin (0.010 mol) mutlak etanoldeki (100 ml) çözeltisi ilave edilerek 30 dakika geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra soğutuldu. Oluşan 11 nolu bileşiğin sodyum tuzu üzerine etil bromoasetat'ın (0.010 mol; 1.514 g/mL, %98) mutlak etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Balon içeriği sekiz saat reflüks edildi. Tepkime tamamlandığında, balon içeriği buzlu suya dökülerek katılaştırılarak süzöldü ve kurutuldu. Aseton-kloroform-petrol eteri (1:1:4) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **21** nolu bileşik olarak tanımlandı.



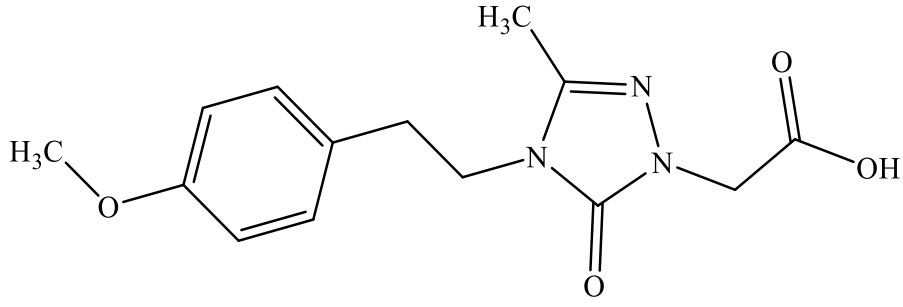
21

(%) Verim	: 88
Erime nok. (°C)	: 72-74
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 45
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 46
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 47

2.3.3. 22-30 Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri

2.3.3.1. 2-(4-(4-metoksifeniletıl)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit (22) Sentezi

Sentezlenen 13 nolu ester fonksiyonlu bileşiğin (0.010 mol) metanoldeki çözeltisine hazırlanan %10'luk NaOH (10 mL) çözeltisi ilave edilerek oda sıcaklığında üç gün karıştırıldı ve evapore edildi, elde edilen balon içeriği sulu HCl çözeltisi ile nötrleştirildi. Elde edilen katı beyaz-krem renkli madde birkaç kez NaHCO₃ çözeltisi ile yıkandı ve vakum altında kurutulup, aseton-petrol eteri (1:1) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **22** nolu bileşik olarak tanımlandı.

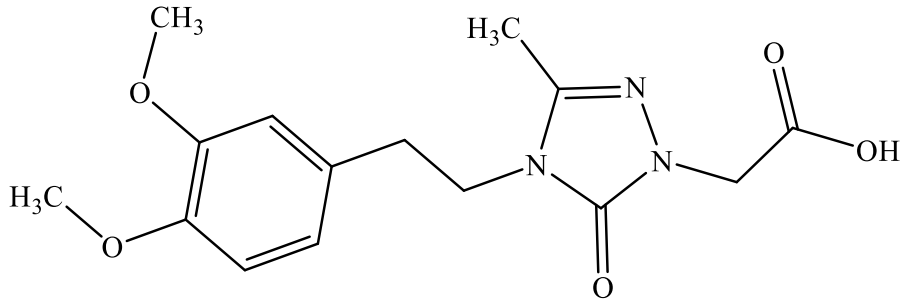


22

(%) Verim	: 84
Erime nok. (°C)	: 158-160
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 48
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 49
¹ H-NMR (D ₂ O) Spektrum	: Ek Şekil 50
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 51
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 52

2.3.3.2. 2-(4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit (23) Sentezi

Sentezlenen 14 nolu ester fonksiyonlu bileşimin (0.010 mol) metanoldeki çözeltisine hazırlanan %10'luk NaOH (10 mL) çözeltisi ilave edilerek oda sıcaklığında üç gün karıştırıldı ve evapore edildi, balon içeriği sulu HCl çözeltisi ile nötrleştirildi. Elde edilen katı beyaz-krem renkli madde birkaç kez NaHCO₃ çözeltisi ile yıkandı ve vakum altında kurutulup, kloroform-petrol eteri (1:1) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutulurak **23** nolu bileşik olarak tanımlandı.

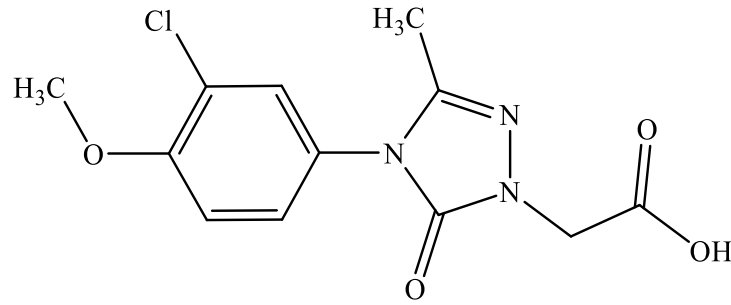


23

(%) Verim	: 79
Erime nok. (°C)	: 105-107
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 53
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 54
¹ H-NMR (D ₂ O) Spektrum	: Ek Şekil 55
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 56
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 57

2.3.3.3. 2-(4-(3-kloro-4-metoksifenil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit (**24**) Sentezi

Sentezlenen 15 nolu ester fonksiyonlu bileşiğin (0.010 mol) metanoldeki çözeltisine hazırlanan %10'luk NaOH (10 mL) çözeltisi ilave edilerek oda sıcaklığında üç gün karıştırıldı ve evapore edildi, balon içeriği sulu HCl çözeltisi ile nötralleştirildi. Elde edilen katı beyaz-krem renkli madde birkaç kez NaHCO₃ çözeltisi ile yıkandı ve vakum altında kurutulup, aseton-petrol eteri (1:2) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutulurak **24** nolu bileşik olarak tanımlandı.

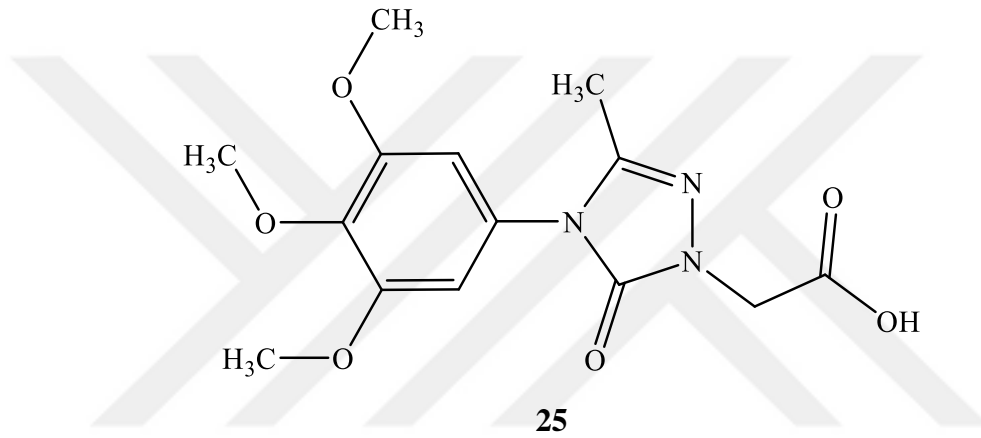


24

(%) Verim	: 84
Erime nok. (°C)	: 158-160
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 58
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 59
¹ H-NMR (D ₂ O) Spektrum	: Ek Şekil 60
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 61

2.3.3.4. 2-(3-metil-5-okso-4-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit (25) Sentezi

Sentezlenen 16 nolu ester fonksiyonlu bileşiğin (0.010 mol) metanoldeki çözeltisine hazırlanan %10'luk NaOH (10 mL) çözeltisi ilave edilerek oda sıcaklığında üç gün karıştırıldı ve evapore edildi, balon içeriği sulu HCl çözeltisi ile nötrleştirildi. Elde edilen katı beyaz-krem renkli madde birkaç kez NaHCO₃ çözeltisi ile yıkandı ve vakum altında kurutulup, etilasetat-petrol eteri (1:1) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutulularak **25** nolu bileşik olarak tanımlandı.

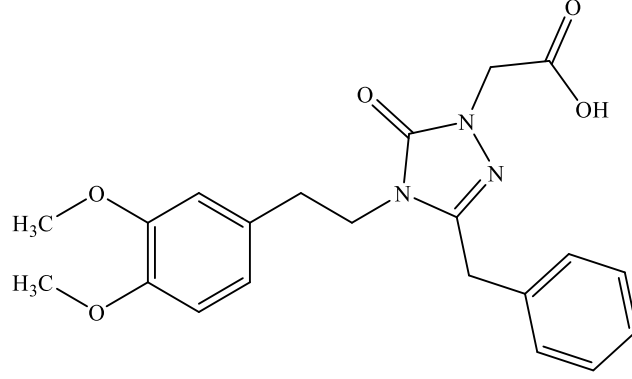


(%) Verim	: 62
Erime nok. (°C)	: 188-192
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 62
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 63
¹ H-NMR (D ₂ O) Spektrum	: Ek Şekil 64
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 65

2.3.3.5. 2-(3-benzil-4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit (26) Sentezi

Sentezlenen 17 nolu ester fonksiyonlu bileşiğin (0.010 mol) metanoldeki çözeltisine hazırlanan %10'luk NaOH (10 mL) çözeltisi ilave edilerek oda sıcaklığında üç gün karıştırıldı ve evapore edildi, balon içeriği sulu HCl çözeltisi ile nötrleştirildi. Elde edilen katı beyaz-krem renkli madde birkaç kez NaHCO₃ çözeltisi ile yıkandı ve vakum altında

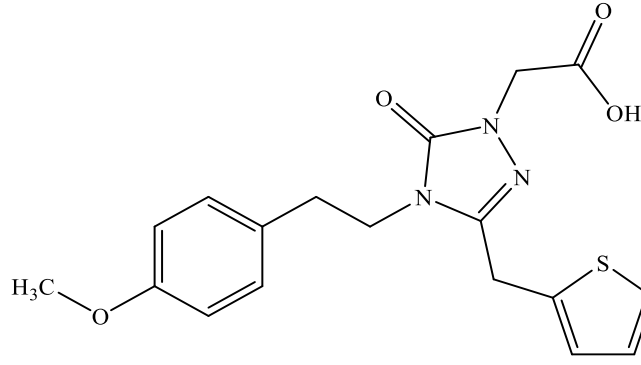
kurutulup, etilasetat-petrol eteri (1:1) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl_2 üzerinden kurutulularak **26** nolu bileşik olarak tanımlandı.

**26**

(%) Verim	: 82
Erime nok. (°C)	: 178-180
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 66
^1H NMR Spektrum	: Ek Şekil 67
^1H -NMR (D_2O) Spektrum	: Ek Şekil 68
^{13}C -NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 69

2.3.3.6. 2-(4-(4-metoksifeniletıl)-5-okso-3-(tıyofen-2-ılmetıl)-4,5-dıhıdro-1H-1,2,4-trıazol-1-ıl)asetık asıt (27) Sentezı

Sentezlenen 18 nolu ester fonksiyonlu bileşğin (0.010 mol) metanoldeki çözeltilisine hazırlanan %10'luk NaOH (10 mL) çözeltilisi ilave edilerek oda sıcaklığında üç gün karıştırıldı ve evapore edildi, balon içeriği sulu HCl çözeltilisi ile nötralleştirildi. Elde edilen katı beyaz-krem renkli madde birkaç kez NaHCO_3 çözeltilisi ile yıkandı ve vakum altında kurutulup, aseton-petrol eteri (1:2) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl_2 üzerinden kurutulularak **27** nolu bileşik olarak tanımlandı.

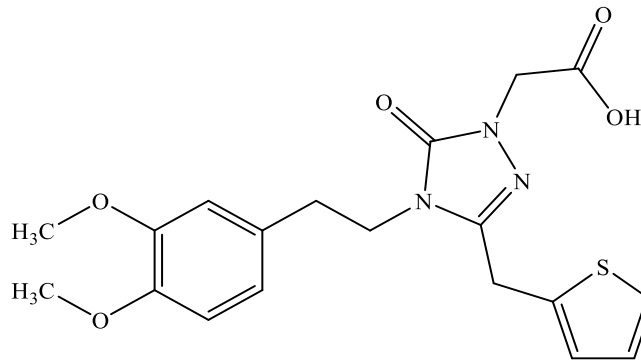


27

(%) Verim	: 84
Erime nok. (°C)	: 158-160
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 70
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 71
¹ H-NMR (D ₂ O) Spektrum	: Ek Şekil 72
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 73

2.3.3.7. 2-(4-(3,4-dimetoksifeniletil)-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit (28) Sentezi

Sentezlenen 19 nolu ester fonksiyonlu bileşiğin (0.010 mol) metanoldeki çözeltisine hazırlanan %10'luk NaOH (10 mL) çözeltisi ilave edilerek oda sıcaklığında üç gün karıştırıldı ve evapore edildi, balon içeriği sulu HCl çözeltisi ile nötrleştirildi. Elde edilen katı beyaz-krem renkli madde birkaç kez NaHCO₃ çözeltisi ile yıkandı ve vakum altında kurutulup, aseton-petrol eteri (1:2) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutulularak **28** nolu bileşik olarak tanımlandı.

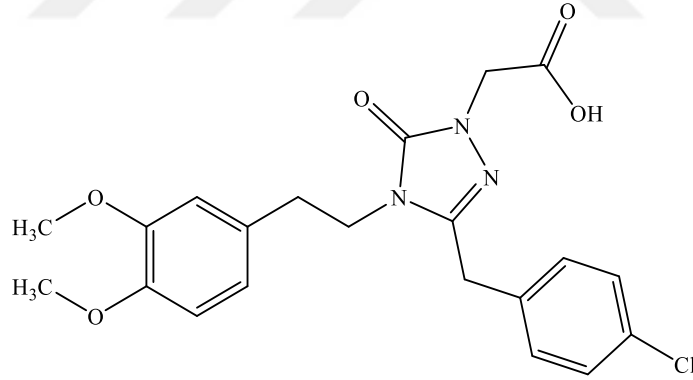


28

(%) Verim	: 56
Erime nok. (°C)	: 180-182
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 74
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 75
¹ H-NMR (D ₂ O) Spektrum	: Ek Şekil 76
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 77

2.3.3.8. 2-(3-(4-klorobenzil)-4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetikasit asit (29) Sentezi

Sentezlenen 20 nolu ester fonksiyonlu bileşimin (0.010 mol) metanoldeki çözeltisine hazırlanan %10'luk NaOH (10 mL) çözeltisi ilave edilerek oda sıcaklığında üç gün karıştırıldı ve evapore edildi, balon içeriği sulu HCl çözeltisi ile nötralleştirildi. Elde edilen katı beyaz-krem renkli madde birkaç kez NaHCO₃ çözeltisi ile yıkandı ve vakum altında kurutulup, etilasetat-petrol eteri (1:2) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **29** nolu bileşik olarak tanımlandı.

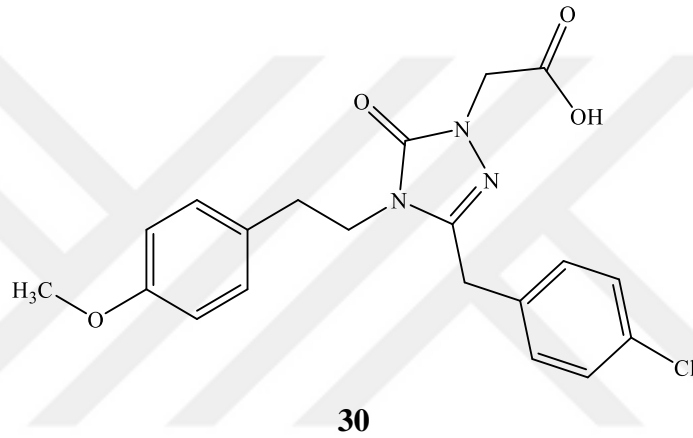


29

(%) Verim	: 80
Erime nok. (°C)	: 150-152
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 78
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 79
¹ H-NMR (D ₂ O) Spektrum	: Ek Şekil 80
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 81

2.3.3.9. 2-(3-(4-klorobenzil)-4-(4-metoksifeniletıl)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetikasit asit (30) Sentezi

Sentezlenen 21 nolu ester fonksiyonlu bileşimin (0.010 mol) metanoldeki çözeltisine hazırlanan %10'luk NaOH (10 mL) çözeltisi ilave edilerek oda sıcaklığında üç gün karıştırıldı ve evapore edildi, balon içeriği sulu HCl çözeltisi ile nötrleştirildi. Elde edilen katı beyaz-krem renkli madde birkaç kez NaHCO₃ çözeltisi ile yıkandı ve vakum altında kurutulup, etilasetat-petrol eteri (1:2) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutulup **30** nolu bileşik olarak tanımlandı.

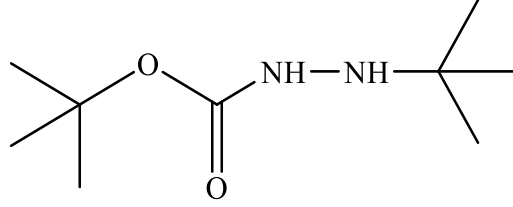


(%) Verim	: 92
Erime nok. (°C)	: 138-140
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 82
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 83
¹ H-NMR (D ₂ O) Spektrum	: Ek Şekil 84
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 85

2.3.4. Tert-butıl 2-(tert-butıl)hidrazin-1-karboksilat (31) Sentezi

Tert-butıl-hidrazinhidroklorür (0,01 mol) ve NaOH (0,02 mol)'in diklorometan/su (2/1, 10 ml)'daki buz banyosundaki çözeltisine, di-tert-butıl dikarbonat (0.01mol)'ın 20 ml diklormetandaki çözeltisi damla damla eklendi. Üç saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra çözelti süzülüp diklorometan uzaklaştırıldı. Kalıntı kuru eterle ekstrakte edilerek,

eter- petrol eterinden kristallendirildi. Sentezlenen **31** nolu bileşiğin literatürde bildirilen hedef bileşik ile identik olduğu belirlendi [97].

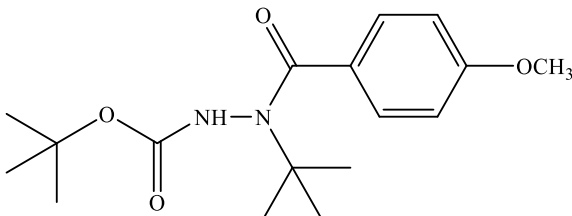
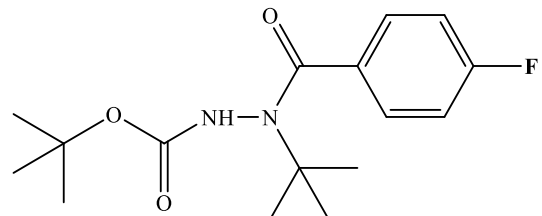
**31**

(%) Verim : 92

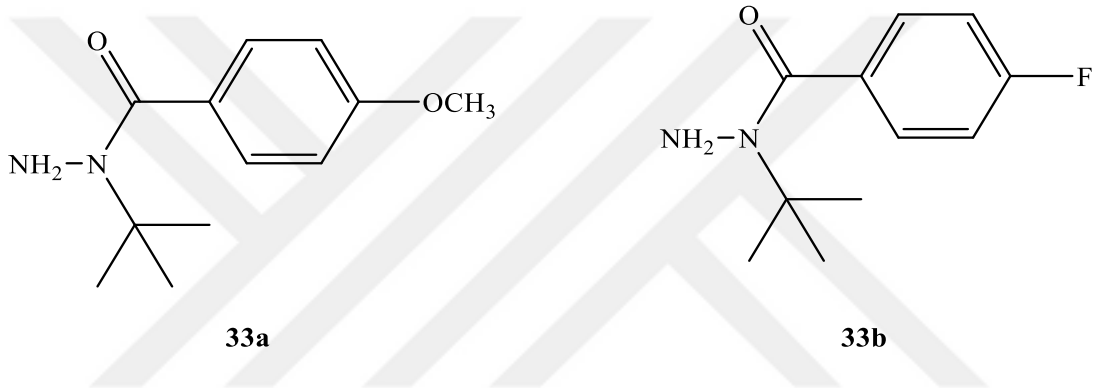
Erime nok. (°C) : 77-79

2.3.5. N-(tert-butil)-4-metoksibenzohidrazit(33a) ve N-(tert-butil)-4-Florobenzohidrazit (33b) Sentezi

Bir boynuna kurutma tüpü, diğer iki boynuna ayrı ayrı damlatma hunisi takılı üç boyunlu balon içerisindeki Tert-butil 2-(tert-butil)hidrazin-1-karboksilat (**31**)'in (0.01 mol) diklorometan/su (5/1, 10 mL) buz banyosundaki çözeltisine, bir boyundan 5 ml diklorometanda çözünmüş 4-metoksibenzoil klorür (0.01 mol) veya 4-florobenzoil klorür (0.01 mol), diğer boyundan ise 5 ml diklorometanda çözünmüş trietil amin (0.01 mol) aynı anda damlatılmaya başlandı. Balon içeriği bir saat buz banyosunda iki saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra diklorometan buharlaştırıldı. Suda çözünen içerik, etil asetat ile birkaç kez ekstrakte edildi, ekstraktlar sodyum sülfat üzerinden kurutuldu ve süzüldü. Elde edilen hafif sarı-krem renkli katı kalıntı alındı (32a için %87 verim) ve (32b için %82 verim).

**32a****32b**

Yukarıda belirtilen reaksiyon yöntemine göre ayrı ayrı elde edilen tert-butil 2-(tertbutil)-2-(4-metoksibenzoil)hidrazine-1-karboksilat (32a) (0.01 mol) veya tert-butil 2-(tertbutil)-2-(4-florobenzoil)hidrazine-1-karboksilat (32b) (0.01 mol) yuvarlak dipli bir balon içerisinde 150 ml metanoldeki çözeltilerine ayrı ayrı 40 ml derişik HCl ilave edilerek hazırlanan çözelti onaltı saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Elde edilen balon içeriğine NaHCO₃ sulu çözeltisi ilave edilerek nötrleştirildi. Çöken katı madde süzöldü ve birkaç kez sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkanarak kurutuldu. Eter-petrol eterinden kristallendirildi. Sentezlenen 33(a,b) türevi bileşiklerin literatürde bildirilen hedef bileşikler ile identik olduğu belirlendi [85,86].



(%) Verim	: 81 (33a)
(%) Verim	: 77 (33b)
Erime nok. (°C)	: 151-152(33a)
Erime nok. (°C)	: 136-137(33b)

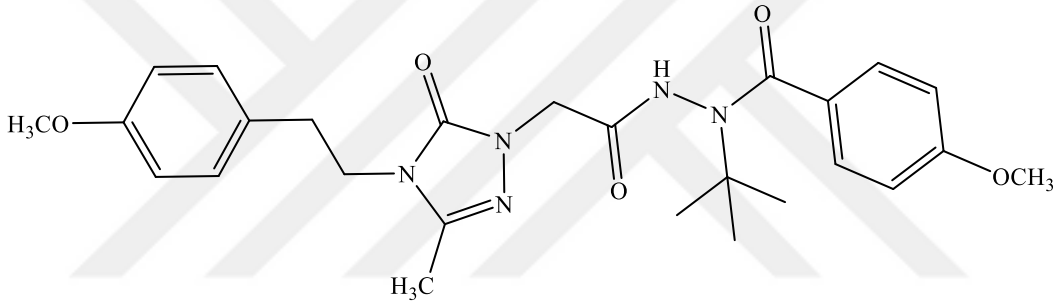
2.3.6. 35-38 Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri

2.3.6.1. N-(tert-butil)-4-metoksi-N'-(2-(4-(4-metoksifeniletıl)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)benzohidrazit (35a) Sentezi

Bir boynuna kurutma tüpü takılı iki boyunlu balon içerisindeki 22nolu bileşigin (0.01mol) 10 mL diklorometan ve 1 mL DMF'deki çözeltisi üzerine, damlatma hunisi yardımıyla 20 mL diklorometanda çözönmüş okzalil klorür (0.05 mol) çözeltisi damla damla ilave edildi. Balon içeriği önce soğukta bir saat ardından oda sıcaklığında dört saat

kariştırıldıktan sonra evapore edildi. Elde edilen 34 tipi açil klorür hızla diklorometanda çözölerek damlatma hunisine alındı [87].

Bir boynuna kurutma tüpü takılı üç boyunlu balon içinde 10 mL diklorometanda öznmş N-(tert-butil)-4-metoksibenzohidrazit (33a)'in (0.01 mol) buz banyosundaki çözeltisine, iki ayrı damlatma hunisinde bulunan 34 tipi açilklorür türevi (0.01 mol) bileşiğin diklorometandaki çözeltisi ve 10 mL diklorometanda öznmş trietilamin (0.01 mol) aynı anda damlatıldı. Damlatma işleminin ardından reaksiyon yaklaşık iki saat buz banyosunda kariştırıldıktan sonra, takiben bir gece de oda sıcaklığında devam ettirildi. Balon içeriği düşük sıcaklıkta buharlaştırıldı. Elde edilen kalıntı etil asetat-petrol eteri (1:1) özc sisteminden saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutulularak **35a** bileşiği olarak tanımlandı.



35a

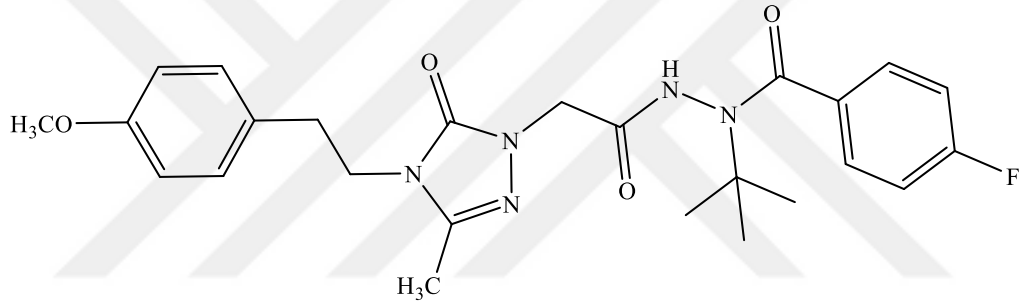
(%) Verim	: 58
Erime nok. (°C)	: 181-183
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 86
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 87
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 88

2.3.6.2. N-(tert-butil)-4-floro-N'-(2-(4-(4-metoksifeniletıl)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)benzohidrazit (35b)Sentezi

Bir boynuna damlatma hunisi diğer boynuna kurutma tüpü takılı iki boyunlu balon içerisindeki 22 nolu (0.01 mol) bileşiğin 10 mL diklorometan ve 1 mL DMF'deki çözeltisi üzerine, bir boyundan 20 mL diklorometanda öznmş okzalil klorür (0.05 mol) özeltisi damla damla ilave edildi. Balon içeriği önce soğukta bir saat ardından oda sıcaklığında dört

saat karıştırıldıktan sonra evapore edildi. Elde edilen 34 tipi açıl klorür hızla diklorometanda çözülerek damlatma hunisine alındı [87].

Bir boynuna kurutma tüpü takılı üç boyunlu balon içinde 10 mL diklorometanda çözülmüş N-(tert-butil)-4-florobenzohidrazit (33b)'in (0.01 mol) buz banyosundaki çözeltisine, iki ayrı damlatma hunisinde bulunan 34 tipi açilklorür türevi (0.01 mol) bileşiğin diklorometandaki çözeltisi ve 10 mL diklorometanda çözülmüş trietilamin (0.01 mol) aynı anda damlatıldı. Damlatma işleminin ardından reaksiyon yaklaşık iki saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra, takiben bir gece de oda sıcaklığında devam ettirildi. Balon içeriği düşük sıcaklıkta buharlaştırıldı. Elde edilen kalıntı etil asetat-petrol eteri (1:1) çözücü sisteminden saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutulularak **35b** bileşiği olarak tanımlandı.



35b

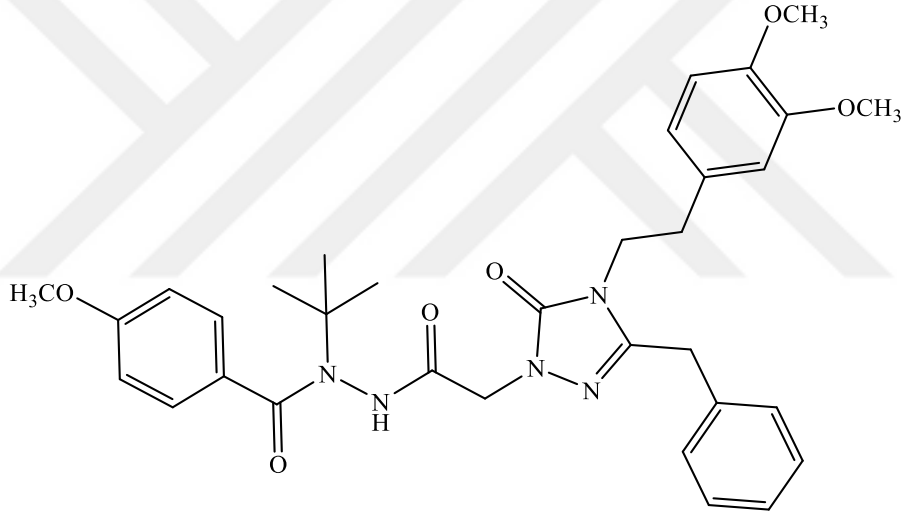
(%) Verim	: 46
Erime nok. (°C)	: 190-192
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 89
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 90
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 91

2.3.6.3. N'-(2-(3-benzil-4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-N-(tert-bütıl)-4-metoksibenzohidrazit (36a) Sentezi

Bir boynuna damlatma hunisi diğer boynuna kurutma tüpü takılı iki boyunlu balon içerisindeki 26 nolu (0.01 mol) bileşiğin 10 mL diklorometan ve 1 mL DMF'deki çözeltisi üzerine, bir boyundan 20 mL diklorometanda çözülmüş okzalil klorür (0.05 mol) çözeltisi damla damla ilave edildi. Balon içeriği önce soğukta bir saat ardından oda sıcaklığında dört

saat karıştırıldıktan sonra evapore edildi. Elde edilen 34 tipi açıl klorür hızla diklorometanda çözülerek damlatma hunisine alındı [87].

Bir boynuna kurutma tüpü takılı üç boyunlu balon içinde 10 mL diklorometanda çözülmüş N-(tert-butil)-4-metoksibenzohidrazit (33a)'in (0.01mol) buz banyosundaki çözeltisine, iki ayrı damlatma hunisinde bulunan 34 tipi açilklorür türevi (0.01 mol) bileşiğinin diklorometandaki çözeltisi ve 10 mL diklorometanda çözülmüş trietilamin (0.01 mol) aynı anda damlatıldı. Damlatma işleminin ardından reaksiyon yaklaşık iki saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra, takiben bir gece de oda sıcaklığında devam ettirildi. Balon içeriği düşük sıcaklıkta buharlaştırıldı. Elde edilen kalıntı etil asetat-petrol eteri (1:1) çözücü sisteminden saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutulularak **36a** bileşiği olarak tanımlandı.



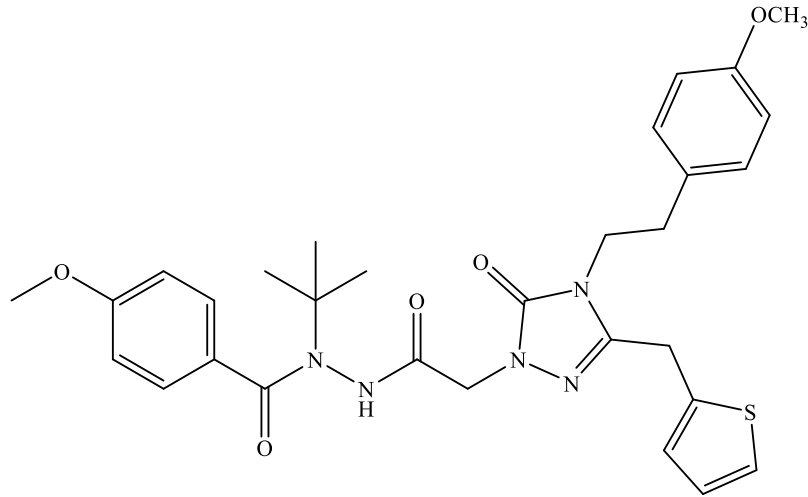
36a

(%) Verim	: 43
Erime nok. (°C)	: 186-188
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 92
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 93
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 94
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 95

**2.3.6.4. N-(tert-bütül)-4-metoksi-N'-(2-(4-(4metoksifeniletül)-5-okso-3-(tiyofen-2-iletül)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)benzohidrazit (37a)
Sentezi**

Bir boynuna damlatma hunisi diğer boynuna kurutma tüpü takılı iki boyunlu balon içerisindeki 27 nolu (0.01mol) bileşiğin 10 mL diklorometan ve 1 mL DMF'deki zltisi üzerine, bir boyundan 20 mL diklorometanda znmş okzalil klorür (0.05 mol) zltisi damla damla ilave edildi. Balon içeriği önce soğukta bir saat ardından oda sıcaklığında dört saat karıştırıldıktan sonra evapore edildi. Elde edilen 34 tipi açil klorür hızla diklorometanda çözülerek damlatma hunisine alındı [87].

Bir boynuna kurutma tüpü takılı üç boyunlu balon içinde 10 mL diklorometanda znmş N-(tert-butil)-4-metoksibenzohidrazit(33a)'in (0.01mol) buz banyosundaki zltisine, iki ayrı damlatma hunisinde bulunan 34 tipi açilklorür türevi (0.01 mol) bileşiğin diklorometandaki zltisi ve 10 mL diklorometanda znmş trietilamin (0.01 mol) aynı anda damlatıldı. Damlatma işleminin ardından reaksiyon yaklaşık iki saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra, takiben bir gece de oda sıcaklığında devam ettirildi. Balon içeriği düşük sıcaklıkta buharlaştırıldı. Elde edilen kalıntı etil asetat-petrol eteri (1:1) zc sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutulularak **37a** bileşiği olarak tanımlandı.



37a

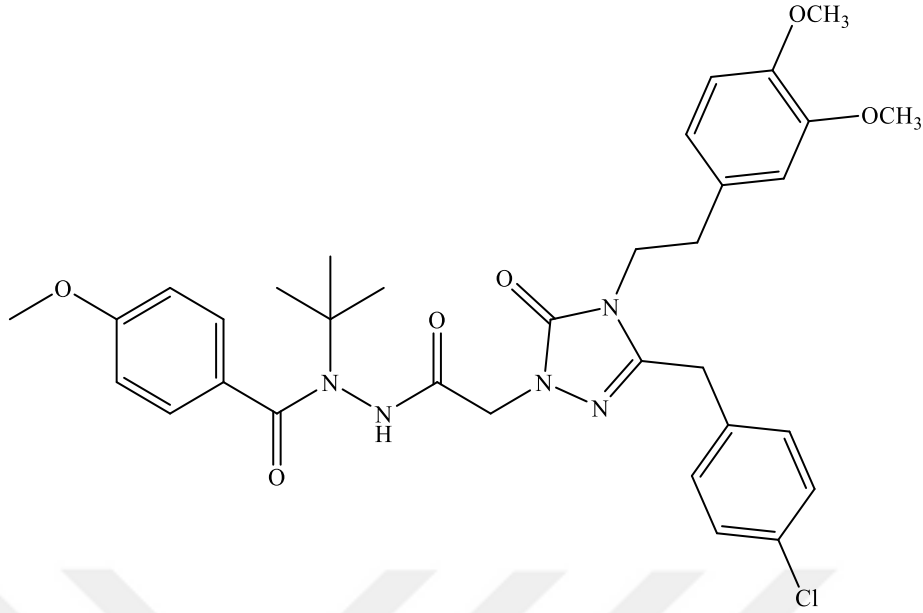
(%) Verim	: 42
Erime nok. (°C)	: 205-207
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 96

- ¹H NMR Spektrum : Ek Şekil 97
¹H-NMR (D₂O) Spektrum : Ek Şekil 98
¹³C-NMR (APT) Spektrum : Ek Şekil 99

2.3.6.5. N-(tert-butil)- N'-(2-(3-(4-klorofeniletıl)-4-(3,4-dimetoksibenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-4-metoksibenzohidrazit (38a) Sentezi

Bir boynuna damlatma hunisi diğeri boynuna kurutma tüpü takılı iki boyunlu balon içerisindeki 29 nolu (0.01mol) bileşimin 10 mL diklorometan ve 1 mL DMF'deki zltisi üzerine, bir boyundan 20 mL diklorometanda znmş okzalil klorür (0.05 mol) zltisi damla damla ilave edildi. Balon içeriği önce soğukta bir saat ardından oda sıcaklığında dört saat karıştırıldıktan sonra evapore edildi. Elde edilen 34 tipi açil klorür hızla diklorometanda çözülerek damlatma hunisine alındı [87].

Bir boynuna kurutma tüpü takılı üç boyunlu balon içinde 10 mL diklorometanda znmş N-(tert-butil)-4-metoksibenzohidrazit(33a)'in (0.01mol) buz banyosundaki zltisine, iki ayrı damlatma hunisinde bulunan 34 tipi açilklorür türevi (0.01 mol) bileşimin diklorometandaki zltisi ve 10 mL diklorometanda znmş trietilamin (0.01 mol) aynı anda damlatıldı. Damlatma işleminin ardından reaksiyon yaklaşık iki saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra, takiben bir gece de oda sıcaklığında devam ettirildi. Balon içeriği düşük sıcaklıkta buharlaştırıldı. Elde edilen kalıntı etil asetat-petrol eteri (1:1) zc sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutulularak **38a** bileşimi olarak tanımlandı.

**38a**

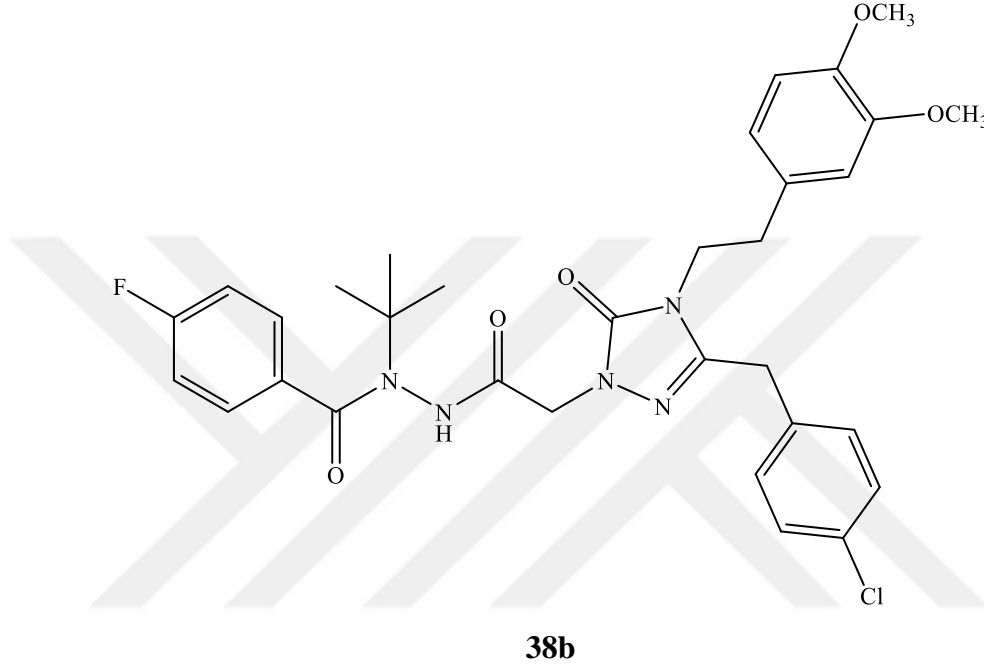
(%) Verim	: 56
Erime nok. (°C)	: 232-234
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 100
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 101
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 102
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 103

2.3.6.6. N'-(2-(3-benzil-4-(3,4-dimetoksifenilet)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-N-(tert-bütül)-4-florobenzohidrazit (38b) Sentezi

Bir boynuna damlatma hunisi diğer boynuna kurutma tüpü takılı iki boyunlu balon içerisindeki 29 nolu (0.01mol) bileşiğin 10 mL diklorometan ve 1 mL DMF'deki çözeltisi üzerine, bir boyundan 20 mL diklorometanda çözülmüş okzalil klorür (0.05 mol) çözeltisi damla damla ilave edildi. Balon içeriği önce soğukta bir saat ardından oda sıcaklığında dört saat karıştırıldıktan sonra evapore edildi. Elde edilen 34tipi açıl klorür hızla diklorometanda çözülerek damlatma hunisine alındı [87].

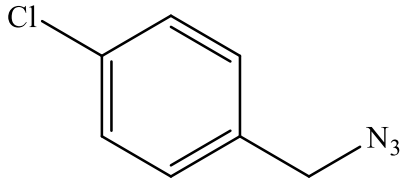
Bir boynuna kurutma tüpü takılı üç boyunlu balon içinde 10 mL diklorometanda çözülmüş N-(tert-butül)-4-florobenzohidrazit (33b)'in (0.01mol) buz banyosundaki çözeltisine, iki ayrı damlatma hunisinde bulunan 34 tipi açilklorür türevi (0.01 mol) bileşiğin diklorometandaki çözeltisi ve 10 mL diklorometanda çözülmüş trietilamin (0.01

mol) aynı anda damlatıldı. Damlatma işleminin ardından reaksiyon yaklaşık iki saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra, takiben bir gece de oda sıcaklığında devam ettirildi. Balon içeriği düşük sıcaklıkta buharlaştırıldı. Elde edilen kalıntı etil asetat-petrol eteri (1:1) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl_2 üzerinden kurutulurak **38b** bileşiği olarak tanımlandı.

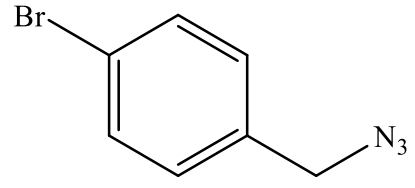


(%) Verim	: 42
Erime nok. (°C)	: 205-207
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 104
^1H NMR Spektrum	: Ek Şekil 105
^{13}C -NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 106

Çalışmamızın diğer kısmında kullanılan 39 tipi bileşik niteliğindeki benzilazidler (4-klorobenzilazid (39a) ve 4-bromobenzilazid (39b)) literatürde [89] belirtilen yöntemle elde edildi.



39a



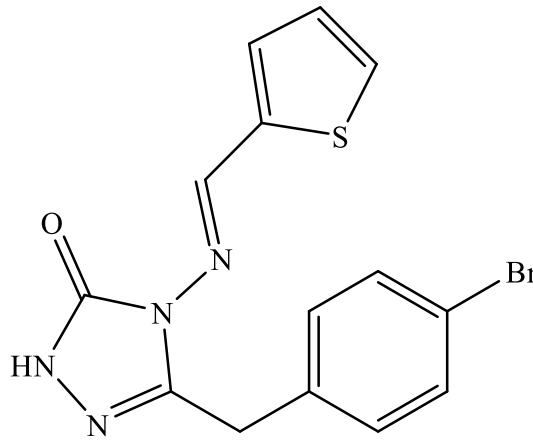
39b

2.3.7. 42-43(c-e) Tipi Bileşiklerin Genel Sentezi

Çalışmamızda daha önce literatürde var olan 43c ve 43d nolu bileşikler ilgili yöntemle yeniden sentezlenmişlerdir [91,92].

2.3.7.1. (E)-5-(4-bromobenzil)-4-((tiyofen-2-ilmtilen)amino)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (42c) Sentezi

Uzatma borusu takılı 50 ml'lik yuvarlak dipli balona, literatüre göre [87] sentezlenen 4-amino-5-(4-bromobenzil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on(40) (0.01 mol) bileşiği ile tiyofen-2-karboksaldehit (0.01 mol, 1.2 g/mL, %98, 0.95 mL) manyetik karıştırıcı yardımıyla silikon yağ banyosunda çözücüsüz ortamda 160-165°C'de iki saat refluks edildi. Katı formda elde edilen balon içeriği aseton-petrol eteri (1:4) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutulularak **42c** bileşiği olarak tanımlandı.

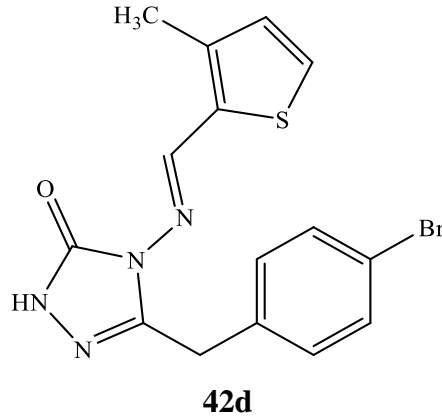


42c

(%) Verim	: 90
Erime Nok. (°C)	: 235-237
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 107
¹ H-NMR Spektrum	: Ek Şekil 108
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 109
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 110

2.3.7.2. (E)-5-(4-bromobenzil)-4-(((3-metiltiyofen-2-il)metilen)amino)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (42d) Sentezi

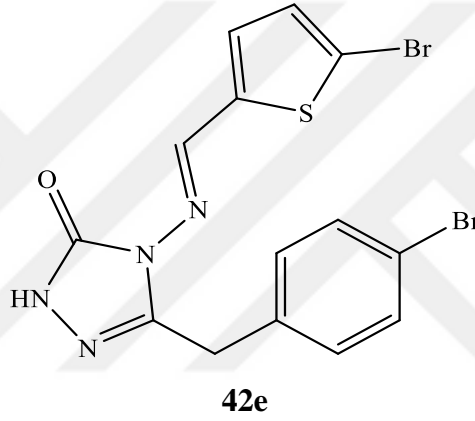
Uzatma borusu takılı 50 ml'lik yuvarlak dipli balona, literatüre göre [87] sentezlenen 4-amino-5-(4-bromobenzil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on(40) (0.01 mol) bileşiği ile 3-metiltiyofen-2-karboksaldehit (0.01 mol, 1.17 g/mL, %90, 1.20 mL) manyetik karıştırıcı yardımıyla silikon yağ banyosunda çözücüsüz ortamda 160-165°C'de iki saat refluks edildi. Katı formda elde edilen balon içeriği aseton-petrol eteri (1:4) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutulularak **42d** bileşiği olarak tanımlandı.



(%) Verim	: 78
Erime Nok. (°C)	: 253-254
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 111
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 112
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 113
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 114

2.3.7.3. (E)-5-(4-bromobenzil)-4-(((5-bromotiyofen-2-il)metilen)amino)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (42e) Sentezi

Uzatma borusu takılı 50 ml'lik yuvarlak dipli balona, literatüre göre [87] sentezlenen 4-amino-5-(4-bromobenzil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on(40) (0.01 mol) bileşiği ile 5-bromotiyofen-2-karboksialdehit (0.01 mol, 1.607 g/mL, %95, 1.25 mL) manyetik karıştırıcı yardımıyla silikon yağ banyosunda çözücüsüz ortamda 160-165°C'de iki saat refluks edildi. Katı formda elde edilen balon içeriği aseton-petrol eteri (1:4) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **42e** bileşiği olarak tanımlandı.

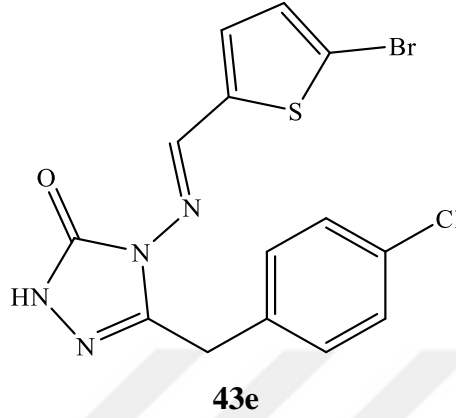


(%)Verim	: 75
Erime Nok. (°C)	: 238-240
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 115
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 116
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 117
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 118

2.3.7.4. (E)-4-(((5-bromotiyofen-2-il)metilene)amino)-5-(4-klorobenzil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (43e) Sentezi

Uzatma borusu takılı 50 ml'lik yuvarlak dipli balona, literatüre göre [87] sentezlenen 4-amino-5-(4-bromobenzil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on(41) (0.01 mol) bileşiği ile 5-bromotiyofen-2-karboksialdehit (0.01 mol, 1.607 g/mL, %95, 1.25 mL) manyetik karıştırıcı yardımıyla silikon yağ banyosunda çözücüsüz ortamda 160-165°C'de iki saat

refluks edildi. Katı formda elde edilen balon içeriği etilasetat-petrol eteri (1:4) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum altında CaCl_2 üzerinden kurutularak **43e** bileşiği olarak tanımlandı.

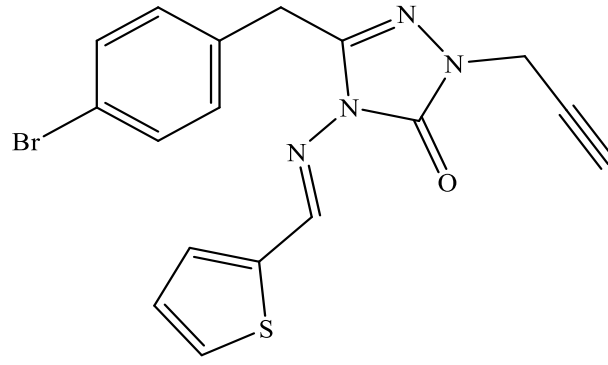


(%) Verim	: 84
Erime Nok.(°C)	: 234-236
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 119
¹ H-NMR Spektrum	: Ek Şekil 120
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 121
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 122

2.3.8.44- 45(c-e) Tipi Bileşiklerin Genel Sentezi

2.3.8.1. (E)-5-(4-bromobenzil)-2-(prop-2-in-1-il)-4-((tiyofen-2-ilmtilen)amino)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (44c) Sentezi

Kuru aseton içerisindeki potasyum karbonat (0.015 mol) üzerine 42c bileşiği (0.010 mol) ilave edilerek bir saat refluks edildi, ardından reaksiyon içeriği oda sıcaklığına soğutuldu. Oluşan 42c bileşiğinin potasyum tuzu üzerine propargil bromür (0.01 mol, d=1,34 g/mL, %80) eklendi ve reaksiyon yirmidört saat oda koşullarında devam ettirildi. Reaksiyon içeriği kısmen deriştirilip, buz-su karışımının içine döküldü. Elde edilen katı madde etanol-su (1:2) karışımından kristallendirildi. Vakum altında CaCl_2 üzerinden kurutularak **44c** bileşiği olarak tanımlandı.

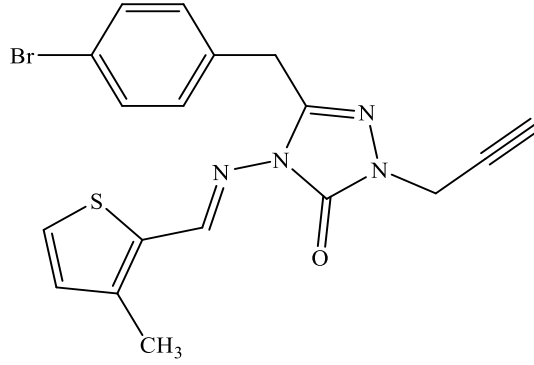


44c

(%)Verim	: 90
Erime Nok. (°C)	: 130-132
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 123
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 124
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 125
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 126

2.3.8.2. (E)-5-(4-bromobenzil)-4-(((3-metiltiyofen-2-il)metilene)amino)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (44d) Sentezi

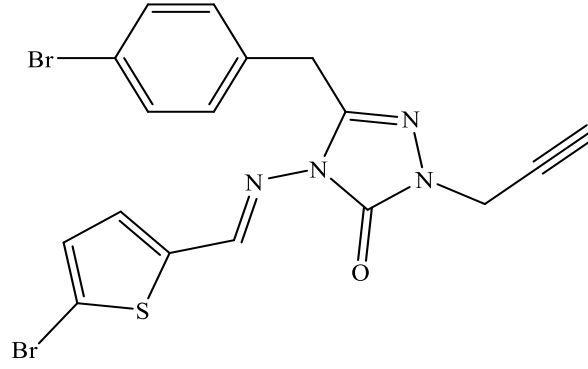
Kuru aseton içerisindeki potasyum karbonat (0.015 mol) üzerine 42d bileşiği (0.010 mol) ilave edilerek bir saat refluks edildi, ardından reaksiyon içeriği oda sıcaklığına soğutuldu. Oluşan 42d bileşiğinin potasyum tuzu üzerine propargil bromür (0.01 mol, d=1,34 g/mL, %80) eklendi ve reaksiyon yirmidört saat oda koşullarında devam ettirildi. Reaksiyon içeriği kısmen deriştirilip, buz-su karışımının içine döküldü. Elde edilen katı madde etanol-su (1:1) karışımından kristallendirildi. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **44d** bileşiği olarak tanımlandı.

**44d**

(%) Verim	:78
Erime Nok. (°C)	: 169-171
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 127
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 128
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 129
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 130

2.3.8.3. (E)-5-(4-bromobenzil)-4-(((5-bromotiyofen-2-il)metilen)amino)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (44e) Sentezi

Kuru aseton içerisindeki potasyum karbonat (0.015 mol) üzerine 42e bileşiği (0.010 mol) ilave edilerek bir saat refluks edildi, ardından reaksiyon içeriği oda sıcaklığına soğutuldu. Oluşan 42e bileşiğinin potasyum tuzu üzerine propargil bromür (0.01 mol, d=1,34 g/mL, %80) eklendi ve reaksiyon yirmidört saat oda koşullarında devam ettirildi. Reaksiyon içeriği kısmen deriştirilip, buz-su karışımının içine döküldü. Elde edilen katı madde etanol-su (1:1) karışımından kristallendirildi. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **44e** bileşiği olarak tanımlandı.

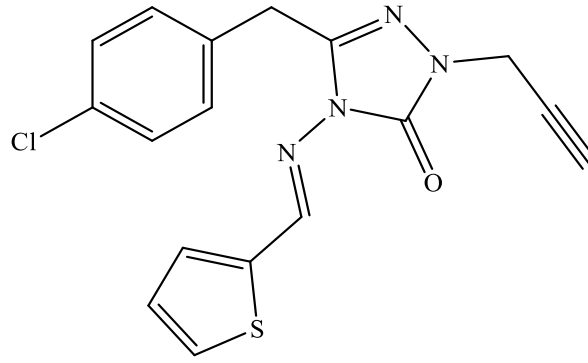


44e

(%) Verim	: 75
Erime Nok. (°C)	: 168-170
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 131
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 132
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 133
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 134

2.3.8.4. (E)-5-(4-klorobenzil)-2-(prop-2-in-1-il)-4-((tiyofen-2-ilmetilene)amino)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (45c) Sentezi

Kuru aseton içerisindeki potasyum karbonat (0.015 mol) üzerine 43c bileşiği (0.010 mol) ilave edilerek bir saat geri soğutucu altında refluks edildi, ardından reaksiyon içeriği oda sıcaklığına soğutuldu. Oluşan 43c bileşiğinin potasyum tuzu üzerine propargil bromür (0.01 mol, d=1,34 g/mL, %80) eklendi ve reaksiyon yirmidört saat oda koşullarında devam ettirildi. Reaksiyon içeriği kısmen deriştirilip, buz-su karışımının içine döküldü. Elde edilen katı madde etanol-su (1:1) karışımından kristallendirildi. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **45c** bileşiği olarak tanımlandı.

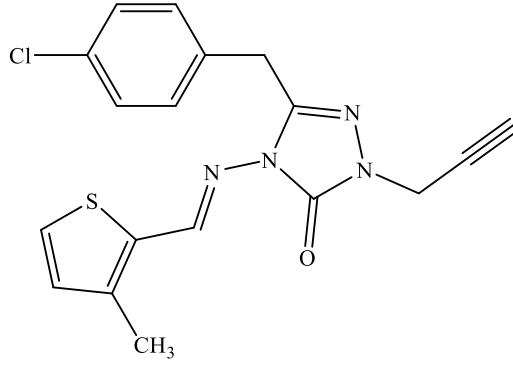


45c

(%) Verim	: 81
Erime Nok. (°C)	: 139-140
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 135
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 136
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 137
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 138

2.3.8.5. (E)-5-(4-klorobenzil)-4-(((3-metiltiyofen-2-il)-metilen)amino)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (45d) Sentezi

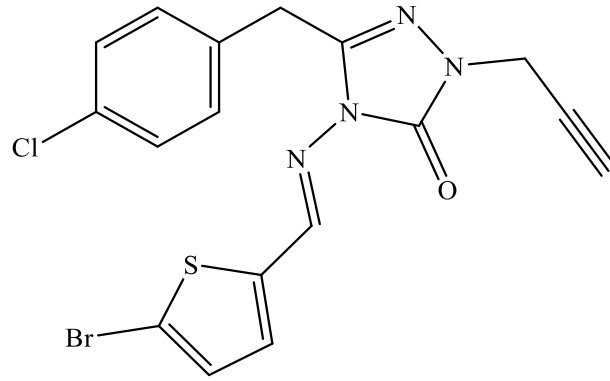
Kuru aseton içerisindeki potasyum karbonat (0.015 mol) üzerine 43d bileşiği (0.010 mol) ilave edilerek bir saat refluks edildi, ardından reaksiyon içeriği oda sıcaklığına soğutuldu. Oluşan 43d bileşiğinin potasyum tuzu üzerine propargil bromür (0.01 mol, d=1,34 g/mL, %80) eklendi ve reaksiyon yirmidört saat oda koşullarında devam ettirildi. Reaksiyon içeriği kısmen deriştirilip, buz-su karışımının içine döküldü. Elde edilen katı madde etanol-su (1:2) karışımından kristallendirildi. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **45d** bileşiği olarak tanımlandı.

**45d**

(%) Verim	: 89
Erime Nok. (°C)	: 161-162
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 139
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 140
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 141
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 142

2.3.8.6. (E)-4-(((5-bromotiyofen-2-il)metilene)amino)-5-(4-klorobenzil)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (45e) Sentezi

Kuru aseton içerisindeki potasyum karbonat (0.015 mol) üzerine 43e bileşiği (0.010 mol) ilave edilerek bir saat refluks edildi, ardından reaksiyon içeriği oda sıcaklığına soğutuldu. Oluşan 43e bileşiğinin potasyum tuzu üzerine propargil bromür (0.01 mol, d=1,34 g/mL, %80) eklendi ve reaksiyon yirmidört saat oda koşullarında devam ettirildi. Reaksiyon içeriği kısmen deriştirilip, buz-su karışımının içine döküldü. Elde edilen katı madde etanol-su (1:2) karışımından kristallendirildi. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **45e** bileşiği olarak tanımlandı.



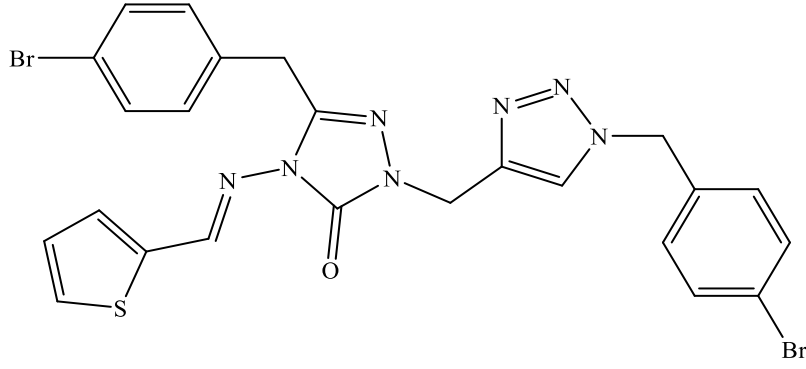
45e

(%) Verim	: 84
Erime Nok. (°C)	: 164-166
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 143
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 144
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 145
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 146

2.3.9.46-49(c-e) Tipi Bileşiklerin Genel Sentezi

2.3.9.1. (E)-5-(4-bromobenzil)-2-((1-(4-bromobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-((tiyofen-2-ilmetilene)amino)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (46c) Sentezi

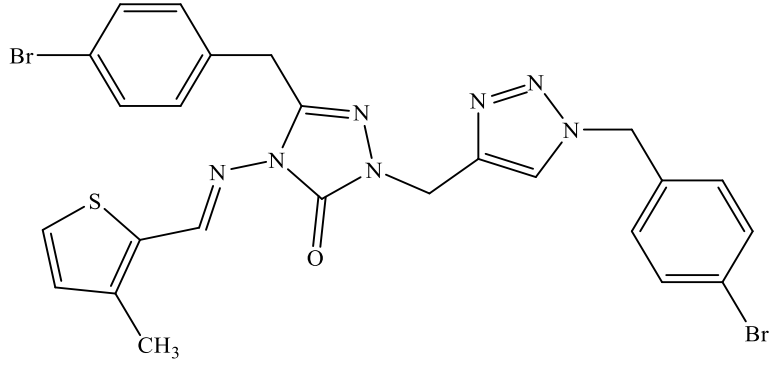
Yuvarlak dipli bir 500 mL'lik balon da 200 mL su/aseton (1:4) karışımı çözücü içinde 44c bileşiği (0.01 mol) ile 1-(azidometil)-4-bromobenzen(39b) (0.01 mol) karıştırılırken çözelti karışımına katalizör olarak 0.2 g bakır(II)sülfat pentahidrat ve 0.1 g sodyum askorbat ilave edildi. Reaksiyon yirmidört saat geri soğutucu altında devam ettirildi. Tepkime tamamlandığında, balon içeriği kısmen değiştirilerek buz-su karışımına döküldü. Oluşan katı madde süzülerek, su ile birkaç kez yıkandı ve kurutuldu. Elde edilen sarı-krem renkli katı madde etanol-su (1:1) karışımından kristallendirildi. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **46c** bileşiği olarak tanımlandı.

**46c**

(%) Verim	: 86
Erime Nok. (°C)	: 189-191
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 147
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 148
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 149
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 150

2.3.9.2. (E)-5-(4-bromobenzil)-2-((1-(4-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)- 4-(((3-metiltiyofen-2-il)metilene)amino)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (46d) Sentezi

Yuvarlak dipli bir 500 mL'lik balon da 200 mL su/aseton (1:4) karışımı çözücü içinde 44d bileşiği (0.01 mol) ile 1-(azidometil)-4-bromobenzen(39b) (0.01 mol) karıştırılırken çözelti karışımına katalizör olarak 0.2 g bakır(II)sülfat pentahidrat ve 0.1 g sodyum askorbat ilave edildi. Reaksiyon yirmidört saat refluks edildi. Tepkime tamamlandığında, balon içeriği kısmen deriştirilerek buz-su karışımına döküldü. Oluşan katı madde süzülerek, su ile birkaç kez yıkandı ve kurutuldu. Elde edilen sarı-krem katı renkli madde etanol-su (1:1) karışımından kristallendirildi. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **46d** bileşiği olarak tanımlandı.

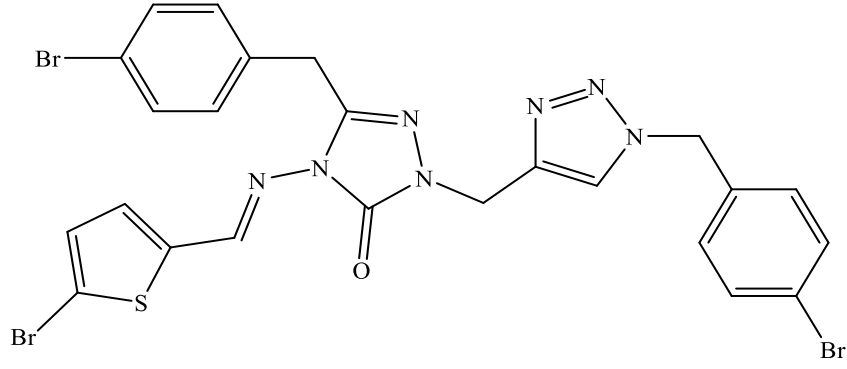


46d

(%) Verim	: 87
Erime Nok. (°C)	: 140-142
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 151
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 152
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 153
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 154

2.3.9.3. (E)-5-(4-bromobenzil)-2-((1-(4-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)4-(((5-bromotiyofen-2-il)metilene)amino)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (46e) Sentezi

Yuvarlak dipli bir 500 mL'lik balon da 200 mL su/aseton (1:4) karışımı çözücü içinde 44e bileşiği (0.01 mol) ile 1-(azidometil)-4-bromobenzen(39b) (0.01 mol) karıştırılırken çözelti karışımına katalizör olarak 0.2 g bakır(II)sülfat pentahidrat ve 0.1 g sodyum askorbat ilave edildi. Reaksiyon yirmidört saat geri soğutucu altında devam ettirildi. Tepkime tamamlandığında, balon içeriği kısmen değiştirilerek buz-su karışımına döküldü. Oluşan katı madde süzülerek, su ile birkaç kez yıkandı ve kurutuldu. Elde edilen sarı-krem renkli katı madde etanol-su (1:1) karışımından kristallendirildi. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **46e** bileşiği olarak tanımlandı.

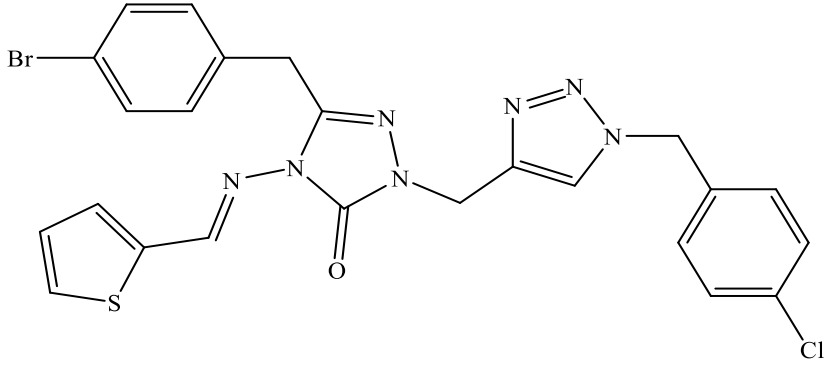


46e

(%) Verim	: 68
Erime Nok. (°C)	: 212-214
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 155
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 156
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 157
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 158

2.3.9.4. (E)-5-(4-bromobenzil)-2-((1-(4-klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-((tiyofen-2-ilmetilene)amino)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (47c) Sentezi

Yuvarlak dipli bir 500 mL'lik balon da 200 mL su/aseton (1:4) karışımı çözücü içinde 44c bileşiği (0.01 mol) ile 1-(azidometil)-4-klorobenzen(39a) (0.01 mol) karıştırılırken çözelti karışımına katalizör olarak 0.2 g bakır(II)sülfat pentahidrat ve 0.1 g sodyum askorbat ilave edildi. Reaksiyon yirmidört saat geri soğutucu altında devam ettirildi. Tepkime tamamlandığında, balon içeriği kısmen değiştirilerek buz-su karışımına döküldü. Oluşan katı madde süzülerek, su ile birkaç kez yıkandı ve kurutuldu. Elde edilen sarı-krem renkli katı madde etanol-su (1:1) karışımından kristallendirildi. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak 47c bileşiği olarak tanımlandı.

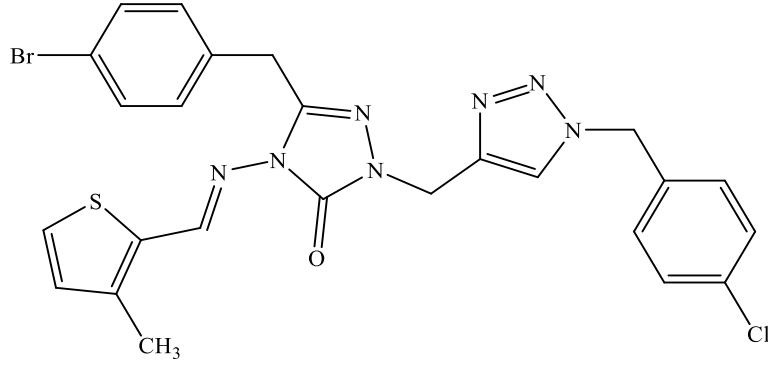


47c

(%) Verim	: 82
Erime Nok. (°C)	: 172-174
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 159
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 160
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 161
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 162

2.3.9.5. (E)-5-(4-bromobenzil)-2-((1-(4-klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-((3-metiltiyofen-2-il)metilene)amino)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (47d) Sentezi

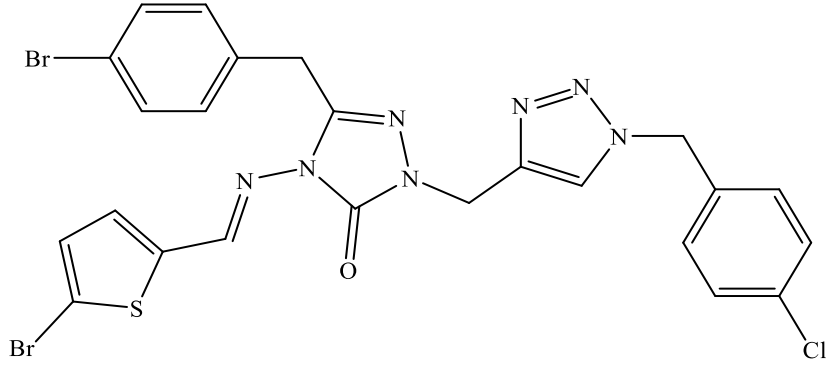
Yuvarlak dipli bir 500 mL'lik balon da 200 mL su/aseton (1:4) karışımı çözücü içinde 44d bileşiği (0.01 mol) ile 1-(azidometil)-4-klorobenzen(39a) (0.01 mol) karıştırılırken çözelti karışımına katalizör olarak 0.2 g bakır(II)sülfat pentahidrat ve 0.1 g sodyum askorbat ilave edildi. Reaksiyon yirmidört saat geri soğutucu altında devam ettirildi. Tepkime tamamlandığında, balon içeriği kısmen değiştirilerek buz-su karışımına döküldü. Oluşan katı madde süzülerek, su ile birkaç kez yıkandı ve kurutuldu. Elde edilen sarı-krem renkli katı madde etanol-su (1:1) karışımından kristallendirildi. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **47d** bileşiği olarak tanımlandı.

**47d**

(%) Verim	: 79
Erime Nok. (°C)	: 118-119
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 163
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 164
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 165
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 166

2.3.9.6. (E)-5-(4-bromobenzil)-4-(((5-bromotiyofen-2-il)metilene)amino)-2-((1-(4-klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (47e) Sentezi

Yuvarlak dipli bir 500 mL'lik balon da 200 mL su/aseton (1:4) karışımı çözücü içinde 44e bileşiği (0.01 mol) ile 1-(azidometil)-4-klorobenzen(39a) (0.01 mol) karıştırılırken çözelti karışımına katalizör olarak 0.2 g bakır(II)sülfat pentahidrat ve 0.1 g sodyum askorbat ilave edildi. Reaksiyon yirmidört saat geri soğutucu altında devam ettirildi. Tepkime tamamlandığında, balon içeriği kısmen deriştirilerek buz-su karışımına döküldü. Oluşan katı madde süzülerek, su ile birkaç kez yıkandı ve kurutuldu. Elde edilen sarı-krem renkli katı madde etanol-su (1:1) karışımından kristallendirildi. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **47e** bileşiği olarak tanımlandı.

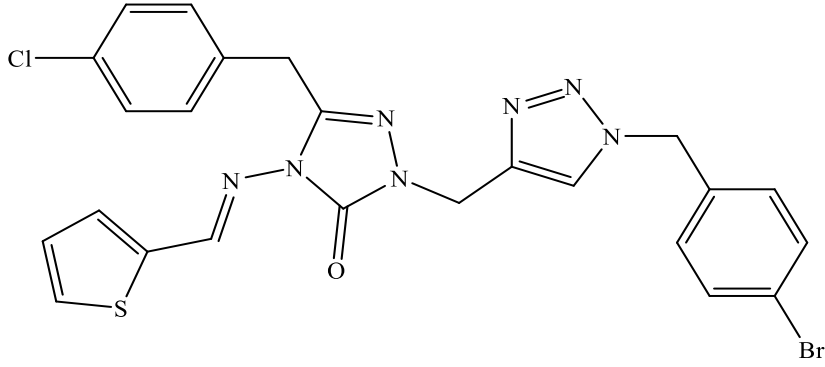


47e

(%) Verim	: 84
Erime Nok. (°C)	: 194-196
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 167
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 168
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 169
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 170

2.3.9.7. (E)-2-((1-(4-bromobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-5-(4-klorobenzil)-4-((tiyofen-2-ilmetilen)amino)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (48c) Sentezi

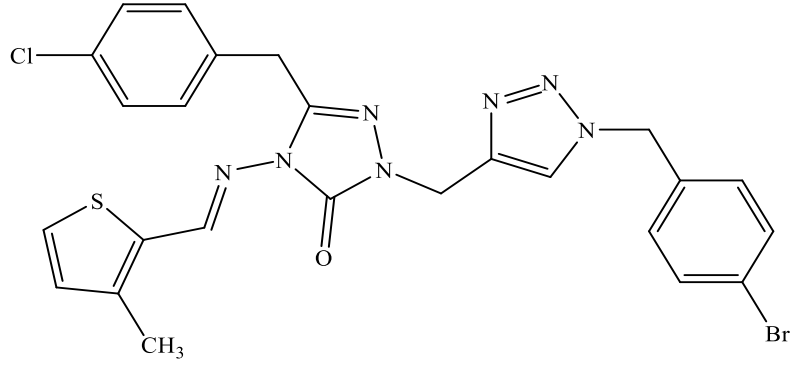
Yuvarlak dipli bir 500 mL'lik balon da 200 mL su/aseton (1:4) karışımı çözücü içinde 45c bileşiği (0.01 mol) ile 1-(azidometil)-4-bromobenzen(39b) (0.01mol) karıştırılırken çözelti karışımına katalizör olarak 0.2 g bakır(II)sülfat pentahidrat ve 0.1 g sodyum askorbat ilave edildi. Reaksiyon yirmidört saat geri soğutucu altında devam ettirildi. Tepkime tamamlandığında, balon içeriği kısmen değiştirilerek buz-su karışımına döküldü. Oluşan katı madde süzülerek, su ile birkaç kez yıkandı ve kurutuldu. Elde edilen sarı-krem renkli katı madde etanol-su (1:1) karışımından kristallendirildi. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **48c** bileşiği olarak tanımlandı.

**48c**

(%)Verim	: 77
Erime Nok. (°C)	: 176-178
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 171
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 172
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 173
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 174

2.3.9.8. (E)-2-((1-(4-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)5-(4-klorobenzil)-4-(((3-metiltiyofen-2-il)metilene)amino)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (48d) Sentezi

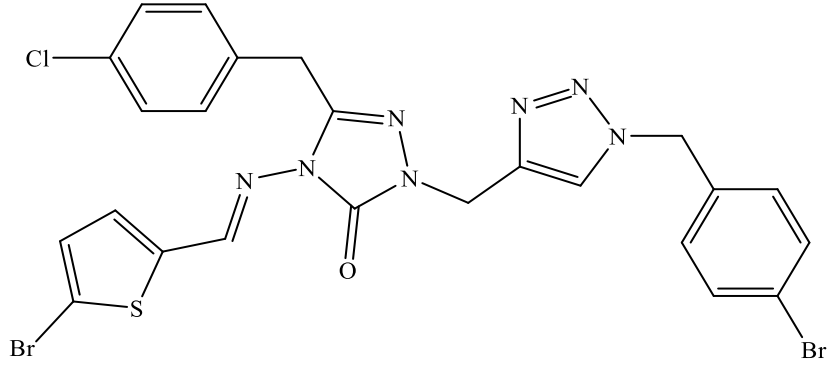
Yuvarlak dipli bir 500 mL'lik balon da 200 mL su/aseton (1:4) karışımı çözücü içinde 45d bileşiği (0.01 mol) ile 1-(azidometil)-4-bromobenzen(39b) (0.01 mol) karıştırılırken çözelti karışımına katalizör olarak 0.2 g bakır(II)sülfat pentahidrat ve 0.1 g sodyum askorbat ilave edildi. Reaksiyon yirmidört saat geri soğutucu altında devam ettirildi. Tepkime tamamlandığında, balon içeriği kısmen değiştirilerek buz-su karışımına döküldü. Oluşan katı madde süzülerek, su ile birkaç kez yıkandı ve kurutuldu. Elde edilen sarı-krem renkli katı madde etanol-su (1:1) karışımından kristallendirildi. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **48d** bileşiği olarak tanımlandı.

**48d**

(%) Verim	: 83
Erime Nok. (°C)	: 116-117
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 175
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 176
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 177
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 178

2.3.9.9. (E)-2-((1-(4-bromobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(((5-bromotiyofen-2-ilmetilene)amino)-5-(4-klorobenzil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (48e) Sentezi

Yuvarlak dipli bir 500 mL'lik balon da 200 mL su/aseton (1:4) karışımı çözücü içinde 45e bileşiği (0.01 mol) ile 1-(azidometil)-4-bromobenzen(39b) (0.01 mol) karıştırılırken çözelti karışımına katalizör olarak 0.2 g bakır(II)sülfat pentahidrat ve 0.1 g sodyum askorbat ilave edildi. Reaksiyon yirmidört saat geri soğutucu altında devam ettirildi. Tepkime tamamlandığında, balon içeriği kısmen değiştirilerek buz-su karışımına döküldü. Oluşan katı madde süzülerek, su ile birkaç kez yıkandı ve kurutuldu. Elde edilen sarı-krem renkli katı madde etanol-su (1:1) karışımından kristallendirildi. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **48e** bileşiği olarak tanımlandı.

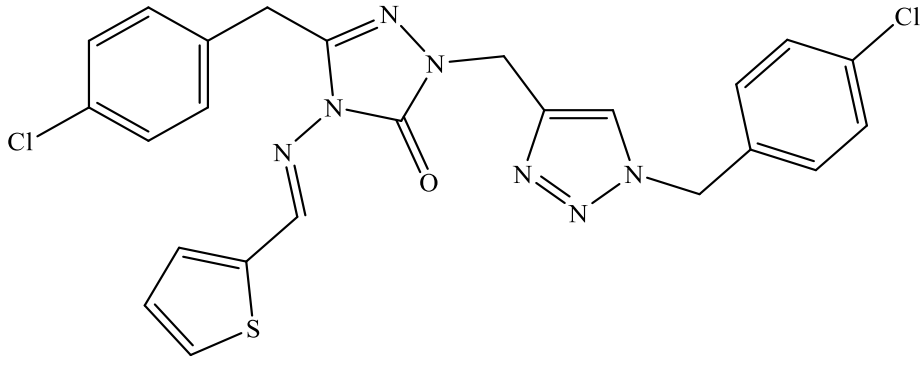


48e

(%) Verim	: 85
Erime Nok. (°C)	: 200-202
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 179
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 180
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 181
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 182

2.3.9.10. (E)-5-(4-klorobenzil)-2-((1-(4-klorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-((tiyofen-2-ilmetilene)amino)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (49c) Sentezi

Yuvarlak dipli bir 500 mL'lik balon da 200 mL su/aseton (1:4) karışımı çözücü içinde 45c bileşiği (0.01 mol) ile 1-(azidometil)-4-klorobenzen(39a) (0.01 mol) karıştırılırken çözelti karışımına katalizör olarak 0.2 g bakır(II)sülfat pentahidrat ve 0.1 g sodyum askorbat ilave edildi. Reaksiyon yirmidört saat geri soğutucu altında devam ettirildi. Tepkime tamamlandığında, balon içeriği kısmen değiştirilerek buz-su karışımına döküldü. Oluşan katı madde süzülerek, su ile birkaç kez yıkandı ve kurutuldu. Elde edilen sarı-krem renkli katı madde etanol-su (1:1) karışımından kristallendirildi. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **49c** bileşiği olarak tanımlandı.

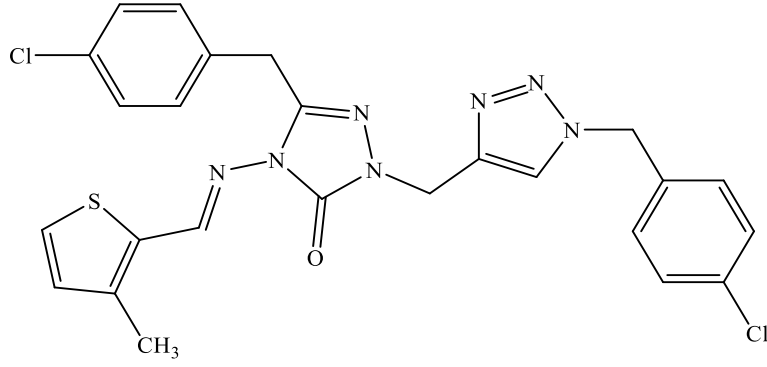


49c

(%) Verim	: 90
Erime Nok. (°C)	: 162-164
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 183
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 184
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 185
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 186

2.3.9.11. (E)-5-(4-klorobenzil)-2-((1-(4-klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(((3-metiltiyofen-2-il)metilene)amino)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (49d) Sentezi

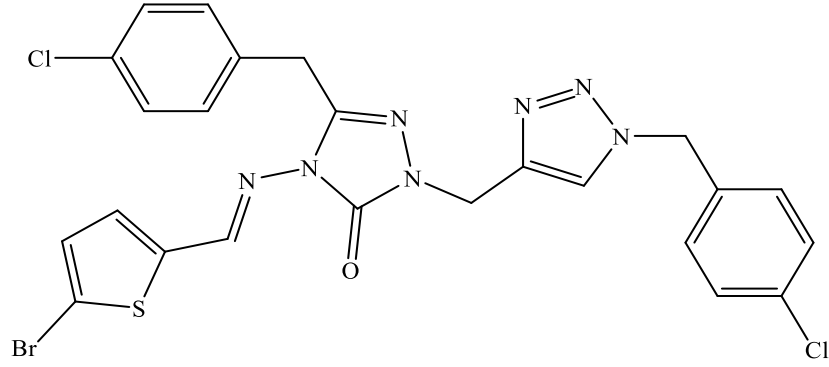
Yuvarlak dipli bir 500 mL'lik balon da 200 mL su/aseton (1:4) karışımı çözücü içinde 45d bileşiği (0.01 mol) ile 1-(azidometil)-4-klorobenzen(39a) (0.01 mol) karıştırılırken çözelti karışımına katalizör olarak 0.2 g bakır(II)sülfat pentahidrat ve 0.1 g sodyum askorbat ilave edildi. Reaksiyon yirmidört saat geri soğutucu altında devam ettirildi. Tepkime tamamlandığında, balon içeriği kısmen değiştirilerek buz-su karışımına döküldü. Oluşan katı madde süzülerek, su ile birkaç kez yıkandı ve kurutuldu. Elde edilen sarı-krem renkli katı madde etanol-su (1:1) karışımından kristallendirildi. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **49d** bileşiği olarak tanımlandı.

**49d**

(%) Verim	: 80
Erime Nok. (°C)	: 120-122
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 187
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 188
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 189
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 190

2.3.9.12. (E)-4-(((5-bromotiyofen-2-il)metilene)amino)-5-(4-klorobenzil)-2-((1-(4-klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (49e) Sentezi

Yuvarlak dipli bir 500 mL'lik balon da 200 mL su/aseton (1:4) karışımı çözücü içinde 45e bileşiği (0.01 mol) ile 1-(azidometil)-4-klorobenzen(39a) (0.01 mol) karıştırılırken çözelti karışımına katalizör olarak 0.2 g bakır(II)sülfat pentahidrat ve 0.1 g sodyum askorbat ilave edildi. Reaksiyon yirmidört saat geri soğutucu altında devam ettirildi. Tepkime tamamlandığında, balon içeriği kısmen değiştirilerek buz-su karışımına döküldü. Oluşan katı madde süzülerek, su ile birkaç kez yıkandı ve kurutuldu. Elde edilen sarı-krem renkli katı madde etanol-su (1:1) karışımından kristallendirildi. Vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **49e** bileşiği olarak tanımlandı.



49e

(%) Verim	: 78
Erime Nok. (°C)	: 181-183
FT-IR Spektrum	: Ek Şekil 191
¹ H NMR Spektrum	: Ek Şekil 192
¹³ C-NMR (APT) Spektrum	: Ek Şekil 193
LC-MS/MS Spektrum	: Ek Şekil 194

2.4. Biyolojik Testler ve Moleküler Kenetlenme Çalışmaları

Sentezi gerçekleştirilen diaçilhidrazin türevi yeni bileşiklerin öncelikli olarak 20-HE'ye karşı moleküler kenetlenme çalışmaları yapılarak elde edilen sonuçlara göre sentezlenen 35(a,b), 36a, 37a ve 38(a,b) nolu bileşiklerin biyolojik etkileri, biyotik faktörlerden biri olan patates böceği (*Leptinotarsa decemlineata*) üzerinde insektisidal yönden, patatesteki patojenik bakteriler *Erwiniacarotovorasubsp. carotovora*, *E.carotovora subsp. atroseptica* ve *E. chrysanthemi* üzerinde antibakteriyel ve patojenik fungus *Phytophthora infestans* üzerinde antifungal yönden incelendi. Diğer yandan sentezlenen 1,2,3-triazol türevi 46-49(c-e) tipi bileşikler için yapılan biyolojik çalışmalar, Pa:*P. aeruginosa* ATCC®27853Gram(-), Pv:*P.vulgaris* ATCC®7829 Gram (-), Ec:*E.coli* ATCC®25922 Gram (-), Kp: *K. pneumoniae* ATCC®13883 Gram (-), Ca:*C. albicans* ATCC®10231 Gram (-), Cp:*Clostridium perfringens* ATCC 313124 Gram (+), Ye:*Y. enterocolitica* ATCC®27729, Sc:*S. cerevisiae* ATCC7963 gibi bakterilere karşı antimikrobiyal aktivitelerinin yanı sıra test böceği olarak, Dev kabuk böcekleri (*Dendroctonus micans*) larvaları ve yetişkinleri, Kestane Hortumlu Böceği (*Curculio elephas*) larvası ve Kuru Meyve Güvesi (*Plodiainter punctella*(Hübner)) larvaları

kullanılarak insektisidal aktivite sonuçları belirlendi. Bu testlere ilişkin uygulanan yöntemler aşağıda sunulmuştur.

2.4.1. Sentezi Planlanan Hedef Bileşiklerin Moleküler Doking Çalışmaları

Moleküler kenetleme çalışmaları, sentezi planlanan ligantların enzim yapısı ile olası etkileşim modlarını incelemek için Schrödinger, LLC Maestro Moleküler Modelleme platformu (sürüm 10.1) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Spodopteralitrua ekdizon resöptörünün ligant bağlanma bölgesi *Heliothis virescens* ekdizon resöptörünün ligant bağlanma bölgesi ile %87 oranında homolog olduğu literatürde belirlenmiştir [98, 99]. Reseptörün 3Å çözünürlükteki kristal yapısı sentetik agonisti olan BYI06830 ile bağlı olarak protein databank (<http://www.rcsb.org>) sitesinden indirilmiştir (PDB ID: 1R20). *Heliothis virescens* ekdizon resöptörünün ligant bağlanma bölgesinin D zincirinin kristal yapısı homolog model olarak kullanılmıştır [99].

Kenetlenme çalışmalarına başlamadan önce bağlı ligant ve su molekülleri protein X-ray yapısından uzaklaştırılmış ve Maestro Molecular Modeling Suite programı (Small-Molecule Drug Discovery 2015) deneme sürümü kullanılarak Protein Preparation module sistemine yüklenmiştir [100]. Sentezi planlanan ligant molekülleri Gaussian 09 [101] programında B3LYP hibrid fonksiyoneli kullanılarak 6-311G+(d,p) temel seti ile optimize edilmiş ve Schodingersuite programına yüklenmiştir. Nötr pH ve OPLS 2005 kuvvet alanı altında en düşük enerjili 3D yapıları üreten ligant optimizasyonu, protonlanma halleri ve konformasyonları Schrodinger Molecular Modeling paket programının LigPrep modülü yardımıyla (PROPKA metot pH = 7,0±0,2) belirlenmiştir [102]. The Glide/XP modulünde Induced Fit Docking (IFD) metodu kullanılarak kenetlenme çalışmaları yapılmıştır. IFD protokolleri ile birleştirilmiş varsayılan Glide / XP, proteinin aktif bölgelerindeki ligantlar ve protein arasındaki bağlanma enerjilerinin ve etkileşimlerinin tahmini için uygulanmıştır.

2.4.2. İnektisidal Aktivite Çalışmaları

2.4.2.1. Zararlı Böceklerin Toplanması

Proje kapsamında test edilecek olan böcekler (*Leptinotarsa decemlineata*), salgın yaptıkları dönemlerde Trabzon ve Ordu illerinden toplandı. Arazi gözlemleri ile popülasyon içinde herhangi bir hastalık olup olmadığı belirlenerek, hastalık şüphesi taşıyan böcekler çalışma dışında tutuldu. Sağlıklı böcekler ise hızla steril kaplarla laboratuvara getirildi. Böcekleri direkt güneş ışığına maruz kalmamasına dikkat edildi. İstenmeyen kontaminasyonları önlemek amacıyla, her yeni bölge ya da numune için bir çift steril pens kullanıldı. Böceklerin toplanması süresince konak, toplanan bölge, tarih ve toplama esnasında dikkat çeken diğer bulgu ve özellikleri kaydedildi. Bu bölgelere ilave olarak benzer deney grupları da Ordu Üniversitesi Ziraat Fakültesi Bitki Koruma Bölümüne ait patates tarlalarından elde edilen *L. decemlineata* örnekleri kullanılarak tekerrür şeklinde hazırlandı. Bu alanlardan toplanan yumurtalar laboratuvar ortamında kuluçka süreleri tamamlandıktan sonra larva safhaları elde edildi ve 2., 3. ve 4. instar larvalar ile ergin böcekler biyoassay deneylerinde kullanıldı. Böylece direkt tarla ortamında hiçbir toksik maddeye maruz kalmamış böceklerle denemeler yapıldı [103, 104].

Dev Kabuk böcekleri, *Dendroctonus micans* larvaları ve yetişkinleri, Kestane Hortumlu Böceği (*Curculio elephas*) larvası ve Kuru Meyve Güvesi *Plodia interpunctella*(Hübner) larvaları olarak kullanılan diğer test böcekleri ise Ordu Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü laboratuvarından temin edildi.

2.4.2.2. Makroskobik Olarak Böceklerin Davranışlarının Belirlenmesi

Örnek böceklerin sahip olduğu hayat evresi, hayat evresinin süresi, vücut hacmi, davranışı ve görünüm gibi kriterler makroskobik incelemede böceğe karşı kullanılan yeni pestisidin oluşturduğu etkiyi belirlemede büyük kolaylıklar sağladığından ilgili kriterlerin sağlıklı ve uygulama yapılmış böceklerde karşılaştırılması yapılarak, temelde hangi tip etki olduğu tanımlanmaya çalışıldı.

2.4.2.3. 35(a,b), 36a, 37a ve 38(a,b) Nolu Bileşiklerin Çözeltilerinin Hazırlanması

Sentezlenen 35(a,b), 36a, 37a ve 38(a,b) nolu diaçilhidrazin türevi bileşiklerin çözeltileri literatürde [105] belirtildiği şekilde hazırlandı.

2.4.2.4. 35(a,b), 36a, 37a ve 38(a,b) Nolu Bileşiklerin İnsektisidal Aktivite Deneylerinin Yapılışı

Sentezlenen 35(a,b), 36a, 37a ve 38(a,b) nolu maddelerin hazırlanan çözeltilerinin insektisidal etkisi patates böceğinin 2., 3. ve 4. instar larvaları ile cinsiyet ayrımı yapılmadan erginler üzerinde denendi. Biyoassay denemelerinde besin olarak kullanılacak patates yaprakları Ordu Üniversitesi Ziraat Fakültesi Bitki Koruma Bölümüne ait insektisit kullanılmayan patates tarlalarından elde edildi. Yukarıda sentez yöntemleri verilen 35(a,b), 36a, 37a ve 38(a,b) nolu maddelerin patates böceğinin larva ve erginleri üzerindeki insektisidal etkileri patates böceği ile ilgili literatürde yaygın olarak kullanılan biyoassay yöntemleri [103,106-108] temel alınarak gerçekleştirildi. Sentezlenen bileşiklerin literatürde belirtildiği gibi aseton ile hazırlanan %1'lik çözeltilerinden %20-90 ölüm oranı verecek şekilde ön denemeler için onar misli büyüyen farklı konsantrasyonları hazırlanmış ve ön denemeler sonucunda yine asetonda hazırlanan seyreltiklerinin ön denemeleri yapılarak %20-90 ölüm veren doz aralığı bulundu [105]. Bu doz aralıkları dikkate alınarak geometrik olarak artan 5 farklı konsantrasyonda literatürde belirtildiği şekilde patates böceğinin larva ve erginlerine denenerek LC₅₀ değerleri bulundu. Kontrol deneyleri için steril su püskürtülmüş yapraklar kullanıldı. Her bir doz ve kontrol grupları için, larva veya ergin 20 şer böcek içeren 3'er tekrarlı deney grupları yapıldı [103]. Bütün testler 26 ± 2°C, %50 RH ve 16:8 (L:D) ışık periyodunda gerçekleştirildi [109]. Larva ve erginlerde meydana gelen ölümler 24 saat aralıklarla 7 gün süre ile kaydedildi. Deney verileri Abbott'un formülü ile hesaplandı [110]. Değerlerin varyans analizi (ANOVA) ile gruplandırmaları yapıldı ve gruplar arasındaki farklılıkların belirlenmesinde SAS istatistik programından faydalandı. Deneme sonucunda elde edilen veriler paket programlar yardımıyla probit analizine tabi tutularak LC₅₀ değerleri bulundu. Elde edilen sonuçlar bulgular ve tartışmalar bölümünde Tablo 40'da ayrıntılı olarak verilmiştir.

2.4.2.5. 46-49(c-e) Tipi Bileşiklerin İnsektisidal Aktivite Deneylelerinin Yapılışı

Böcek öldürücü olarak sentezlenen kimyasal ilaçların insektisidal aktivitelerini belirlemek için her bir kimyasal 46-49(c-e) tipi şeklinde formüle edildi. Test böceği olarak Dev Kabuk böcekleri, *Dendroctonus micans* larvaları ve yetişkinleri, Kestane Hortumlu Böceği larvası *Curculio elephas* ve Kuru Meyve Güvesi *Plodia interpunctella*(Hübner) larvaları kullanıldı. Bu aktivitenin belirlenmesi için her bir böcek türü için farklı miktarda hazırlanan kimyasal ilaç ve besin kullanıldı. *D. micans* yetişkinleri ve larvaları için besin olarak taze Ladin (*Picea çamgiller*) kabuğu kullanıldı bu kabuklar çapları 3-4 cm olacak şekilde kesildi. *C. elephas* larvaları için taze kestane meyvesi kullanıldı. *P. İnterpunctella* için besin olarak hazırlanmış pres edilmiş fındık tabletleri kullanıldı. Her üç tür böcek için aynı boyutlu temiz plastik kaplar kullanıldı [111]. Ergin ve larva *D. micans* böcekleri için kontrol grubu sterilize suya batırılmış kabuk, *C. Elephas* için kestane ve *P. İnterpunctella* için preslenmiş fındık tabletleri kullanılarak beslendi. Her üç böcek türü için yetişkinler ve larvalar hava akışına izin vermek için kaplardaki *D. Micans* (10 ergin, 15 larva), *C. elephas* (15 larva) ve *P. İnterpunctella* (10 larva) böcekler gruplar halinde yetiştirildi. Bu amaçla, ladin kabuğuna (33mg/ml) bir süspansiyondan 200µl (6.6mg/ml) fındık tabletlerine 200µl (6.6mg/ml) kestanelere 500µl (16.5 mg/ml) pipetle bırakıldı ve 85 x 65 mm ebadındaki kaplara yerleştirildi. Larvalar ve yetişkinler kaplarda beslenmeye; 2 gün sonra, böcekler her 1 günde bir taze işlenmemiş kabuk aldı [112]. Kontrol için, 3 böceğe ilk 2 gün boyunca steril suya batırılmış kabuk ve diğer besinler 1 gün süreyle günde bir taze yemler verildi. Tüm gruplar 26 °C ve % 60 bağıl nemde tutuldu [113]. Gözlemler günlük olarak yapıldı ve ölü larvalar veya yetişkinler hemen çıkarıldı. Tüm deneyler farklı günlerde 3 kez tekrarlandı, veriler Abbott'un formülü kullanılarak düzeltildi [110]. Elde edilen sonuçlar bulgular ve tartışmalar bölümünde Tablo 41'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

2.4.3. Antimikrobiyal ve Antifungal Aktivite Çalışmaları

2.4.3.1. 3-30 Nolu Bileşiklerin Mikroorganizma Kültürlerinin Hazırlanması

Bu tezde sentezlenen insektisitlerin aynı zamanda antifungal ve antibakteriyel etkileride belirlendi. *Erwinia carotovora* subsp. *carotovora*, *E. carotovora* subsp.

atroseptica ve *E. chrysanthemi* patatestte bakteriyel yumuşak çürüklük ve karabacak hastalığını yapan önemli bakterilerdendir. Ayrıca *Phytophthora infestans* (Mont.) de Baryfungul bir hastalık etmeni olup, *Solanaceae* familyasına ait bitkilerde (domates, patates, biber ve patlıcan) geç yanıklık (*mildiyö*) hastalığına neden olmaktadır. Bu mikroorganizmaları aşağıda yazılı prosedür doğrultusunda sentezlenen kimyasal insektisitlerin antimikrobiyal aktivitesi tespit edildi. Bakteri suşları Muller Hinton Broth'a aşılansarak $37 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat süreyle, fungus suşları da Sabouraud Dextrose Broth'a aşılansarak $25 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 'de 48 saat süreyle inkübe edildi. Çalışmada kullanılacak olan besiyerleri çalışmaya başlamadan önce otoklavda sterilize edilerek ve $45-50^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar soğuması beklendi. Daha sonra agar besiyerleri 10 cm çapındaki steril petri kutularına steril pipetler ile 20 ml'lik hacimlerle dağıtıldı. Besiyerinin homojen bir şekilde dağılması sağlanmış olup, mikroorganizmaların çalışmaya başlanmadan önce spektrofotometre ile besiyeri içerisindeki yoğunlukları istenilen değerde tespit edildi (McFarland No:0,5). Katılaştıran agar üzerine swap yöntemi ile mikroorganizma ekimi yapıldıktan sonra hazırlanan 3-30 nolu bileşiklerin hazırlanan çözeltilerinden, petriye hafifçe bastırılarak yerleştirilen diskler üzerine 15'er µl damlatıldı. Bu şekilde hazırlanan petri kutuları 4°C 'de 2 saat bekletildikten sonra bakteri aşılansan petri kutuları $37 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat, mantar aşılansan petri kutuları ise $25 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 'de 48 saat inkübe edildi. Süre sonunda besiyeri üzerinde oluşan inhibisyon zonları mm olarak değerlendirildi. Deneyler 3'er kez paralel olarak tekrarlandı. Elde edilen sonuçlar bulgular ve tartışmalar bölümünde Tablo 42'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

2.4.3.2. 3-30 Nolu Mikroorganizma Kültürlerinin Minimal İnhibisyon Konsantrasyonlarının Hesaplanması

Antimikrobiyal aktivite gösteren en az madde miktarının belirlenmesi, başka bir deyişle kantitatif etki değerinin belirlenmesi için sıvı besiyerinde mikro dilüsyon sıvı yöntemi uygulanır ve minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) değeri mikrogram-mililitre ($\mu\text{g/ml}$) şeklinde belirlenir [114]. Antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesi için Mueller-Hinton sıvı (MHB, pH.7.3) (Difco, Detroit, MI) ve antifungal aktivite belirlemek için YeastNitrogen Base (YNB, pH 7.0) (Difco, Detroit, MI) sıvı besiyerleri kullanıldı. Mikrodilüsyon testi için ELISA playtleri kullanılacak ve çözünmüş kimyasalların 0.1 ml'si sıvı besiyerleri ile seri sulandırılmaları yapıldı. İnküle edilecek mikroorganizmaların bir

gecelik kültürlerinden McFarland 0.5 bulanıklılığında (1×10^8 kob/ml) 1:10 sulandırılarak hazırlanıp ve her bir kuyucuğa 0.005 ml mikroorganizma (son test konsantrasyonu 5×10^4 kob/kuyucuk) ilave edildi. Playtler 35°C 'de 16-24 saat süre ile aerobik koşullarda etüvde bekletildi. MİK değeri, mikrodilüsyon kuyucuklarındaki mikroorganizmanın üremesi tamamen engellenerek en düşük antimikrobik madde konsantrasyonu olarak belirlendi. Minimal bakterisit konsantrasyonu (MBK) belirlemek için üreme olmayan kuyucuklardaki dilüsyon alınıp agar plaklara ekildi ve 35°C 'de 16-24 saat de inkübasyona tabi tutuldu. Plakta üremenin olmadığı kuyucuktaki madde konsantrasyonu MBK olarak belirlenmiştir. Standard kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin ($10\mu\text{g}$), mantarlar için flukonazol ($5\mu\text{g}$) kullanılarak standart çözücü kontrolü yapıldı. Elde edilen sonuçlar bulgular ve tartışmalar bölümünde Tablo 42'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

2.4.3.3. 46-49(c-e) Tipi Bileşikler için Kullanılan Bakteri Suşları

Kimyasal numunelerin antimikrobiyal aktivitesi sekiz bakteri kullanılarak çalışıldı. (beş gram-negatif: *Pseudomonasaeruginosa* ATCC®27853 Gram(-), *Proteus vulgaris* ATCC®7829 Gram (-), *Escherichia coli* ATCC®25922 Gram (-), *Klebsiella pneumoniae* ATCC®13883 Gram (-), *Yersinia enterocolitica* ATCC®27729 Gram (-), bir gram-pozitif: *Clostridium perfringens* ATCC 313124 Gram (+), Mueller Hilton Agar (MHA, Merck) veya Mueller Hilton Broth (MHB, Merck) ve iki mantar *Saccharomyces ceravisiae* ATCC®7963 ve *Candida albicans* ATCC®10231, Sabouraud Dextrose Broth (SDB, Difco) veya Sabouraud Dextrose Agar (SDA, Oxoid) sırasıyla bakteri ve maya veya mantar hücrelerinin büyütülmesi için kullanıldı.

2.4.3.4. 46-49(c-e) Tipi Bileşikler İçin Antimikrobiyal Aktivite Metodu

Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri Ronald tarafından geliştirilen metoda göre ölçüldü [115]. Her bir bakteri için, MHA (Merck, 40mL) sıvısı ve her bir mantar veya maya için SDA (Oxoid, 40mL) sıvısı ayrı ayrı petri kaplarına döküldü. Bütün bakteri suşları MHB (Merck) 24 saat 37°C 'de ve mantar suşları SDB (Difco) 27°C 48 saat büyütüldü. Sonuç bakteriyel ve mantar/maya hücre konsantrasyonları sırasıyla A600 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülerek 10^8 ve 10^7 hücre/mL'ye ayarlandı. Hazırlanan

süspansiyonlardan her birinden 100 µL alınarak petri kaplarına yerleştirildi ve dağıtıldı. Ardından steril kağıt disklere (6 mm çap) her bir kimyasal numuneden (20mg/mL) 25 µL yüklenen agar yerleştirildi. Mantar ve mayalar için, Nistatin ve bakteriler için ampisilin ve sefazolin positif kontrol olarak kullanılırken alkol ve aseton da negatif kontrol olarak kullanıldı. Ortamda oluşan inhibisyonzonları yirmidört saat 37°C veya 27°C da inkübe edildikten sonra sırasıyla antibakteriyal ve antifungal aktiviteler milimetre (mm) 'de ölçüldü. Bütün testler üçer kez tekrar edildi. Elde edilen sonuçlar bulgular ve tartışmalar bölümünde Tablo 43'de ayrıntılı olarak verilmiştir.



3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Sentezlenen Bileşiklerin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

Bu çalışma test böceği olarak Patates böceği (*Leptinotarsa Decemlineata*) larvaları ve yetişkinleri, Dev kabuk böcekleri (*Dendroctonus Micans*) larvaları ve yetişkinleri, Kestane Hortumlu Böceği (*Curculio Elephas*) larvası ve Kuru Meyve Güvesi (*Plodia Interpunctella*) larvalarına karşı yeni tür modifiye insektisitler geliştirilmek üzere planlanmış olup iki bölümden oluşmaktadır.

İlk bölümde belli ester etoksikarbonilhidrazonların (1), fenil(etil)amin türevleri (2) ile reaksiyonlarından anahtar bileşik niteliğindeki 1,2,4-triazol-3(5)-on çekirdeği ihtiva eden (3-12 nolu) 10 adet bileşik sentezlendi. Bu bileşiklerden (5, 6, 10 ve 12 nolu) dördü orijinal, altısı (3, 4, 7, 8, 9 ve 11 nolu) daha önce çalışma ekibimiz tarafından literatüre kazandırılmış bileşiklerdir. Çalışmanın bir sonraki aşamasında 3-11 nolu bileşiklerin etil bromoasetat ile reaksiyonundan 1,2,4-triazol-3(5)-on türevi 1,2,4-triazol sistemi içeren ester fonksiyonlu (13-21 nolu) dokuz orijinal bileşik elde edilmiştir. Bir sonraki adımda ilgili ester türevi (13-21 nolu) triazoller NaOH ile muamele edilerek tamamı orijinal nitelik taşıyan karboksilli asit fonksiyonlu (22-30 nolu) dokuz adet bileşiğe dönüştürülmüştür. Çalışmanın ilk bölümünün son adımında karboksilli asit türevi bileşiklerden seçilen bazı örnekler okzalil klorür ile açıl klorürlere (34 tipi) dönüştürülüp hızlıca N'-(tert-butil)-4-metoksibenzohidrazit (33a) ve N'-(tert-butil)-4-florobenzohidrazit (33b) ile ayrı ayrı muamele edilerek modifiye insektisitler olarak tasarlanmış olan 1,2,4-triazol çekirdeği içeren (35a, 35b, 36a, 37a, 38a ve 38b nolu) altı adet orijinal hidrazit türevi bileşik elde edilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde literatürde bilinen yöntemler kullanılarak 3-sübs.aril-4-amino-1,2,4-triazol-3(5)-on halkası ihtiva eden (40 ve 41 nolu) bileşikler sentezlenerek, bu bileşiklerin ayrı ayrı tiyofen karboksialdehit, 5-bromo-tiyofen karboksialdehit ve 3-metil-tiyofen karboksialdehit ile reaksiyonu üzerinden dördü orijinal (42c-e ;43e), ikisi bilenen (43c, 43d), altı adet N-ariliden fonksiyonlu 1,2,4-triazoller elde edilmiştir. Devamında bu bileşiklerin tamamının propargil bromür ile reaksiyonundan propargil ve ariliden fonksiyonlu 1,2,4-triazol-3(5)-on türevi (44(c-e) -45(c-e) nolu) orijinal nitelikte altı adet

bileşik elde edilmiştir. Elde edilen 1,2,4-triazol-5(3)-on içerikli propargil ve ariliden fonksiyonlu başlangıç bileşiklerinin ayrı ayrı 4-klorobenzil azit (39a) ve 4-bromobenzil azit (39b) ile klik reaksiyonu üzerinden 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol ünitesi taşıyan modifiye insektisitler olarak tasarlanan 46-49(c-e) nolu orijinal nitelikli 12 adet hedef bileşik sentezlenmiştir.

Çalışmamızda sentezlenen orijinal nitelikteki bileşiklerin tümü için yapı analizleri FT-IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR(APT)}$ spektrumları alınarak yapılmış olup, elde edilen veriler Ek Şekiller bölümünde sunulmuştur. $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR(APT)}$ spektrumları DMSO- d_6 'da alınmıştır. Proton NMR sinyallerinde dötero DMSO- d_6 ' dan ileri gelen metil pikleri 2.40-2.59 ppm aralığında ve su piki 3.23-3.60 ppm aralığında gözlenmiştir. Alınan $^{13}\text{C-NMR(APT)}$ spektrumlarında ise DMSO- d_6 'dan ileri gelen metil gruplarına ait karbon atomları yedi pik halinde 38-43 ppm aralığında görüntülenmiştir. LC-MS/MS spektrumları DMSO çözücüsünde alınmış ve bu spektrumlar değerlendirilerek spektral veriler tablolar halinde sunularak, verilerin değerlendirilmesi ve tartışılması tabloların sunumunun ardından yapılmıştır.

Çalışmamızın ilk bölümün birinci kısmında elde edilen 5, 6, 10 ve 12 nolu bileşiklere ait FT-IR spektrum verileri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. 5, 6, 10 ve 12 nolu bileşiklere ait FT-IR spektrum verileri (ν , cm^{-1})

Bileşik No	NH	Arom C=C-H	Alif-CH	C=O	C=N	C-O-C
5	3187	3067	2987	1688	1591	1265
6	3137	3069	2990	1702	1586	1237
10	3167	3046	2989	1687	1582	1239
12	3175	3011	2997	1687	1585	1246

Tablo 1'de sunulan verilere göre 1,2,4-triazol-3(5)-on halkasına ait N-1 pozisyonu NH gerilim bantları 3137-3187 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Aynı halkaya ait N-4 pozisyonuna bağlı olan aromatik halka -C=C-H gerilim bantları ise 3011-3069 cm^{-1} aralığında belirlenmiştir. Triazol halkası C-5 pozisyonunda yer alan C=O fonksiyonel grubuna ait gerilim bantları 1687-1702 cm^{-1} , yine triazol halkası C-3(N-2) pozisyonuna ait olan C=N grubu gerilim bantları 1582-1591 cm^{-1} aralığında şiddetli pikler oluşturmaktadırlar. Diğer yandan ilgili bileşiklerin N-4 pozisyonunda yer alan fenil halkasına bağlı metoksi fonksiyonel gruplarına ait C-O-C gerilim bantları 1237-1265 cm^{-1}

aralığında ortaya çıktığı gözlenmektedir. Bu bileşiklerle ilgili Tablo 1’de sunulan tüm veriler 1,2,4-triazol-3(5)-on halkası ihtiva eden ve daha önce literatürde sunulan benzer bileşiklere ait verilerle uyumlu nitelikte olduğu belirlenmiştir (Ek Şekil: 1, 5, 9, 13).

Yukarıda FT-IR verileri sunulan 5, 6, 10 ve 12 nolu bileşiklerin, kaydedilen $^1\text{H-NMR}$ spekturum verileri değerlendirilerek aşağıda Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. 5, 6, 10 ve 12 nolu bileşiklere ait $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri

Bileşik No	Trz(C-3)- CH ₃	Trz(N-4)- CH ₂ CH ₂	Ph-CH ₂ (C-3)	Trz(N-4)- CH ₂ CH ₂	OCH ₃	AromCH	Trz-(N-1)-H
5	2.04(s)3H	-	-	-	3.91(s)3H	7.27(d)1H J:8.0 7.38(d)1H J:8.0 7.56(s)1H	11.59(s)1H
6	2.07(s)3H	-	-	-	3.71(s)3H 3.79(s)6H (2OCH ₃)	6.73(s)2H	11.55(s)1H
10	-	2.74(t)2H	3.76* (bs)4H	*	3.87(s)6H (2OCH ₃)	6.73-6.77(m)2H 7.01(d)1H J:8.0 7.33(d)2H J:8.0 7.54(d)2H J:8.0	11.68(s)1H
12	-	2.63(t)2H	3.65**(bs)4H	**	3.78*** (s)6H	6.91-6.97(m)4H 7.05(d)2H J:8.0 7.16(d)2H J:8.0	11.61(s)1H

*p-Cl-Ph-CH₂+ Trz(N)-CH₂CH₂ **p-OCH₃-Ph-CH₂+ Trz(N)-CH₂CH₂ +DMSO(su)***p-OCH₃-Ph-CH₂

Tablo 2’de 5 ve 6 nolu bileşikler için 1,2,4-triazol halkası C-3 pozisyonunda yer alan metil pikleri sırasıyla 2.04 ve 2.07 ppm’de birer tekli (singlet) pik olarak üç protona karşılık gelecek şekilde karşımıza çıkmaktadır. Aynı bileşiklerin 1,2,4-triazol-5(3)-on halkasına ait N-4 pozisyonunda yer alan fenil halkası üzerindeki metoksi grupları 5 bileşiği için üç protona karşılık gelen 3.91 ppm’de bir tekli (singlet) pik oluştururken, 6 bileşiğinde var olan üç adet metoksi grubu protonları ayrı ayrı 3.71 ppm’de üç protona karşılık bir tekli (singlet) pik ve diğer iki metoksi grubuna ait proton sinyali 3.79 ppm’de bir tekli (singlet) pik olarak altı protona karşılık gelecek şekilde rezonans göstermektedir. Diğer yandan triazol halkası N-4 pozisyonunda yer alan aromatik halka protonları 5 bileşiği için 8 Hz eşleşme sabitine sahip olan iki adet ikili (dublet) pik 7.27 ve 7.38 ppm’de H-5 ve H-6 nolu protonlar olarak ortaya çıkmaktadır. Aynı bileşikte aromatik halkaya bağlı kuarterner karbona ve kloro komşu H-2 protonu 7.56 ppm’de bir tekli (singlet) pik olarak görülmektedir. Sentezlenen 6 nolu bileşikte ise 3,4,5-trimetoksifenil halkasına ait H-2(H-6) protonları 6.73 ppm’de iki protona karşılık gelen tekli (singlet) pik oluşturmaktadır. Aynı

tabloda yer alan 10 ve 12 nolu bileşiklerde ise 1,2,4-triazol-5(3)-on halkasında N-4 pozisyonundan bağlı etilfenil ($\text{Trz(N-4)-CH}_2\text{CH}_2$) fonksiyonel grubuna ait CH_2 protonlarından fenil halkasına doğrudan bağlı $\text{Trz(N-4)-CH}_2\text{CH}_2$ protonları 10 nolu bileşik için 2.74 ppm'de ve 12 nolu bileşik için 2.63 ppm'de iki protona karşılık gelen bir üçlü (triplet) pik olarak ortaya çıkmaktadır. Etilfenil fonksiyonuna ait triazol halkasına N-4 pozisyonundaki azot atomuna direkt bağlı $\text{Trz(N-4)-CH}_2\text{CH}_2$ protonları ise triazol halkasına C-3 pozisyonundan bağlı benzil grubu CH_2 protonları ile iç içe olmak üzere aşağı alanda geniş bir tekli (broad singlet) pik oluşturmaktadırlar. Buna ilave olarak 10 nolu bileşik için söz konusu CH_2 grubu protonları 3.76 ppm'de ve 12 nolu bileşikte ise aynı grup protonlar 3.65 ppm'de dört protona karşılık gelen geniş tekli (broad singlet) pik olarak rezonans vermektedir. Sentezlenen diğer tür bileşiklere benzer şekilde 10 nolu bileşikte de etilfenil fonksiyonel grubuna bağlı aromatik halkada yer alan iki adet OCH_3 grubu protonları aşağı alanda 3.87 ppm'de altı protona karşılık gelen tekli (singlet) pik olarak gözlenmektedir. Aynı şekilde 12 nolu bileşikte triazol halkasına N-4 pozisyonundan bağlı etilfenil fonksiyonel grubuna ve C-3 pozisyonundaki benzil grubu aromatik halkasına dört pozisyonundan bağlı OCH_3 grubu protonları 3.78 ppm'de altı protona karşılık gelen tekli (singlet) pik oluşturmaktadır.

Sentezlenen 10 ve 12 nolu bileşiklerde triazol halkasına C-3 ve N-4 pozisyonundan bağlı benzil ve etilfenil gruplarına ait olan aromatik CH protonları, 10 bileşiginde yer alan etilfenil halkası aromatik H-2 protonu 7.01 ppm'de aromatik halkanın diğer protonlarıyla uzak etkileşimi sonucu 8 Hz eşleşme sabiti değerine sahip bir protona karşılık gelen ikili (dublet) pik olarak ortaya çıkmaktadır. Aynı protonun etkileştiği H-5 ve H-6 protonlarında 6.73-6.77 ppm aralığında diğer halka protonlarıyla iç içe geçmiş olarak ikişer protona karşılık gelecek çoklu (multiplet) pik olarak görülmektedir. Triazol halkası C-3 pozisyonuna bağlı benzil fonksiyonel grubuna ait diğer aromatik halka CH protonları ise 7.33 ve 7.54 ppm'de ($J: 8\text{Hz}$) iki protona karşılık gelen ikili (dublet) pik oluşturmaktadır. Diğer taraftan 12 nolu bileşikte ise MeO gruplarına bağlı aromatik halkalardan biri AA' ve BB' sistemi gereği 7.05 ve 7.16 ppm'de ayrı ayrı 8 Hz eşleşme sabiti değerine sahip iki protona karşılık gelen iki adet ikili (dublet) pik olarak ortaya çıkmaktadır. Diğer aromatik halka protonları ise benzer bir AA' ve BB' sisteminin bozulmuş halinde 6.91-6.97 ppm aralığında dört protona karşılık gelecek çoklu (multiplet) pik oluşturduğu gözlenmektedir.

Bu bölümde sentezlenen 5, 6, 10 ve 12 nolu bileşiklerdeki triazol halkası NH protonları ise beklendiği şekilde aşağı alanda 11.55-11.68 ppm aralığında birer protona

karşılık gelecek şekilde tekli (singlet) pik oluşturmaktadırlar (Ekşekil: 2, 6, 10, 14). İlgili protonları dötoro su ile yapılan değişimde triazol halkasına N-1 pozisyonundan bağlı NH protonuna karşılık gelen 1H değerindeki tekli (singlet) pikin kısmen ya da tamamen spekturumdan kaybolduğu gözlenmiştir (Ekşekil: 3, 7, 11, 15).

Aşağıda 5, 6, 10 ve 12 nolu bileşikler için ^{13}C -NMR(APT) verileri Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. 5, 6, 10 ve 12 nolu bileşiklere ait ^{13}C -NMR spektrum verileri

Bileşik No	Trz(C-3)-CH ₃	Ph -CH ₂ (C-3)	Trz(N-4)-CH ₂ CH ₂	Trz(N-4)-CH ₂ CH ₂	OCH ₃	Arom.C	C=N	C=O
5	12.64	-	-	-	56.89	113.41(CH), 121.62(C), 126.48(C), 127.84(CH), 129.19(CH), 144.39(C)	154.79	154.96
6	12.74	-	-	-	56.66 (2OCH ₃) 60.66	105.72(2CH), 129.16(C), 137.84(C), 144.56(C)	153.59	154.80
10	-	30.82	34.10	42.64	55.85 55.98	112.42(CH), 112.95(CH), 121.15(CH), 128.99(CH), 130.71(C), 131.03(CH), 132.06(C), 134.82(C), 146.49(C), 148.07(C)	149.19	155.46
12	-	30.81	33.67	42.64	55.45 55.50	114.40(CH), 114.53(CH), 127.53(C), 130.12(CH), 130.23(CH), 130.30(C), 146.98(C), 155.57(C)	158.59	158.74

Tablo 3'de belirtilen verilere göre yukarı alanda sp^3 hibridize karbon atomlarının rezonansa geldiği bölgede 5 ve 6 nolu bileşiklerin triazol halkası C-3 pozisyonuna bağlı CH₃ grubu karbonları sırasıyla 12.64 ve 12.74 ppm'de ortaya çıkarken, 10 ve 12 nolu bileşiklerde aynı pozisyona bağlı benzil grubu CH₂ protonları ise biraz daha aşağı alanda ancak yine aynı bölgede olmak üzere sırasıyla 30.82 ve 30.81 ppm'de rezonans oluşturmaktadır. Yine aynı bölgede 10 ve 12 nolu bileşiklerde triazol halkası N-4 pozisyonuna bağlı feniletıl grubu Trz(N)-CH₂CH₂ karbonları sırasıyla 34.10 ve 33.67 ppm'de ortaya çıkarken, triazol halkası N-4 pozisyonunda doğrudan azota bağlı CH₂ grubu karbonları ise 42.64 ppm'de ortaya çıkmaktadır. Aynı gruptaki 5, 6, 10 ve 12 nolu bileşiklerin tümünde var olan metoksi grubu CH₃ karbonları diğer sp^3 hibridize karbonlardan beklendiği gibi ancak biraz daha aşağı alanda yine aynı bölgede 55.45- 60.66 ppm aralığında sinyal verdiği gözlenmiştir. Aynı tabloda yer alan 5 bileşiğine ait triazol

halkasının N-4 pozisyonundaki tri-substitüe fenil halkasında yer alan üç kuaterner karbon atomu sırasıyla 121.62, 126.48 ve 144.39 ppm'de ortaya çıkarken, aynı halkaya ait CH karbon pikleri 113.41, 127.84 ve 129.19 ppm'de rezonans oluşturmaktadır. Aynı pozisyonda tetra-substitüe fenil halkası içeren 6 nolu bileşikteki kuaterner karbonlara ait pikler 129.16, 137.84 ve 144.56 ppm'de ortaya çıkarken, aynı halkanın CH karbonu 105.72 ppm'de gözlenmektedir. 10 ve 12 nolu bileşiklerde ise benzer aromatik bölge karbon atomlarına ilişkin kuaterner karbonlar ve CH karbon atomları rezonans sinyal değerleri Tablo 3'de ayrıntılarıyla verilmiştir. Bu grup bileşiklerin tamamında yer alan triazol halkası C-3(N-2) pozisyonu C=N grubu karbon sinyalleri literatürdeki verilerle uyumlu şekilde 149.19-158.59 ppm aralığında, aynı işaretli rezonans olarak C-5 pozisyonu C=O grubu karbon sinyalleri ise 154.80-158.74 ppm aralığında gözlenmektedir (Ek Şekil: 4, 8, 12, 16).

İlgili bileşiklere ait FT-IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) verileri literatürde benzer bileşikler için sunulan verilerle tamamen uyumlu olup 5, 6, 10 ve 12 nolu bileşikler için önerilen yapıları desteklemektedir [78-81] (Ek Şekil: 1-16).

Triazol-5-on türevi (3-12 nolu) bileşikler uygun reaksiyon şartlarında etil bromoasetat ile reaksiyonu sonucu elde edilen ester fonksiyonlu 1,2,4-triazol-5(3)-on türevi 13-21 nolu bileşikler elde edildi. Elde edilen bu bileşiklere ilişkin FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) ve LC-MS/MS verileri tablolar halinde aşağıda verilmiştir.

Aşağıda Tablo 4'te sentezlenen 13-21 nolu bileşiklerin FT-IR spektrumları sunulmaktadır.

Tablo 4. 13-21 nolu bileşiklere ait FT-IR spektrum verileri (ν , cm^{-1})

Bileşik No	Arom C=C-H	Alif-CH	C=O	Trz-C=O	C=N	CH ₃ -def	C-O-C
13	3067	2980	1748	1702	1581	1424	1206
14	3079	2964	1749	1703	1582	1420	1206
15	3060	2965	1745	1698	1589	1427	1212
16	3081	2968	1749	1704	1582	1419	1206
17	3081	2969	1748	1703	1581	1419	1206
18	3091	2983	1743	1701	1575	1428	1212
19	3082	2969	1748	1708	1582	1416	1203
20	3085	2968	1751	1679	1593	1420	1215
21	3091	2983	1743	1700	1581	1427	1213

Sentezlenen 1,2,4-triazol-5(3)-on içerikli 3-12 nolu başlangıç bileşiklerinden farklı olarak ester fonksiyonlu 13-21 nolu bileşiklerde var olan ester grubuna ait C=O gerilim bantlarının beklendiği şekilde 1743-1751 cm^{-1} aralığında gözlenmektedir. Triazol halkasına ait C-5 pozisyonunda var olan C=O gerilim bantlarının 3-12 nolu başlangıç bileşiklerinde de aynı pozisyonda var olan C=O gerilim bantlarına göre kısmi bir kayma ile hemen hemen aynı bölgede 1679-1708 cm^{-1} 'de gerilim bantları oluşturmaktadır. Aynı zamanda daha önce Tablo 1'de ester fonksiyonlu 1,2,4-triazol türevi bileşiklerin sentezinde kullanılan başlangıç bileşikleri için sunulan verilerde yer alan N-1 pozisyonundaki NH grubuna ait gerilim bantlarının 13-21 nolu ester fonksiyonlu bileşiklerde kaybolduğu ortaya konulmuştur. Bu bileşiklere (13-21 nolu) ilişkin diğer FT-IR spektral verileri, Tablo 1'de sunulan 3-12 nolu başlangıç bileşiklerine ait gerilim bantları ile karşılaştırıldığında 13-21 nolu bileşikler için FT-IR spektral verileri ile hemen hemen aynı gerilim bantlarına sahip olduğu gözlenmektedir (Ek Şekil: 17, 21, 25, 29, 32, 36, 39, 42, 45).

Aşağıda Tablo 5 ve 6'da sentezlenen 13-21 nolu bileşiklere ait $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri toplu olarak sunulmuştur.

Tablo 5. 13-16 nolu bileşiklere ait $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri

Bileşik No	OCH_2CH_3	Trz-(C-3)- CH_3	Trz(N-4)- CH_2CH_2	OCH_3	Trz(N-4)- CH_2CH_2	OCH_2CH_3	Trz(N-1)- CH_2CO	Arom-CH
13	1.19(t)3H	1.73(s)3H	2.78(t)2H	3.69- 3.75*(m)5H	*	4.11(q)2H	4.48(s)2H	6.82 (d)2H <i>J</i> :8.0 7.06 (d)2H <i>J</i> :8.0
14	1.18(t)3H	1.71(s)3H	2.78(t)2H	3.69-3.74* (m)8H (2OCH ₃)	*	4.12(q)2H	4.50(s)2H	6.72(m)2H 6.81(d)1H
15	1.27(t)3H	2.15(s)3H	-	3.75(s)3H	-	4.21(q)2H	4.61(s)2H	6.99- 7.01(m)1H 7.19(s)2H
16	1.41(t)3H	2.29(s)3H	-	3.89(s)3H 3.97(s)6H (2OCH ₃)	-	4.35(q)2H	4.76(s)2H	6.93(s)2H

*Trz(N)- CH_2CH_2

Tablo 6. 17-21 nolu bileşiklere ait ¹H-NMR spektrum verileri

Bileşik No	OCH ₂ CH ₃	Trz(N-4)-CH ₂ CH ₂	Ph(Tyf)-CH ₂	OCH ₃	Trz(N-4)-CH ₂ CH ₂	OCH ₂ CH ₃	Trz(N-1)-CH ₂ CO	Arom. (Tyf)-CH
17	1.17(t)3H	2.58(t)2H	3.49(s)2H Ph-CH ₂	3.69 (s)6H (2OCH ₃)	3.65(t)2H	4.11(q)2H	4.52(s)2H	6.57- 6.61(m)2H 6.84(d)2H J:8.0 7.04(d)2H J:8.0 7.50(d)2H J:8.0
18	1.23(t)3H	2.75(t)2H	3.82- 3.87*(m)5H Tyf-CH ₂	*	3.97(bs)3H	4.17(q)2H	4.60(s)2H	7.01(d)2H J:8.0 7.07(bs)1H 7.14(t)1H 7.19(d)2H J:8.0 7.58(d)1H J:4.0
19	1.17(t)3H	2.65(t)2H	3.73- 3.77**(m)10H Tyf-CH ₂	**	**	4.11(q)2H	4.50(s)2H	6.69(d)2H J:8.0 6.90- 6.94(m)2H 7.03(t)1H 7.48(d)1H J:4.0
20	1.32(t)3H	2.73(t)2H	3.63(s)2H Ph-CH ₂	3.84(s)6H (2OCH ₃)	3.78(t)2H	4.26(q)2H	4.67(s)2H	6.71- 6.76(m)2H 6.98(d)1H J:8.0 7.19(d)2H J:8.0 7.65(d)2H J:8.0
21	1.23(t)3H	2.77(t)2H	3.74-3.79*** (m)4H Ph-CH ₂	3.90(s)3H	***	4.12(q)2H	4.61(s)2H	7.04(d)2H J:8.0 7.18(d)2H J:8.0 7.36(d)2H J:8.0 7.57(d)2H J:8.0

* OCH₃**Trz(N-4)-CH₂CH₂+2OCH₃ *** Trz(N-4)-CH₂CH₂+Ph-CH₂

Yukarıda ¹H-NMR verileri sunulmuş olan ester fonksiyonlu 1,2,4-triazol bileşiklerinde var olan 1,2,4-triazol halkası N-1 pozisyonuna bağlı ester fonksiyonel grubuna (OCH₂CH₃)ait CH₃ protonları yukarı alanda 1.17-1.41 ppm aralığında bir üçlü (triplet) pik halinde üçer protona karşılık gelen spektral çizgi oluşturmaktadır. Aynı

fonksiyona ilişkin OCH_2 grubu protonları ise aşağı alanda 4.11-4.35 ppm aralığında iki protona karşılık gelen quartet (dörtlü) pik şeklinde gözlenmektedir. Ester fonksiyonun triazol halkasına N-1 pozisyonundan bağlandığı $\text{Trz(N-1)-CH}_2\text{CO}$ grubu protonları ise 4.48-4.76 ppm aralığında integrasyon değeri iki proton olan tekli (singlet) pik oluşturmaktadır. Tablo 6'da verileri sunulan bileşiklerden 18 ve 19 nolu bileşiklere ait C-3 pozisyonunda yer alan 2-metil tiyofene ait Tyf-CH_2 protonları o bölgede rezonans verecek diğer fonksiyonel grup protonları ile iç içe geçmiş şekilde sırasıyla 3.82-3.87 ve 3.73-3.77 ppm aralığında çoklu (multiplet) pik şeklinde gözlenmektedir. Aynı bileşiklerden 18 nolu bileşiğe ait tiyofen halka protonları bir ABX sistemini ifade edecek şekilde birer protona karşılık gelen 7.58 ppm'de ($J: 4 \text{ Hz}$) tekli (singlet), 7.14 ppm'de üçlü (triplet) ve 7.07 ppm'de geniş bir tekli (broad singlet) pik olacak şekilde ortaya çıkmaktadır. Aynı halka sistemine sahip 19 nolu bileşikte ise halka protonlarının benzer kayma değerlerine sahip spektral çizgiler oluşturduğu gözlenerek elde edilen verilere ait sonuçlar Tablo 6'da sunulmuştur. Elde edilen proton sinyallerinin aynı zamanda tiyofen halkası ABX sistemi için literatürde sunulan verilerle uyumlu olduğu gözlenmektedir (Ek Şekil: 18, 22, 26, 30, 33, 37, 40, 43, 46) [116].

Bu grup bileşiklere (13-21 nolu) ait diğer spektral veriler daha önce 3-12 nolu bileşiklere ait spektral verilerde uyum içinde olup hemen hemen aynı spektral çizgileri oluşturmaktadır. Bu grup 13-21 nolu bileşiklere ilişkin diğer proton sinyalleri de Tablo 6'da ayrıntılarıyla verilmiştir [116].

Aşağıda Tablo 7 ve 8'de 13 -21 nolu bileşiklere ilişkin $^{13}\text{C-NMR(APT)}$ spektrogram verileri sunulmuştur.

Tablo 7. 13-16 nolu bileşiklere ait ¹³C-NMR spektrum verileri

Bileşik No	Trz(C-3) CH ₃	OCH ₂ CH ₃	Trz(N-4)- CH ₂ CH ₂	Trz(N-4)- CH ₂ CH ₂	OCH ₂ CH ₃	OCH ₃	Trz(N-1)- CH ₂ CO	Arom .C	C=N	Trz- C=O	C=O
13	10.66	13.91	33.03	42.69	45.90	54.86	60.95	113.74(CH),129.73(C), 129.88(CH),143.89(C)	153.32	157.89	167.86
14	11.45	14.68	34.29	43.46	46.70	56.04 56.10	61.76	112.43(CH),113.30(CH),121.53(CH), 131.05(C), 144.81(C), 148.23(C)	149.36	154.16	168.68
15	14.53	16.56	-	-	48.71	58.71	63.59	114.34(CH), 130.18(C), 130.26(CH),131.07(CH), 132.04(C), 134.75(C)	146.43	155.43	164.18
16	12.53	14.56	-	-	46.71	56.71 (2OCH ₃) 60.53	61.59	105.58(CH),128.90(C), 138.14(C),144.08(C)	153.33	153.69	168.36

Tablo 8. 17-21 nolu bileşiklere ait ¹³C-NMR spektrum verileri

Bileşik No	OCH ₂ CH ₃	Ph(Tyf*) CH ₂	Trz(N-4)- CH ₂ CH ₂	Trz(N-4)- CH ₂ CH ₂	OCH ₂ CH ₃	OCH ₃	Trz(N-1)- CH ₂ CO	Arom(Tyf).C	C=N	Trz- C=O	C=O
17	12.36	28.58	37.17	41.24	44.53	53.74 53.83	59.46	110.28 (CH), 110.92(CH), 119.10(C),128.43(C), 129.30(CH),129.85(CH), 132.64(C),143.87(C),	145.96	151.98	166.26
18	12.53	27.21*	34.54	44.40	47.76	56.48	61.59	115.45(CH), 131.11(C), 131.37(CH), 146.41(C) TyfC(CH) 127.19(CH), 128.23(CH), 128.55(CH), 138.39(C),	155.08	159.51	170.75
19	14.53	27.18*	35.03	44.42	47.76	56.93 57.00	59.46	113.52 (CH), 114.06(CH), 122.25(CH), 131.69(C), 146.47(C),149.13(C) TyfC(CH) 127.16(CH),128.16(CH), 128.52(CH),138.34(C),	150.27	155.05	170.71
20	14.48	30.71	33.95	43.36	46.65	55.87 55.95	61.59	112.34(CH), 112.93(CH), 120.66(C),121.22(CH), 130.56(C),131.42(CH), 131.97(CH),134.77(C), 145.88(C),148.08(C)	149.16	154.07	168.23
21	14.38	31.97	34.63	43.62	46.03	56.61	61.59	115.41(CH), 129.98(CH), 131.24(C),131.26(CH), 132.07(CH),133.04(C), 135.80 (C), 147.43(C)	156.49	159.41	166.02

Sentezlenen bileşiklerin Tablo 7 ve 8’de 13-21 nolu bileşikler için sunulan verilerde triazol halkasına C-3 pozisyonundan bağlı CH₃ karbonları 10.66-14.53 ppm aralığında ortaya çıkarken, N-1 pozisyonunda yer alan ester fonksiyonel grubuna ait CH₃ grubu karbon atomları nispeten daha aşağı alanda 12.36-16.56 ppm aralığında spektral çizgi oluşturmaktadır. Aynı fonksiyonel gruba ait OCH₂ grubu karbonları ise beklendiği gibi daha aşağı alanda 44.53-48.71 ppm aralığında rezonans çizgisi oluşturmaktadır. Ester fonksiyonlu 13-21 nolu bileşiklerden 18 ve 19 nolu bileşiklerinin triazol C-3 pozisyonuna bağlı 2-metil tiyofen grubuna (Tyf-CH₂)ait CH₂ karbon atomlarına ait pikler sırasıyla 27.21 ve 27.18 ppm’de gözlenmektedir. Tiyofen halkasına ait karbon pikleri ise 18 ve 19 nolu bileşikler için neredeyse aynı spektral bölgede rezonans çizgi oluşturmaktadır. Bu bileşiklerden 18 nolu bileşiğe bağlı tiyofen halkasına ait karbonlar bir ABX sistemi gereğince 127.19, 128.23 ve 128.55 ppm değerlerinde CH karbon atomlarına ait spektral çizgiler oluştururken halkaya ait kuaterner C atomu ise 138.39 ppm’de birbirlerine göre ters işaretli spektral çizgiler oluşturduğu gözlenmiştir.

Sentezlenen 13-21 nolu bileşiklere ilişkin elde edilen ¹³C-NMR(APT) spektrumlarında ester fonksiyonuna ilişkin C=O grubu karbonları sp³ hibridize karbon atomlarının aksine en aşağı alanda ve sp³ hibridize CH₃ karbon atomlarının oluşturduğu rezonans çizgileri ile ters işaretli rezonans halinde 164.18-170.75 ppm aralığında ortaya çıkmaktadır. Daha önce Tablo 3’te 5-12 nolu başlangıç bileşiklerine ait ¹³C-NMR(APT) verilerinde gözleendiği gibi triazol halkası C=O ve C=N grubu karbonları ile aynı alanda sırasıyla 151.98-159.51 ppm ve 145.96-156.49 ppm aralığında rezonans oluşturmaktadır. Ester fonksiyonunun triazol halkasına girmesiyle triazol halkası C=N ve C=O grubu karbon spektral çizgilerinde önemli bir değişimin olmadığı gözlenmektedir. Bu veriler literatürde sunulan verilerle tamamen uyum içindedir. Elde edilen 13-21 nolu bileşiklere ilişkin diğer ¹³C-NMR(APT) verileri daha önce başlangıç bileşikleri için değerlendirilmiş olup ayrıntılarıyla Tablo 7 ve Tablo 8’de sunulmuştur (Ek Şekil : 23, 27, 31, 34, 38, 41, 44, 47).

Sentezlenen 13-21 nolu bileşiklerden 13, 14, 15 ve 17 bileşiklerinin elde edilen LC-MS/MS verileri aşağıda sunulmuştur.

Tablo 9. 13, 14, 15 ve 17 Nolu bileşiklere ait LC-MS/MS spektrum verileri

Bileşik No	Kapalı Formül	MA (g/mol)	[M] ⁺ (m/z)
13	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₄	319.36	342(% 100) ([M+Na] ⁺)
14	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₅	349.39	372(% 100) ([M+Na] ⁺)
15	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₃ O ₄	325.75	348(% 100) ([M+Na] ⁺)
17	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₅	425.49	449(% 100)([M+Na] ⁺)

Yukarıdaki verilere göz atıldığında tümünde ([M+Na]⁺) moleküler iyon piklerinin varlığı önerilen yapıları desteklemektedir. Ayrıca sentezlenen 13, 14, 15 ve 17 nolu bileşiklere ilişkin yapısal beklentilerle uyumlu diğer kütle fragmentleri sunulan spektrumlarda gözlenmektedir (Ek Şekil: 20, 24, 28 ve 35).

Yukarıda sunulan ester fonksiyonlu bileşiklere ilişkin FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve LC-MS/MS spektral verileri toplu olarak değerlendirildiğinde 13-21 nolu bileşikler için önerilen moleküler yapıları tamamıyla teyit eder nitelikte olduğu gözlenmektedir [82].

Ester fonksiyonlu 13-21 nolu triazol bileşiklerinin bazik ortamdaki hidrolizi ile elde edilen karboksilli asit türevi triazollere ilişkin FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve 22, 23 nolu bileşiklere ait LC-MS/MS verileri aşağıda Tablo 10- 14’de toplu olarak verilmektedir.

Tablo 10. 20-30 nolu bileşiklere ait FT-IR spektrum verileri (ν⁻, cm⁻¹)

Bileşik No	OH	Arom C=C-H	Alif-CH	C=O	Trz-C=O	C=N	C-O-C
22	3386	3053	2937	1742	1651	1587	1203
23	3341	3080	2932	1741	1662	1584	1201
24	3427	3099	2935	1733	1698	1593	1244
25	3287	3089	2938	1742	1695	1584	1228
26	3341	3090	2934	1745	1655	1592	1211
27	3427	3099	2928	1748	1661	1579	1205
28	3344	3088	2942	1749	1660	1574	1207
29	3355	3082	2942	1750	1674	1578	1249
30	3440	3082	2933	1759	1668	1578	1204

Yukarıda Tablo 10’da sunulan FT-IR verileri incelendiğinde, bu bileşiklerin sentezinde kullanılan ester fonksiyonlu (13-21 nolu) türevlerinin aynı yapıya ait karboksilli asit (22-30 nolu) bileşiklerde de var olan triazol halkası C=O gerilim frekanslarında önemli değişiklikler olmadığı belirlenmiştir. Nitekim ester türevlerinde C=O gerilim bantları

1743-1751 cm^{-1} aralığında ortaya çıkarken, bütün karboksilik asit türevlerinde de benzer şekilde 1733-1769 cm^{-1} aralığında gerilim bandı oluşturmaktadır. Diğer yandan ester türevi bileşiklerde (13-21 nolu) yer almayan ancak karboksilik asitlerin (22-30 nolu) hidrojen bağı oluşturabilme kapasitesine sahip OH fonksiyonel grubunun 3287-3440 cm^{-1} aralığında gerilim bandı oluşturduğu gözlenmektedir. Tablo 4 ve Tablo 10'da sunulan veriler karşılaştırıldığında aynı bileşik gruplarından başlanarak sentezlenen ester ve karboksilik asit türevlerinin diğer fonksiyonel gruplara ait gerilim bantlarının benzer bölgelerde ortaya çıktığı belirlenmiştir (Ek Şekil : 48, 53, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82).

Aşağıda Tablo 11 ve 12'de de karboksilli asit fonksiyonel grubu taşıyan 1,2,4-triazol-5-on halkası ihtiva eden (22-30 nolu) bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri sunulmaktadır.

Tablo 11. 22-25 nolu bileşiklere ait $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri

Bileşik No	Trz(C-3)- CH ₃	Trz(N-4)- CH ₂ CH ₂	Trz(N-4)- CH ₂ CH ₂	OCH ₃	Trz(N-1)- CH ₂ CO	Arom(Tyf).CH	-OH
22	1.77(s)3H	2.80(t)2H	3.72* (bs) 5H	*	4.38(s)2H	6.84(d)2H J: 8.0 7.08(d)2H J:8.0	13.02(s)1H
23	2.15(s)3H	2.78(t)2H	3.38(t)2H	3.90(s)3H 3.92(s)3H	4.49(s)2H	6.88(d)2H J:8.0 6.97(s)1H	13.11(s)1H
24	2.16(s)3H	-	-	3.99(s)3H	4.53(s)2H	7.35-7.38(m)1H 7.48(d)1H J:8.0 7.65(s)1H	11.67(s)1H
25	2.12(s)3H	-	-	3.72(s)3H 3.80(s)6H (2OCH ₃)	4.46(s)2H	6.75(s)2H	13.09(s)1H

* OCH₃

Tablo 12. 26-30 nolu bileşiklere ait ¹H-NMR spektrum verileri

Bileşik No	Trz(N-4)-CH ₂ CH ₂	Ph-CH ₂ (C-3)	Trz(N-4)-CH ₂ CH ₂	OCH ₃	Tyf-CH ₂	Trz(N-1)-CH ₂ CO	Arom(Tyf).CH	-OH
26	2.70(t)2H	3.67(s)2H	3.75(t)2H	3.85(s)6H (2OCH ₃)	-	4.58(s)2H	6.73(d)2H <i>J</i> :4.0 6.99(d)1H <i>J</i> :8.0 7.27(d)2H <i>J</i> :8.0 7.37- 7.41(m)1H 7.44- 7.48(m)2H	13.19(s)1H
27	2.61(t)2H	-	3.68(t)2H	3.73(s)3H	3.83(s)2H	4.45(s)2H	6.86(d)2H <i>J</i> :8.0 6.92(bs)1H 7.00(t)1H 7.04(d)2H <i>J</i> :8.0 7.44(d)1H <i>J</i> :8.0	13.06(s)1H
28	2.61(t)2H		3.68- 3.73*(m)8H	* (2OCH ₃)	3.76(s)2H	4.46(s)2H	6.65(d)2H <i>J</i> :8.0 6.86- 6.90(m)2H 6.99(t)1H 7.44 (d)1H <i>J</i> :8.0	13.06(s)1H
29	2.75(t)2H	3.64(s)2H	3.78(t)2H	3.84(s)6H (2OCH ₃)	-	4.56(s)2H	6.75(bs)2H 6.99(d)1H <i>J</i> :8.0 7.26(d)2H <i>J</i> :8.0 7.51(d)2H <i>J</i> :8.0	13.18(s)1H
30	2.75(t)2H	3.70(s)2H	3.76(t)2H	3.86(s)3H	-	4.54(s)2H	6.98(d)2H <i>J</i> :8.0 7.15(d)2H <i>J</i> :8.0 7.28(d)2H <i>J</i> :8.0 7.52(d)2H <i>J</i> :8.0	11.68(s)1H
* OCH ₃								

Tablo 11 ve Tablo 12 incelendiğinde 22-30 nolu bileşiklerin eldesinde kullanılan ester fonksiyonlu 13-21 nolu bileşiklerin ¹H-NMR spektrumunda yer alan OCH₂CH₃ fonksiyonel grubuna ait integrasyon değeri üç protona karşılık gelen 1.18-1.41 ppm aralığında yer alan üçlü (triplet) pikin bu bölgede spektrumdan kaybolduğu gözlenmektedir. Yine aynı fonksiyonel gruba ait iki proton değerindeki 4.11-4.35 ppm aralığında yer alan OCH₂ grubu dördü (quartet) pik de aynı şekilde spektrumda gözlenmemektedir. Bu beklenen sonuç yanında elde edilen karboksilli asit (22-30) türevi bileşiklerde oldukça aşağı alanda (24 ve 30 bileşikler hariç) karboksilli asit fonksiyonuna ait OH grubu protonu yaklaşık 13.02-13.18 ppm aralığında ortaya çıkarken, aynı bileşik grubuna ait 24 ve 30 nolu bileşiklerde beklendiğinin aksine COOH grubuna ait OH

protonları sırasıyla 11.67 ve 11.68 ppm'de gözlenmektedir. İlgili protonları dötoro su ile yapılan değişimde karboksilli asit fonksiyonuna ait OH N-1 protonuna karşılık gelen ^1H değerindeki tekli (singlet) pikin kısmen ya da tamamen spekturumdan kaybolduğu gözlenmiştir(Ek Şekil: 50, 55, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84).

Karboksilli asit türevi 22-30 nolu bileşiklerde ilgili diğer proton sinyalleri daha önce açıklanan 3-12 nolu ve 13-21 nolu bileşik gruplarındaki aynı fonksiyonel grupları içermesi sebebiyle benzer magnetik alan bölgelerinde ortaya çıktığı gözlenmektedir. Bu kimyasal kayma bölgeleri Tablo 11 ve Tablo 12'de ayrıntılarıyla sunulmuştur (Ek Şekil: 49, 54, 59, 63, 67, 71, 75, 79, 83).

Aşağıda Tablo 13'de 22-30 nolu bileşiklerin ^{13}C NMR(APT) spekturum çizgi değerleri verilmektedir.

Tablo 13. 22-30 nolu bileşiklere ait ¹³C-NMR spektrum verileri

Bileşik No	Trz(C-3)-CH ₃	Ph (TYF*) - <u>CH₂</u>	Trz(N-4)- <u>CH₂CH₂</u>	Trz(N-4)- <u>CH₂CH₂</u>	Trz(N-1)- <u>CH₂CO</u>	OCH ₃	AromC/CH	C=N	Trz-C=O	C=O
22	11.27	-	33.63	43.21	46.55	55.47	114.35(CH),130.34(C),130.47(CH),144.17(C)	153.97	158.49	169.84
23	13.37	-	36.20	41.47	46.76	55.84 56.01	112.42(CH),113.06(CH),120.91(CH),132.70(C),143.81(C),147.64(C),	153.65	158.38	165.32
24	12.49	-	-	-	46.82	56.55	113.54(CH), 121.68(C),126.27(C) , 127.76(CH),129.00(CH), 143.59(C)	153.33	155.16	169.75
25	12.52	-	-	-	46.70	56.82 60.98 (2OCH ₃)	105.56(CH), 128.97(C), 138.04(C), 143.74(C)	153.24	153.68	169.78
26	-	31.45	33.96	43.38	46.73	55.94 56.03	112.57(CH), 113.09(CH),121.25(CH) , 127.46(CH), 129.08(CH), 129.13(CH), 130.71(C) , 135.45(C),145.99(C), 148.15(C)	149.29	154.18	169.76
27	-	26.09 *	33.53	43.39	46.75	55.47	114.30(CH), 126.18(CH) 130.10(C) 145.40(C) Tyf(C/CH)127.22(CH),127.54(CH),130.36(CH),137.38(C)	154.07	158.54	169.74
28	-	26.10 *	34.03	43.42	46.76	55.93 56.00	112.52(CH), 113.06(CH),121.25(CH), 130.61(C),145.47(C), 148.13(C) Tyf(C/CH) 126.16(CH),127.16(CH),127.52(CH),137.34(C)	149.27	154.05	169.60
29	-	30.68	33.97	43.36	46.74	55.90 56.01	112.51(CH), 113.06(CH),121.26(CH), 129.02(CH),130.68(C), 131.04(CH), 132.17(C), 134.39(C),145.75(C),148.14(C)	149.27	154.12	169.74
30	-	30.67	33.49	43.32	46.82	55.50	114.44(CH), 128.98(CH),130.04(C), 130.39(CH), 131.08(CH),132.14(C), 134.41(C),145.64(C)	154.13	158.57	169.75

Tablo 13'te sunulan 22-30 nolu bileşiklere ilişkin ^{13}C NMR(APT) kimyasal kayma değerleri bu bileşiklerin sentezinde kullanılan ester türevi (13-21 nolu) bileşiklerin verileri ile birlikte incelendiğinde önemli derecede fark oluşturan kimyasal kayma değerlerinin ortaya çıkmadığı gözlenmektedir. Ayrıca ester fonksiyonuna ait OCH_2CH_3 fonksiyonel grubuna ait CH_3 grubu 13.91-16.56 ppm aralığındaki ve aynı fonksiyonel gruba ait OCH_2 grubu 44.53-48.71 ppm aralığında var olan karbon sinyallerinin sp^3 hibridize karbon atomlarının bilinen spektroskopik sinyal bölgesinden kaybolduğu gözlenmektedir. Karboksilli asit türevi (22-30 nolu) bileşikler ve bu bileşiklerin sentezinde kullanılan ester türevi (13-21 nolu) bileşiklerde var olan $\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{O}$ ve $\text{Trz}-\text{C}=\text{O}$ fonksiyonel gruplara ait karbon sinyalleri kimyasal kayma değerlerinde dikkate değer bir farkın olmadığı gözlenmektedir. Bu aşamada elde edilen karboksilli asit türevi 22-30 nolu bileşiklere ait ^{13}C NMR(APT) spektral verilerin tamamı Tablo 13'de diğer karbon sinyalleri ile birlikte ayrıntılarıyla verilmiştir (Ekşekil: 51, 56, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85).

Sentezlenen karboksilli asit türevlerinden olan 22 ve 23 nolu bileşiklerin LC-MS/MS spektrum verileri Tablo 14'de sunulmuştur.

Tablo 14. 22 ve 23 nolu bileşiklere ait LC-MS/MS spektrum verileri

Bileşik No	Kapalı Formül	MA (g/mol)	$[\text{M}]^+$ (m/z)
22	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$	291.31	314(% 100)($[\text{M}+\text{Na}]^+$)
23	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$	321.33	344(% 100)($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

Yukarıda 22 ve 23 nolu bileşikler için sunulan kütle verileri % 100 lük bağıl bolluğa sahip ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) şeklinde gözlenen moleküler iyon pikleri iki bileşik için ayrı ayrı 314 ve 344 m/z 'de gözlenerek bahsedilen yapıları desteklemektedir (Ek Şekil: 52, 57).

Elde edilen triazol türevi karboksilli asit (22-30 nolu) bileşiklerin tüm spektral verileri incelendiğinde elde edilen verilerin literatürde daha önce benzer yapılara ait tüm verileri desteklediği belirlenmiştir [83, 84].

Yeni tür insektisitlerin dizaynına yönelik bu çalışmada hedef bileşiklerden olan tert-butil açilhidrazin fonksiyonel grubu içeren 1,2,4-triazol türevi 35a, 35b, 36a, 37a, 38a ve 38bnolu bileşikler, karboksilli asit türevi (22-30 nolu) bileşiklerin okzalil klorürle reaksiyonundan ara reaktif olarak elde edilen açil klorürlerin (34 tipi) literatürde bilinen N-(tert-butil)-4-substitue-benzohidrazid 33(a,b) ile ayrı ayrı reaksiyonundan elde edilmişlerdir. Hedef bileşikler olan 35a, 35b, 36a, 37a, 38a ve 38b nolu bileşiklere ilişkin

FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve 35a ve 38a bileşiklerine ait LC-MS/MS spektral verileri aşağıda sırasıyla Tablo 15-19'da sunulmuştur.

Sentezi gerçekleştirilen 35a, 35b, 36a, 37a, 38a ve 38b hedef bileşiklere ait FT-IR verileri aşağıda Tablo 15'te verilmektedir.

Tablo 15. 35a, 35b, 36a, 37a, 38a ve 38b nolu bileşiklere ait FT-IR spektrum verileri (ν , cm^{-1})

Bileşik No	NH	Arom C=C-H	Alif-CH	C=O	t-But-N-C=O	Trz-C=O	C=N	C-O-C
35a	3236	3055	2948	1704	1683	1662	1582	1247 1240
35b	3232	3052	2947	1704	1683	1660	1583	1239
36a	3282	3052	2937	1703	1688	1647	1576	1249 1236
37a	3223	3054	2946	1762	1683	1651	1589	1247 1204
38a	3261	3053	2935	1707	1685	1647	1580	1253 1232
38b	3265	3073	2938	1713	1686	1648	1581	1231

Hedef bileşiklerden olan tert-butil hidrazit fonksiyonlu 1,2,4-triazol türevi bileşiklerde sterik engel oluşturmak üzere moleküle sokulmuş tersiyer bütül grubunun bağlı olduğu C=O grubu karbonil gerilim bantları $1683-1688 \text{ cm}^{-1}$ 'de ortaya çıkmaktadır. Hidrazit fonksiyonel grubuna ait amidik NH gerilim bandı $3223-3282 \text{ cm}^{-1}$ aralığında sinyal vermektedir. Moleküle ait diğer gerilim bantları ise daha önce 13-21 ve 22-30 nolu bileşik gruplarında açıklanan gerilim bantları ile uyumlu veriler oluşturmaktadır. Elde edilen verilerin tamamının spektral değerleri Tablo 15'de verilerek, bu değerlerin literatürde bildirilen benzer diaçilhidrazin türevi bileşiklerin gerilim bantları ile uyumlu olduğu gözlenmektedir (Ek Şekil: 86, 89, 92, 96, 100, 104) [117].

Diaçil hidrazin türevi bileşiklerde hidrazin ucuna bağlı farklı substitue gruplar içeren fenil halkalarının (aril/alkil) insektisitlerin substitue olmayan (aril/alkil) hidrazin türevlerine göre daha yüksek aktivite gösterdikleri bilgisinden [38] yola çıkılarak sentezlenen substitue fenil halkası içeren diaçilhidrazin türevi 35a, 35b, 36a, 37a, 38a ve 38b hedef bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri aşağıda toplu olarak Tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 16. 35a, 35b, 36a, 37a, 38a ve 38b Nolu bileşiklere ait ¹H-NMR spektrum verileri

Bileşik No	35a	35b	36a	37a	38a	38b
t-CH ₃	1.40(s)9H	1.42(s)9H	1.42(s)9H	1.40(s)9H	1.51(s)9H	1.40(s)9H
Trz(C-3)-CH ₃	1.72(s)3H	1.76(s)3H	-	-	-	-
Trz(N-4)CH ₂ CH ₂	2.76(t)2H	2.80(t)2H	2.53*** (bs)2H	2.59(t)2H	2.69(t)2H	2.57*** (bs)2H
Ph(Tyf)CH ₂	-	-	3.40(s)2H (Ph-CH ₂)	3.71-3.78**** (m)7H (Tyf-CH ₂)	3.61(s)2H	3.40-4.41**** (m)12H
Trz(N-4)CH ₂ CH ₂	3.68-3.70* (m)5H	3.72-3.74*(m)5H	3.57(t)2H	****	3.72(t)2H	****
OCH ₃	3.76-3.83** (m)4H	*	3.72(s)6H (2OCH ₃) 3.75(s)3H	****	3.83(s)6H (2OCH ₃) 3.86(s)3H	****
Trz(N-1)CH ₂ CO	4.10(d)1H	4.39(s)2H	3.88(d)1H 4.17(d)1H	4.44(s)2H	3.98(d)1H 4.26(d)1H	****
Arom(Tyf)CH	6.84(t)4H 7.05(d)2H J:8.0 7.37(d)2H J:8.0	6.84(d)2H J:8.0 7.08(d)2H J:8.0 7.10-7.14(m)2H 7.52(t)2H	6.58(d)2H J:8.0 6.85-6.86(m)2H 7.11(d)2H J:8.0 7.25-7.29(m)2H 7.32-7.36(m)2H 7.41(d)2H J:8.0	6.85(d)3H J:8.0 6.89(d)1H J:4.0 6.91(d)1H J:8.0 6.97-6.99(m)2H 7.02(d)2H J:4.0 7.42(d)1H J:8.0 7.48(d)1H J:8.0	6.71(d)2H J:8.0 6.96(d)3H J:8.0 7.23(d)2H J:8.0 7.50(dd)4H J:8.0/4.0	6.60-7.40(m)11H
NH	10.42(s)1H	10.58(s)1H	10.46(s)1H	11.65(s)1H	10.55(s)1H	10.47(s)1H
*OCH ₃ **Trz(N)CH ₂ CO(1H)***DMSO****DMSO(su)+Trz(N-4)CH ₂ CH ₂ +2OCH ₃ *****DMSO(su)+Trz(N-4)CH ₂ CH ₂ +2OCH ₃ +Trz(N-1)CH ₂ CO						

Yukarıda Tablo 16'da 35a, 35b, 36a, 37a, 38a ve 38b bileşiklerine ait $^1\text{H-NMR}$ spekturum verilerine göre hidrazit fonksiyonuna bağlı tert-butil grubuna ait CH_3 grubu protonları eşdeğer dokuz protona karşılık gelecek tekli (singlet) pik oluşturmak üzere 1.40-1.51 ppm aralığında rezonans çizgisi oluşturmaktadır. Buna ilave olarak yine diaçilhidrazin fonksiyonunda yer alan NH proton sinyalleri ise beklendiği gibi aşağı alanda 10.42- 11.65 ppm aralığında ortaya çıkmaktadır. Hedef bileşiklerden olan 37a bileşiğinin 11.65 ppm'de gözlenen NH protonu spektral çizgisinin D_2O ile yapılan döteryum değişimi (Exchange) işleminde kaybolmasıyla teyit edilmektedir (Ek Şekil: 98). Yine diaçilhidrazin fonksiyonundaki benzoil grubuna ait aromatik halka proton sinyalleri ve triazol N-4 pozisyonuna bağlı substitüe fenil halkası aromatik proton sinyalleri bazı spekturumlarda net görünümlü dubletler oluştururken bazı spekturumlarda dubletlerin iç içe girmesi sonucu üçlü (triplet) ya da çoklu (multiplet) görünümlü pikler oluşturduğu gözlenmektedir. Nitekim 35a bileşiğinde söz konusu triazol halkasına N-4 pozisyonundan bağlı etilfenil fonksiyonel grubu ve diaçilhidrazin fonksiyonel grubuna bağlı benzoile ait 1,4-di substitüe fenil halkalarına ait aromatik halka protonları 7.05 ppm'de (d, 2H; $J:8\text{Hz}$) ve 7.37 ppm'de (d, 2H; $J:8\text{Hz}$) ikili (dublet) spektral çizgi oluştururken, beklenen iki adet ikili (dublet) pik ise iç içe girmek suretiyle 6.84 ppm'de dört protona karşılık gelen üçlü (triplet) pik görünümlü spektral çizgi oluşturmuştur. Diaçilhidrazit türevi bir diğer bileşik olan 35b bileşiğinde aynı pozisyonlara bağlı 1,4-disubstitüe fenil halkası aromatik proton sinyalleri ise 6.84 ppm (d, 2H; $J:8.0\text{Hz}$) ve 7.08 ppm'de (d, 2H; $J:8.0\text{Hz}$) iki protona karşılık gelen birer ikili (dublet) pik oluştururken, beklenen diğer dublet pik içi içe girmek suretiyle integrasyon değeri iki protonu ihtiva eden 7.10-7.14 ppm aralığında bir çoklu (multiplet) pik oluşturmaktadır. Yine iki protona karşılık gelecek şekilde 7.52 ppm'de üçlü (triplet) pik görünümlü spektral çizgi gözlenmektedir. Triazol halkası içeren 36a, 37a, 38a ve 38b hedef bileşiklerin N-1 pozisyonu bağlı olan diaçilhidrazin fonksiyonel grubuna ait benzoil grubu aromatik halka protonlarının ilavesi sebebiyle yukarıda açıkladığımız aromatik bölge protonları oldukça iç içe girerek karmaşık hale gelmektedir. Nitekim 36a bileşiğinde bahsedilen benzoil grubuna ait 1,4-disubstitüe fenil halkasına ait aromatik protonlar 6.58 ppm (d, 2H, $J:8.0\text{Hz}$), 6.85-6.86 ppm (m, 2H) pik şeklinde ortaya çıkarken, N-4 pozisyonundan triazol halkasına bağlı etilfenil fonksiyonel grubu trisubstitüe aromatik halka protonları ise ikili (dublet) pik 7.11 ppm'de (d, 2H; $J:8.0\text{Hz}$) ve 7.25-7.29 ppm'de çoklu (multiplet) (m, 2H) pik şeklinde spektral çizgi oluşturmaktadır. Diğer fenil halkası

protonları ise 7.32-7.36 ppm'de (m, 2H) çoklu (multiplet) pik ve 7.41 ppm'de (d, 2H; $J:8.0\text{Hz}$) ikili (dublet) pik oluşturduğu gözlenmektedir.

Triazol halkası C-3 pozisyonunda tiyofen halkası içeren 37a bileşiğinde tiyofen halkasından ileri gelen CH protonları sırasıyla 6.89 ppm'de (d, 1H; $J:4.0\text{Hz}$), 7.02 ppm'de (d, 2H; $J:4.0\text{Hz}$) ortaya çıkmaktadır. Molekülün diaçilhidrazin fonksiyonundaki 1,4-disubstitue fenil halkası ve triazol halkası N-4 pozisyonuna bağlı 1,4-disubstitue fenil halkası aromatik bölge protonları ise iç içe geçmiş spektral çizgiler şeklinde 6.85 ppm'de (d, 3H; $J:8.0\text{Hz}$), 6.91 ppm'de (d, 1H; $J:8.0\text{Hz}$), 6.97-6.99 ppm'de (m, 2H), 7.42 ppm'de (d, 1H; $J:8.0\text{Hz}$) ve 7.48 ppm'de (d, 1H; $J:8.0\text{Hz}$) ortaya çıkmaktadır. Benzer şekilde 38a bileşiğinde 1,4-disubstitue fenil halkasına ait aromatik bölge protonları 6.71 ppm (d, 2H; $J:8.0\text{Hz}$) ve 7.23 ppm'de (d, 2H; $J:8.0\text{Hz}$) iki adet ikili (dublet) pik şeklinde ortaya çıkarken, triazol halkası N-4 pozisyonuna bağlı 1,3,5-trisubstitue fenil halkasına ait 3 adet proton 6.96 ppm'de (d, 3H; $J:8.0\text{Hz}$) üç protona karşılık gelecek şekilde ikili (dublet) pik oluşturduğu gözlenmektedir. Hidrazit fonksiyonuna ait 1,4-disubstitue fenil halkası protonları ise iç içe geçmiş 7.50 ppm'de (dd, 4H; $J:8.0/4.0\text{Hz}$) iki dublet pik şeklinde dört protona karşılık gelecek şekilde ortaya çıktığı gözlenmektedir. Aynı grupta yer alan hedef bileşiklerden 38b bileşiğinde ise benzer türevlerden farklı olarak aromatik bölge protonları tamamen iç içe geçmiş bir şekilde 6.60-7.40 ppm'de çoklu (multiplet) (m, 11H) spektral çizgi oluşturmaktadır. Tamamen hedef bileşiğin aromatik bölge proton sayısını karşılar nitelikteki bu pik net ayırım ve tanımlama yapan bir pik niteliği göstermemektedir.

Yukarıda sunulan bu veriler ve verilerin analizine ilişkin sonuçlar benzer bileşiklerin proton $^1\text{H-NMR}$ verileri ile tamamen uyum içindedir [117]. Hedef bileşikler 35a, 35b, 36a, 37a, 38a ve 38b bileşiklerine ait diğer spektral veriler Tablo 16'da ayrıntılarıyla sunulmuştur. Bu veriler ve burada tekrar yorumlanmayan veriler, ilgili bileşiklerin eldesinde kullanılan anahtar bileşiklere (13-21 ve 22-30 nolu) ait verilerle de tamamen uyumlu veriler olup daha önce değerlendirilmiştir (Ek Şekil: 87, 90, 93, 97, 101, 105).

Aşağıda Tablo 17 ve 18'de 35a, 35b, 36a, 37a, 38a ve 38b bileşiklerine ait $^{13}\text{CNMR(APT)}$ verileri toplu olarak sunulmaktadır.

Tablo 17. 35a, 36a, 37a ve 38a nolu bileşiklere ait ¹³C-NMR spektrum verileri

Bileşik No	35a	36a	37a	38a
Trz(C-3)-CH ₃	11.23	-		-
tert-CH ₃	27.85	27.87	27.49	27.85
Ph-CH ₂	-	31.41	26.15 Tyf-CH ₂	30.65
Trz(N-4)- CH ₂ CH ₂	33.63	33.95	33.47	33.96
Trz(N-4)- CH ₂ CH ₂	43.19	43.35	43.42	43.32
Trz(N-1)- CH ₂ CO	45.96	46.15	46.72	46.15
OCH ₃	55.44 55.60	55.58 55.88, 55.94	55.45 55.55	55.58 55.86, 55.94
T-But-C	60.59	60.63	59.06	60.62
Arom(Tyf)- C/CH	113.26(CH),114.32(CH), 129.31(CH), 129.61(C) 130.31(C), 130.45(CH), 144.20(C), 158.45(C)	112.36(CH),112.90(CH), 113.27(CH), 121.17(CH), 127.49(CH), 129.10(CH), 129.35(CH), 129.62(C), 130.60(C), 135.40(C), 146.01(C), 147.99(C), 149.17(C)	112.73(CH),114.42(CH), 126.20(CH),130.04(C), 130.40(CH), 130.75(C), 145.51(C), Tyf(C/CH) 127.28(CH), 127.57(CH),137.21(C)	112.34(CH),112.92(CH), 113.27(CH),121.20(CH), 128.96(CH),129.34(CH), 130.59(C),131.06(CH),132.15(C), 134.34(C), 145.73(C),148.05(C),149.18(C)
C=N	153.86	154.03	154.12	154.04
Trz-C=O	160.58	160.61	158.51	160.60
Amid-C=O	166.41	166.38	169.84	166.34
Hidrazit-C=O	171.72	171.69	172.18	171.63

Tablo 18. 35b ve 38b nolu bileşiklere ait ^{13}C -NMR spektrum verileri

Bileşik No	35b	38b
Trz(C-3)-CH ₃	11.31	-
tert-CH ₃	28.02	27.74
Ph-CH ₂	-	30.64
Trz(N-4)-CH ₂ CH ₂	34.13	33.96
Trz(N-4)-CH ₂ CH ₂	43.49	43.30
Trz(N-1)-CH ₂ CO	46.32	45.90
OCH ₃	55.75	55.85, 55.94
t-But-C	60.79	60.77
AromC/CH	113.09(CH),113.21-113.44(C _{3,5} -H; ^{3,5} J C-F 23 Hz) 129.42-129.51(C _{2,6} -H; ^{2,6} J C-F 9 Hz)130.76(C),131.23(CH), 134.41-134.51(C ₁ ; ¹ J C-F 10 Hz) 154.80-157.22(C ₄ ; ⁴ J C-F 241 Hz)	112.34(CH),112.91(CH),114.88-115.08(C _{3,5} -H; ^{3,5} J C-F 20 Hz) 121.19(CH),128.97(CH),129.58-129.67(C _{2,6} -H; ^{2,6} J C-F 9 Hz) 130.57(C),131.06(CH),132.16(C),133.98-134.00(C ₁ ; ¹ J C-F 2 Hz) 134,30(C),145.80(C),148.04(C),149.18(C), 161.71-164.16(C ₄ ; ⁴ J C-F 245Hz)
C=N	154.21	153.99
Trz-C=O	160.77	161.68
Amid-C=O	166.51	166.43
Hidrazit-C=O	171.80	171.18

Hedef bileşiklerde diaçilhidrazit bölümünde yer alan t-butil grubuna ait üç tane eşdeğer CH_3 grubu karbon pikleri yaklaşık 27.49-28.02 ppm aralığında ortaya çıkarken, yine tert butil grubu merkezi kuaterner karbon atomu sp^3 hibridize karbon atomlarının rezonans verdiği kısmen aşağı alanda 59.06-60.79 ppm civarında ortaya çıkmaktadır. Molekülde hidrazit fonksiyonuna bağlı benzoil ve triazol halkası N-4 pozisyonunda yer alan etilfenil grubuna bağlı metoksi grupları birbirine oldukça yakın bir alanda hemen hemen bitişik şekilde 55.44-55.94 ppm'de rezonans piki oluşturmaktadır. Diğer yandan hedef bileşiklerde yer alan ikisi hidrazit fonksiyonunda birisi triazol halkasında yer alan üç ayrı C=O grubu kuaterner karbon pikleri ise yaklaşık 158.51-172.18 ppm aralığında ortaya çıkmaktadır. Bu piklerden tert-butil hidrazid fonksiyonu C=O grubu en aşağı alanda 171.18-172.18 ppm aralığında yer alırken, hidrazid fonksiyonunda amidik C=O olarak adlandırılan karbon atomu 166.34-169.84 ppm aralığında gözlenmektedir. Genel anlamda triazol halkası C-5 pozisyonunda yer alan C=O grubu karbon rezonansı beklendiği gibi 158.61-161.68 ppm aralığında görülmektedir. Hedef moleküllerden 35a bileşiğinde triazol halkası N-4 pozisyonunda yer alan etilfenil grubu aromatik halka 1,4 kuaterner karbon pikleri sırasıyla 130.31 ve 144.20 ppm aralığında yer alırken, hidrazit fonksiyonundaki aromatik halka 1,4 kuaterner karbon pikleri ise 129.61 ve 158.45 ppm'de rezonans oluşturmaktadır. Hedef bileşiklerde yer alan flor içerikli 35b ve 38b bileşiklerinde flor substitüentinden kaynaklanan aromatik halkadaki yarılmalara C1-C4, C2-C6 ve C3-C5 oldukça net bir şekilde gözlenmektedir. Nitekim 35b bileşiğinde flor kaynaklı aromatik halka karbon yarılmaları 113.21-113.44 ppm ($\text{C}_{3,5}\text{-H}$; ${}^{3,5}\text{J C-F } 23 \text{ Hz}$); 129.42-129.51($\text{C}_{2,6}$; ${}^{2,6}\text{J C-F } 9 \text{ Hz}$); 134.41-134.51(C_1 ; ${}^1\text{J C-F } 10 \text{ Hz}$); 154.80-157.22(C_4 ; ${}^4\text{J C-F } 241 \text{ Hz}$) değerlerinde gözlenirken, 38b bileşiğinde aynı nitelikteki karbon yarılmaları, 114.88-115.08 ppm ($\text{C}_{3,5}\text{-H}$; ${}^{3,5}\text{J C-F } 20 \text{ Hz}$); 129.58-129.67($\text{C}_{2,6}$; ${}^{2,6}\text{J C-F } 9 \text{ Hz}$) ; 133. 98-134.00(C_1 ; ${}^1\text{J C-F } 2 \text{ Hz}$); 161.71-164.16 (C_4 ; ${}^4\text{J C-F } 245\text{Hz}$) de ortaya çıkmaktadır. Bu kimyasal kayma değerleri literatür içerikleriyle oldukça uyumlu veriler niteliğindedir [118]. Hedef bileşikler 36a, 37a ve 38a bileşiklerinde ilgili bölge karbon pikleri aromatik halka sayısının artışı sebebiyle net bir ayırma imkan verecek spektral çizgi oluşturmaktan uzak bulunmuştur. Ancak spekturum hedef bileşiklerin karbon içeriğini karşılayacak şekilde spektral çizgiler içermektedir. Bu spektral çizgilere ilişkin veriler Tablo17'de ayrıntılarıyla sunulmuştur (Ek Şekil: 88, 91, 95, 99, 102, 106).

Aşağıda Tablo 19'da 36a ve 38a bileşiklerine ilişkin LC-MS/MS verileri sunulmuştur.

Tablo 19. 36a ve 38a nolu bileşiklere ait LC-MS/MS spektrum verileri

Bileşik No	Kapalı Formül	MA (g/mol)	[M] ⁺ (m/z)
36a	C ₃₃ H ₃₉ N ₅ O ₆	601.70	640.85(%100) ([M+K] ⁺)
38a	C ₃₃ H ₃₈ ClN ₅ O ₆	636.15	636.86(%100) ([M] ⁺)

Tablo 19 'da LC-MS/MS spektral verileri sunulan 36a ve 38b'ye ait veriler incelendiğinde sırasıyla 640.85 ([M+K]⁺)ve 636.86 ([M]⁺) şeklinde %100 bağıl bollukta olup, beklenen moleküler yapıları teyit edici nitelik taşımaktadırlar (Ek Şekil: 95, 103).

Yukarıda Tablo 15-19'da hedef bileşikler olan 35a, 35b, 36a, 37a, 38a ve 38b bileşiklerine ilişkin sunulan FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve LC-MS/MS verileri ilgili bileşikler için önerilen yapıları tamamen desteklemektedir. [85-89,117].

Çalışmamızın ikinci ana bölümünde 1,2,3-triazol içerikli modifiye insektisitlerin dizaynı amaçlanmıştır. Bu amaçla ilk olarak literatürde bilinen 3-aril-4-amino-1,2,4-triazol-3(5)-on türevi (40-41) bileşikler sentezlenmiş ve ardından bu bileşiklerin ayrı ayrı tiyofen karboksialdehit, 5-bromotiyofen karboksialdehit ve 3-metiltiyofen karboksialdehit ile reaksiyonu üzerinden anahtar bileşik niteliğindeki 42c, 42d, 42e, 43c, 43d ve 43e bileşikleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerden literatürde bilinen (43c ve 43 d) bileşikleri ile ilgili herhangi bir spektroskopik veri burada sunulmamıştır [91-93]. Sentezlenen (42c, 42d, 42e ve 43e nolu) orijinal bileşiklere ilişkin spektral veriler aşağıda Tablo 20-23'de sunulmaktadır.

Aşağıda Tablo 20'de orijinal nitelikteki 42c, 42d, 42e ve 43e bileşiklerine ait FT-IR verileri sunulmuştur.

Tablo 20. 42c, 42d, 42e ve 43e nolu bileşiklere ait FT-IR spektrum verileri (ν , cm⁻¹)

Bileşik No	NH	Arom C=C-H	Alif C-H	C=O	C=N	Ar CH (def)
42c	3168	3038	2932	1707	1596	848
42d	3163	3065	2929	1701	1588	845
42e	3181	3038	2942	1704	1596	843
43e	3161	3039	2943	1704	1593	845

İlgili bileşiklerin triazol N-1 pozisyonundaki NH grubu 3161-3181 cm⁻¹ aralığında gerilim bantları oluştururken, aynı bileşiklerdeki 1,2,4-triazol halkası C=O ve C=N gerilim bantları ise sırasıyla 1701-1707 cm⁻¹ ve 1588-1596 cm⁻¹ aralığında gözlenmektedir. Bu

veriler, ilgili bileşik grubuna ait spektral verilerle uyumlu niteliktedir [91-93]. Moleküllere ilişkin diğer gerilim ve deformasyon bant bilgileri Tablo 20’de ayrıntılarıyla sunulmuştur (Ek Şekil: 107, 111, 115, 119).

Sentezlenen ve tümü tiyofen halkası içeren imin foksiyonlu 1,2,4-triazol (42c, 42d, 42e ve 43e nolu) bileşiklere ait $^1\text{H-NMR}$ verileri aşağıda Tablo 21’de sunulmuştur.

Tablo 21. 42c, 42d, 42e ve 43e nolu bileşiklere ait $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri

Bileşik No	Tyf- CH_3	4-Cl(Br)-Ph- CH_2	Arom(Tyf)-CH	İmin- CH (N= CH -)	NH
42c	----	3.94(s)2H	7.16(t)1H 7.25(d)2H <i>J</i> :8.0 7.47(d)2H <i>J</i> :8.0 7.63(d)1H <i>J</i> :4.0 7.78(d)1H <i>J</i> :4.0	9.78(s)1H	11.96(s)1H
42d	2.28(s)3H	3.93(s)2H	7.00(d)1H <i>J</i> :4.0 7.24(d)2H <i>J</i> :8.0 7.47(d)2H <i>J</i> :8.0 7.67(d)1H <i>J</i> :4.0	9.80(s)1H	11.96(s)1H
42e	----	3.93(s)2H	7.23(d)2H <i>J</i> :8.0 7.29(d)1H <i>J</i> :4.0 7.48-7.50(m)3H	9.72(s)1H	11.99(s)1H
43e	----	3.93(s)2H	7.25-7.34(m)5H 7.45(d)1H <i>J</i> :4.0	9.71(s)1H	11.99(s)1H

Yukarıda Tablo 21’de sunulan verilerde 42d bileşiğinde tiyofen halkasına C-3 pozisyonuna bağlı CH_3 protonları yukarı alanda 2.28 ppm’de tekli (singlet) pik şeklinde ortaya çıkarken, triazol halkası C-3 pozisyonuna bağlı 4-bromo benzil ve 4-kloro benzil gruplarına ait CH_2 grubu protonları ise iki protona karşılık gelecek tekli (singlet) pik olarak 3.93-3.94 ppm’de rezonans oluşturmaktadır. Diğer yandan aynı mevkideki 1,4-disubstitue fenil halkalarına ait (AA’ ve BB’ sistemine ait) aromatik protonların birer ikili (dublet(*J*:8.0 Hz)) pik oluşturduğu gözlenmektedir. İlgili spektral çizgiler 42c (7.25, d, 2H, *J*:8.0 Hz), (7.47, d, 2H, *J*:8Hz) ve 42d (7.24, d, 2H, *J*:8.0 Hz), (7.47, d, 2H, *J*:8.0 Hz) bileşiklerinde çok net bir ayrıma ve tanımlamaya olanak vermektedir. Diğer yandan aynı tip bileşiklerden olan 42e bileşiğinde söz konusu piklerden bir tanesi (7.23, d, 2H, *J*:8.0 Hz) net gözlenirken diğer ikili (dublet) pik söz konusu bileşikteki tiyofen halkası aromatik protonlarından biri ile çakışarak 7.48-7.50 ppm’de üç protona karşılık gelecek çoklu

(multiplet) pik şeklinde spektral çizgi oluşturmaktadır. Söz konusu bileşiklerden 43e bileşiğinde ise benzer ikili (dublet) pik tiyofen halkası aromatik protonları ile iç içe geçmiş şekilde 7.25-7.34 ppm'de çoklu (multiplet) pik olarak beş protona karşılık gelen spektral çizgi oluşturmaktadır. Aynı bileşiklerdeki imin fonksiyonunda yer alan tiyofen halkası aromatik protonları 4Hz'lik bir eşleşme sabiti değerine sahip 42c bileşiği için 7.63 (1H), 7.78 (1H), 42d bileşiği için 7.00 (1H), 7.67(1H), 42e ve 43e bileşiklerinde ise sırasıyla 7.29 (1H), 7.45 (1H) ppm değerlerinde ikili (dublet) oluştururken, 42c bileşiğinde ayrıca tiyofen halkasına ait 7.16 ppm'de bir proton değerinde üçlü (triplet) pik görünümü spektral çizgi oluşturmaktadır. Süstitüe-tiyofen halkasında net şekilde gözlenen bu dublet piklerin harince kalan proton sinyalleri yukarıda belirtildiği gibi 1,4-disubstitue fenil halkası ile iç içe girmiş şekilde gözlenmektedir. Aynı bileşiklerde imin (N=CH-)fonksiyonunda yer alan CH grubu protonları ise tekli singlet pik olarak bir protona karşılık gelecek şekilde aşağı alanda 9.71-9.80 ppm'de spektral çizgi oluşturmaktadır. Bu bileşiklerin triazol halkasındaki NH protonları ise oldukça aşağı alanda 11.96-11.99 ppm'de rezonans çizgisi oluşturmaktadır. İlgili veriler literatürde benzer bileşiklerle ilgili sunulan verilerle uyum içindedir (Ek Şekil: 108, 112, 116, 120).

Aşağıda Tablo 22'de 42c, 42d, 42e ve 43e bileşiklerine ait ¹³C-NMR verileri sunulmaktadır.

Tablo 22. 42c, 42d, 42e ve 43e nolu bileşiklere ait ^{13}C -NMR spektrum verileri

Bileşik No	Tyf- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$	4-Cl(Br)-Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$	Ar- $\underline{\text{C}}/\text{CH}$	C=N [Trz- $\underline{\text{C}}_3$]	N= $\underline{\text{C}}\text{H}$	C=O [Trz- $\underline{\text{C}}_5$]
42c	----	31.03	120.37(C), 131.64(CH),131.72(CH), 135.47(C), Tyf- $\underline{\text{C}}/\text{CH}$ 128.74(CH), 131.42(CH), 134.27(CH), 138.57(C)	145.93	148.97	151.66
42d	14.19	31.03	120.35(C),131.61*(2CH), 131.71(CH), 135.49(C), Tyf- $\underline{\text{C}}/\text{CH}$ 130.55(CH), 132.10(C), 143.48(C)	145.89	147.93	151.81
42e	----	30.94	120.40(C), 131.56(CH), 131.77(CH), 135.42(C), Tyf- $\underline{\text{C}}/\text{CH}$ 117.62(C), 132.20(CH), 134.90(CH), 140.43(C)	145.85	147.84	151.55
43e	----	30.88	128.82(CH), 131.16(CH), 131.95(C), 134.92(C), Tyf- $\underline{\text{C}}/\text{CH}$ 117.60(C), 132.12(CH), 134.77(CH), 140.44(C)	145.90	147.73	151.56
*Tyf- $\underline{\text{C}}\text{H}+\text{Arom-CH}$						

İlgili bileşiklerden 42d bileşiğinde tiyofen halkasına bağlı sp^3 hibridize CH_3 grubu karbon piki 14.19 ppm'de ortaya çıkarken, tüm bu grup bileşiklerin tamamında 1,4-disubstitue fenil halkalarına bağlı benzilik CH_2 grubu karbon pikleri nispeten daha aşağı alanda ama hemen hemen aynı bölgede 30.88-31.03 ppm'de ortaya çıktığı gözlenmektedir. Diğer yandan ilgili bileşiklerin tiyofen halkası ve 1,4-disubstitue fenil halkasına ait aromatik sp^2 hibridize karbon atomlarına ait pikler 117.60-143.48 ppm aralığında oldukça iç içe geçmiş spektral çizgiler niteliği taşımaktadır. Bu piklerden tiyofen halkası kuaterner karbon piklerinin tiyofen halkasına bağlı substitue grubun varlığı ile ilgili bölgede 117.60-143.48 ppm aralığında ortaya çıktığı düşünülebilir. Diğer pikler ise net bir tanımlama yapmaktan uzak bulunmaktadır. İlgili bileşiklerdeki kuaterner karbon atomlarına ve aromatik halka CH karbonlarına ait piklerin aşağı alanda negatif ve pozitif rezonans şeklinde ve öngörülen moleküler yapıları teyit eder nitelikte spektral çizgi niteliği taşıdığı gözlenmektedir. Diğer yandan triazol halkası C-3(N-2) pozisyonunda yer alan C=N karbon pikleri 145.85-145.93 ppm'de rezonans oluştururken aynı halkaya ait C-5 pozisyonuna

bağlı C=O grubu karbon pikleri ise spekturumun en aşağı alanında aynı işaretli rezonans olarak 151.55-151.81 ppm'de spektral çizgi oluşturmaktadır. İmin fonksiyonuna ait N=CH grubu karbon pikleri ise yukarıda söz konusu iki pik arasında onlarla ters işaretli rezonans olarak 147.73-148.97 ppm'de gözlenmektedir. İlgili bileşiklere ait Tablo 22'de sunulan spektrum verileri literatürde benzer bileşiklerle ilgili sunulan verilerle uyumlu bulunmaktadır (Ek Şekil: 109, 113, 117, 121).

Aşağıda Tablo 23'de 42c, 42d, 42e ve 43e bileşiklerinin tamamı için LC-MS/MS spektrum verileri sunulmaktadır.

Tablo 23. 42c, 42d, 42e ve 43e nolu bileşiklere ait LC-MS/MS spektrum verileri

Bileşik No	Kapalı Formül	MA (g/mol)	[M] ⁺ (m/z)
42c	C ₁₄ H ₁₁ BrN ₄ OS	363,23	363 (%60)([M] ⁺) [⁷⁹ Br] 365(%56)([M+2] ⁺) [⁸¹ Br]
42d	C ₁₅ H ₁₃ BrN ₄ OS	377,26	377 (%10)([M] ⁺) [⁷⁹ Br] 379(%8)([M+2] ⁺) [⁸¹ Br]
42e	C ₁₄ H ₁₀ Br ₂ N ₄ OS	439,89	439 (%25)([M] ⁺) [⁷⁹ Br] 441(%100)([M+2] ⁺) [⁸¹ Br]
43e	C ₁₄ H ₁₀ BrClN ₄ OS	397,68	438 (%100)([M+2+K] ⁺) [⁷⁹ Br] 440(%10)([M+4+K] ⁺) [⁸¹ Br]

Yukarıda Tablo 23'de LC-MS/MS spektral verileri sunulan orijinal başlangıç bileşikleri olan 42c, 42d, 42e ve 43e bileşikleri yapılarında brom atomu içermeleri sebebiyle brom atomunun farklı izotopundan kaynaklanan piklerin bağıl bollukları, moleküler iyon piki ile karşılaştırılabilecek değerler ortaya konmuştur. 42c bileşiği için 363([M]⁺) [⁷⁹Br] ve 365([M+2]⁺) [⁸¹Br], 42d için 377 ([M]⁺) [⁷⁹Br] ve 379([M+2]⁺) [⁸¹Br], 42e için 439 ([M]⁺) [⁷⁹Br] ve 441([M+2]⁺) [⁸¹Br], 43e için 438 ([M+2+K]⁺) [⁷⁹Br] ve 440 ([M+4+K]⁺) [⁸¹Br] elde edilen spectral çizgiler molekül yapıları teyit edici nitelik taşımaktadır (Ek Şekil: 110, 114, 118, 122) [120].

Yukarıda Tablo 20, Tablo 21, Tablo 22 ve Tablo 23'de hedef bileşikler olan 42c, 42d, 42e ve 43e bileşiklerine ait FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve LC-MS/MS verileri ilgili bileşikler için önerilen yapıları tamamiyle teyit etmektedir [90-93].

Çalışmamızın ikinci bölümünü oluşturan hedef bileşikler olan 1,2,3-triazol türevlerinin sentezinde kullanılan orijinal bileşik niteliğindeki imid fonksiyonlu propargil

ünitesi taşıyan anahtar 44c, 44d, 44e, 45c, 45d ve 45e bileşiklerine ait FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve LC-MS/MS spektral verileri aşağıda Tablo 24- 27’de sunulmuştur.

Sentezi gerçekleştirilen asetilenik 44c, 44d, 44e, 45c, 45d, 45e bileşiklere ait FT-IR verileri aşağıda Tablo 24’te verilmektedir.

Tablo 24. 44-45(c-e) nolu bileşiklere ait FT-IR spektrum verileri (ν^- , cm^{-1})

Bileşik No	$\text{C}\equiv\text{C-H}$	Arom $\text{C}=\text{C-H}$	$\text{C}\equiv\text{C}$	$\text{C}=\text{O}$	$\text{C}=\text{N}$	Ar CH (def)
44c	3256	3072	2123	1711	1591	839
44d	3231	3065	2124	1709	1583	835
44e	3273	3079	2125	1708	1590	846
45c	3256	3079	2124	1710	1591	841
45d	3233	3082	2124	1710	1581	835
45e	3282	3080	2125	1708	1589	801

Elde edilen spektrum verilerinde propargil üniteye ait $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$ gerilim bandının $3231\text{-}3282\text{cm}^{-1}$ aralığında ortaya çıkışı dikkat çekici bir band niteliği taşımaktadır. Oldukça keskin bir band özelliği taşıyan bu pik propargil üniteye ait $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$ için spesifik özellik taşımaktadır. Diğer yandan $\text{C}\equiv\text{C}$ grubuna ait yine çok spesifik gerilim bandı $2123\text{-}2125\text{ cm}^{-1}$ aralığında kısa ve keskin bir band olarak ortaya çıkmaktadır. Bu band bu bölgede propargil gruplar için çok belirleyici bir band niteliğindedir. Ayrıca daha önce 42-43(c-e) nolu başlangıç bileşiklerinde bu bölgede $3161\text{-}3181\text{cm}^{-1}$ aralığında gözlenen NH gerilim bandının kaybolduğu görülmektedir. Diğer yandan 1,2,4-triazol-5(3)-on halkası C-5 pozisyonunda yer alan $\text{C}=\text{O}$ ve C-3 pozisyonuna ait $\text{C}=\text{N}$ gerilim bantları bu bileşiklerin elde edildiği başlangıç bileşiklerinden çok fazla fark göstermeksizin sırasıyla $1708\text{-}1711\text{ cm}^{-1}$ ve $1581\text{-}1591\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmektedir. Bu bileşiklere ilişkin FT-IR verileri Tablo 24’te ayrıntılarıyla sunulmuştur (Ek Şekil: 123, 127, 131, 135, 139, 143).

Aşağıda 44c, 44d, 44e, 45c, 45d, 45e bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri Tablo 25’te sunulmaktadır.

Tablo 25. 44-45(c-e) nolu bileşiklere ait ¹H-NMR spektrum verileri

Bileşik No	Tyf-CH ₃	C≡C-H	4-Cl(Br)-Ph -CH ₂	N-CH ₂	Ar/Tyf-(CH)	N=CH
44c	----	3.96(s)1H	4.02(s)2H	4.59(s)2H	7.20(t)1H 7.29(d)2H <i>J</i> :8.0 7.51(d)2H <i>J</i> :8.0 7.69(d)1H <i>J</i> :4.0 7.82(d)1H <i>J</i> :4.0	9.76(s)1H
44d	2.28(s)3H	3.93(s)1H	3.99(s)2H	4.55(s)2H	6.99-7.02(m)1H 7.23-7.27(m) 2H 7.46-7.50(m)2H 7.71(d)1H <i>J</i> :8.0	9.74(s)1H
44e	----	3.33(bs)*1H	3.98(s)2H	4.54(s)2H	7.25(d)2H <i>J</i> :8.0 7.30(d)1H <i>J</i> :4.0 7.49-7.53(m)3H	9.66(s)1H
45c	----	3.32(bs)*1H	4.01(s)2H	4.55(s)2H	7.18 (t)1H 7.31-7.37 (m)4H 7.68(d)1H <i>J</i> :4.0 7.81(d)1H <i>J</i> :4.0	9.73(s)1H
45d	2.29(s)3H	3.32(s)1H	3.96(s)2H	4.55(s)2H	6.99(d)1H <i>J</i> :4.0 7.30-7.35(m)4H 7.69(d)1H <i>J</i> :4.0	9.74(s)1H
45e	----	3.32(s)1H	3.99(s)2H	4.55(s)2H	7.29-7.31(m)3H 7.36(d)2H <i>J</i> :8.0 7.51(d)1H <i>J</i> :4.0	9.65(s)1H

*DMSO(su)

İlgili verilerde propargil üniteye ait C≡C-H proton sinyali beklenen aksine (beklenen veri 2.50 ppm) kısmi olarak aşağı alanda 3.32-3.96 ppm'de tekli (singlet) ve bir protona karşılık gelecek şekilde spektral çizgi oluşturduğu gözlenmektedir [121,122]. Bu durum propargil grubun azot atomuna kısmi komşu olmasının sonucu olarak asetilenik gruptaki manyetik alan elektron yoğunluğunu azaltarak proton perdelemesinin zayıflatması sonucu ortaya çıktığı değerlendirilmektedir. Yine propargil fonksiyona ait N-CH₂ proton sinyalleri tekli (singlet) pik şeklinde 4.54-4.59 ppm aralığında iki protona karşılık gelen rezonans oluşturduğu görülmektedir. Diğer yandan bu bileşiklerin sentezinde kullanılan triazol halkası içeren başlangıç bileşiklerindeki 11.96-11.99 ppm'deki NH proton sinyallerinin asetilenik bileşiklerde tamamen ortadan kaybolduğu gözlenmektedir. Tablo 25'te var olan diğer proton içerikleri için sunulan verilerle başlangıç maddelerine ait daha önce Tablo 21'de yapılan değerlendirmeler karşılaştırıldığında önemli bir fark gözlenmektedir (Ek Şekil: 124, 128, 132, 136, 140, 144).

Aşağıda Tablo 26'da 44c, 44d, 44e, 45c, 45d, 45e bileşiklerinin ¹³C-NMR verileri toplu olarak verilmektedir.

Tablo 26. 42c, 42d, 42e ve 43e nolu bileşiklere ait ^{13}C -NMR spektrum verileri

Bileşik-No	44c	44d	44e	45c	45d	45e
Tyf- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$	----	14.20	----	----	14.18	----
4-Cl(Br)-Ph - $\underline{\text{C}}\text{H}_2$	30.90	30.86	30.78	30.80	30.80	30.72
$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}\equiv\text{C-H}$	35.08	35.03	35.08	35.05	35.03	35.07
$\text{C}\equiv\text{C-H}$	75.80*	75.76*	75.81*	75.77*	75.72*	75.79*
$\underline{\text{C}}\equiv\text{C-H}$	78.45*	78.44*	78.37*	78.43*	78.43*	78.36*
Ar(C/CH)	120.57(C), 131.65(CH), 131.74(CH), 135.04(C), Tyf-C/CH 128.81(CH),131.8 1(CH), 134.75(CH), 138.21(C)	120.52(C), 131.69(CH), 131.71(CH), 135.06(C), Tyf-C/CH 130.99(CH), 131.61(CH), 132.57(C), 144.10(C)	120.55(C), 131.64(CH), 131.83(CH),135.00(C), Tyf-C/CH 118.06(C),132.26(CH), 135.40(CH),140.03(C)	128.87(CH), 131.35(CH), 132.04(C), 134.62(C), Tyf-C/CH 128.81(CH), 131.85(CH), 134.78(CH), 138.17(C)	128.86(CH),131.30(CH), 131.70(C), 131.75(CH), 134.60(C), Tyf-C/CH 128.57(CH),130.94(CH), 132.05(C), 144.09(C)	128.65(CH),131.25(C H), 132.18(C),134.54(C), Tyf-C/CH 118.06(C),132.08(CH), 135.35(CH), 140.02(C)
$\text{C}=\text{N}[\text{Trz-C}_3]$	145.40	145.34	145.31	145.45	145.40	145.37
$\text{N}=\text{CH}$	149.79	148.93	148.66	149.86	148.84	148.63
$\text{C}=\text{O}[\text{Trz-C}_5]$	149.34	149.46	149.20	149.32	149.46	149.20

İlgili propargil ünitesi taşıyan 1,2,4-triazol bileşiklerine ait Tablo 26'da satır 5 ve 6'da * ile işaretlenen propargil fonksiyona ilişkin $C\equiv C$ (sp hibridize) ve $C\equiv C-H$ (sp hibridize) karbon atomlarının negatif ve pozitif rezonanslar şeklinde pikler oluşturması beklenirken her iki karbon sinyalinde beklenenin aksine aynı bölgede ve aynı işaretli olarak rezonans çizgisi oluşturdukları gözlenmektedir. Nitekim bu iki pik aynı işaretli ve aynı rezonans bölgesinde $C\equiv C-H$ için 75.72-75.81 ppm aralığında, $C\equiv C$ -H karbon atomuna ait pikler ise 78.36-78.45 ppm aralığında ortaya çıktıkları gözlenmektedir. ^{13}C -NMR (APT, DEPT) uygulamalarında bu tür bir davranışın ortaya çıkması $C\equiv C-H$ karbon atomunun tersiyer bir karbondan daha fazla kuaterner karbon şeklinde rezonans verme davranışıyla açıklanabilir. Bu davranış normalin dışında bir spin-spin gevşemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu yüzden kuaterner karbonlara ait spektrum bantları diğer hidrojen taşıyan karbonlara göre çok daha küçük görünömlüdürler [118,120].

Propargil grubun 1,2,4-triazol halkası N-1 pozisyonuna bağlanan N-CH₂ karbon sinyalleri ile 1,2,4-triazol halkası C-3 pozisyonuna bağlı olan benzilik CH₂ karbon sinyalleri sırasıyla 35.03-35.08 ppm ile birbirine yakın pozisyonda 30.72-30.90 ppm aralığında rezonans oluşturmaktadır. Moleküllere ait diğer karbon içerikleri önerilen yapıları teyit eder nitelikte olup daha önce değerlendirilmiş ve tartışılmıştır. Bu verilerin ayrıntıları Tablo 26 verilmiştir (Ek Şekil: 125, 129, 133, 137, 141, 145), [118].

Aşağıda Tablo 27'de 44c, 44d, 44e, 45c, 45d ve 45e bileşiklerinin tamamı için LC-MS/MS spektrum verileri sunulmaktadır.

Tablo 27. 44-45(c-e) nolu bileşiklere ait LC-MS/MS spektrum verileri

Bileşik No	Kapalı Formül	MA (g/mol)	[M] ⁺ (m/z)
44c	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₄ OS	400,00	439(%50)([M+K] ⁺) [⁷⁹ Br] 441(%40) ([M+2+K] ⁺) [⁸¹ Br]
44d	C ₁₈ H ₁₅ BrN ₄ OS	415,31	417 (%10)([M+2] ⁺)
44e	C ₁₇ H ₁₂ Br ₂ N ₄ OS	480,18	519 (%100)([M+K] ⁺) [⁷⁹ Br] 521(%80) ([M+2+K] ⁺) [⁸¹ Br]
45c	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₄ OS	356,83	395(%100)([M+K] ⁺) [⁷⁹ Br] 397(%50) ([M+2+K] ⁺) [⁸¹ Br]
45d	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₄ OS	370,86	409(%100)([M+K] ⁺) [⁷⁹ Br] 411(%50) ([M+2+K] ⁺) [⁸¹ Br]
45e	C ₁₇ H ₁₂ BrClN ₄ OS	433,96	433 (%100)([M] ⁺) [⁷⁹ Br] 435(%80) ([M+2] ⁺) [⁸¹ Br]

Tablo 27’de LC-MS/MS spektral verileri sunulan 44c, 44d, 44e, 45c, 45d ve 45e orijinal bileşikleri için brom [^{79}Br] atomu içeren ($[\text{M}]^+$) moleküler iyon piki gözlenirken aynı zamanda [^{81}Br] izotopundan oluşan ($[\text{M}+2]^+$) pikleri hemen hemen moleküler iyon pikine eşit bağıllıkta ortaya çıkmaktadır. Tablodaki tüm değerler bahsedilen kuramı desteklerken aynı zamanda sentezlenen moleküller içinde önerilen yapıyı teyit edici niteliktedir (Ek Şekil: 126, 130, 134, 138, 142, 146).

Yukarıda Tablo 24-27’de hedef bileşikler olan 44c, 44d, 44e, 45c, 45d ve 45e bileşiklerine ilişkin sunulan FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve LC-MS/MS verileri literatürde var olan benzer yapılara ilişkin verilerle karşılaştırıldığında ilgili bileşikler için önerilen yapıları tamamiyle teyit edici nitelikte olduğu kanıtlanmaktadır [94, 118, 120].

Propargil ünitesi taşıyan 1,2,4-triazol bileşiklerinin 44c, 44d ve 44e bakır-II tuzu katalizörü eşliğinde ayrı ayrı 4-bromobenzil azid ve 4-klorobenzil azid ile gerçekleşen siklizasyon reaksiyonları sonucu hedef bileşikler 46-47(c-e) elde edilmiştir. Yine propargil ünitesi taşıyan 1,2,4-triazol bileşiklerinin 45c, 45d ve 45e bileşiklerinin ayrı ayrı 4-bromobenzil azid ve 4-klorobenzil azid ile benzer reaksiyonundan 48-49(c-e) bileşikler elde edilmiştir. 1,2,3 triazol halkası ile modifiye edilmiş imin fonksiyon grubu taşıyan 1,2,4-triazol-5(3)-on hedef bileşiklerine ilişkin FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve LC-MS/MS spektral verileri aşağıda Tablo 28-35’de sunulmuştur.

Sentezi gerçekleştirilen hedef bileşiklerden 46c, 46d, 46e, 47c, 47d ve 47e bileşiklere ait FT-IR verileri aşağıda Tablo 28’te verilmektedir.

Tablo 28. 46-47(c-e) nolu bileşiklere ait FT-IR spektrum verileri (ν , cm^{-1})

Bileşik No	Arom C=C-H	Alif C-H	C=O	C=N
46c	3081	2974	1700	1591
46d	3089	2920	1702	1588
46e	3089	2956	1702	1588
47c	3079	2922	1701	1591
47d	3084	2938	1702	1585
47e	3089	2960	1706	1589

Yukarıdaki bu söz konusu verilerde, ilgili bileşiklerin eldesin de kullanılan propargil ünitesi taşıyan 1,2,4-triazol türevlerinde var olan $\text{C}\equiv\text{C-H}$ grubuna ait yaklaşık olarak 3231-3282 cm^{-1} ’deki keskin gerilim bantlarının ve 2123-2125 cm^{-1} ’de $\text{C}\equiv\text{C}$ grubuna ait gerilim bantlarının tamamıyla spektrumdan kaybolduğu gözlenmektedir. Buna karşılık hedef

bileşiklerde siklizasyon sonucu oluşan 1,2,3-triazol halkası aromatik C=C-H gerilim bantları ve diğer aromatik halkalara ait aynı grup gerilim bantları 3079-3089 cm^{-1} 'de gözlenmektedir. Bileşiklerdeki 1,2,4-triazol halkası C-5 pozisyonunda yer alan C=O gerilim bantları ise bir değişime uğramaksızın yaklaşık 1700-1706 cm^{-1} aralığında gerilim bandı oluşturduğu gözlenmektedir. Hedef bileşiklerin diğer fragmentlerine ait spektral değerler Tablo 28'de ayrıntılarıyla verilmiştir (Ek Şekil: 147, 151, 155, 159, 163, 167).

Elde edilen hedef bileşiklere ilişkin $^1\text{H-NMR}$ verileri aşağıda Tablo 29'da ayrıntılı şekilde sunulmuştur.

Tablo 29. 46-47(c-e) nolu bileşiklere ait $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri

Bileşik No	Tyf- CH_3	4-Cl/Br-Ph- CH_2	1,2,3-trz- $\text{C}_4\text{-CH}_2$	1,2,3-trz- $\text{N}_1\text{-CH}_2$	Ar0m(Tyf)- CH	1,2,3-Trz- CH	N=CH
46c	----	3.98(s)2H	4.99(s)2H	5.58(s)2H	7.20(t)1H 7.24-7.29(m)4H 7.48(d)2H <i>J</i> :8.0 7.58(d)2H <i>J</i> :8.0 7.68(d)1H <i>J</i> :4.0 7.82(d)1H <i>J</i> :4.0	8.14(s)1H	9.79(s)1H
46d	2.32(s)3H	3.97(s)2H	4.98(s)2H	5.57(s)2H	7.03 (d)1H <i>J</i> :4.0 7.23-7.29(m)4H 7.48(d)2H <i>J</i> :8.0 7.58(d)2H <i>J</i> :8.0 7.73(d)1H <i>J</i> :4.0	8.15(s)1H	9.81(s)1H
46e	----	3.97(s)2H	4.98(s)2H	5.58(s)2H	7.23 (d)2H <i>J</i> :8.0 7.28(d)2H <i>J</i> :8.0 7.33(d)1H <i>J</i> :4.0 7.49(d)2H <i>J</i> :8.0 7.54(d)1H <i>J</i> :4.0 7.58(d)2H <i>J</i> :8.0	8.15(s)1H	9.72(s)1H
47c	----	3.99(s)2H	4.98(s)2H	5.59(s)2H	7.20(t)1H 7.25(d)2H <i>J</i> :8.0 7.35(d)2H <i>J</i> :8.0 7.44-7.49(m)4H 7.69(d)1H <i>J</i> :4.0 7.82(d)1H <i>J</i> :4.0	8.14(s)1H	9.79(s)1H
47d	2.33(s)3H	3.98(s)2H	4.98(s)2H	5.59(s)2H	7.03 (d)1H <i>J</i> :4.0 7.24(d)2H <i>J</i> :8.0 7.35(d)2H <i>J</i> :8.0 7.44-7.49(m)4H 7.73(d)1H <i>J</i> :4.0	8.16(s)1H	9.82(s)1H
47e	----	3.97(s)2H	4.98(s)2H	5.57(s)2H	7.23 (d)1H <i>J</i> :8.0 7.34(d)4H <i>J</i> :4.0 7.45(d)2H <i>J</i> :8.0 7.49(d)2H <i>J</i> :8.0 7.55(d)1H <i>J</i> :4.0	8.14(s)1H	9.72(s)1H

İlgili hedef bileşiklerin sentezinde kullanılan propargil ünitesi taşıyan 1,2,4-triazollerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında 1,2,4-triazol N-1 pozisyonunda yer alan CH_2 proton sinyalleri yaklaşık 4.54-4.59 ppm'de gözlenirken, ilgili pozisyona ait pikler hedef bileşiklerde var olan 1,2,3 triazol halkası C-4 pozisyonunda yer alarak önemli bir derecede aşağı alana kaydığı ve 5.57-5.59 ppm aralığında iki protona karşılık gelen tekli(singlet) spektral çizgi oluşturduğugözlenmektedir. Bu davranışa benzer bir durum yine 4-bromobenzil azid ve 4kloro-benzil azid anahtar bileşiklerinde yaklaşık 4.00-4.30 ppm aralığında gözlenen benzilik CH_2 proton sinyallerinin hedef bileşiklerin 1,2,3-triazol halka sistemi N-1 pozisyonunda yer alan iki protona karşılık gelen 4.98-5.59 ppm aralığında tekli (singlet) sinyal oluşturduğu görülmektedir. Yukarıda bahsedilen 1,2,4-triazol ve 1,2,3-triazol halkası arasında bağlantıyı kuran 1,2,4-triazol N-1 pozisyonu ya da 1,2,3-triazol C-4 pozisyonu CH_2 grubu protonları ile 1,2,3-triazol ve fenil halkası gruplarını bağlayan yani 1,2,4-triazol N-1 pozisyonu CH_2 grubu protonlarında önemli derecede aşağı alan kaymasının kuvvetli perdelememe (deshielding) etkisinin sonucu olduğu düşünülmektedir [123]. Yukarıda Tablo 29'da diğer aromatik proton sinyallerinden farklı olarak 1,2,3-triazol halkasının oluşumunu ortaya koyan en değerli sinyal 1,2,3-triazol halkasındaki aromatik CH protonlarının bir protona karşılık gelecek şekilde tekli (singlet) pikler olarak 8.14-8.15 ppm'de rezonans oluşturmaktadır. Hedef bileşikler 46c, 46d, 46e, 47c, 47d ve 47e bileşiklerinde 1,2,4- triazol halkasına C-1 pozisyonundan 1,4-disubstitue fenil halkası ve 1,2,3-triazol halkasında N-1 pozisyonuna bağlı 1,4-disubstitue aromatik halka proton sinyalleri eşleşme sabitleri bir AA'BB' sistemine uyumlu bir davranışla yaklaşık 8Hz eşleşme sabiti oluşturacak şekilde ikili (dublet) spektral çizgiler oluşturmaktadır. Bu sinyaller ayrıntılı şekilde Tablo 29'da sunulmuştur. Diğer yandan aynı kimyasal kayma bölgesinde yer alan imin fonksiyonundaki tiyofen halkası CH proton sinyalleri bazen bozulmuş dubletlerin içerisinde multipler görünümü sinyaller oluştururken net spektrum oluşturan örneklerde beklendiği gibi 4 Hz'lik eşleşme sabiti ile diğer sinyallerden ayrılmaktadır. İlgili protonların ayrıntıları tablo içeriğinde sunulmuştur. Sunulan veriler, literatürel verilerle desteklenerek önerilen moleküller yapıların proton içeriklerini tamamiyle desteklenmektedir [Ek Şekil: 148, 152, 156, 160, 164, 168].

46c, 46d, 46e, 47c, 47d ve 47e bileşiklerine ilişkin $^{13}\text{C-NMR}$ verileri Tablo 30'da verilmektedir.

Tablo 30. 46-47(c-e) nolu bileşiklere ait ¹³C-NMR(APT) spektrum verileri

Bileşik No	46c	46d	46e	47c	47d	47e
Tyf- <u>C</u> H ₃	----	14.28	----	----	13.98	----
4-Cl/Br-Ph- <u>C</u> H ₂	30.89	30.87	30.79	30.88	30.87	30.79
1,2,3-trz- <u>C</u> ₄ - <u>C</u> H ₂	40.78	40.75	40.79	40.78	40.77	40.79
1,2,3-trz-N ₁ - <u>C</u> H ₂	52.56	52.55	52.56	52.60	52.30	52.60
Arom-(C/CH)	120.49(C),121.93(C), 131.64(CH),131.76(CH), 132.15(CH),132.22(CH), 135.19(C), 142.88(C) Tyf-C/CH 128.81(CH),130.71(CH), 134.60(CH), 138.31(C)	120.46(C),121.92(C), 130.91(CH), 131.76(CH), 131.79(CH), 132.15(CH), 142.87(C), Tyf-C/CH 130.72(CH), 131.61(CH), 135.21*(C), 143.96(C),	120.51(C),121.93(C), 131.56(CH),131.81(CH), 132.15(CH),132.27(CH), 135.14(C), 142.83(C), Tyf-C/CH 117.97(C),130.71(CH), 135.25(CH),140.16(C)	120.48(C),130.41(CH), 130.52(CH), 131.64(CH), 131.76(CH),133.37(C), 135.20(C),142.87(C), Tyf-C/CH 128.82(CH),129.23(CH), 134.62(CH), 138.30(C)	120.50(C), 130.41(CH), 131.61(CH), 131.76(CH), 131.79(CH), 133.37(C), 135.22(C), 142.87(C), Tyf-C/CH 129.22(CH), 130.91(CH), 131.82(C), 143.94(C)	120.50(C),130.41(CH), 131.57(CH),131.81(CH), 132.29(CH),133.34(C), 135.16(C), 142.82(C), Tyf-C/CH 117.97(C),129.23(CH), 135.28(CH),140.15(C)
1,2,3-Trz C/CH	124.26(CH) 135.83(C)	124.28(CH) 135.83(C)	124.26(CH) 135.78(C)	124.24(CH) 135.43(C)	124.27(CH) 135.43(C)	124.24(CH) 135.42(C)
C=N	145.03	144.99	144.95	145.03	144.99	144.96
N=CH	149.49	148.53	148.35	149.53	148.52	148.39
C=O	149.71	149.84	149.59	149.71	149.84	149.59
*Arom-C						

İlgili hedef bileşiklerin ^{13}C -NMR(APT) spektral verilerinde, ^1H -NMR verilerinde gözlemlendiği gibi elde edildikleri anahtar bileşiklere göre önemli derecede verisel farklılıkların olduğu gözlenmektedir. Nitekim propargil ünitesi taşıyan 1,2,4-triazol bileşiklerinde propargil ünitesine ilişkin tersiyer ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) ve kuaterner ($\text{C}\equiv\text{C}$) karbonlara ait ve sırasıyla yaklaşık 75.72-75.80 ppm ile 78.36-78.45 ppm aralığında ortaya çıkan piklerin kaybolduğu gözlenmektedir. Kaybolan bu piklerin yerine 1,2,3-triazol halkasının N-1 ve C-4 pozisyonlarında yer alan CH_2 grubu karbon sinyalleri sırasıyla 40.75-40.79 ppm aralığında ve 52.30-52.60 ppm aralığında bir kimyasal kayma değerinde spektral çizgi verdiği gözlenmektedir. Klık reaksiyonu ile gerçekleşen siklizasyon sonucu oluşan 1,2,3-triazol halkası aromatik bölge CH grubu karbonu 124.24-124.28 ppm'de gözlenirken, 1,2,3-triazol halkası kuaterner karbon sinyali 135.42-135.83 ppm aralığında ve ^{13}C -NMR(APT) spektrumlarında birbirlerine zıt rezonans çizgiler oluşturmaktadır. Bu grup hedef bileşiklere ilişkin diğer ^{13}C -NMR(APT) spektral verileri elde edildikleri anahtar bileşiklerden başka önemli derecede farklı veri oluşturmaksızın ayrıntılarıyla Tablo 30'da sunulmaktadır [Ek Şekil: 149, 153, 157, 161, 165, 169].

Sentezlenen hedef bileşiklerden 46c, 46d, 46e, 47c, 47d ve 47e ilişkin LC-MS/MS spektrum verileri aşağıda Tablo 31'de toplu olarak verilmiştir.

Tablo 31. 46-47(c-e) nolu bileşiklere ait LC-MS/MS spektrum verileri

Bileşik No	Kapalı Formül	MA (g/mol)	$[\text{M}]^+$ (m/z)
46c	$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}_7\text{OS}$	610.97	633(% 10)($[\text{M}+1+\text{Na}]^+$) [^{79}Br] 637(% 20) ($[\text{M}+4+\text{Na}]^+$) [^{81}Br]
46d	$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{N}_7\text{OS}$	627.36	650 (% 10)($[\text{M}+\text{Na}]^+$) [^{79}Br] 652 (% 5)($[\text{M}+2+\text{Na}]^+$) [^{81}Br]
46e	$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{Br}_3\text{N}_7\text{OS}$	688.88	688(% 40)($[\text{M}]^+$) [^{79}Br] 690(% 60)($[\text{M}+2]^+$) [^{81}Br]
47c	$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{BrClN}_7\text{OS}$	567.02	590(% 70)($[\text{M}+\text{Na}]^+$) [^{79}Br] 592(% 60)($[\text{M}+2+\text{Na}]^+$) [^{81}Br]
47d	$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{BrClN}_7\text{OS}$	582.90	611(% 100)($[\text{M}+\text{K}]^+$) [^{79}Br] 613(% 30)($[\text{M}+2+\text{K}]^+$) [^{81}Br]
47e	$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{ClN}_7\text{OS}$	644.93	644 (% 60)($[\text{M}]^+$) [^{79}Br] 646(% 100)($[\text{M}+2]^+$) [^{81}Br]

Yukarıda Tablo 31'de hedef bileşiklerine ait verilen kapalı formüllerinde anlaşıldığı gibi içeriğinde var olan brom atomu izotopları sebebiyle farklı bağıl bolluklara sahip birden fazla moleküler iyon piki veri olarak sunulmuştur. Verilerin sözü edilen her

bir molekülün molekül ağırlıkları ile uyum içinde olduğu gözlenmiş olup yapıları teyit etmektedir (Ek Şekil: 150, 154, 158, 162, 166 ve 170).

Yukarıda Tablo 28-31’de hedef bileşikler olan 46c, 46d, 46e, 47c, 47d ve 47e bileşiklerine ilişkin sunulan FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve LC-MS/MS verileri toplu olarak değerlendirildiğinde hedef bileşikler için öngörülen moleküler yapılarla tamamıyla uyum içinde olduğu gözlenmiştir [123,124].

Hedef bileşikler 1,2,3-triazol halkası ile modifiye edilmiş imin fonsiyonlu 1,2,4-triazol-5(3)-on imin fonsiyonlu bileşiklerinden 46c, 46d, 46e, 47c, 47d ve 47e’ye benzer olarak sentezlenen farklı süstitüentlerle zenginleştirilmiş 48c, 48d, 48e, 49c, 49d ve 49e bileşiklerine ilişkin FT-IR spektral verileri aşağıda sunulmuştur.

Tablo 32. 48-49(c-e) nolu bileşiklere ait FT-IR spektrum verileri (ν , cm^{-1})

Bileşik No	Arom C=C-H	Alif C-H	C=O	C=N
48c	3081	2944	1699	1590
48d	3121	2971	1708	1584
48e	3090	2972	1704	1588
49c	3081	2962	1699	1590
49d	3120	2977	1710	1585
49e	3089	2993	1706	1589

Yukarıda Tablo 32’de sunulan veriler daha önce Tablo 28’de sunulan verilerle tamamıyla paralel ve uyumlu veriler olup iki bileşik grubu arasında sadece klor ve brom süstitüent farkı olması bu davranış paraleliliğini açıklamaktadır (Ek Şekil: 171, 175, 179, 183, 187, 191).

Aşağıda 1,2,3-triazol grubu içeren hedef bileşik gruplarından bir diğeri olan 48c, 48d, 48e, 49c, 49d ve 49e bileşiklerine ilişkin ¹H-NMR spektrum verileri sunulmaktadır.

Tablo 33. 48-49(c-e) nolu bileşiklere ait ¹H-NMR spektrum verileri

Bileşik No	Tyf-CH ₃	4-Cl/Br-Ph-CH ₂	1,2,3-trz-C ₄ -CH ₂	1,2,3-trz-N ₁ -CH ₂	Ar (Tyf)-CH	1,2,3-Trz CH	N=CH
48c	----	4.00(s)2H	4.98(s)2H	5.57(s)2H	7.20(t)1H 7.27-7.35(m)6H 7.58(d)2H <i>J</i> :8.0 7.68(bs)1H 7.82(d)1H <i>J</i> :4.0	8.14(s)1H	9.78(s)1H
48d	2.32(s)3H	3.99(s)2H	4.98(s)2H	5.58(s)2H	7.03 (s)1H 7.31(bs)6H 7.57(s)2H 7.72(s)1H	8.16(s)1H	9.81(s)1H
48e	----	3.99(s)2H	4.98(s)2H	5.58(s)2H	7.27-7.30(m)4H 7.32-7.37(m)3H 7.54(d)1H <i>J</i> :4.0 7.58(d)2H <i>J</i> :8.0	8.14(s)1H	9.72(s)1H
49c	----	4.00(s)2H	4.99(s)2H	5.60(s)2H	7.20(t)1H 7.30-7.36(m)6H 7.45(d)2H <i>J</i> :8.0 7.68(d)1H <i>J</i> :4.0 7.82(d)1H <i>J</i> :4.0	8.15(s)1H	9.79(s)1H
49d	2.32(s)3H	3.99(s)2H	4.99(s)2H	5.60(s)2H	7.03 (d)1H <i>J</i> :4.0 7.29-7.36(m)6H 7.45(d)2H <i>J</i> :8.0 7.73(d)1H <i>J</i> :4.0	8.16(s)1H	9.82(s)1H
49e	----	3.99(s)2H	4.98(s)2H	5.59(s)2H	7.29(d)2H <i>J</i> :8.0 7.33-7.37(m)5H 7.45(d)2H <i>J</i> :8.0 7.55(bs)1H	8.20(s)1H	9.73(s)1H

İlgili veriler daha önce Tablo 29’da açıklanan verilerle tamamen paralel ve uyumlu niteliktedir (Ek Şekil: 172, 176, 180, 184, 188, 192).

Aşağıda Tablo 22’de 48c, 48d, 48e, 49c, 49d ve 49e bileşiklerine ait ¹³C-NMR verileri sunulmaktadır.

Tablo 34.48-49(c-e)nolu bileşiklere ait ¹³C-NMR spektrum verileri

Bileşik No	48c	48d	48e	49c	49d	49e
Tyf-CH ₂	----	13.97	----	----	14.20	----
4-Cl/Br-Ph-CH ₂	30.81	30.80	30.72	30.81	30.80	30.72
1,2,3-trz-C ₄ -CH ₂	40.76	40.76	40.79	40.78	40.77	40.79
1,2,3-trz-N ₁ -CH ₂	52.56	52.56	52.56	52.50	52.59	52.60
Arom (C/CH)	121.93(C), 131.25(CH), 132.01(CH), 132.15(C), 132.27(CH), 134.76(C), 142.88(C), Tyf-C/CH 128.83(CH), 131.75*(CH), 134.62(CH), 138.28(C)	121.93(C), 130.88(CH), 131.23(CH), 131.77(CH), 131.99(C), 132.15(CH), 134.78(C), 142.91(C), Tyf-C/CH 128.83(CH), 130.71(CH), 131.82(C), 143.93(C)	121.84(C), 130.70(CH), 131.18 (CH), 132.04(C), 132.15(CH), 132.27(CH), 134.72(C), 142.82(C), Tyf-C/CH 117.96(C), 128.88(CH), 135.24(CH), 140.20(C)	129.22(CH), 130.41(CH), 131.26(CH), 132.01(C), 133.38(C), 134.77(C), 142.88(C) Tyf-C/CH 128.83(CH), 131.74*(CH), 134.61(CH), 138.31(C)	129.22(CH), 130.41(CH), 131.23(CH), 131.77(CH), 131.99(C), 133.37(C), 134.80(C), 142.87(C), Tyf-C/CH 128.83(CH), 130.88(CH), 131.84(C), 143.91(C),	129.22(CH), 130.41(CH), 131.19(CH), 132.03(C), 132.28(CH), 133.38(C), 134.72(C), 142.83(C), Tyf-C/CH 117.97(C), 128.88(CH), 135.27(CH), 140.16(C)
1,2,3-Trz C/CH	124.26(CH) 135.81(C)	124.31(CH) 135.82(C)	124.26(CH) 135.83(C)	124.25(CH) 135.42(C)	124.28(CH) 135.43(C)	124.25(CH) 135.42(C)
C=N	145.10	145.06	145.02	145.09	145.05	145.02
N=CH	149.54	148.47	148.35	149.50	148.46	148.36
C=O	149.71	149.84	149.59	149.71	149.84	149.59
*Arom-CH						

Yukarıda Tablo 34’de ayrıntıları ile sunulan veriler daha önce Tablo 30’da (46c, 46d, 46e, 47c, 47d ve 47e) bileşikleri için sunulan verilerle tamamen paralel ve uyumlu niteliktedir. İki grup hedef bileşik arasında sadece 1,2,4-triazol halkası C-3 pozisyonunda var olan benzilik grubun 1,4-disubstitue benzen halkasına bağlı klor ve brom atomlarından dolayı önemli derecede spektral davranış farkları ortaya çıkmadığı gözlenmektedir (Ek Şekil: 173, 177, 181, 185, 189, 193).

Aşağıda Tablo 35’de 48c, 48d, 48e, 49c, 49d ve 49e bileşiklerine ilişkin LC-MS/MS spektrum verileri sunulmuştur.

Tablo 35. 48-49(c-e) nolu bileşiklere ait LC-MS/MS spektrum verileri

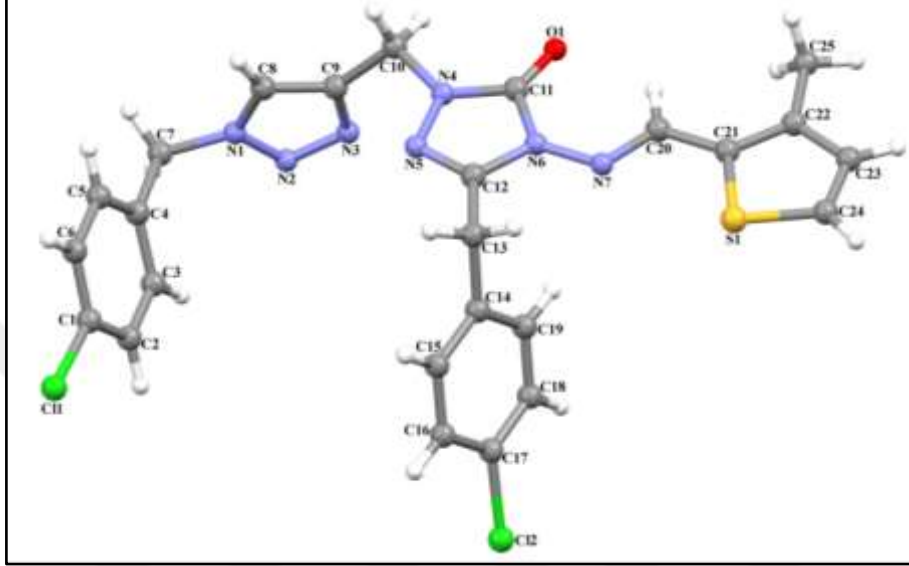
Bileşik No	Kapalı Formül	MA (g/mol)	[M] ⁺ (m/z)
48c	C ₂₄ H ₁₉ BrClN ₇ OS	567.02	590 (%20) ([M+Na] ⁺)
48d	C ₂₅ H ₂₁ BrClN ₇ OS	582.90	606(%20) ([M+1+Na] ⁺)[⁷⁹ Br] 608(%20)[M+3+Na] ⁺ [⁸¹ Br]
48e	C ₂₄ H ₁₈ Br ₂ ClN ₇ OS	644.93	644(%60) ([M] ⁺) [⁷⁹ Br] 646(%90) ([M+2] ⁺) [⁸¹ Br]
49c	C ₂₄ H ₁₉ Cl ₂ N ₇ OS	523.07	546(%100)([M+Na] ⁺)
49d	C ₂₅ H ₂₁ Cl ₂ N ₇ OS	537.09	560(%70)([M+Na] ⁺)
49e	C ₂₄ H ₁₈ Br ₂ ClN ₇ OS	600.99	600(%100)([M] ⁺) [⁷⁹ Br] 602(%60)([M+2] ⁺) [⁸¹ Br]

Yukarıda Tablo 35’de sentezlenen hedef bileşiklerine ait verilen kapalı formüllerinde anlaşıldığı gibi içeriğinde var olan brom atomu izotopları sebebiyle farklı bolluklara sahip birden fazla moleküler iyon piki veri olarak sunulmuştur. Ayrıca molekül içinde var olan Cl atomunu izotopundan kaynaklan diğer spektral veriler gözlenmemiştir. Verilerin sözü edilen her bir molekülün molekül ağırlıkları ile uyum içinde olduğu gözlenmiş olup, ilgili bileşiklere ait Tablo 35’de sunulan veriler bu moleküler yapıları tamamen desteklemektedir (Ek Şekil: 174, 178, 182, 186, 190 ve 194).

Sentezlenen orjinal nitelikteki hedef bileşik (E)-5-(4-klorobenzil)-2-((1-(4-klorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(((3-metiltiyofen-2-il)metilene)amino)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on(49d) için hazırlanan tekli kristalden elde edilen ortep diagramı, istiflenme biçimleri ve örgü yapıları Şekil 1-3’de verilmiştir. Bağ uzunlukları, bağ açıları ve molekülün istiflenme esnasında oluşan molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağlarının bağ uzunlukları ve bağ açıları aşağıda Tablo 36 ve Tablo 37’de verilmiştir.

Tablo 36. 49d nolu bileşik için bağ uzunlukları ve bağ açıları (Å, °)

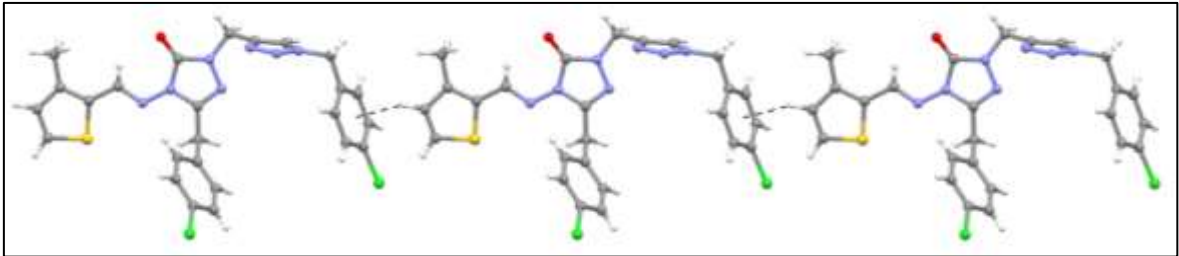
C11-O1	1.216(9)	C20-N7	1.278(10)
N4-C10-C9	111.5(7)	C12-C13-C14	114.6(7)
N1-C7-C4	112.5(8)		



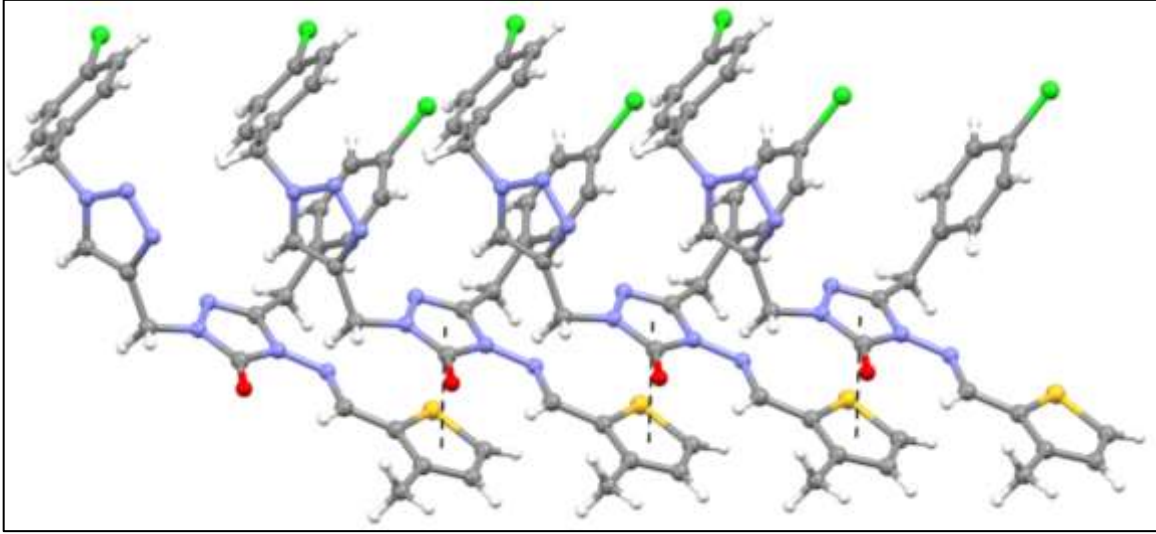
Şekil 1. 49d bileşiğinin moleküler yapısı ve atom numaralandırılmasının gösterimi

Tablo 37.49d bileşiği için hidrojen bağları ve C-H...π etkileşimleri(Å, °)

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
C20-H20-O1	0.93	2.26	2.928(11)	128
C23-H23...Cg(4)	0.93	2.87	3.609 (12)	137



Şekil 2. 49d'nin Kristal yapısı ve C-H...π etkileşimleri



Şekil 3. 49d'nin Kristal örgü yapısı ve $\pi \cdots \pi$ etkileşimleri

3.2. Moleküler Doking Verilerinin Değerlendirilmesi

20-Hidroksiekdison (20E), deri değiştirme işleminde kritik bir rol oynayan bir böcek steroid hormonudur. 20E hormonu, ekdison reseptörü (EcR) ve ultraspiracle (USP) alt birimlerinden oluşan ekdison reseptör kompleks heterodimerin EcR alt birimine bağlanarak deri değişimini (molting) indükler ve hedef genlerinin transkripsiyonunu aktive eder. Bahsedilen bu heterodimer yapısının oluşumu hormonun protein kompleksine bağlanması için ön şart olarak görülmektedir. Aktif bölgenin yapısı, ligantların bu bölgedeki amino asit kalıntıları ile etkileşimi sonucu değişebilir, bu da heterodimer yapısının oluşumunu ya da heterodimer oluşmuşsa hormonun EcR bölgesine bağlanmasını engelleyerek böcek gelişimini engellemektedir.

Sentezlemeyi planladığımız hedef moleküllerin ve bilinen bazı inhibitörlerin IFD docking bağlanma enerjileri ve docking skoruna katkı sağlayan bazı parametrelerin değerleri Tablo 38 ve Tablo 39'da verilmiştir. Burada, Glide Lipo; lipofilik kontak artı lipofobik etkileşim katkısını, glidebond; hidrojen bağı etkileşimlerinin katkısını ve glidevdwise Van der Waals enerjisi katkılarını temsil etmektedir.

Sentezlenmesi planlanan diaçilhidrazit türevi bileşiklerin tümü için etkileşim modlarının incelenmesi için kenetlenme (Docking) analizi yapılmıştır. Bu bileşiklerden en yüksek ve en dikkat çekici bağlanma enerjilerine ait XP Glidedocking bağlanma enerjileri hesaplanarak Tablo 38'de sunulmuştur.

Tablo 38. 35a, 35b, 36a, 37a, 37b, 38a, 38b ve 39a nolu bileşiklerinin XP Glidedocking bağlanma enerjileri

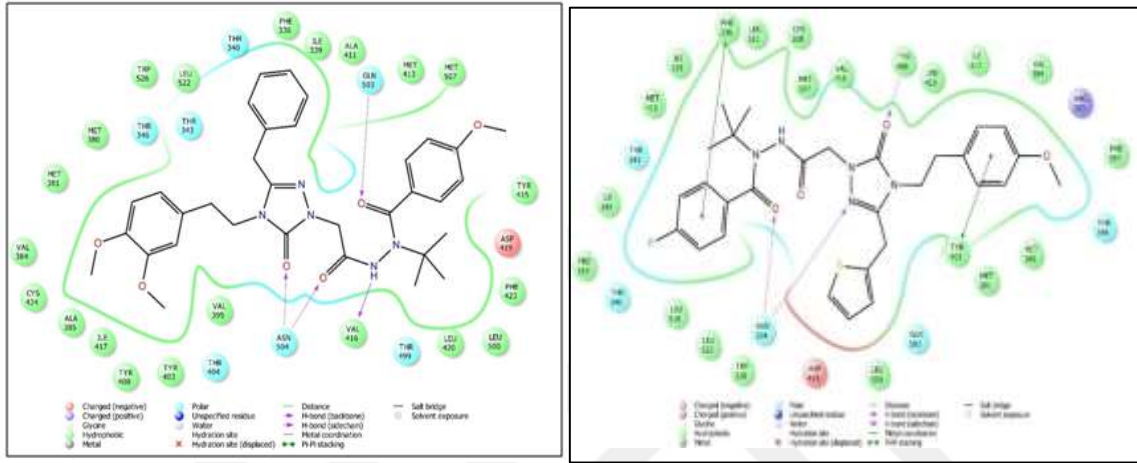
Bileşikler	Doking Skoru (kcal/mol)	*QPlogPo/w	**QPlogBB
35a	-15.198	0.056	-0.527
35b	-16.913	1.489	-0.441
36a	-15.365	1.146	-0.651
37a	-15.083	1.216	-0.499
37b	-17.682	1.546	-0.315
38a	-15.847	1.682	-0.328
38b	-9.875	1.287	-1.880
38b****	-12.558	1.377	-2.038
39a	-14.04	-0.241	-0.588
Kromafenozid	-13.196	2.74	0.356
***HWG	-12.344	2.187	0.557
Metoksifenozid	-11.498	2.685	0.49
Tebufenozid	-11.338	3.282	0.385
Timin	-7.458	-1.851	0.245
***EPH	-----	6.15	-4.175
*oktanol/su için tahmini etkileşim (-2.0 – 6.5) **beyin/kan için tahmini etkileşim (-3.0 – 1.2) ***Reseptörün kristal yapısında bulunan moleküller **** USP aktif bölgesine bağlanma			

		X:a/b	Bileşik No
R: CH ₃ ; R': H; R'': OCH ₃ ; R''': H	n=2	OCH ₃ (a)	35a
R: CH ₃ ; R': H; R'': OCH ₃ ; R''': H	n=2	-F(b)	35b
R: Ph-CH ₂ ; R': OCH ₃ ; R'': OCH ₃ ; R''': H	n=2	OCH ₃ (a)	36a
R:Tyf-CH ₂ ; R': H; R'': OCH ₃ ; R''': H	n=2	OCH ₃ (a)	37a
R:Tyf-CH ₂ ; R': H; R'': OCH ₃ ; R''': H	n=2	-F(b)	37b
R:p-(Cl)-Ph-CH ₂ ; R': OCH ₃ ; R'': OCH ₃ ; R''': H	n=2	OCH ₃ (a)	38a
R:p-(Cl)-Ph-CH ₂ ; R': OCH ₃ ; R'': OCH ₃ ; R''': H	n=2	-F(b)	38b
R: CH ₃ ; R': OCH ₃ ; R'': OCH ₃ ; R''': H	n=2	OCH ₃ (a)	39a

Tablo 38 ve 39'da bilinen bazı agonistlerin XP Glidedocking bağlanma enerjileri, teorik oktanol/su ayırım katsayısı ve kan/beyin bariyer hesaplamaları verilmiştir. Yukarıda tabloda sentezlemeyi planladığımız diaçilhidrazin türevi bileşiklerin bağlanma enerjilerinin yaygın antagonistlerden daha yüksek bir bağlanma enerjisine sahip olması potansiyel böcek ilacı olabilme özelliğini göstermektedir. QPlogBB ve QPlogPo/w değerleri beklenen değerler içerisindedir.

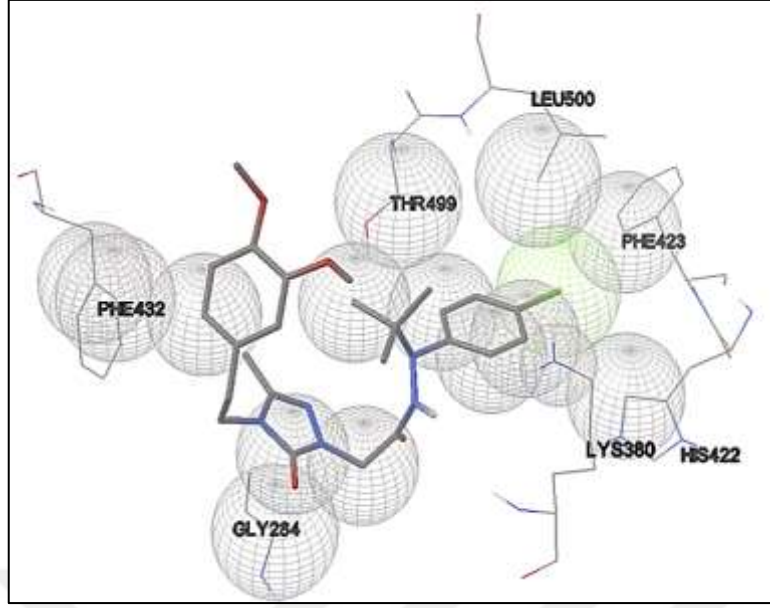
Tablo 38’de sunulan veriler göz önüne alındığında teorik olarak en aktif bileşikler olan 35b, 37b ve 38b ligantlarının enzim aktif bölgesindeki bağlanma özellikleri Şekil 4 ve 5’de verilmiştir.

Aşağıda sentezlenmeyi planladığımız diaçil hidrazit türevi modifiye insektisitler ve 20E hormonunun moleküler kenetlenmesine ilişkin teorik etkileşme görüntüleri sunulmuştur.

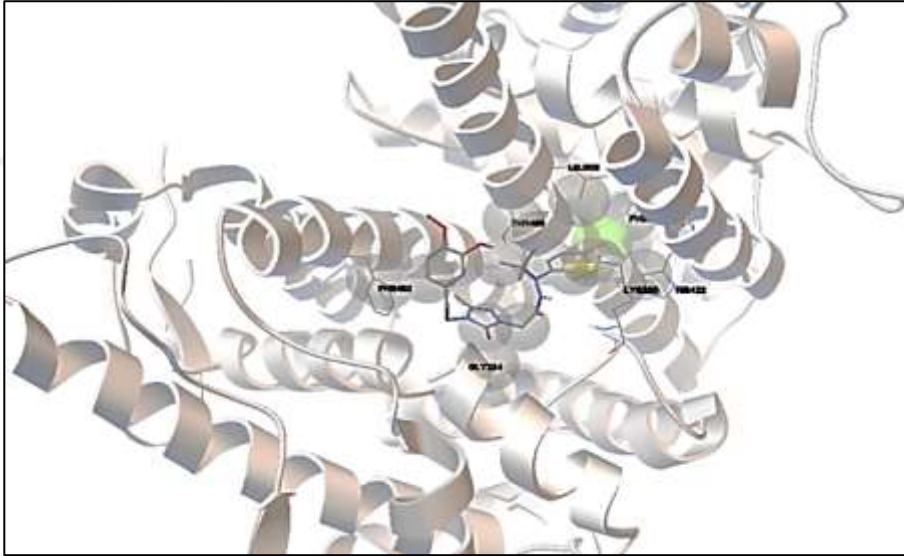


Şekil 4. 36a ve 37b moleküllerinin aktif bölgedeki etkileşimleri ve konformasyonları

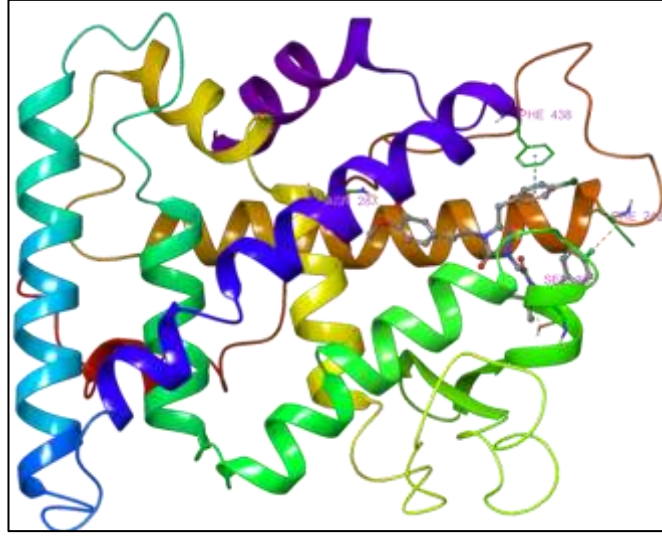
Genel olarak bağlanmada ön plana çıkan hidrojen bağları ve pi-pi etkileşimlerinin olduğu görülmektedir. 37b bileşiminde ASN 504, THR 343 ve TYR 408 aminoasitleri ile kuvvetli hidrojen bağları yapması bağlanma bölgesinde en önemli etkileşim olarak görülmektedir. Benzer şekilde 36a molekülü de ASN 504 ve TRY 408 amino asitleri ile hidrojen bağı yaparken, PHE 336 ve TYR 403 aminoasitleri ile pi-pi etkileşimi yapmaktadır. Ayrıca sentezlenen 35b molekülünün proteine bağlanma yeri ve etkileşime girdiği amino asitlere ilişkin sonuçlar Şekil 5’de gösterilmiştir. Molekül PHE423 amino asidi ile Van der waals etkileşimi yaparken THR499, GLY284 ve PHE432 ile π - π etkileşimi yaptığı bulunmuştur. Bağlı ligandın protein içindeki yerleşimi ve proteinin aktif bölgesi Şekil 6’da gösterilmiştir.



Şekil 5. 35b bileşimininligand-protein etkileşim çevresi



Şekil 6. 35b bileşimininprotein içindeki yerleşimi



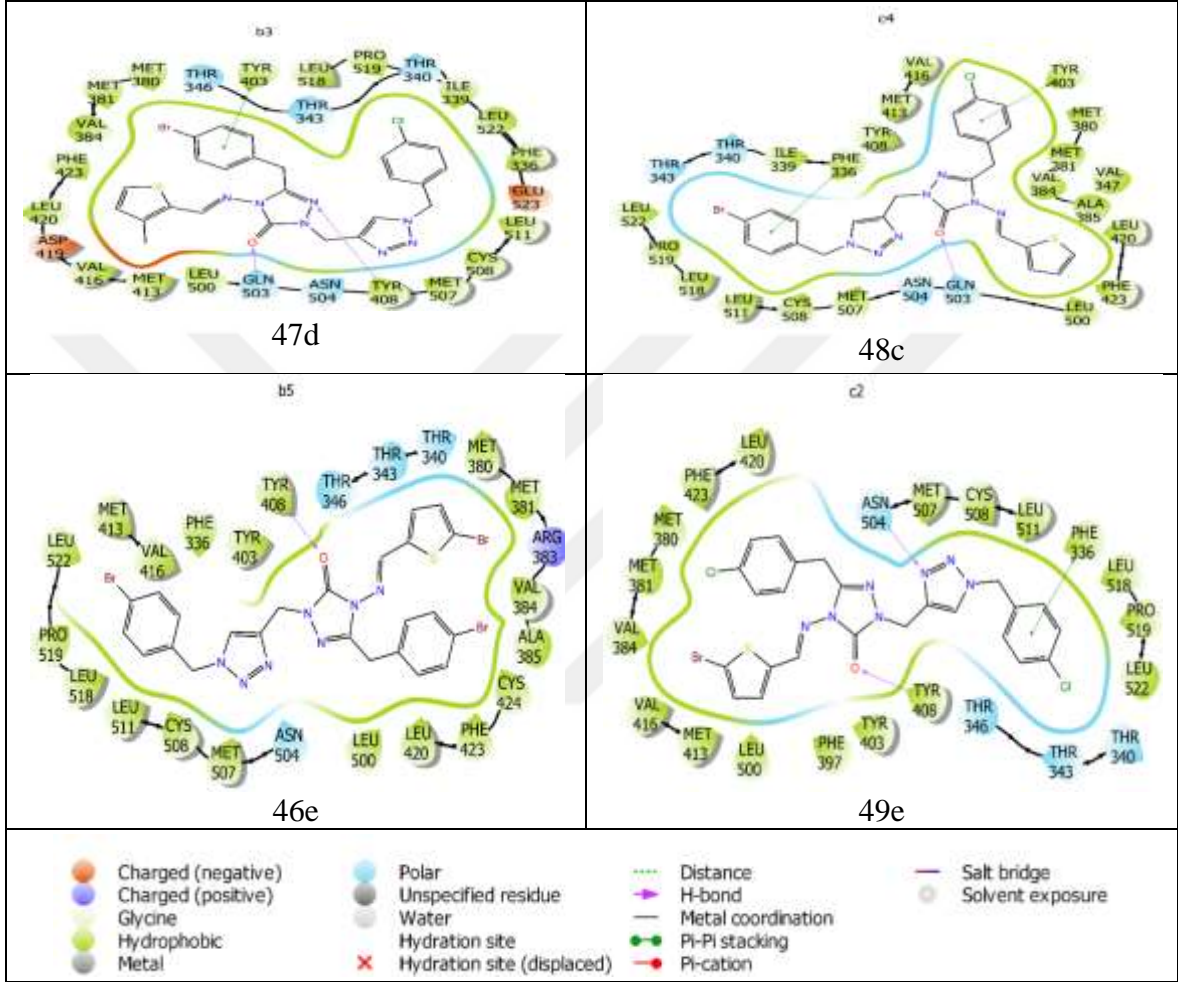
Şekil 8. 38b molekülünün eksidon reseptör kompleksinin USP alt birimi ile etkileşimi. (Sarı kesikli çizgiler Hidrojen bağı, yeşil kesikli çizgiler π - π etkileşimini ve turuncu kesikli çizgiler Van der Waals etkileşimlerini temsil etmektedir.)

Tezin ikinci aşamasında modifiye insektisitler olarak sentezlenmesi planlanan 1,2,3-triazol türevi bileşiklerin tümü için etkileşim modlarının incelenmesi için kenetlenme (Docking) analizi yapılmıştır. Bu bileşiklerden en yüksek ve en dikkat çekici bağlanma enerjilerine ait XP Glidedocking bağlanma enerjileri hesaplanarak Tablo 39’da sunulmuştur.

Tablo 39. Sentezi planlanan 46-49(c-e) bileşiklerinin kenetlenme skorları ve katkıları

Molekül	docking score	glidelipo	glideevdw	glidebond
46c	-15.621	-7.146	-78.971	-0.32
46d	-15.721	-7.659	-82.537	-0.32
46e	-16.196	-7.978	-82.581	-0.32
47c	-15.706	-7.349	-78.067	-0.32
47d	-15.891	-7.726	-76.553	-0.384
47e	-15.489	-7.613	-77.388	-0.32
48c	-15.413	-7.065	-78.644	-0.32
48d	-15.913	-7.46	-81.596	-0.32
48e	-15.308	-7.224	-74.377	-0.32
49c	-15.227	-7.254	-75.129	-0.32
49d	-15.556	-7.703	-78.034	-0.381
49e	-15.758	-7.72	-80.523	-0.32
chromafenozide	-11.034	-2.329	-53.468	-0.263
tyamine	-7.592	-0.877	-19.845	-0.864
Thymine	-5.931	-0.831	-20.874	-0.599

Aşağıda sentezlenmeyi planladığımız diaçil hidrazit türevi modifiye insektisitler ve 20E hormonunun moleküler kenetlenmesine ilişkin teorik etkileşme görüntüleri sunulmuştur.



Şekil 9. Moleküllerin aktif bölgedeki etkileşimleri ve konformasyonları

Sentezlenen bileşiğin bağlanma enerjisinin yaygın inhibitörlerle karşılaştırılabilir düzeyde ve hatta teorik olarak daha iyi bir bağlanma enerjisine sahip olması potansiyel böcek ilacı olabilme özelliğini göstermektedir. Bu moleküllerin proteine bağlanma yeri ve etkileşime girdiği amino asitlere ilişkin sonuçlar Şekil 9'de gösterilmiştir. Ligant 46e, -16,196 kcal/mol docking skoru ile en düşük kenetlenme skoruna sahipken bu skorda en önemli katkının lipofilik ve lipofobik etkileşimlerden geldiği ayrıca Van der Waals etkileşimlerinin de diğer ligant moleküllerine oranla ve referans maddelere oranla daha yüksek olduğu Tablo 37'de görülmektedir. Tüm ligant molekülleri dikkate alındığında

genel olarak GLN 503 veya TYR 408 amino asitleri ile ana iskelette yer alan triazole halkasına bağı karbonil oksijeni üzerinden hidrojen bağı yaptıkları görülmektedir. Ana iskeletin uç noktalarında yer alan Br ve Cl gibi negatif yüklü gurupların enzim aktif bölgesinde yer alan THR 340, THR343 gibi polar amino asitlerle Van der waals etkileşimi yaparken, moleküllerin ana iskeletinin hidrofobik cep içerisine gömüldüğü görülmektedir. Ayrıca 49e, 48c ve 47d moleküllerinde zayıf π - π istiflenme etkileşimleri görülmektedir. Aktif bölgenin yapısı, ligantların bu bölgedeki amino asit kalıntıları ile etkileşimi sonucu değişebilir, bu da enzimin inhibisyonuna yol açar.

3.3. Biyokimyasal Bulgular ve Tartışma

3.3.1. Sentezlenen Bileşikler İçin İnsektisidal Aktivite Sonuçları ve Değerlendirilmesi

Sentezlenen diaçilhidrazin türevi hedef bileşiklerden 35a, 35b, 36a, 37a, 38a ve 38b'nin biyolojik etkileri, patates bitkisinde önemli derecede zarar yapan biyotik faktörlerden patates böceği (*L. decemlineata*) üzerinde insektisidal yönden incelenmiştir. Çalışmanın ikinci bölümünde sentezlenen 1,2,3-triazol içerikli modifiye insektisitlerin 46-49(c-e) bileşiklerinin biyolojik etkileri ise Dev kabuk böceği (*D.micans*) larva ve erginleri, Kestane hortumlu böceği (*C.elephas*) larvaları ve Kuru Meyve Güvesi (*P. Interpunctella*) larvaları üzerinde test edilmiştir. Aynı zamanda, her bir test ile ilgili genel yöntemler yapılan çalışmalar bölümünde sunulmuştur.

3.3.1.1. 35a, 35b, 36a, 37a, 38a, 38b Nolu Bileşikler İçin İnsektisidal Aktivite Sonuçları ve Değerlendirilmesi

Sentezlenen diaçilhidrazin türevi 37a bileşiğinin patates böceği larva ve ergin dönemine etkilerinin belirlenmesi: 37a bileşiğinden insektisit uygulama için; 1mg/ml konsantrasyonda asetondaki çözeltisi literatürde belirtilen yöntemle göre hazırlanmıştır. Ergin ve larvalardan oluşturulan 20 şerli deney ve kontrol gruplarına uygulama yapılmıştır. Hem deney hem kontrol grubunda birey başına 2 cm² hacminde yaprak düşecek şekilde besin verilmiştir. Deney grubundaki besinler 20 ml asetonda çözünmüş ve 37a bileşiği çözeltisine batırılarak oda sıcaklığında kurutulduktan sonra böceklere verilmiştir. Kontrol grubunda ise besinler sadece asetonla muamele edilmiştir.



Şekil 10. (37a) bileşiğinin patates böceği üzerindeki deney ve kontrol grubu beslenme görüntüsü

Deney düzeneğindeki 24 saat sonucunda, deney grubundaki böceklerde Şekil 10'da görüldüğü gibi belirgin şekilde besinlerin tüketilmediği gözlenirken, kontrol grubundaki böceklerin besinlerin tamamını tükettiği gözlenmiştir. Bu bulgular sentezlenen 37a bileşiği antifeedent (iştahkesici) ve repellent (uzaklaştırıcı) etkiye sahip olduğunu ortaya koymaktadır. 14 gün sürdürülen deney sonucu 37a bileşiğinden başka test edilen diğer diaçil hidrazin türevlerinde gözlenmemiştir.

Tablo 40. Besiyeri kontrolü sırasında ortaya çıkan ölümler

Günler	Bileşik no					Kontrol numunesi aseton-su (1÷9)
	35a	35b	36a	38a	38b	
	Böcek ölümü					
1	---	--	--	---	---	---
2	3	3	4	3	3	---
3	9	4	5	3	3	---
4	3	5	3	5	6	---
5	---	5	6	6	3	---
6	---	6	6	4	6	---
7	---	-	-	-	---	---

Yukarıda ölüm oranları verilen böcek ölüm fotoğrafları aşağıda Şekil 11’de sunulmuştur. Literatürde diaçilhidrazin türevi bileşiklerin böceklerin larva dönemlerinde kabuk bağlanmasını sağlayan 20E hormonuna muhtelif kimyasal etkilerle bağlanarak böceğin kabuk bağlanmasını önlediği bildirilmektedir. Nitekim sentezlediğimiz insektisit türevlerinin benzer bir mekanizma üzerinden böceklerin kabuk bağlanmasını önlediği belirlenmiştir. Bu etki sonucu oluşan böcek ölümlerine ilişkin görsel fotoğraflamalar aşağıda sunulmuştur. Böcek ölüm oranları literatürde halen kullanılan ilaçlar için %50-60 oranında ölümler olarak belirtilmesine karşın sentezlediğimiz bileşiklerde bu oran %50-80 oranında larva ölümleri gerçekleştiği gözlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yetişkin(ergin) böceklerde etkisinin yukarıda açıkladığımız kabuk oluşum mekanizma sebebiyle meydana gelmediği gözlenmiştir.



Şekil 11. *L. decemlineata* larvalarının ölümlerinde görülen morfolojik değişiklikler

3.3.1.2. 46-49(c-e) Bileşiklerine Ait İsektisidal Aktivite Sonuçları ve Değerlendirilmesi

Sentezlenen 12 adet orijinal nitelikteki 46-49(c-e) 1,2,3-triazol heterohalkası içeren modifiye insektisitlerin üç tür böceğe 4 farklı uygulama ile biyoassay denemeleri yapılarak kullanılan bileşiklerin insektisidal etkisi araştırılmıştır. Deneyde kontrol grubunda ölüm oranının çok düşük oranlarda gözlenmemesi sebebiyle sonuçlar abbott formülü kullanılarak tekrar hesaplandı.

Yapılan biyoassay çalışmasında sentezlenen 46-49(a-c) bileşiklerinin bilinen konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltileri ile yapılan uygulamada tüm bileşiklerin böceklerde ölüme sebep olduğu tespit edilmiştir. Bu oran % 10 olarak en düşük seviyeden % 100 lük en yüksek seviye arasında gözlenmiştir (Tablo 41). Sentezlenen 46c bileşiği 4 böcek uygulamasında %30-100 aralığında insektisidal etki göstermiştir ve en düşük ölüm

oranını *P. Interpunctella* larvalarında %30 olarak görülmektedir. Diğer böcek (Dev kabuk böceği (*D.micans*)larva ve erginleri, Kestane hortumlu böceği (*C.elephas*)larvaları uygulamalarında %70 ve üzeri insektisidal etki görülmektedir. Sentezlenen 46d bileşiğinin Dev kabuk böceği (*D.micans*)larva ve erginleri ve *P. interpunctella* larvaları üzerinde yapılan uygulamalarda %44,5 ve altında insektisidal etki göstermiştir. Diğer yandan, 46e bileşiği *D. micans* larva ve erginlerinde %30-33 oranlarında iken diğer böcek türlerinde %60 ve üzeri ölüm oranı oluşturmaktadır. Buna karşın, 47c bileşiği tüm uygulamalarda %60 ve üzeri insektisit etkisi göstermiştir. İlave olarak, 47e bileşiği hiçbir uygulamada tam ölüm oranı (%100) göstermemekle birlikte *C. elephas* böceği dışında ölüm oranı %55,6 ve altında seyretmiştir. Öte yandan, 47d bileşiği 47e ile benzer etkiye sahip olduğu hatta *C. elephas* böceği dışındaki deneylerde %22,3 ve altı bir etki potansiyeli gözlemlenmiştir. Ayrıca 48c bileşiği *D. micans* larva ve erginlerinde %10 ve altı iken *C. elephas* larvalarında % 57,1 ve *P. Interpunctella* larvalarında %60 oranında belirlenmişken, 48e bileşiği tüm örneklerde %51,2 ve üzeri %100 oranında insektisit etki belirlenmiştir. İnsektisidal etki potansiyeli açısından 48d ve 48e bileşikleri benzer şekilde %44,5 ve üzeri %100 oranına kadar etkili olmaktadır. 49d kimyasalı *P. Interpunctella* larvalarında %50 ve diğer örneklerde %71,2 ten %100 aralığında insektisit etki göstermektedir. 49e kimyasalı %62,3 den %100 oranına kadar bir aralıkta insektisit etki göstermektedir. Son olarakta 49c bileşiği 49e bileşiği ile benzer oranlar göstermektedir.

Tablo 41. 46-49(c-e) bileşikleri için yapılan insektisit uygulama sonuçları

	kontrol	46c	46d	46e	47c	47d	47e	48c	48d	48e	49c	49d	49e
<i>C. elephas</i>		100	100	100	100	100	85,7	57,1	100	100	100	100	100
<i>D. micans</i> ergin		70	41,2	30	81,2	20	50	10	50	51,2	62,3	71,2	62,3
<i>D. micans</i> larva		77,8	44,5	33,4	88,9	22,3	55,6	11,2	44,5	55,6	66,7	77,8	66,7
<i>P. Interpunctella</i> larva		30	10	60	60	20	60	60	90	70	60	50	70

Yukarıda Tablo 41’de gözlendiği gibi *C. elephas* larvalarında 48c bileşiği %57,1 oranında insektisidal etki gösterirken, **47e** bileşiği %85,71 oranında diğer bileşiklerde ise %100 lük etki görülmüştür. *D. micans* ergin örneklemelerinde en düşük oran %10 ile 48c bileşiğinde görülürken en yüksek oran %81,2 ile 47c bileşiğinde belirlenmiştir. *D. micans* larva örneklerinde en düşük oran 11,2 ile 48c bileşiğinde iken en yüksek oran %88,9 ile

47c bileşğinde belirlenmiştir. *P. Interpunctella* larvalarında ise en düşük oran %10 ile 46d bileşğinde iken en yüksek oran %90 ile 48d bileşğinde gözlemlenmiştir.

Çalışmalar esnasında yapılan biyolojik deneylerde, enfekte olmuş böceklerin beslenmelerinde antifeedent (iştahkesici) özellikler gözlenmiştir.

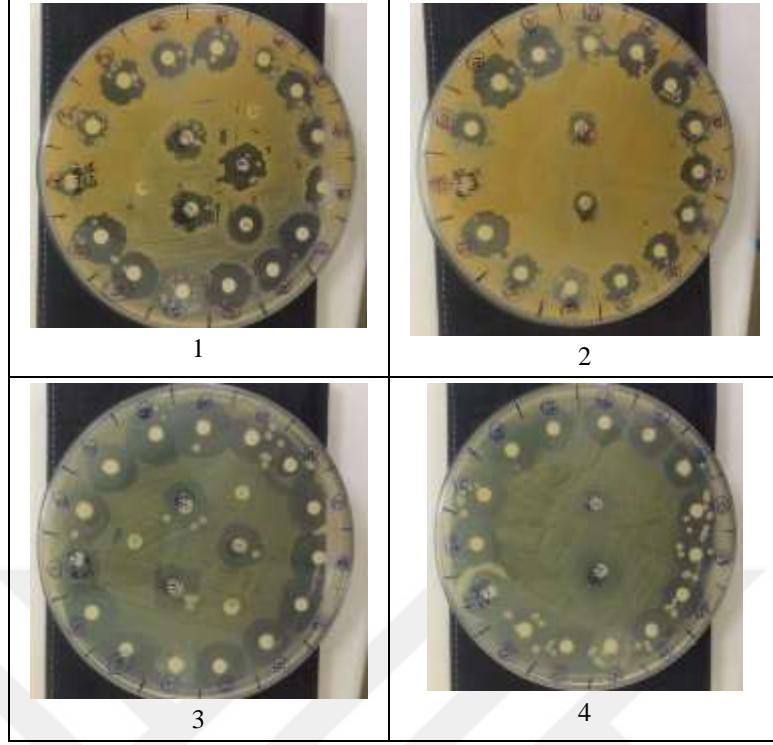
3.3.2. Sentezlenen Hedef Bileşikler İçin Antimikrobiyal, Antifungal Aktivite Sonuçları ve Sonuçların Değerlendirilmesi

Bu çalışmanın birinci basamağında sentezlenen tüm ara basamak anahtar bileşikleri için patatesteki patojenik bakteriler *Erwinia carotovora subsp.carotovora*, *E.carotovora subsp. atroseptica* ve *E. chrysanthemi* üzerinde antibakteriyal ve patojenik fungus *Phytophthora infestans* üzerinde antifungal yönden incelenmiştir. Ayrıca çalışmanın ikinci bölümünde sentezlenen 1,2,3-triazol türevi 46-49(c-e) nolu bileşikler için antimikrobiyal ve antifungalaktivitelerinin belirlenmesinde sırasıyla bakteri olarak *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium perfringens* ve *Saccharomyces cerevisiae* ve *Candida albicans* iki mantar(maya) hücreleri kullanıldı.

3.3.2.1. 3-30 Nolu Bileşikler İçin Antibakteriyal, Antifungal Aktivite Sonuçları ve Değerlendirilmesi

Antibakteriyel aktivitenin belirlenmesi için difüzyon disk plakaları yöntemi kullanıldı [115]. Bu amaçla, ilk önce ve bakteri suşları, MHB ortamında 24 saat, 37 ° C'de büyütülmüştür. Gece kültürleri Türbidite bakteriyel süspansiyonlar 0.5 ile karşılaştırıldı McFarland standart, daha sonra, bakteriyel süspansiyon Mueller Hinton agar plakalarına aşılanmıştır. Her 20 cm Petri kabına 30 mL MHA ortamı dökülmüş ve katılaşmaya bırakılmıştır. Kimyasal ekstrakt numunesi, disklere 25 µL ve 40mg/ ml'lik konsantrasyonlarda test edildi. Test çözeltilerinden her bir seyreltilmiş süspansiyonun 25 uL'si petri kaplarında agar üzerine diskler (Oxoid, CT09988, 6 mm çap) İnhibisyon çapları, 37 ° C'de 24 saat ve antibakteriyel inkübasyondan sonra belirlendi. Bütün testler üç kopya halinde yapıldı.

Aşağıda test sonuçlarına ait görsel şekiller ve test sonuçlarının topluca verildiği aktivite sonuçları Şekil 12'de sunulmuştur.



Şekil 12. Difüzyon disk plakları

Aşağıda test sonuçlarına ait görsel fotoğraflar ve test sonuçlarının topluca verildiği aktivite sonuçları Tablo 42’de sunulmuştur.

Tablo 42. Difüzyon disk plakları yöntemi ile yapılan aktivite sonuçları

BAKTERİLER					
Bileşik No	<i>Pseudomonascichorij,</i>	<i>Xanthomonasaxanopodispv. Vesicatoria,</i>	<i>Erwiniacarotovorasubsp. Carotovora</i>	<i>Chryseobacteriumindoltheticum,</i>	<i>Pseudomonasvesicularis</i>
3	20.07±1.00	20.28±1.33	20.54±1.33	19.70±0.80	24.74±0.35
4	22.07±0.71	19.34±0.04	22.68±0.76	13.88±0.53	17.27±0.28
5	16.94±1.42	19.49±1.33	22.13±0.80	20.99±0.31	22.86±0.76
6	20.73±0.53	17.07±0.37	17.99±0.58	18.16±0.36	20.93±1.33
7	20.82±0.79	18.52±1.42	20.99±1.20	23.10±0.79	25.47±0.35
8	17.75±0.55	21.54±0.53	18.10±0.71	18.52±0.36	24.65±1.20
9	19.88±0.04	6.87±0.64	19.98±1.00	20.62±0.31	22.22±0.31
10	20.27±0.55	15.58±0.76	23.15±0.53	21.72±0.36	21.71±0.35
11	14.21±1.33	6.98±0.53	20.07±0.55	21.03±0.36	24.62±0.38
12	16.64±0.61	17.73±0.70	19.58±0.38	19.46±0.44	23.81±0.36
13	16.93±0.69	20.66±1.05	20.61±0.31	20.39±0.38	26.75±0.31
14	15.63±0.44	20.23±1.42	21.18±1.20	13.66±0.79	20.61±0.36
15	11.40±1.14	21.50±0.31	20.80±0.38	16.80±0.30	21.37±1.20
16	17.48±0.32	19.32±0.38	15.17±0.44	18.14±0.31	22.15±0.31
17	16.30±0.71	19.54±1.14	18.61±0.35	21.00±0.60	25.27±0.31
18	16.98±0.23	18.82±0.32	20.98±0.44	16.25±0.31	26.07±0.35
19	17.97±1.42	16.17±0.37	19.35±0.69	19.79±0.30	22.20±0.17
20	18.04±0.70	18.79±1.20	21.47±0.79	18.68±0.31	21.66±0.17
21	17.88±1.05	23.20±0.32	19.6±0.17	18.64±0.31	23.73±0.76
22	15.29±0.71	17.75±0.43	21.38±0.17	12.72±0.67	22.03±0.30
23	16.66±0.64	19.81±1.14	17.92±0.35	19.90±0.60	21.82±0.31
24	13.27±0.46	13.65±0.17	19.32±0.67	19.80±0.28	20.94±0.35
25	16.15±0.90	18.52±0.76	16.40±0.53	19.50±0.35	221.67±0.17
26	15.75±0.60	19.68±0.46	20.45±0.17	22.47±0.28	24.97±0.76
27	12.96±0.75	19.85±0.90	17.42±0.64	20.90±0.35	22.62±1.33
28	18.69±1.14	6.74±0.46	19.32±0.29	21.91±0.28	21.83±0.37
29	20.51±0.04	20.85±0.35	22.46±0.60	21.46±0.35	20.71±0.71
30	15.90±0.43	15.81±0.90	22.45±0.71	22.21±0.28	22.52±1.20
Streptomisin 10mcg	20.19±0.35	6.79±0.76	20.59±0.79	17.55±0.31	6.11±0.38
Piperasilin 100mcg	6.81±0.17	6.54.34±0.17	6.76±0.60	6.78±0.30	7.13±0.76
Ampisilin10mcg	10.05±0.71	6.45±0.71	13.56±0.53	771±0.33	6.95±1.20

Bakteri ve mantar gibi mikroorganizmalar, bitkilerde böceklerin yol açtığı tarımsal kayıplar yanında tarımsal kayba sebep olan pek çok hastalığa neden olmaktadır. Patojenik mikroorganizmaların çoğu sıklıkla kullanılan antibiyotiklere ve sentetik fungusitlere direnç kazanmıştır. Bu durum mevcut ilaçların giderek etkilerinin kaybedeceği ve yok olacağı gibi bir problemle karşı karşıya kalınacağına bir göstergesidir. Bakteri ve fungusların gerek bitkilere gerekse insanlara verdikleri zararın ortadan kaldırılması için yeni sentezlenen kimyasalların umut vaat edici alternatifler olabilecekleri gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı RK 61: *Pseudomonascichorii*, RK 1171: *Chryseobacteriumindoltheticum*, RK 399: *Xanthomonasaxanopodispv. Vesicatoria*, RK 286: *Erwiniacarotovora subsp.* sentezlenen 28 yeni bileşiğin etanol ekstraktlarının antibakteriyal etkisini ortaya konulması antibakteriyal aktivite disk difüzyon metodu ile gerçekleştirilmiştir. Kullanılan pozitif kontrollerin bakterilerde yaptığı zon çaplarıyla mukayese edildiğinde sentezlenen triazolik karboksilik asit ve ester fonksiyonlu türevlerin etkilerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Özellikle 3, 7 ve 29 nolu bileşikler tüm bakteriler üzerinde yüksek etki göstermiştir. Buna karşılık 13 nolu bileşik *Pseudomonas vesicularis*'un üzerine en yüksek zon çapı oluşturan bileşik olarak dikkat çekmektedir.

Yukarıda elde edilen sonuçlar; böceklerin yol açtığı tarımsal ürün kayıpları yanında, bakteri ve mantar gibi mikroorganizmaların bitkilerde önemli tarımsal zarara sebep olan pek çok hastalığa yol açtığı bilinmektedir. Patojenik mikroorganizmaların çoğu sıklıkla kullanılan antibiyotiklere ve sentetik fungusitlere direnç kazanmıştır ve bu durum mevcut ticari kullanımda olan ilaçların giderek etkilerinin azalması hatta yok olması sonucunu doğuracağı görüşü giderek önem kazanmaktadır. Bakteri ve fungusların ekonomik girdisi yüksek bitkilere verdikleri zararın ortadan kaldırılması gerekliliği dikkate alındığında sentezlenen yeni bileşiklerin yüksek aktiviteleri, halen kullanılan bu tür ilaçlara göre çok daha dikkat çekici etkileri ile umut vaat edici alternatifler olabilecekleri ortaya konulmuştur.

3.3.2.2. 46-49(c-e) Bileşiklerine Ait Antimikrobiyal, Antifungal Aktivite Sonuçları ve Tartışılması

Sentezlenen hedef bileşiklerden 1,2,3-triazol türevi 46-49(c-e) orjinal bileşiklerin antimikrobiyal ve antifungal aktivite sonuçları aşağıda Tablo 43'de verilmiştir.

Tablo 43.46-49(c-e) Bileşiklerinin antimikrobiyalve antifungal aktivite sonuçları($\mu\text{g}/\mu\text{L}$)

Bileşik No	E.c	C.p	P.a	P.v	K.p	C.a	Y.e	S.c
46c	0,963 \pm 0,042	0,923 \pm 0,046	0,600 \pm 0,00	0,887 \pm 0,055	1,200 \pm 0,573	0,946 \pm 0,046	1,080 \pm 0,000	1,018 \pm 0,000
46d	0,985 \pm 0,044	0,963 \pm 0,055	0,600 \pm 0,00	0,840 \pm 0,055	1,330 \pm 0,230	0,600 \pm 0,000	0,980 \pm 0,000	0,945 \pm 0,023
46e	0,863 \pm 0,055	0,978 \pm 0,034	0,600 \pm 0,00	0,867 \pm 0,055	1,300 \pm 0,000	1,520 \pm 0,000	0,993 \pm 0,000	0,967 \pm 0,054
47c	0,600 \pm 0,00	0,926 \pm 0,046	1,123 \pm 0,04	0,937 \pm 0,055	0,600 \pm 0,00	0,600 \pm 0,000	1,060 \pm 0,000	0,965 \pm 0,034
47d	0,770 \pm 0,00	1,033 \pm 0,57	1,073 \pm 0,57	0,847 \pm 0,055	0,844 \pm 0,057	0,879 \pm 0,054	1,084 \pm 0,170	0,840 \pm 0,067
47e	0,977 \pm 0,046	1,000 \pm 0,00	1,000 \pm 0,00	0,897 \pm 0,055	0,747 \pm 0,00	0,832 \pm 0,054	1,079 \pm 0,170	0,891 \pm 0,078
48c	0,985 \pm 0,046	0,881 \pm 0,00	0,600 \pm 0,00	0,600 \pm 0,00	0,747 \pm 0,000	0,600 \pm 0,000	0,980 \pm 0,000	0,950 \pm 0,034
48d	0,980 \pm 0,048	0,993 \pm 0,065	0,853 \pm 0,055	0,863 \pm 0,055	1,320 \pm 0,000	1,450 \pm 0,000	0,970 \pm 0,000	0,987 \pm 0,012
48e	0,893 \pm 0,055	0,600 \pm 0,00	1,000 \pm 0,00	0,997 \pm 0,055	0,833 \pm 0,057	0,934 \pm 0,046	0,926 \pm 0,046	1,074 \pm 0,230
49c	0,872 \pm 0,005	0,975 \pm 0,49	0,881 \pm 0,00	1,300 \pm 0,000	0,600 \pm 0,00	0,600 \pm 0,000	0,962 \pm 0,054	0,956 \pm 0,046
49d	0,955 \pm 0,047	0,993 \pm 0,086	0,863 \pm 0,055	0,844 \pm 0,055	1,310 \pm 0,000	1,500 \pm 0,000	0,990 \pm 0,000	0,985 \pm 0,046
49e	0,979 \pm 0,046	0,600 \pm 0,00	0,900 \pm 0,00	0,927 \pm 0,055	0,861 \pm 0,054	0,600 \pm 0,000	1,07 \pm 0,170	0,938 \pm 0,046
Ampisilin	1,500 \pm 0,00	4,316 \pm 0,032	2,926 \pm 0,046	2,900 \pm 0,000	1,326 \pm 0,023	NT	2,770 \pm 0,00	NT
Sefazolin	1,500 \pm 0,00	4,316 \pm 0,042	2,433 \pm 0,028	0,600 \pm 0,000	1,100 \pm 0,00	NT	3,570 \pm 0,00	NT
Nistatin	NT	Nt	NT	NT	NT	1,500 \pm 0,00	NT	15.33 \pm 0.33
Çözücü	-	-	-	-	-	-	-	-

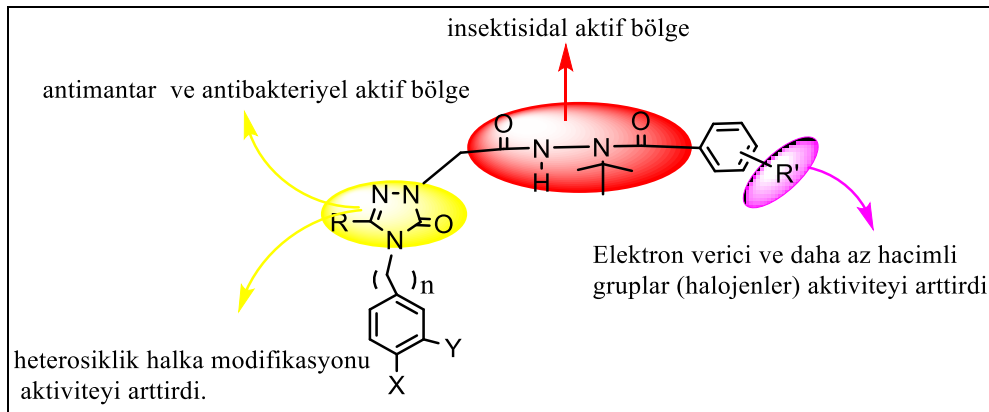
Ec: *E. coli* ATCC®25922 Gram (-), Cp: *C. perfringens* ATCC 313124 Gram (+), Pa: *P. asaeruginosa* ATCC®27853 Gram(-), Pv: *P. vulgaris* ATCC®7829 Gram (-), Kp: *K. pneumoniae* ATCC®13883 Gram (-), Ca: *C. albicans* ATCC®10231 Gram (-), Ye: *Y. enterocolitica* ATCC®27729 Gram (-), Sc: *Saccharomyces cerevisiae* ATCC®7963, NT: Test edilemedi

Sentezlenen 1,2,3-triazol türevi 12 adet bileşiğin farklı konsantrasyonlarda etanol çözeltileri hazırlandı. Özellikle 47d, 46d, 46e, 48d ve 49d nolu bileşiklerin önemli antimikrobiyal ve antifungal aktivite gösterdikleri belirlendi. Ancak 46d, 46e ve 48d bileşiklerinden elde edilen sonuçların bakterilere karşı oldukça yüksek aktivite gösterdikleri belirlenirken, aynı zamanda bu bileşiklerin *A. niger*, *C.albicans*'lara karşı dikkat çekici antifungal özellikler gösterdikleri belirlenmiştir. Sonuç olarak test edilen tüm maya ve bakterilere karşı 12 adet 1,2,3-triazol içerikli bileşiklerden 46d, 46e, 48d ve 49d nolu bileşikler test edilen mikroorganizmalar için yüksekantimikrobiyal ve antifungal aktivite gösterdikleri belirlenmişken bu bileşiklerden en aktif olanı 49d nolu bileşiktir. Elde edilen en önemli sonuçlardan biride bakteri *Micrococcus luteus* ve fungi *Candida albicans* karşı 46d ve 46e nolu bileşikler için (23 mm) en büyük ihibisyon çapları gözlenmiştir. Sentezlenen 12 adet bileşik için hazırlanan tüm ekstraktlar gram pozitiflerden daha çok gram negatiflere karşı daha etkili sonuçlar vermektedir.

4. SONUÇLAR

Bu çalışmada, 1,2,4-triazol-5-on halkası 1,2,3-triazol ve diaçilhidrazin gibi farklı biyoaktif ünitelerle modifiye edilerek çevre dostu yeni insektisitlerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın ilk bölümde farklı fonksiyonel gruplar taşıyan 1,2,4-triazol-5-on halkası, N-1 pozisyonunda diaçilhidrazinlerle modifiye edilmiştir. Bu çerçevede 35a, 35b, 36a, 37a, 38a ve 38b olmak üzere orijinal nitelikte altı adet hedef bileşik sentezlenmiştir. Senteze ilişkin ikinci bölümde ise farklı fonksiyonel gruplar taşıyan 1,2,4-triazol-5-on halkası, N-1 pozisyonunda propargil ünitesi ile modifiye edilerek hazırlanan türevler click reaksiyonu yardımıyla hedef bileşikler olan 1,2,3-triazol türevlerine dönüştürülerek 46c, 46d, 46e, 47c, 47d, 47e, 48c, 48d, 48e, 49c, 49d ve 49e olmak üzere orijinal nitelikte 12 adet bileşik sentezlenmiştir.

İlk bölümde sentezlenen 35a, 35b, 36a, 37a, 38a ve 38b bileşiklerinin muhtemel biyoaktif bölgeleri literatürel veriler ışığında aşağıdaki şekilde olabileceği öngörülmüştür [47].

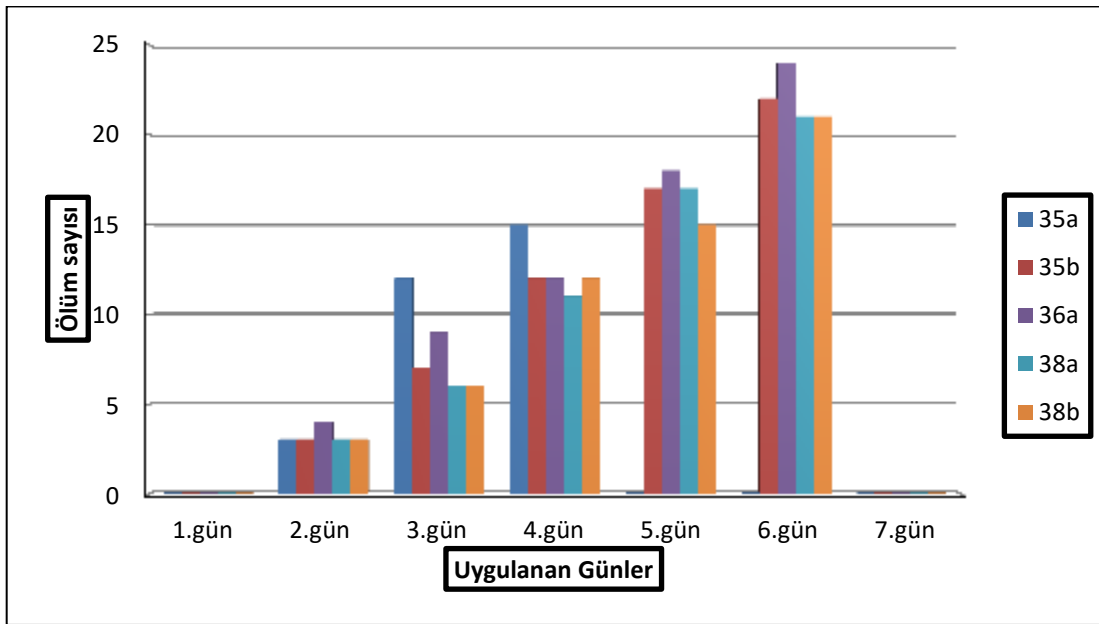


Şekil 13. Diaçilhidrazin türevi bileşiklerin tahmini biyoaktif bölgeleri

Yukarıda Şekil 13'de tahmini aktif bölgeleri sunulan bileşiklerin, yapılan docking çalışmalarında elde edilen bağlanma enerjisi sonuçları tahminlerimizi teyit eder niteliktedir. Nitekim Tablo 38'de sunulan bağlanma enerji değerleri ve Şekil 4-8'de 20E hormonuna karşı yapılan teorik bağlanma görüntülerine ilişkin sunulan protein-ligand etkileşim görüntüleri ve bu görüntülere ait bağlanma enerjileri hesaplanmıştır.

Diaçilhidrazin türevi (35a, 35b, 36a, 37a, 38a ve 38b) hedef bileşiklere ilişkin hesaplanan bağlanma enerji (docking score) sonuçları, -15.083 ile -17.682 kcal/mol aralığında bulunmuştur. Bu bağlanma enerjisi verileri teorik anlamda hedef bileşiklerin insektisit özelliği gösterebilme potansiyelini ortaya koymaktadır. Bu bileşiklerden 38b bileşiği diğerlerinden farklı olarak 20E hormonun EcR ve USP denilen altbirimlerine aktif bir şekilde bağlandığını göstermektedir. Bu teorik verilerle ilgili bileşiklerin insektisidal aktivite sonuçları arasında önemli derecede paralellik gözlenmektedir. Nitekim sentezlenen 1,2,4-triazol içerikli modifiye diaçilhidrazin türevi bileşikler patates böceği üzerinde yapılan insektisit testlerinde %80 oranında larva ölümlerine sebep olduğu sonucu elde edilmiştir. Patateste patojenik bakteriler *Erwinia carotovora subsp.*, *E. carotovora subsp. atroseptica* ve *E. chrysanthemi* üzerinde antibakteriyal ve patojenik fungus *Phytophthora infestans* üzerinde antifungal yönden çalışmanın birinci basamağında sentezlenen tüm ara basamak anahtar bileşikleri incelenerek 3, 7 ve 29 nolu bileşikler tüm bakteriler üzerinde yüksek antimikrobiyal etki gösterirken, 13 nolu bileşik *Pseudomonas vesicularis*'un üzerinde en yüksek zon çapı oluşturan bileşik olarak dikkat çekmektedir.

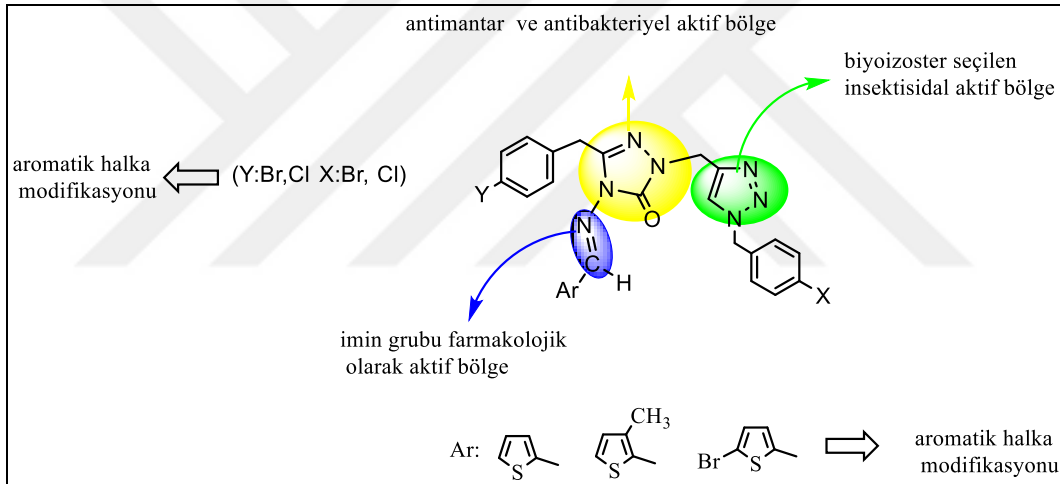
İlk bölümde sentezlenen diaçilhidrazin türevi (35a, 35b, 36a, 37a, 38a ve 38b) bileşiklerin patates böceğine karşı insektisidal aktivite sonuçları Tablo 40'da ki verilere göre hazırlanan Şekil 14'de sunulan grafikte karşılaştırmalı olarak verilmiştir.



Şekil 14. 35a, 35b, 36a, 37a, 38a ve 38b bileşiklerinin bioassay deney grafiği

Bu verilerden gözlemlendiği gibi sentezlenen diaçilhidrazitlerden 36a bileşiğinin oldukça etkin olduğu, larva gelişim safhasında olan patates böceğinin yaklaşık olarak %80'ni üzerinde öldücü etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Genel etki aralığının 6. Gün sonunda ağırlıklı olarak %80 seviyesinde ölüm verimi ortaya çıktığı belirlenmiştir. Bu veriler teorik olarak yapılmış doking çalışmaları ile önemli derecede paralellik göstermektedir. Diğer yandan daha önce Şekil 8'de gösterildiği gibi 37a bileşiğinde diğer diaçilhidrazin türevi bileşiklerden farklı olarak baskın bir antifeeding (iştah kesici/uzaklaştırıcı etki) özelliği olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızın ikinci bölümünde sentezlenen 1,2,3-triazol türevi 1,2,4-triazoller için (46c, 46d, 46e, 47c, 47d, 47e, 48c, 48d, 48e, 49c, 49d ve 49e) muhtemel biyoaktif bölgelerin ise aşağıdaki şekilde olabileceği varsayılmıştır [125].



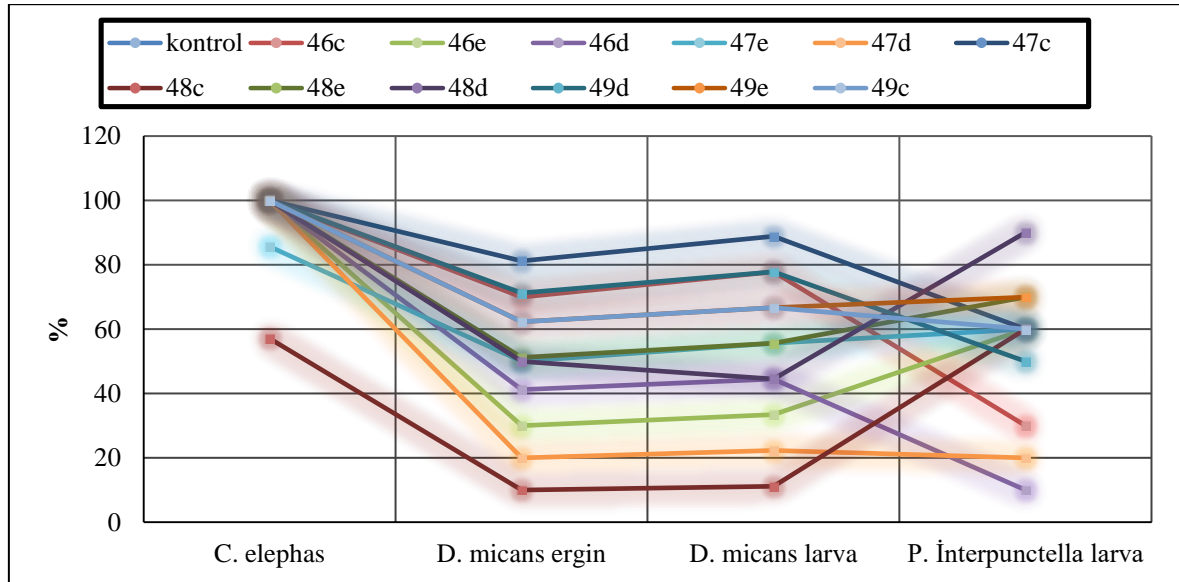
Şekil 15. 1,2,3-triazol türevi bileşiklerin tahmini biyoaktif bölgeleri

Yukarıda Şekil 15'de muhtemel etkileşim bölgeleri verilen 46-49(c-e) bileşikleri için yapılan docking çalışmaları sonucunda Tablo 39'da sunulan bağlanma enerjileri -15.227,-16.196 kcal/mol aralığında hesaplanmıştır. Bu veriler, tahmini etkileşim bölgeleri ile ilgili önerilerimizi destekler mahiyettedir. Nitekim sentezlenen 1,2,3-triazol türevi (46-49(c-e)) bileşiklerinin Dev kabuk böcekleri (*Dendroctonus Micans*) larvaları ve yetişkinleri, Kestane Hortumlu Böceği (*Curculio Elephas*) larvası ve Kuru Meyve Güvesi (*Plodia Interpunctella*) larvaları kullanılarak üç farklı böceğekarşı yapılan insektisidal testlerde yaklaşık %30 ila %100'e varan ölüm verimleri gözlenmiştir. Oldukça etkin ve dikkate değer olan bu sonuçlar Şekil 14'de öngörülen tahminlerle yüksek seviyede uyum içinde

olduğu gözlenmektedir. Sentezlenen bu bileşiklerin aynı zamanda antifungal ve antimikrobiyal değerleride oldukça dikkate değerdir. Nitekim 46d, 46e ve 48d bileşiklerinde bakterilere karşı oldukça yüksek aktiviteler (Tablo 43) gözlenmiştir. Aynı zamanda bu bileşiklerin *A. niger*, *C.albicans*'lara karşıda çok yüksek antifungal etki oluşturdukları belirlenmiştir.

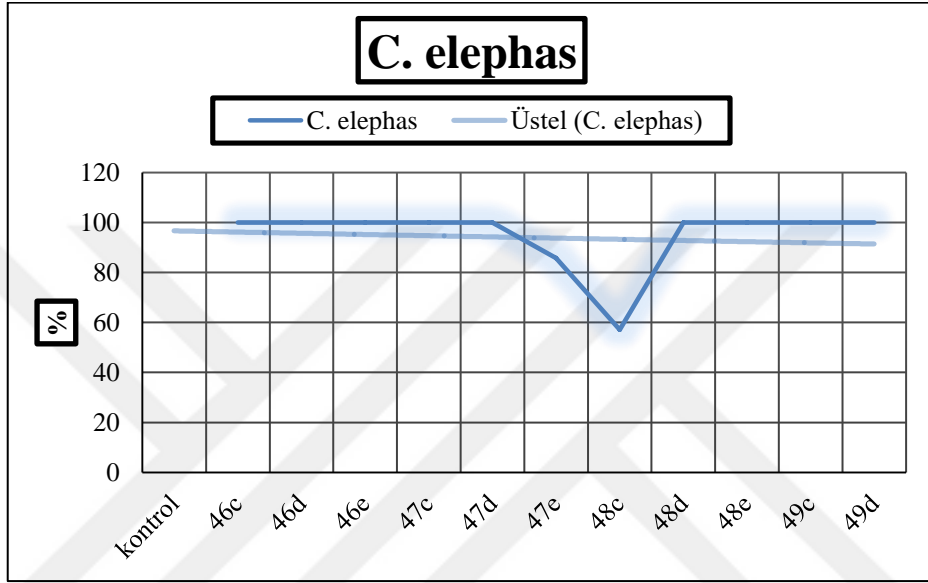
Çalışmada sentezlenen 1,2,3-triazol türevi bileşiklerin (46-49(c-e)) bioassay deneyleri sırasında zararlı böceklerin en çok zarara sebep oldukları hayat safhası olan larval dönem tercih edilmiş, ancak kullanılan böcek türlerinden ergin dönemde de zarar oluşturan *D. micans* örnekleri de kullanılmıştır. Zararlı böceklerin larval dönemde ilk instar aşamalarında dış etkenler ve ilaçlara karşı nispeten daha dayanıksızdırlar bundan dolayı 3., 4. ve 5. instar aşamaları tercih edilmiştir.

Yapılan biyoassay deneylerinde örnekleme yapılan 46-49(c-e) bileşikleri 4 insektisite karşı farklı farklı etkiler göstermiştir (Chisquare $p < 0,005$). Sentezlenen modifiye insektisitlerin *C. elephas* larvalarına karşı çok etkili insektisidal etki gösterdikleri söylenebilirken diğer 3 insektisit için bileşiklerin gösterdikleri insektisidal etkilerin birbirine yakın olduğu söylenebilir. Ancak çalışmamızda sentezlenen insektisitlerin en az insektisidal etki ortalaması *D. micans* erginlerinde görülmektedir (Şekil 16).



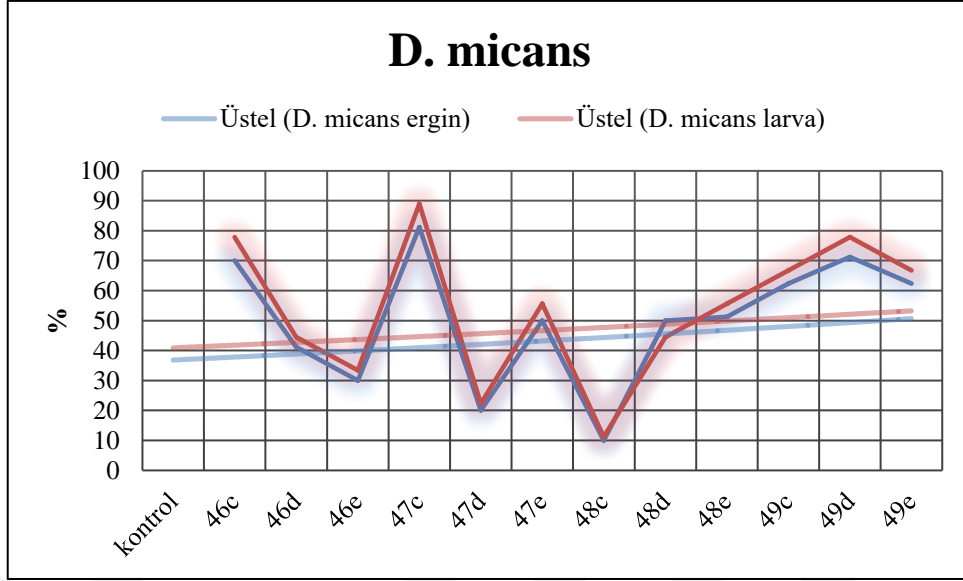
Şekil 16. 46-49(c-e) bileşiklerinin biyoassay çalışması

C. elephas larvalarına karşı kullanılan bileşiklerin tümünde %95 ve üstü ortalama ile oldukça yüksek oranlarda ölüm oranı tespit edilmiştir. Ortalama altında kalan sadece 48c bileşiğidir, keza bu bileşiğin gösterdiği insektsidal etki diğer böceklerde görülen oranlardan daha düşüktür. Bu durumda kimyasal mücadelede kullanılan bileşiklerden en fazla etkilenen böcek türü *C. elephas* larvalarıdır (Anova $p<0,005$) (Şekil 17).



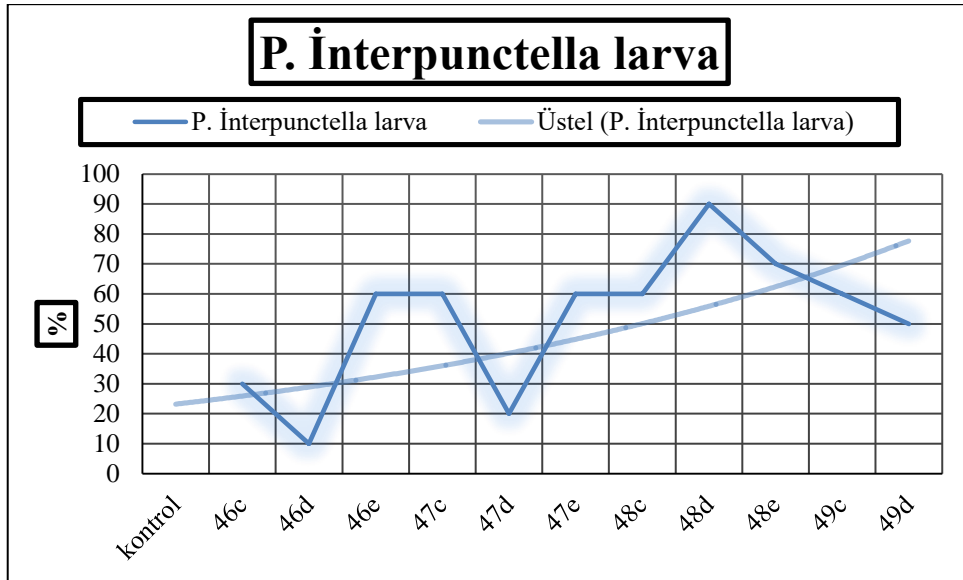
Şekil 17. *C. elephas* biyoassay çalışması

D. micans larva ve erginlerinde kullanılan 46-49(c-e) modifiye insektisitler benzer etki gösterirken, istisna olarak sadece 48c bileşiği %40-55 ortalamasının altında insektisit etki göstermektedir. Sentezlenen 46-49(c-e) bileşiklerin *D. micans* larvalar ve erginlerine olan insektisit etkisi *C. elephas* larvalarına kıyasla oldukça düşük bir ortalamadadır (Şekil 18).



Şekil 18. *D. micans* biyoassay çalışması

P. interpunctella larvalarında enfeksiyon oranı ortalaması tüm bileşikler için *D. micans* örneklerinde olduğu gibi %50 civarında olup ortalamanın altında kalan bileşikler ise 46d ve 47d örnekleridir (Şekil 19).



Şekil 19. *P. İnterpunctella* biyoassay çalışması

Özellikle en düşük oran yakın bir farkla *D. micans* erginlerinde görülmektedir. Bunun nedenleri içerisinde ergin böceklerin hem anatomik hem de fizyolojik olarak larval böceklere oranla daha dirençli olmasının etkisi büyüktür. Ergin böceklerde kimyasalların insektisit etkisinin düşük olması beklenen bir sonuçtur.

Elde edilen sonuçlar toplu olarak değerlendirildiğinde, sentezlenen diaçilhidrazin türevi bileşiklerin literatürdeki eşdeğer yapıda aktif bölge içeren bileşiklerle karşılaştırıldığında daha etkin insektisitler olduğu gözlenmektedir. Nitekim patates böceği larvalarında diaçilhidrazinlerin türevi (35a, 35b, 36a, 37a, 38a ve 38b) bileşiklerinde %80 oranında ölüm verimi gerçekleşmektedir. Ancak bu bileşiklerin yetişkin böceklerde böcek kabuğundaki kitin ile etkileşmeleri olmadığından yetişkin böceklerde insektisit etkisi göstermedikleri gözlenmektedir. Diğer yandan 37a bileşiğinde istisnai bir özellik olarak antifeeding (iştah kesici/uzaklaştırıcı) etkinin varlığı belirlenmiştir.

Çalışmanın diğer bölümünde sentezlenen 1,2,3-triazol türevi (46-49(c-e)) bileşiklerinin Dev kabuk böcekleri (*Dendroctonus Micans*) larvaları ve yetişkinleri, Kestane Hortumlu Böceği (*Curculio Elephas*) larvası ve Kuru Meyve Güvesi (*Plodia Interpunctella*) larvaları üzerinde yapılan insektisit testlerinde ise yaklaşık %30 ila %100'e varan ölüm verimlerinin elde edilmesi dikkate değer bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer yandan sentezlenen anahtar bileşik ve hedef bileşikler de yukarıda detayları sunulmuş önemli derecede antimikrobiyal ve antifungal aktiviteler gözlenmiştir. Genel olarak aynı anda tarımsal zararlılarla mücadele de birden fazla biyokimyasal özelliği birlikte sunan sentezlediğimiz bileşikler bir mücadele ajanı olarak kendilerine tarım sektöründe yer bulmaktadırlar.

5. ÖNERİLER

Çalışmamızda sentezlenen diaçilhidrazin türevi bileşiklerin patates böceğine karşı önemli derecede larva etkinliği belirlenmiş olmasına karşı yetişkin patates böceklerinde aktivitenin gözlenmediği belirlenmiştir. Bu bileşiklerin aktif bölgeleri sabit kalmak üzere böceklerdeki kitin tabakasıyla etkileşime geçebilecek kitin benzeri (çitosan) bir fonksiyonla hibrit moleküllerinin hazırlanması patates böceği ile tarımsal mücadelede alternatifler sunabilir.

Diğer yandan ilk defa bu çalışmada, sentezlenen orijinal nitelikteki 1,2,3-triazol türevi insektisitlerin diaçilhidrazin türevi bileşiklerinin aksine Dev kabuk böceği (*D. micans*) olarak tanımlanan yetişkin türlerde daha yüksek ölüm verimlerini oluşturdukları gözlenmiştir. Bu durum dikkate alınarak 1,2,3-triazol aktif bölgesi içeren benzer yapılar sentezlenerek yetişkin patates böceği ve diğer tarımsal zarar oluşturan kabuklu böceklerle mücadelede yeni bir yol haritası oluşturabilir. Özellikle bu çalışmada 1,2,3-triazol türevi bileşiklerin insektisidal etki yanında, aynı zamanda birçok bakteri ve mantar türüne karşıda yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bu sonuçlar dikkate alınarak tarımsal mücadelede daha az ilaç kullanımı daha yüksek zararlı ölüm verimlerini oluşturacak birçok biyokimyasal aktiviteyi aynı anda birlikte sunan yeni hibrit moleküllerin tasarlanması önemli bir hedef olarak karşımıza çıkmaktadır.

Diaçilhidrazin ve 1,2,3-triazol etkin merkezleri korunmak suretiyle kitinle etkileşebilecek yeni fonksiyonel insektisitlerin dizaynı ülkemiz tarımsal mücadelesine önemli katkılar sunacağı göz önünde tutulmalıdır.

Bu çalışmada insektisidal aktiviteyi belirlemek için 20E ile aktif bölgelerin etkileşim mekanizmaları teorik olarak docking yöntemi ile belirlenmiş, pratik uygulamada teorik sonuçlarla önemli derecede paralellikler belirlenmiştir. Bu durum bu tip insektisidal aktivite içeren çalışmalarda teorik hesaplamaların dikkate alınarak hedef belirlenmesinin yararlı olacağını ortaya koymaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Orman Genel Müdürlüğü, Orman Zararlıları İle Mücadele Esasları, Tebliğ No:286 Tasnif No:IV-1519, Ankara 1995.
2. Demir, S., Entomopatojen Nematod (Steinernematidae ve Heterorhabditidae) Tür Kombinasyonlarının *Curculio elephas* (Col: Curculionidae) ve *Polyphhylla fullo*(Col: Scarabaeidae) Larvalarının Etkisi, Yüksek lisans, A.M.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın, 2013.
3. Daş, Y.K. ve Aksoy, A., Pestisitler(Pesticides), Türkiye Klinikleri J. Vet. Sci. Pharmacol. Toxical-Special Topics, 2 (2016) 1-17.
4. Clark, J.M., Lee S.H., Kim, H.J., Yoon K.S. ve Zhang, A.G., DNA-based geno typing techniques for detection of point mutations associated within secticide resistance in Colorado potato betle *leptinotarsa decemlineata*, Pest. Manag. Sci., 57 (2001) 968-974.
5. Yi S. ve Adams, T.S., Age- and diapause- related acidand alkaline phosphatase activities in the intestine and malpighian tubules of the Colorado potato beetle, *leptinotarsa decemlineata*(say), archives of insect biochemistry and physiology, Arch. of Insect Biochem. and Physiol., 46 (2001) 152-163.
6. Alyokhin, A., Baker, M., Mota-Sanchez, D., Dively, G. ve Grafius, E., Colorado potato betle resistance to insecticides, Am. J. Pot. Res., 85 (2008) 395-413.
7. Zolotar, R.M., Bykhovets, A.I. ve Kovganko, N.V., Effect of certain phytoecdysteroids on larvae of Colorado beetle *leptinotarsa decemlineata*, Chem. Nat. Compd., 37 (2001) 537-539.
8. Oberlander, H., Silhacek, D.L. ve Porcheron, P., Non-steroidal ecdysteroid agonists: Tools fort he study of hormonal action, Arch. Insect. Biochem. Physiol., 28 (1995) 209-223.
9. Nakagawa, Y., Hattori, K., Minakuchi, C., Kugimiya, S. ve Ueno, T., Relationship between structure and molting hormonal activity of tebufenozide, metoxyfenozide, and their analogs in cultured integument system of *Chilosuppressalis walker*, Steroids, 65 (2000) 117-123.
10. Nakagawa, Y., Soya, Y., Nakai, K., Oikawa, N., Nishimura, K., Ueno, T., Fujita, T. ve Kurihara, N., Quantitative structure-activity studies of insect growth regulators. XI. Stimulation and inhibition of N-acetylglucosamine incorporation in a cultured integument system by substituted N-tert-butyl-N,N'-dibenzoylhydrazines, Pest. Manag. Sci., 43 (1995) 339-345.
11. Nakagawa, Y., Minakuchi, C. ve Ueno, T, Inhibition of [³H]ponasterone A binding by ecdysone agonists in the intact Sf-9 cell line, Steroids, 65 (2000) 537-542.

12. Yokoi, T., Minami, S., Nakagawa, Y. ve Miyagawa, H., Structure-activity relationship of imidazo thiazole analogs for the binding to the ecdysone receptor of insect cells, Pestic. Biochem. Physiol., 120 (2015) 40-50.
13. Mutch, E. ve Williams, F.M., Diazinon, chlorpyrifos and parathion are metabolised by multiple cytochromes P450 in human liver, Toxicology, 224 (2006) 22-32.
14. Chen, W. ve Jin, G., Syntheses and biological activities of S-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidinylalkyl dithiophosphates, Heteroatom Chem., 14, 7 (2003) 607-611.
15. Durand, G., Barcelo, D., Albaiges, J. ve Mansour, M., Utilisation of liquid chromatography in aquatic photodegradation studies of pesticides: A comparison between distilled water and sea water, Chromatographia, 29 (1990) 120-124.
16. Durand, G., Mansour, M. ve Barcelo, D., Identification and determination of fenitrothion photolysis products in water-methanol by gas chromatography-mass spectrometry, Anal. Chim. Acta, 262 (1992) 167-178.
17. Zayed, S.A.D. ve Mahdy, F., Decomposition of ¹⁴C-fenitrothion under the influence of UV and sunlight under tropical and subtropical conditions, Chemosphere, 70 (2008) 1653-1659.
18. Derbalah, A.S., Nakatani, N. ve Sakugawa, H., Photocatalytic removal of fenitrothion in pure and natural waters by photo-Fenton reaction", Chemosphere, 57 (2004) 635-644.
19. Greenhalgh, R. ve Dhawan, K.L., Hydrolysis of fenitrothion in model and natural aquatic systems, J. Agric. Food Chem., 24 (1980) 708-713.
20. Mota-Sanchez, D., Hollingworth, R.M., Grafius, E.J. ve Moyer, D.D., Resistance and cross-resistance to neonicotinoid insecticides and spinosad in the Colorado potato beetle, *leptinotarsa decemlineata* (say) (Coleoptera: Chrysomelidae), Pest. Manag. Sci., 62 (2006) 30-37.
21. Dhadialla, T.S. ve Jansson, R.K., Non-steroidal ecdysone agonists: new tools for IPM and insect resistance management, Pestic. Sci., 55 (1999) 343-389.
22. Dela, C.F. ve Mak, P., Drosophila ecdysone receptor functions as a constitutive activator in yeast, J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 62 (1997) 353-359.
23. Hormann, R.E., Smagghe, H. ve Nakagawa, Y., Multidimensional quantitative structure-activity relationships of diacylhydrazine toxicity to lepidopteran and coleopteran insect pests, QSAR Comb. Sci., 27,9 (2008) 1098-1112.
24. Retnakaran, A., Gelbic I., Sundaram, M., Tomkins, W., Ladd, T., Primavera, M., Feng, Q., Arif, B. ve Palli, R., Mode of action of the ecdysone agonist tebufenozide (RH-5992), and an exclusion mechanism to explain resistance to it, Pest. Manag. Sci., 57 (2001) 951-957.

25. Nakagawa, Y., Magghe, G., Luctirry, M.V. ve Fujita T., Quantitive structure-activity studies of insect growth regulators: XVIII. Effects of substituents on the aromatic moiety of substituents on the aromatic moiety of dibenzoylhydrazines on larvicidal activity against the Colorado potato beetle *leptinotersadecemlineata*, *Pest. Manag. Sci.*, 57 (2001) 858-865.
26. Qian, M., Wu, L., Zhang, H., Xu, M., Li, R., Wang, X. ve Sun, C., Determination of 16 insect growth regulators in edible chinese traditional herbs by liquid chromatography electrospray tandem mass spectrometry, *Anal. Bioanal. Chem.*, 402 (2012) 2451-2462.
27. Retnakaran, A., Hiruma, K., Palli, S.R. ve Riddiford, L.M., Molecular analysis of the mode of action of RH-5992, a lepidopteran specific, non-steroidal ecdysteroid agonist, *Insect. Biochem. Molec. Biol.*, 25 (1995) 109-117.
28. Shang, J., Wang, Q., Song, H., Huang, R., Chen, L. ve Mao, C., 2-benzoyl-1-tert-butyl-2-(1,2-dibenzoyl-2-tert-butyl-hydrazinosulfanyl)-1-(3,5-dimethylbenzoyl) hydrazine, *Acta Cryst.*, E61 (2005) 936-938.
29. Dhadialla, T.S., Carlson, G.R. ve Le, D.P., New insecticides with ecdysteroidal and juvenile hormone activity, *Annu. Rev. Entomol.*, 43 (1998) 545.
30. Kovganko, N.V. ve Ananich, S.K., Ecdysteroid agonists of the 1-alkyl-1,2-diacylhydrazine series, *Russ. J. Bioorg. Chem.*, 30, 6 (2004) 505-522.
31. Shimizu, B.I., Nakagawa, Y., Hattori, K., Nishimura, K., Kurihara, N. ve Ueno, T., Molting hormonal and larvicidal activities of aliphatic acyl analogs of dibenzoylhydrazine insecticides, *Steroids*, 62 (1997) 638-642.
32. Carlson, G.R., Dhadialla, T.S., Hunter, R., Jansson, R.K., Jany, C.S. ve Slawicki, R.A., The chemical and biological properties of metoxyfenozide, a new insecticidal ecdysteroid agonist, *Pest. Manag. Sci.*, 57 (2001) 115-119.
33. Huang, Z., Cui, Q., Xiong, L., Wang, Z., Wang, K., Zhao, Q., Bi, F. ve Wang Q., Synthesis and insecticidal activities and SAR studies of novel benzoheterocyclic diacylhydrazine derivatives, *J. Agric. Food Chem.*, 57 (2009) 2447-2456.
34. Wheelock, C.E., Nakagawa, Y., Harada, T., Oikawa, N., Akamatsu, M., Smaggle, G., Stefanou, D., Latrou, K. ve Swever, L., High-throughput screening of ecdysone agonists using a reporter gene assay followed by 3-D QSAR analysis of the molting hormonal activity, *Bioorg. Med. Chem.*, 14 (2006) 1143-1159.
35. Sawada, Y., Yanai, T., Nakagawa, H., Tsukamoto, Y., Tamagawa, Y., Yokoi, S., Yanagi, M., Toya, T., Sugizaki, H., Kato, Y., Shirakura, H., Watanabe, T., Yajima, Y., Kodama, S. ve Masui, A., Synthesis and insecticidal activity of benzoheterocyclic analogues of N'-benzoyl-n-(tert-butyl)benzohydrazide: Part 3. Modification of N-tert-butylhydrazine moiety, *Pest. Manag. Sci.*, 59 (2002) 49-57.
36. Huter, O.F., Bioactives Carboxylic Compound Classes: Pharmaceuticals and Agrochemicals, Lamberth, C. ve Dinges, J., First Edition, 467, Wiley-VCH, 2016.

37. Shaoyong K., xuhong Q., feng y., Wang, N., Fan, F., Li, Z., Yang, Q., Diacylhydrazine derivatives as novel potential chitin biosynthesis inhibitors: design, synthesis, and structure-activity relationship, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 2985-2993.
38. Ogura, T., Nakagawa, Y., LucSwevers, G., Smaggle, H. ve Miyagawa N., Quantitative evaluation of the molting hormone activity in coleopteran cells established from the Colorado potato beetle, *leptinotarsa decemlineata*, Pest. Biochem. Physiol., 104 (2012) 1-8.
39. Oikawa, N., Nakagawa, Y., Nishimura, K., Ueno, T. ve Fujita T., Quantitative structure- activity studies of insect growth regulators X. substitüent effects on larvicidal activity, Pest. Biochem. Physiol., 48 (1994) 135-144.
40. Huang, Z., Zhao, Q., Huang, R. ve Wang Q., Design and synthesis of novel N'-tert-butyl-N'-substituedbenzoyl-N-[dihydrobenzofuran(chroman)]carbohydrazide derivatives as potential, Lett. Org. Chem., 6 (2009) 29-36.
41. Toya, T., Fukasawa, H. ve Endo Y., Potent and selective partial ecdysone agonist activity of chromafenozide in Sf9 cells, Biochem. Biophys. Research Comm., 292, 4 (2002) 1087-1091.
42. Mao, T.W., Zhao, H., Fan, J:Z., Ji, T.X., Hua, W.X., Kalinina, T., Yury, M. ve Vasiliy, B.A. Synthesis and bioactivity of N-tert-butyl-N'-acyl-5-methyl-1,2,3-thiadiazole-4-carbohydrazides, Chin. Chem. Lett., 23 (2012) 1233-1236.
43. Liu, X., Zhang, L., Tan, J. ve Xu, H., Design and synthesis of N-alkyl-N'-substituted 2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1-diacylhydrazine derivatives as ecdysone receptor agonist, Bioorg. Med. Chem., 21 (2013) 4687-4697.
44. Wang, H., Yang, Z., Fan, Z., Zhang, Q., Mi, N., Wang, S., Zhang, Z., Song, H., ve Liu, f., Synthesis and insecticidal activity of N-tert-butyl-N,N'-diacylhydrazines containing 1,2,3-thiadiazoles, J. Agric. Food. Chem., 59 (2011) 628-634.
45. Zi-Ning, C., Ya-sheng, L., De-kun, H., Hao, T., Jia-zhen, J., Ya-sheng, L., De-kun, H., Hao, T., Jia-zhen J., Wang, Y. ve Yan X., Synthesis and fungicidal activity of novel 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazole derivatives containing 5-phenyl-2-furan, Sci. Reports, 6 (2016) 78-89.
46. Cui, Z., Zhang, L., Huang, J., Yang, X. ve Chin, Y.L., Synthesis and bioactivity of novel N,N'-diacylhydrazine derivatives containing furan (III), J. Chem., 28 (2010) 1257-1266.
47. Sun, J. ve zhou, Y., Design, synthesis, and insectisidal activity of some novel diacylhydrazine and acylhydrazone derivatives, Molecules, 20 (2015) 5625-5637.
48. Zhang, L., Feng, J., Yunyun, Z., Wang B., xiong, L. ve Lızheng, M., Design, synthesis, and insectisidal activity of novel anthranilicdiamides containing oxime ester and diacylhydrazine moieties, Chem. Res. Chin. Univ., 30, 2 (2014) 228-234.

49. Sun J. ve Zhou Y., Design, synthesis and insecticidal activity of novel phenyl urea derivatives, Molecules, 20 (2015) 5050-5061.
50. Aggarwal, N., Kumar, J., Rivastava, C., Reja, P. ve Khurana, J.M., Synthesis, biological activities and SAR studies of novel 1-ethyl-7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]naphthyridine-3-carboxylic acid based diacyl and sulfonylacylhydrazines, Pest. Manag. Sci., 70 (2014) 1071-1082.
51. Wang, Y., Xu, F., Yu, G., Shi, J., Li, C., Dai, A., Liu, Z., Xu, J., Wang, F. ve Wu, J., Synthesis and insecticidal activity of diacylhydrazine derivatives containing 3-bromo-1-(3-chloropyridin-2-yl)-1*H*-pyrazole scaffold, Chem. Central J., 11 (2017) 50.
52. Hong, S., Song, B., Wu, J., He, M., Hu, D., Jin, L., Zeng, S., Xue, W. ve Yang, S., Design, synthesis and insecticidal activities of novel acetamido derivatives containing *N*-pyridylpyrazole carboxamides, Eur. J. Med. Chem., 67 (2013) 14-18.
53. Li, Y., Zhu, H., Chen, K., Liu, R., Khallaf, A., Zhang, X. ve Ni, J., Synthesis, insecticidal activity, and structure-activity relationship (SAR) of anthranilicdiamides analogs containing oxadiazole rings, Org. Biomol. Chem., 11 (2013) 3979-3988.
54. Gupta, A.K. ve Misra, H.K., Studies on Potential Pesticides-Part XII, Synthesis and biological activity of *N*¹-Aryloxyacetyl-*N*⁴-aryl-3-thiosemicarbazide, 1,2,4-oxadiazole derivatives, Def. Sci. J., 30 (1980) 59-62.
55. Sancak, K., Ünver, Y., Ünlüer, D., Düğdü, E., Kör, G., Çelik, F. ve Birinci, E., Synthesis, characterization, and antioxidant activities of new trisubstituted triazoles, Turk. J. Chem., 36 (2012) 457-466.
56. Nasser S.A.M.K., Efficient synthesis of novel 1,2,4-triazole fused acyclic and 21–28 membered macrocyclic and/or lariat macrocyclic oxazathia crown compounds with potential antimicrobial activity, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 5265-5277.
57. Chai, B., Qian, X., Cao, S., Liu, H. ve Song, G., Synthesis and insecticidal activity of 1,2,4-triazole derivatives, Arkivoc, 5 (2003) 141-145.
58. Tirlapur, V.K. ve Tadmalle, T., Synthesis and insecticidal activity of 1,2,4-triazolo-tiazolidin-4-one derivatives, Der pharmaciasinica, 2 (2011) 135-141.
59. Maddila, S., Pagadala, R. ve Jonnalagadda, S.B.J., Synthesis and insecticidal activity of tetrazole-Linked triazole derivatives, Heterocycl. Chem., 52 (2015) 487.
60. Fan, C., Jiao, S., Qin, M. ve Zou, Z., 3,5-Bis(2-hydroxyphenyl)-1*H*-1,2,4-triazole derivatives: synthesis, crystal structure and insecticidal activity, Chem. Select, 4 (2019) 8593-8593.
61. Aher, N.G., Pore, V.S., Mishra, N.N., Kumar, A., Sharma, A. ve Bhat, M.K., Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues, Bioorg. Med. Chem. Lett., 19 (2009) 759-763.

62. Kategaonkar, A.H., Shinde, P.V., Kategaonkar, A.H., Pasale, S.K., Shingate, B.B. ve Shingare, M.S., Synthesis and biological evaluation of new 2-chloro-3-((4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)quinoline derivatives via click chemistry approach, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 3142-3146.
63. Kant, R., Kumar, D., Agarwal, D., Gupta, R.D., Tilak, R., Kumar S.A., Agarwal, A., Synthesis of newer 1,2,3-triazole linked chalcone and flavone hybrid compounds and evaluation of their antimicrobial and cytotoxic activities, Eur. J. Med. Chem., 113 (2016) 34-49.
64. Shalini, K., Kumar, N., Drabu, S. ve Sharma, P.K., Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles, Beilstein J. Org. Chem., 7 (2011) 668-677.
65. Xu, Z., Zhao, S. ve Liu, Y., 1,2,3-triazole-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, action mechanisms and structure-activity relationships, Eur. J. Med. Chem., 183 (2019) 111-121.
66. Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W. ve Feeney, P.J., Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, Adv. Drug Delivery Rev. 23 (1997) 3-25.
67. Tice, C.M., Selecting the right compounds for screening: does Lipinski's rule of 5 for pharmaceutical apply to agrochemicals?, Pest. Manag. Sci., 57 (2001) 3-16.
68. Rosado-Solano, D.N., Baron-Rodriguez, M.A., Florez, P.L.S., Luna-Parada, L.K., Puerto-Galvis, C.E., Zorro-Gonzalez, A.F., Kouznetsov, V.V. ve Vargas-Mendez, L.Y., Synthesis, biological evaluation and in silico computational studies of 7-chloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)quinoline derivatives: search for new control agents against *Spodoptera frugiperda* (Lepidoptera: Noctuidae) larvae, J. Agric. Food Chem., 67 (2019) 9210-9219.
69. Chen, Y., Xiao, X., Xu, X. ve Li, Z., Synthesis and insecticidal evaluation of novel phthalic diamides containing 1,2,3-triazoles via click reaction, Chin. J. Chem., 32 (2014) 592-598.
70. Nandivada, H. ve Jiang, X., Click chemistry: versatility and control in the hands of materials scientists, Adv. Mater., 19 (2007) 2197-2208.
71. Hein, J.E., Tripp, J.C., Krasnova, L.B., Sharpless, K.B. ve Fokin, V.V., Copper(I)-catalyzed cycloaddition of organic azides and 1-iodoalkynes Angew. Chem. Int. Ed., 48 (2009) 8018-8021.
72. Bock, V.D., Hiemstra, H. ve Maarseveen, J. H., CuI-Catalyzed Alkyne-Azide Click Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective, Eur. J. Org. Chem., 41 (2006) 51-68.
73. Rodionov, V.O., Presolski, S.I., Diaz D., Fokin, V.V. ve Finn, M.M., Ligand-Accelerated Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: A Mechanistic Report, J. Am. Chem. Soc., 129 (2007) 12705-12712.

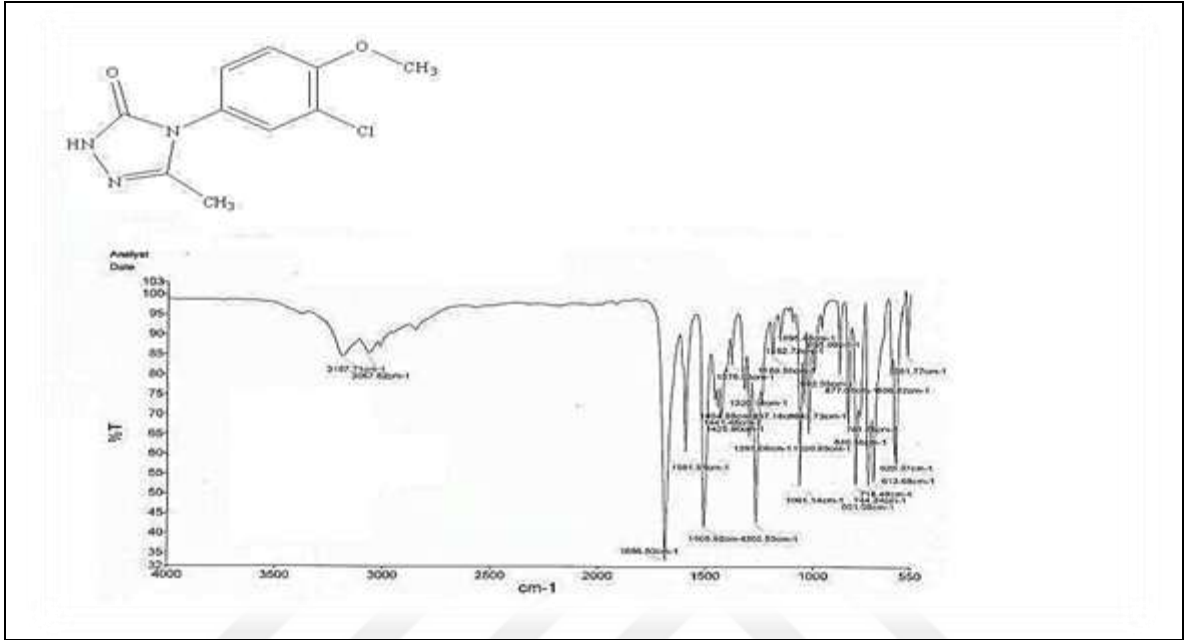
74. Zhang, L., Chen, X., Xue, P., Sun, H.H.Y., Williams, D., Sharpless, K. B., Fokin, V.V. ve Jia, G., Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides, J. Am. Chem. Soc., 127 (2005) 15998–15999.
75. Kaur, A., Mann, S., Goyal, B., Pal, B. ve Goyal, D., CuO nano structures of variable shapes as an efficient catalyst for [3+2] cycloaddition of azides with terminal alkyne, RSC Adv., 104 (2016) 1-23.
76. Hein, C.D., Liu, X. ve Wang D., Click chemistry, a powerful tool for pharmaceutical sciences, Pharm. Res., 25 (2008) 2216-2230.
77. İkizler, A.A. ve Sancak, K., Synthesis of 4-Hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones, Monatshefte für Chemie, 123 (1992) 257-263.
78. Köysal, Y., Tanak, H., Ünlüer, D. ve Işık, Ş., 4-(4-metoxyphenylethyl)-3-methyl-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one, Acta Cryst., E66 (2010) 2158.
79. Gurumoorthy, A., Gopalsamy, V., Ramamurthi, K., Ünlüer, D. ve Çelik, F., 4-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one monohydrate, Acta Cryst., E67 (2011) 3188-3189.
80. Aylıkçı, N.K., Sancak, K., Aylıkçı, V., Tıraşoğlu, E., Ünlüer, D. ve Depçi, T., the semi-empirical determination of KLL Auger, $K_{\alpha 1}$, $K_{\alpha 2}$, X-ray line widths for sulphur atom in new 1,2,4-triazole compounds containing thiophene ring, Chem. Phys. Lett., 706 (2018) 40-46.
81. Ünver, Y., Meydanal, S., Sancak, K., Ünlüer, D., Ustabaş, R. ve Düğdü, E., Synthesis, crystal structure, and antioxidant properties of novel 1,2,4-triazol-5-ones containing 3,4-dimethoxyphenyl and 3,4-dihydroxyphenyl, Turk. J. Chem., 35 (2011) 265-277.
82. Ünver, Y., Düğdü, E., Ünlüer, D. ve Sancak, K., Synthesis and biological properties of novel triazole-thiol and thiadiazole derivatives of the 1,2,4-triazole-3(5)-one class, Molecules, 19 (2014) 2199-2212.
83. Huang, Z., Liu, Y., Li, Y., Xiong, L., Cui, Z., Song, H., Liu, H., Zhao, Q. ve Wang, Q., Synthesis, crystal structure, insecticidal activities, and structure-activity relationships of novel N'-tert-butyl-N'-substituted-benzoyl-N-[di(octa)hydro]benzofuran{(2,3-dihydro)benzo[1,3]([1,4])dioxine}carbohydrazide derivatives, J. Agric. Food Chem., 59 (2011) 635-644.
84. Zhao, P., Li, J. ve Yang, G., Synthesis and insecticidal activity of chromanone and chromone analogues of diacylhydrazines, Bioorg. Med. Chem. 15 (2007) 1888-1895.
85. Wang, Q. ve Huang, R., A convenient synthesis of novel N'-tert-butyl-N'-substitutedbenzoyl-N-(substitutedphenyl)aminocarbonylhydrazines and their derivatives, Synt. Comm., 34 (2004) 255-264.
86. Mao, C., Wang, Q., Huang, R. ve Liu, Y., Synthesis of N-tert-bütül-N-substitue benzoilhidrazin, Synt. Comm., 35 (2005) 31-34.

87. Mao, C.H., Wang, Q.M., Huang, R.Q., Bi, F.C., Chen, L., Liu, Y.X. ve Shang, J., Synthesis and insecticidal evaluation of novel N-oxaylderivatives of tebufenozide, J. Agric. Food Chem., 52 (2004) 6730-6741.
88. Nakagawa, Y., Smagghe, G., Kugimiya, S., Hattori, K., Ueno, T., Tirry, L. ve Fujita, T., Quantitative structure-activity studies of insect growth regulators: XVI. Substituent effects of dibenzoylhydrazines on the insecticidal activity to Colorado potato beetle *leptinotarsa decemlineata*, Pestic. Sci., 55 (1999) 909-918.
89. Armiger, H.S. ve James, D.B., Preparation of Some Organic Diazides, Contribution from the Research Division of Abbott Laboratories, 9 (1957) 3491-3492.
90. Kahveci, B., Yılmaz, F., Mentеше, E. ve Ülker, S., Microwave-assisted synthesis and some new coumarin derivatives including 1,2,4-triazol-3-one and investigation of their biological activities, Chem.Heterocyc. Compd., 51 (2015) 447-456.
91. Kol, Ö.G., Yüksek, H. ve İslamoğlu, F., Synthesis and in vitro antioxidant activities of novel 4-(3-methyl-2-thienylmethyleneamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives with their acidic properties, J. Chem. Soc., 35 (2013) 345-362.
92. Aktaş-Yokuş, Ö., Yüksek, H., Gursoy-Kol, Ö. ve Alpay-Karaoğlu, Ş., Synthesis and biological evaluation of new 1,2,4-triazole derivatives with their potentiometric titrations, Med. Chem. Res., 24 (2015) 2813-2824.
93. Bekircan, O. ve Bektaş, 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.
94. Meldal, M. ve Tornøe, C.W., Cu-Catalyzed azide-alkyn cycloaddition, Chem. Rev., 108 (2008) 2952-3015.
95. Düğdü, E., Ünlüer, D., Çelik, F., Sancak, K., Karaoğlu, Ş.A. ve Özel, A., Synthesis of novel symmetrical 1,4-disubstituted 1,2,3-bis-triazole derivatives via 'Click Chemistry' and their biological evaluation, Molecules, 21 (2016) 659.
96. Tanak, H., Köysal, Y., Yavuz, M., Büyükgüngör, O. ve Sancak, K., Experimental and DFT computational studies on 5-benzyl-4-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one, J. Mol. Model., 16 (2010) 447-457.
97. Sawada, Y., Yanai, T., Nakagawa, H., Tsukamoto, Y., Tamagawa, Y., Yokoi, S., Yanagi, M., Toya, T., Sugizaki, H., Kato, Y., Shirakura, H., Watanabe, T., Yajima, Y., Kodama, S. ve Masui, A., Synthesis and insecticidal activity of benzoheterocyclic analogues of N'-benzoyl-n-(tert-butyl)benzohydrazide: Part3. Modification of N-tert-butylhydrazine moiety, Pest. Manag. Sci., 59 (2002) 49-57.
98. Corpet, F., Multiples equence alignment with hier archical clustering, Nucleic Acids Research, 16, 22 (1988) 10881-10890.
99. Liu, X., Design and synthesis of N-alkyl-N'-substituted 2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1-diacylhydrazine derivatives as ecdysone receptor agonist, Bioorg. Med. Chem., 21, 15 (2013) 4687-4697.

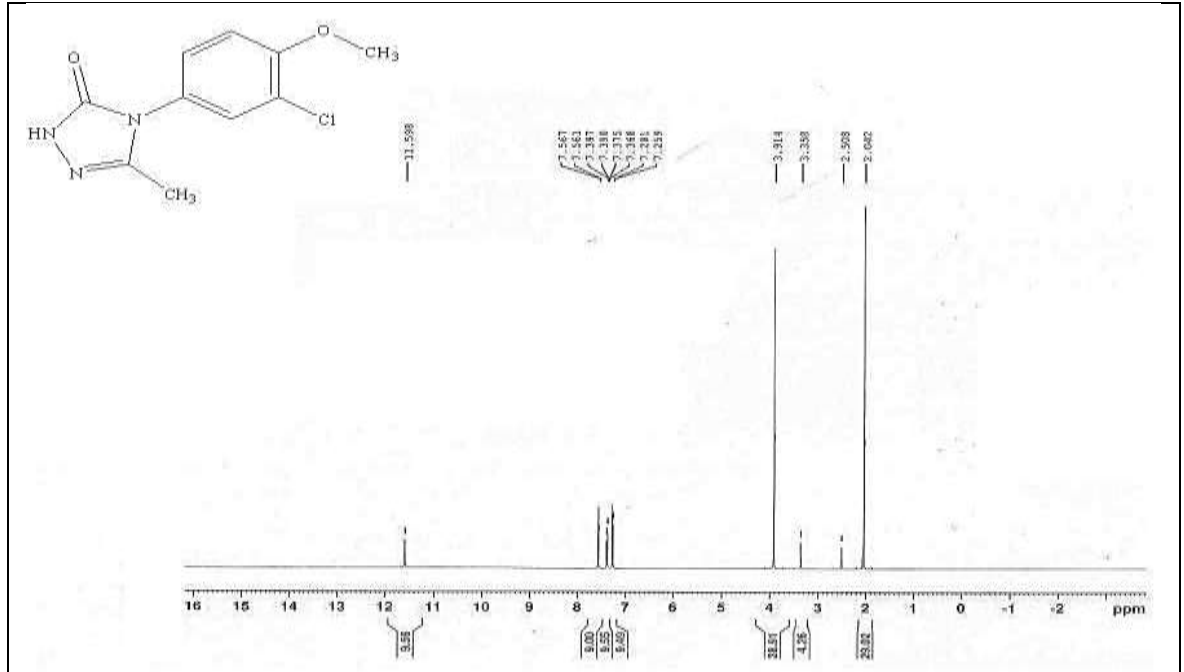
100. Schrödinger, L., Schrödinger Suite 2006, Maestro Version 7.5, Macro Model Version 9.1, GlideVersion 4.0, Prime Version 1.5. There is nocorresponding record forth is reference, 2006.
101. Frisch, M., Gaussian 09, Revision A. 02, Gaussian. Inc., Wallingford, CT, 2009, 200.
102. Akıncioğlu, A., Discovery of potent carbonic anhydrase and acetylcholine esterase inhibitors: Novel sulfamoylcarbamates and sulfamides derived from acetophenones, Bioorg. Med. Chem., 23, 13 (2015) 3592-3602.
103. Ünal, G. ve Kılıç, B.K., Studies on the interaction of widely used insecticides with *Bacillus Thuringiensis* var. *tenbrionis* against Colorado potato beetle (*Leptinotarsa Decemlineata* say), Bitki Koruma Bülteni, 37, 1 (1997) 67-68.
104. Gökçe, A., Whalon, M.E., Çam, H., Yanar, Y., Demirtaş, İ. ve Gören, N., Contact and residual toxicities of thirty plant extracts to Colorado potato beetle larvae, Archives of Phytopathology and Plant Protection, 40 (2007) 441-450.
105. Atak, E.D. ve Atak, U., Marmara bölgesinde patates böceği (*Leptinotarsa Decemlineata* SAY.)'nın insektisitlere karşı direnci üzerinde çalışmalar, Bitki Koruma Bülteni, 17 (1977) 1.
106. Ertürk, Ö., Antibacterial and antifungal activity of ethanolic extracts from eleven spice plants, Biologia, 61, 3 (2006) 275-278.
107. Gökçe, A., Stelinski, L.L., Gut, L.J. ve Whalon M.E., Comparative behavioral and EAG responses of female obliquebanded and redbanded leafroller moths (Lepidoptera: Tortricidae) to their sex pheromone components, Eur. J. Entomol., 104, 2 (2007) 187-194.
108. Çam, H., Gökçe, A., Kadioğlu, İ., Yanar, Y., Demirtaş, İ., Gören, N. ve Whalon, E.M., Residual toxicities and stomach poison effects of plant extracts to different stages of Colorado Potato beetle [*Leptinotarsa Decemlineata* say (Coleoptera; Chrysomelidae)], Turk. Entomol. Derg., 36, 2 (2012) 249-254.
109. Sharif, M.M. ve Hejazi, M.J., Toxicity of spinosat against developmental stages of Colorado potato beetle, *Leptinotarsa decemlineata* (say) (Coleoptera: Chrysomelidae), J. Crop. Prot., 3, 2 (2014) 129-136.
110. Abbott, W. S., A Method of computing the effectiveness of an insecticide, J. Ecom. Entomol., 18 (1925) 265 – 267.
111. Yaman, M., Ertürk, Ö. ve Aslan, İ., Isolation of Some Pathogenic Bacteria From The Great Spruce Bark Beetle, *Dendroctonus Micans* And Its Specific Predator, *Rhizophagus Grandis*, Folia Microbiol., 55, 1 (2010) 35–38.
112. Guire M.R., Galan-Wong L.J. ve Tame-Guerra P., Bioassay Of *Bacillus Thuringiensis* Against Lepidopteran Larvae, In L.A. Lacey(Ed.): *Manual Of Techniques In Insect Pathology*, Academic Press, London 1997, 91–99.

113. Miller L.T. ve Berger T., Preparation and Analysis of Fame (Fatty Acid Methyl Esters), Hewlett-Packard Application Note. *Hewlett-Packard*, Palo Alto (Ca) 1985.
114. Woods G.L., Brown-Elliott B.A., Desmond E.P., Hall G.S., Heifets L., Pfyffer G.E., Ridderhof J.C., Wallace R.J., Warren N.C. ve Witebsky F.G. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes; Approved Standard. NCCLS document, M24-A, 18, 2003, 23.
115. Ronald M.A., Microbiologia, Compania Edi, Meksiko 1990, 590.
116. Field, L. D., Sternhell, S. ve Kalman, J.R., Organic Structures from Spectra, Fourth Edition, John Wiley & Sons Ltd., The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex PO19 8SQ, England 2007, 466.
117. Song, G.P., Hu, D.K., Tian, H., Li, Y.S., Cao, Y.S., Jin, H.W. ve Cui, Z.N. Synthesis and larvicidal activity of novel thenoylhydrazide derivatives, Scientific Reports, 6 (2016) 1-13.
118. Aliyeva, F. Morfolin İçerikli 1,2,4-triazollerde "Click" reaksiyonu ile 1,2,3-triazollerin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2017.
119. Ender, E., Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, 5. Baskı, syf 531, Gazi Kitabevi, Ankara, 1993.
120. <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/nmr/06-cmr-01-spectra.htm/> Measuring ¹³C-NMR Spectra. 21 Mart 2017.
121. Ernő, P., Philippe, B. ve Martin, B., Structure Determination of Organic Compounds, Fourth, Revised and Enlarged Edition, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009, 443.
122. Balcı, M., Nükleer manyetik Rezonans Spektroskopisi, 2. Baskı, syf 464, Odtü Yayıncılık, Ankara, 2019.
123. Bantwal, S. H., Manjathuru, M., Mari, S. K., Boja, P., Padiyath, M. A. ve Nalilu, S. K., Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1,2,3-triazoles, Eur. J. Med. Chem., 40 (2005) 1173–1178.
124. Rahul, P. J., Hemant, N. R., Amar, A. P. ve Vivek, D. B., Synthesis and biological evaluation of a series of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole derivatives as possible antimicrobial agents, Journal of Saudi Chemical Society, 21 (2017) 152–159.
125. Wang, X., Dai, Z.C., Chen, Y.F., Cao, L.L., Yan, W., Li, S.K., Wang, J.X., Zhang, Z.G. and Ye, Y.H., Synthesis of 1,2,3-triazole hydrazide derivatives exhibiting anti-phytopathogenic activity, Eur. J. Med. Chem., 126 (2017) 171-182.

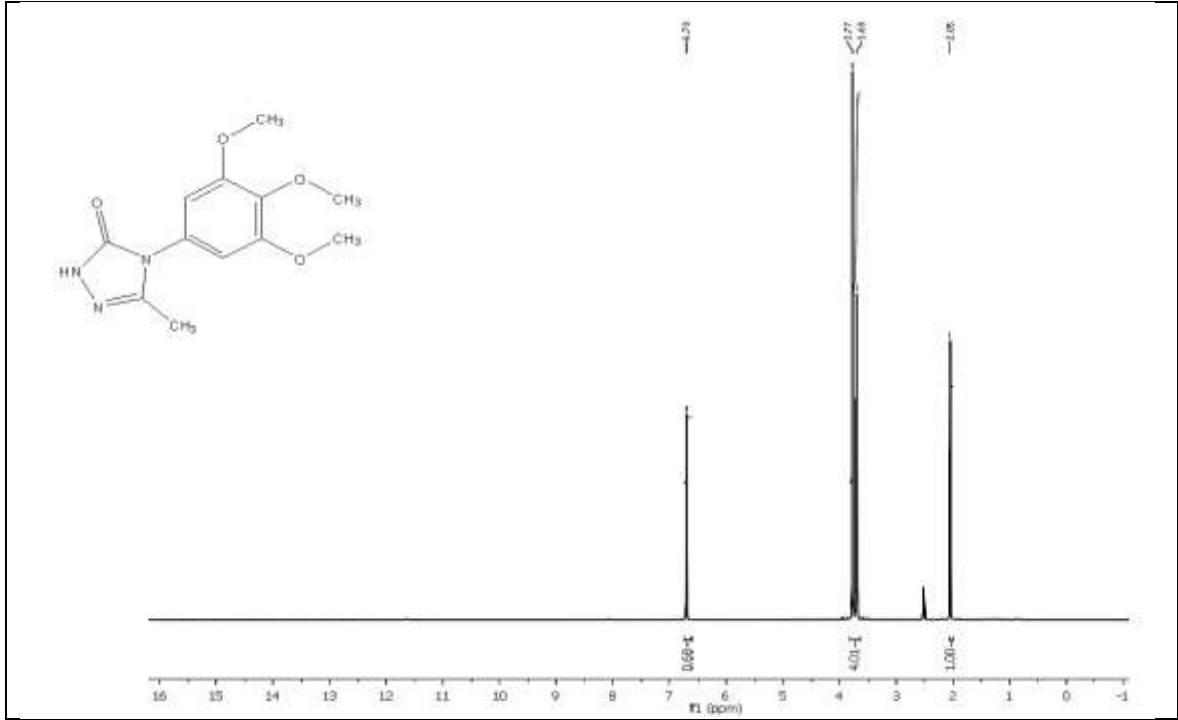
7. EKLER



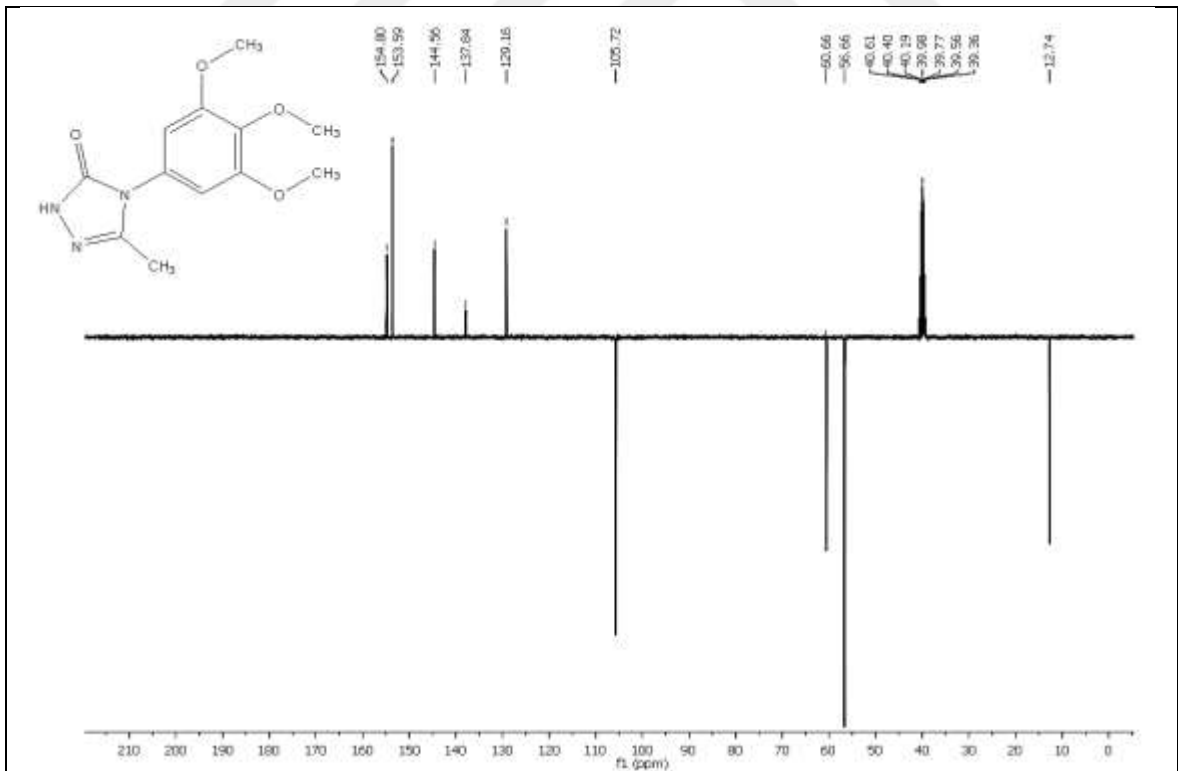
Ek Şekil 1. 5 Nolu Bileşiğe ait FT-IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



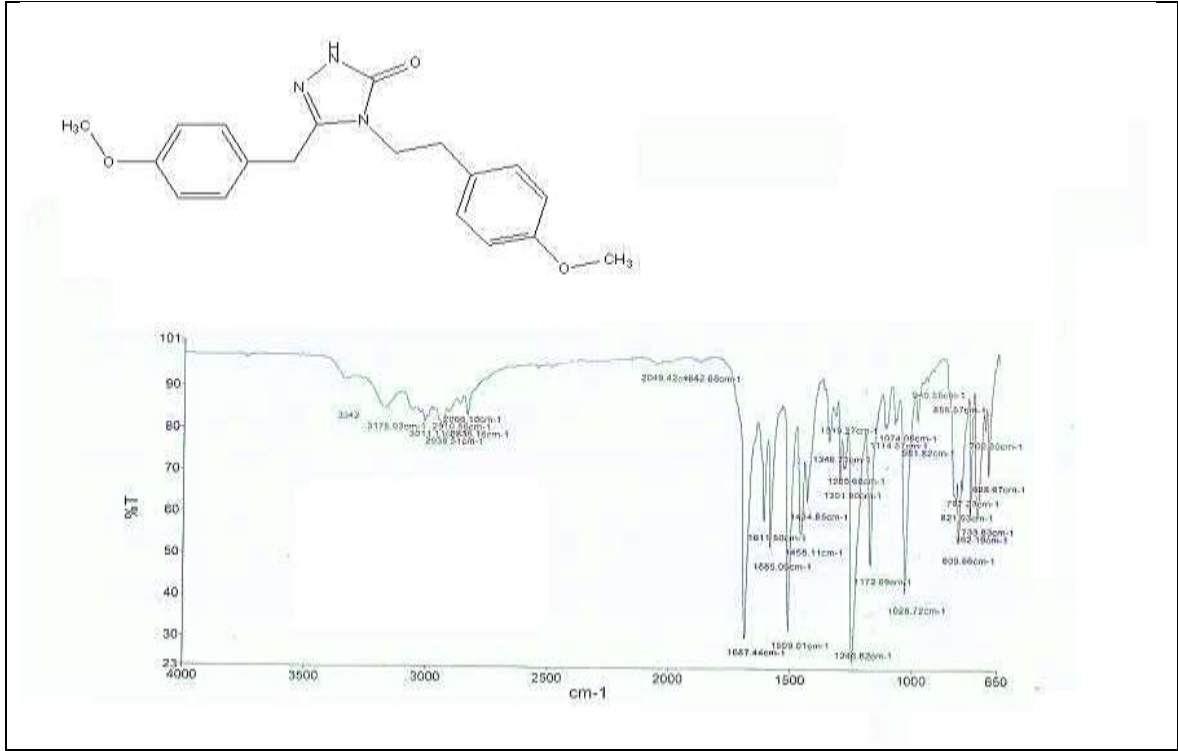
Ek Şekil 2. 5 Nolu Bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



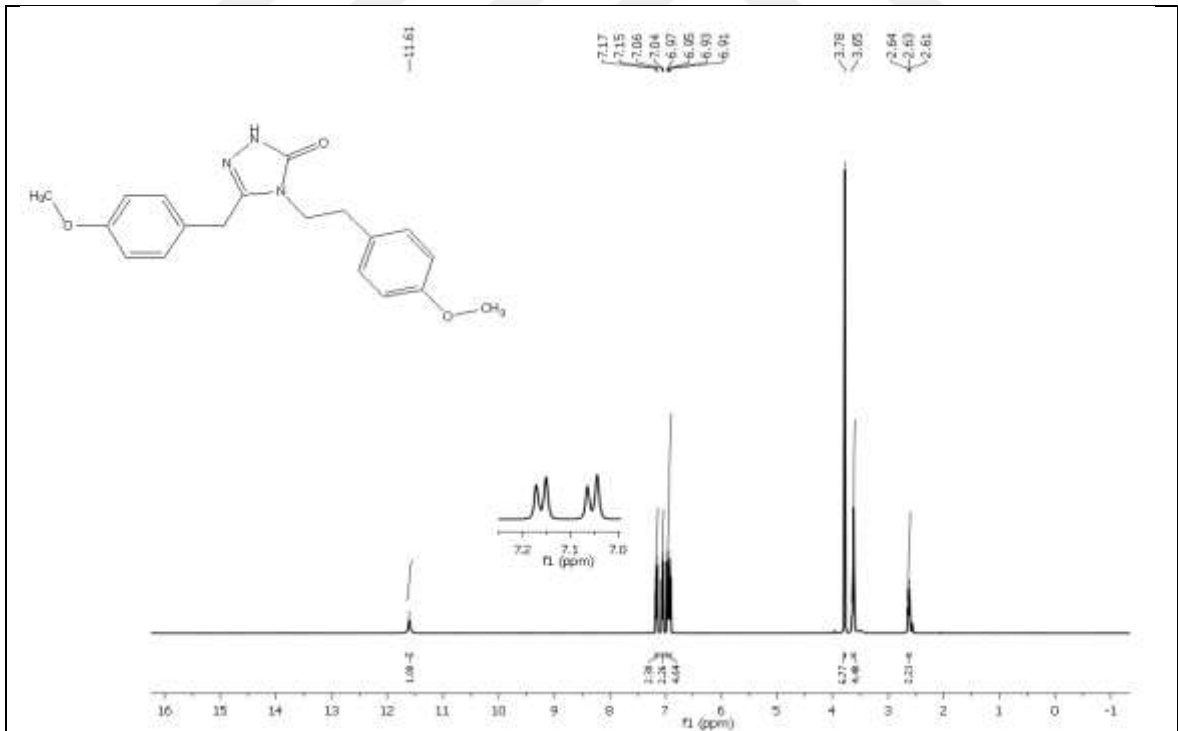
Ek Şekil 7. 6 Nolu Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR-D}_2\text{O}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



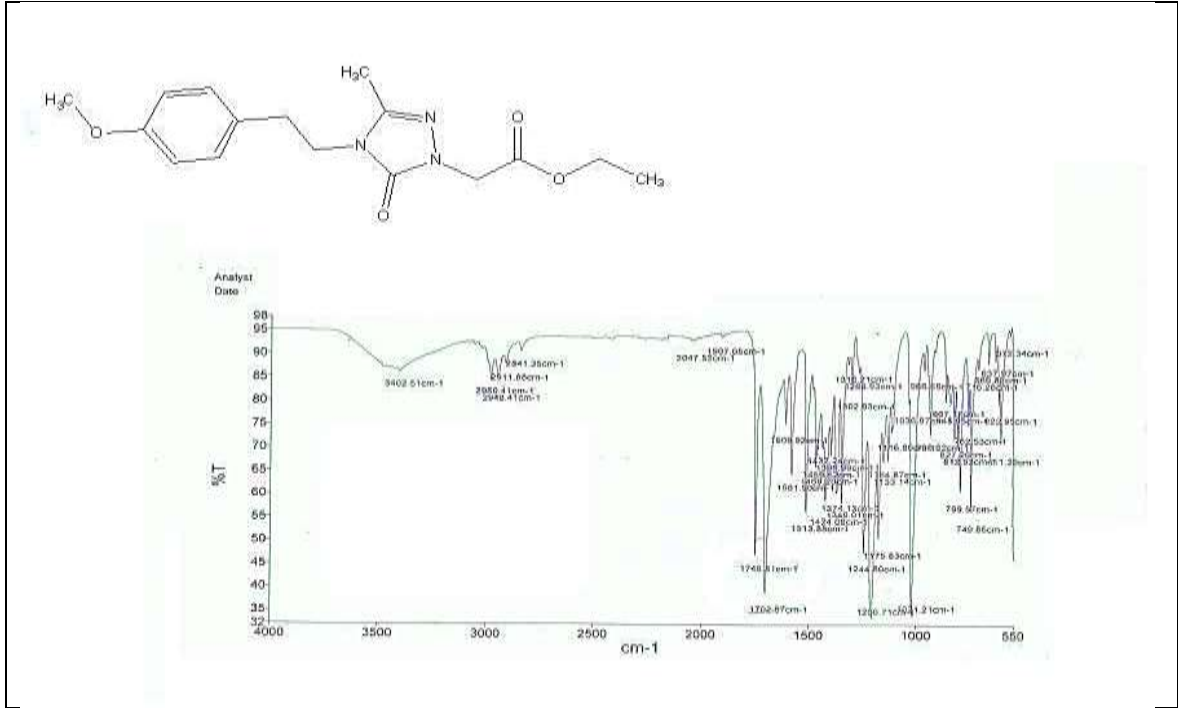
Ek Şekil 8. 6 Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



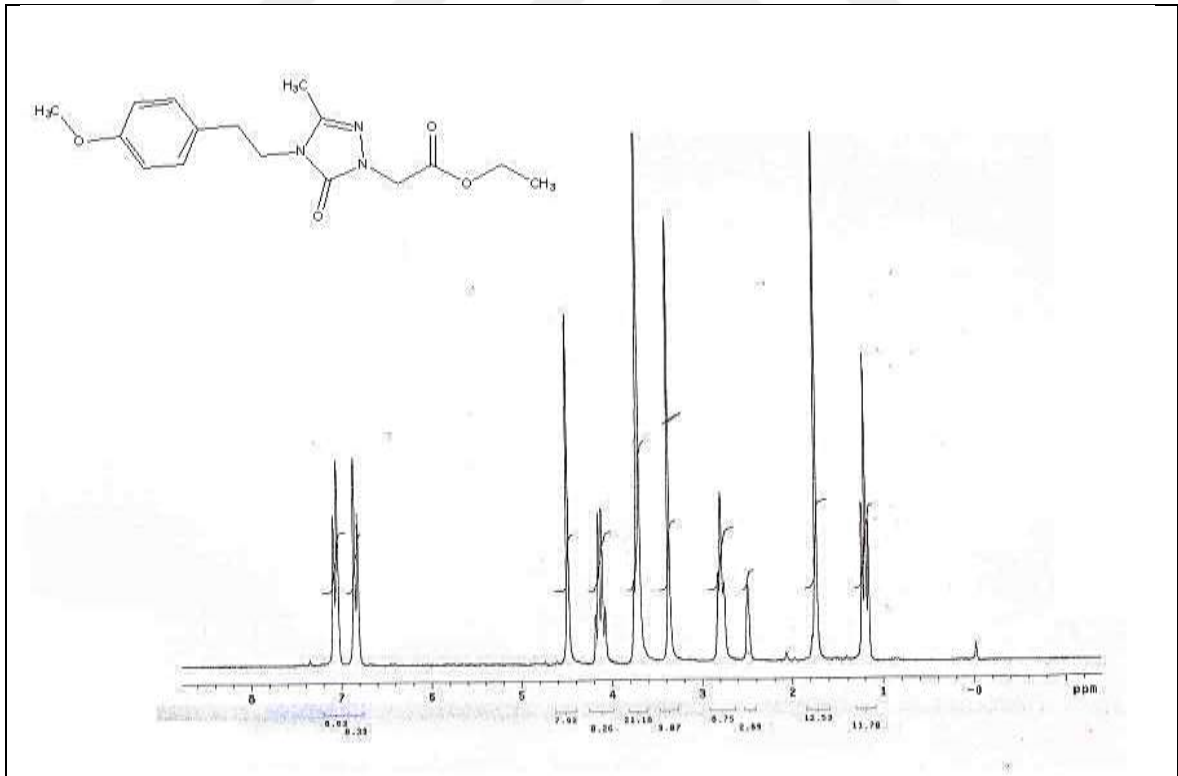
Ek Şekil 13. 12 Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



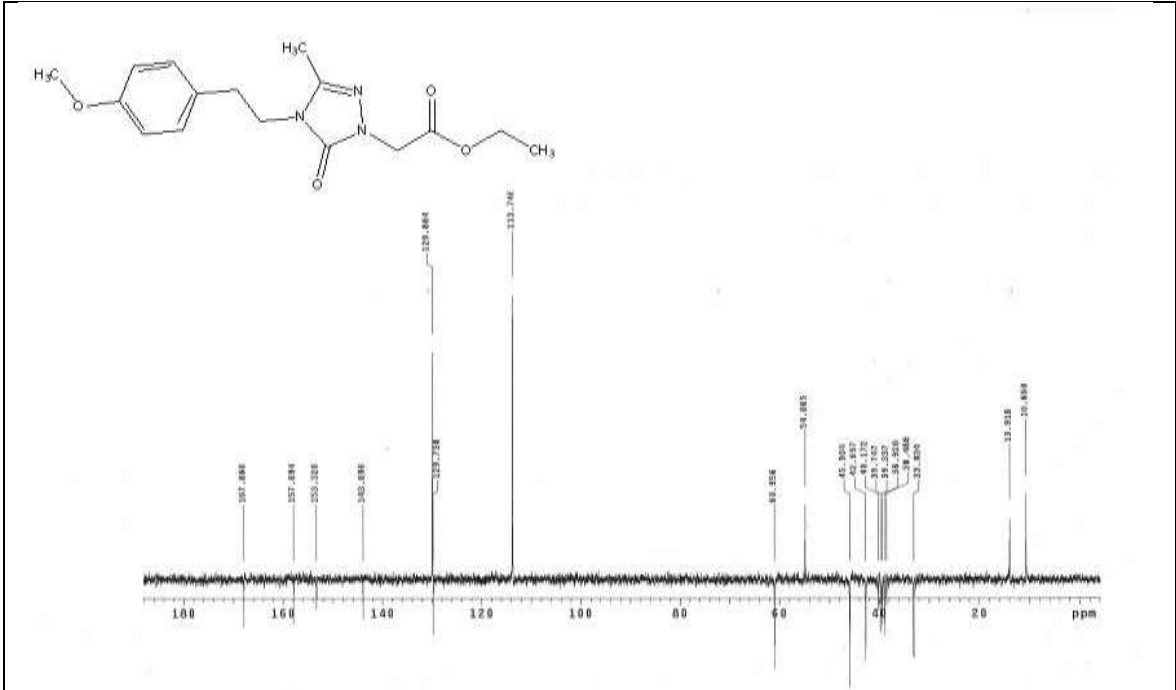
Ek Şekil 14. 12 Nolu Bileşiğe ait ^1H -NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



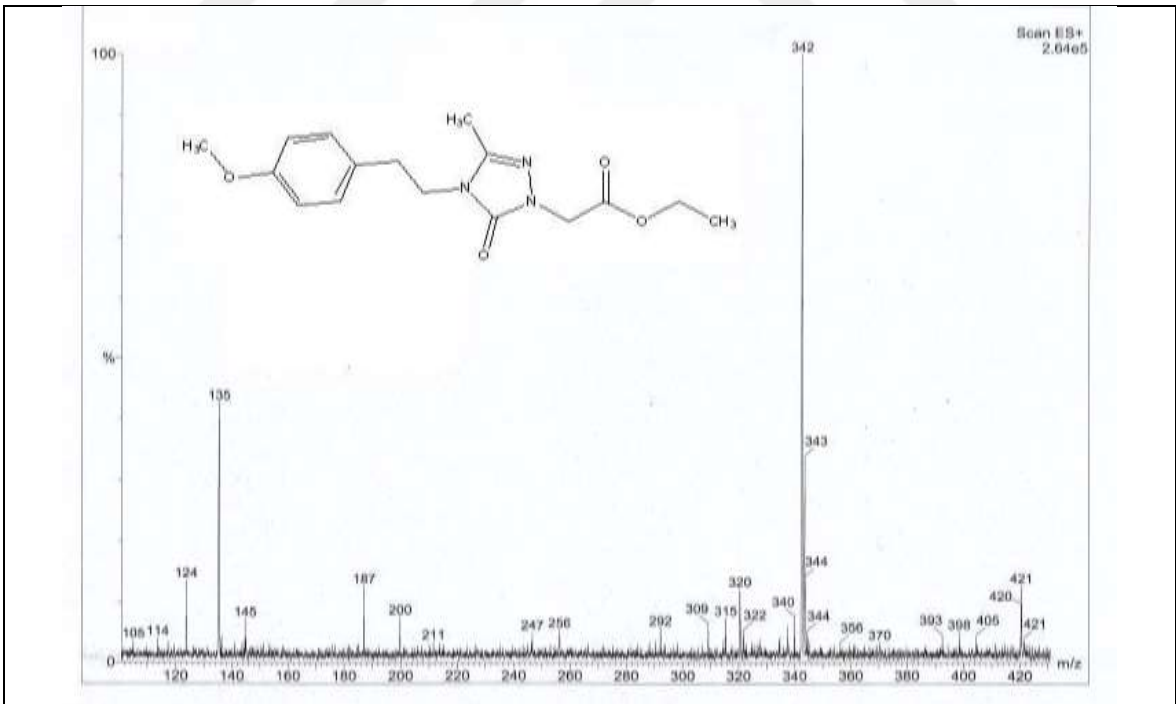
Ek Şekil 17. 13 Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (v_{max}, cm⁻¹)



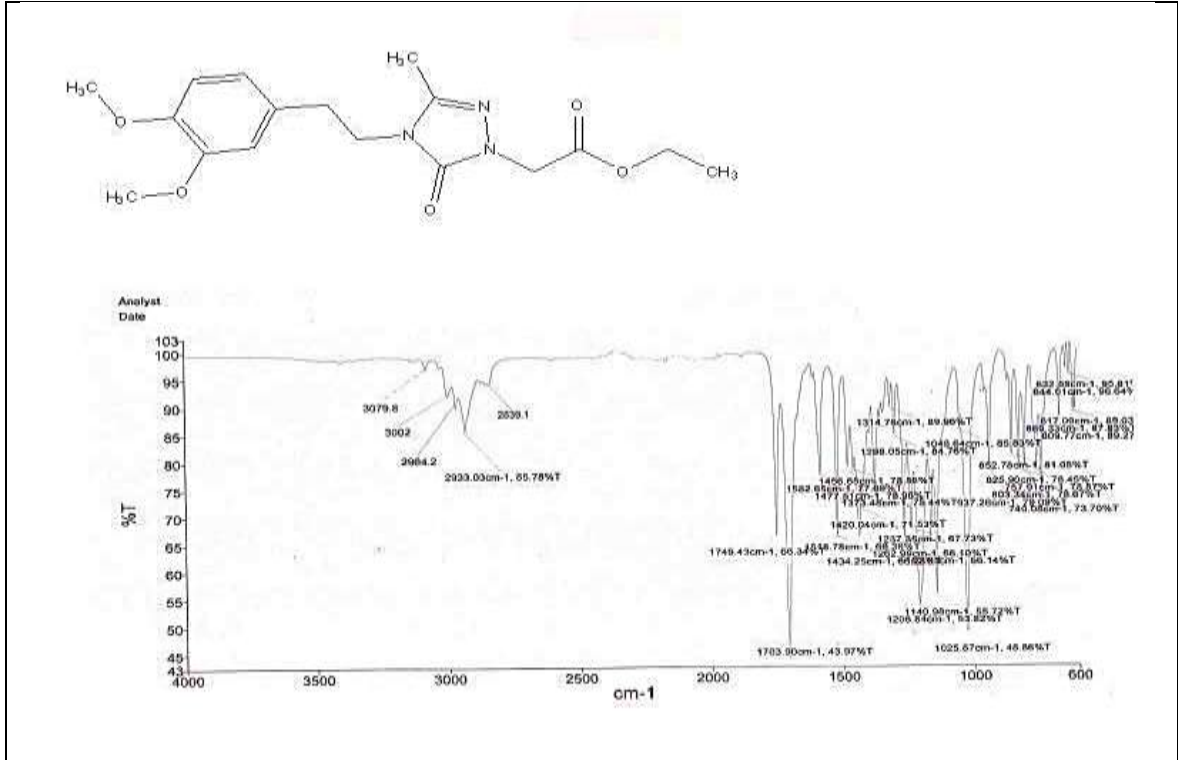
Ek Şekil 18. 13 Nolu Bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



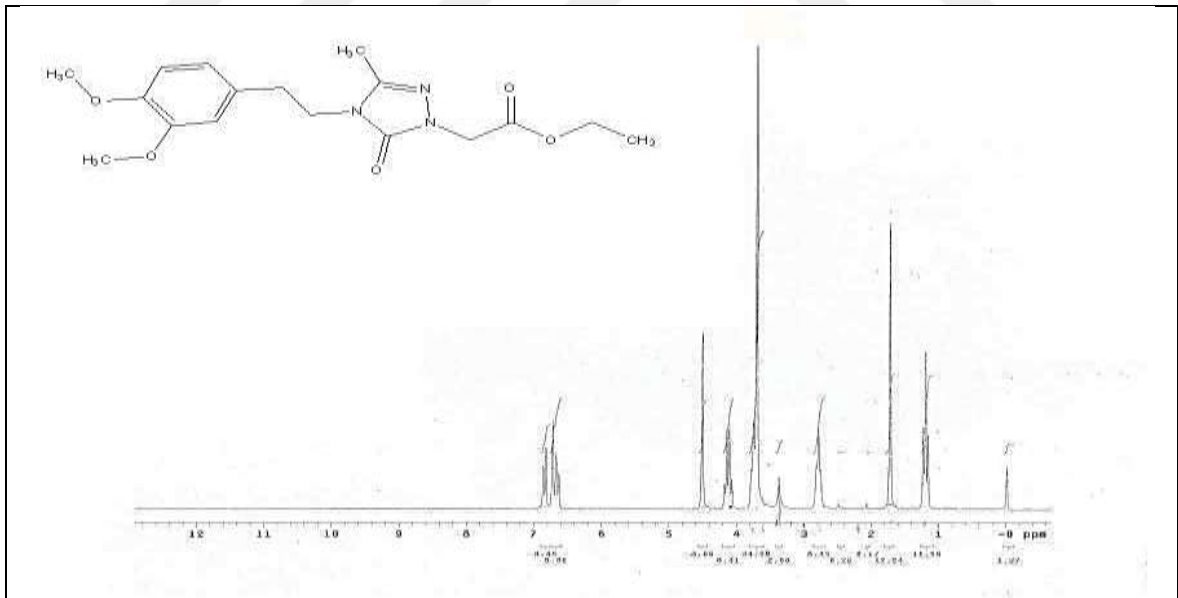
Ek Şekil 19. 13 Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



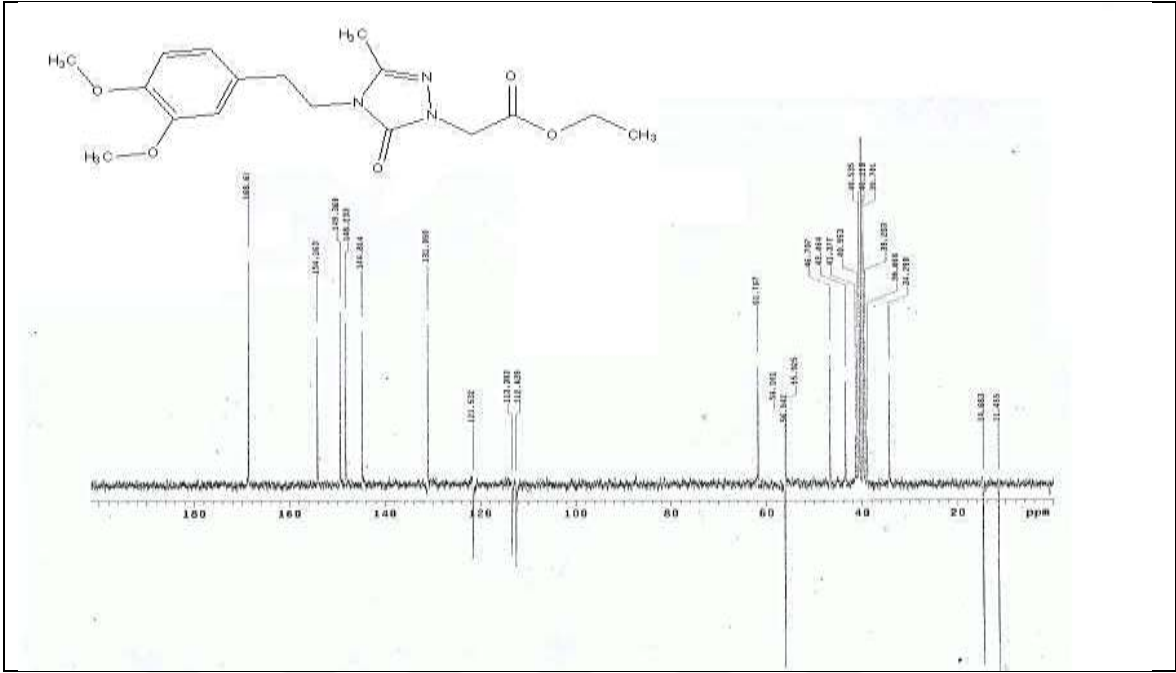
Ek Şekil 20. 13 Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



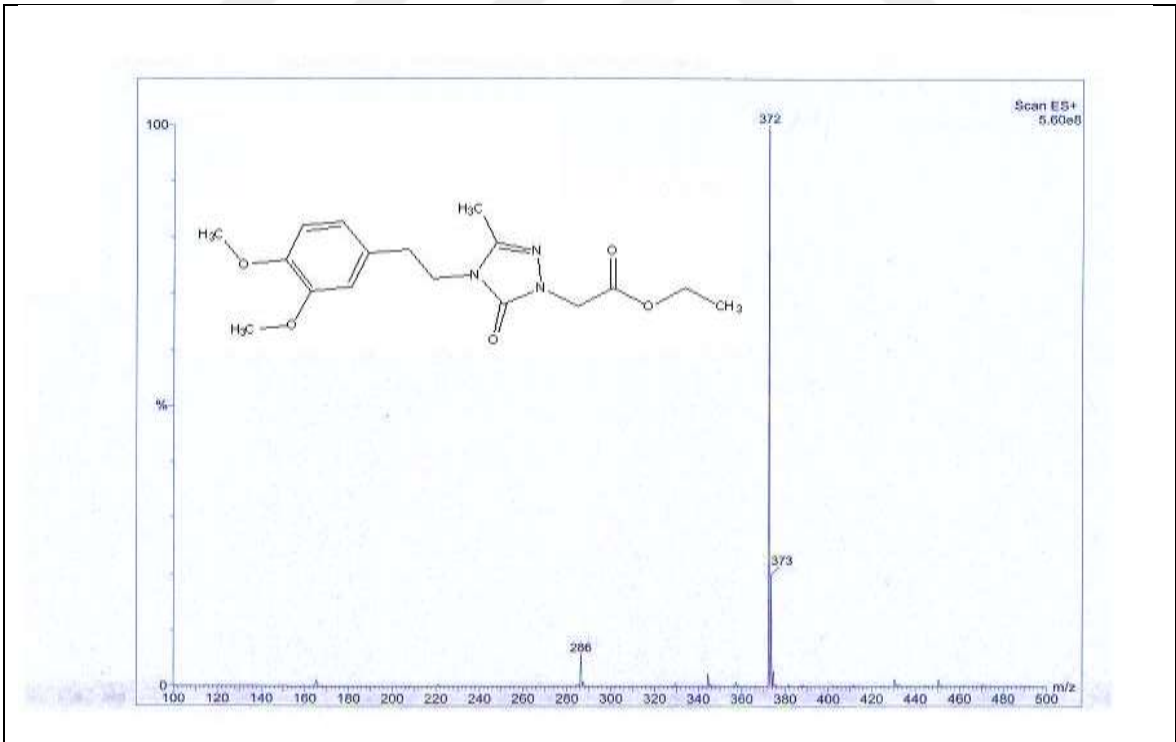
Ek Şekil 21. 14 Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



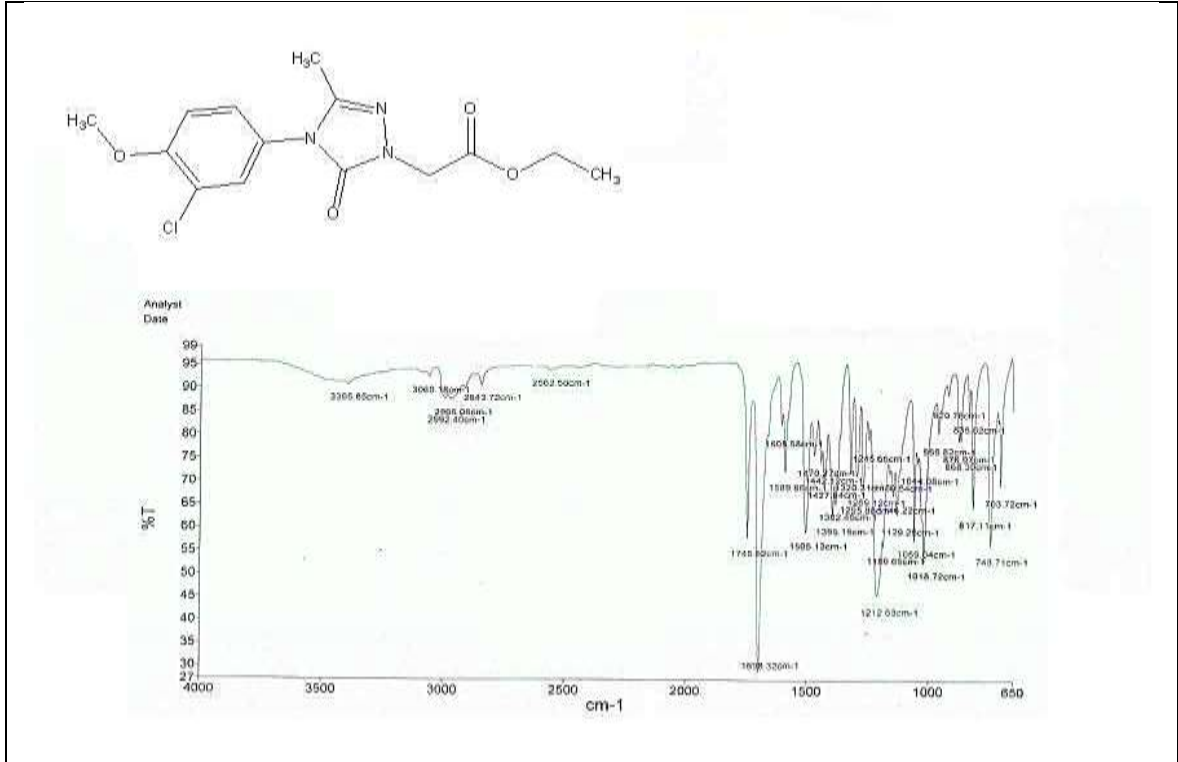
Ek Şekil 22. 14 Nolu Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



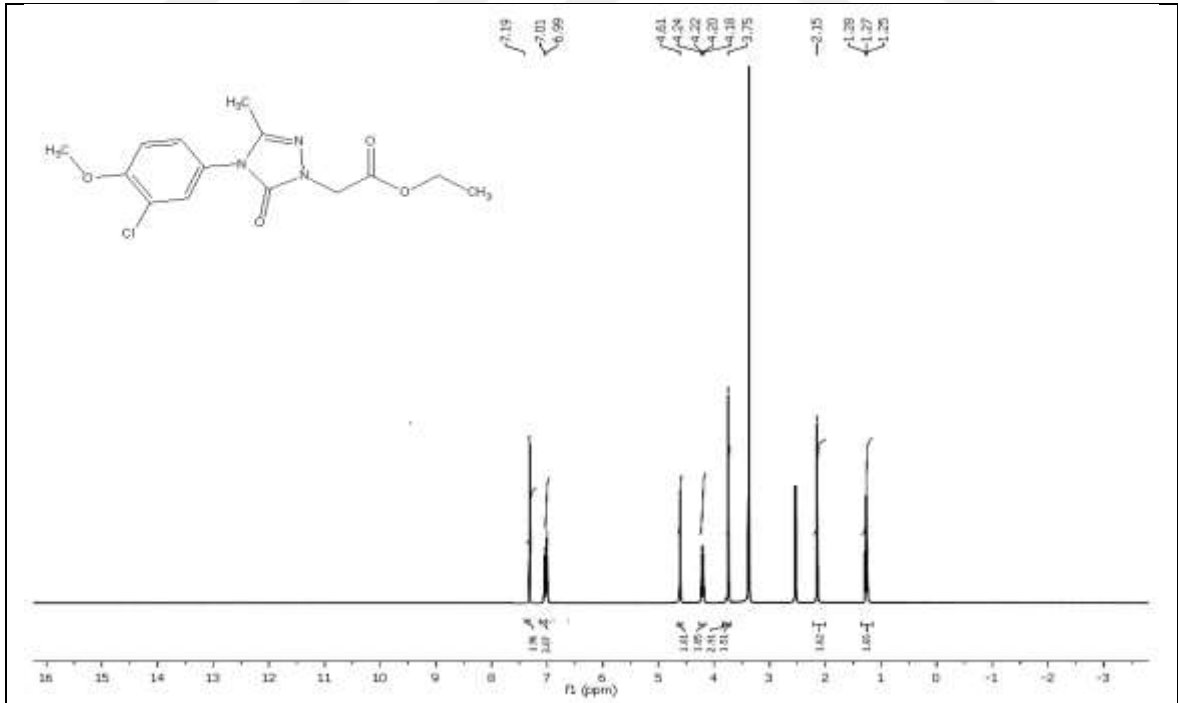
Ek Şekil 23. 14 Nolu Bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



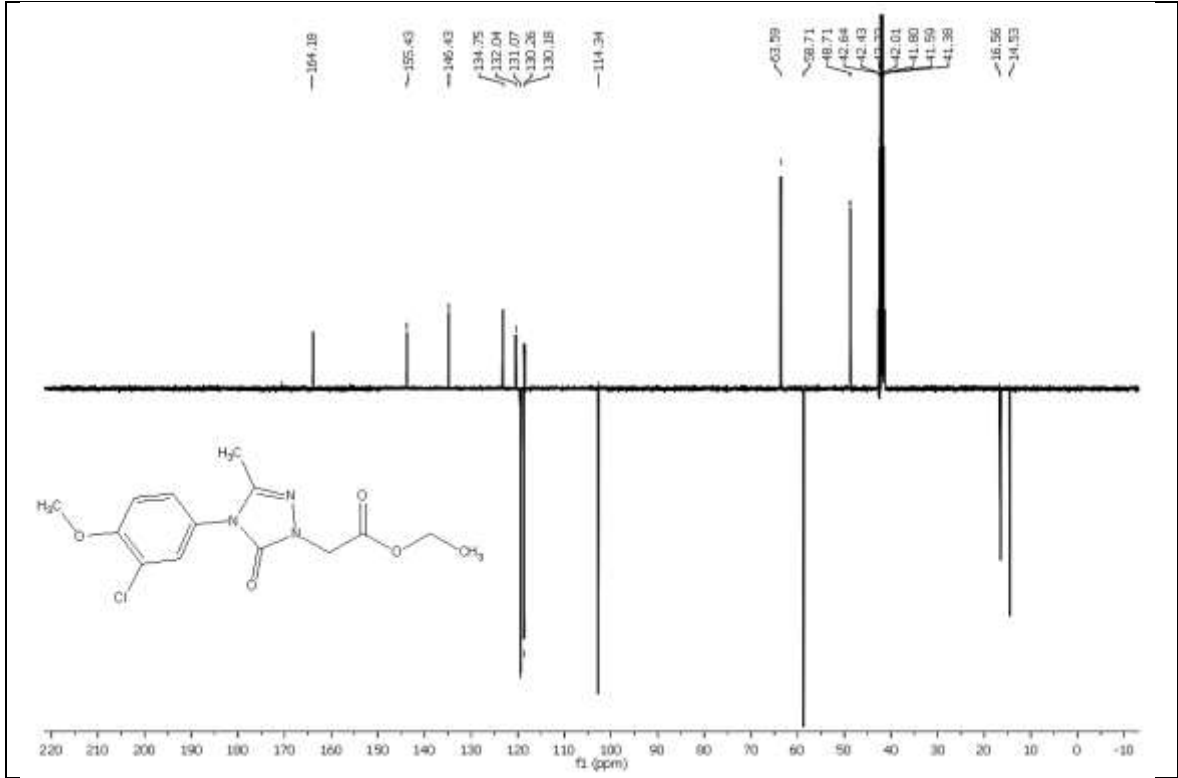
Ek Şekil 24. 14 Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



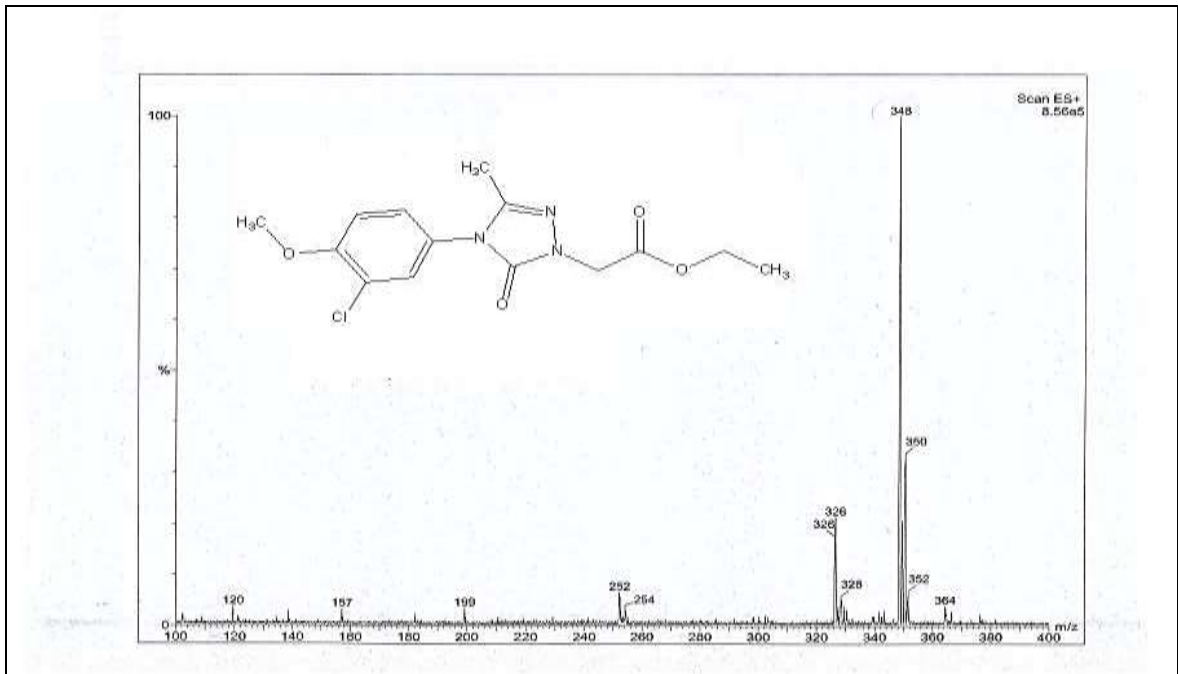
Ek Şekil 25. 15 Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (v_{max}, cm⁻¹)



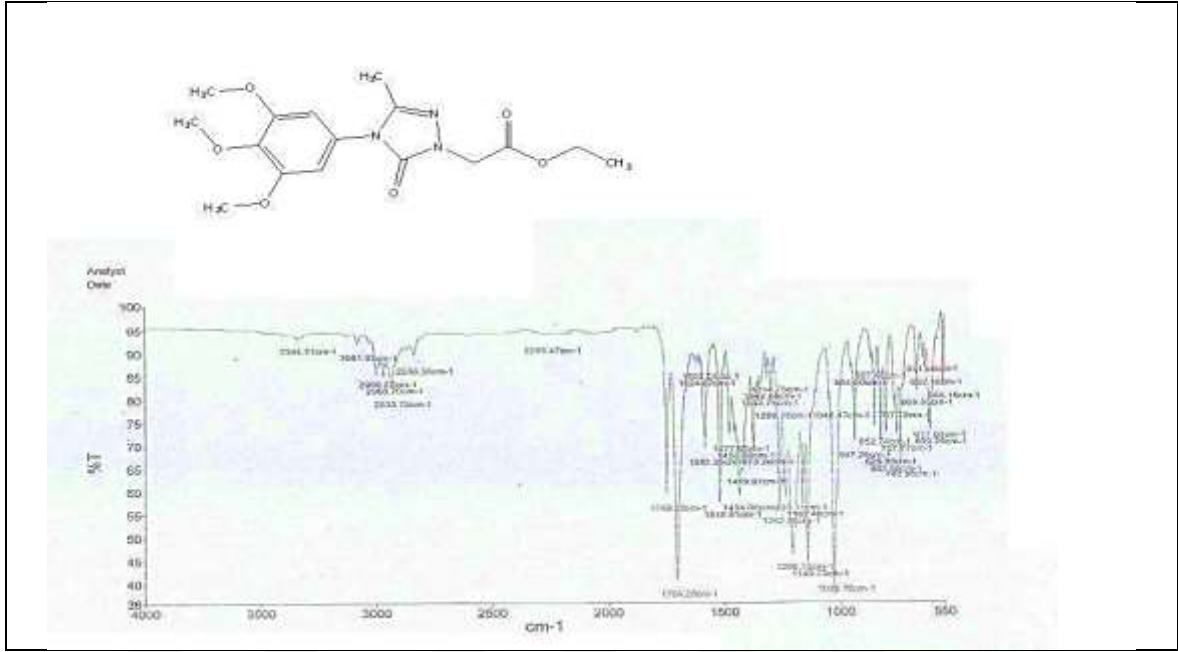
Ek Şekil 26. 15 Nolu Bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



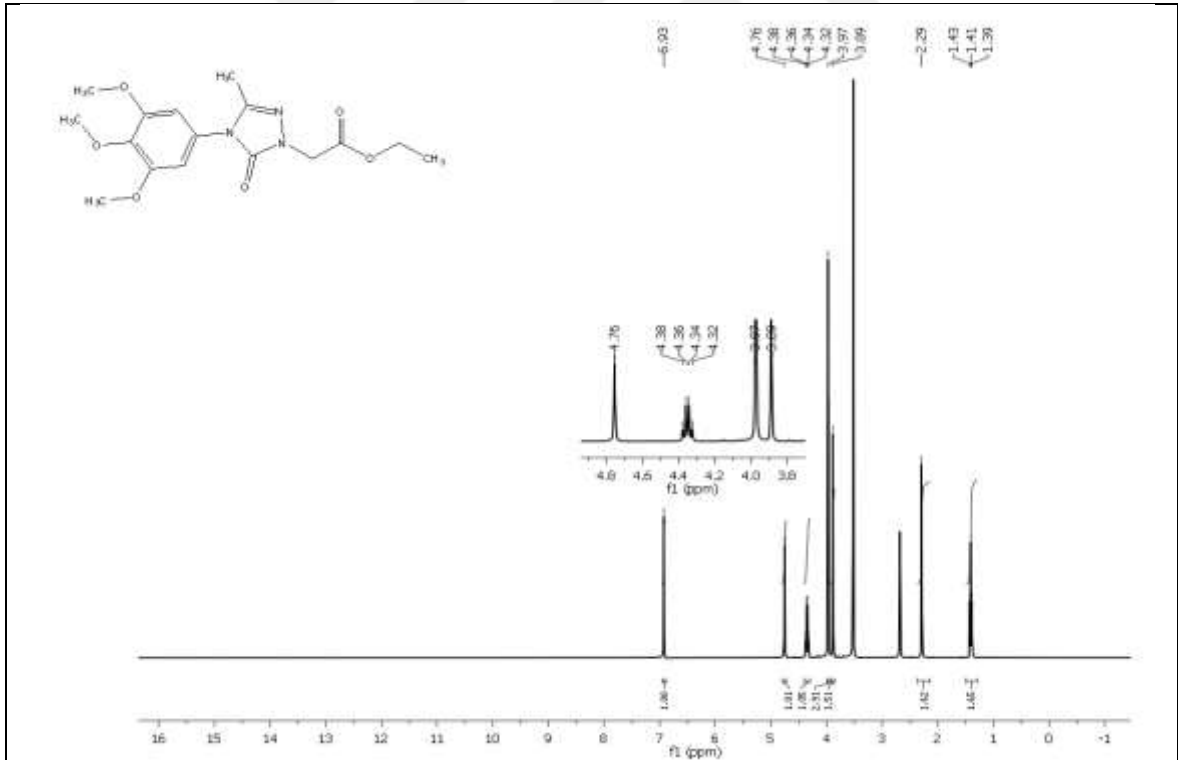
Ek Şekil 27. 15 Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



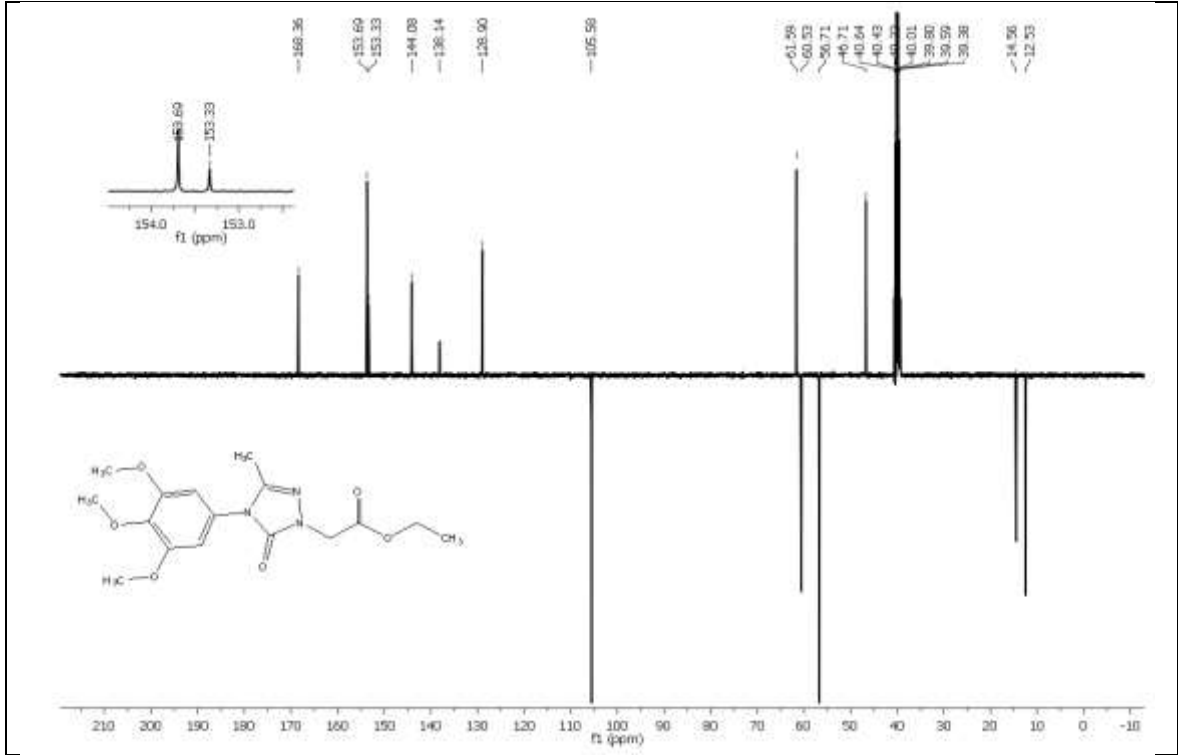
Ek Şekil 28. 15 Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



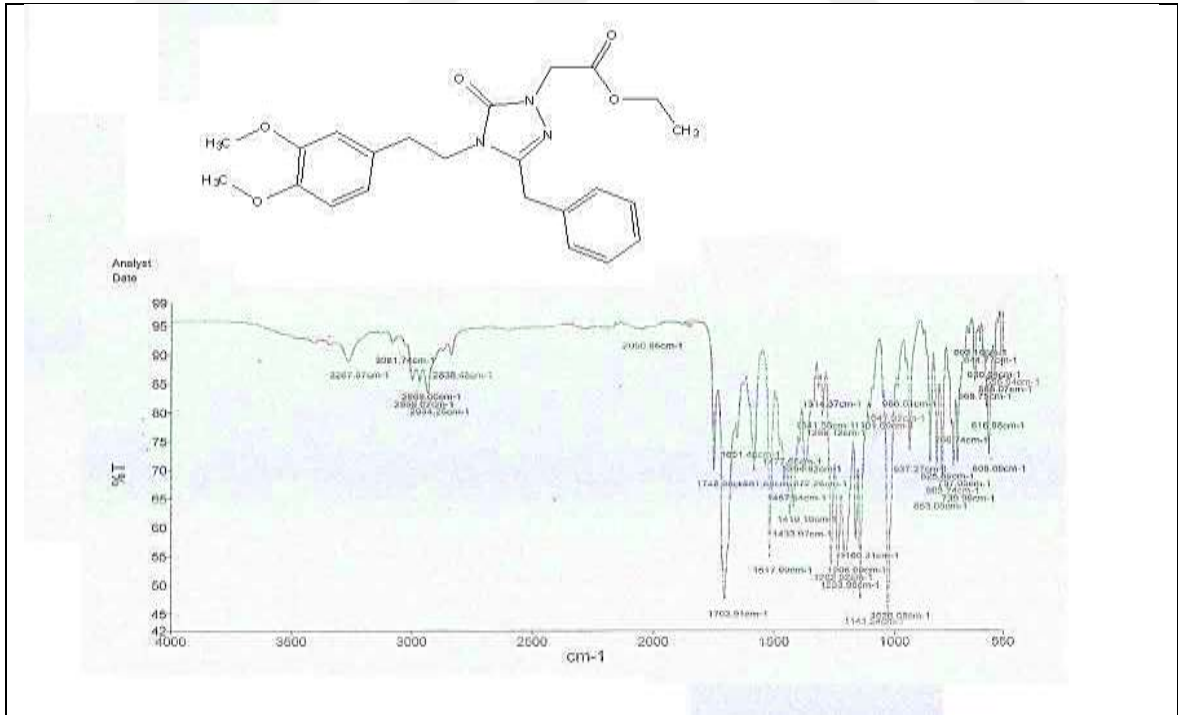
Ek Şekil 29. 16 Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



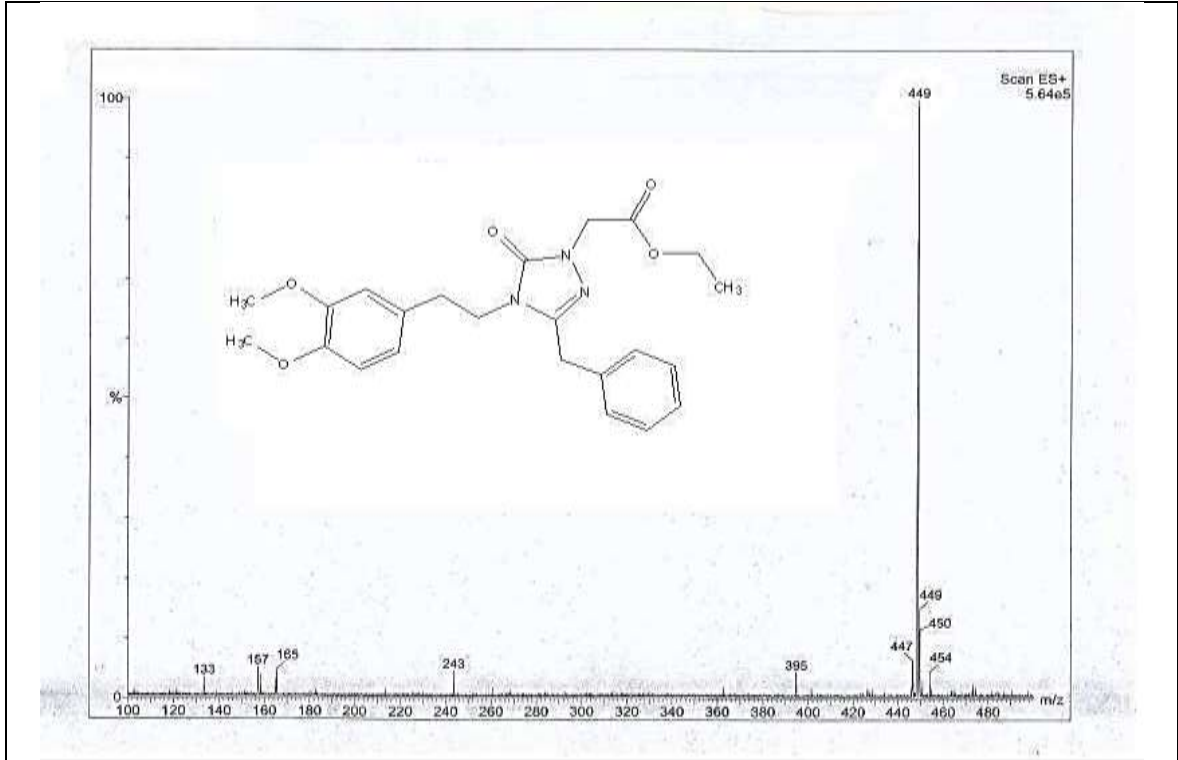
Ek Şekil 30. 16 Nolu Bileşiğe ait ^1H -NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



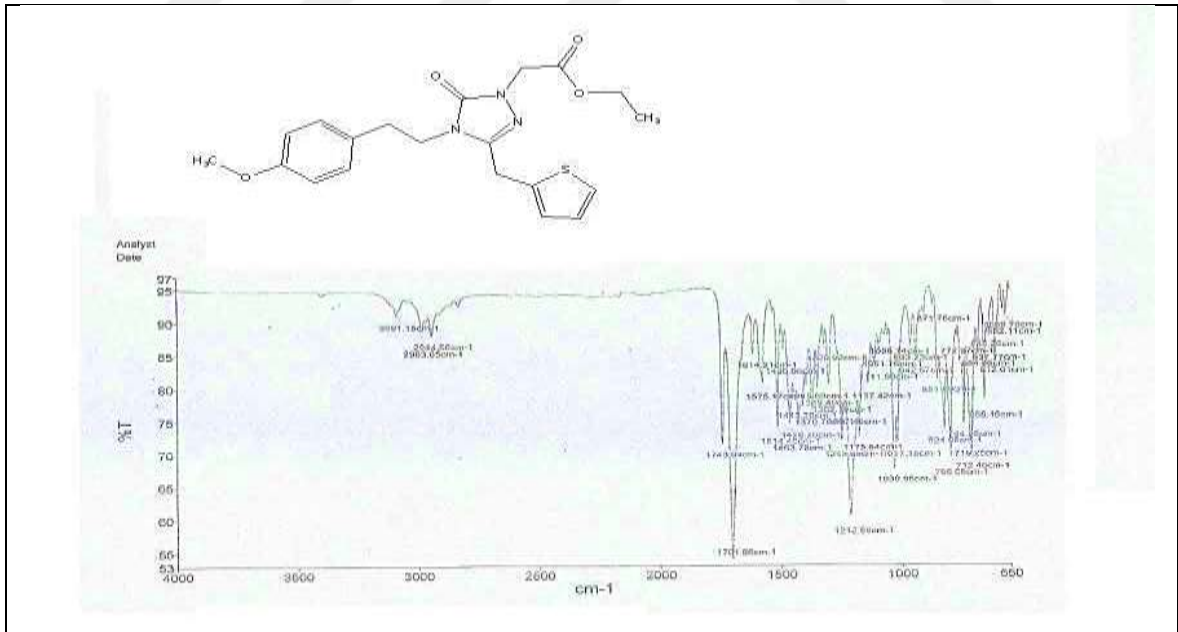
Ek Şekil 31. 16 Nolu Bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



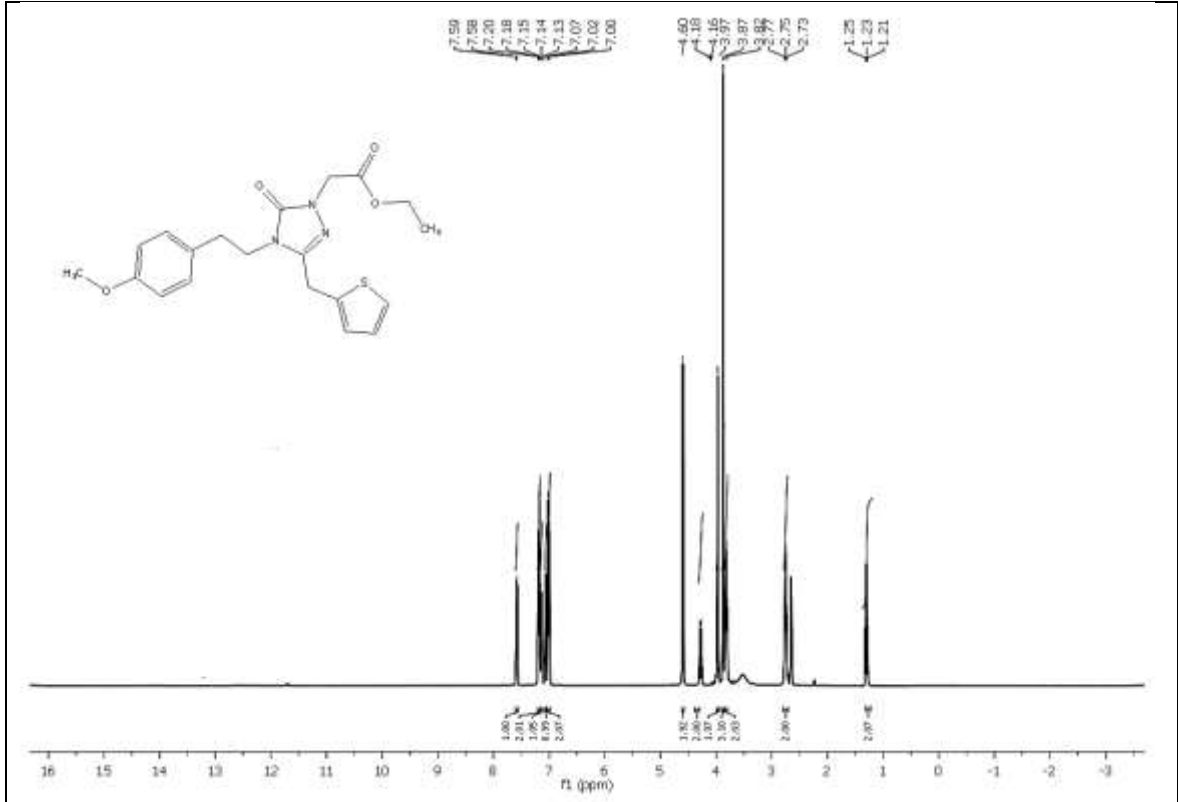
Ek Şekil 32. 17 Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



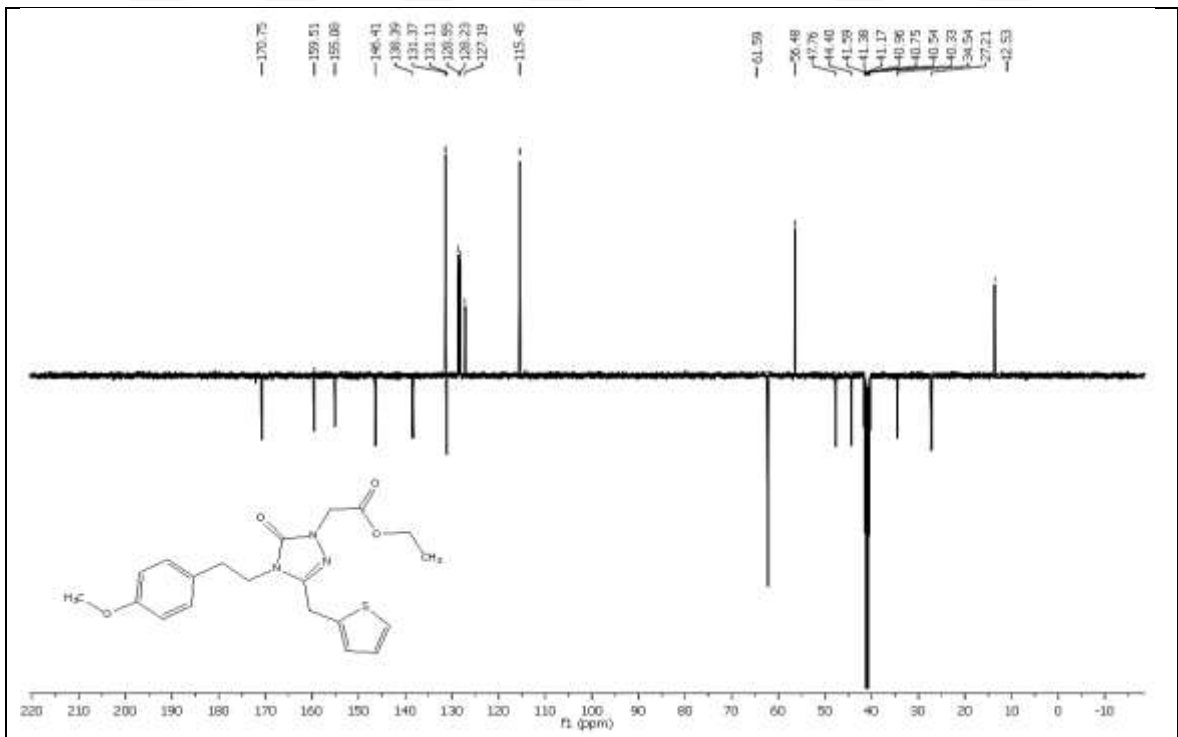
Ek Şekil 35. 17 Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



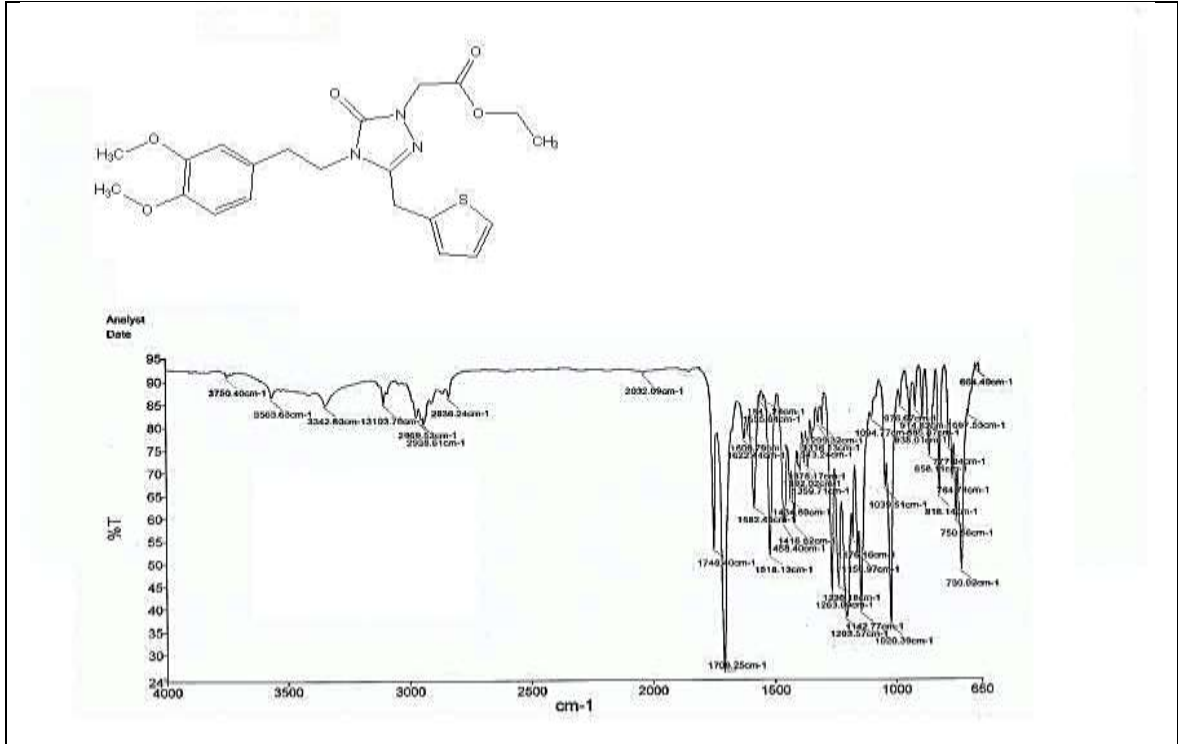
Ek Şekil 36. 18 Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



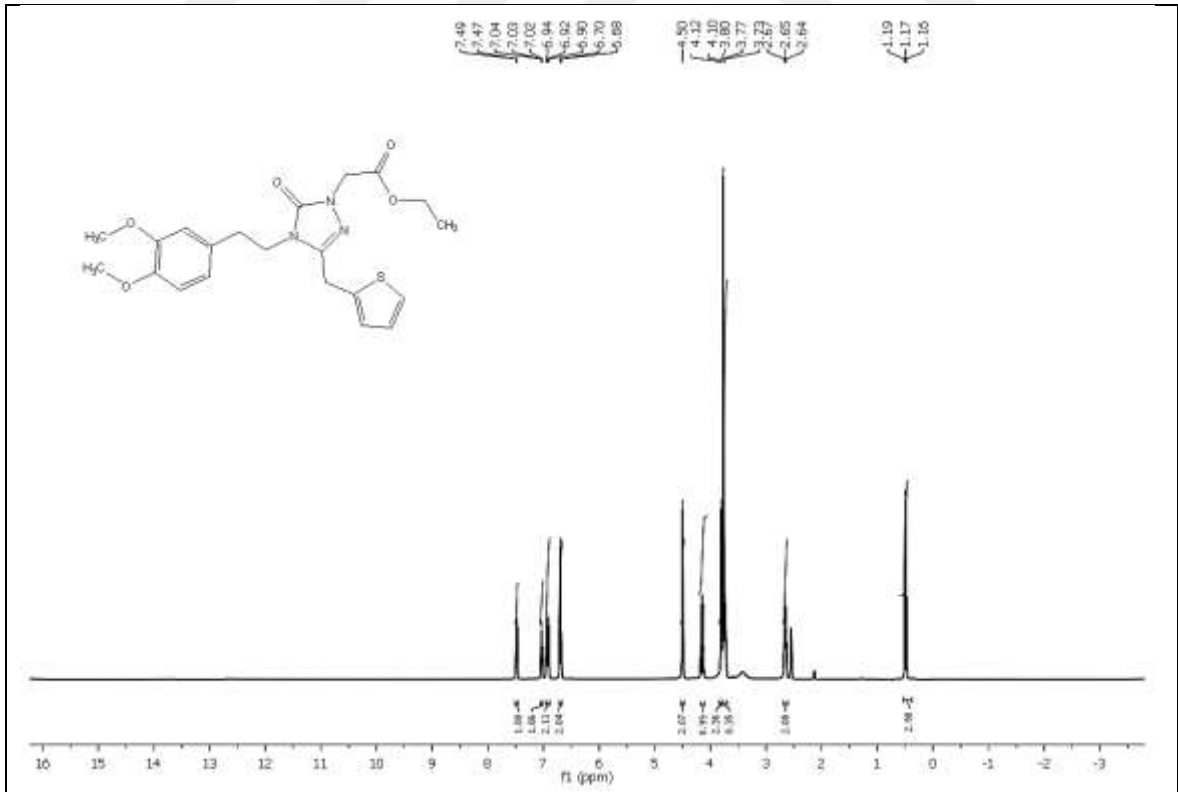
Ek Şekil 37. 18 Nolu Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



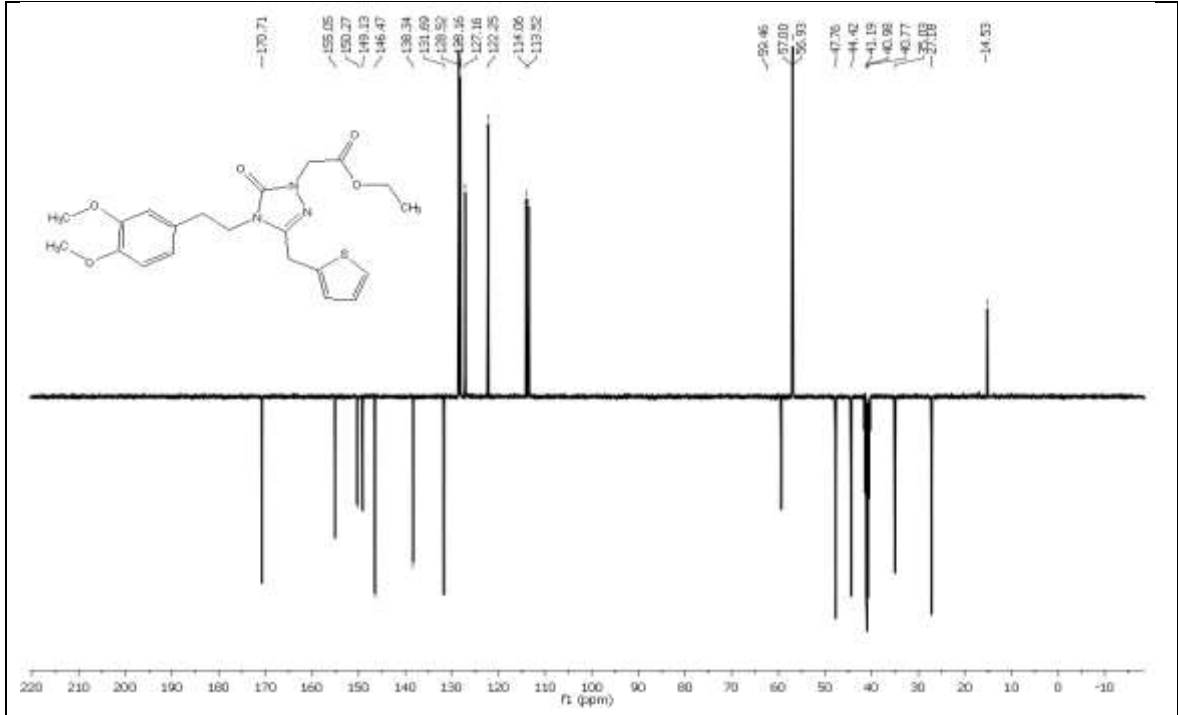
Ek Şekil 38. 18 Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



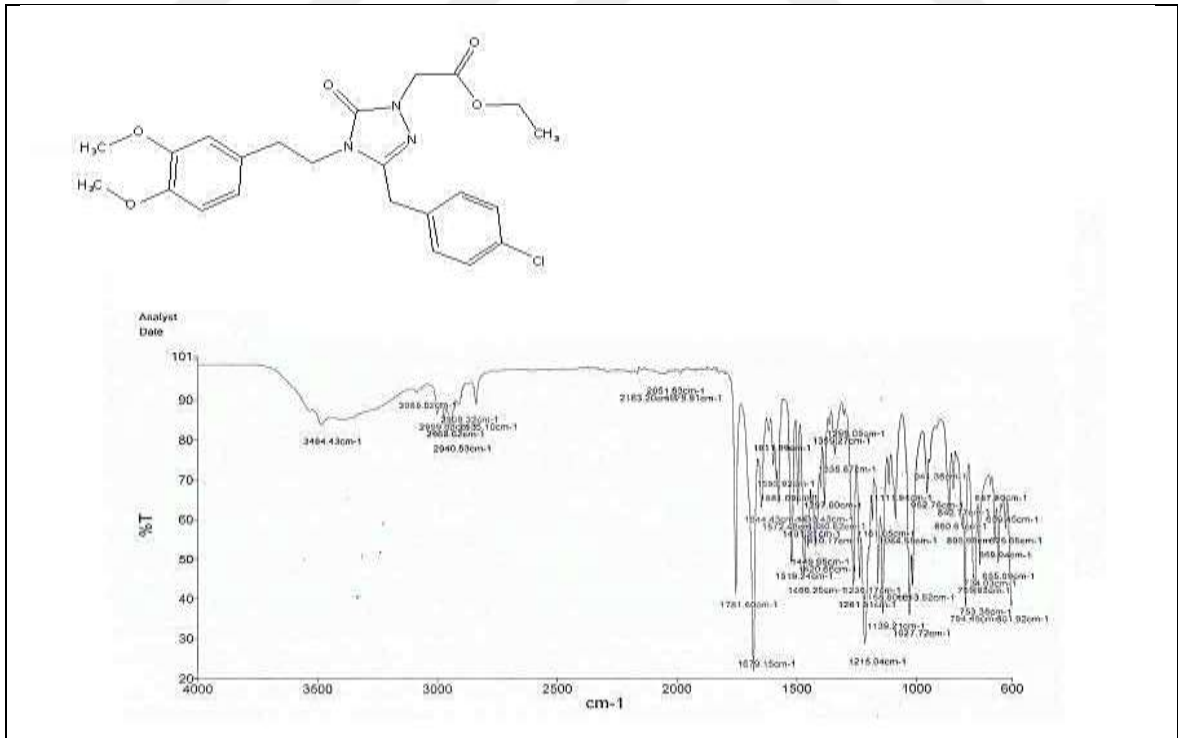
Ek Şekil 39. 19 Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (v_{max}, cm⁻¹)



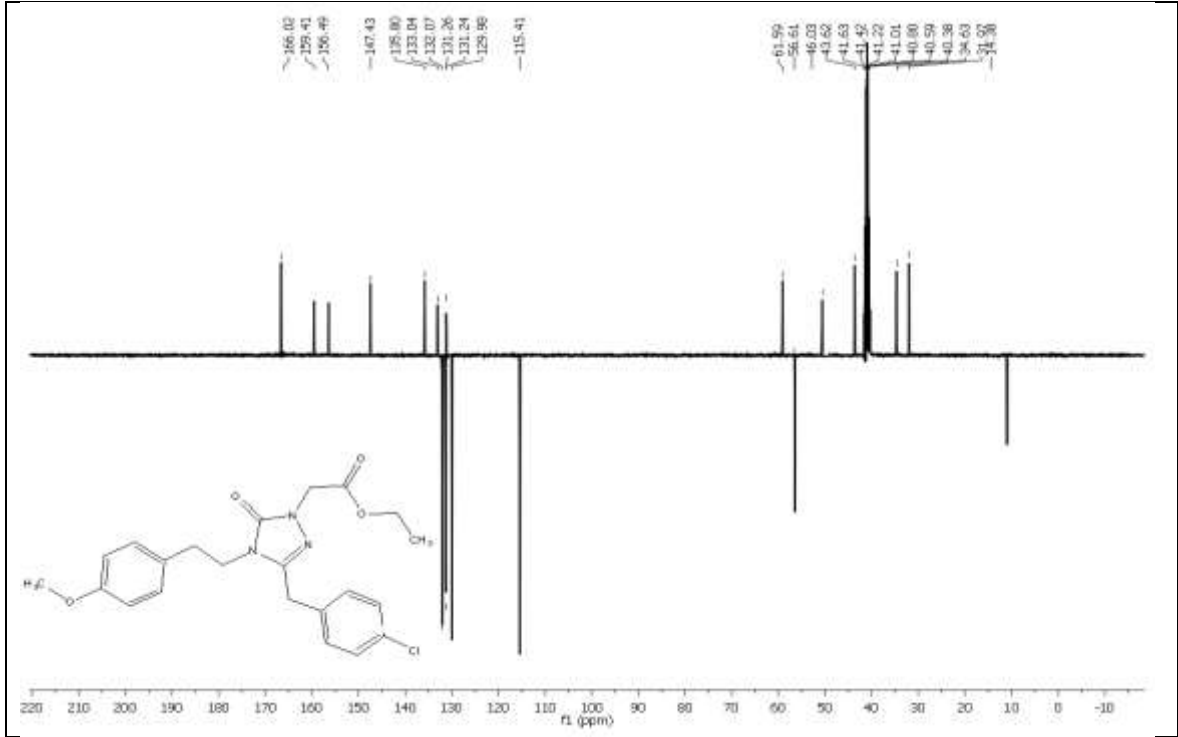
Ek Şekil 40. 19 Nolu Bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



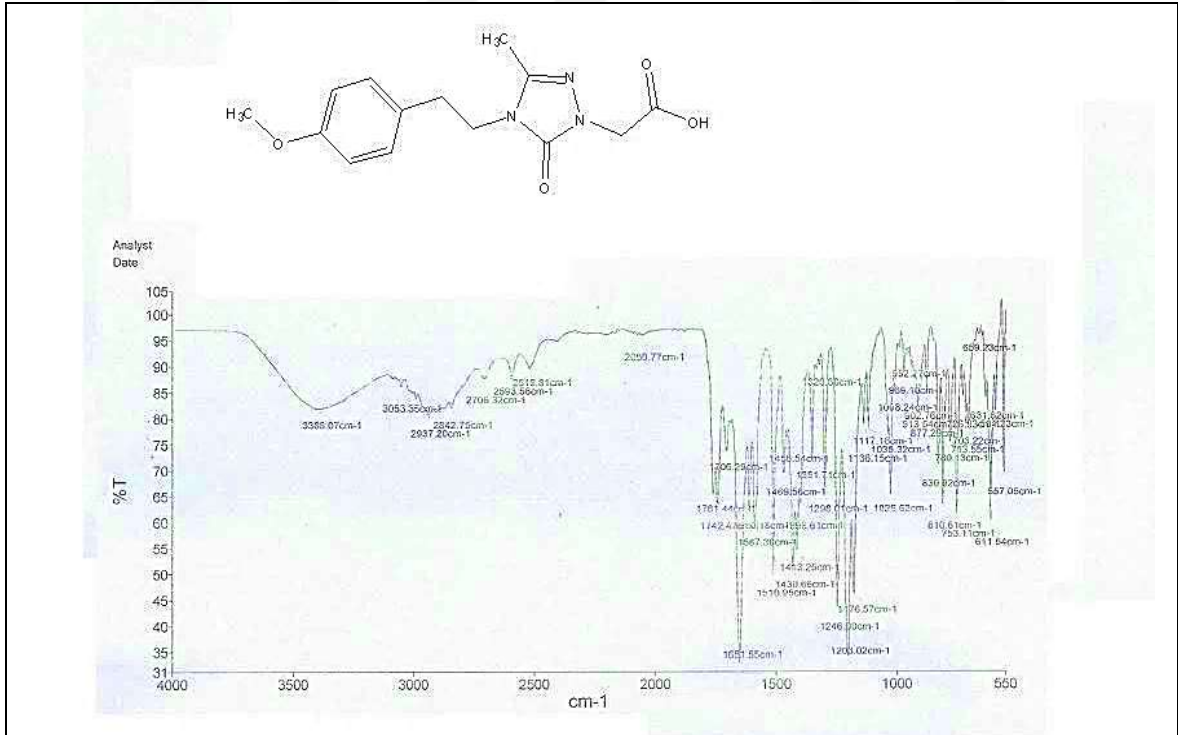
Ek Şekil 41. 19 Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



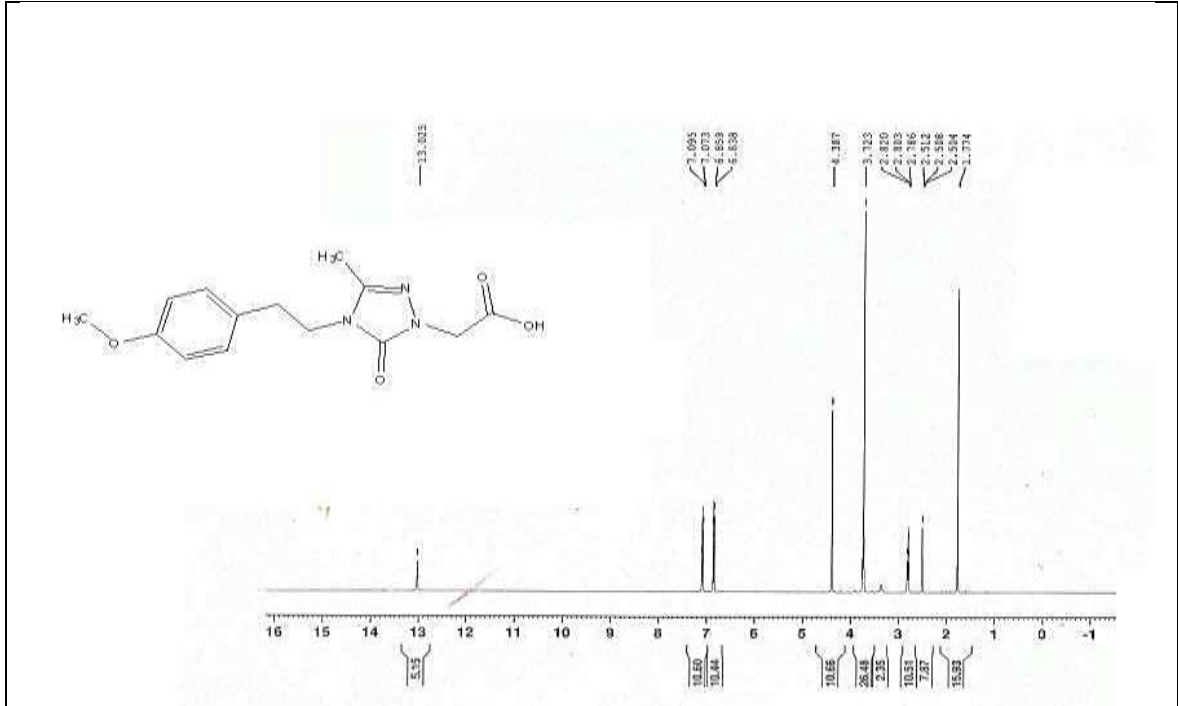
Ek Şekil 42. 20 Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



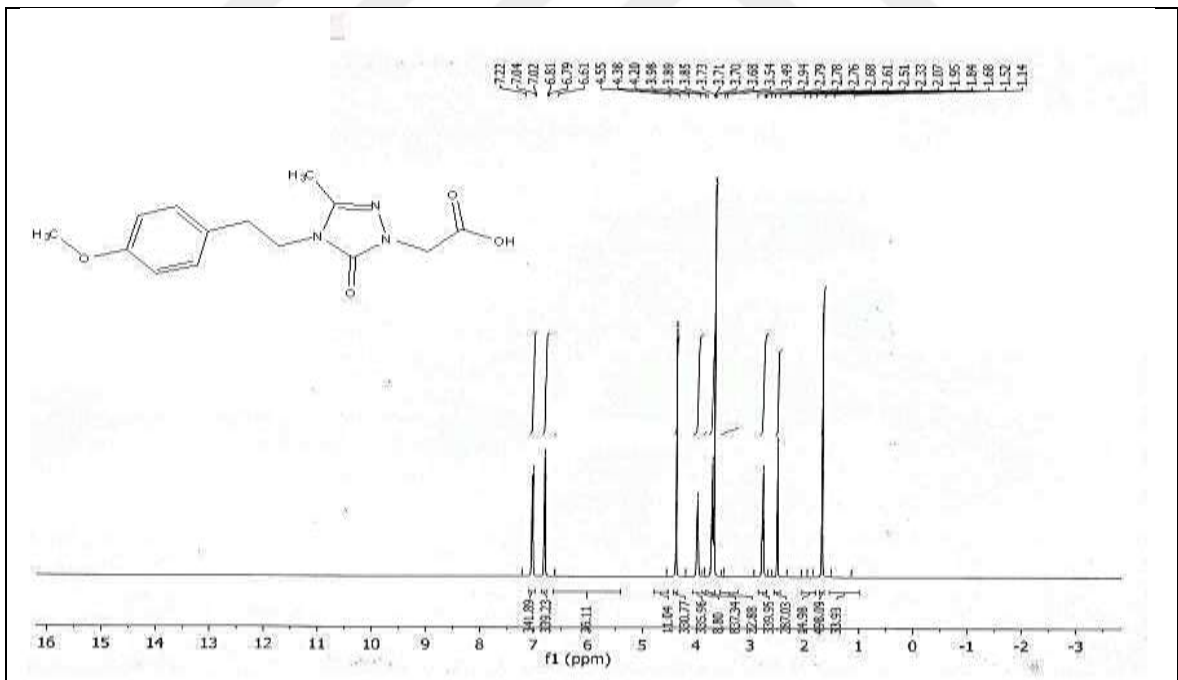
Ek Şekil 47. 21 Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



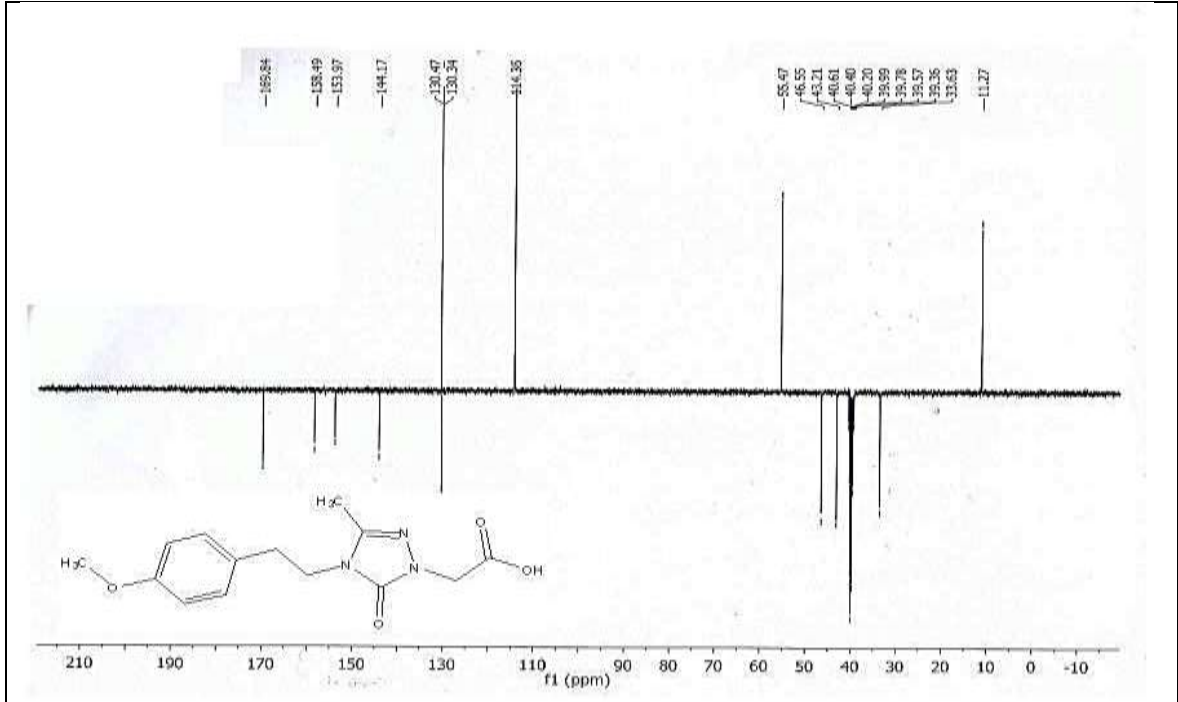
Ek Şekil 48. 22 Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



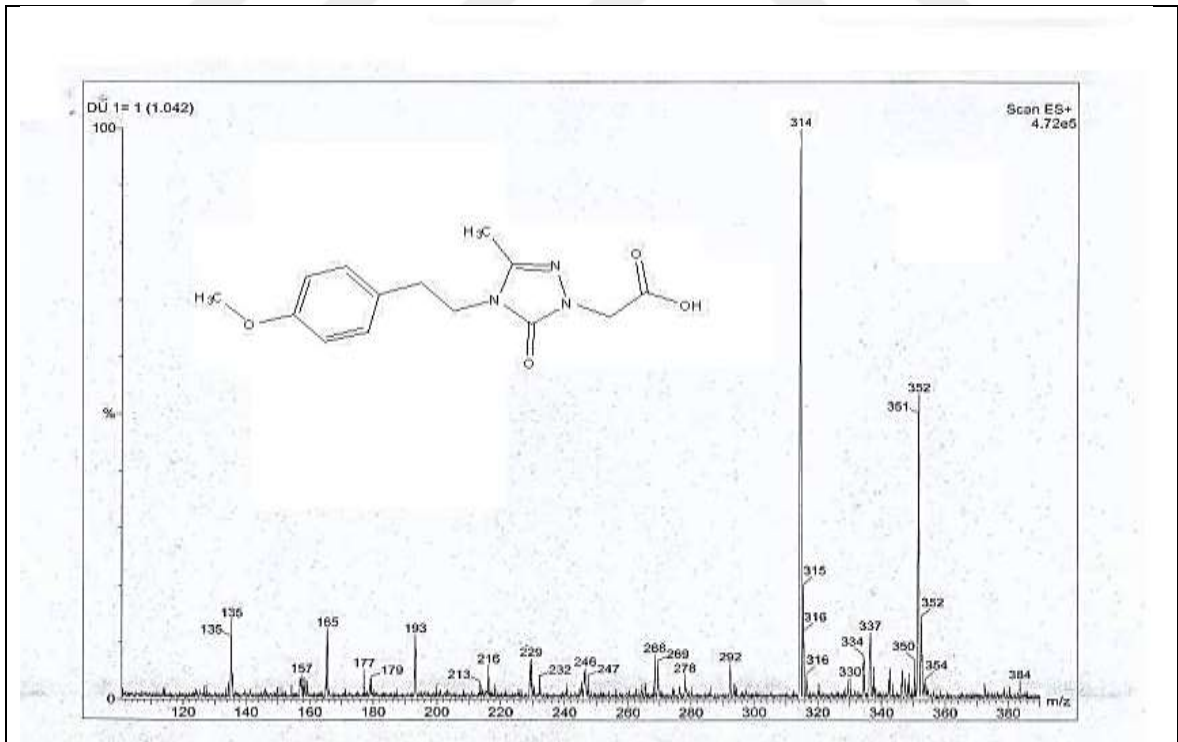
Ek Şekil 49. 22 Nolu Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



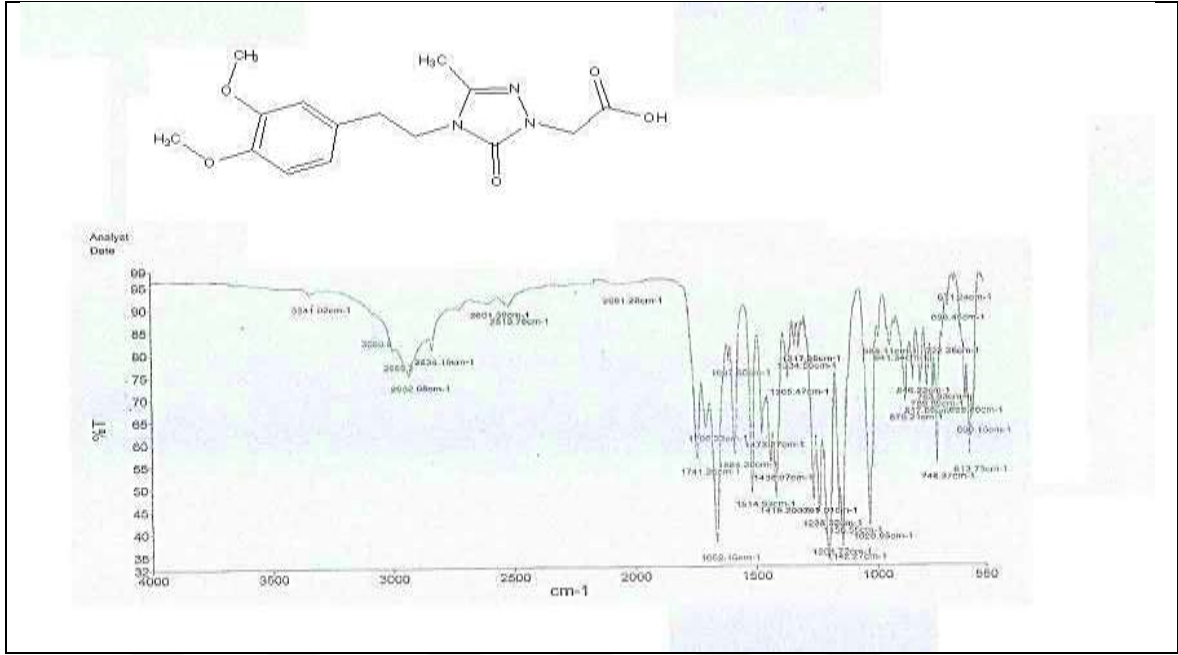
Ek Şekil 50. 22 Nolu Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR-D}_2\text{O}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



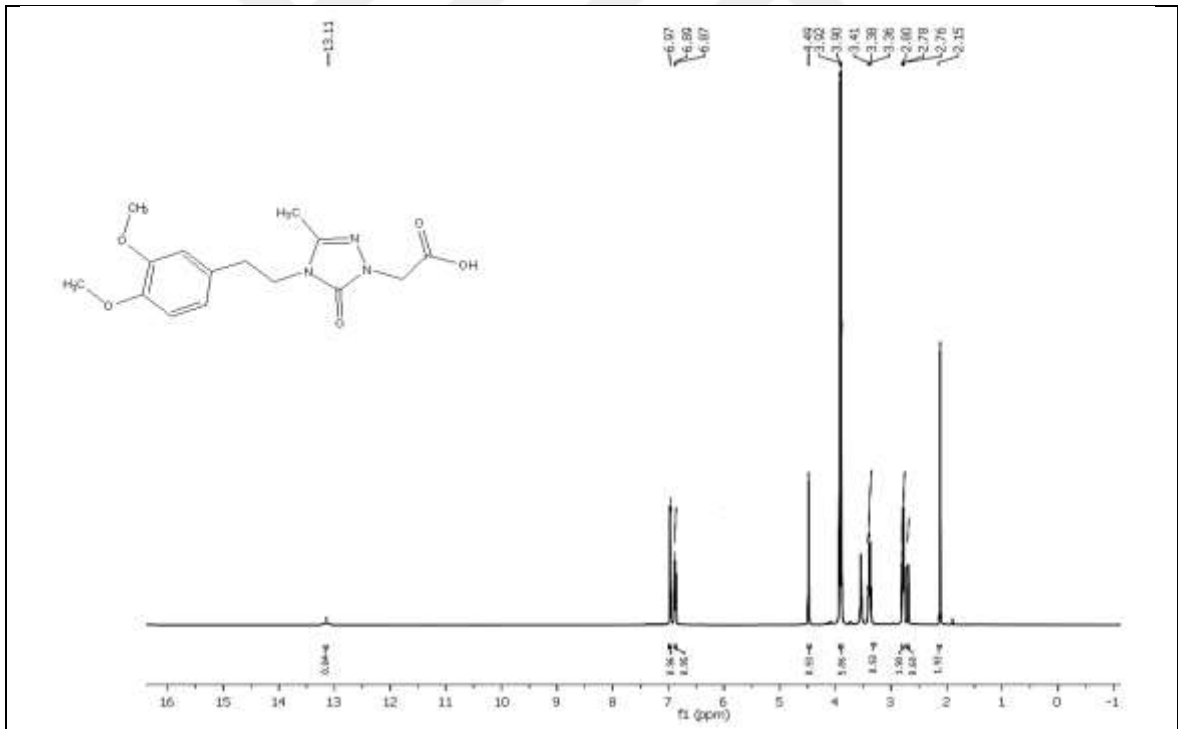
Ek Şekil 51. 22 Nolu Bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



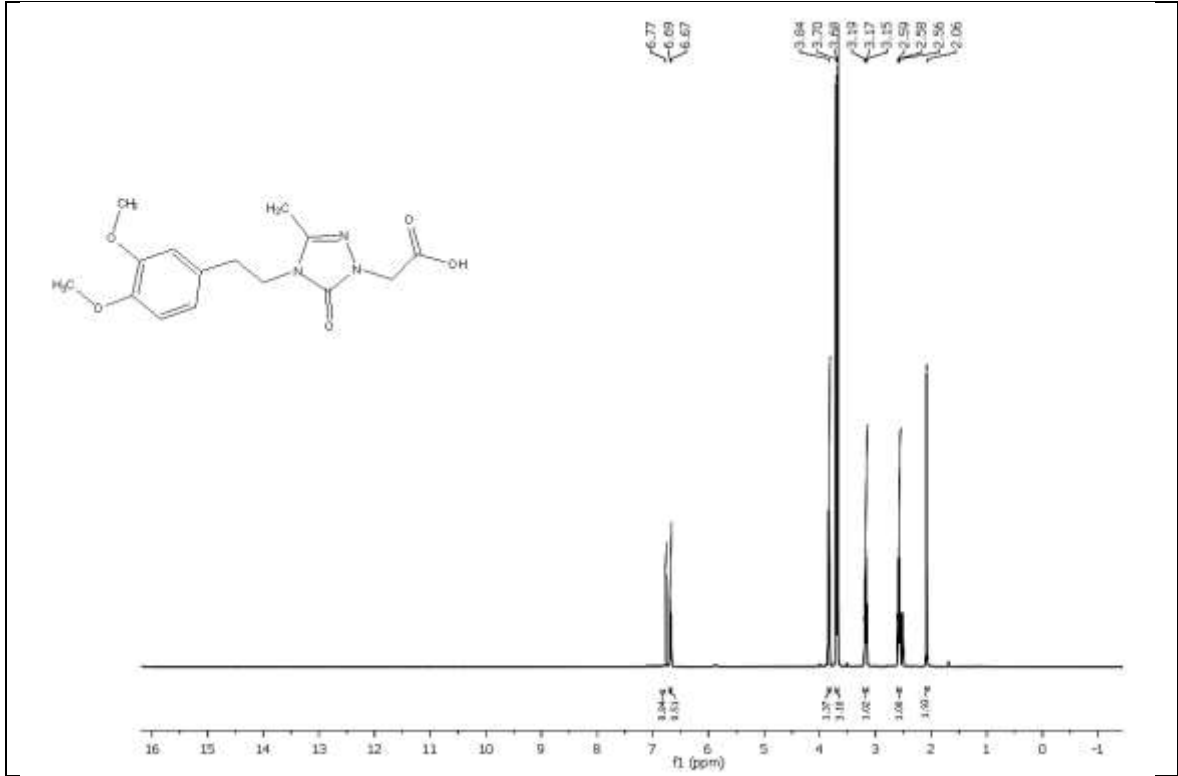
Ek Şekil 52. 22 Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



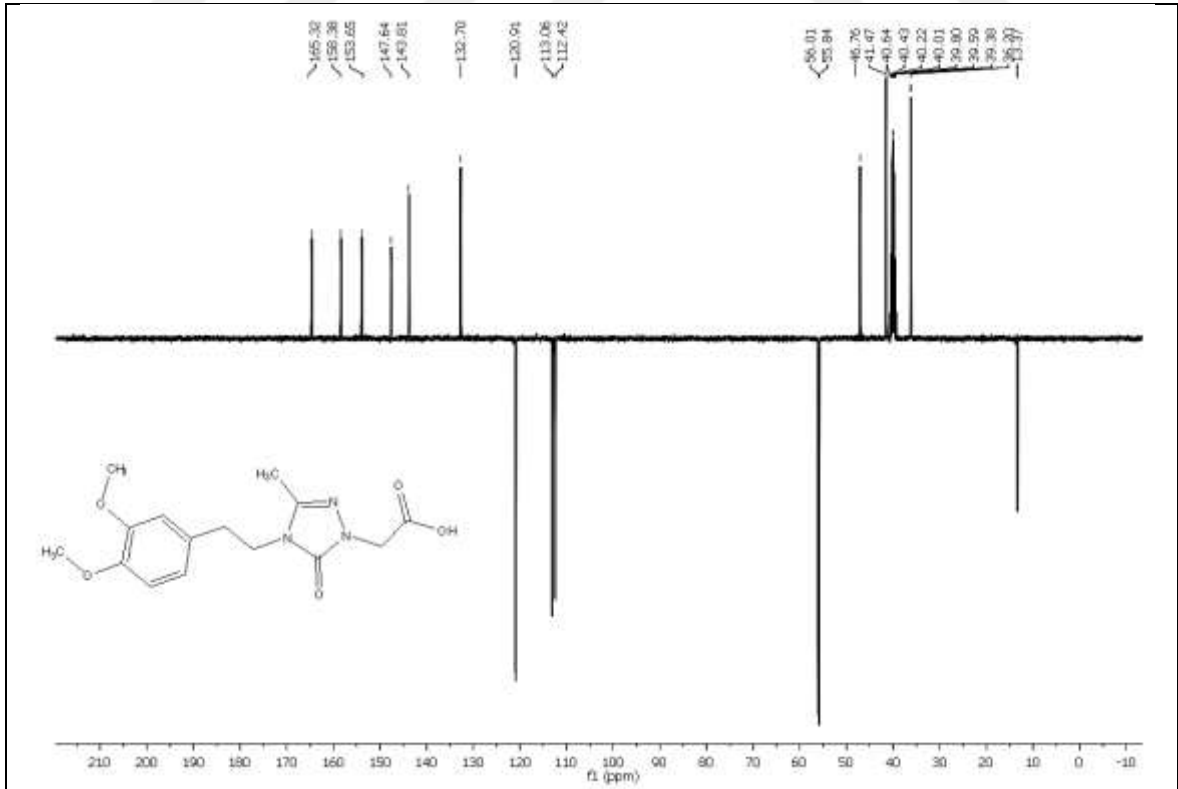
Ek Şekil 53. 23 Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (v_{max}, cm⁻¹)



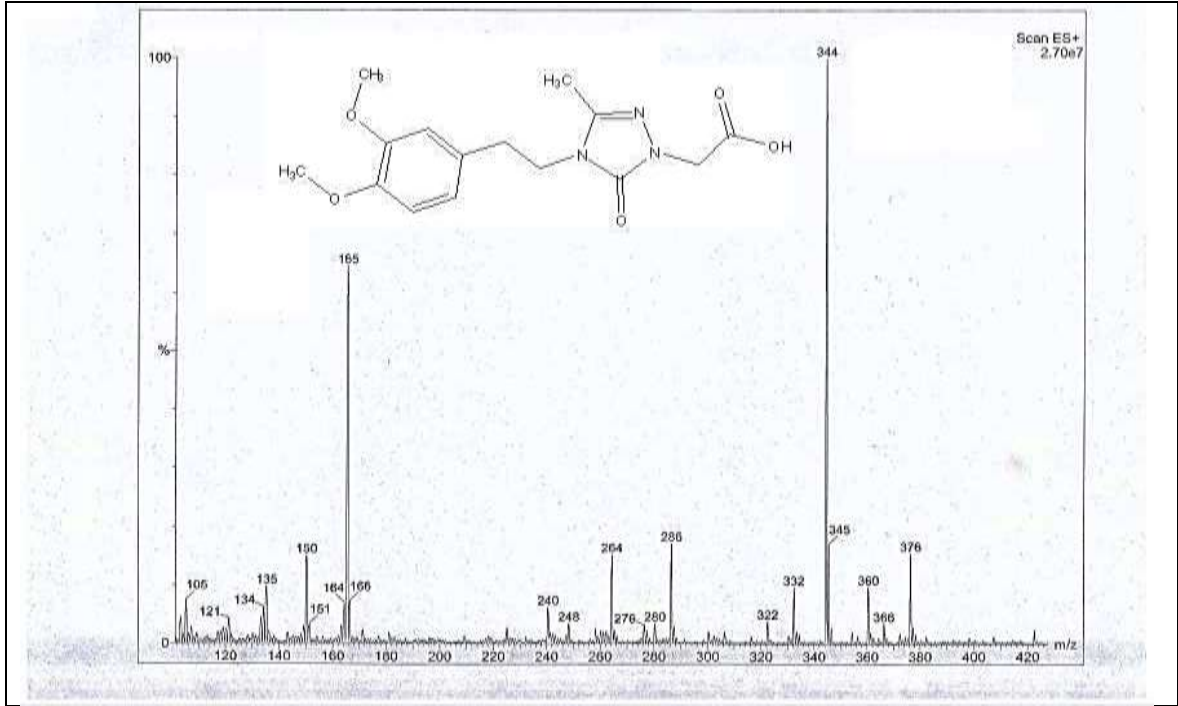
Ek Şekil 54. 23 Nolu Bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



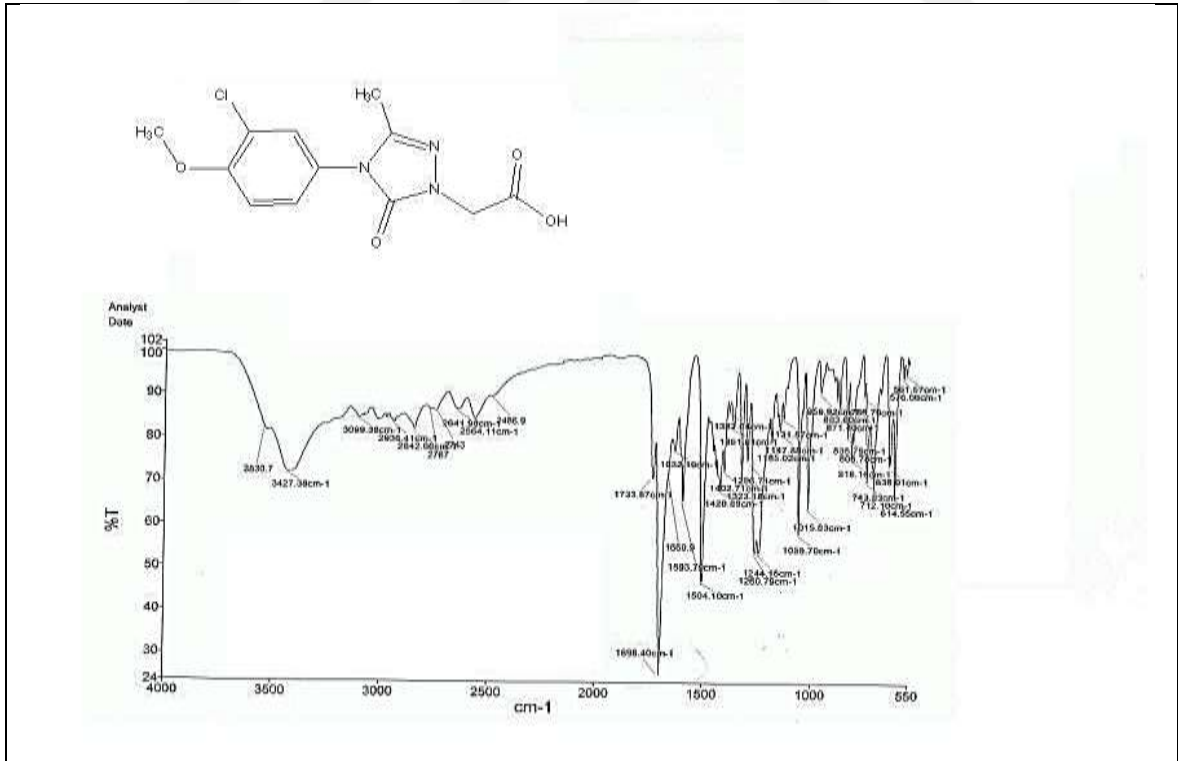
Ek Şekil 55. 23 Nolu Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR-D}_2\text{O}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)

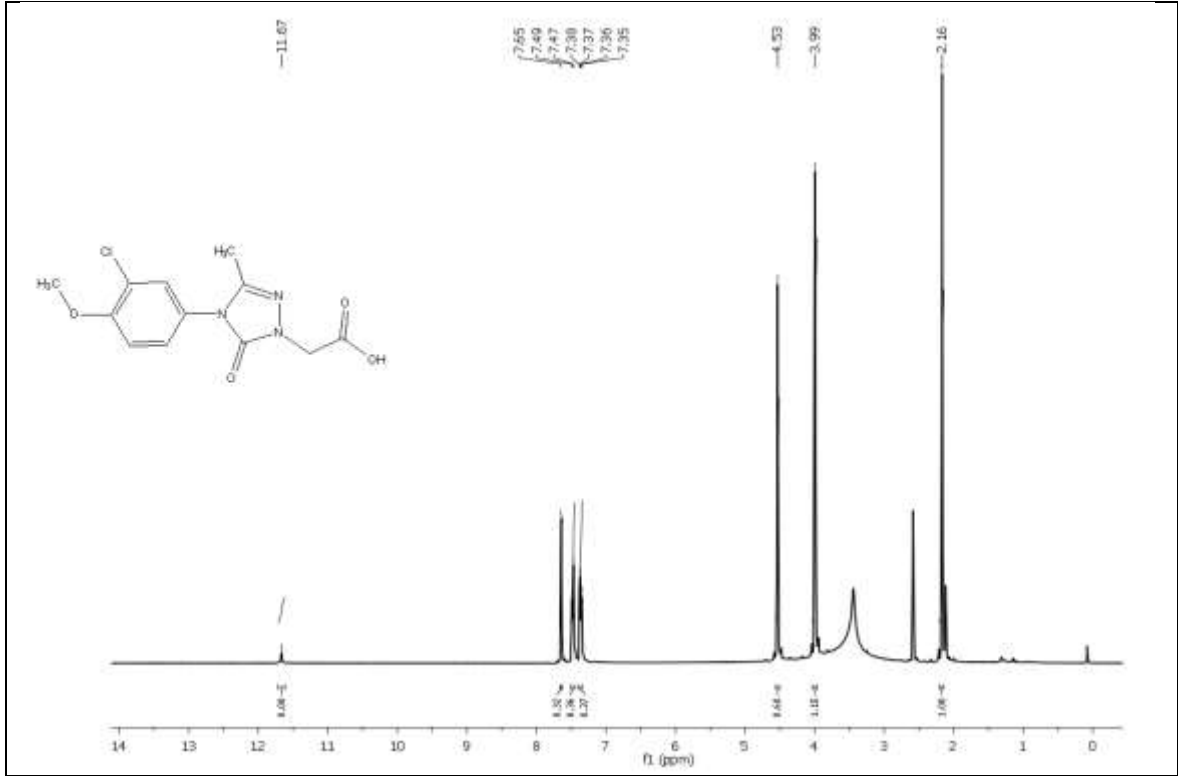


Ek Şekil 56. 23 Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)

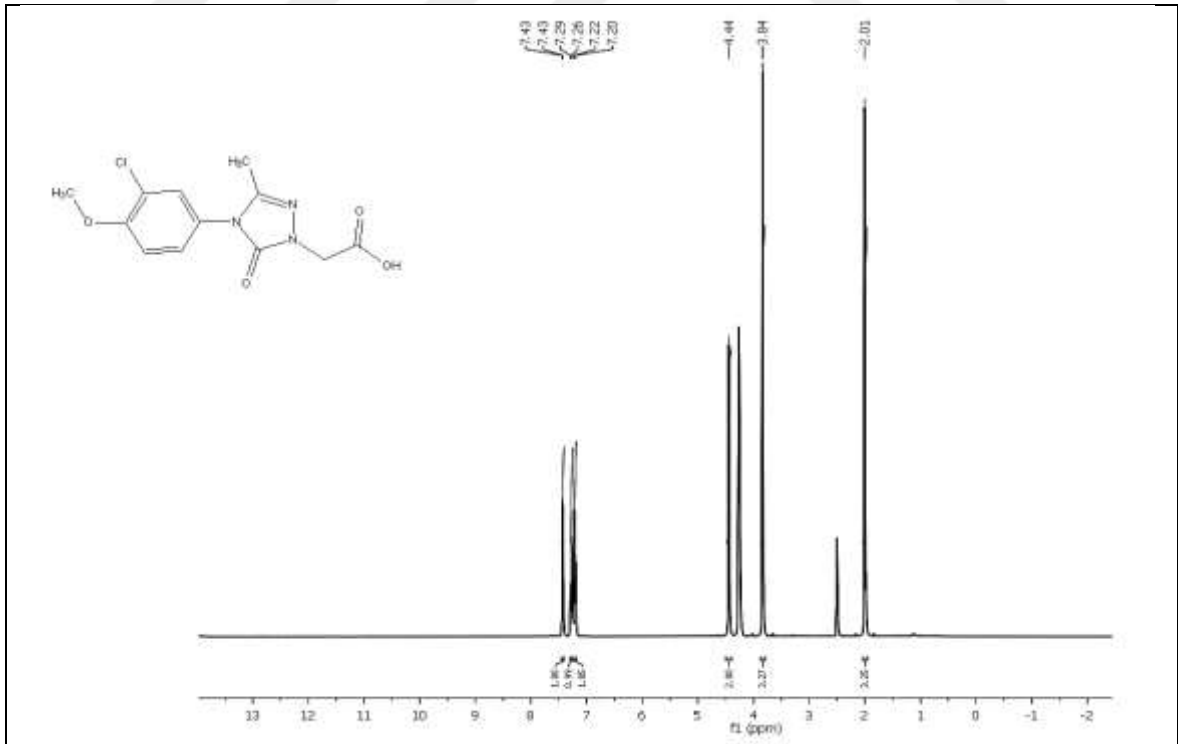


Ek Şekil 57. 23 Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu

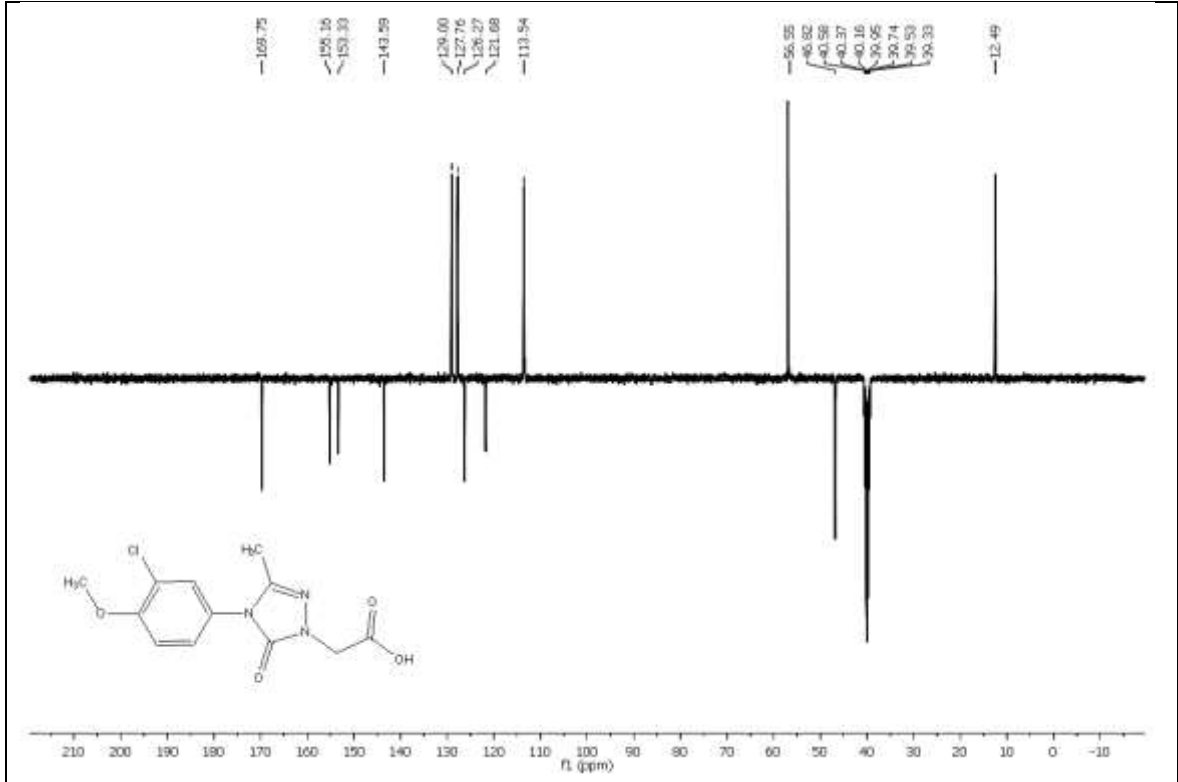
Ek Şekil 58. 24 Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



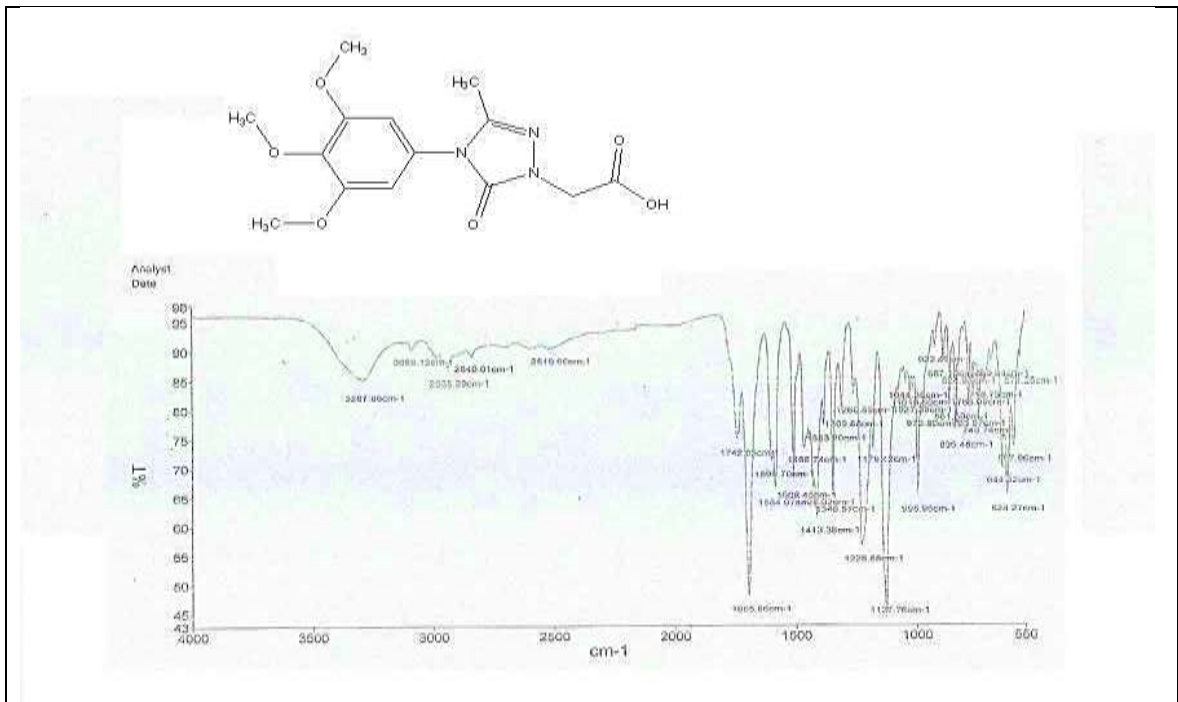
Ek Şekil 59. 24 Nolu Bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



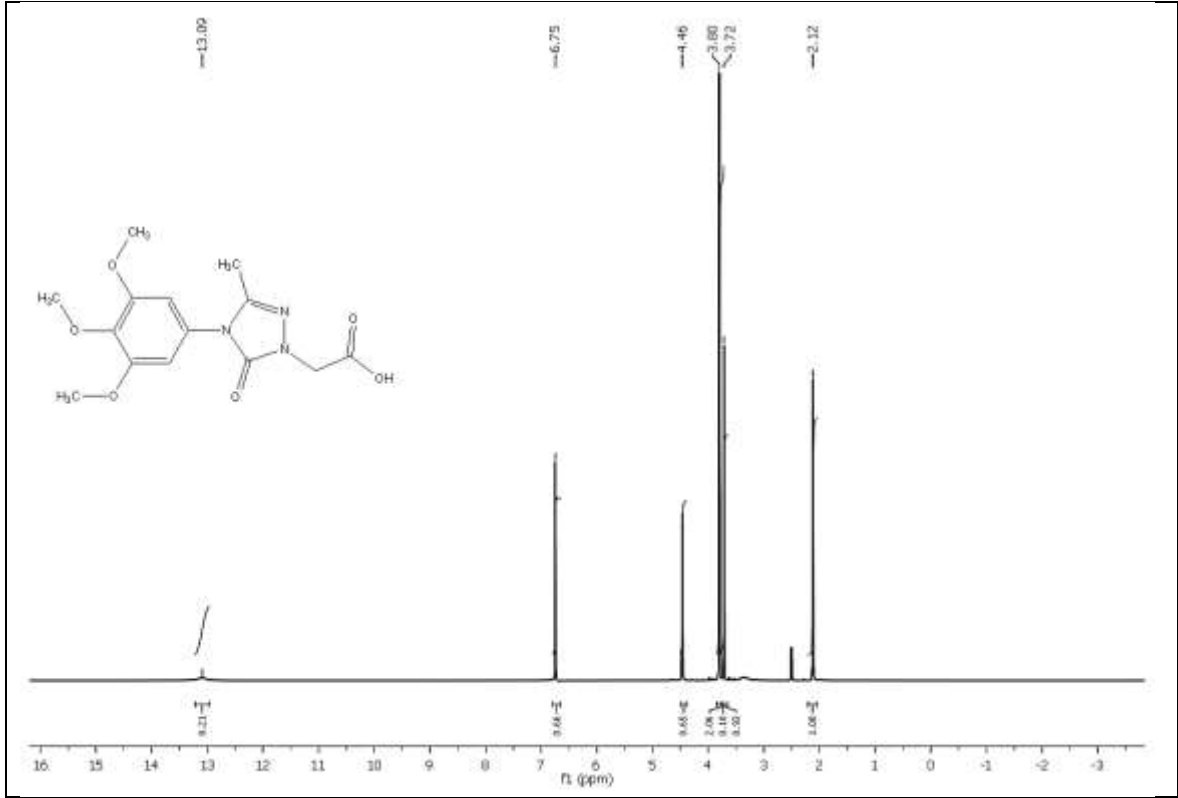
Ek Şekil 60. 24 Nolu Bileşiğe ait ¹H-NMR-D₂O Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



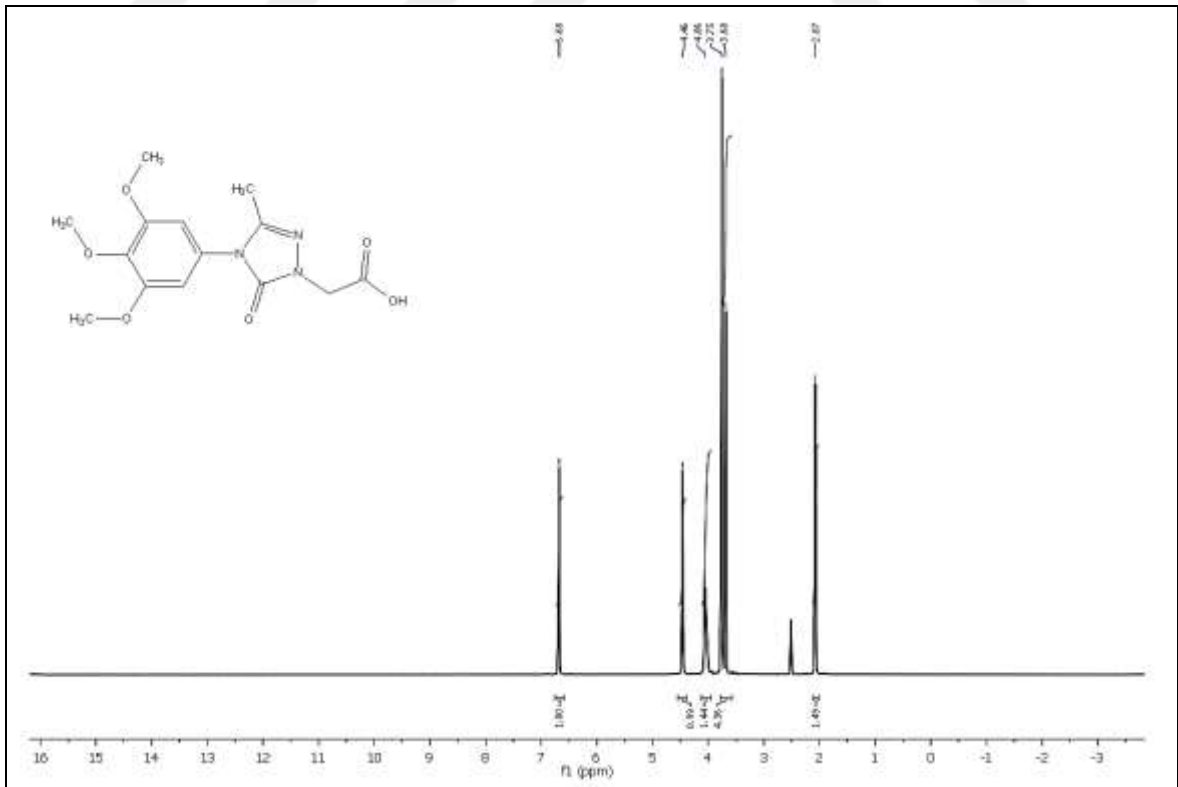
Ek Şekil 61. 24 Nolu Bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



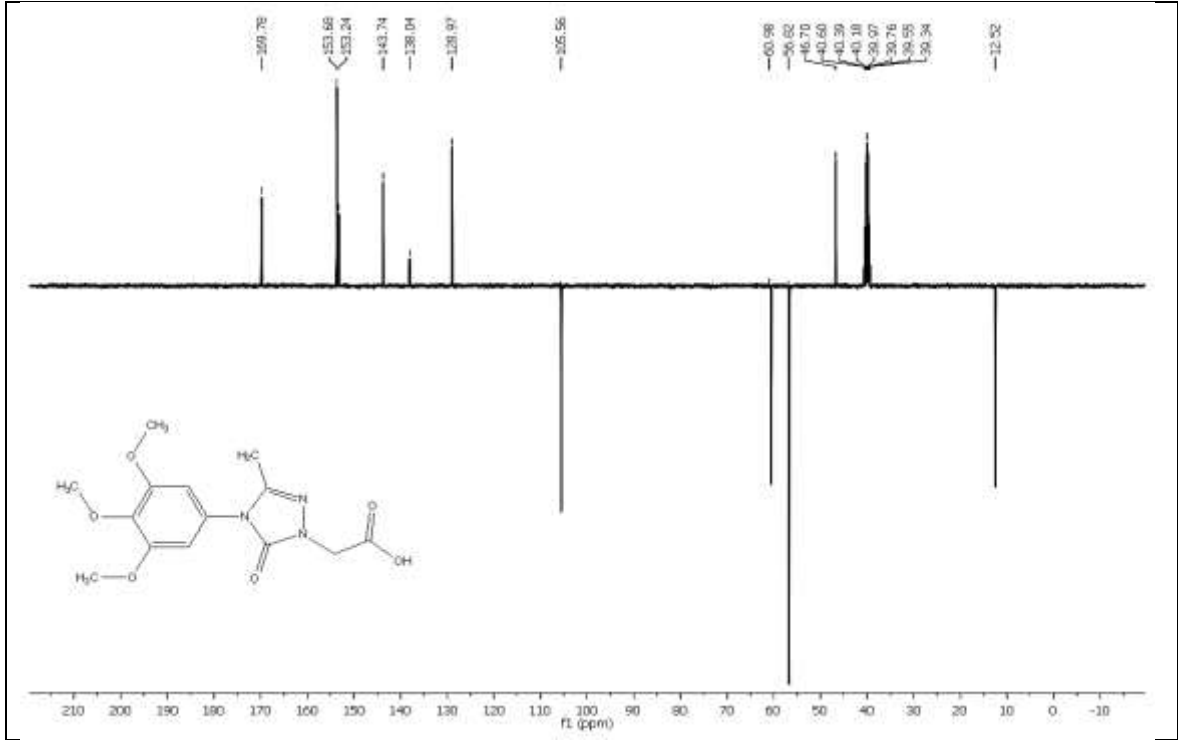
Ek Şekil 62. 25 Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (v_{max} , cm^{-1})



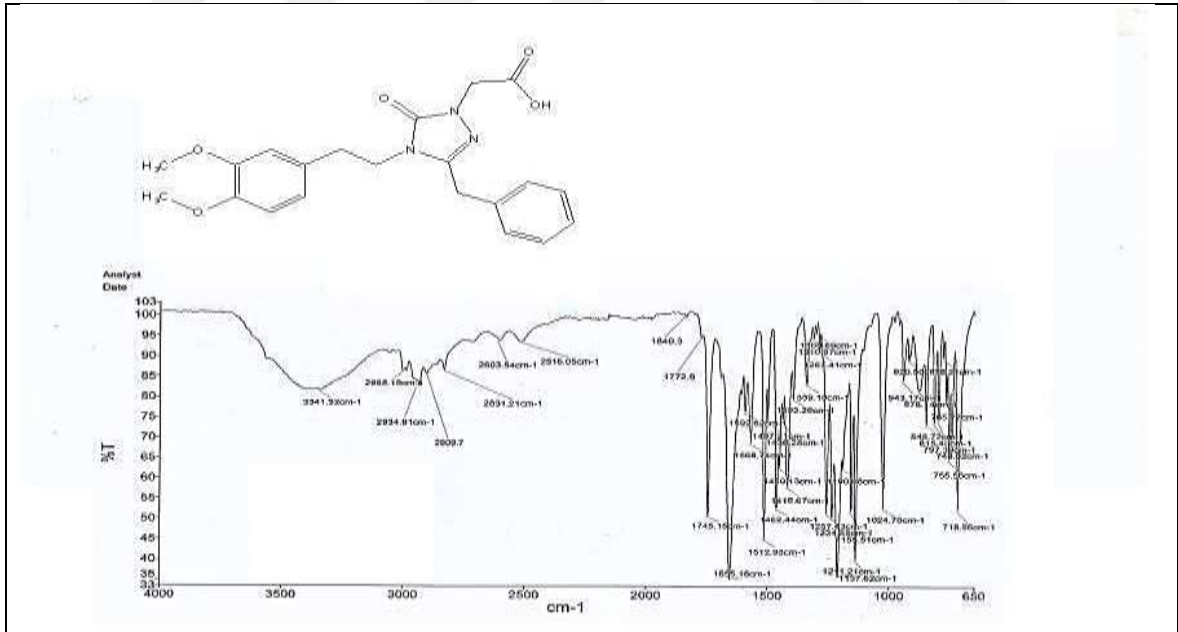
Ek Şekil 63. 25 Nolu Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



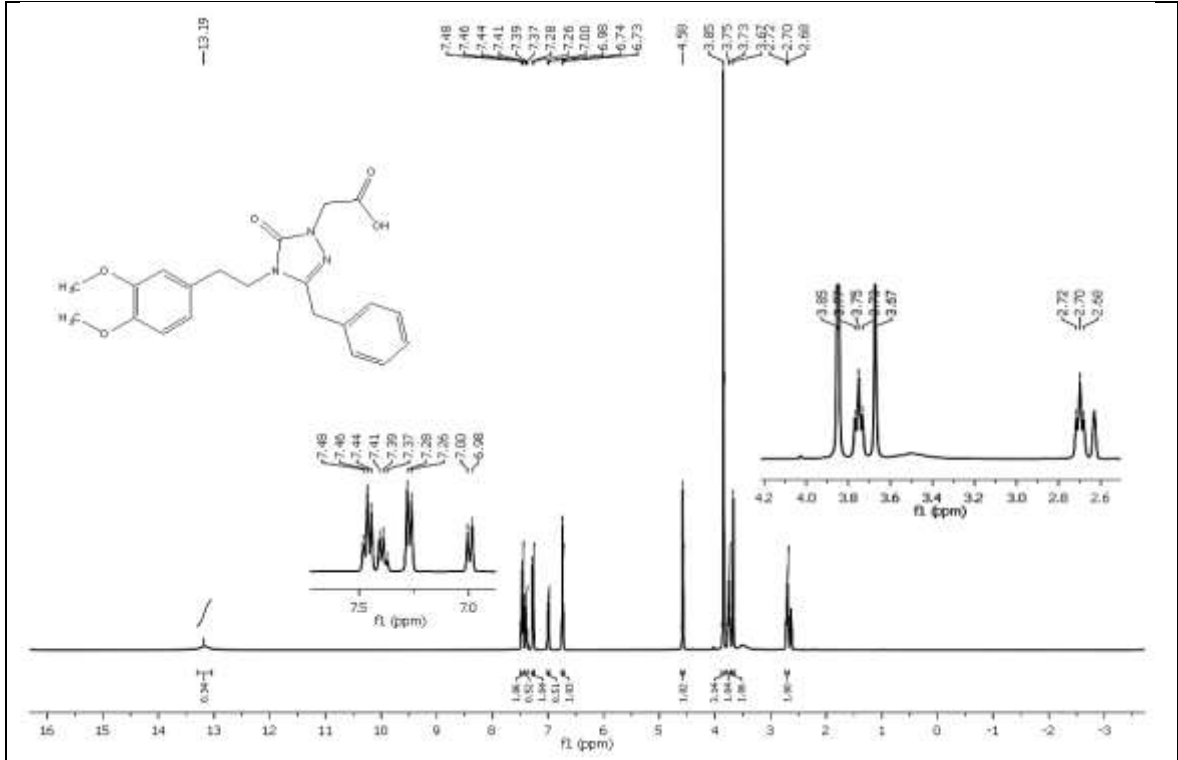
Ek Şekil 64. 25 Nolu Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR-D}_2\text{O}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



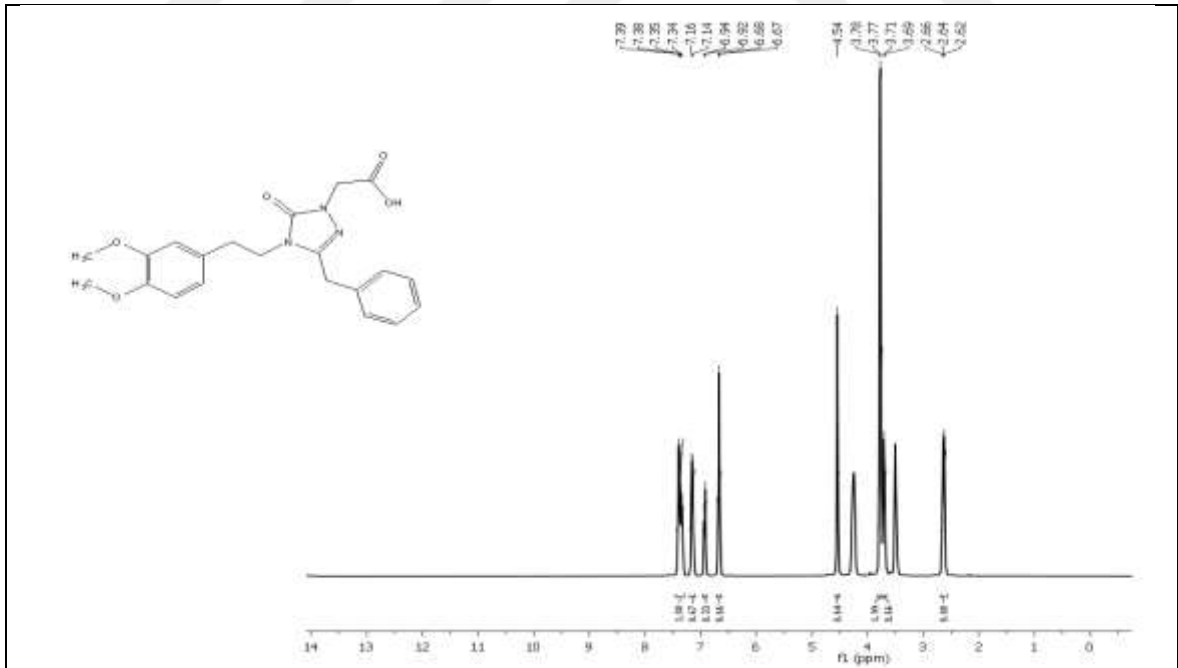
Ek Şekil 65. 25 Nolu Bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



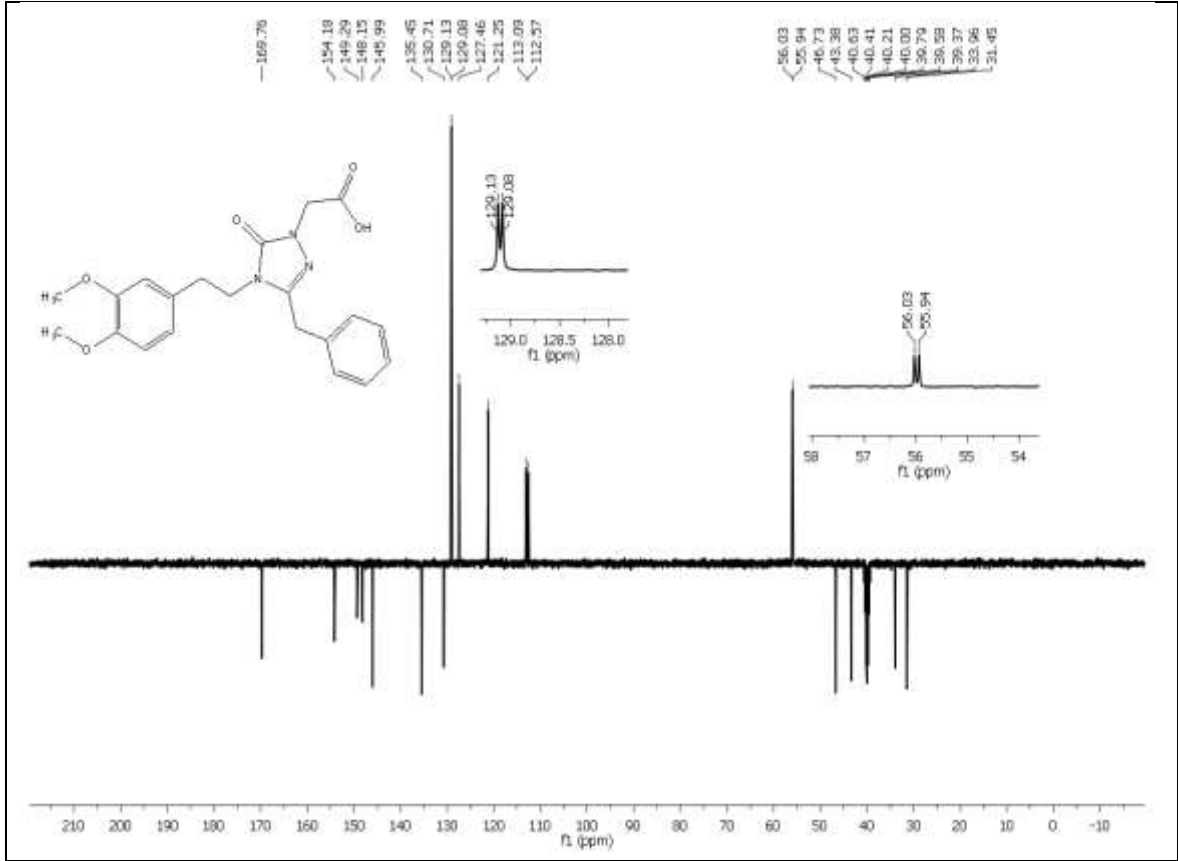
Ek Şekil 66. 26 Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (v_{max} , cm^{-1})



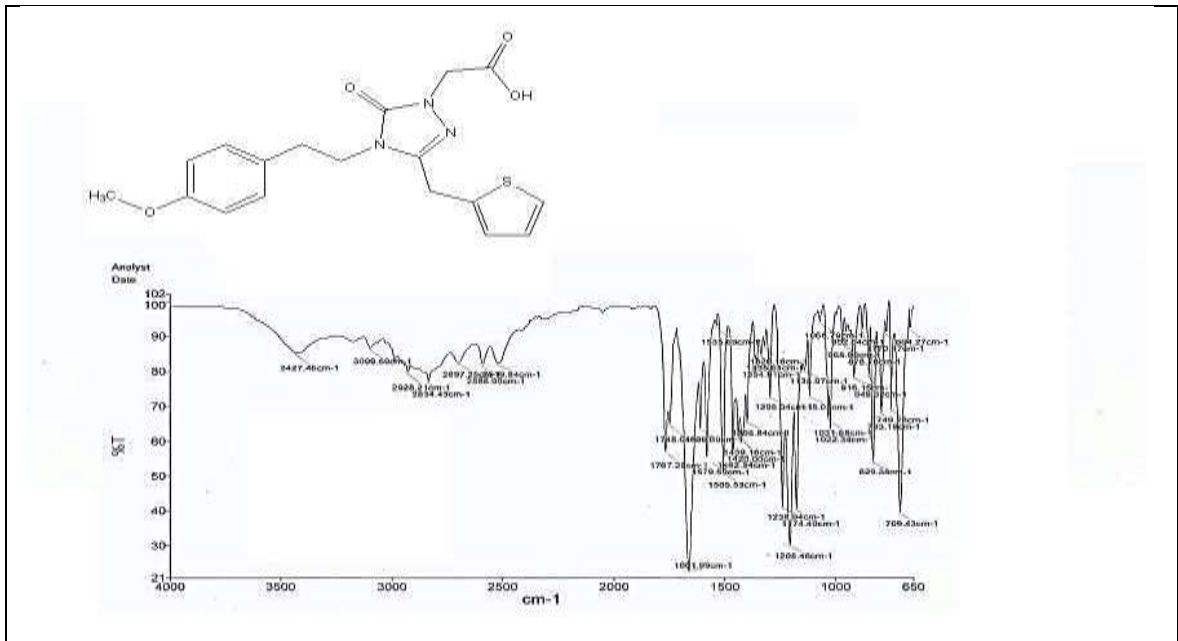
Ek Şekil 67. 26 Nolu Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



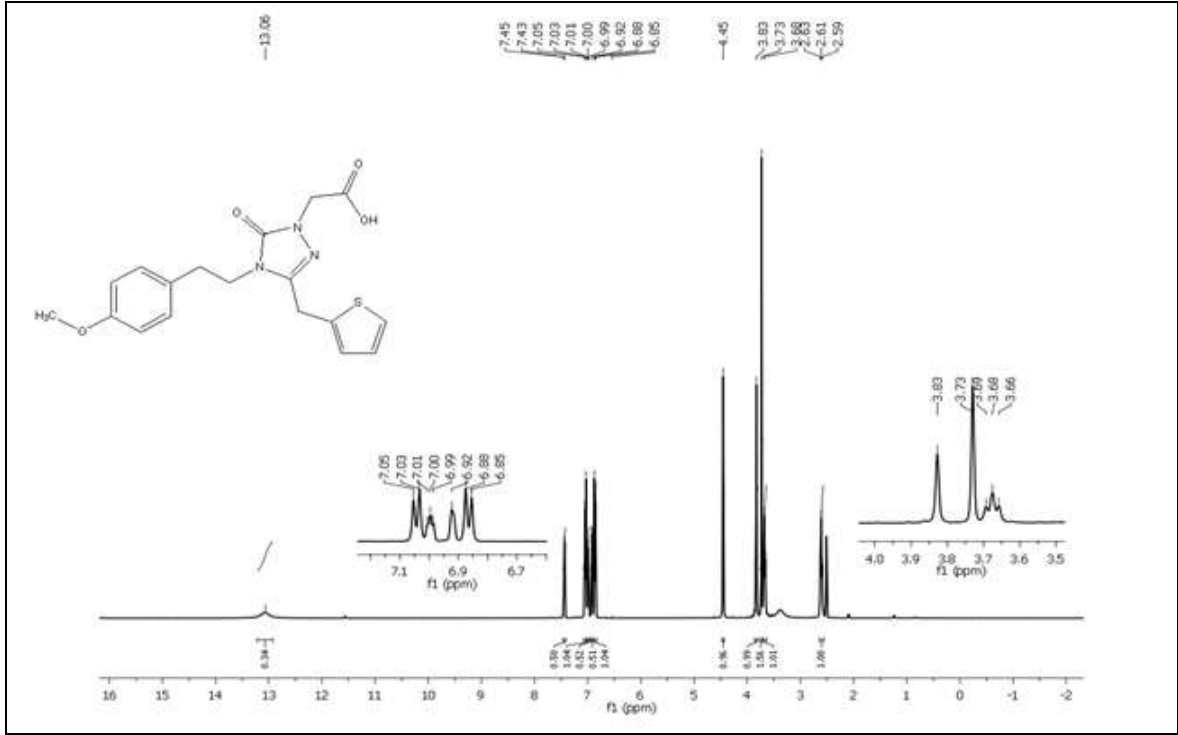
Ek Şekil 68. 26 Nolu Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR-D}_2\text{O}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



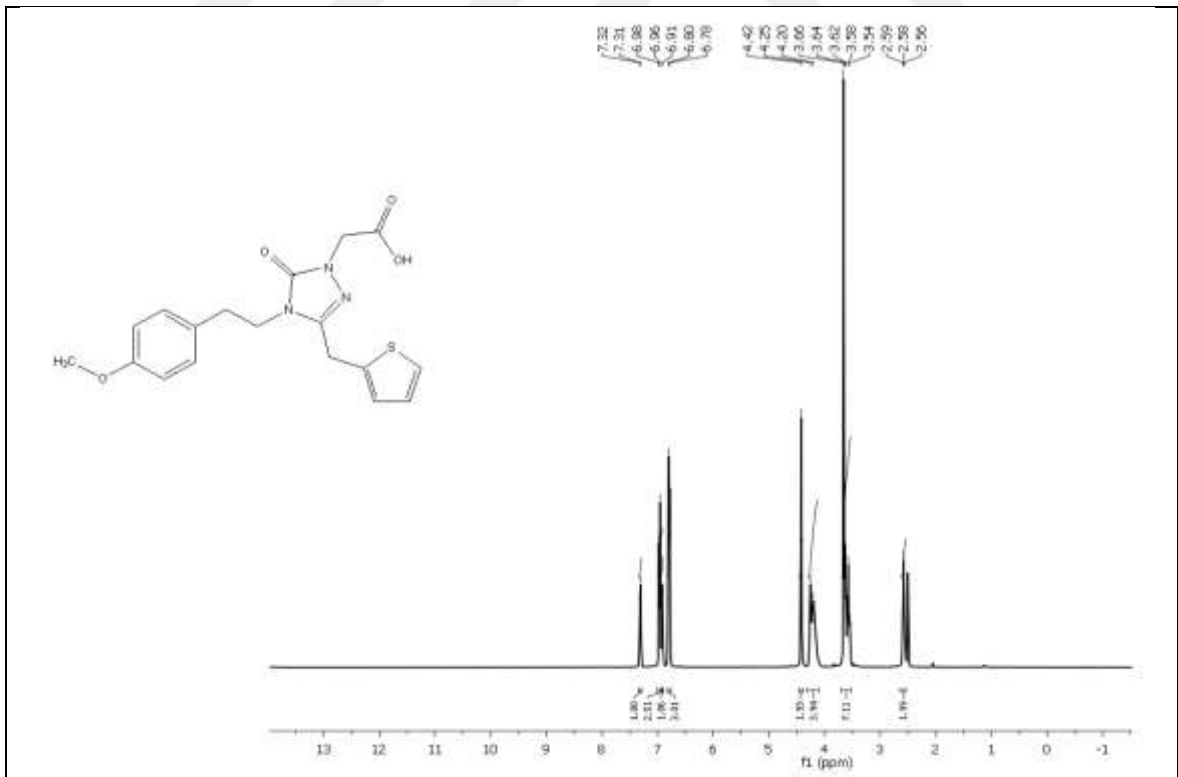
Ek Şekil 69. 26 Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



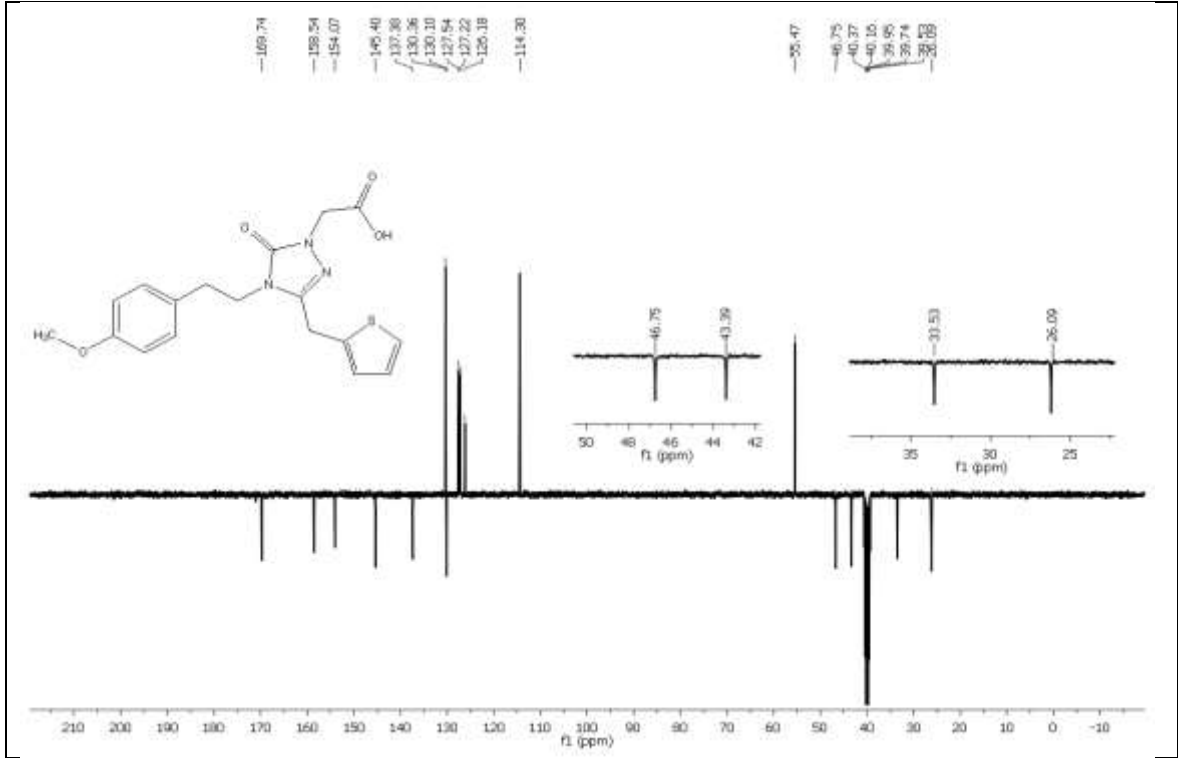
Ek Şekil 70. 27 Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



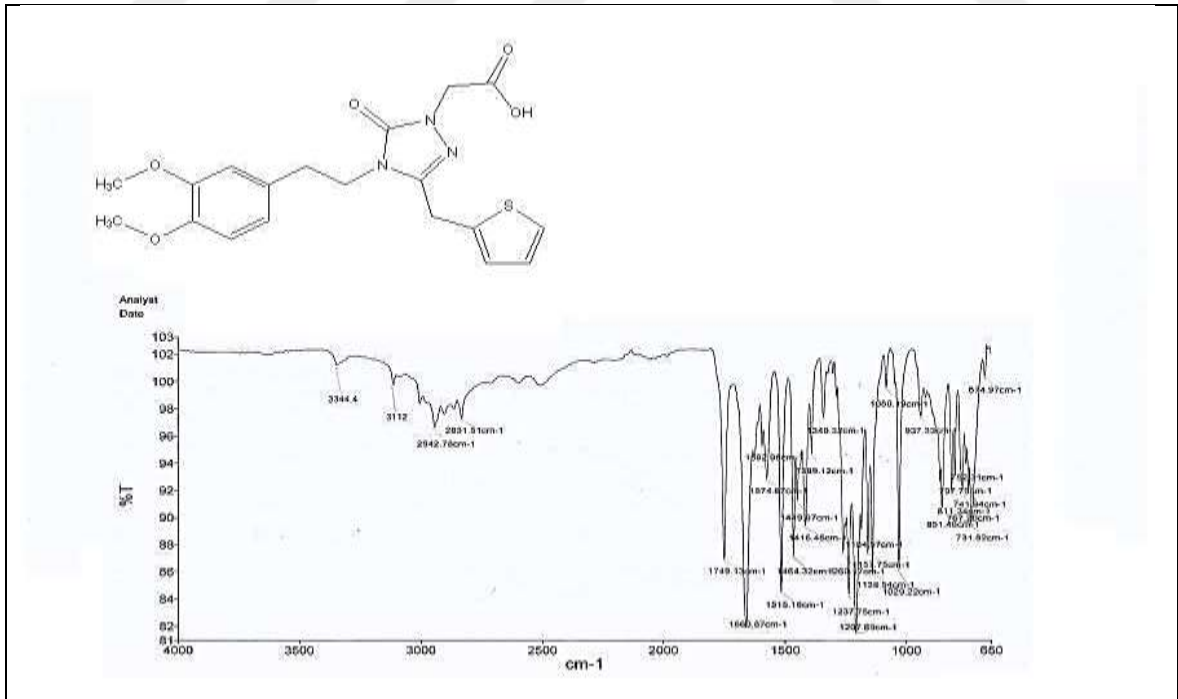
Ek Şekil 71. 27 Nolu Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



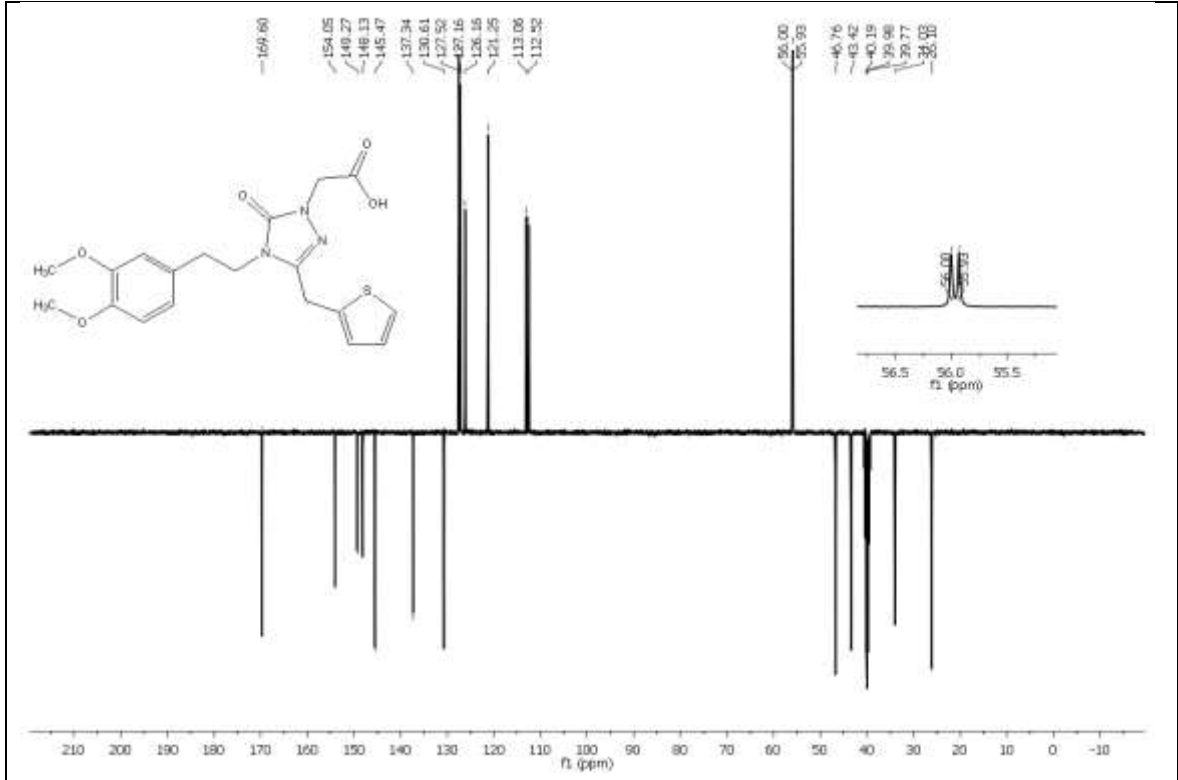
Ek Şekil 72. 27 Nolu Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR-D}_2\text{O}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



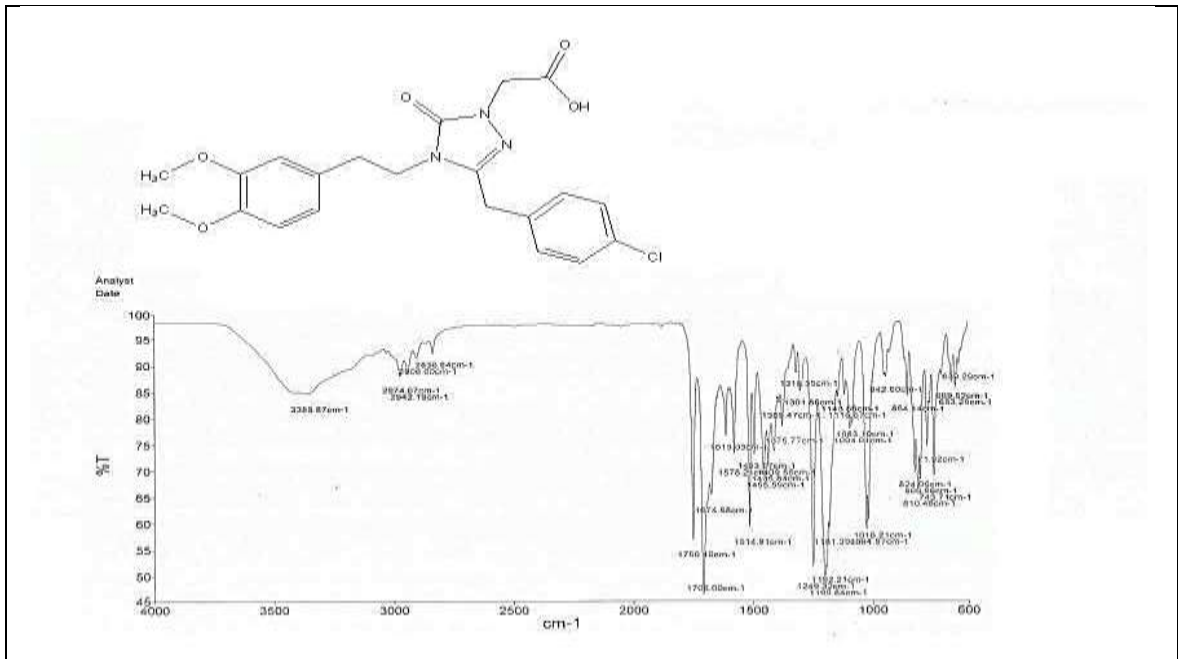
Ek Şekil 73. 27 Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



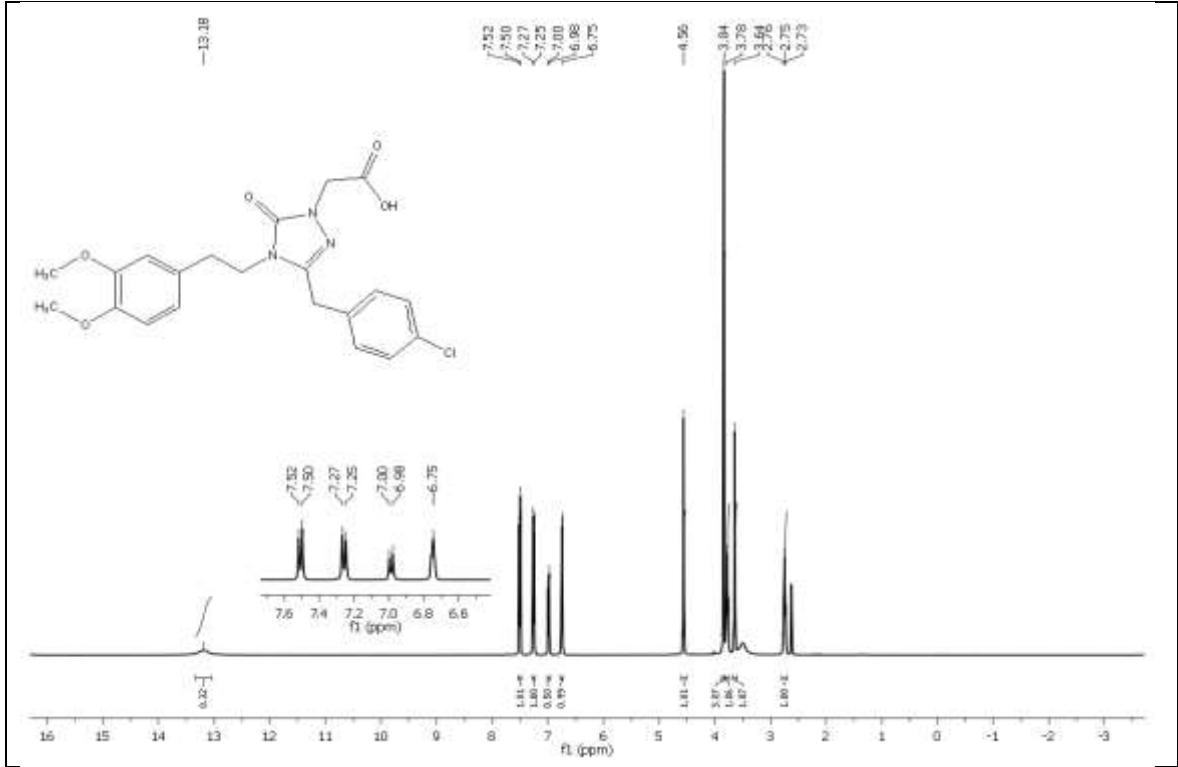
Ek Şekil 74. 28 Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



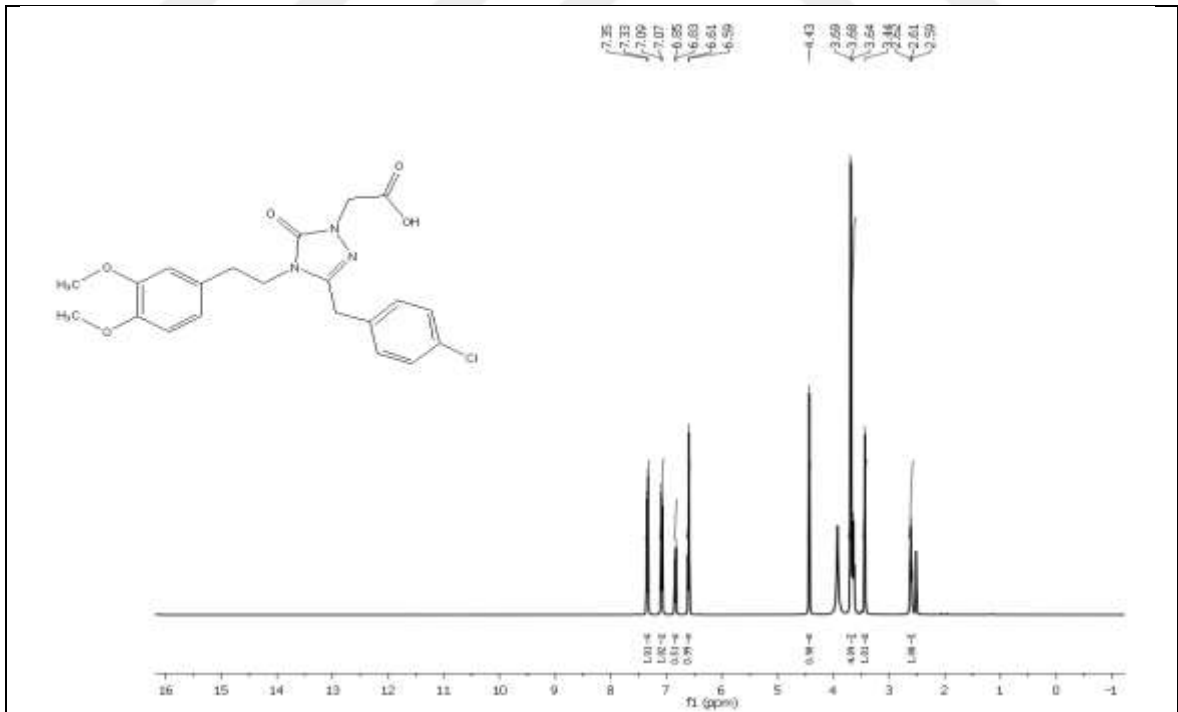
Ek Şekil 77. 28 Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



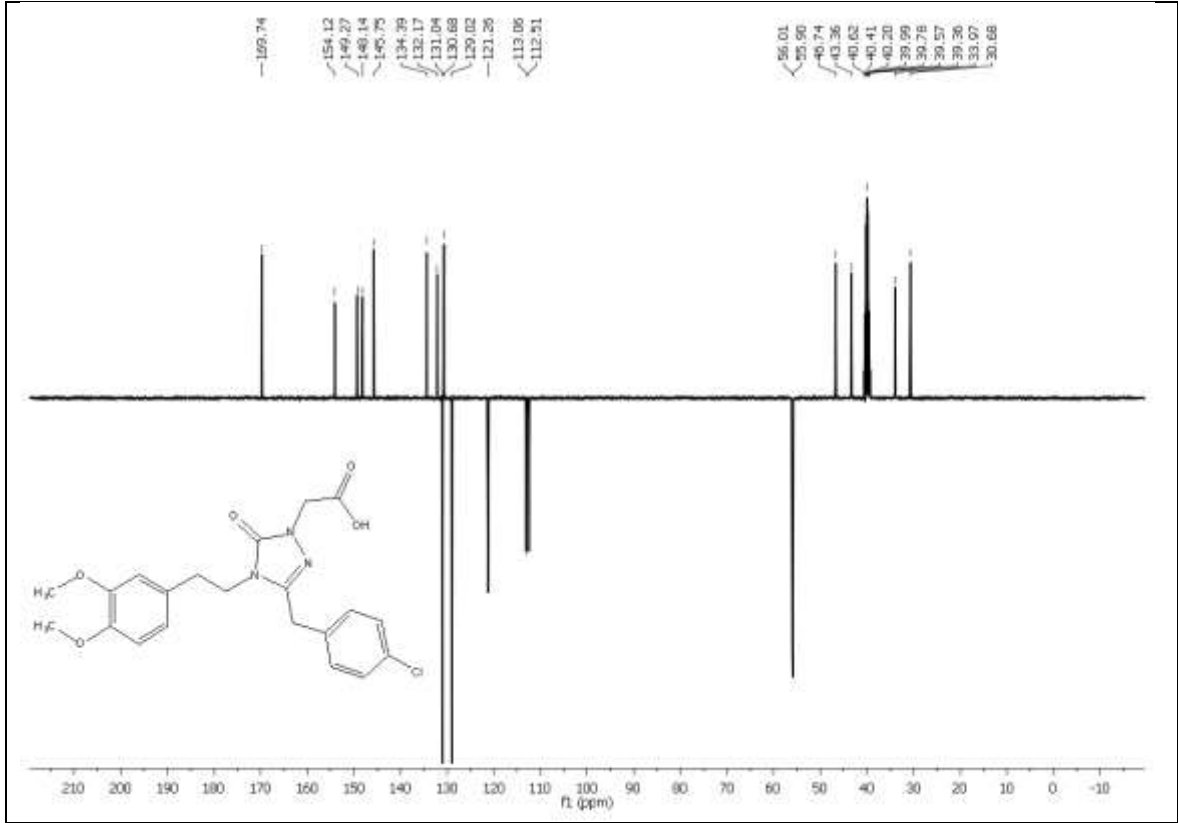
Ek Şekil 78. 29 Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



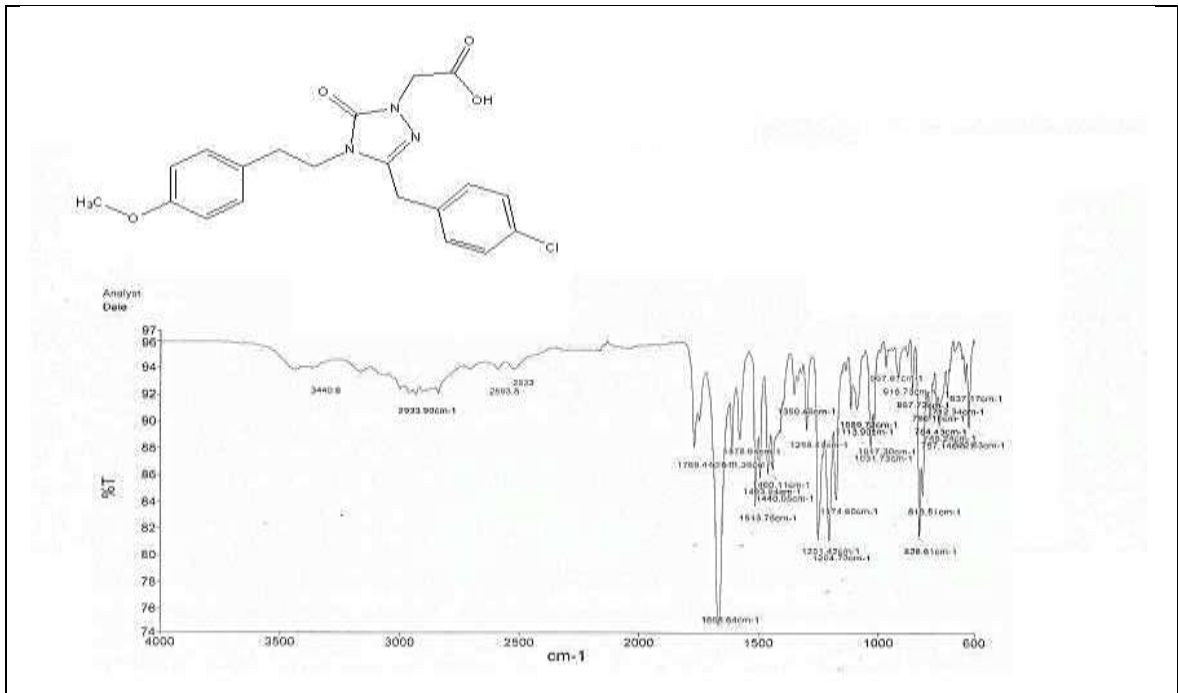
Ek Şekil 79. 29 Nolu Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



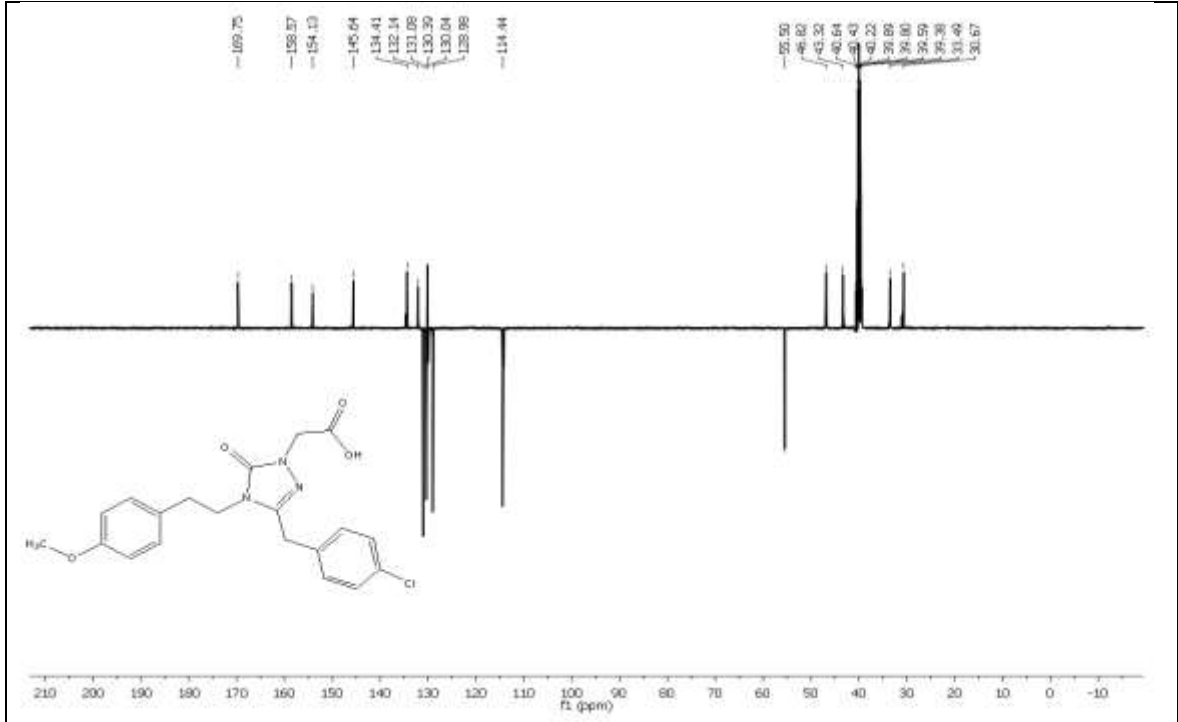
Ek Şekil 80. 29 Nolu Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR-D}_2\text{O}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



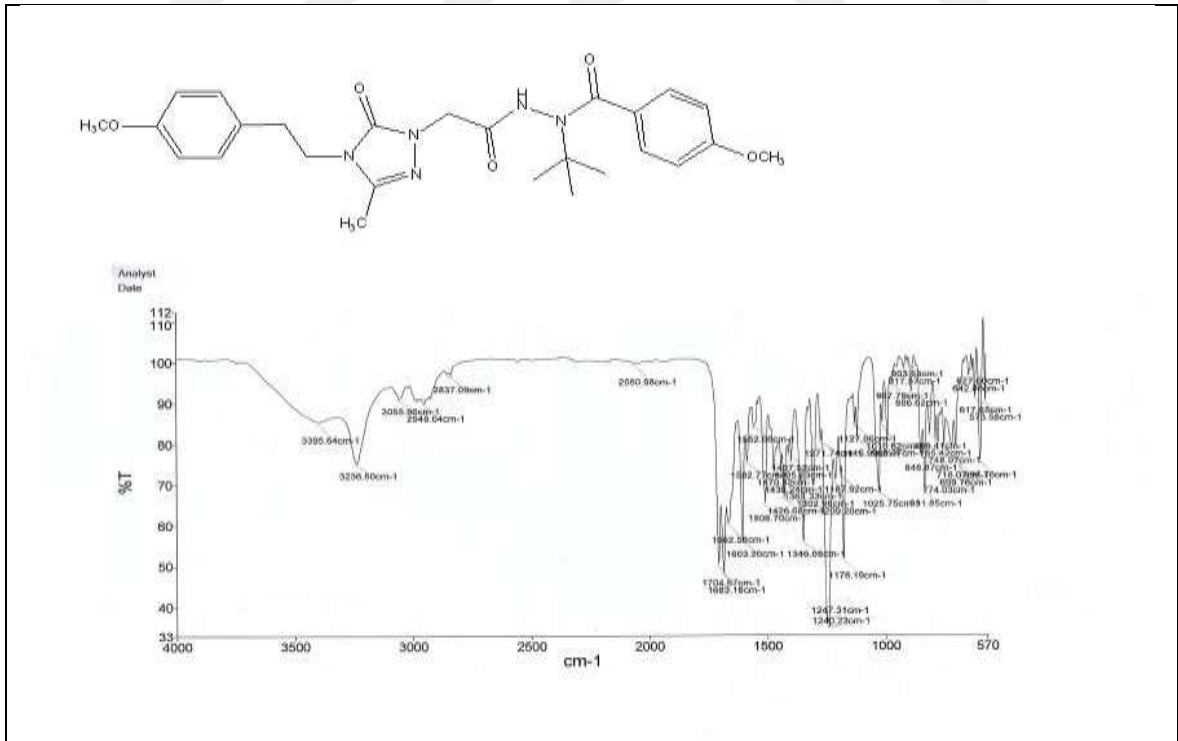
Ek Şekil 81. 29 Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



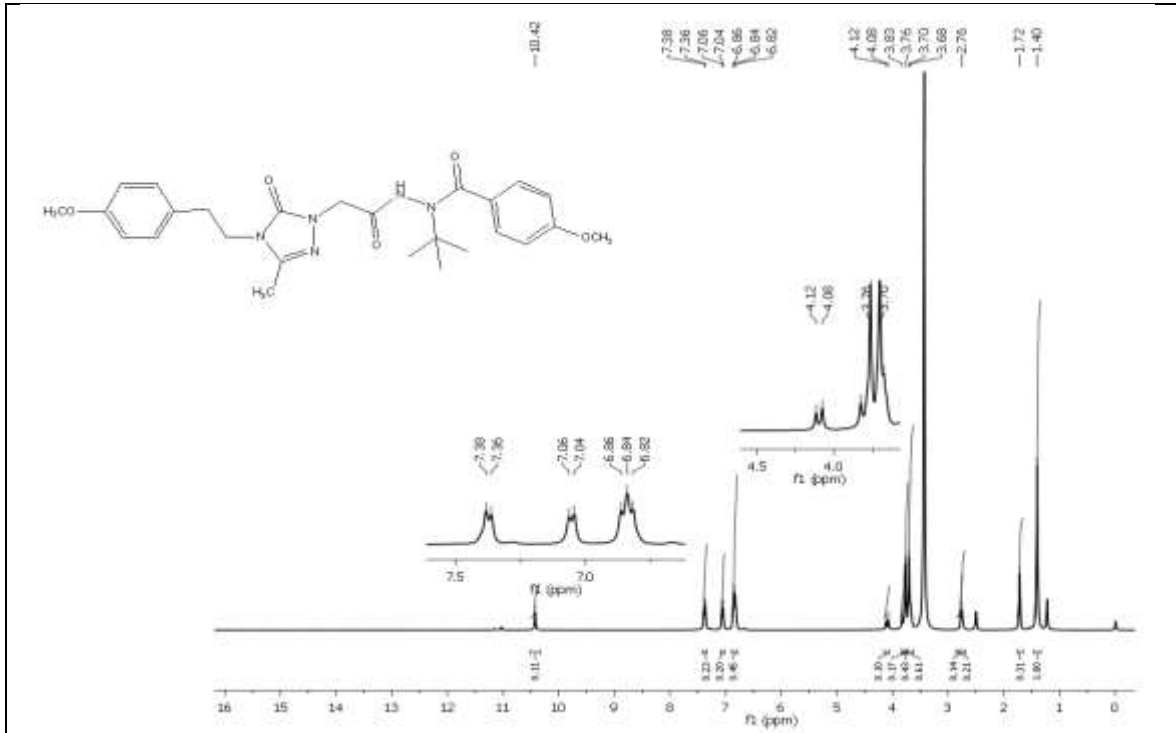
Ek Şekil 82. 30 Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



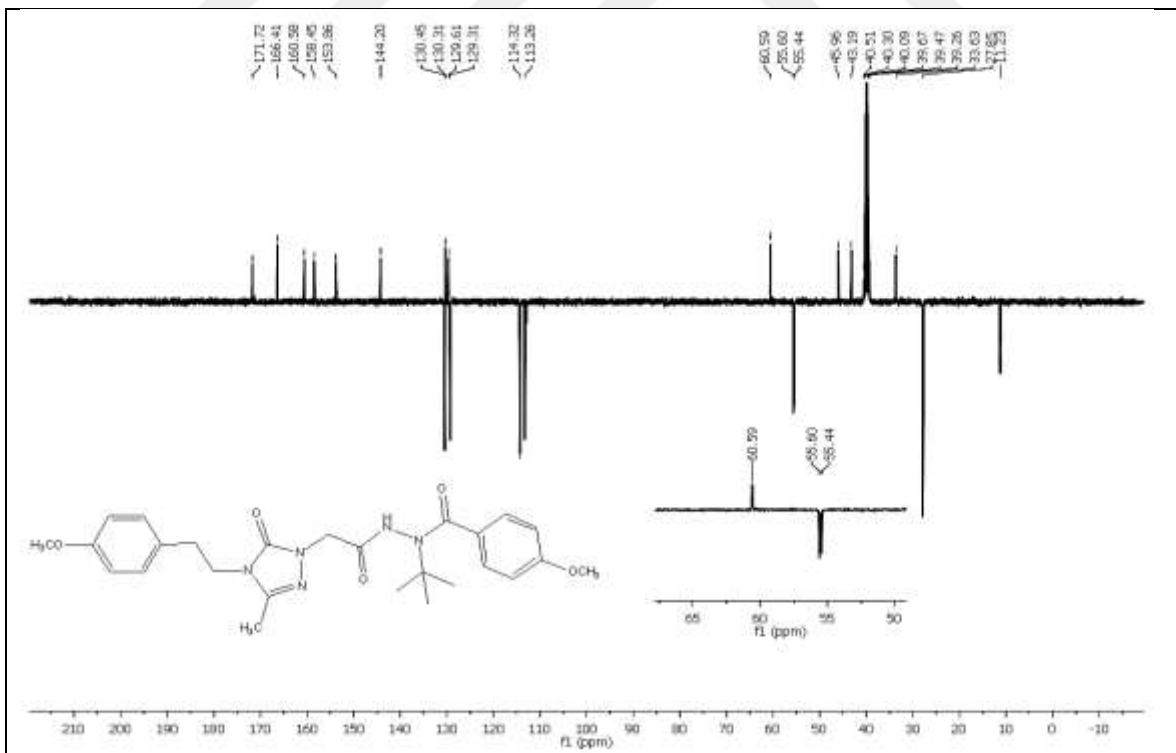
Ek Şekil 85. 30 Nolu Bileşiğe ait ¹³C-NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



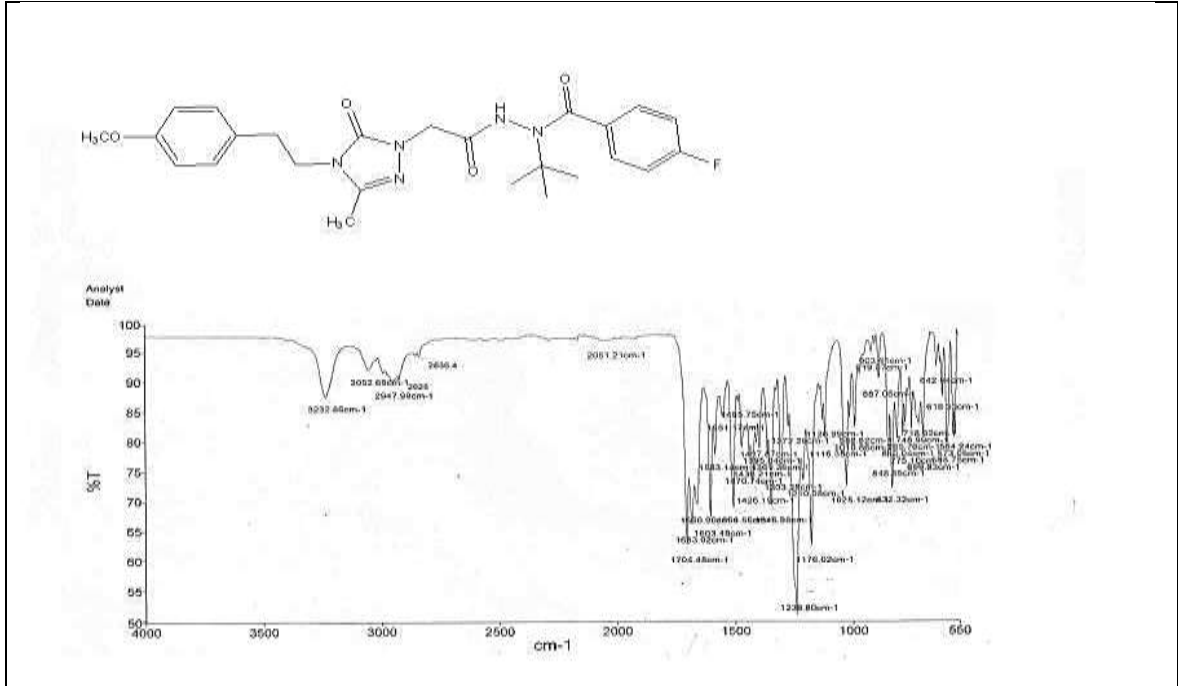
Ek Şekil 86. 35a Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (v_{max}, cm⁻¹)



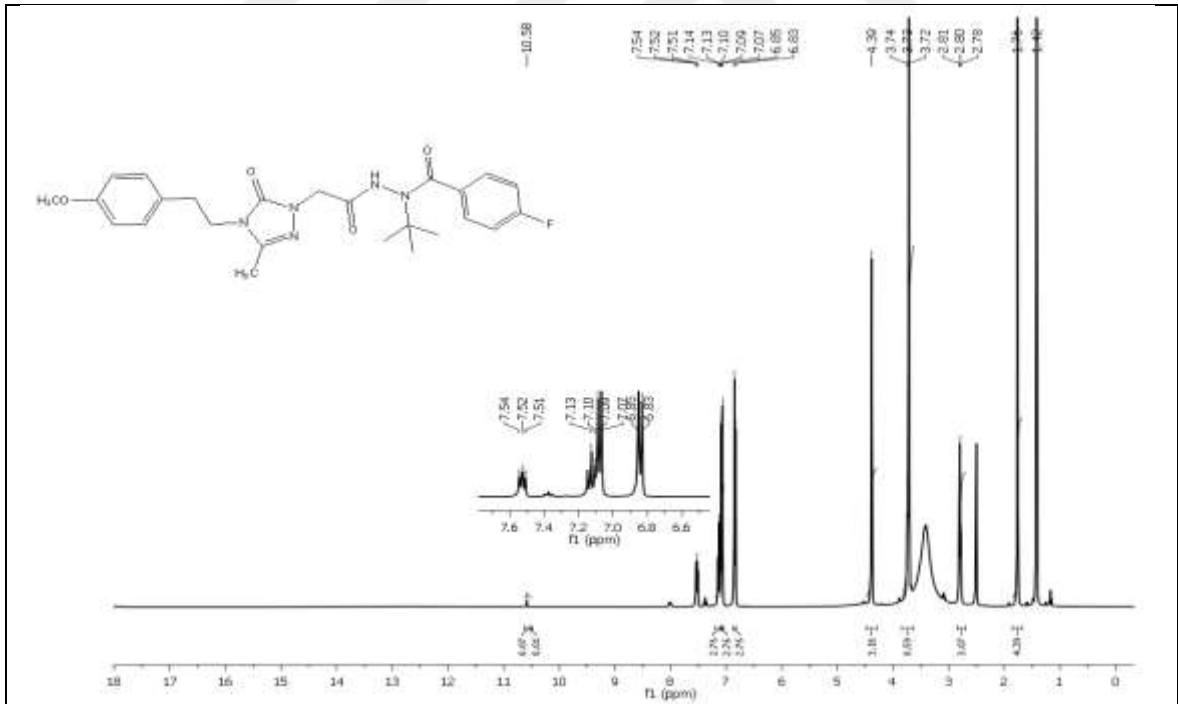
Ek Şekil 87. 35a Nolu Bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



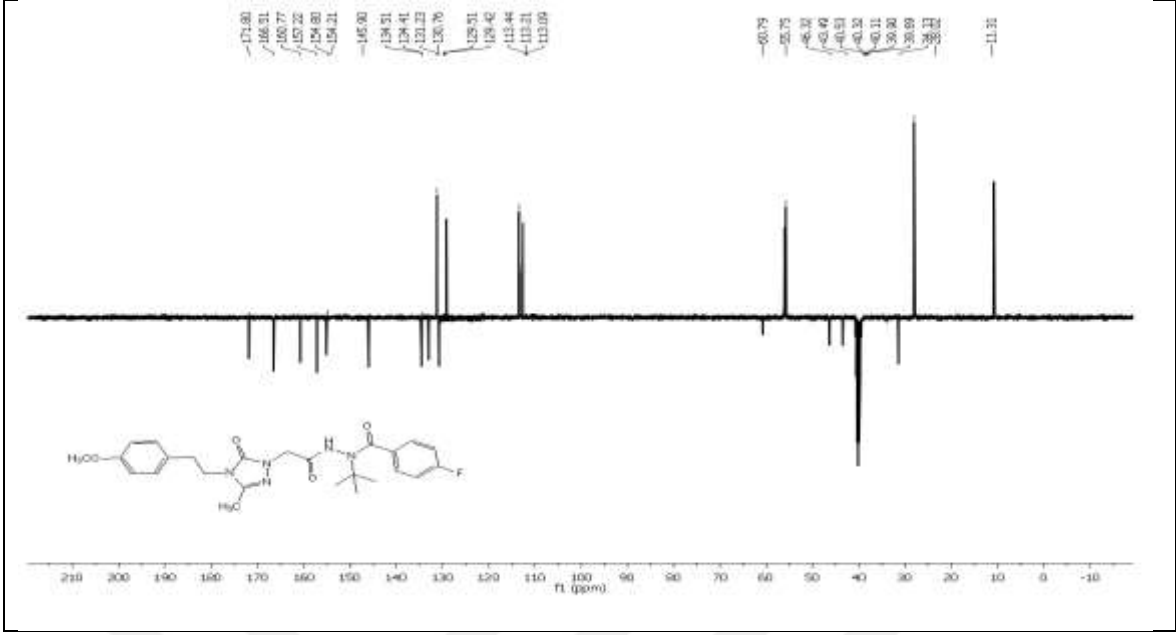
Ek Şekil 88. 35a Nolu Bileşiğe ait ¹³C-NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



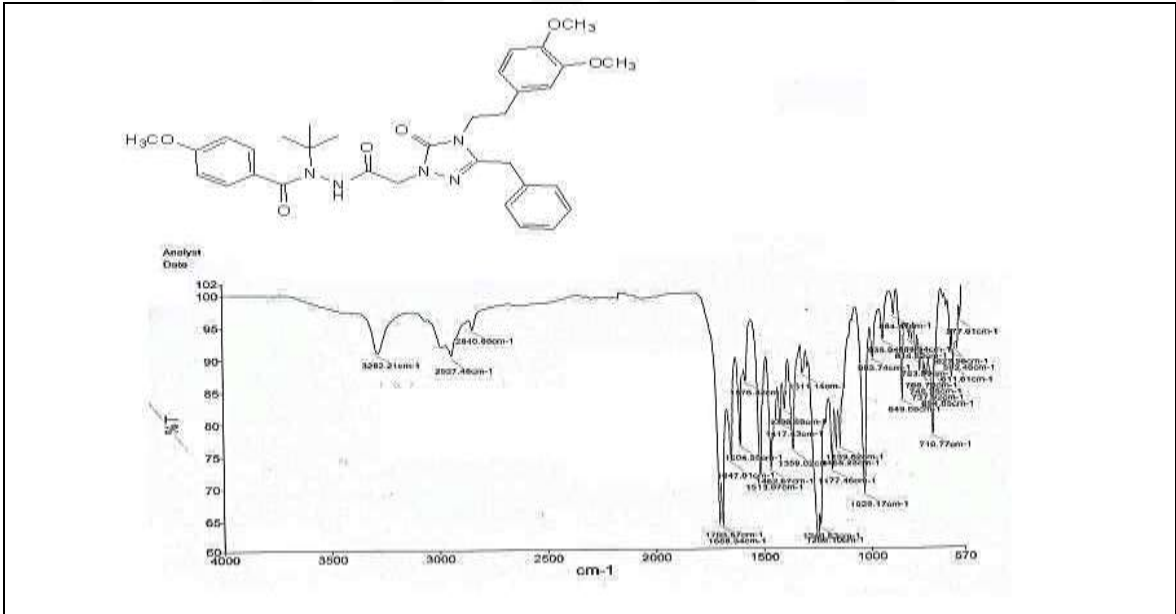
Ek Şekil 89. 35b Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



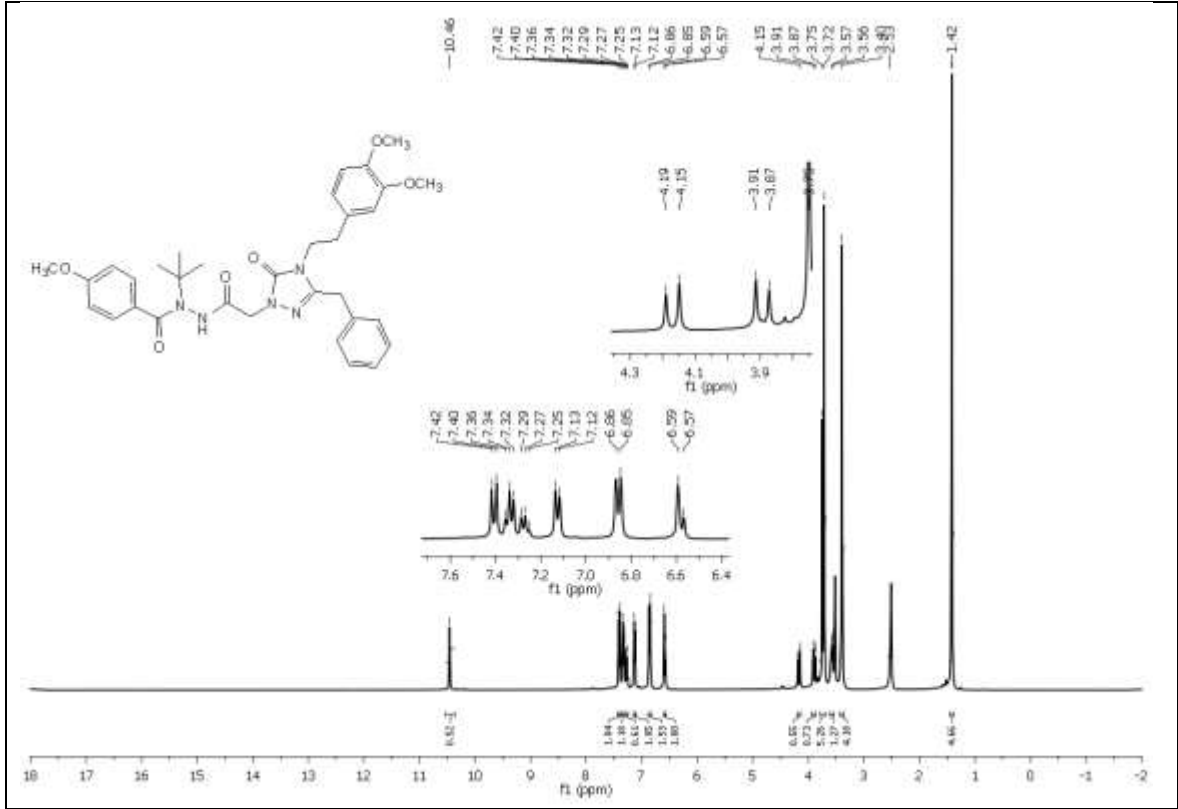
Ek Şekil 90. 35b Nolu Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ , ppm)



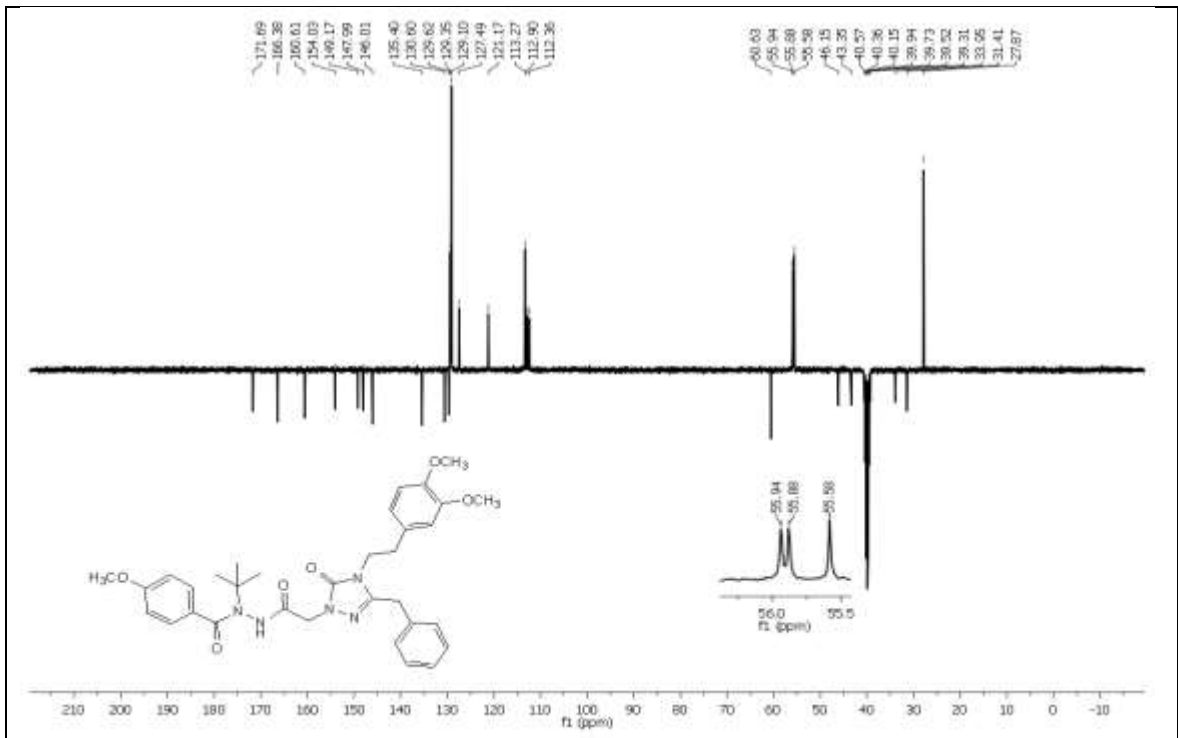
Ek Şekil 91. 35b Nolu Bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



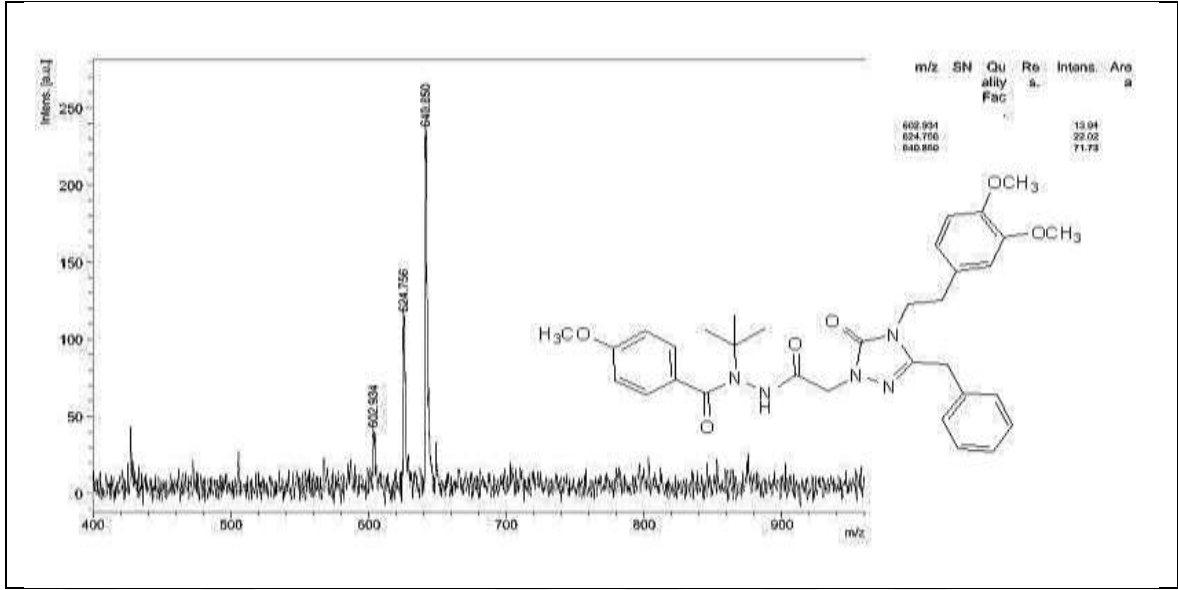
Ek Şekil 92. 36a Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



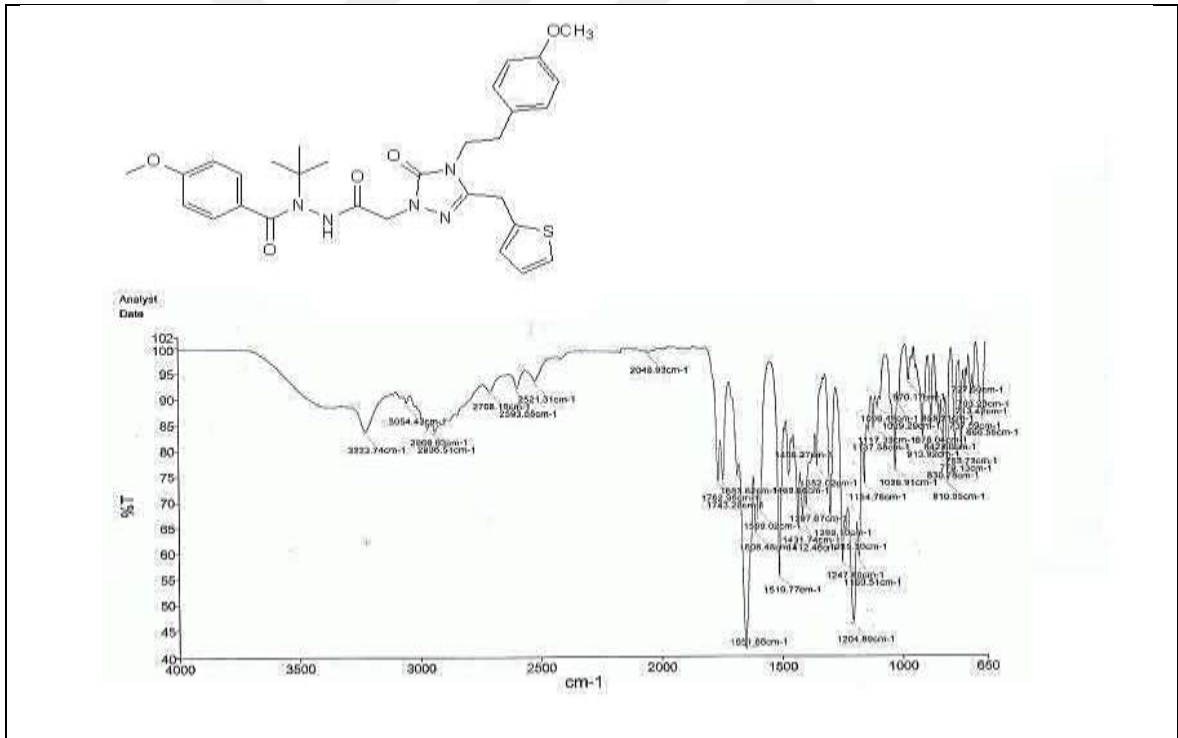
Ek Şekil 93. 36a Nolu Bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

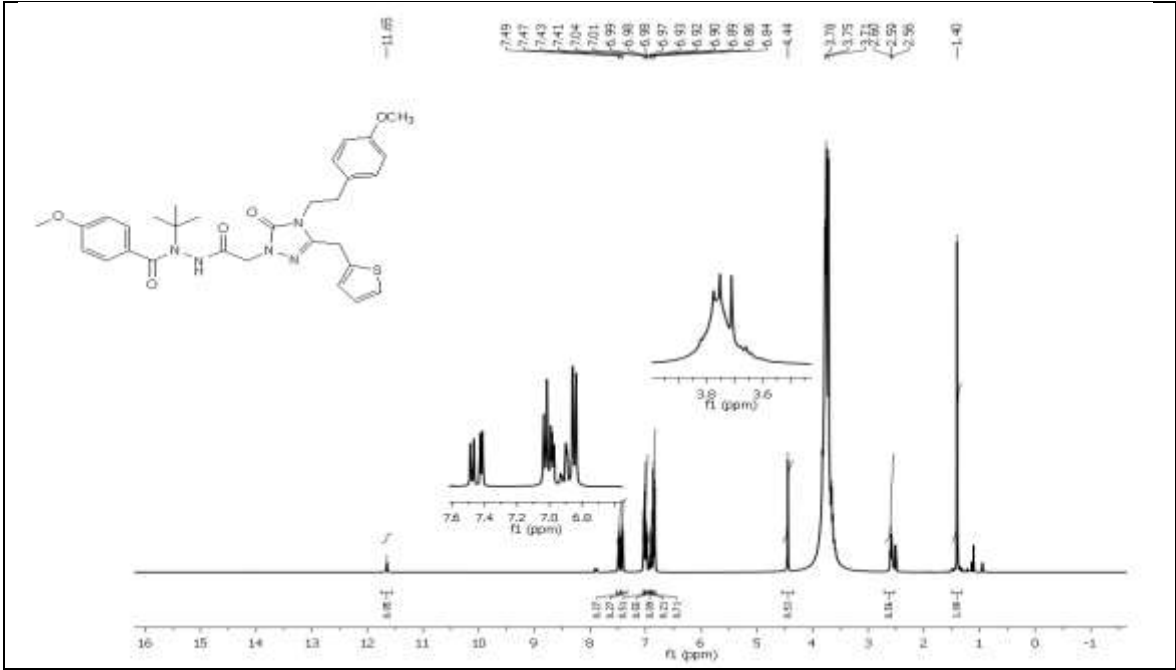


Ek Şekil 94. 36a Nolu Bileşiğe ait ¹³C-NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

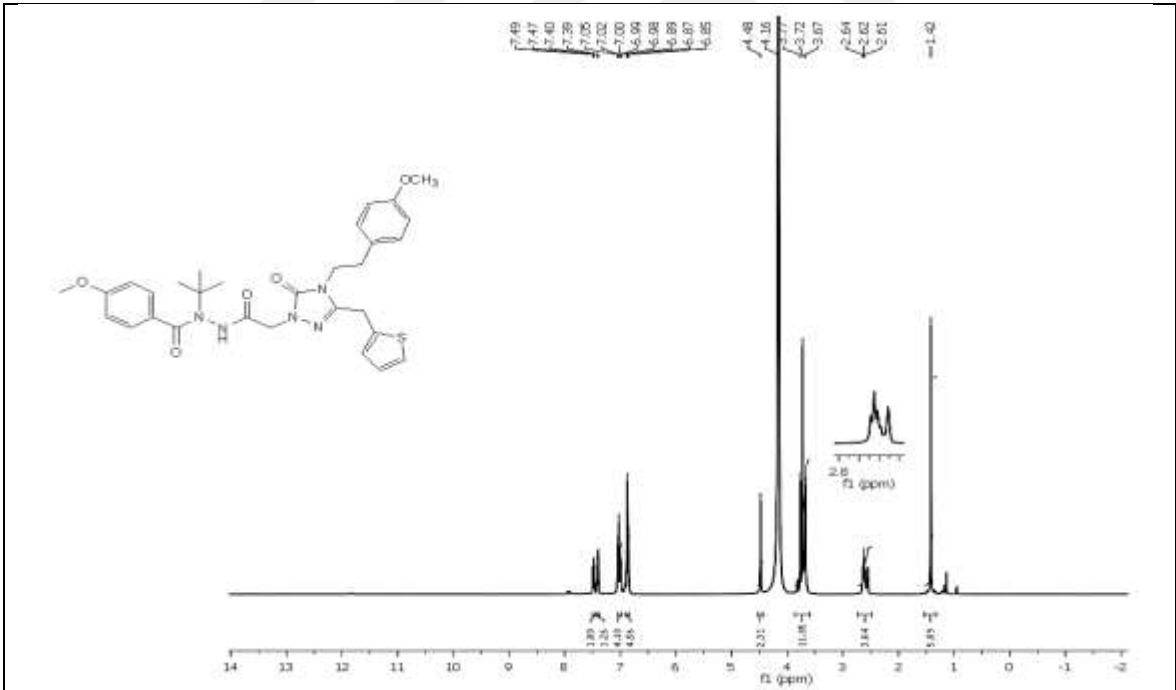


Ek Şekil 95. 36a Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektromu

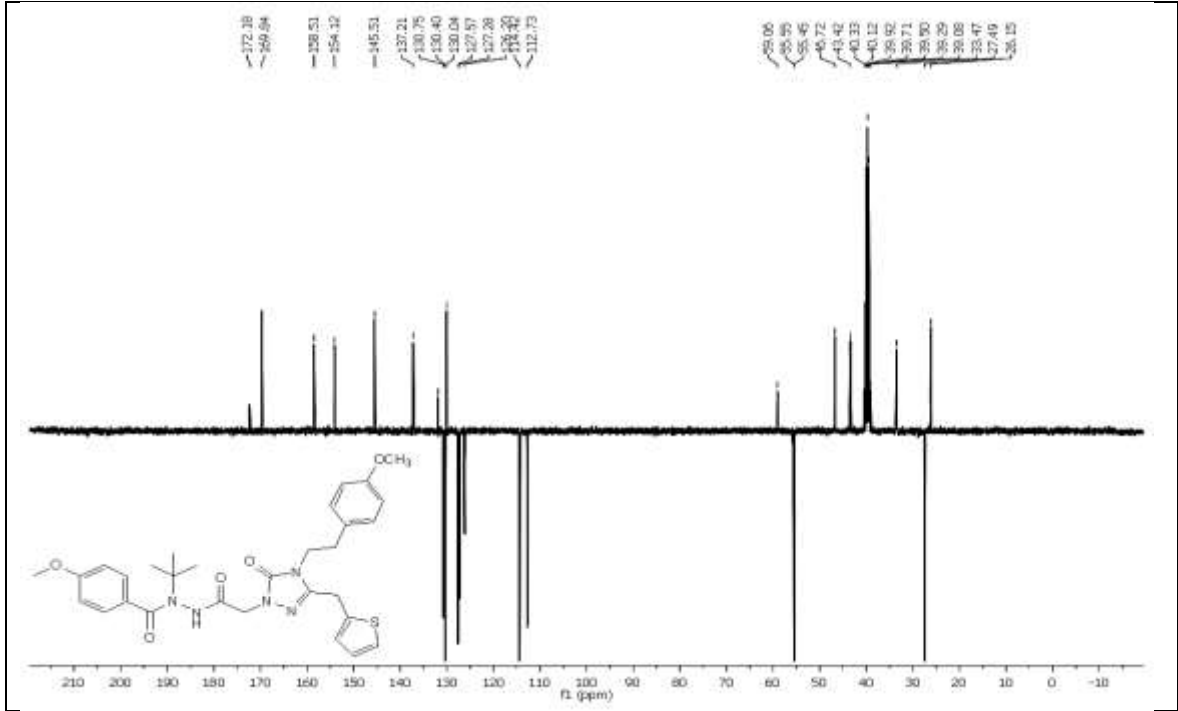
Ek Şekil 96. 37a Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektromu (ν_{\max} , cm^{-1})



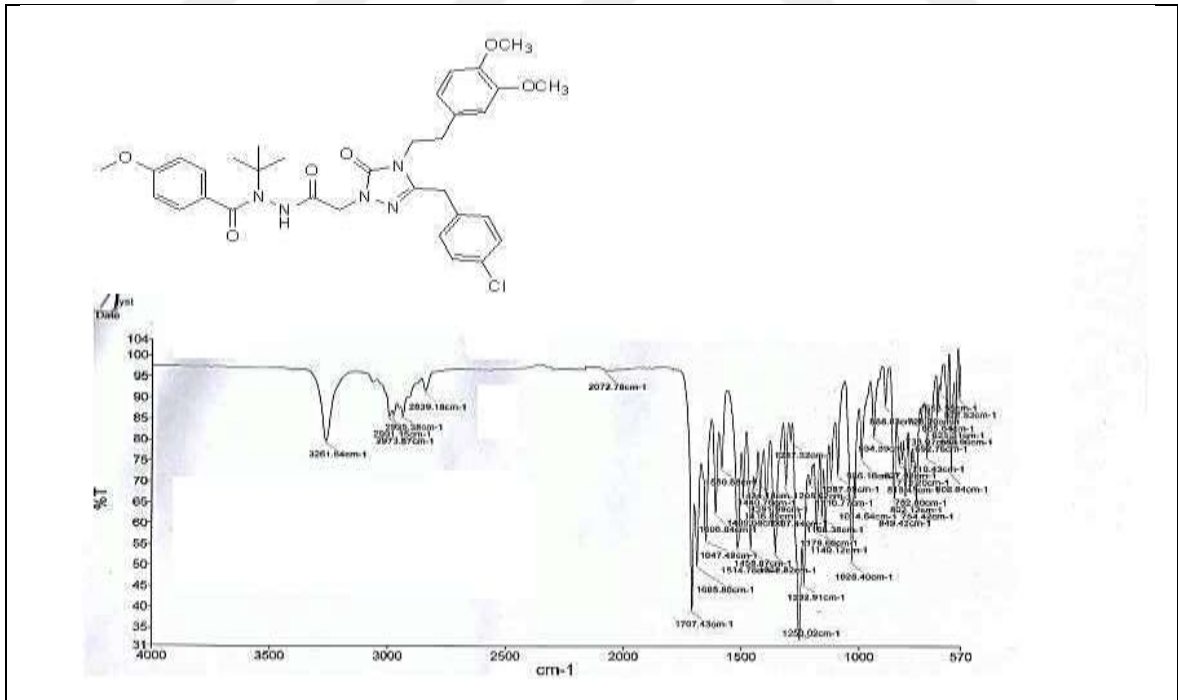
Ek Şekil 97. 37a Nolu Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



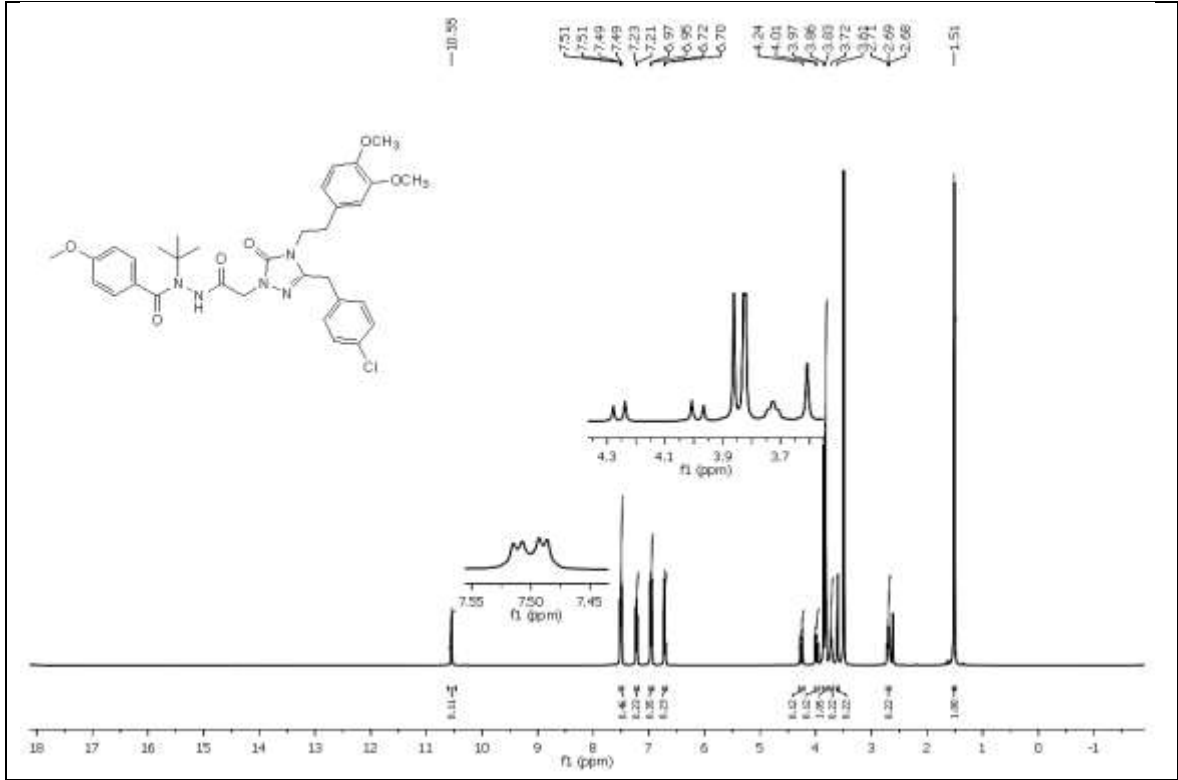
Ek Şekil 98. 37a Nolu Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR-D}_2\text{O}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



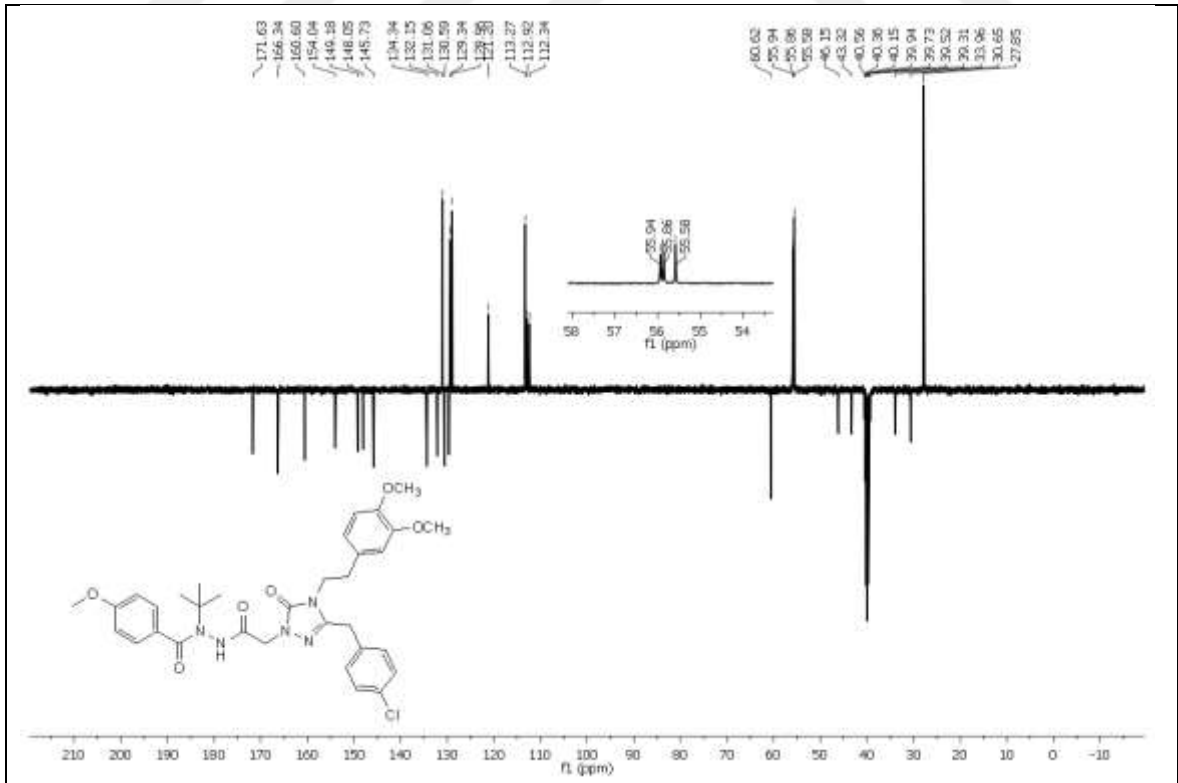
Ek Şekil 99. 37a Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-d}_6, \delta$ ppm)



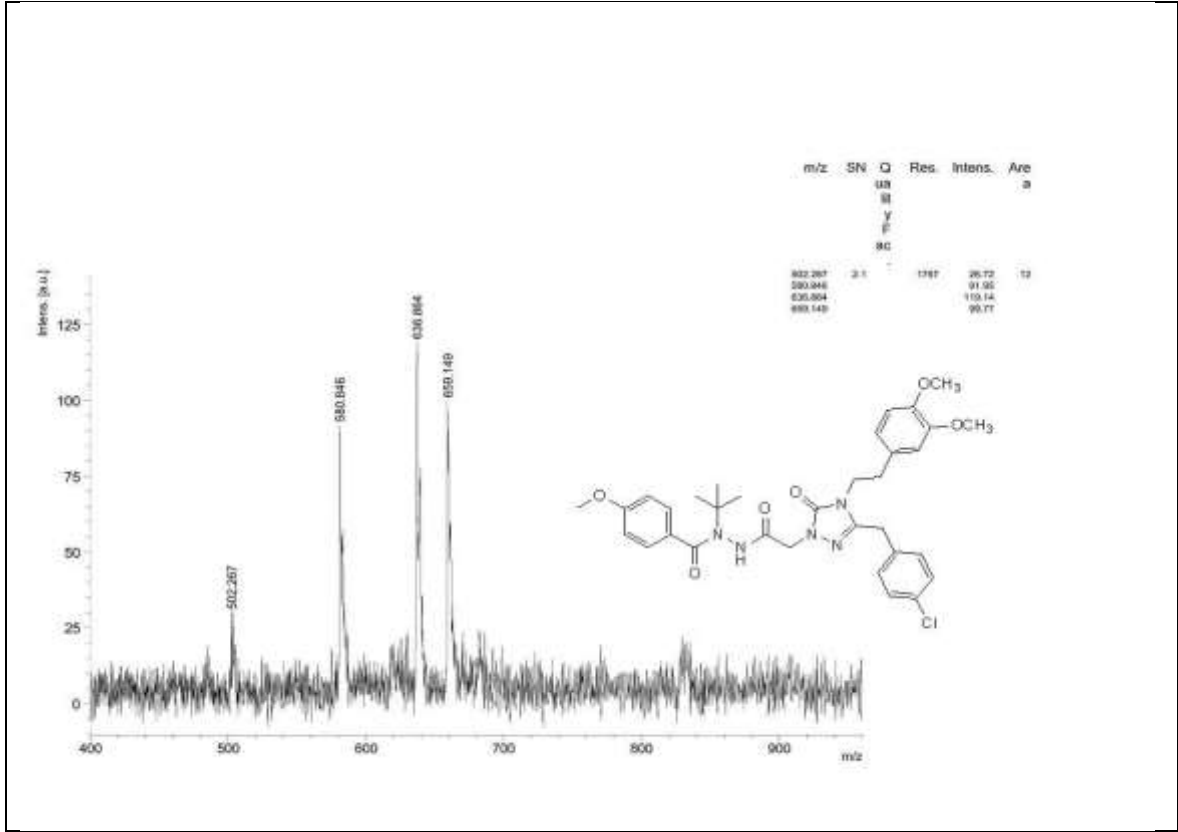
Ek Şekil 100. 38a Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu ($\nu_{\text{max}}, \text{cm}^{-1}$)



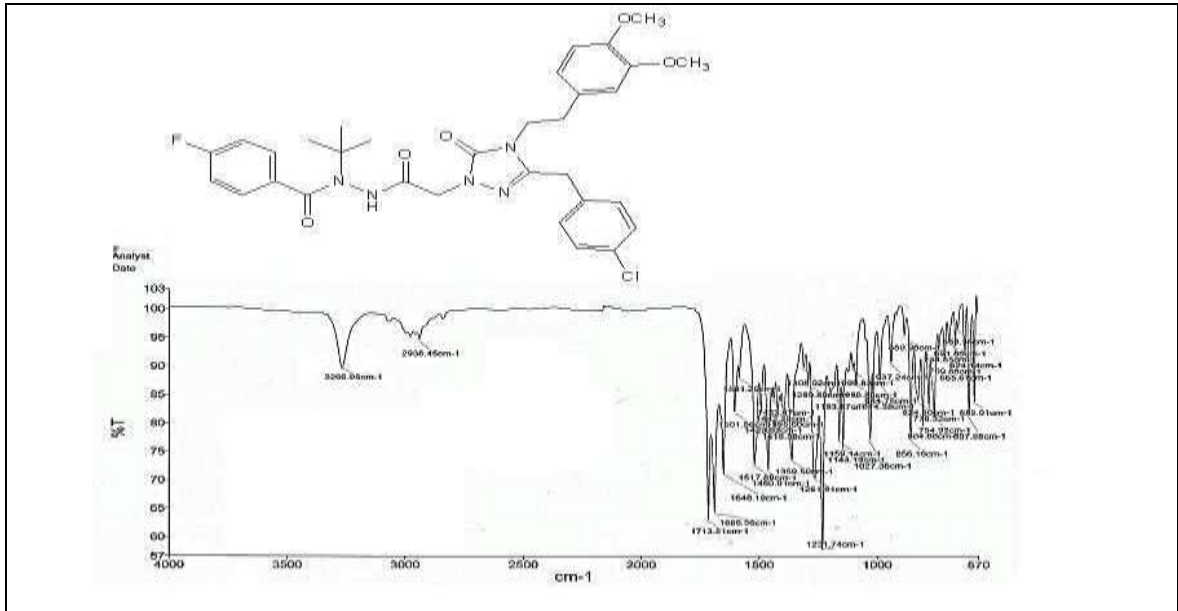
Ek Şekil 101. 38a Nolu Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

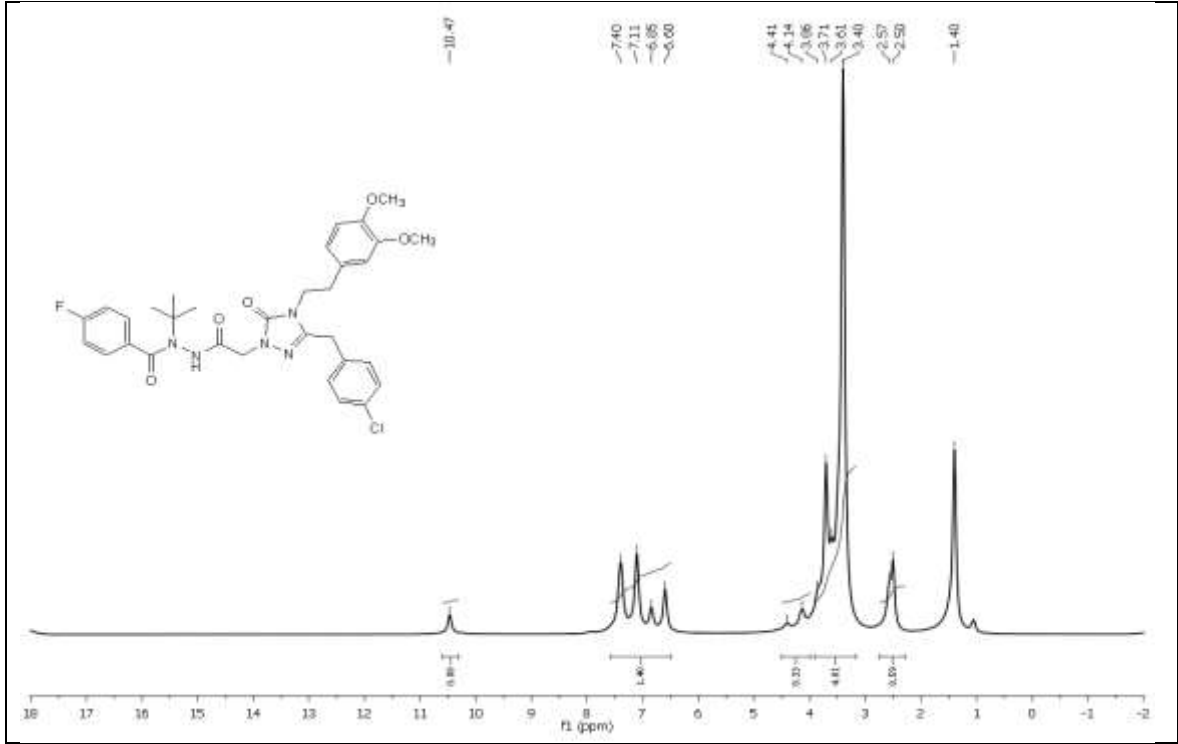


Ek Şekil 102. 38a Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

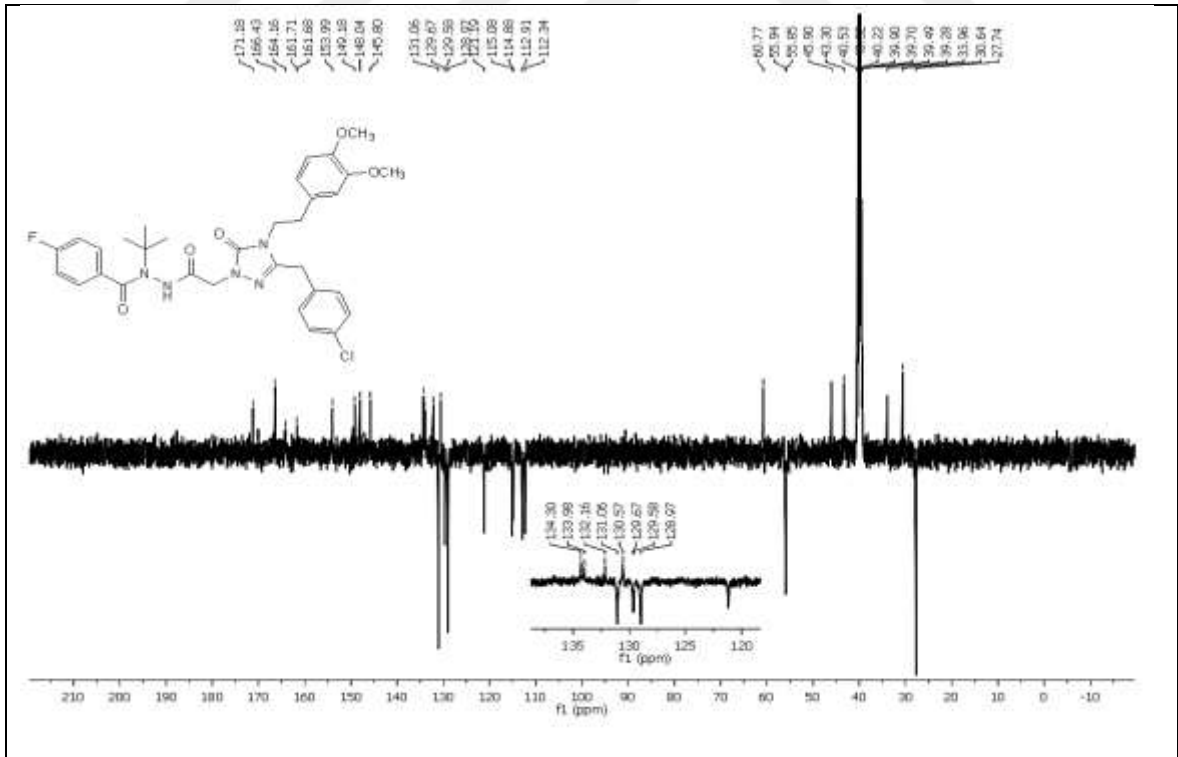


Ek Şekil 103. 38a Nolu Bileşiğe ait n Kütle Spektrumu

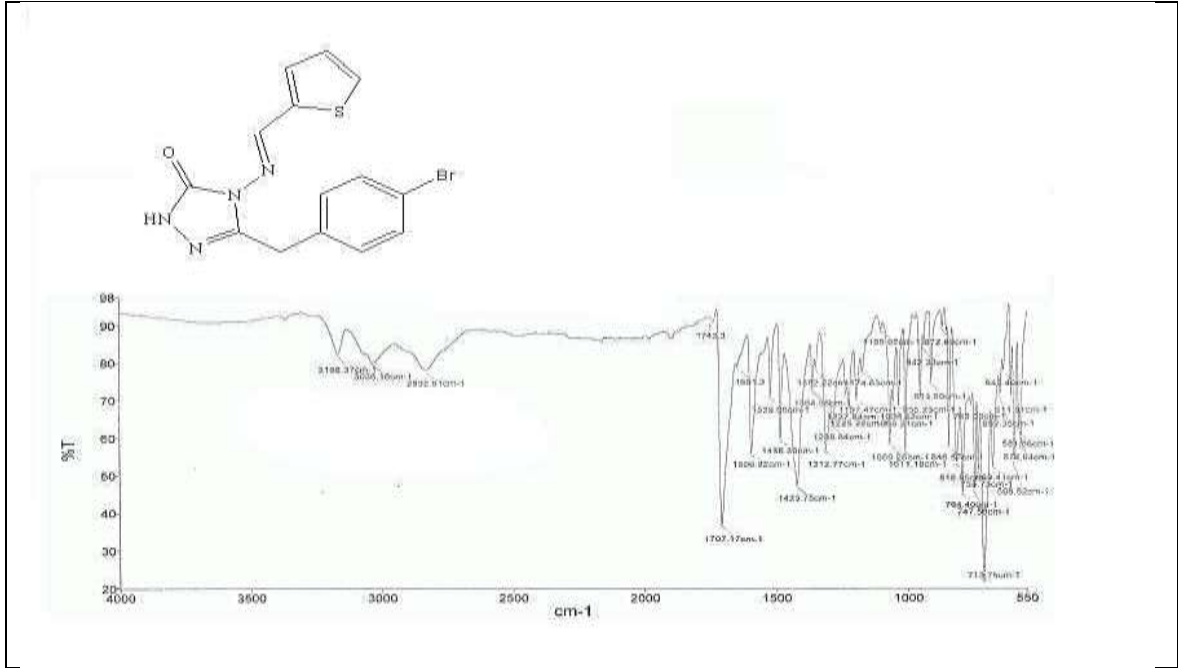
Ek Şekil 104. 38b Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



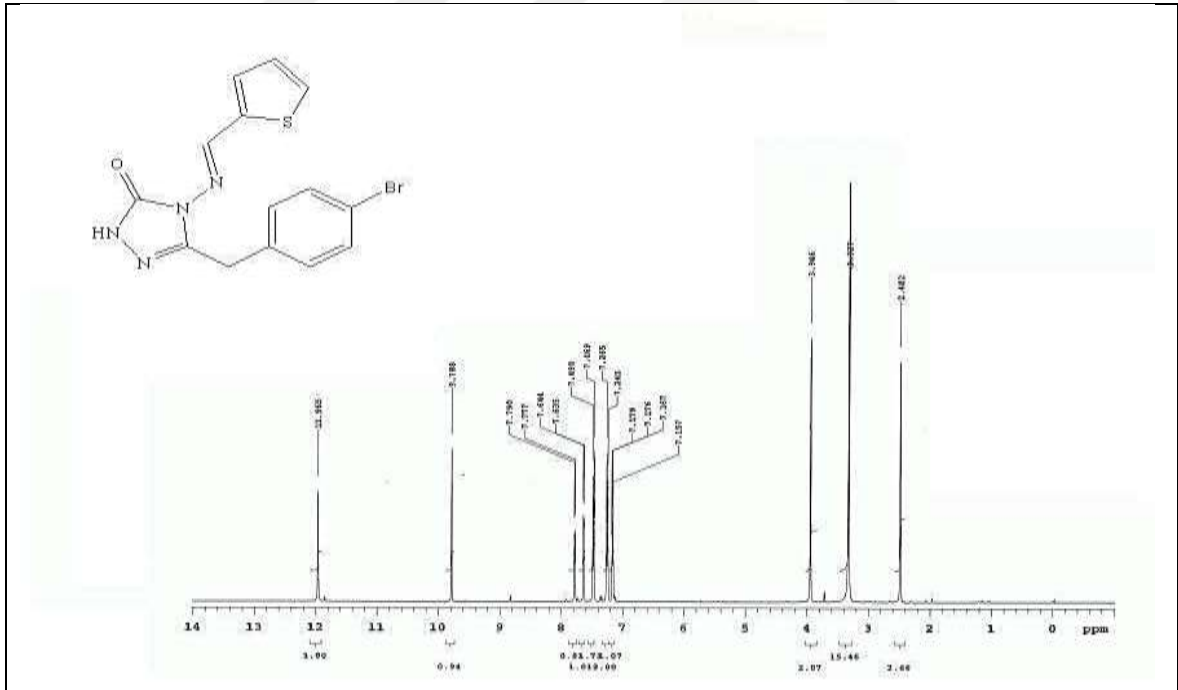
Ek Şekil 105. 38b Nolu Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



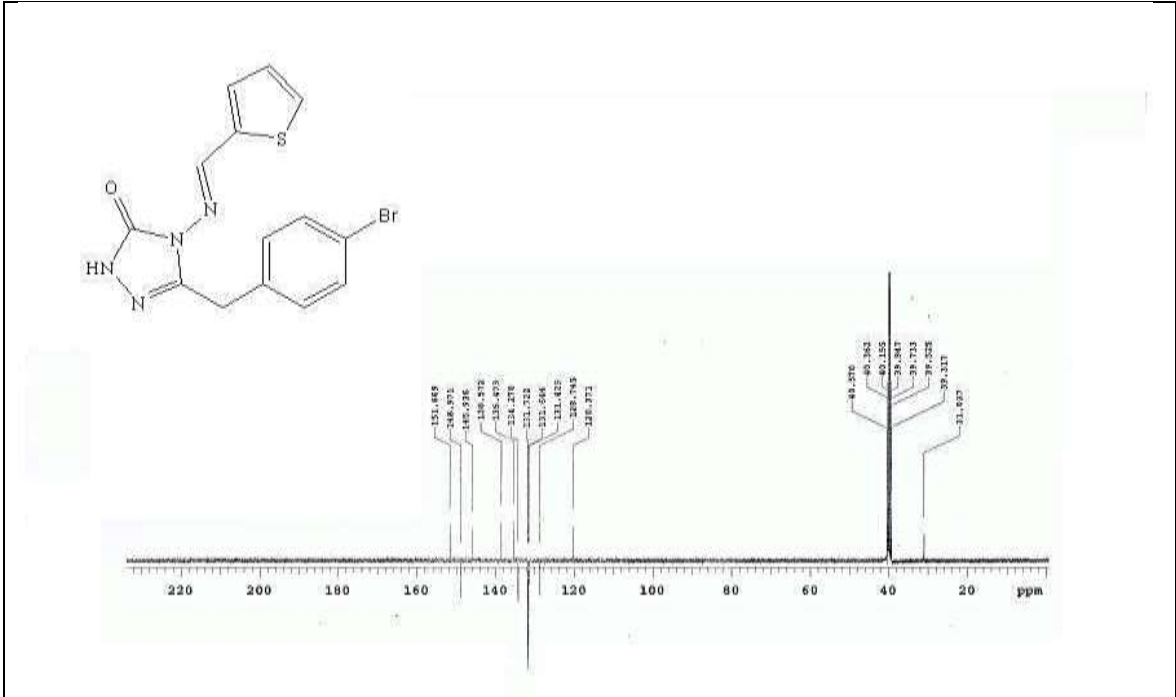
Ek Şekil 106. 38b Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



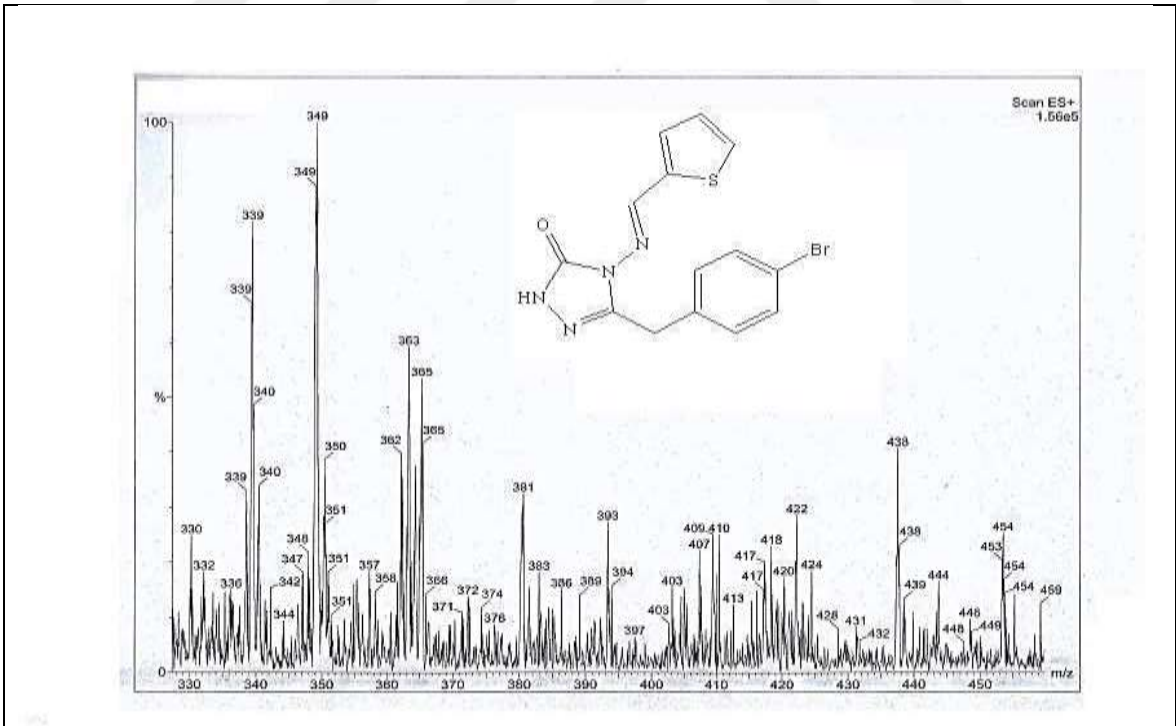
Ek Şekil 107. 42c Nolu Bileşiğe ait n FT IR Spektrumu (v_{\max} , cm^{-1})



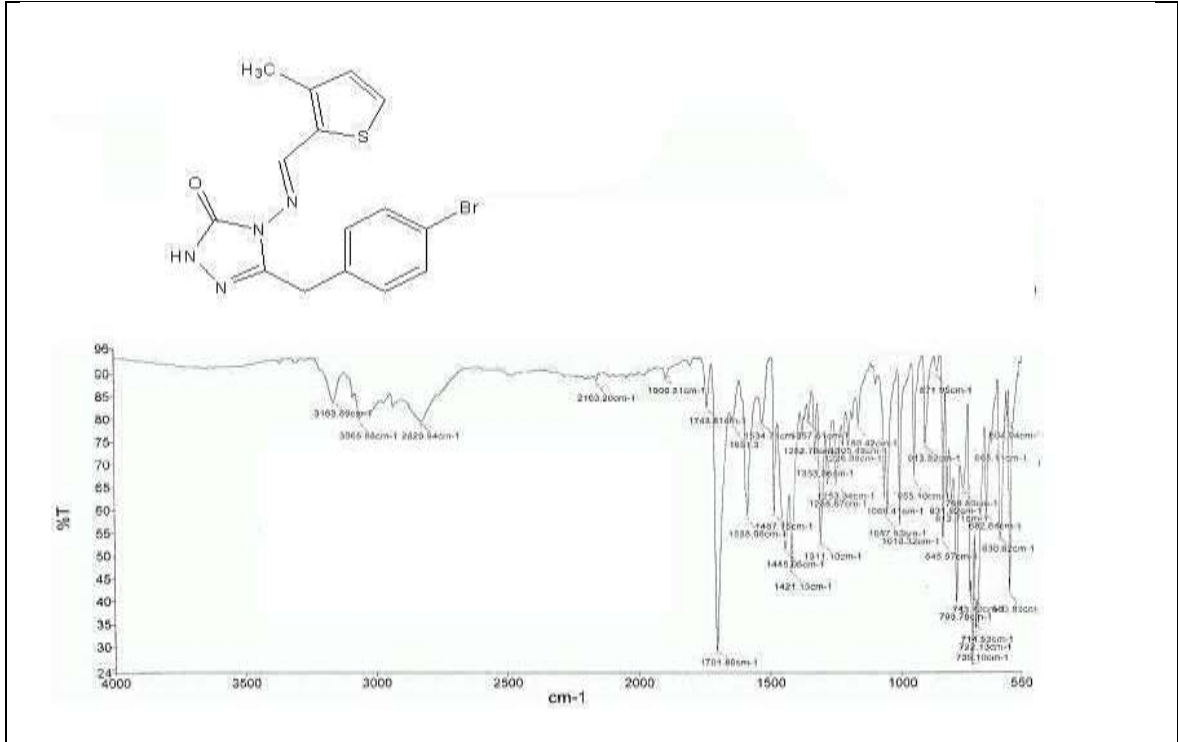
Ek Şekil 108. 42c Nolu Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



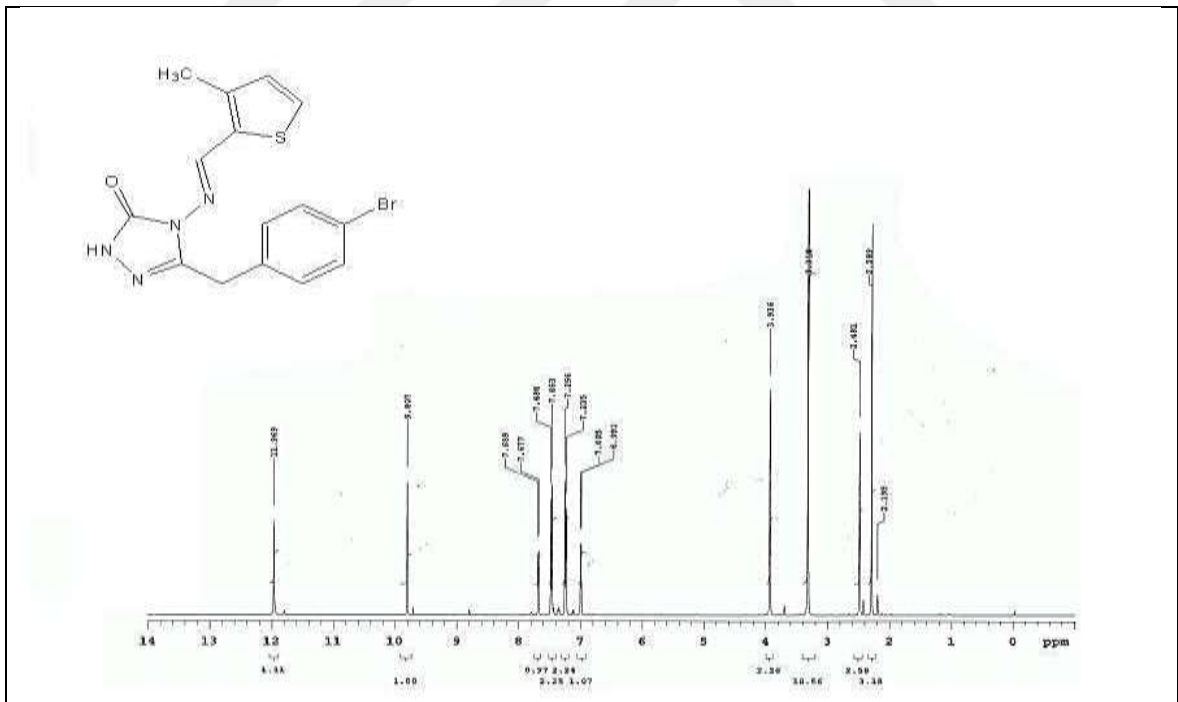
Ek Şekil 109. 42c Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



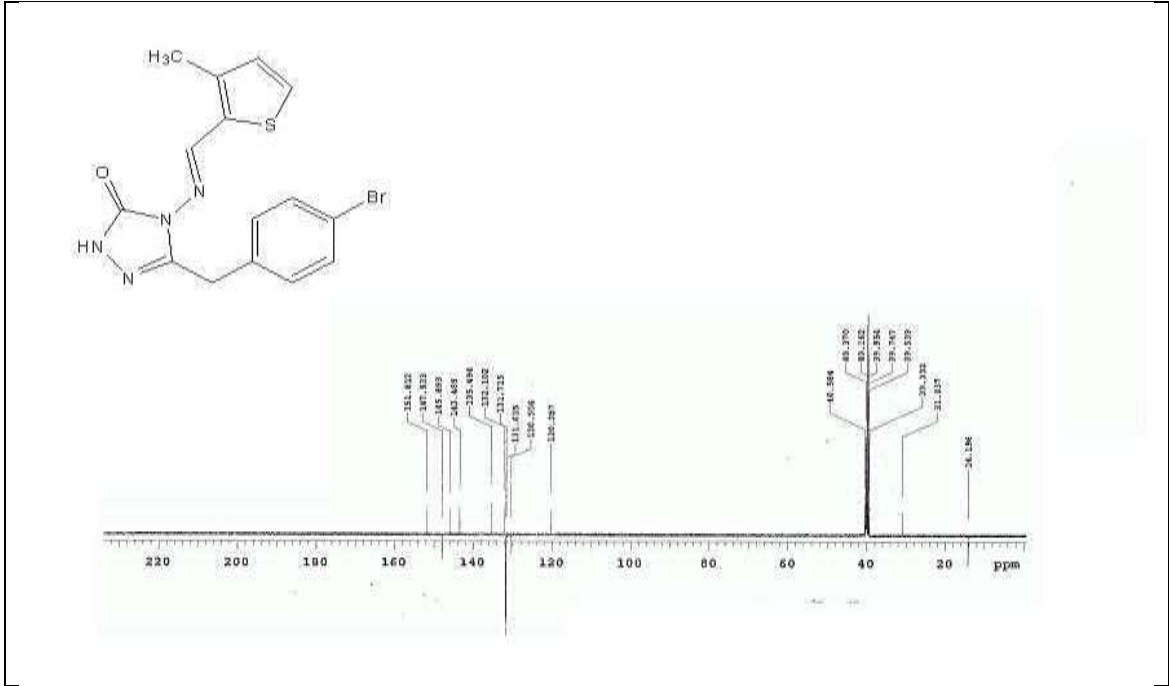
Ek Şekil 110. 42c Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



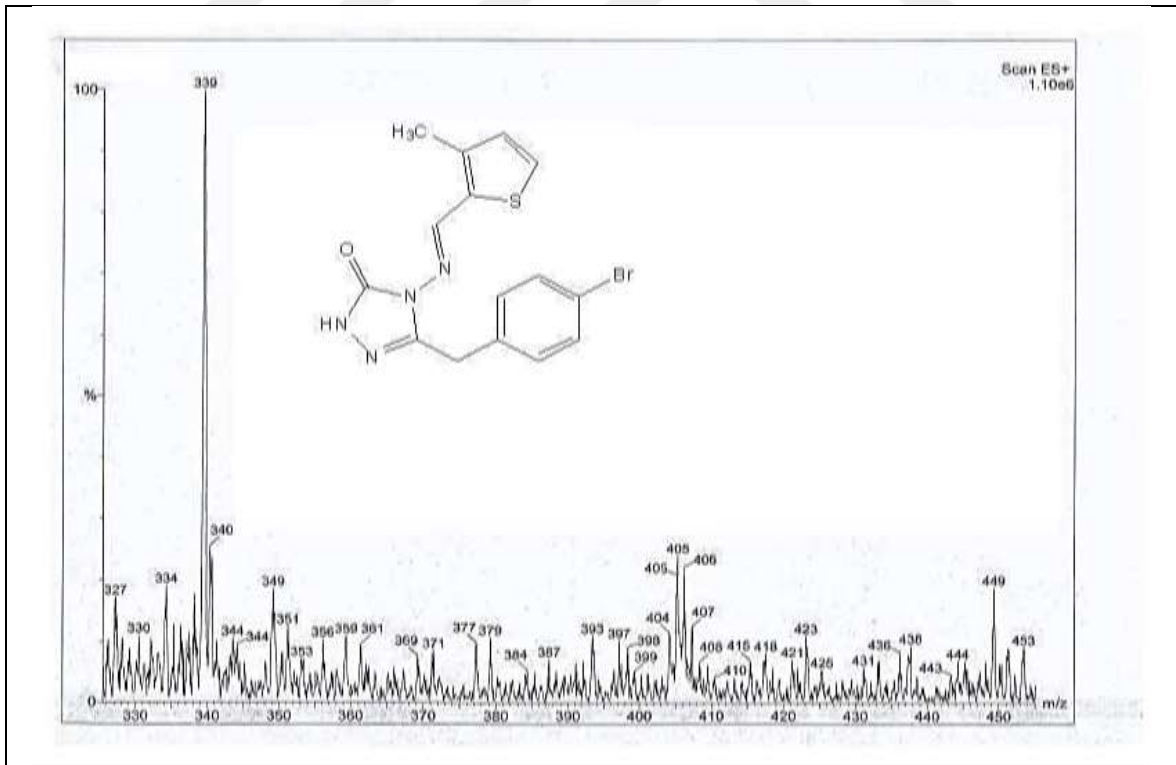
Ek Şekil 111. 42d Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (v_{max}, cm⁻¹)



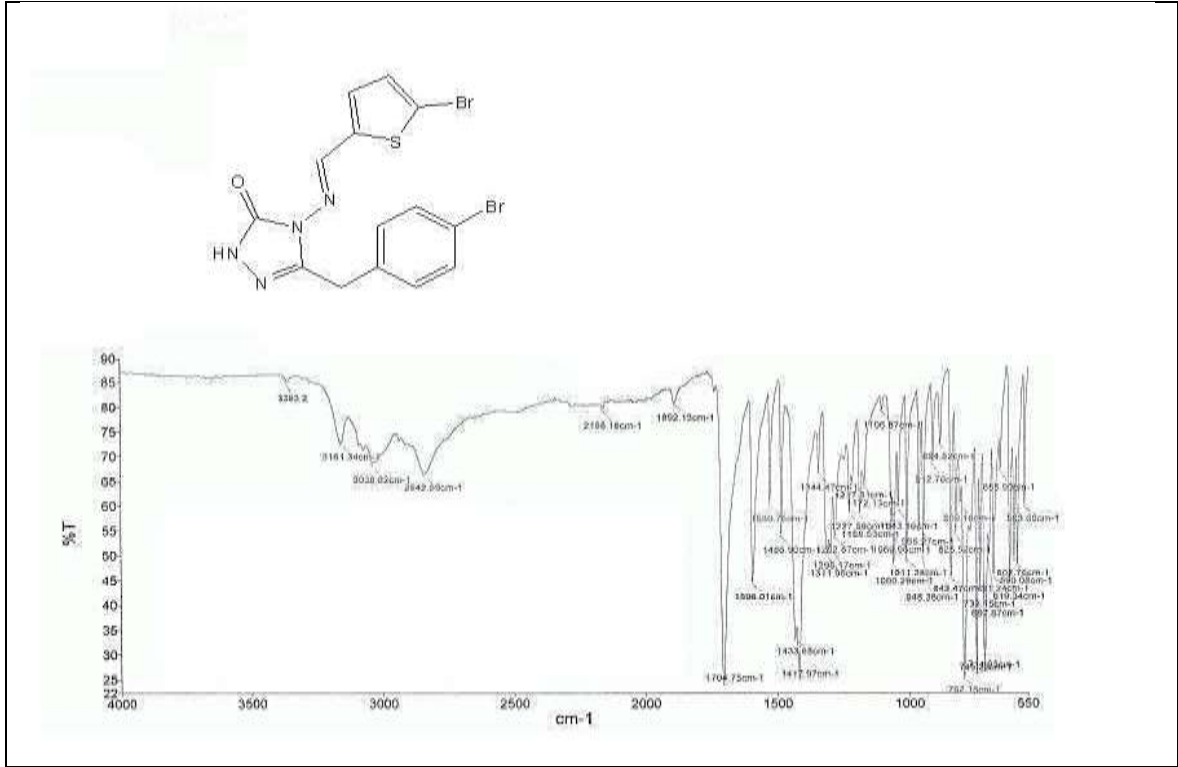
Ek Şekil 112. 42d Nolu Bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



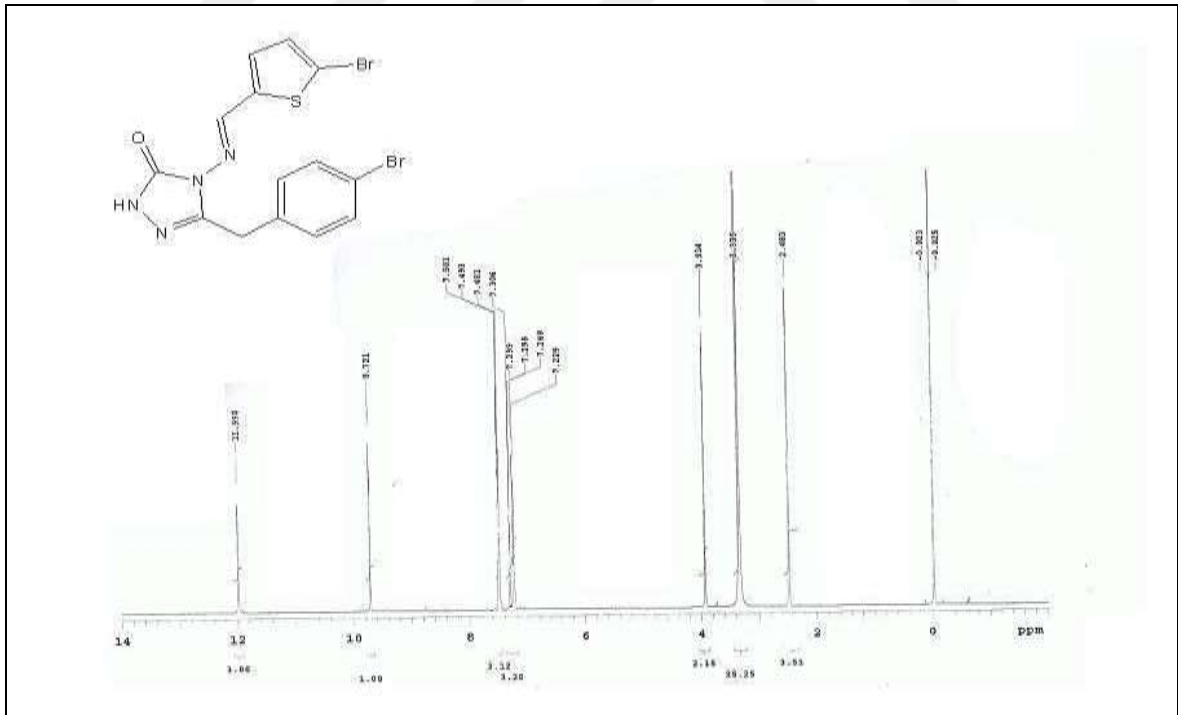
Ek Şekil 113. 42d Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



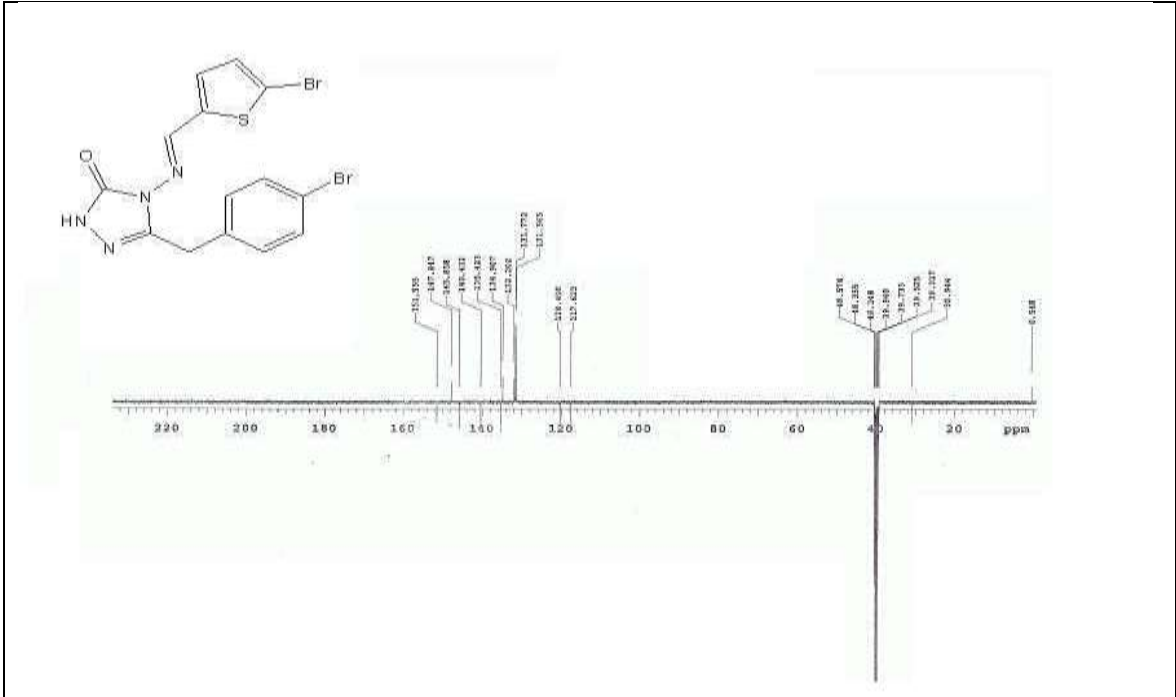
Ek Şekil 114. 42d Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



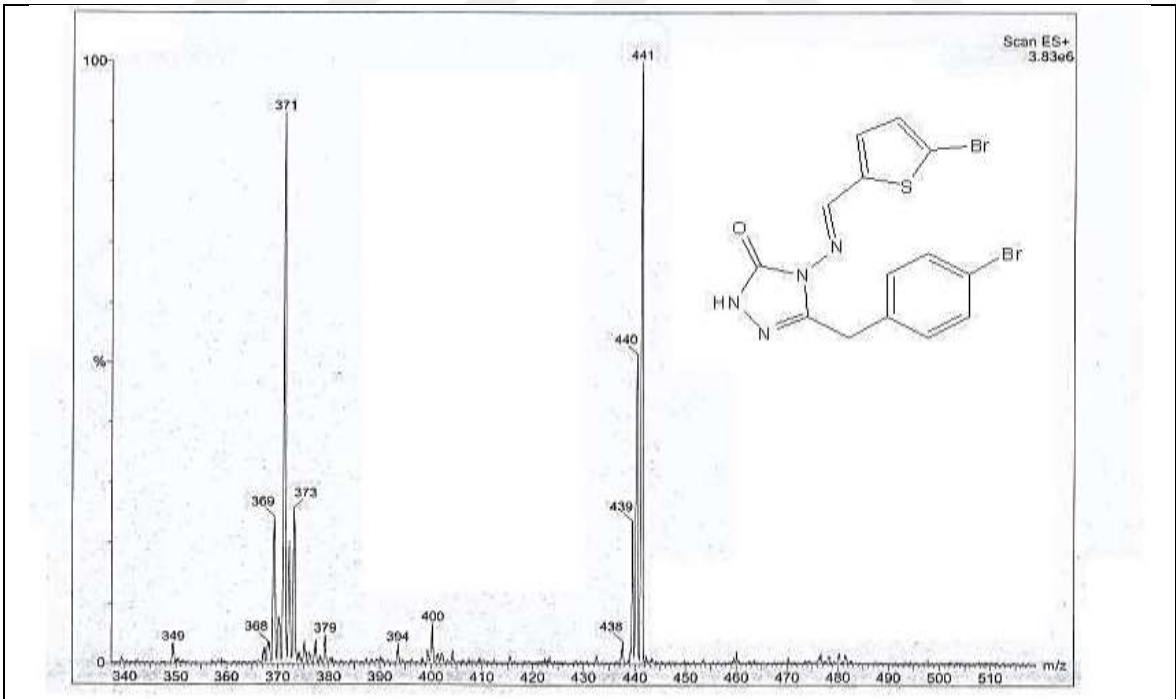
Ek Şekil 115. 42e Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (v_{max}, cm⁻¹)



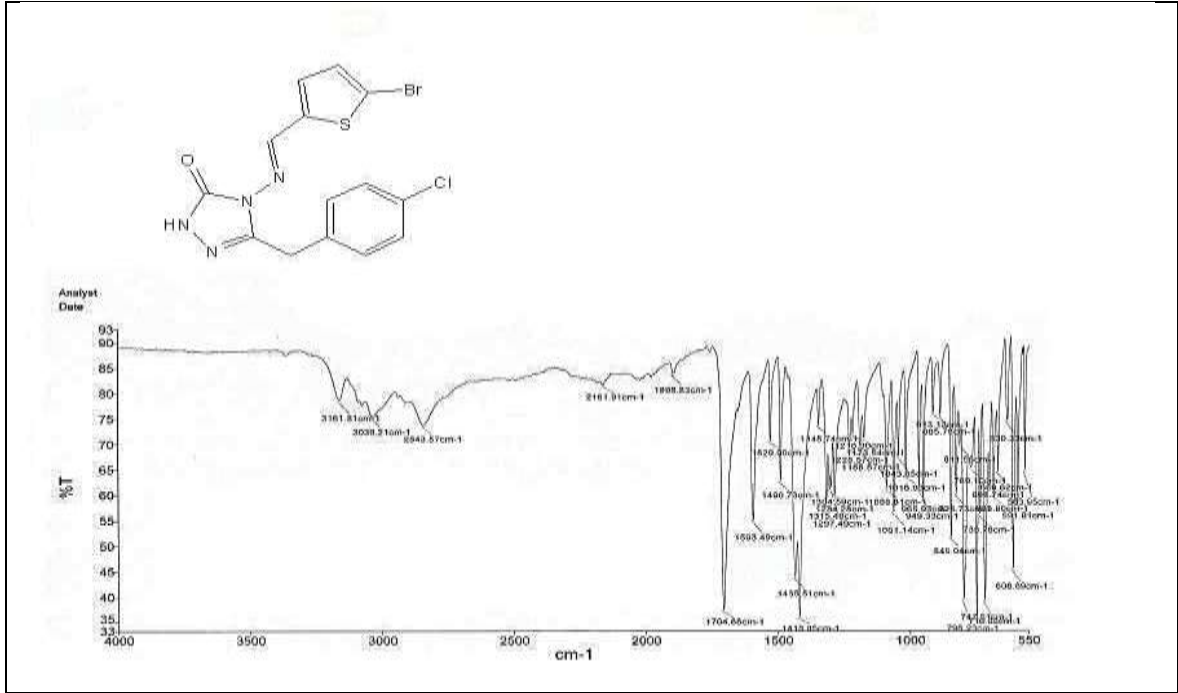
Ek Şekil 116. 42e Nolu Bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



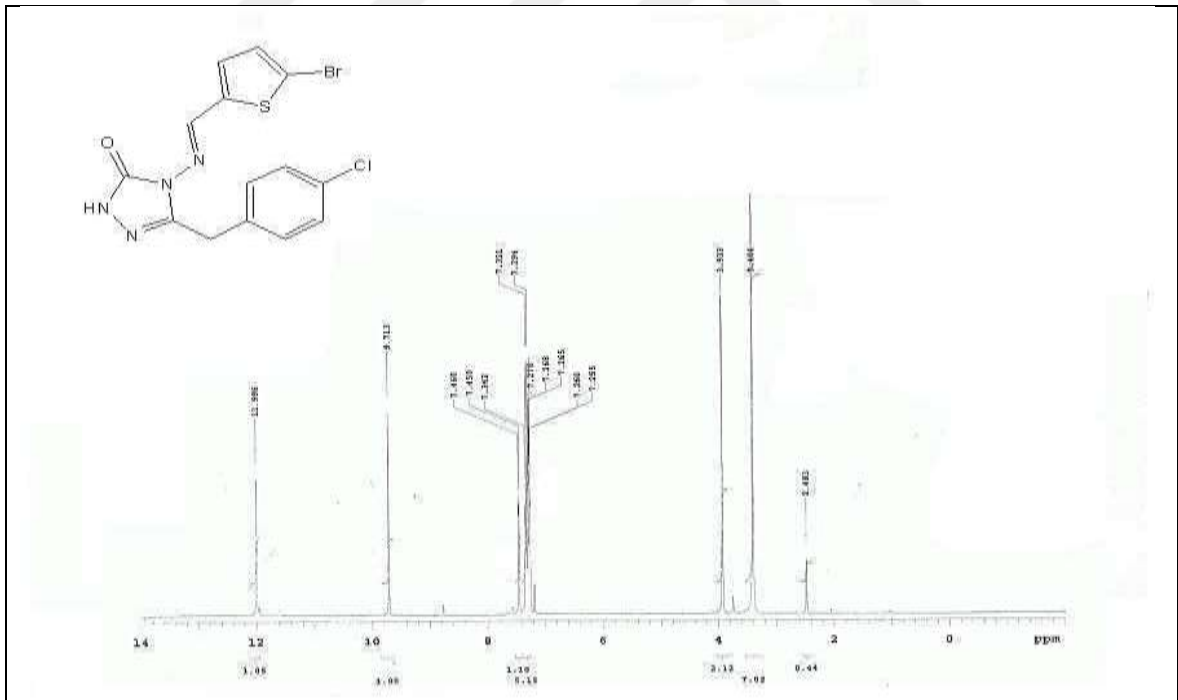
Ek Şekil 117. 42e Nolu Bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-d}_6, \delta$ ppm)



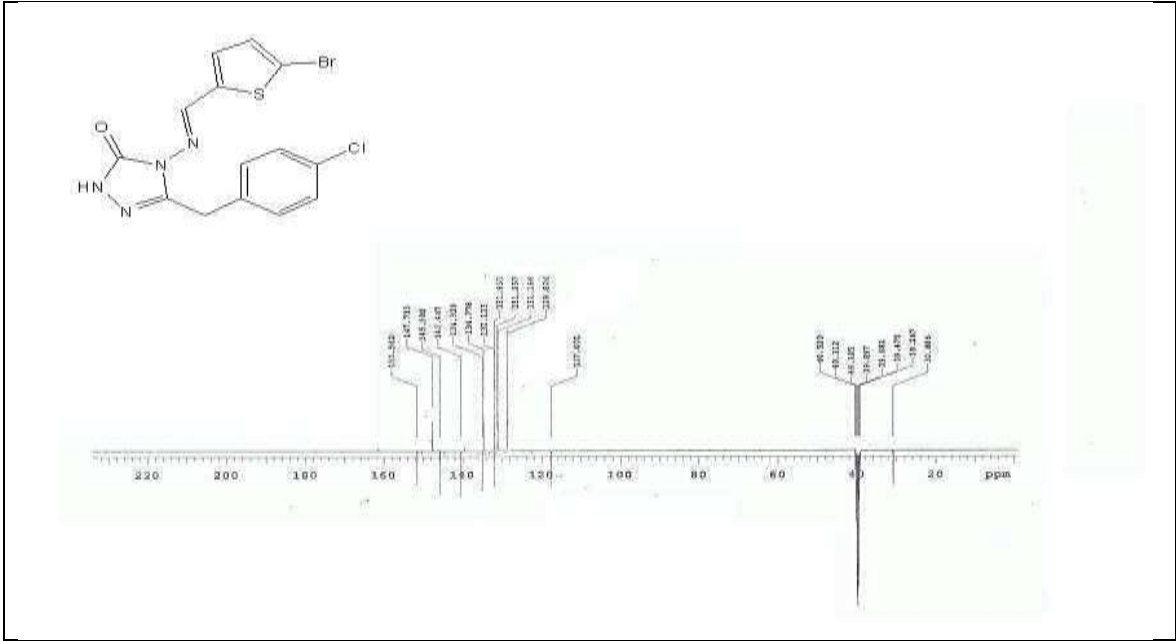
Ek Şekil 118. 42e Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



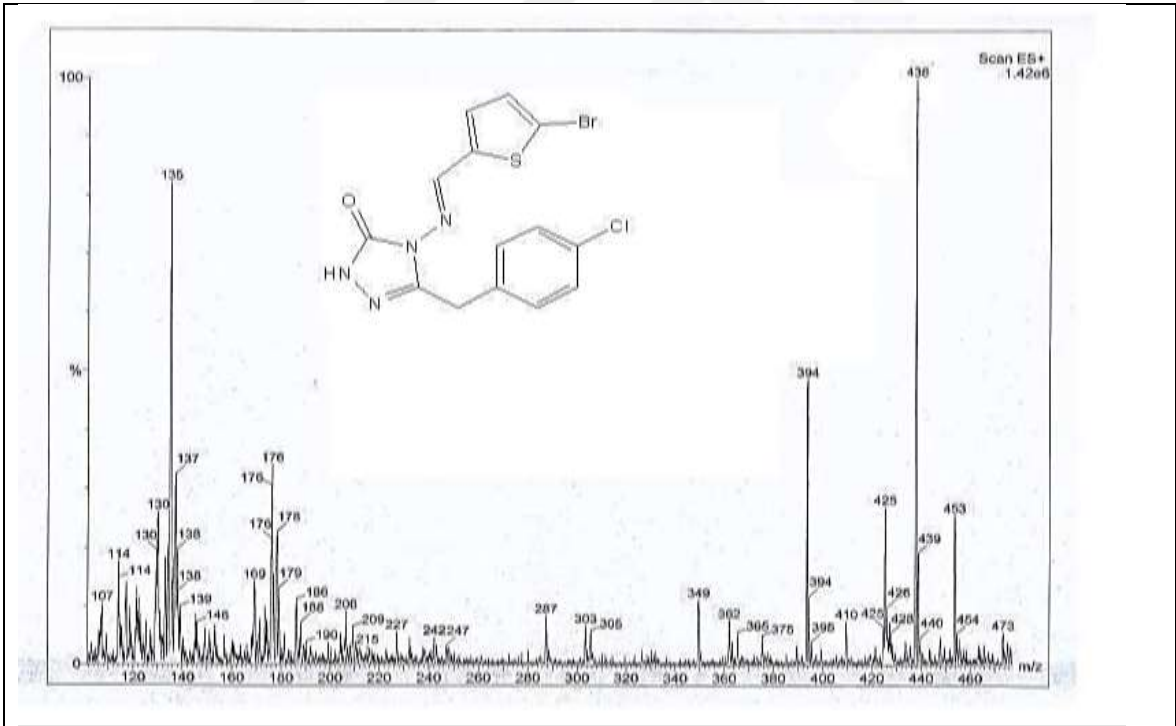
Ek Şekil 119. 43e Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (v_{max}, cm⁻¹)



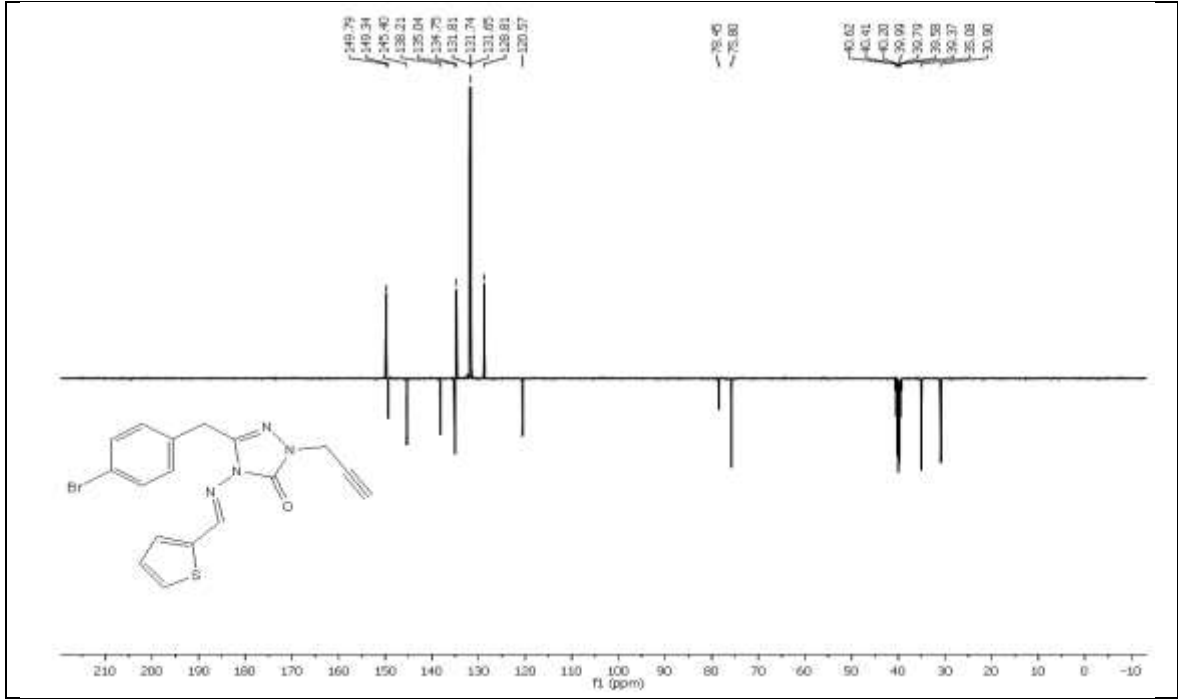
Ek Şekil 120. 43e Nolu Bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



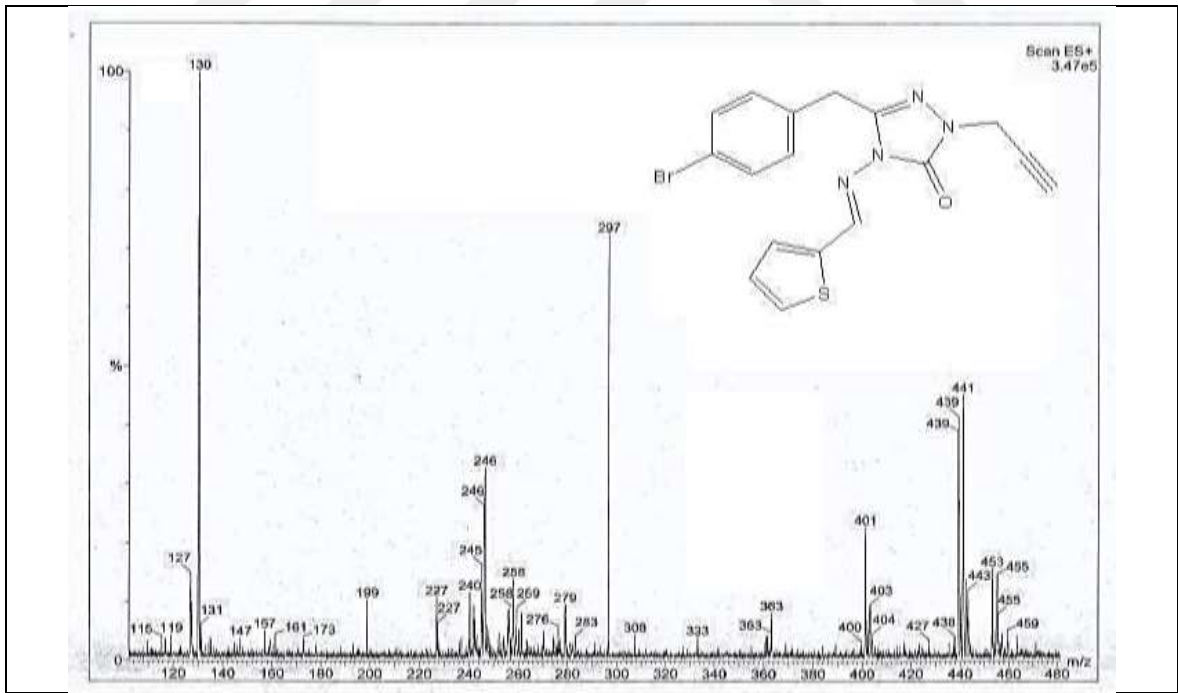
Ek Şekil 121. 43e Nolu Bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-d}_6, \delta$ ppm)



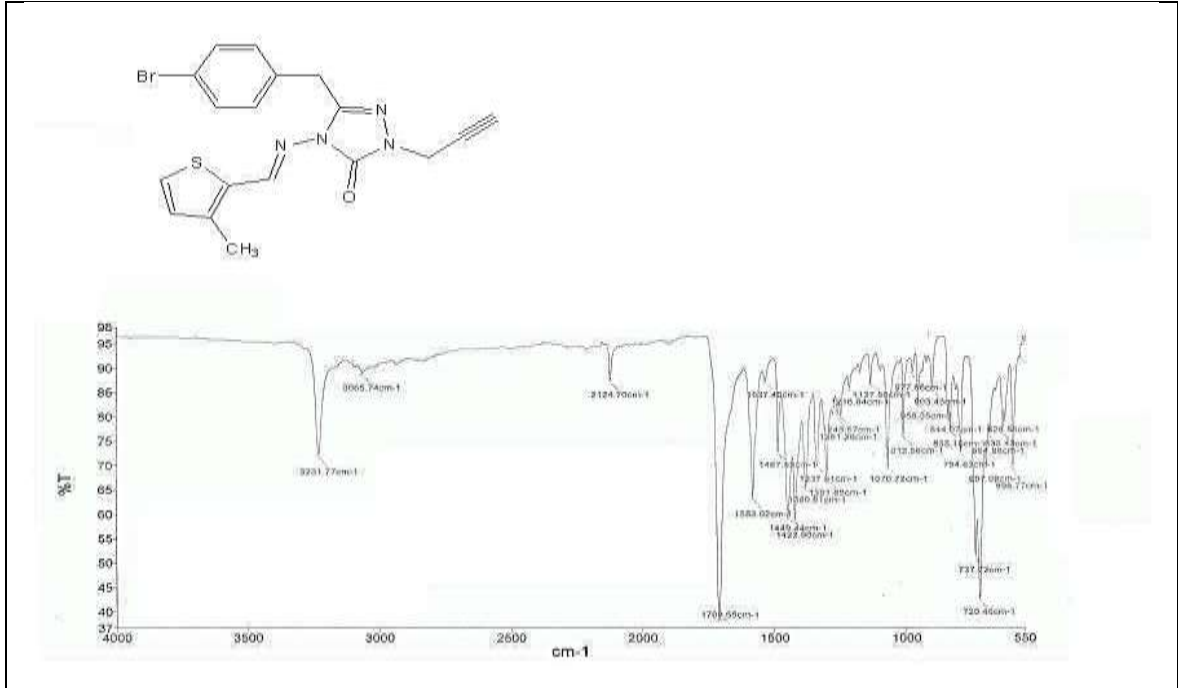
Ek Şekil 122. 43e Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



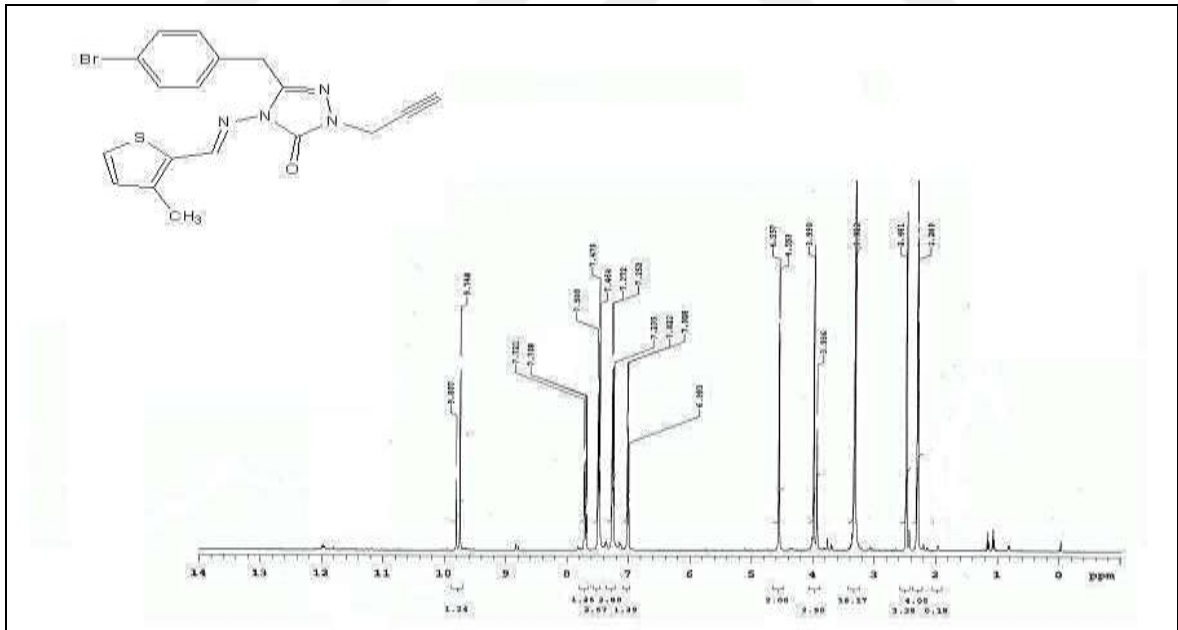
Ek Şekil 125. 44c Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-d}_6, \delta$ ppm)



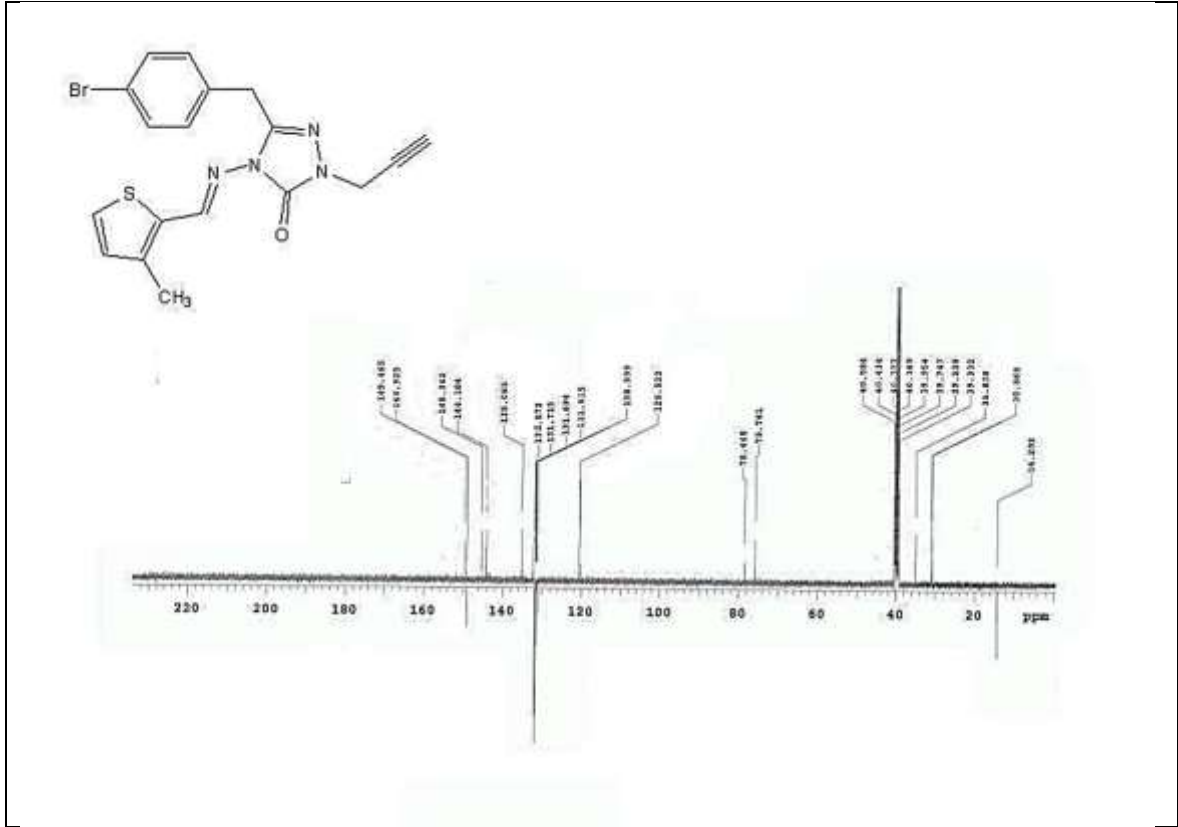
Ek Şekil 126. 44c Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



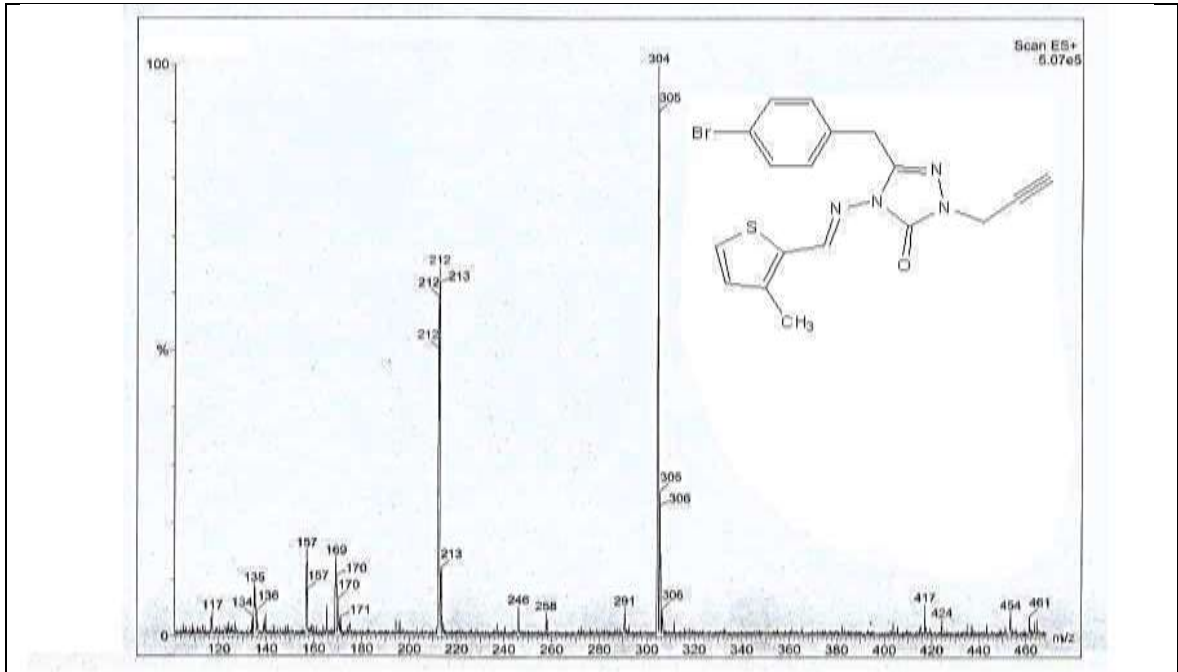
Ek Şekil 127. 44d Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



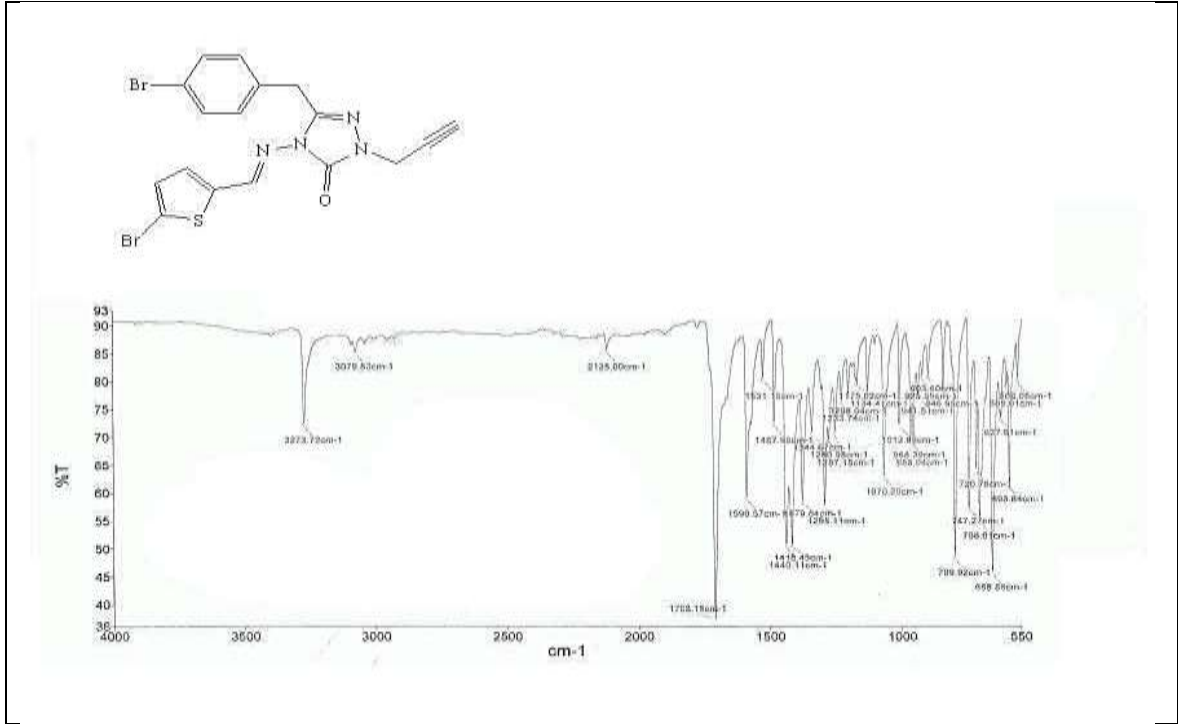
Ek Şekil 128. 44d Nolu Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



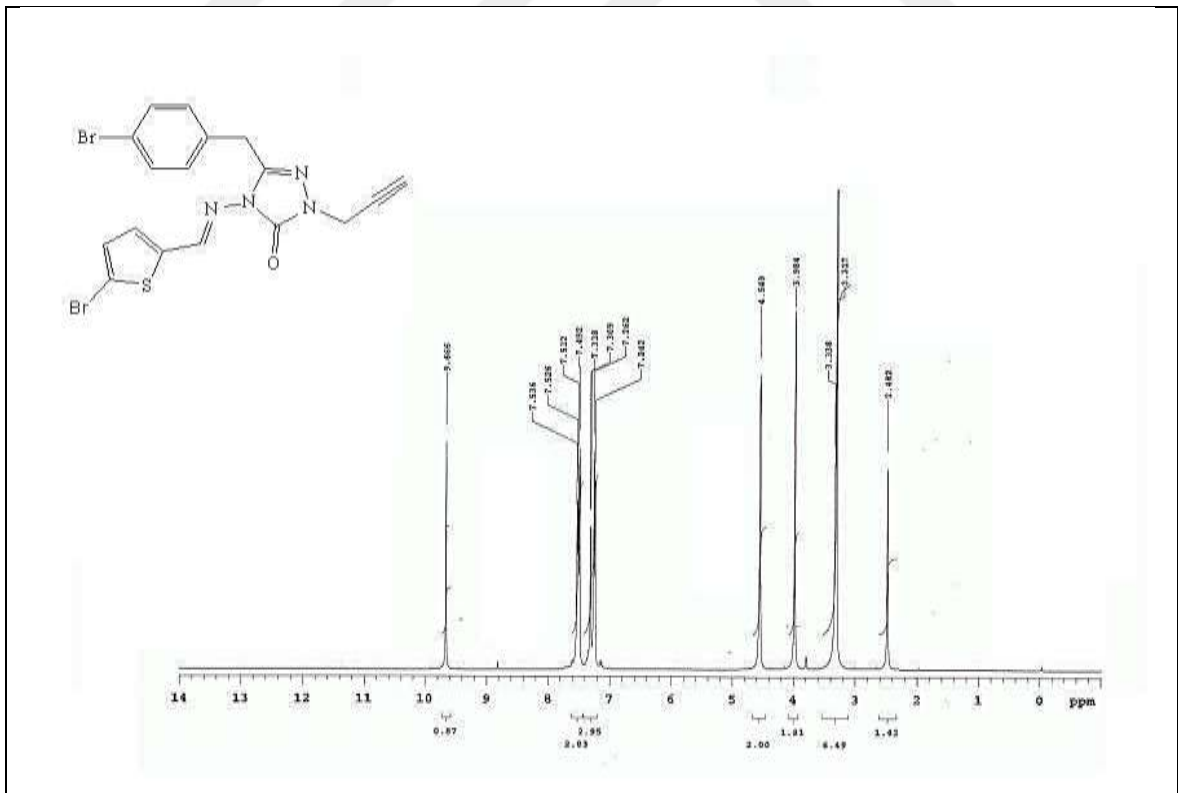
Ek Şekil 129. 44d Nolu Bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



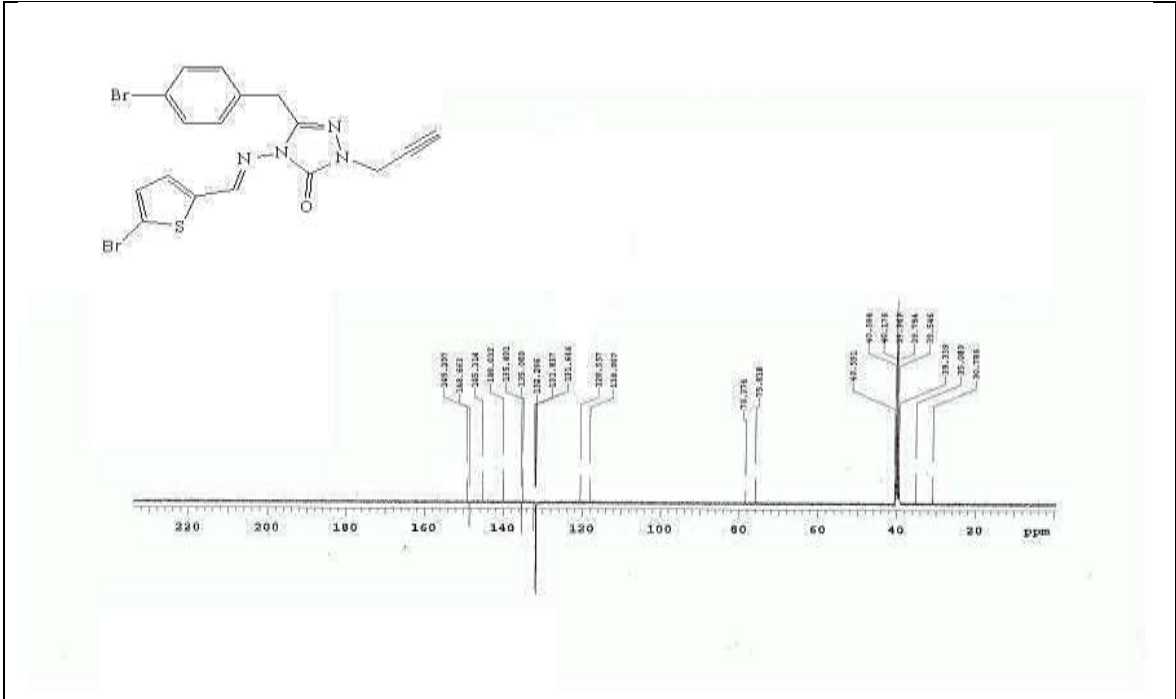
Ek Şekil 130. 44d Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



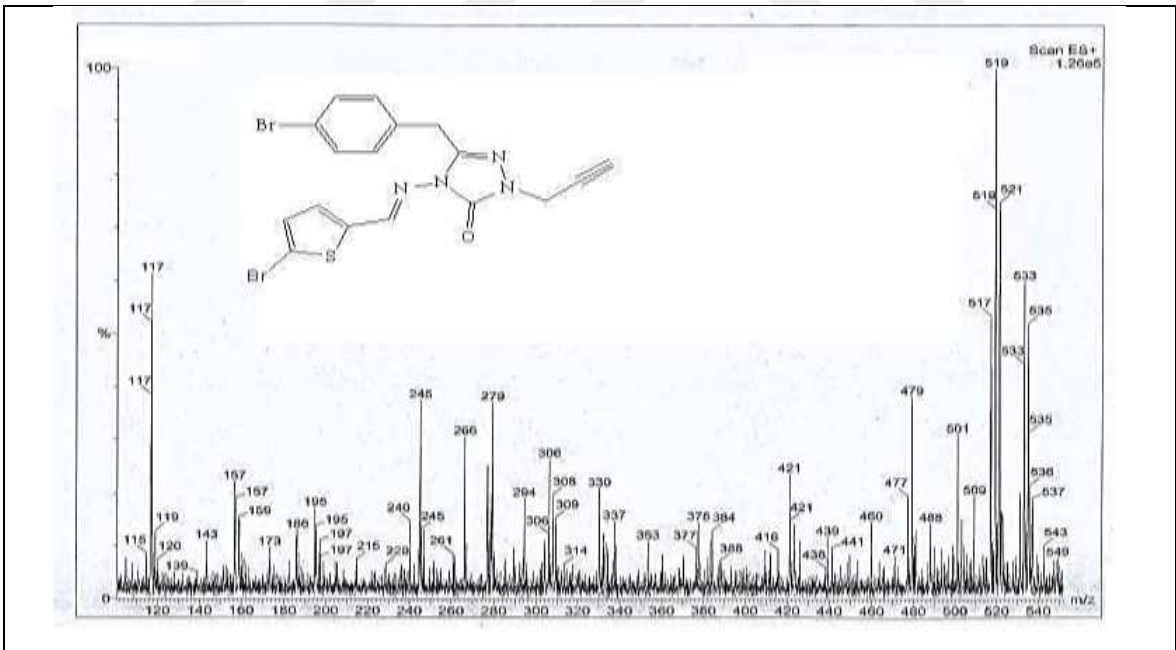
Ek Şekil 131. 44e Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (v_{max}, cm⁻¹)



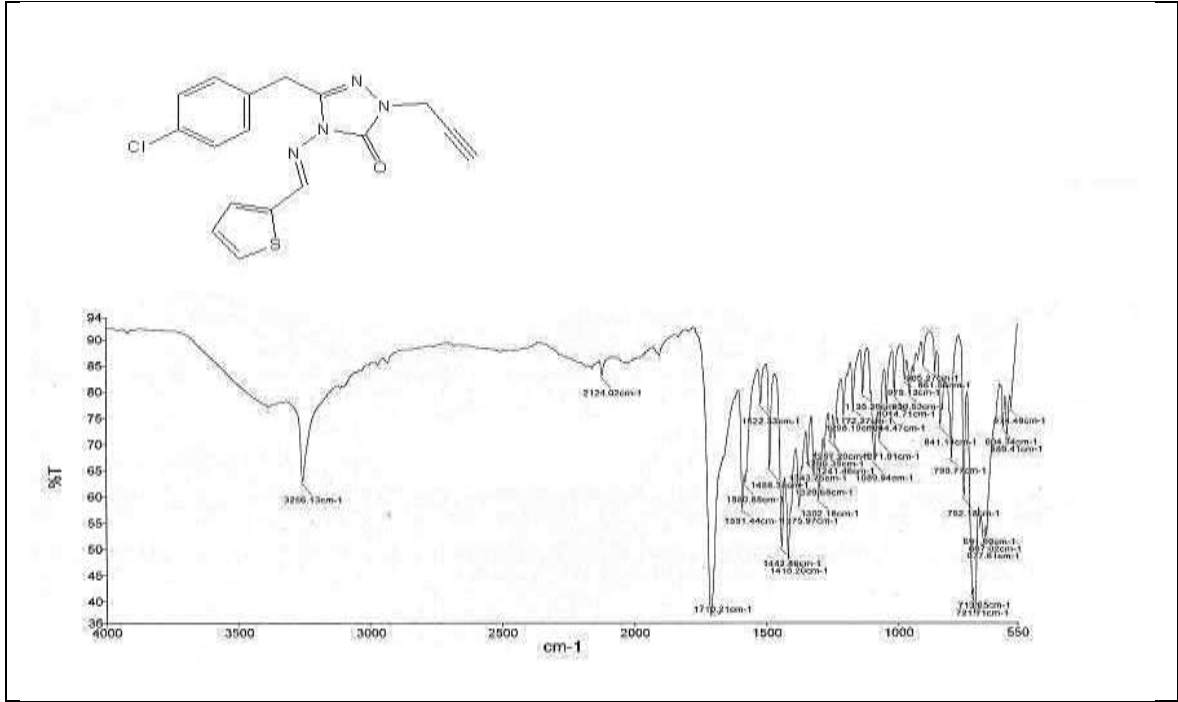
Ek Şekil 132. 44e Nolu Bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



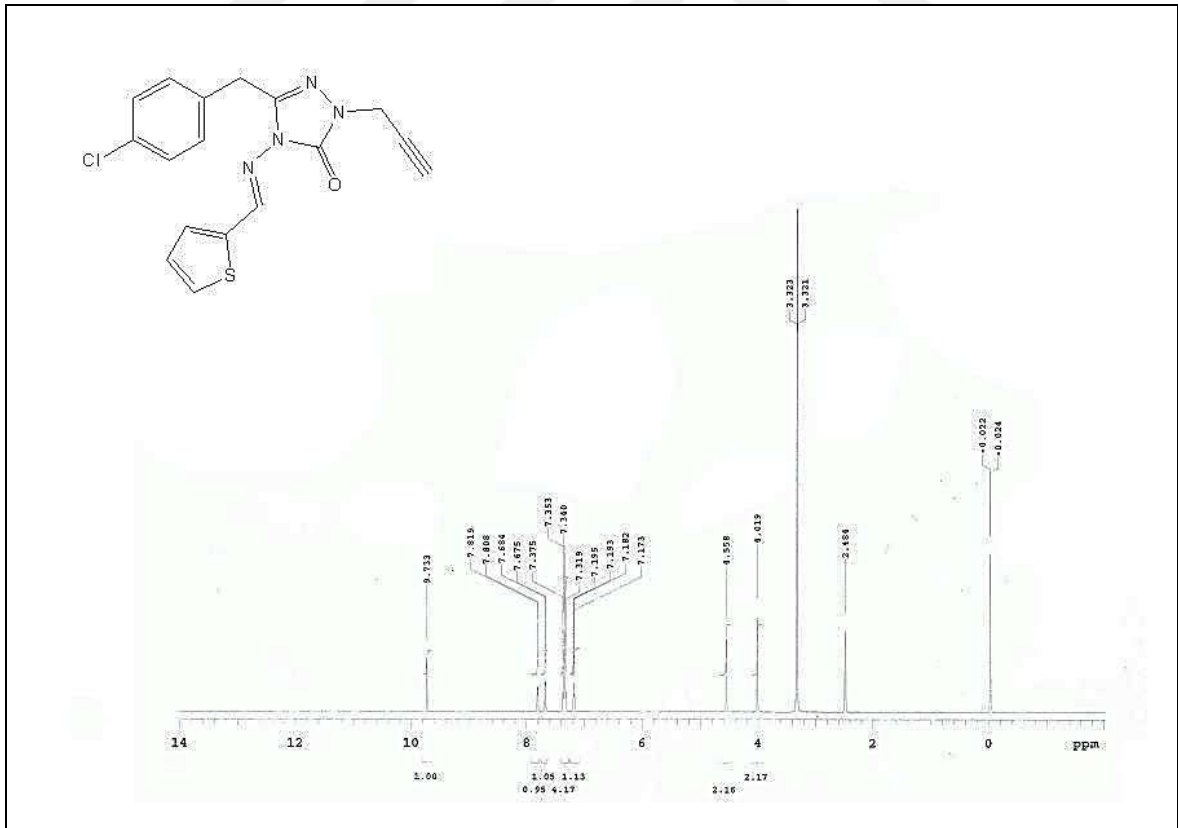
Ek Şekil 133. 44e Nolu Bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-d}_6, \delta$ ppm)



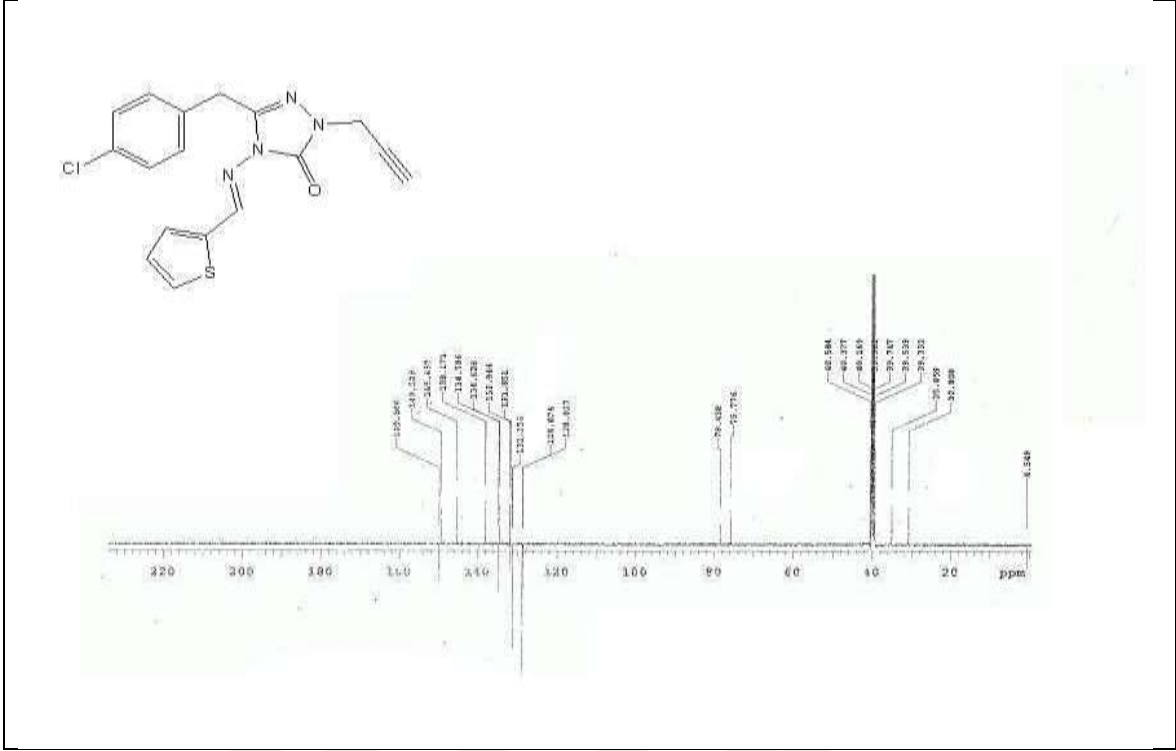
Ek Şekil 134. 44e Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



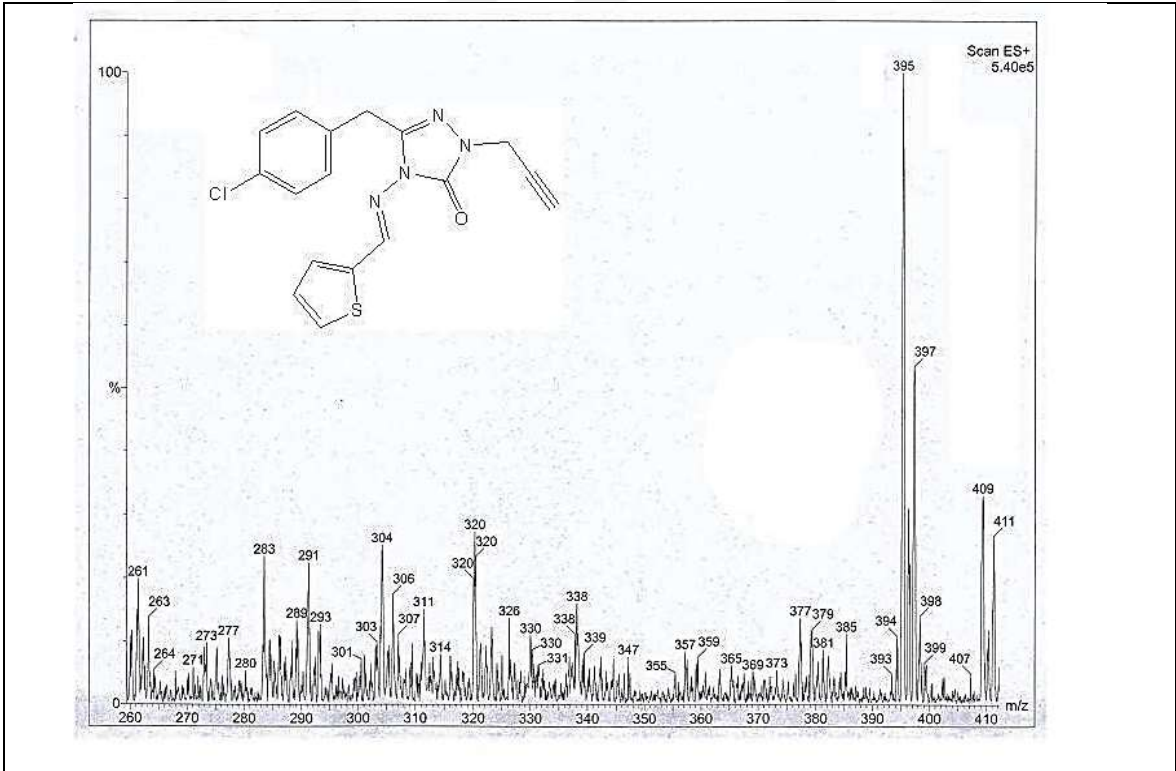
Ek Şekil 135. 45c Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (v_{max}, cm⁻¹)



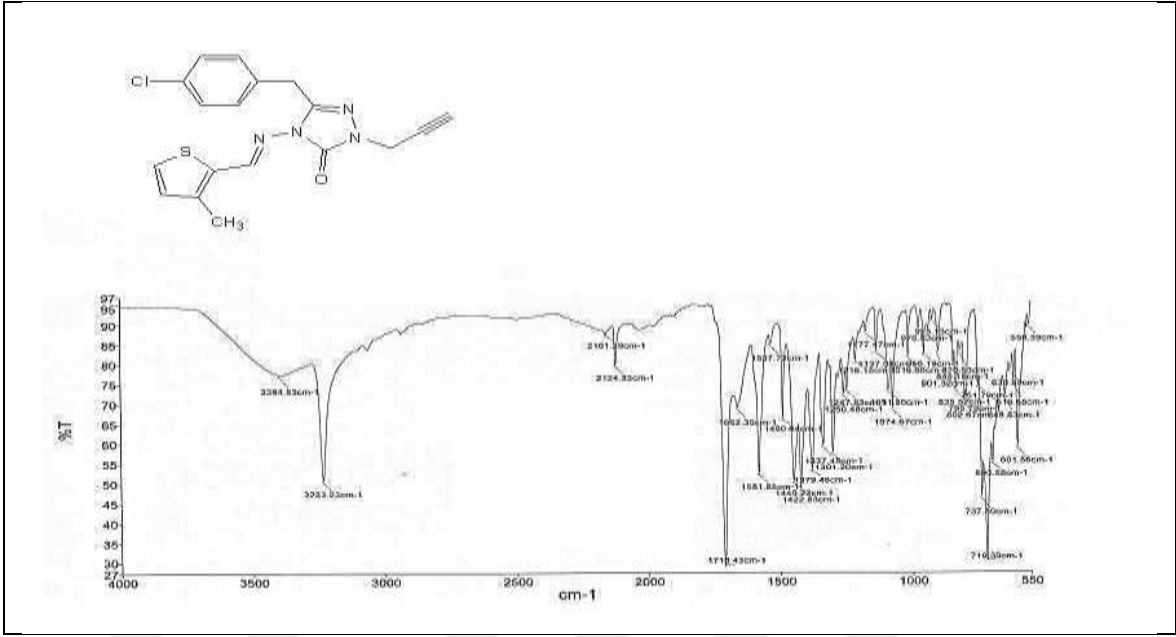
Ek Şekil 136. 45c Nolu Bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



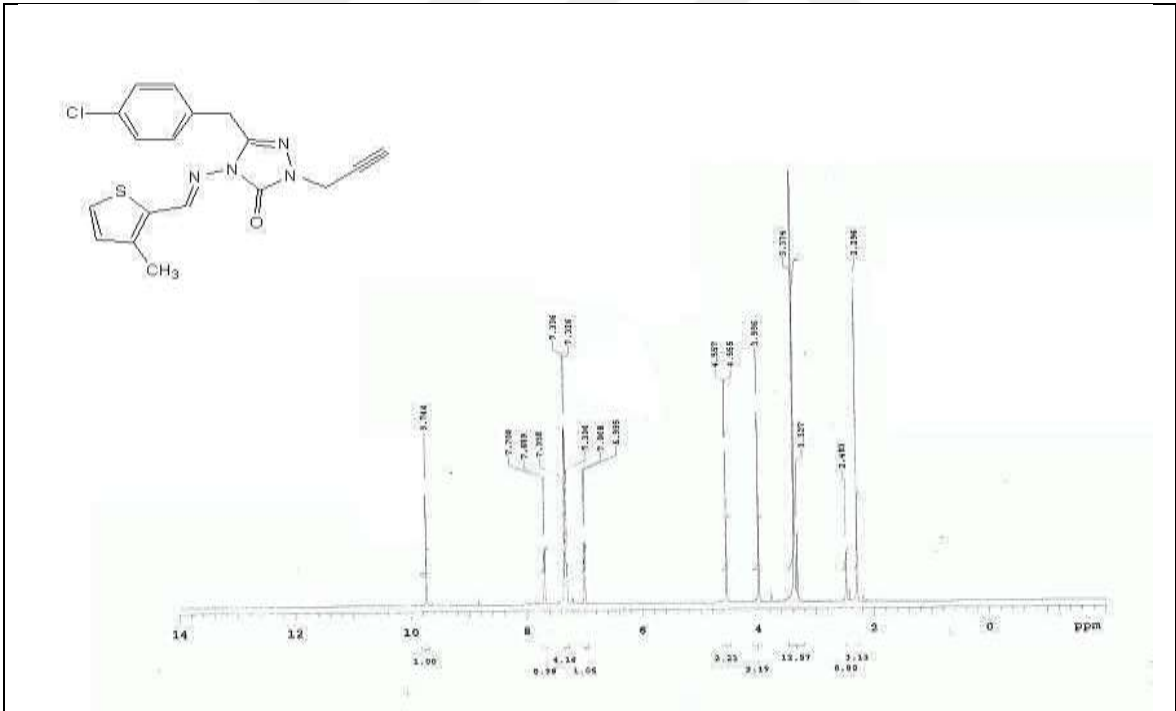
Ek Şekil 137. 45c Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



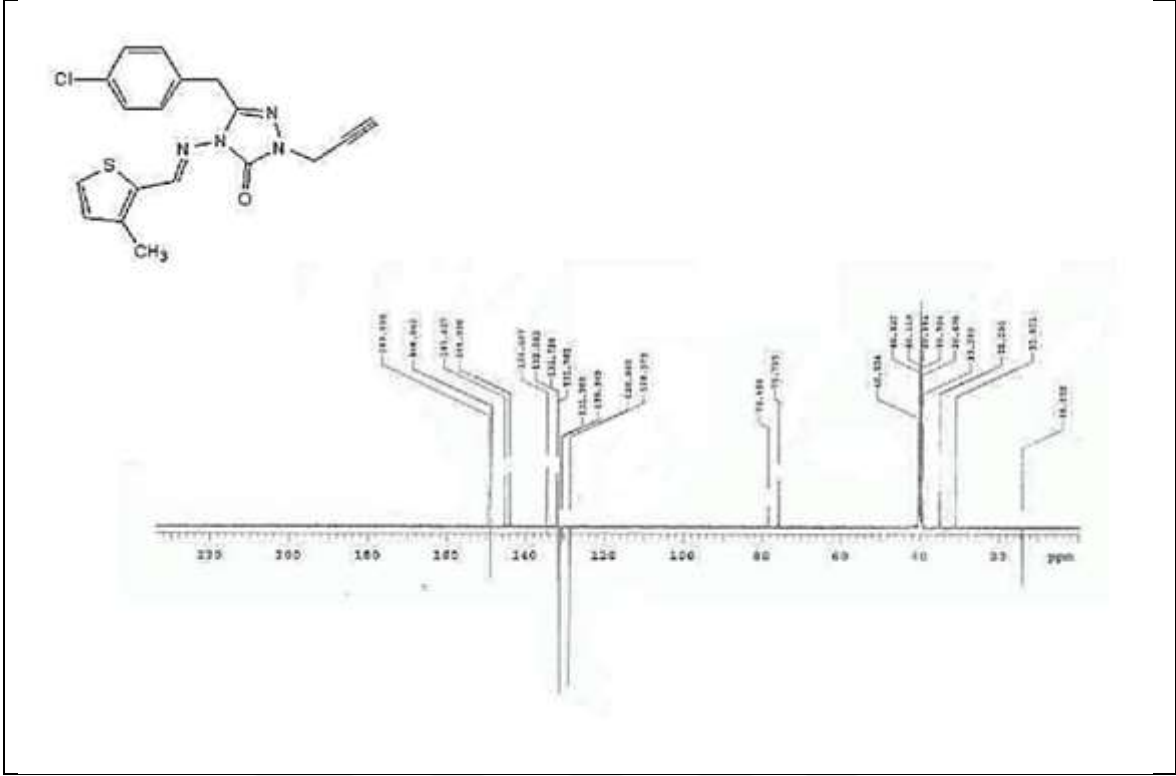
Ek Şekil 138. 45c Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



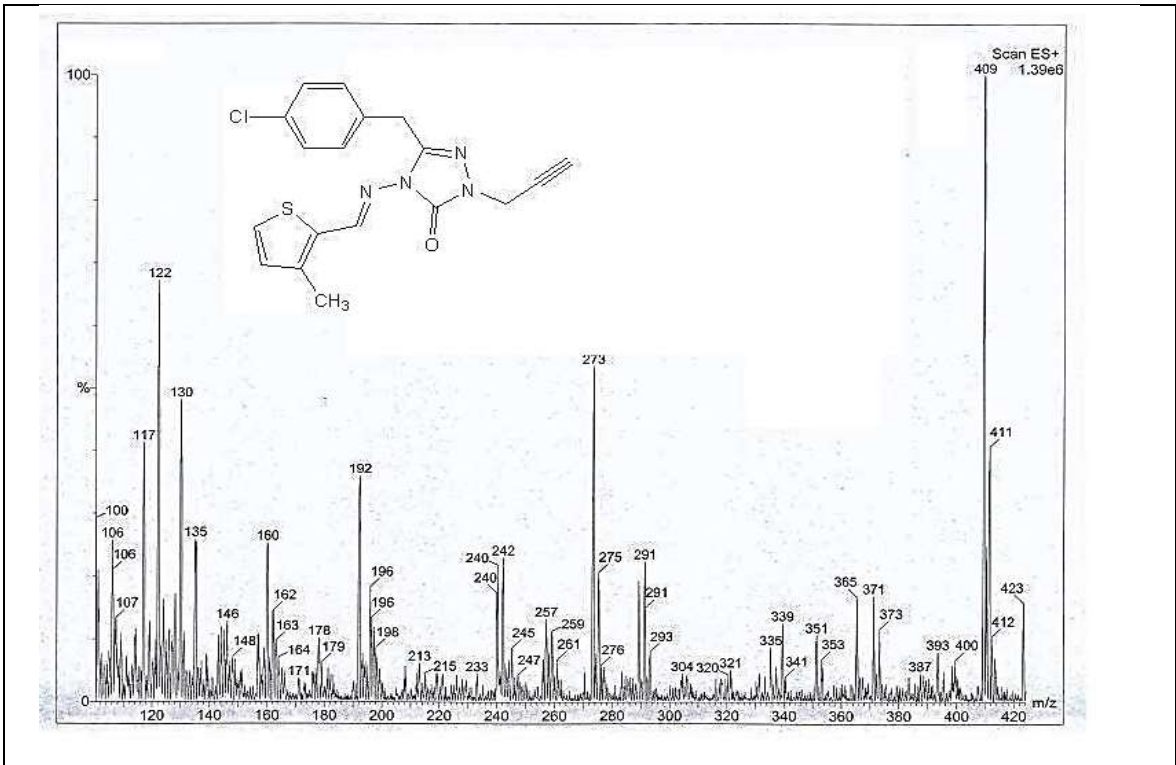
Ek Şekil 139. 45d Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (v_{max}, cm⁻¹)



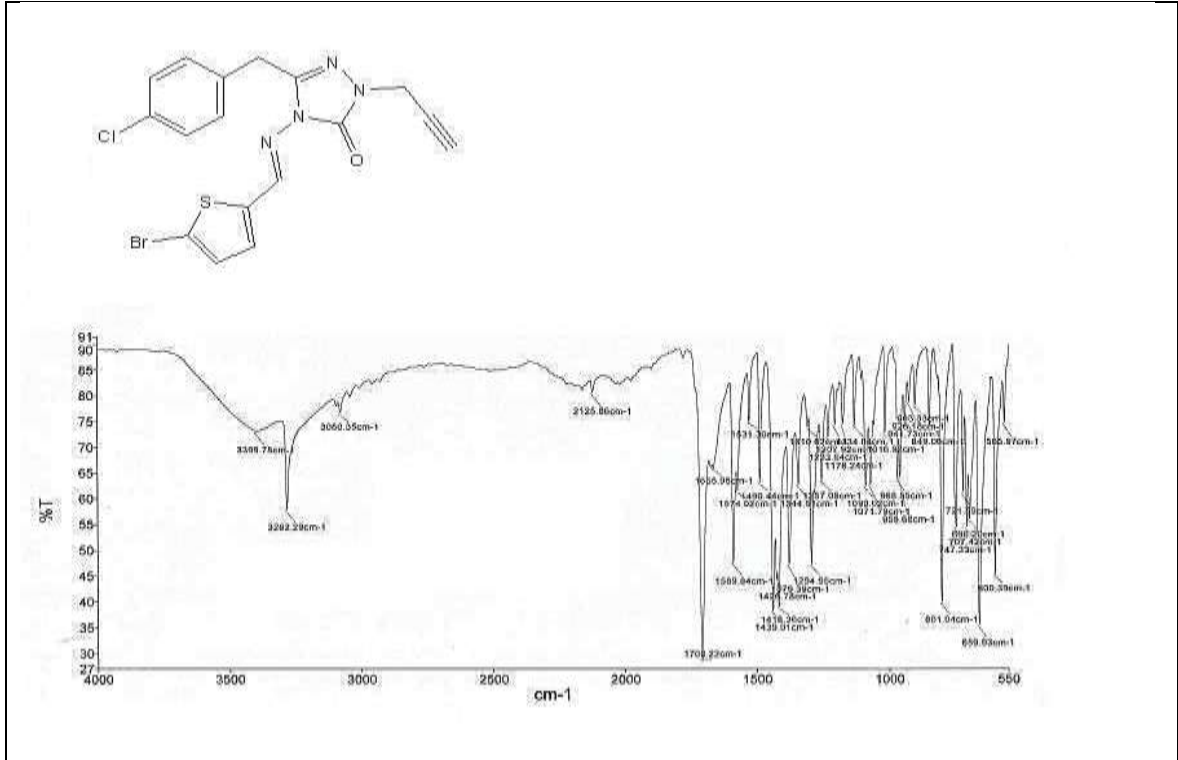
Ek Şekil 140. 45d Nolu Bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



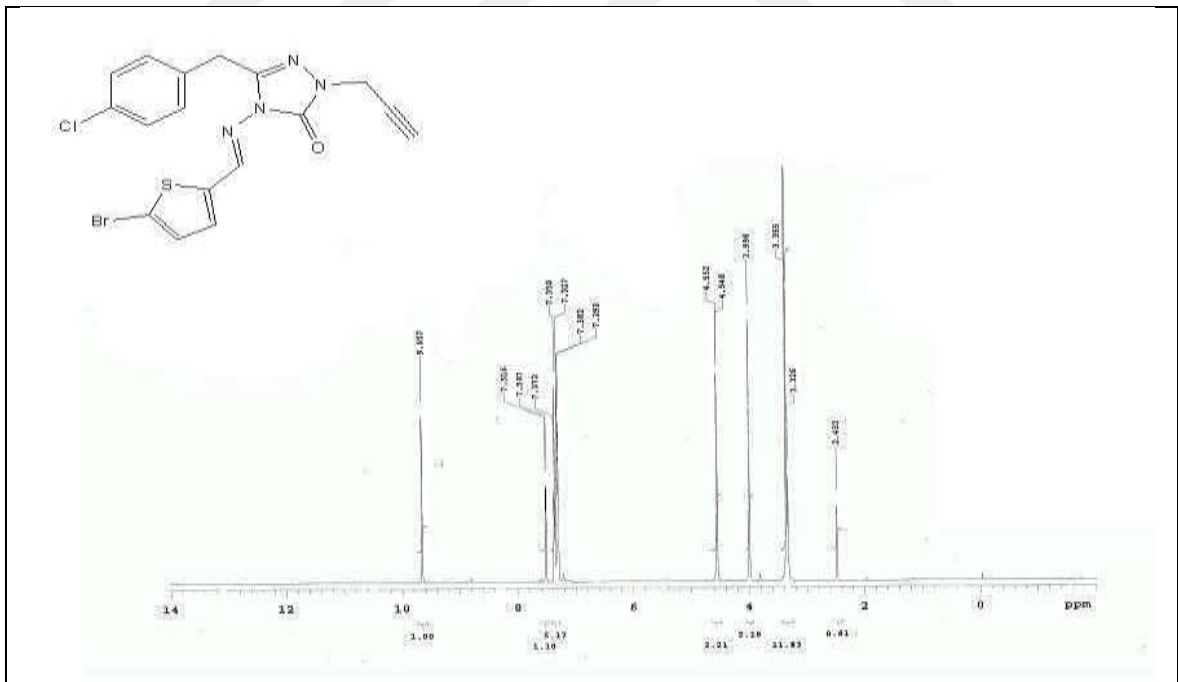
Ek Şekil 141. 45d Nolu Bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



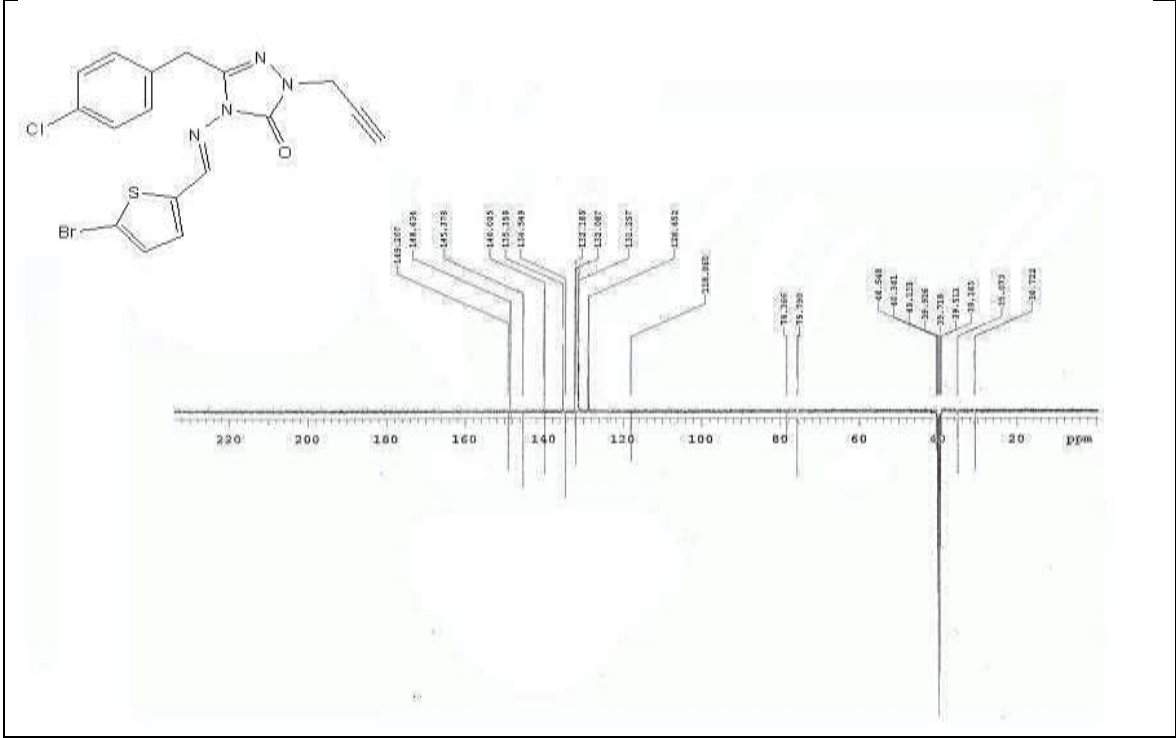
Ek Şekil 142. 45d Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



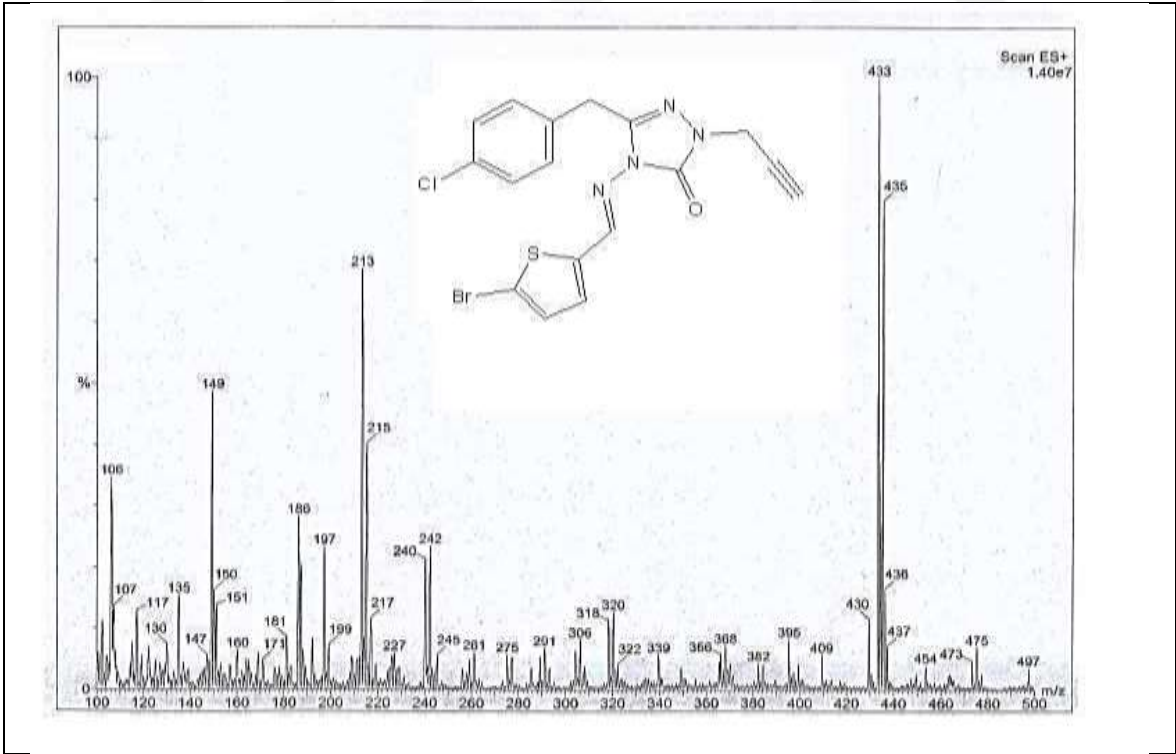
Ek Şekil 143. 45e Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (v_{max}, cm⁻¹)



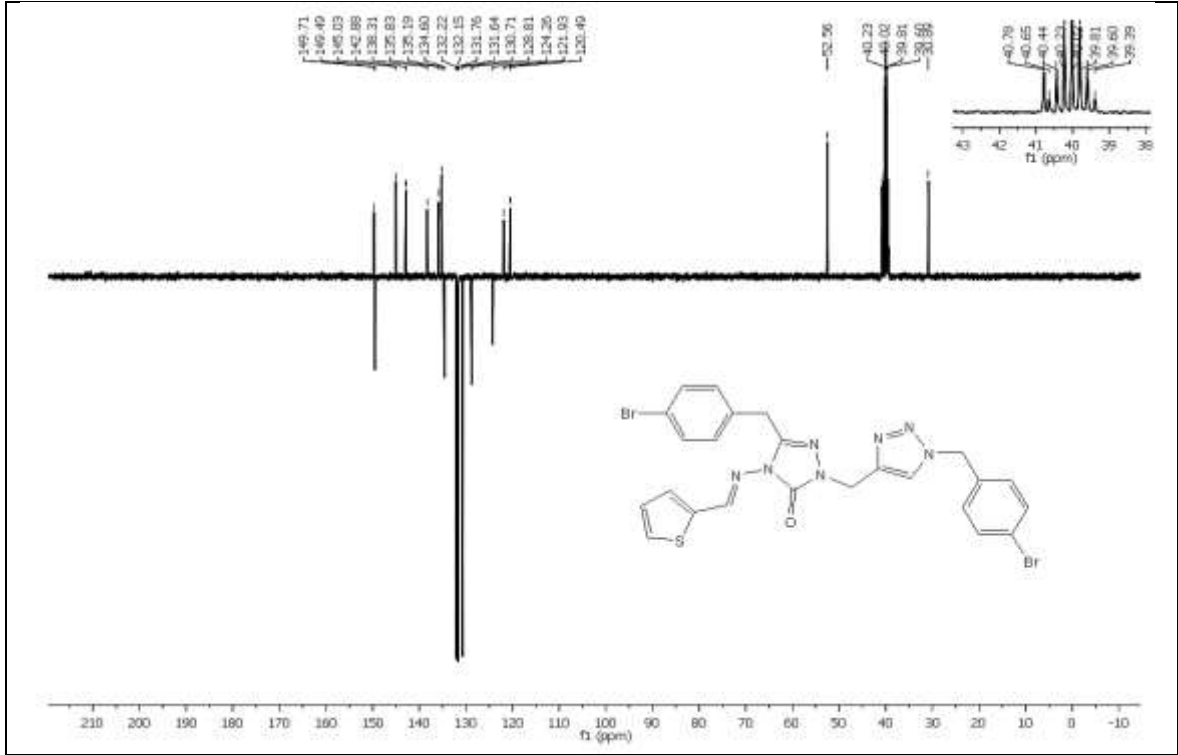
Ek Şekil 144. 45e Nolu Bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



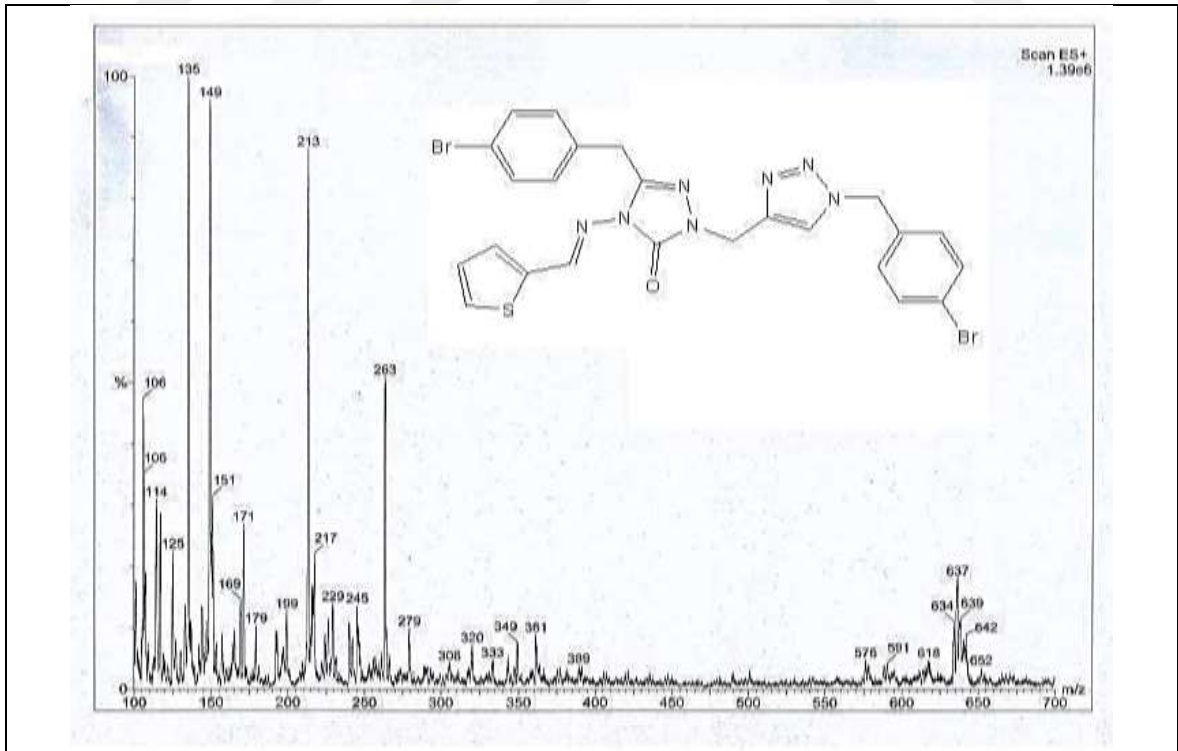
Ek Şekil 145. 45e Nolu Bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



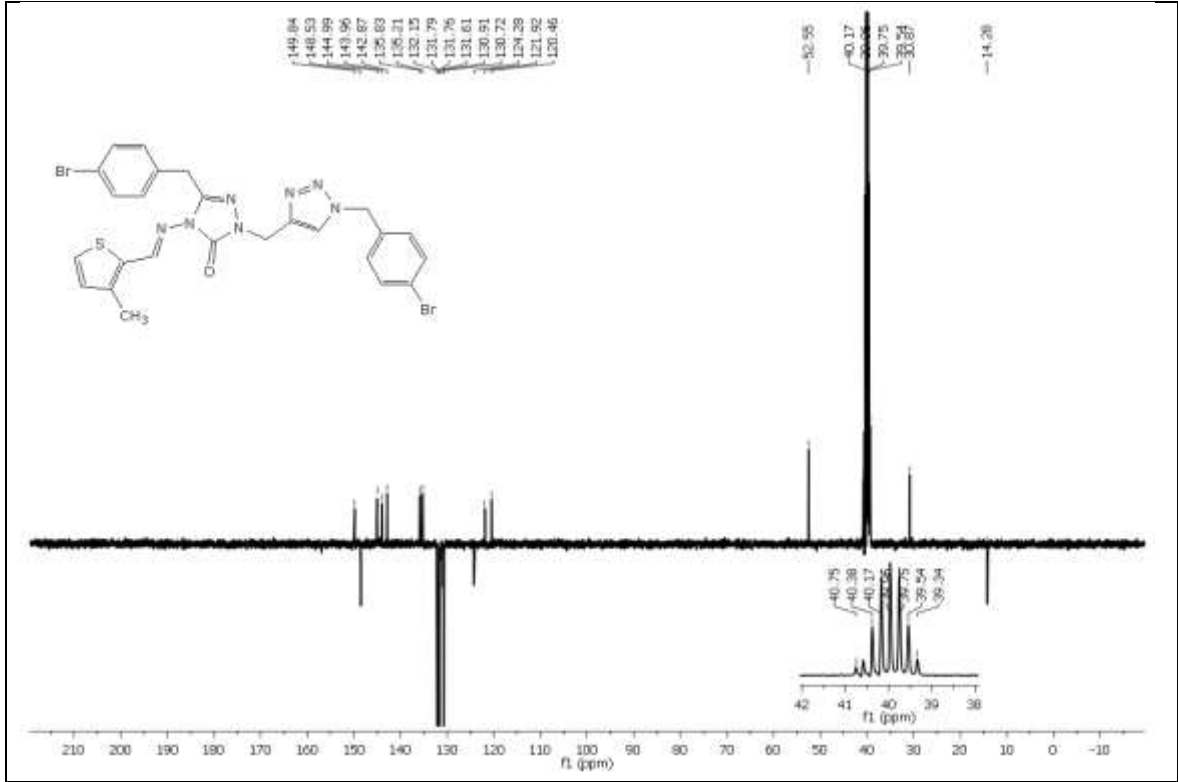
Ek Şekil 146. 45e Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



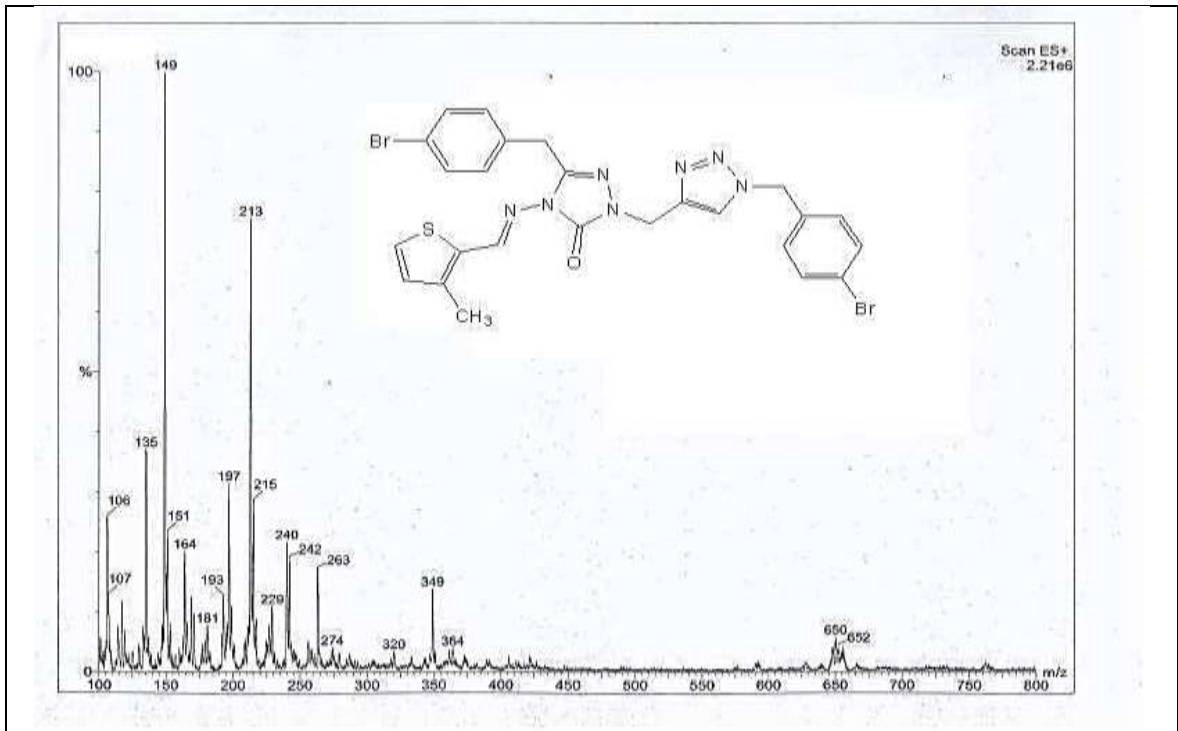
Ek Şekil 149. 46c Nolu Bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



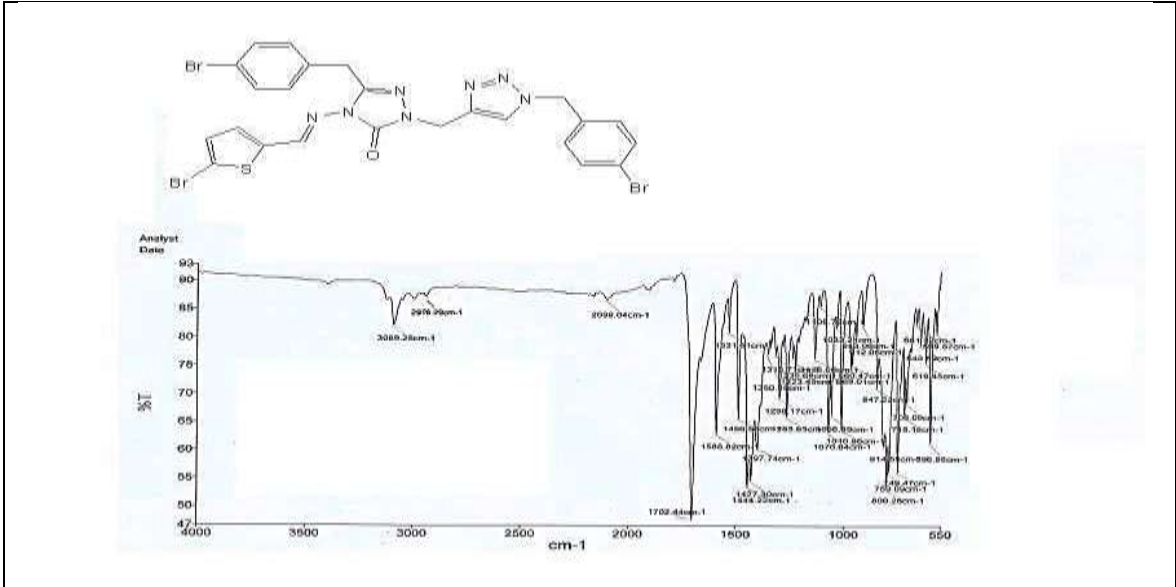
Ek Şekil 150. 46c Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



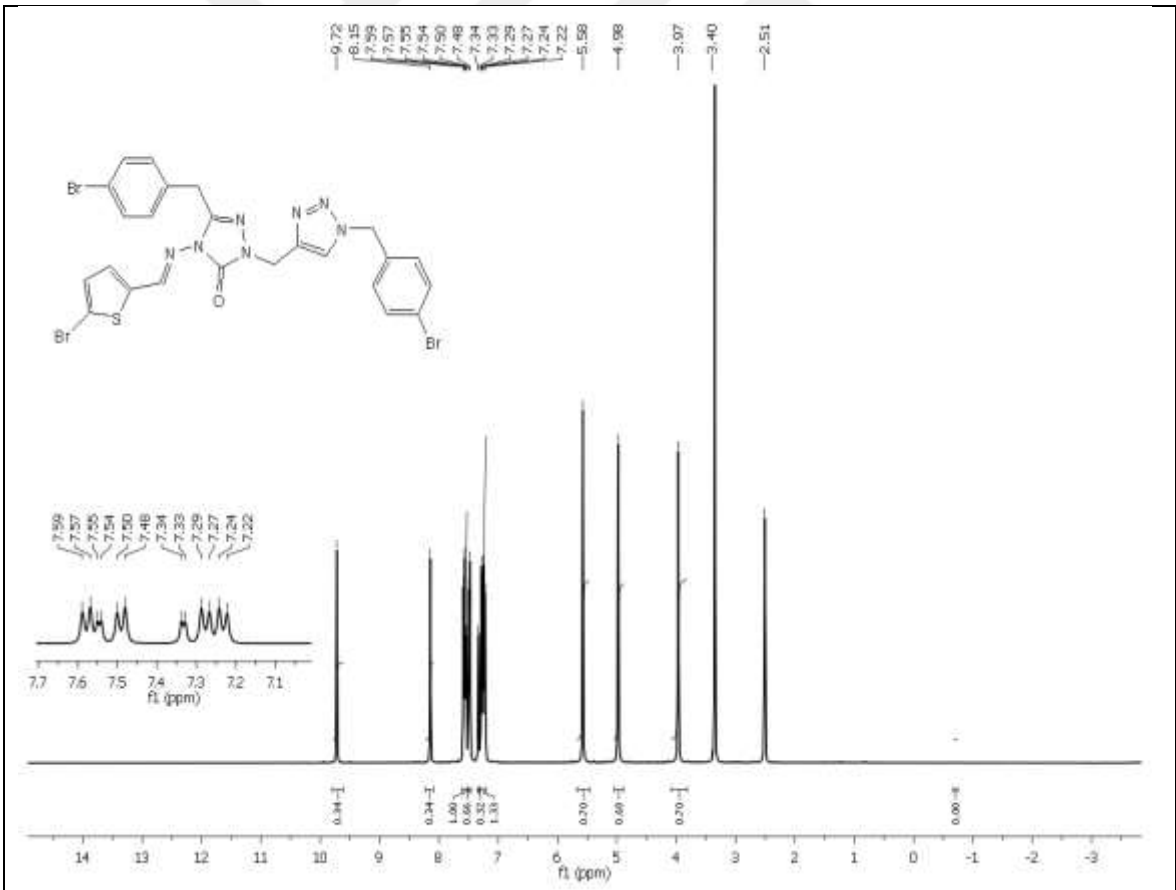
Ek Şekil 153. 46d Nolu Bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



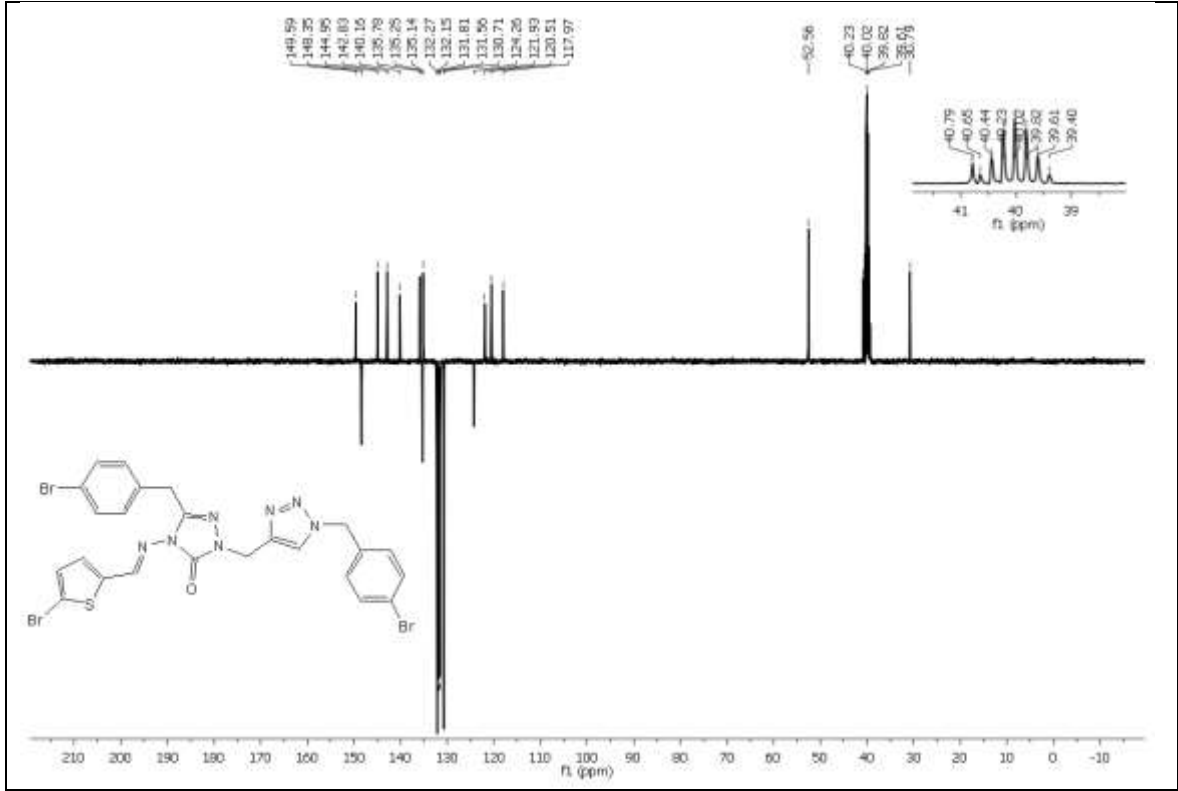
Ek Şekil 154. 46d Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



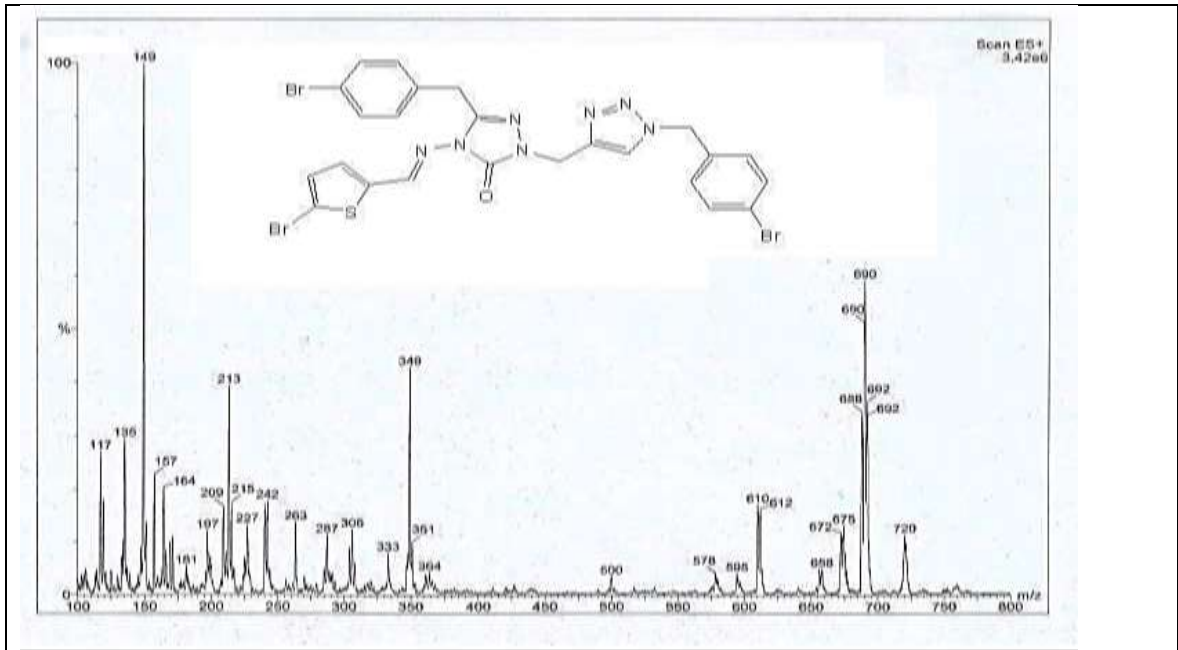
Ek Şekil 155. 46e Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (v_{\max} , cm^{-1})



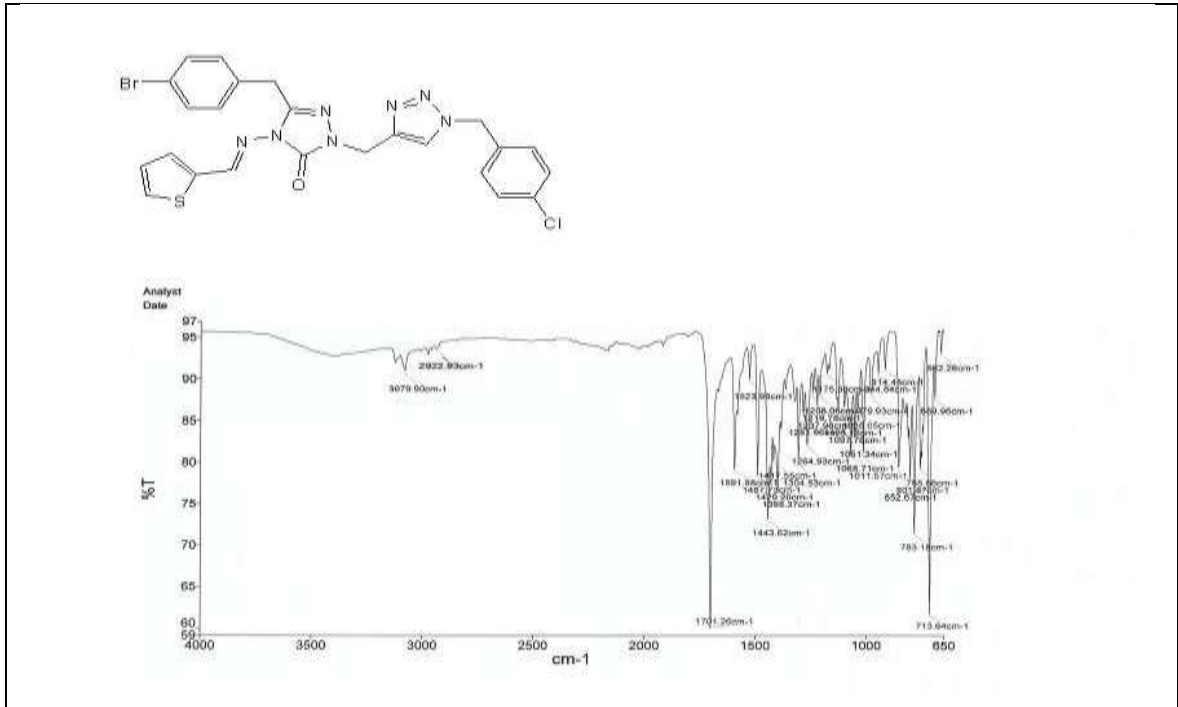
Ek Şekil 156. 46e Nolu Bileşiğe ait ^1H -NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



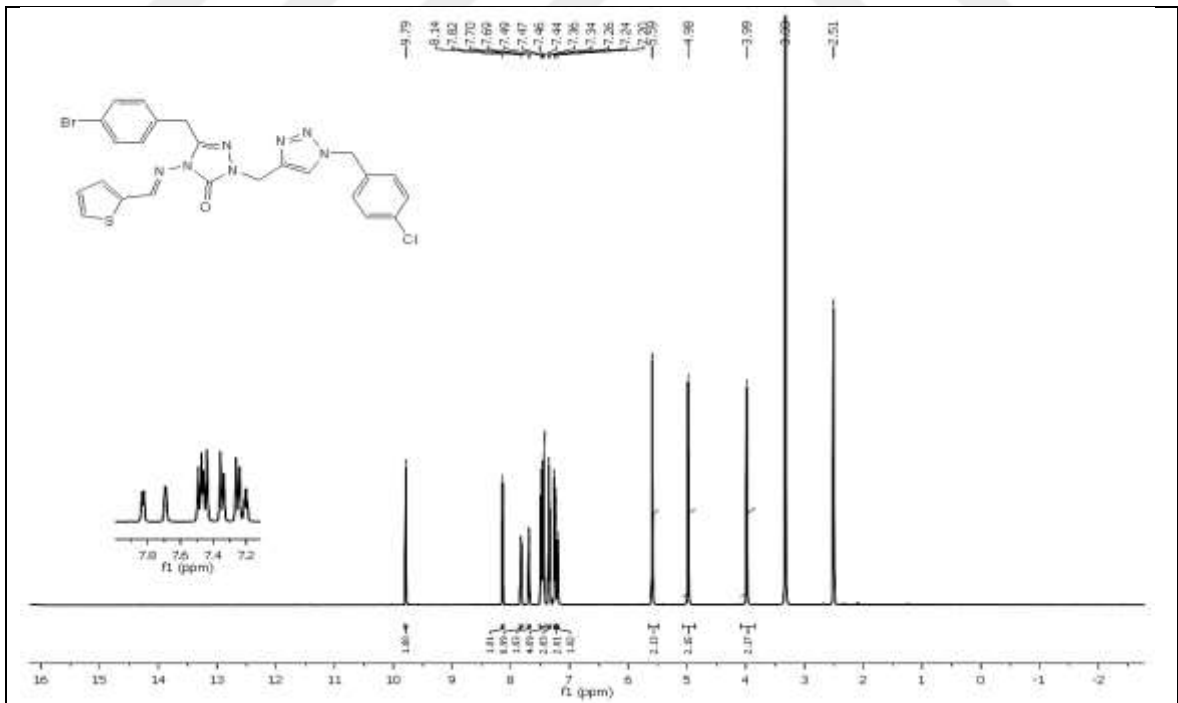
Ek Şekil 157. 46e Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)

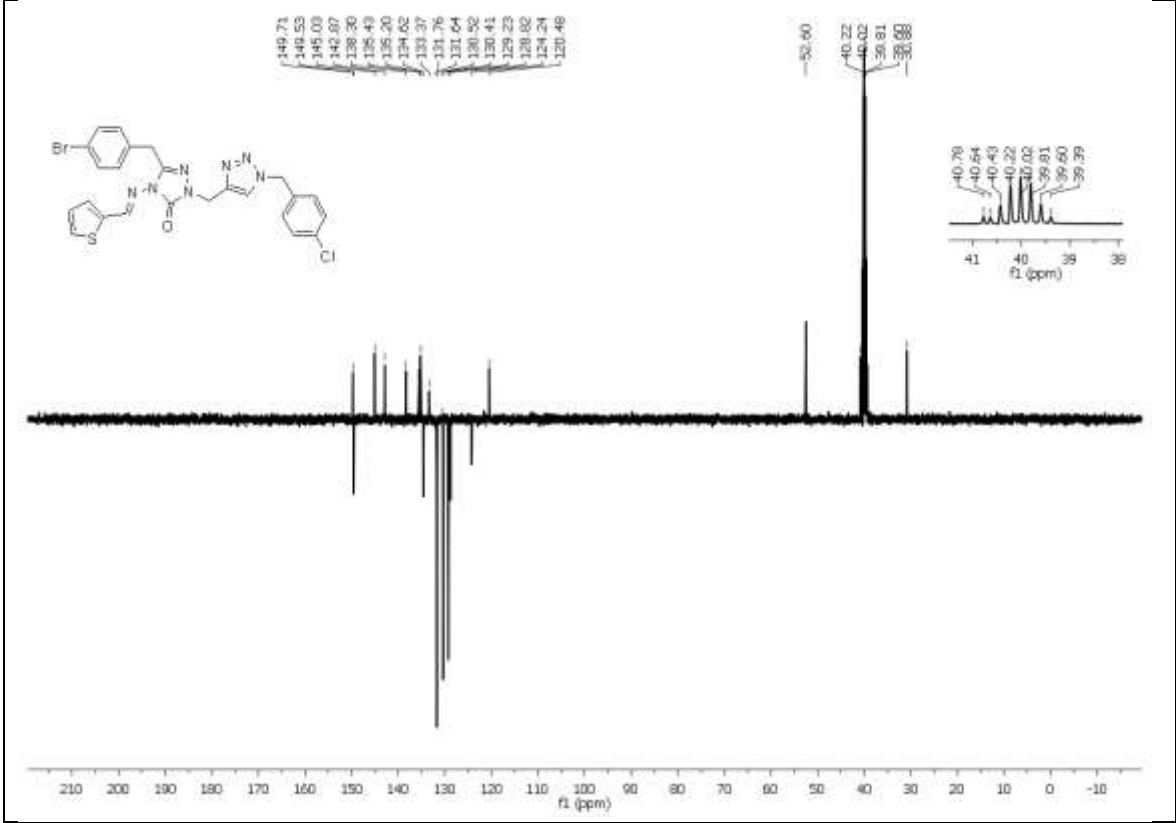


Ek Şekil 158. 46e Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu

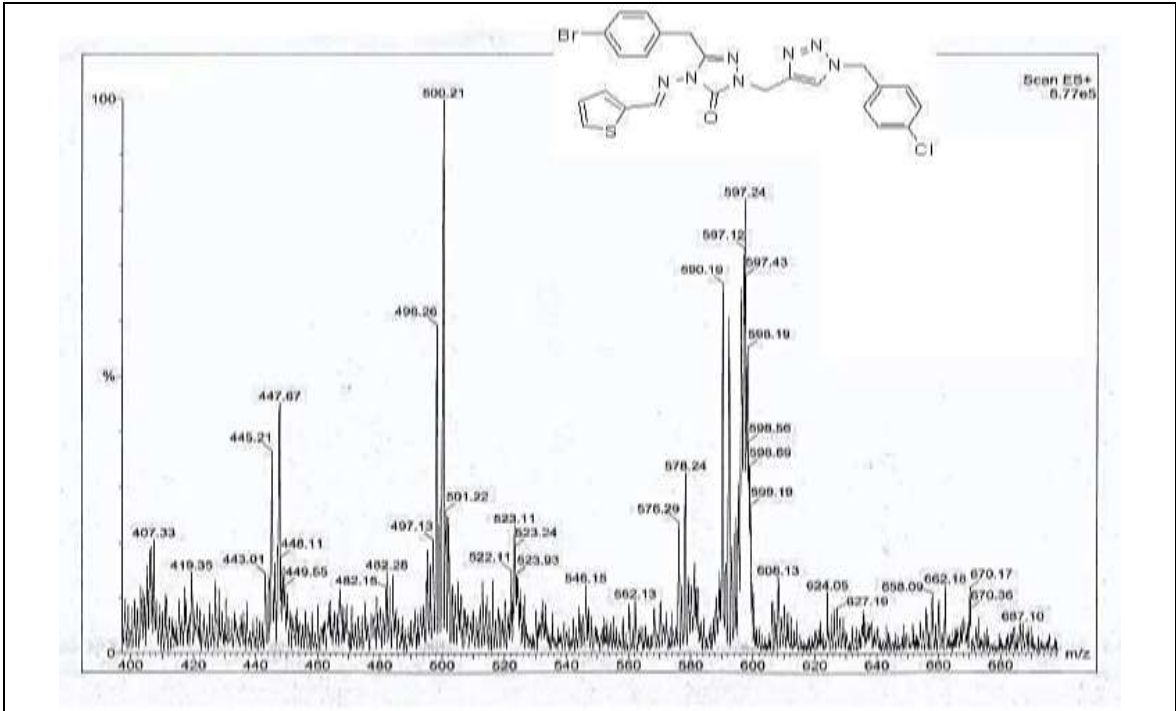


Ek Şekil 159. 47c Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (v_{max}, cm⁻¹)

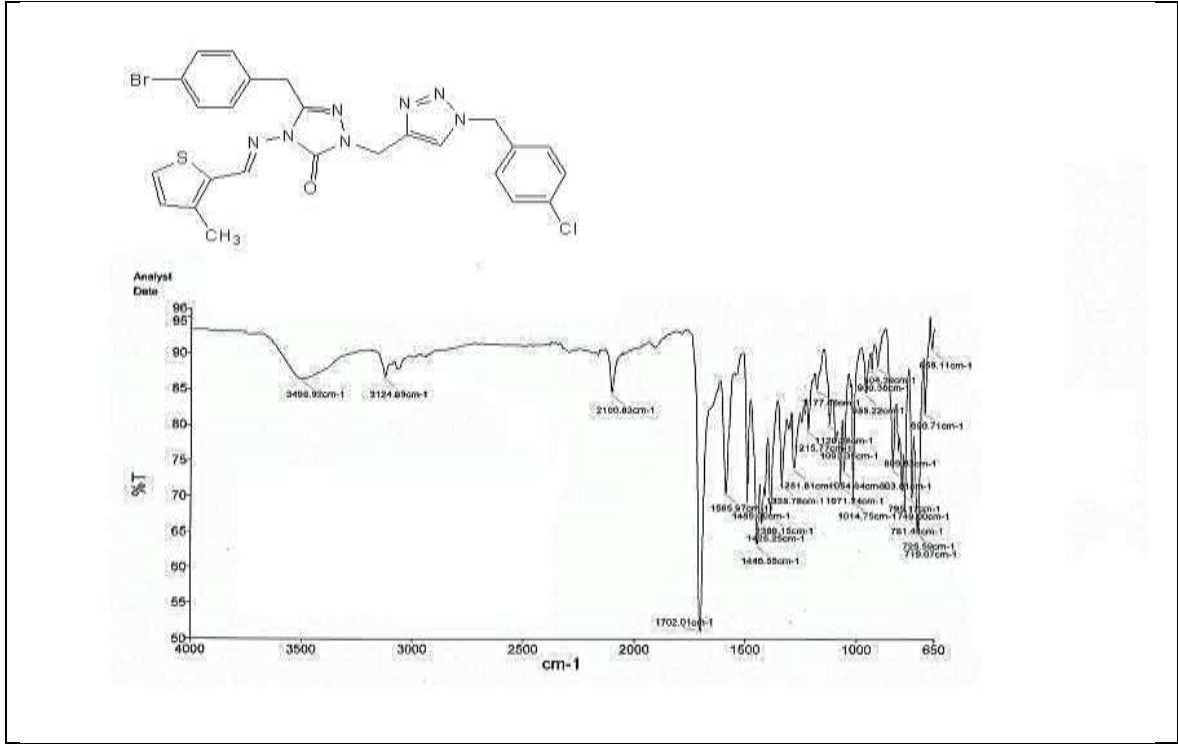




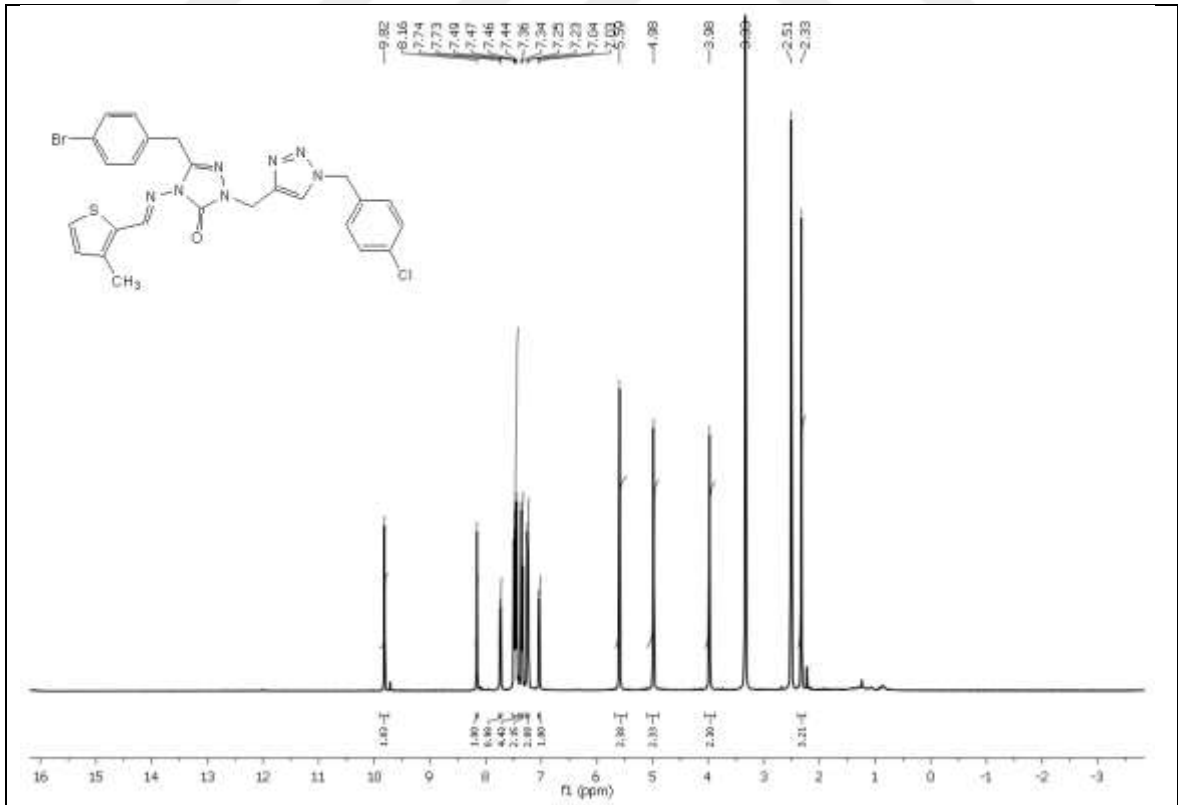
Ek Şekil 161. 47c Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



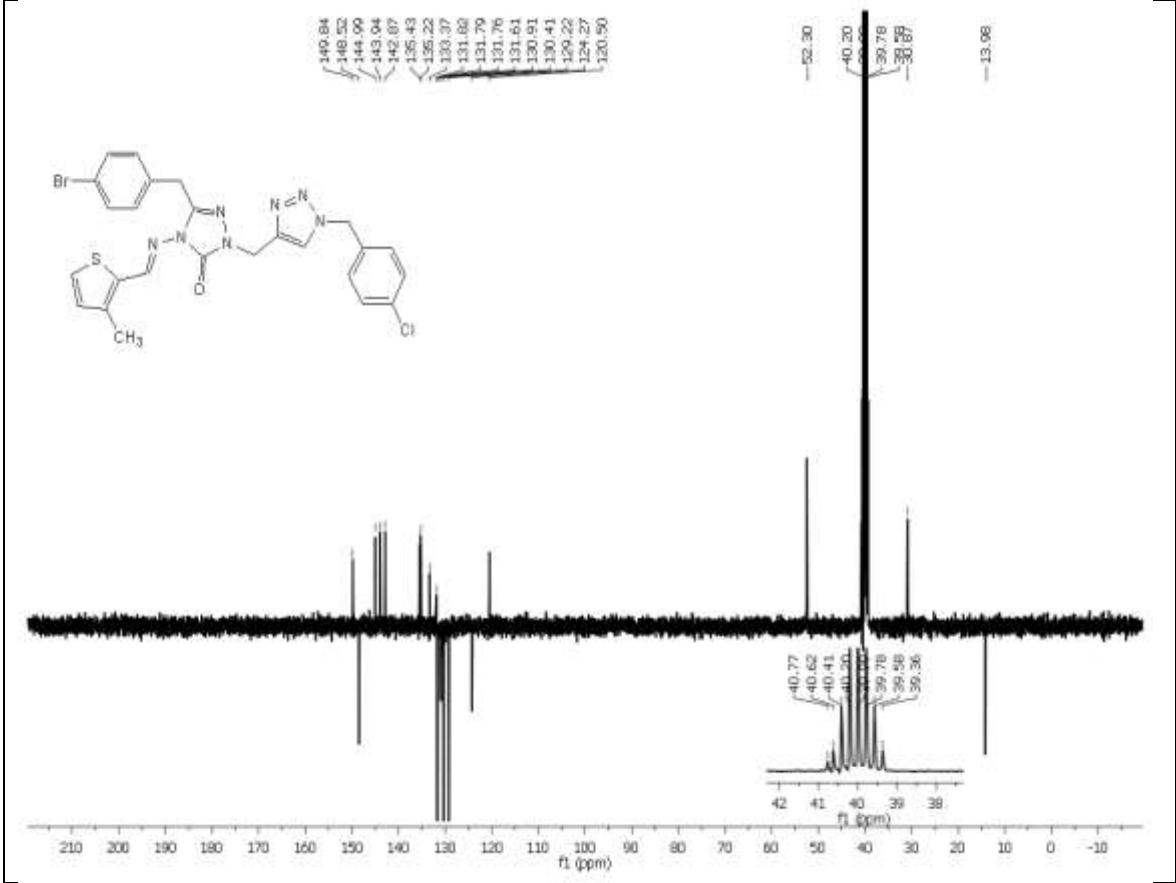
Ek Şekil 162. 47c Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



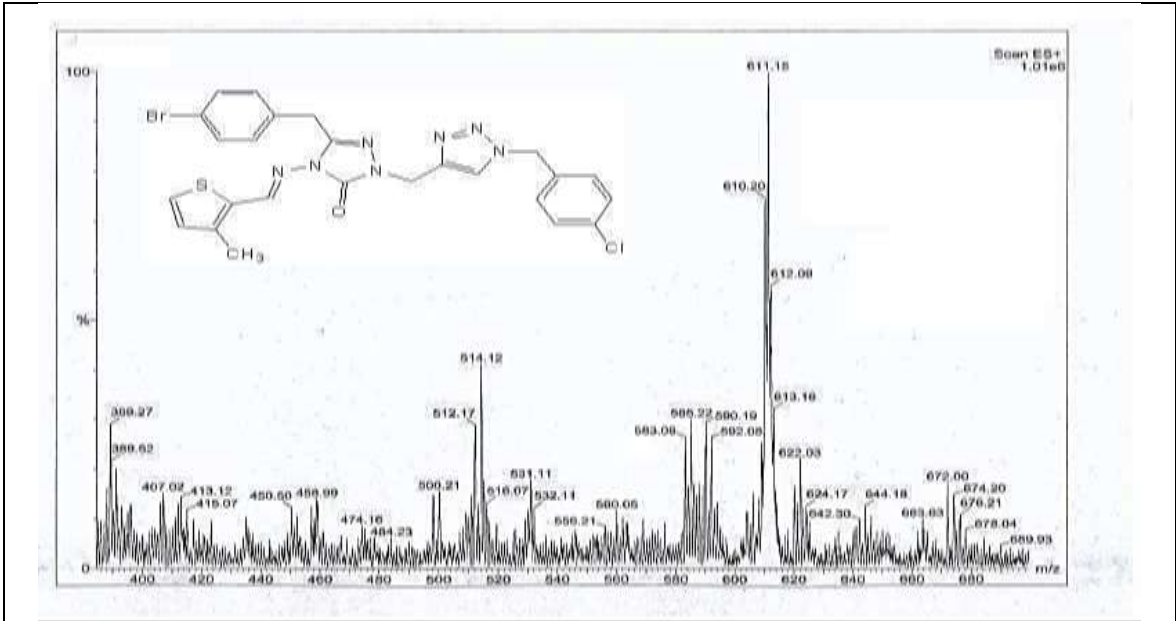
Ek Şekil 163. 47d Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (v_{\max} , cm^{-1})



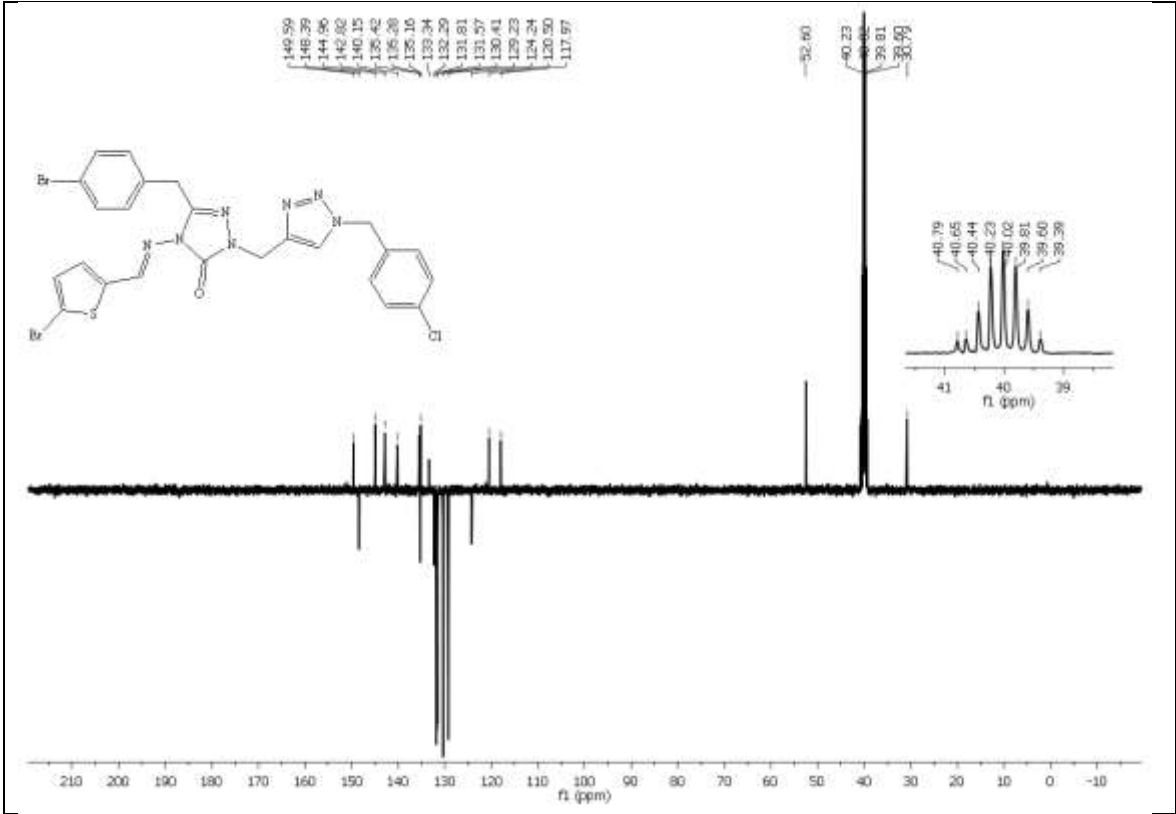
Ek Şekil 164. 47d Nolu Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



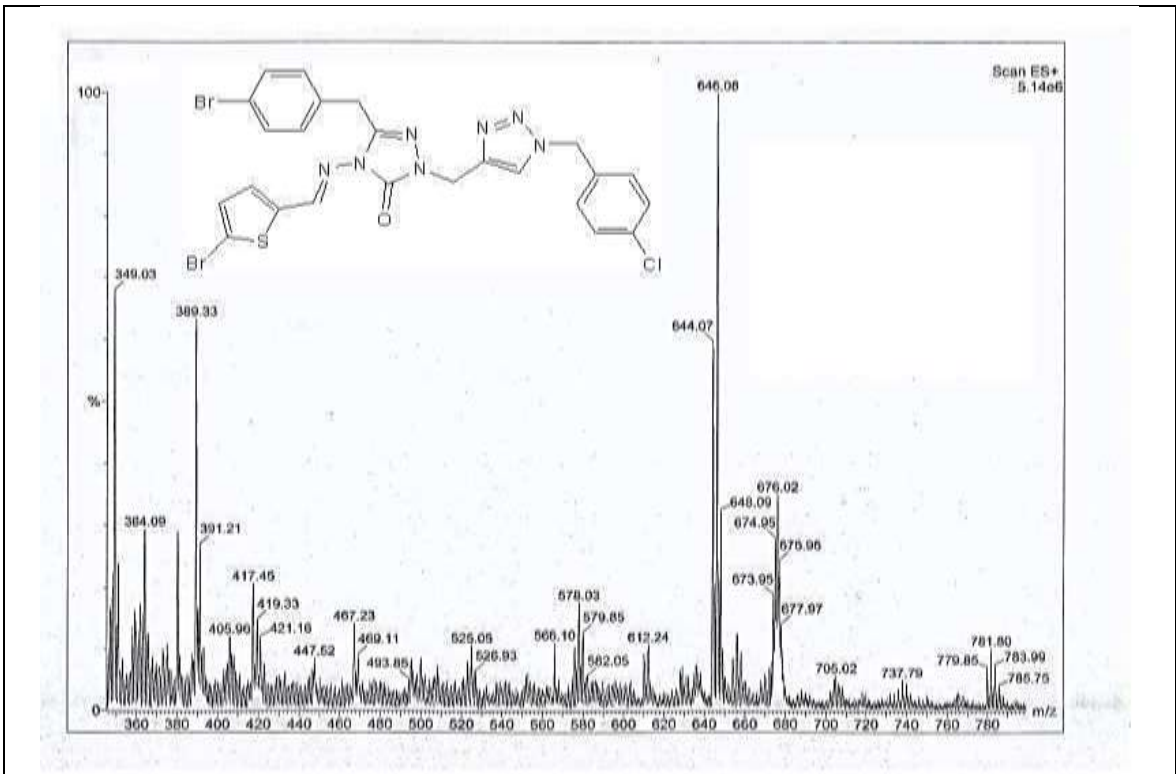
Ek Şekil 165. 47d Nolu Bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



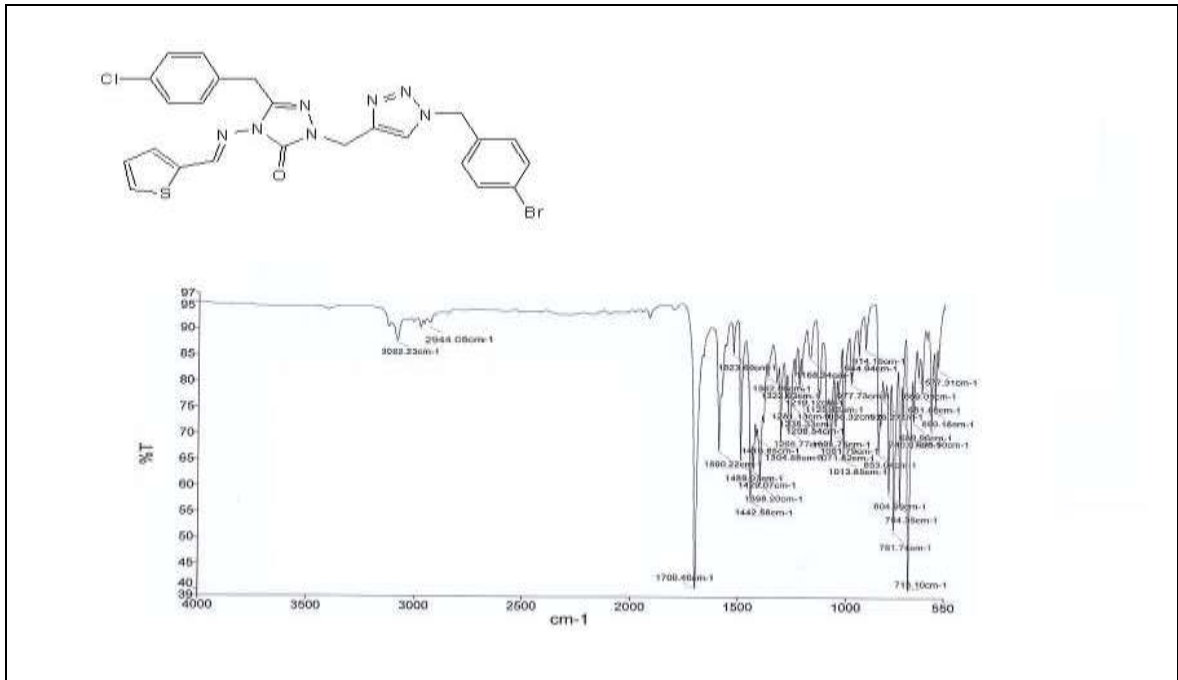
Ek Şekil 166. 47d Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



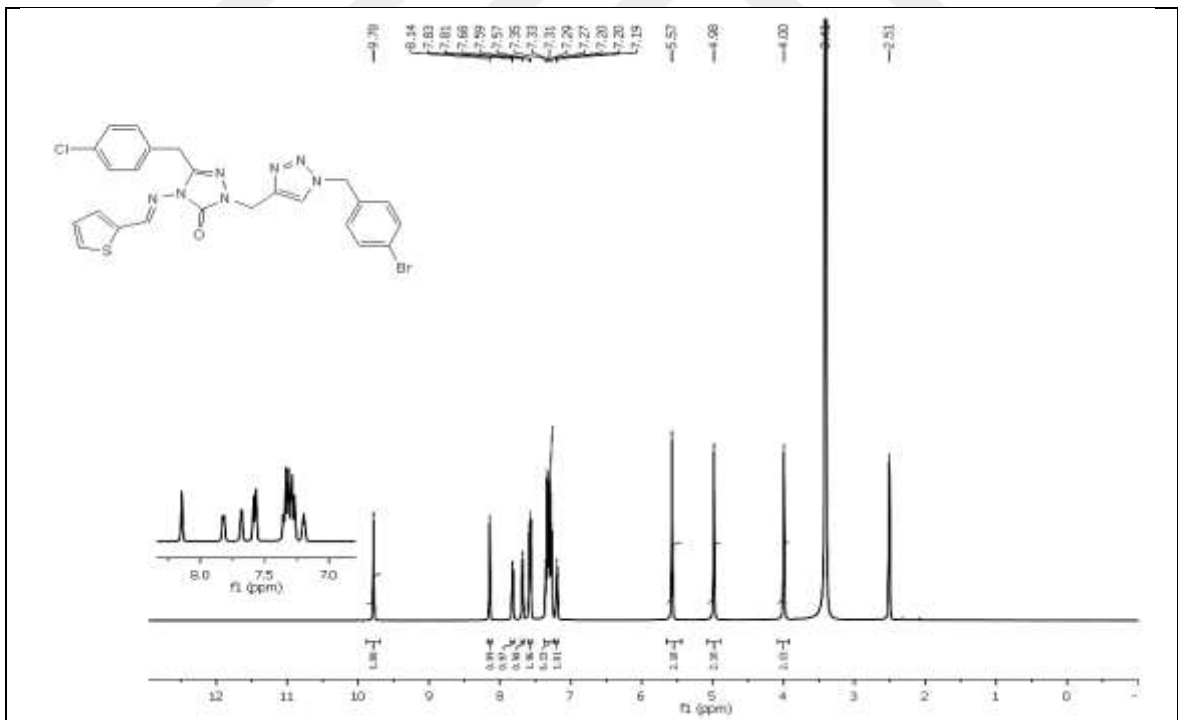
Ek Şekil 169. 47e Nolu Bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



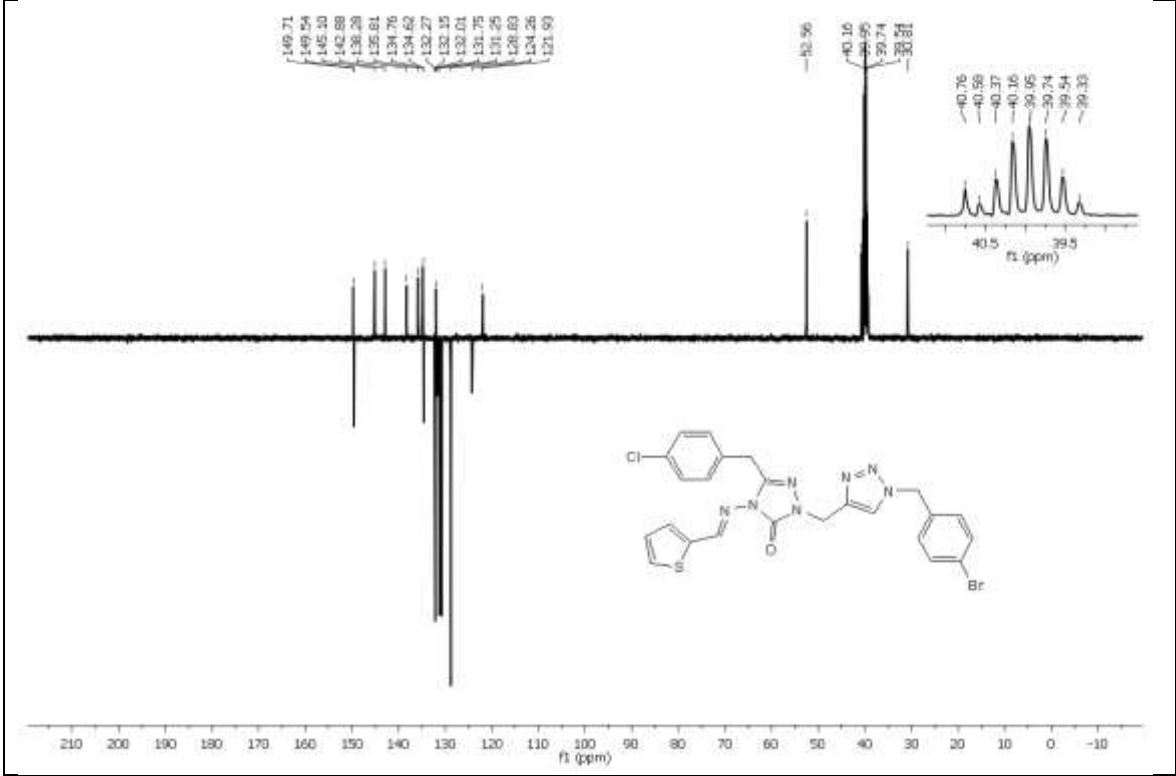
Ek Şekil 170. 47e Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



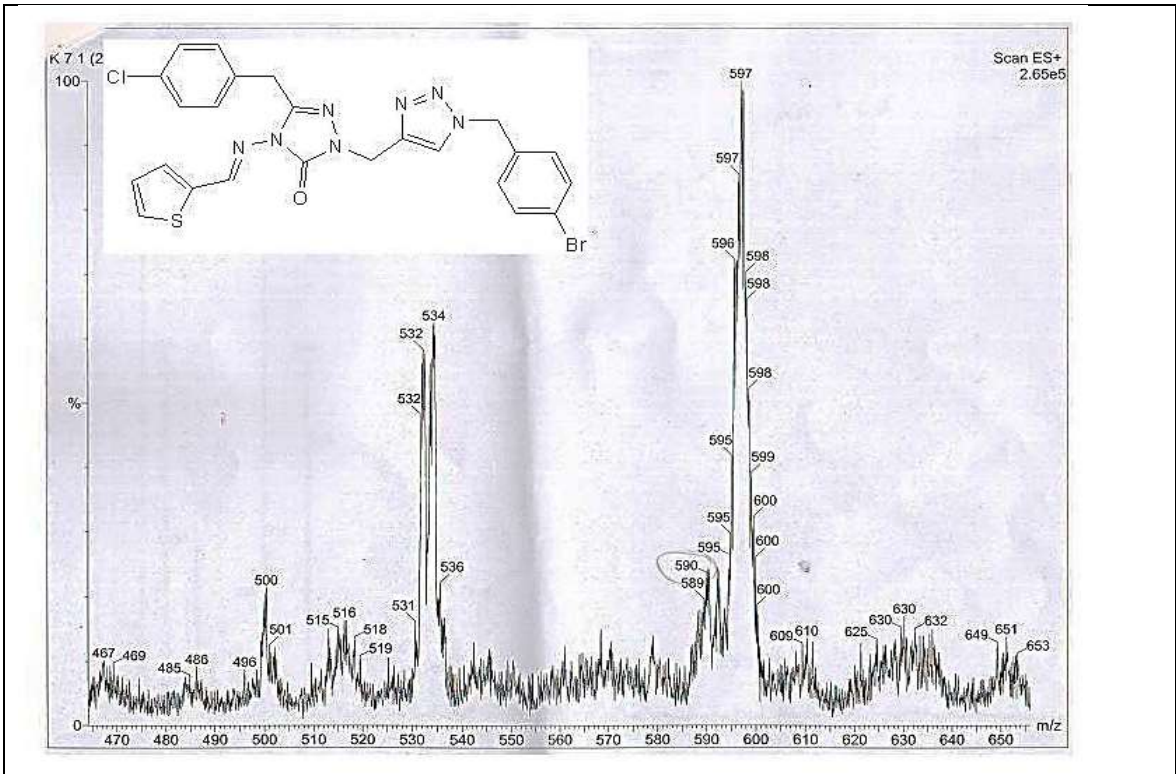
Ek Şekil 171. 48c Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (v_{max}, cm⁻¹)



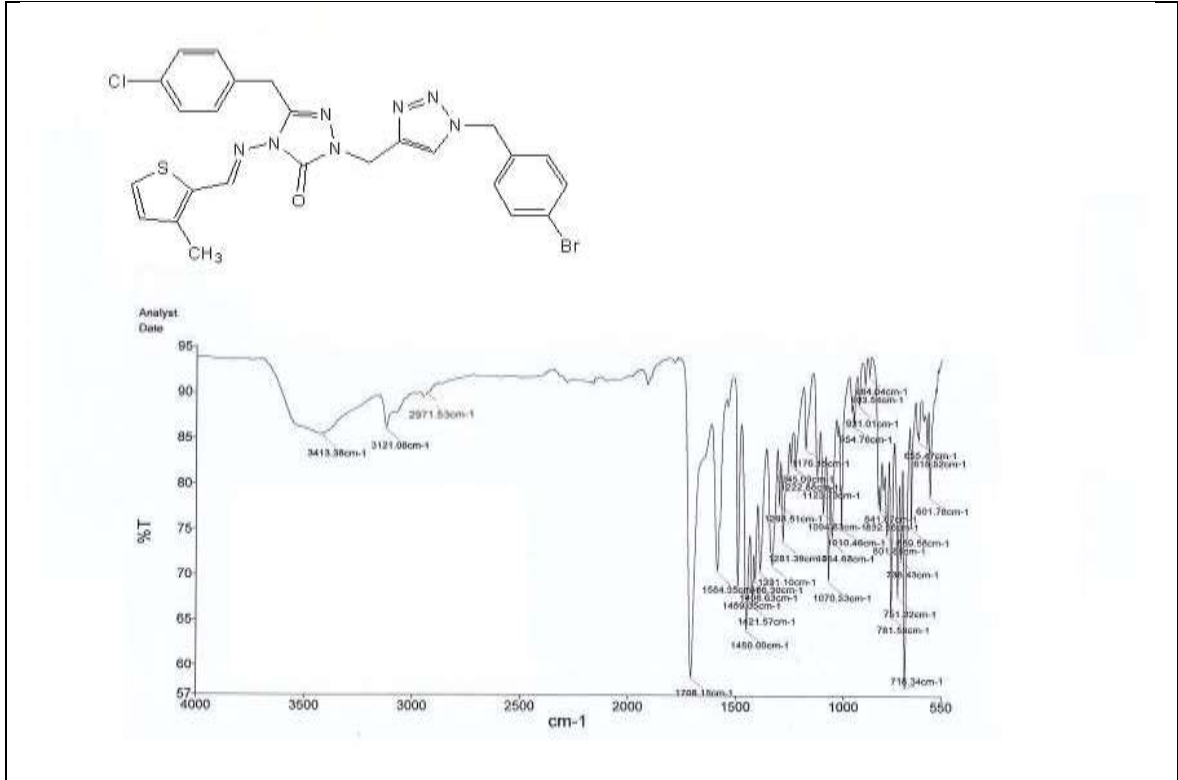
Ek Şekil 172. 48c Nolu Bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



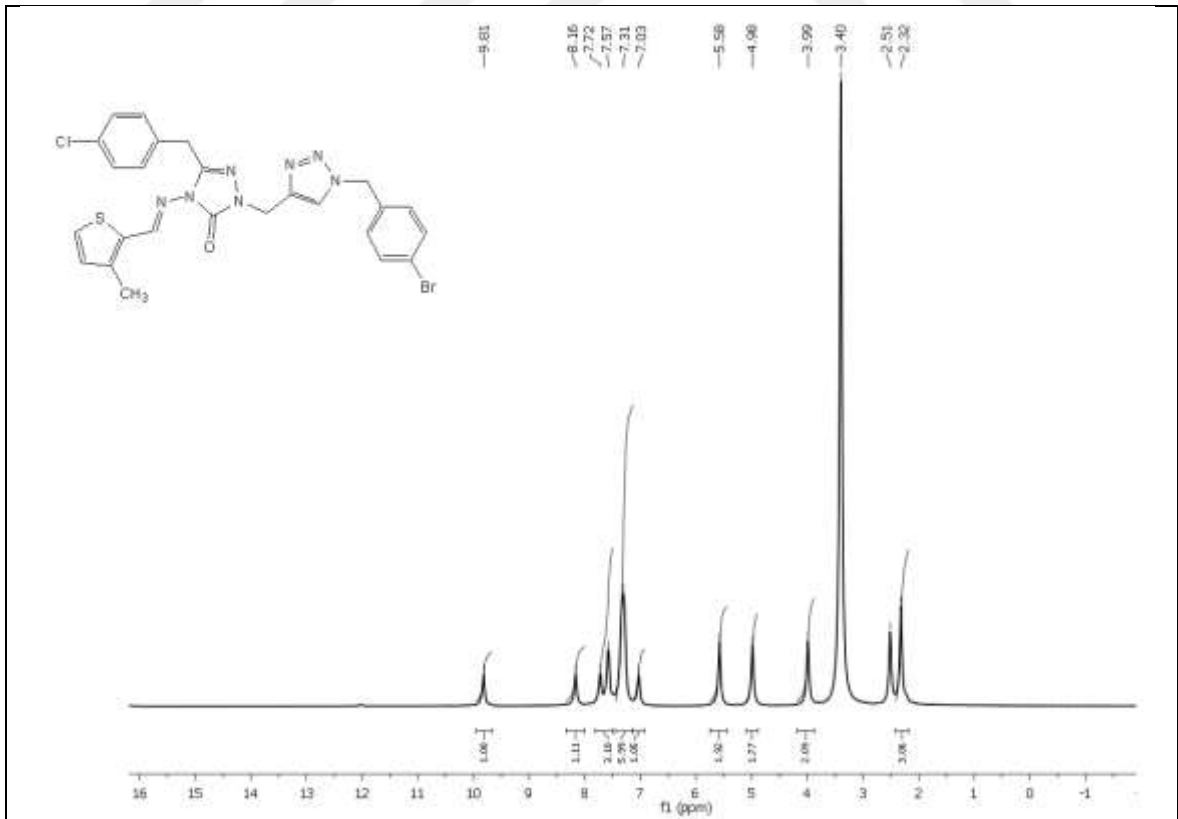
Ek Şekil 173. 48c Nolu Bileşiğe ait ¹³C-NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



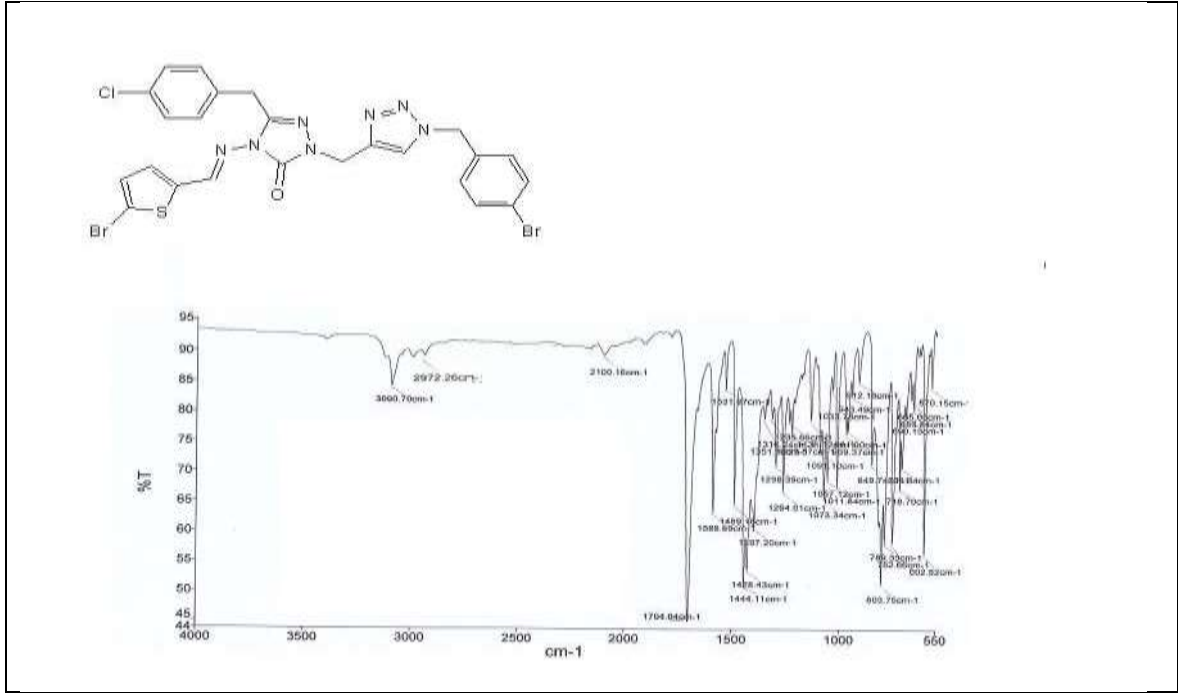
Ek Şekil 174. 48c Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



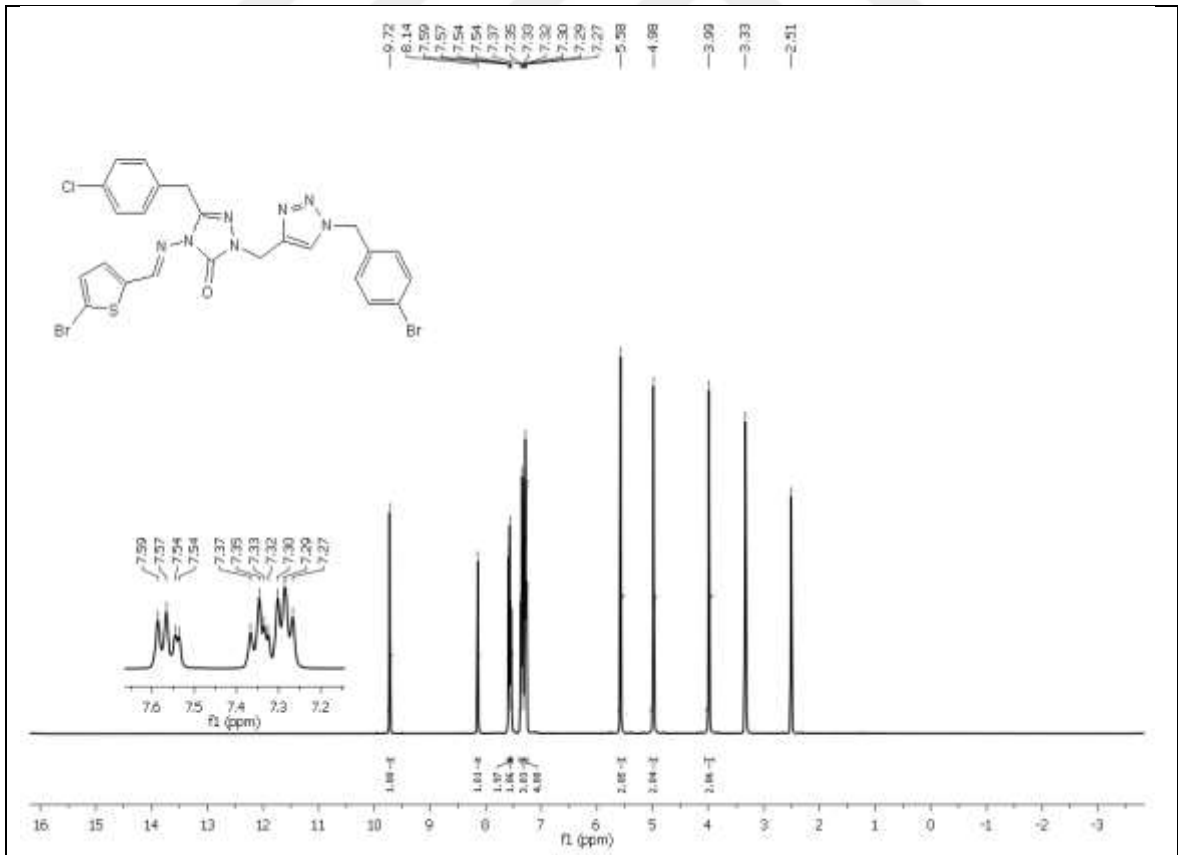
Ek Şekil 175. 48d Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



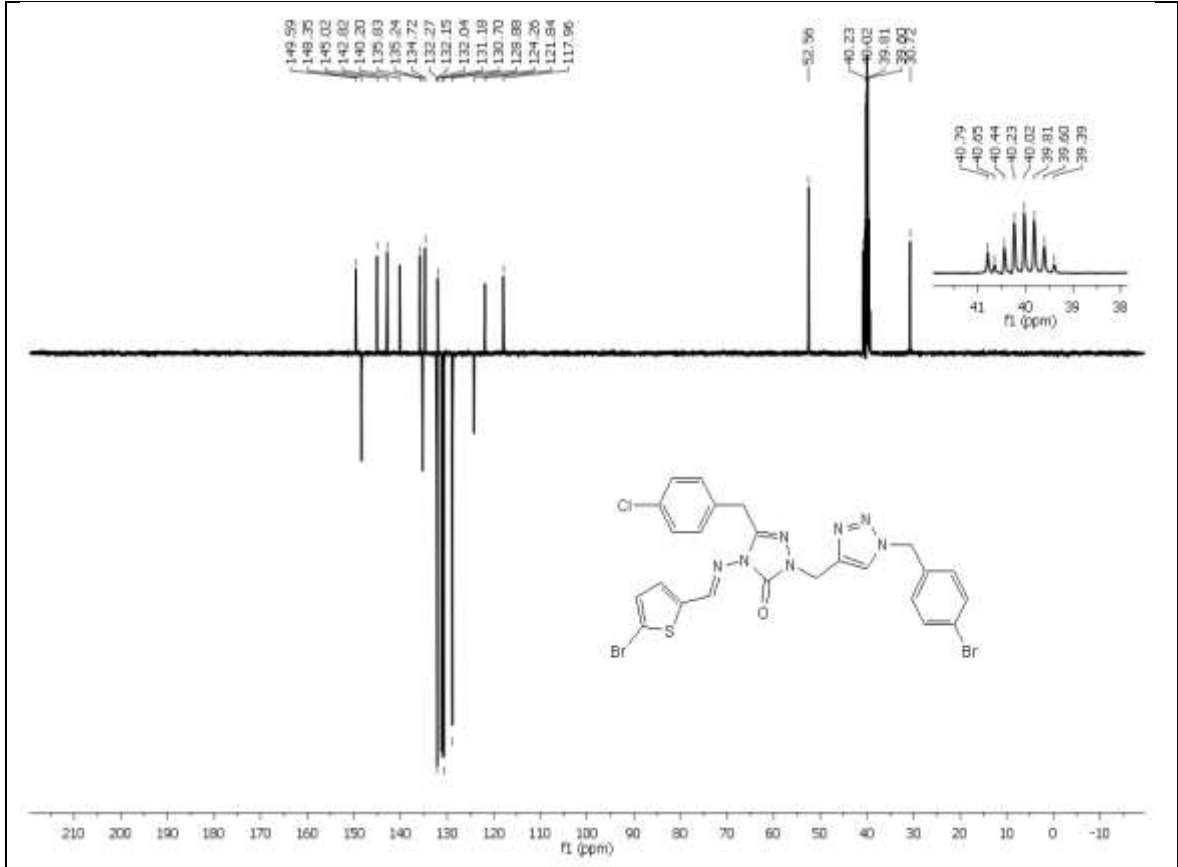
Ek Şekil 176. 48d Nolu Bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



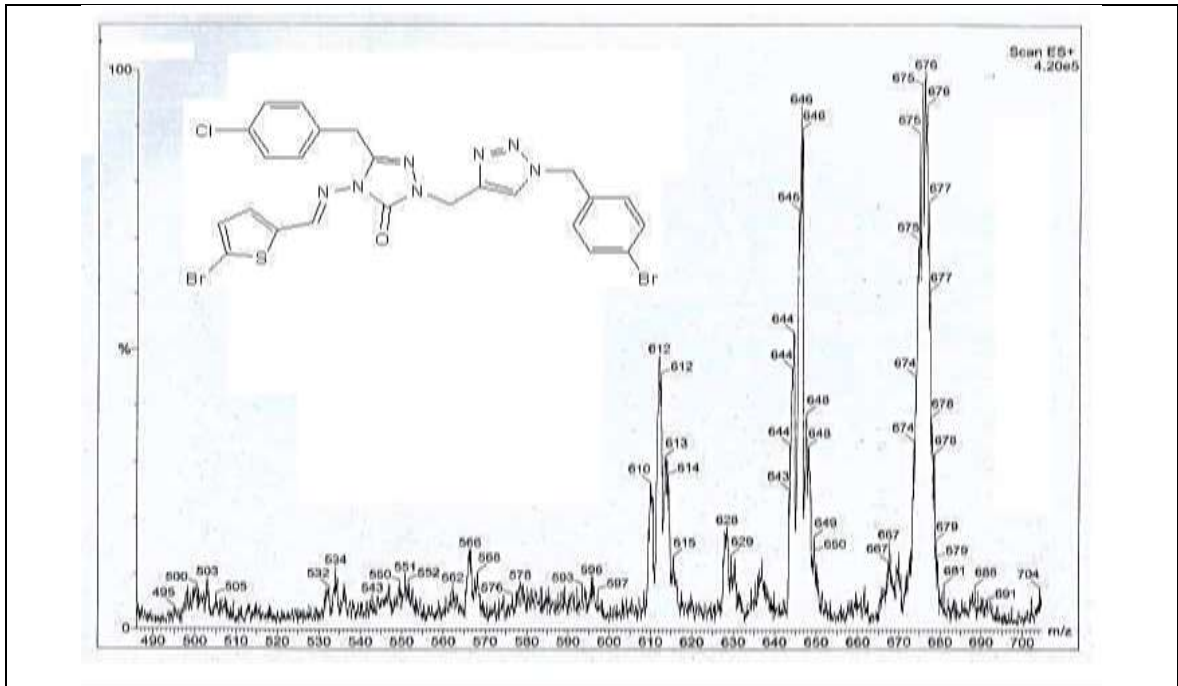
Ek Şekil 179. 48e Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (v_{\max} , cm⁻¹)



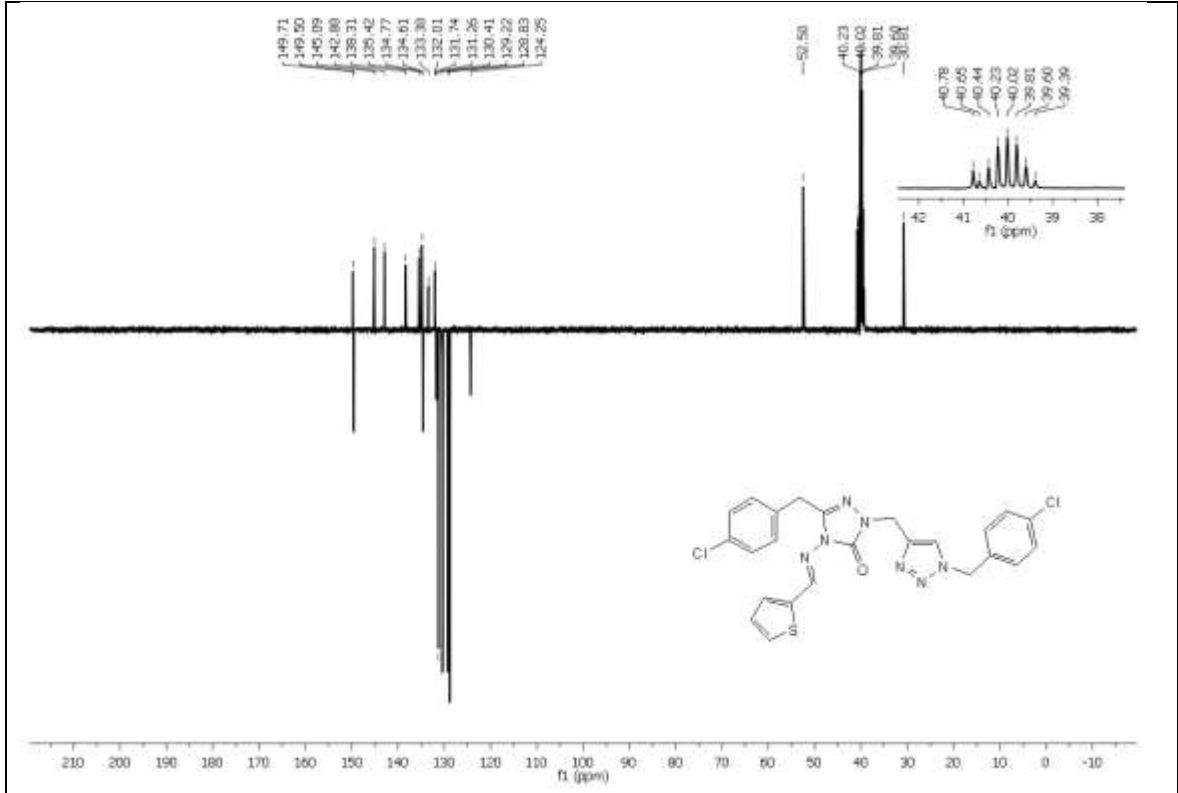
Ek Şekil 180. 48e Nolu Bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



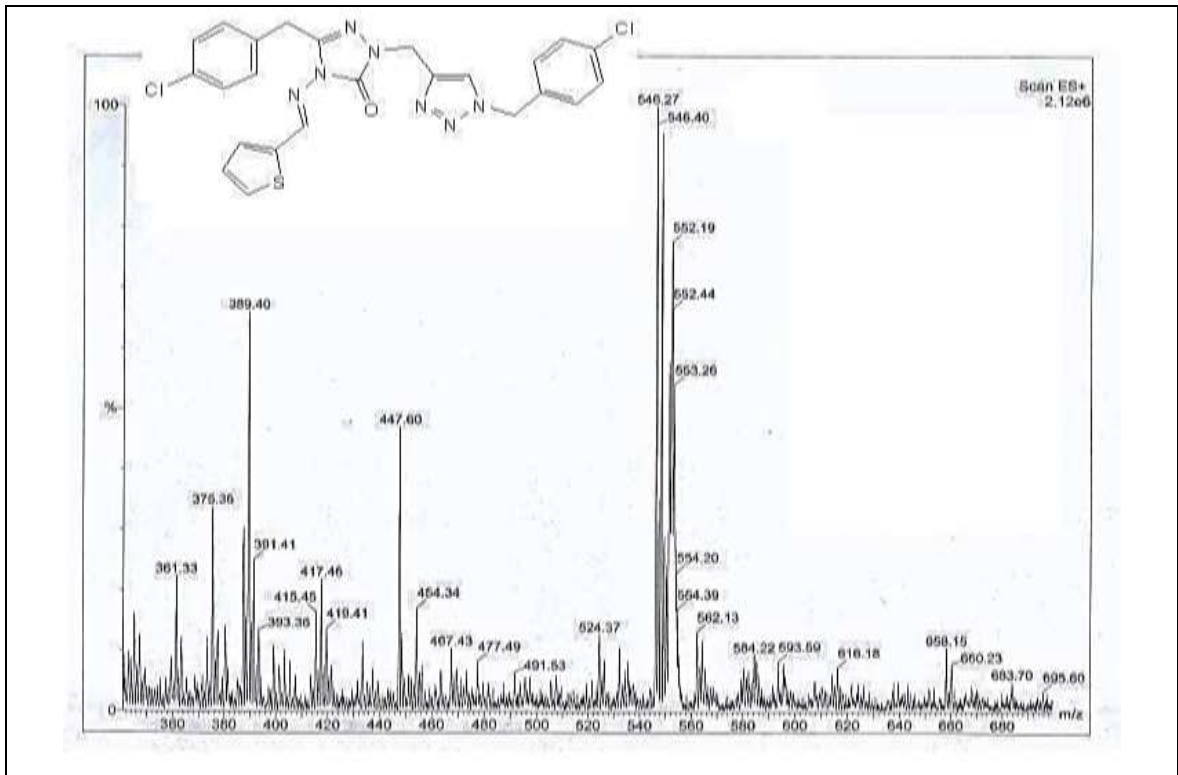
Ek Şekil 181. 48e Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



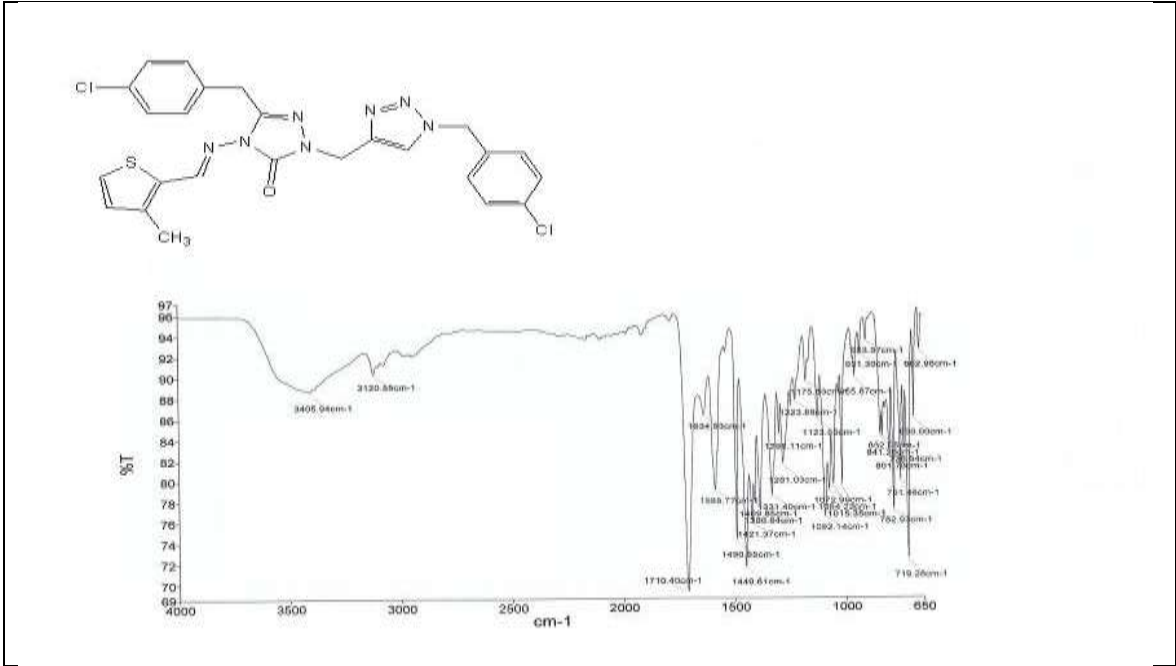
Ek Şekil 182. 48e Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



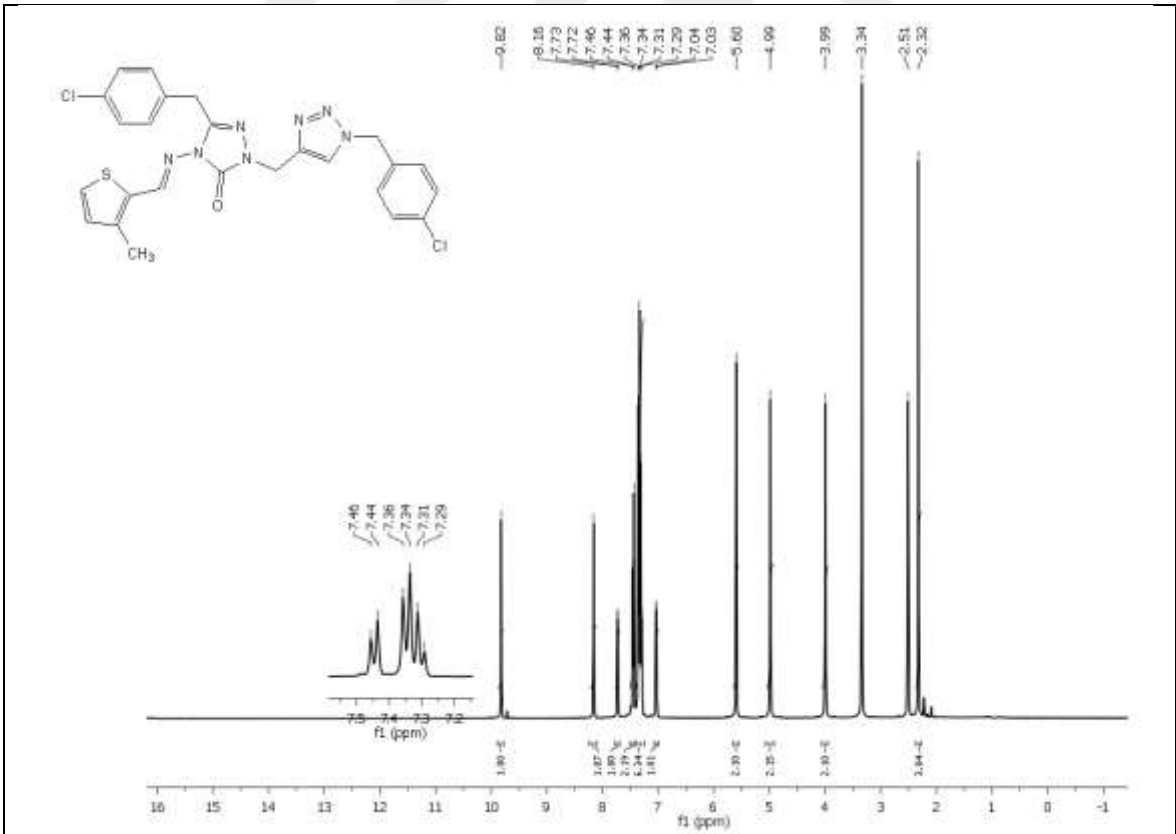
Ek Şekil 185. 49c Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



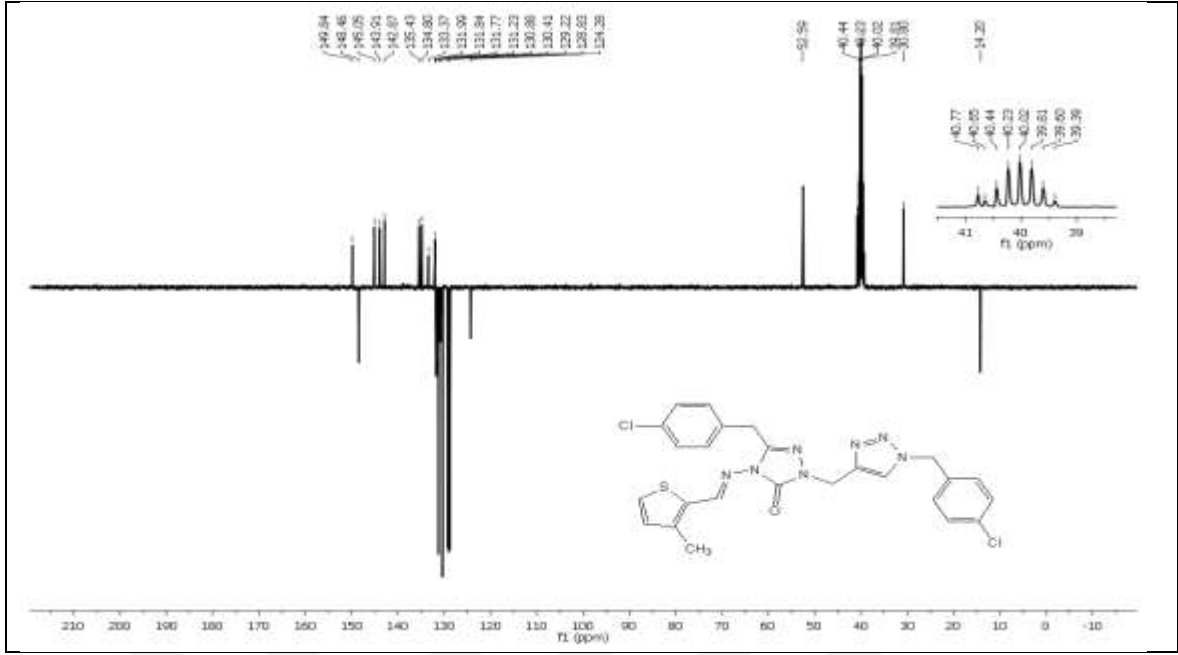
Ek Şekil 186. 49c Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



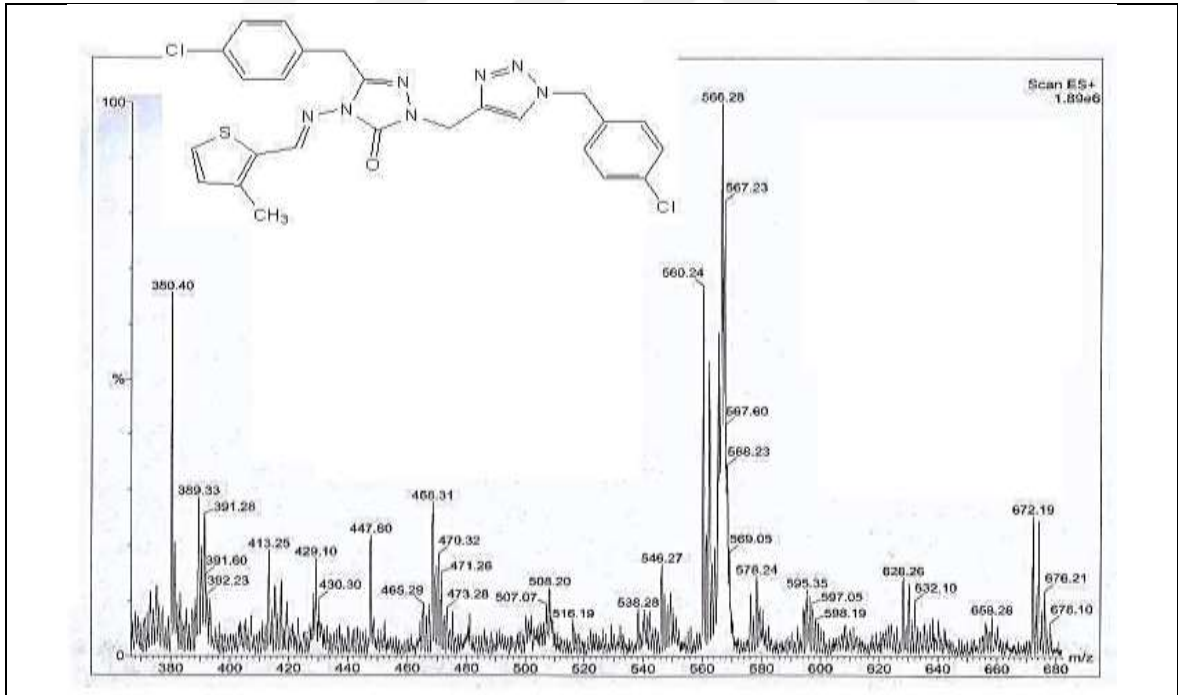
Ek Şekil 187. 49d Nolu Bileşiğe ait FT IR Spektrumu (v_{max}, cm⁻¹)



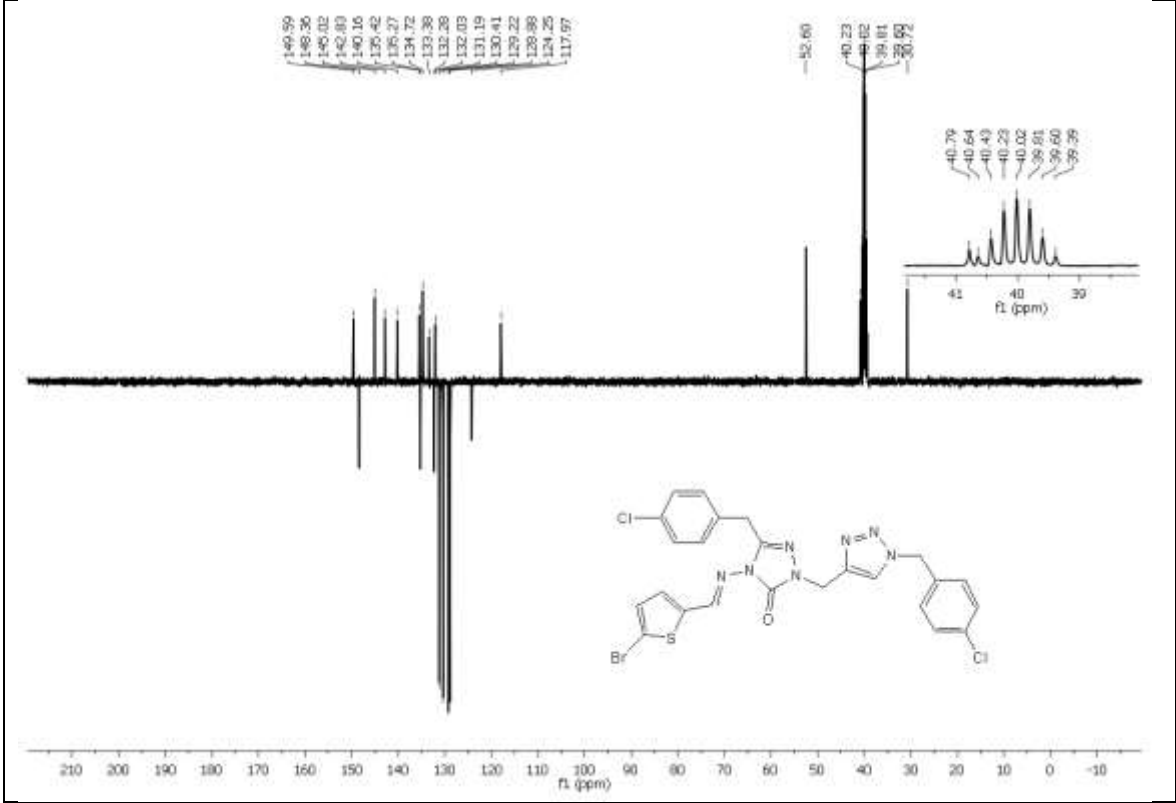
Ek Şekil 188. 49d Nolu Bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



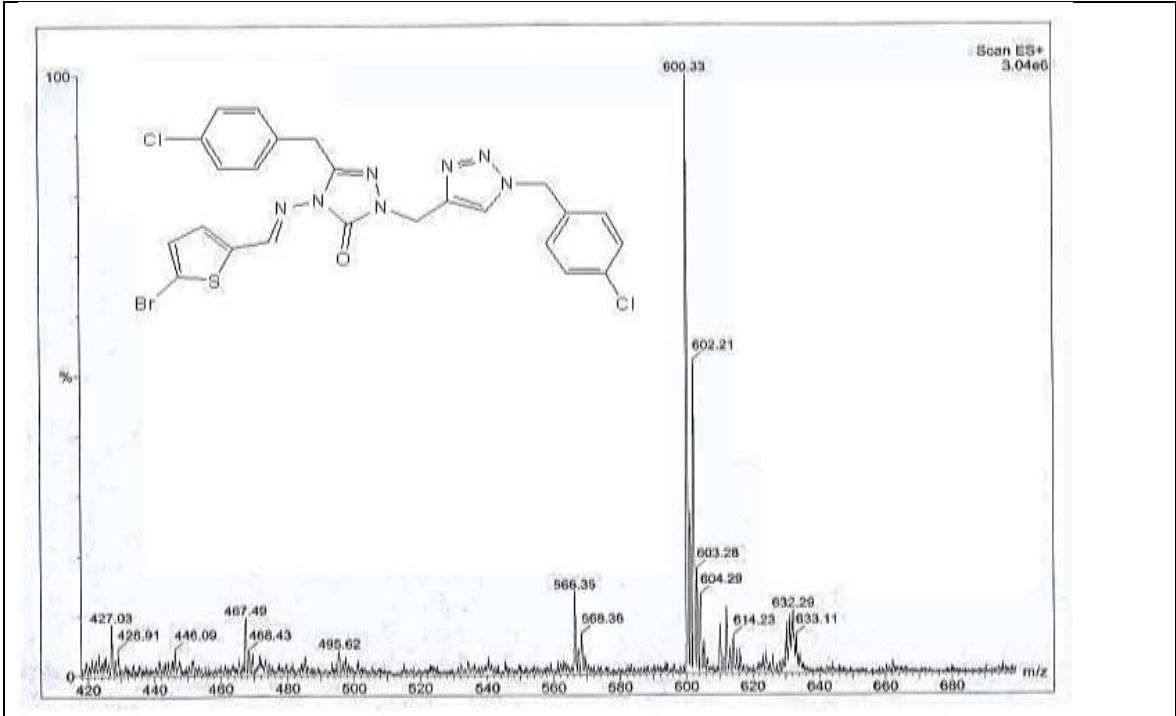
Ek Şekil 189. 49d Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



Ek Şekil 190. 49d Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu



Ek Şekil 193. 49e Nolu Bileşiğe ait $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



Ek Şekil 194. 49e Nolu Bileşiğe ait Kütle Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

01.12.1983 yılında Trabzon'da dünyaya geldi. İlköğretimi 24 Şubat İlköğretim Okulu'nda, liseyi Trabzon Lisesi'nde tamamladı. 2007 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Kimya bölümünden mezun oldu. 2010 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim dalında Tezli Yüksek Lisansını tamamladıktan sonra aynı fakültenin doktora programına kabul edilen Dilek ÜNLÜER BİRİNCİ'nin yabancı dili İngilizcedir.

