

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**





KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünce

Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : / /

Tezin Savunma Tarihi : / /

Tez Danışmanı :

Trabzon

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Kimya Anabilim Dalında
Mehmet Eren ŞAHİN Tarafından Hazırlanan**

**3,5-DİFENİL 1,2,4-TRİAZOL HALKASI İÇEREN 1,2,4-TRİAZOLO-TİYADİAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

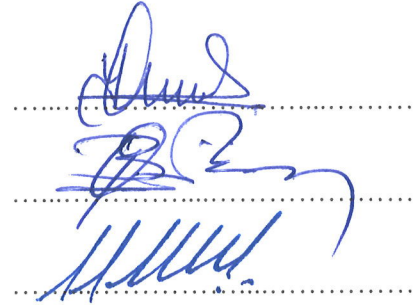
**başlıklı bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulunun 21 / 05 / 2019 gün ve 1805 sayılı
kararıyla oluşturulan jüri tarafından yapılan sınavda
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.**

Jüri Üyeleri

Başkan : Prof. Dr. Yasemin ÜNVER

Üye : Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN

Üye : Doç. Dr. Emre MENTEŞE



**Prof. Dr. Asim KADIOĞLU
Enstitü Müdürü**

ÖNSÖZ

K.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı dahilinde hazırlanan “3,5-Difenil 1,2,4-Triazol Halkası İçeren 1,2,4-Triazolo-tiyadiazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” başlıklı tez çalışmasını K.T.Ü. Fen Fakültesi, Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı ve Marmara Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarı’nda gerçekleştirilmiştir.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi’ne FYL-2018-7812 numaralı proje çalışmalarımızı gerçekleştirmek için yaptıkları önemli destek ve katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Tez konusunu belirleyen, bu çalışmanın teorik ve laboratuvar uygulamalarının gerçekleştirmesinde, engin bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden sayın danışman hocam Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN’ a saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Literatüre kayıtlı kumarin-3-karboksilik asit türevi bileşiklerinin hazırlanmasında katkılarından dolayı Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Doç. Dr. Emre MENTEŞE’ ye teşekkür ederiz.

Sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmalarını gerçekleştiren Marmara Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Doç. Dr. Özkan DANIŞ’ a teşekkür ederiz.

Lisans ve Yüksek Lisans eğitimimde emeği geçen Kimya Bölümü’nün değerli bilim insanlarına, idari ve teknik personeline, aynı çalışma ortamını paylaştığım Yüksek Kimyager Ergün GÜLTEKİN’ e teşekkür ederim.

Ayrıca, yaşamımın her döneminde özverili sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen aileme minnet, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Mehmet Eren ŞAHİN

Trabzon 2019

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “3,5-Difenil 1,2,4-Triazol Halkası İçeren 1,2,4-Triazolo-tiyadiazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN 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. 11/06/2019

Mehmet Eren ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	III
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET	VIII
SUMMARY	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ.....	XIV
KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ	XV
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş	1
1.1.1. Monoamin Oksidaz İnhibitörleri	11
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR VE BULGULAR.....	15
2.1. 4-Amino-5-[(3,5-difenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiol Bileşiminin Sentezi (95)	15
2.2. 3-[(3,5-Difenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]-6-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazol Bileşiminin Sentezi (96).....	16
2.3. 6-(4-Florofenil)3-[(3,5-difenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil][1,2,4]triazolo [3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol Bileşiminin Sentezi (97).....	17
2.4. 6-(4-Klorofenil)-3-[(3,5-difenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil][1,2,4]triazolo [3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol Bileşiminin Sentezi (98).....	18
2.5. 6-(4-Bromofenil)-3-[(3,5-difenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil][1,2,4]triazolo [3,4- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol Bileşiminin Sentezi (99).....	19
2.6. 6-[4-(Triflorometil)fenil]-3-[(3,5-difenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil] [1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol Bileşiminin Sentezi (100)	20
2.7. 6-(4-Metoksifenil)-3-[(3,5-difenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil][1,2,4]triazolo [3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol Bileşiminin Sentezi (101).....	21
2.8. 6-(3,4,5-Trimetoksifenil)-3-[(3,5-difenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-metil] [1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol Bileşiminin Sentezi (102)	22
2.9. (4-{3-[(3,5-Difenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil][1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol-6-il} fenil)dimetilamin Bileşiminin Sentezi (103)	23

2.10.	Kumarin-3-Karboksilik Asit Türevi Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Metot	24
2.10.1.	2-Okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karboksilik Asit (104).....	25
2.10.2.	6-Kloro-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karboksilik Asit (105).....	25
2.10.3.	6-Bromo-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karboksilik Asit (106).....	25
2.10.4.	6,8-Dikloro-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karboksilik Asit (107).....	26
2.11.	3-{3-[(3,5-Difenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil][1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il}-2 <i>H</i> -kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (108)	26
2.12.	6-Kloro-3-{3-[(3,5-difenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil][1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il}-2 <i>H</i> -kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (109).....	27
2.13.	6-Bromo-3-{3-[(3,5-Difenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil][1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il}-2 <i>H</i> -kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (110).....	28
2.14.	6,8-Dikloro-3-{3-[(3,5-difenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil][1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il}-2 <i>H</i> -kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (111).....	29
2.15.	3-[(3,5-Difenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]- <i>N</i> -(3-florofenil)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol-6-amin Bileşiğinin Sentezi (112)	30
2.16.	3-[(3,5-Difenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]- <i>N</i> -(3-klorofenil)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol-6-amin Bileşiğinin Sentezi (113).	31
2.17.	3-[(3,5-Difenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]- <i>N</i> -(3-bromofenil)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-amin Bileşiğinin Sentezi (114)	32
2.18.	3-[(3,5-Difenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]- <i>N</i> -[3-(triflorometil)fenil][1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-amin Bileşiğinin Sentezi (115)	33
2.19.	3-[(3,5-Difenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]- <i>N</i> -(4-florofenil)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol-6-amin Bileşiğinin Sentezi (116)	35
2.20.	3-[(3,5-Difenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]- <i>N</i> -(4-klorofenil)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-amin Bileşiğinin Sentezi (117)	36
2.21.	3-[(3,5-Difenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]- <i>N</i> -(4-bromofenil)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol-6-amin Bileşiğinin Sentezi (118).....	37
2.22.	3-[(3,5-Difenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]- <i>N</i> -[4-(triflorometil)fenil][1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-amin Bileşiğinin Sentezi (119)	38
2.23.	Farmakoloji.....	39
2.23.1.	Monoamin Oksidaz-A ve Monoamin Oksidaz-B Enzim Aktivitelerinin ve İnhibitörlerinin Etkisinin Belirlenmesi	39

3.	TARTIŞMA	41
3.1.	Sentez.....	41
3.2.	Farmakoloji.....	45
4.	SONUÇLAR.....	49
5.	ÖNERİLER.....	52
6.	KAYNAKLAR.....	53
7.	EKLER... ..	60
ÖZGEÇMİŞ		



Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

3,5-DİFENİL 1,2,4-TRİAZOL HALKASI İÇEREN 1,2,4-TRİAZOLO-TİYADİAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Mehmet Eren ŞAHİN

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN
2019, 59 Sayfa, 36 Sayfa Ek

Son yıllarda, 1,2,4-triazoller ve bunların kaynaşık heterosiklik türevleri, sentetik ve biyolojik önemleri nedeniyle büyük ilgi görmüştür. 1,2,4-Triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazoller bunların önemli kaynaşmış türevlerinden biri olup, 1,2,4-triazol ve 1,3,4-tiyadiazol gibi önemli farmakofor grupları içeren halka sistemlerinden oluşmaktadır. Çalışmamızda, 4-amino-5-[(3,5-difenil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (95) bileşiği başlangıç maddesi olarak kullanılarak, bu bileşiğinin önce uygun karboksilik asitlerle POCl₃'lü ortamda halkalaşma reaksiyonu sonucu [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol türevi (96-103 ve 108-111) bileşikler sentezlendi. Daha sonara, 95 bileşiğinin fenilzitiyosiyanatlarla DMF'li ortamda reaksiyonu sonucu yeni [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol türevi kaynaşmış bileşikler (112-119) elde edildi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Elementel analiz yöntemleriyle aydınlatıldı. Elde edilen tüm bileşiklerin MAO-A ve MAO-B enzim aktivitelerinin ve inhibitörlerinin etkisi belirlendi. Bu sonuçlara göre, tüm bileşiklerin MAO-B izoenzim aktivitesini önemli ölçüde inhibe ettikleri ve MAO-A izoenzim aktivitesi üzerindeki inhibe edici etkilerinin daha sınırlı olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, 96, 97 ve 116 nolu bileşiklerin MAO-B aktivitesini düşük konsantrasyonlarda ve yüksek seçicilik ile inhibe ettiği için, Parkinson ve Alzheimer gibi hastalıkların tedavisinde MAO-B enzim inhibitörü olarak kullanılabilme potansiyeli bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: 1,2,4-Triazol, 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol, Monoamin Oksidaz, Alzheimer, Parkinson

Master Thesis

SUMMARY

THE SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF BIOLOGICAL ACTIVITIES OF 1,2,4-
TRIAZOLO-THIADIAZOLE DERIVATIVES CONTAINING 3,5-DIPHENYL 1,2,4-
TRIAZOLE RING

Mehmet Eren ŞAHİN

Karadeniz Technical University
Institute of Nature Sciences
Department of Chemistry
Supervisor: Prof. Dr. Olcay BEKIRCAN
2019, 59 Pages, 36 Pages Appendix

In recent years, 1,2,4-triazoles and their fused heterocyclic derivatives have attracted great interest due to their synthetic and biological significance. 1,2,4-Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles are one of the important fused derivatives thereof, which contain important pharmacophore groups such as 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole systems. In our study, 4-amino-5-[(3,5-diphenyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol (95) compound [1,2,4] triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivative (96-103 and 108-111) as a starting material for the cyclization reaction of this compound with POCl₃. The compounds were synthesized. Subsequently, reaction of compound 95 with phenylisithiosyanates in DMF medium yielded novel [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivative fused compounds (112-119). The structures of the synthesized compounds were analyzed by FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and Elemental analysis methods. The effects of MAO-A and MAO-B enzyme activities and inhibitors were determined. According to these results, it was observed that all compounds significantly inhibit MAO-B isoenzyme activity and inhibitory effects on MAO-A isoenzyme activity were more limited. As a result, since compounds 96, 97 and 116 inhibit MAO-B activity with low concentrations and high selectivity, they have the potential to be used as MAO-B enzyme inhibitors in the treatment of diseases such as Parkinson's and Alzheimer's.

Key Words: 1,2,4-Triazol, 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole, Monoamine Oxidase, Alzheimer, Parkinson

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.	Heterosiklik birimler içeren ve en çok satılan ilaçlar 2
Şekil 2.	1,2,4-Triazol halkası içeren ilaçlar..... 3
Şekil 3.	1,2,4-Triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol türevleri genel eldesi..... 4
Şekil 4.	Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri..... 5
Şekil 5.	Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri..... 5
Şekil 6.	Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri..... 6
Şekil 7.	Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri..... 6
Şekil 8.	Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri..... 7
Şekil 9.	Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri..... 7
Şekil 10.	Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri..... 8
Şekil 11.	Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri..... 8
Şekil 12.	Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri..... 9
Şekil 13.	Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri..... 9
Şekil 14.	Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri..... 10
Şekil 15.	Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri..... 10
Şekil 16.	Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri..... 11
Şekil 17.	Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri..... 11
Şekil 18.	MAO enzim inhibitörleri 12
Şekil 19.	Antidepresan olarak kullanılan inhibitörler 12
Şekil 20.	Amplex® Red Monoamin Oksidaz deney kiti çalışma prensibi..... 39
Şekil 21.	Standart olarak kullanılan Monoamin Oksidaz inhibitörleri 46
Şekil 22.	Sentezlenen bileşiklerin genel gösterilişi..... 49
Şekil 23.	En yüksek MAO-A enzim inhibitör etkisine sahip bileşikler 50
Şekil 24.	En yüksek MAO-B enzim inhibitör aktivitesine sahip bileşikler 51
Şekil 25.	En yüksek MAO-B seçimli inhibisyon aktivitesine sahip bileşikler 51
Ek Şekil 1.	95 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1}) 60
Ek Şekil 2.	95 No'lu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm) 60
Ek Şekil 3	95 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm). 61
Ek Şekil 4.	96 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1}) 61

Ek Şekil 5.	96 No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d ₆ , δ ppm)	62
Ek Şekil 6.	96 No'lu bileşiğin ¹³ C-NMR (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d ₆ , δ ppm)	62
Ek Şekil 7.	97 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹)	63
Ek Şekil 8.	97 No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d ₆ , δ ppm)	63
Ek Şekil 9.	97 No'lu bileşiğin ¹³ C-NMR (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d ₆ , δ ppm)	64
Ek Şekil 10.	98 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹)	64
Ek Şekil 11.	98 No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d ₆ , δ ppm)	65
Ek Şekil 12.	98 No'lu bileşiğin ¹³ C-NMR (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d ₆ , δ ppm)	65
Ek Şekil 13.	99. No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹)	66
Ek Şekil 14.	99. No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d ₆ , δ ppm) ...	66
Ek Şekil 15.	99. No'lu bileşiğin ¹³ C-NMR (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d ₆ , δ ppm)	67
Ek Şekil 16.	100 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹)	67
Ek Şekil 17.	100 No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d ₆ , δ ppm) ..	68
Ek Şekil 18.	100 No'lu bileşiğin ¹³ C-NMR (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d ₆ , δ ppm)	68
Ek Şekil 19.	101 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹)	69
Ek Şekil 20.	101 No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d ₆ , δ ppm) ..	69
Ek Şekil 21.	101 No'lu bileşiğin ¹³ C-NMR (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d ₆ , δ ppm)	70
Ek Şekil 22.	102 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹)	70
Ek Şekil 23.	102 No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d ₆ , δ ppm) ..	71
Ek Şekil 24.	102 No'lu bileşiğin ¹³ C-NMR (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d ₆ , δ ppm)	71
Ek Şekil 25.	103 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹)	72
Ek Şekil 26.	103 No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d ₆ , δ ppm) ..	72
Ek Şekil 27.	104 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹)	73
Ek Şekil 28.	105 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹)	73
Ek Şekil 29.	106 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹)	74
Ek Şekil 30.	107 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹)	74

Ek Şekil 31.	108 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})	75
Ek Şekil 32.	108 No'lu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm) ..	75
Ek Şekil 33.	108 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	76
Ek Şekil 34.	109 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})	76
Ek Şekil 35.	109 No'lu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm) ..	77
Ek Şekil 36.	109 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	77
Ek Şekil 37.	110 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})	78
Ek Şekil 38.	110 No'lu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm) ..	78
Ek Şekil 39.	110 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	79
Ek Şekil 40.	111 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})	79
Ek Şekil 41.	111 No'lu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm) ..	80
Ek Şekil 42.	111 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	80
Ek Şekil 43.	112 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})	81
Ek Şekil 44.	112 No'lu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm) ..	81
Ek Şekil 45.	112 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	82
Ek Şekil 46.	113 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})	82
Ek Şekil 47.	113 No'lu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm) ..	83
Ek Şekil 48.	113 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	83
Ek Şekil 49.	114 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})	84
Ek Şekil 50.	114 No'lu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm) ..	84
Ek Şekil 51.	114 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	85
Ek Şekil 52.	115 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})	85
Ek Şekil 53.	115No'lu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm) ..	86
Ek Şekil 54.	115 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	86
Ek Şekil 55.	116 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})	87

Ek Şekil 56.	116 No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d ₆ , δ ppm) ..87
Ek Şekil 57.	116 No'lu bileşiğin ¹³ C-NMR (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d ₆ , δ ppm) 88
Ek Şekil 58.	117 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹) 88
Ek Şekil 59.	117 No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d ₆ , δ ppm).. 89
Ek Şekil 60.	117 No'lu bileşiğin ¹³ C-NMR (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d ₆ , δ ppm) 89
Ek Şekil 61.	118 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹) 90
Ek Şekil 62.	118 No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d ₆ , δ ppm) .. 90
Ek Şekil 63.	118 No'lu bileşiğin ¹³ C-NMR (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d ₆ , δ ppm) 91
Ek Şekil 64.	119 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹) 91
Ek Şekil 65.	119 No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d ₆ , δ ppm) ..92
Ek Şekil 66.	119 No'lu bileşiğin ¹³ C-NMR (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d ₆ , δ ppm) 92

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Çalışmada kullanılan bileşiklerin ve bilinen MAO inhibitörlerinin insan rekombinant MAO-A ve MAO-B enzimi üzerindeki aktiviteleri.....	47
Ek Tablo 1.Sentezlenen bileşiklerin kod ve bileşik numaraları	93



KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ

d	: Dublet
DMF	: N, N- Dimetil Formamit
DMSO-d ₆	: Dötero Dimetil Sülfoksit
FT-IR	: Furier Transfer- Infrared Spektroskopisi
HCl	: Hidroklorik asit
Hz	: Hertz
IC	: İnhibisyon Konsantrasyonu
J	: Jiromanyetik sabit
δ	: Kimyasal Kayma
mmol	: Milimol
MAO	: Monoamin Oksidaz
m	: Multiplet
NH ₃	: Amonyak
POCl ₃	: Fosforoksi klorür
R	: Alkil
TMS	: Tetra Metil Silan
°C	: Santigrat derece
¹ H-NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
¹³ C-NMR	: Karbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans
ν	: Dalga sayısı (cm ⁻¹)

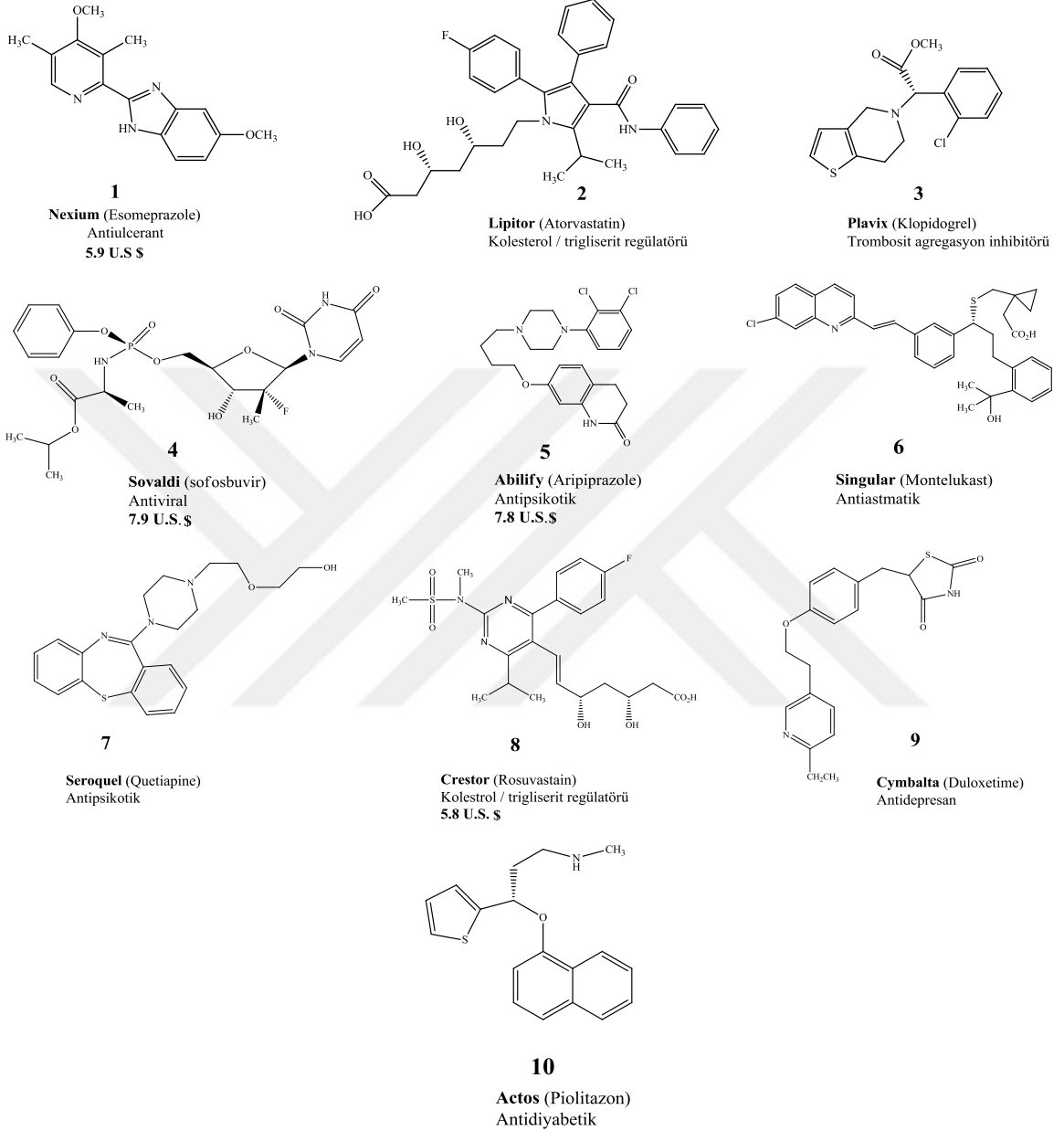
1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Halkalı yapıdaki organik bileşiklerde halkayı oluşturan atomların tümü karbon atomlarından ibaret iseler, böyle bileşiklere karbosiklik (homosiklik) bileşikler, halkayı oluşturan atomlar karbon atomları ile başlıca oksijen, kükürt, azot, çok daha az olmak üzere, bor, arsenik, fosfor, silisyum, selenyum ve tellur gibi heteroatomlardan oluşuyor ise bu türden bileşiklere de heterosiklik (heterohalkalı) bileşikler denir [1, 2]. Heterosiklikler, bilinen tüm organik bileşiklerin yarısından fazlasını oluşturan önemli bir bileşik sınıfı olup doğada yaygın bir şekilde bulunan ve yaşam için elzem olan bileşiklerdir [3]. Doğa insan vücudunda meydana gelen fizyolojik işlemler sırasında heterosiklikleri kullanmayı tercih eder ki bunun nedeni, heterosikliklerin çok çeşitli kimyasal reaksiyonlarda bulunabilecek farklı özelliklerle sahip olmasıdır [4]. Bazı heterosiklikler, kana kırmızı rengini veren hemoglobinin, fotosentez için gerekli klorofillerin, DNA ve RNA'nın yapı taşları olan nükleotitlerin yapısında bulunan ve yaşam için gerekli olan biyomoleküllerin ana bileşenleridir [5,6]. Ayrıca, prolin, histidin ve triptofan gibi amino asitlerin, tiamin, riboflavin, piridoksin, folik asit, biyotin ve E vitamini gibi vitaminlerin, enzimlerin ve doğal ürünlerin yapısında da heterohalkalı bileşikler bulunmaktadır [7]. Heterosiklik bileşiklerin ilaç, kozmetik, boya ve polimer endüstrisinden başka, yarı iletkenler, fotovoltajik hücreler, organik ışık yayan diyotlar (OLED'ler), flüoresan sensörler, hafif hasat sistemleri ve optik veri taşıyıcıları gibi çeşitli uygulama alanlarda kullanılmaktadır [8].

Ayrıca, heterohalkalı bileşikler, piyasada satılan ilaçların yapısında yaygın olarak bulunan ve yeni ilaç keşfinde sentezleri en çok gerçekleştirilen organik sınıfı bileşiklerdir. Amerika Birleşik Devletlerinde 2010 yılında perakende olarak satılan ilk 10 marka küçük moleküllü ilaçların yapısında heterohalkalı yapı iskeletleri bulundurmaktadır (Şekil 1). Bu ilaçlar arasında, Nexium (1), Sovaldi (4), Abilify (5) ve Crestor (8), 2014 yılında en çok satılan dört ilaç arasında olup yıllık gelirleri 27.4 milyon ABD Dolarıdır [9]. Bu nedenle, Organik kimyacılar yeni ve geniş farmakolojik özellikleri sahip heterosiklik bileşikler sentezlemek için coşkuyla çaba sarfetmektedirler [10, 11]. FDA (Gıda ve ilaç yönetimi) veri tabanları basitçe incelendiğinde, küçük molekül ilaçlarının % 60'ı azot içeren heterosiklik bileşiklerden oluştuğu görülmektedir [12]. Dikkat çekici bir şekilde, kullanılan ilaçlarda, ilaç

başına ortalama azot atomu sayısı 2.3 civarında iken, azotlu heterohalka taşıyan ilaçlarda ise ilaç başına 3.1 azot atomu olduğu kanıtlanmıştır [13].

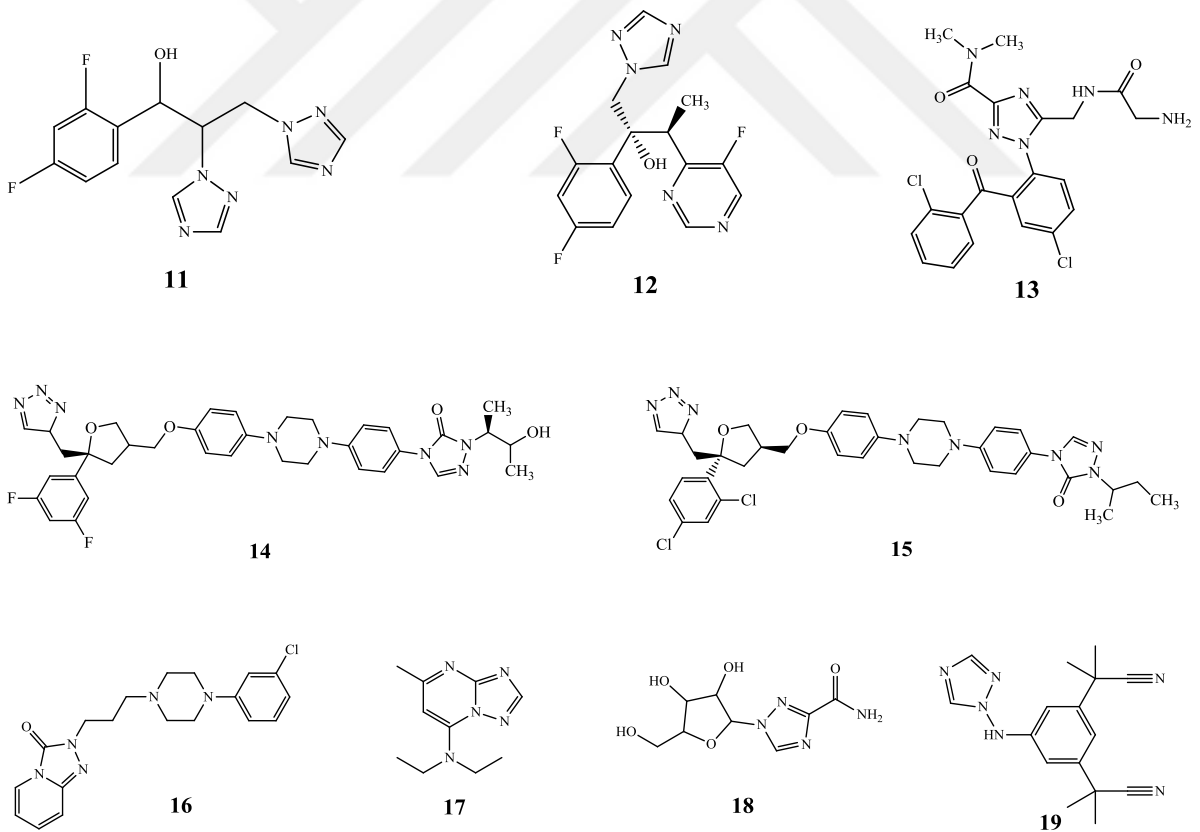


Şekil 1. Heterosiklik birimler içeren ve en çok satılan ilaçlar

Günümüzde yüzlerce azol türevi yapıları içeren bileşiklerin ilaç olarak kullanılması, azoller kimyasına ilgiyi her geçen gün artırmaktadır. Azoller, bir azot atomu ve en az bir başka karbon olmayan atom, azot, kükürt veya oksijen içeren beş üyeli bir halka ile karakterize edilen heterosiklik bileşiklerdir [13]. Bu türden heterosiklik bileşiklerin ilaç hammaddesi olarak kullanılabilmesi nedeniyle triazol sınıfı bileşiklerinin sentezi son

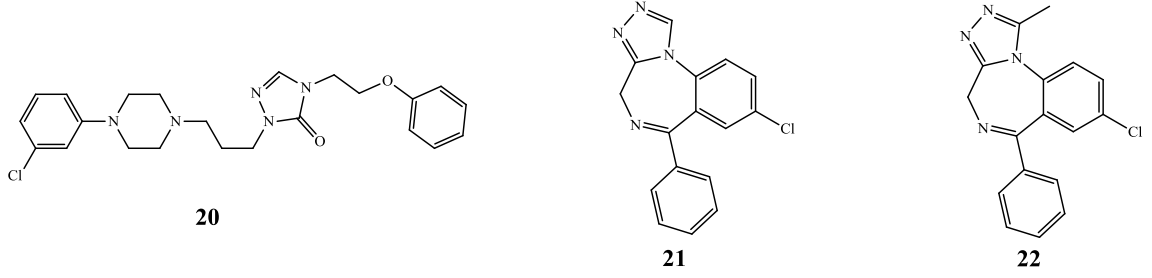
yıllarda kimyagerler, biyologlar, farmakologlar ve diğer teknoloji uzmanların dikkatlerini üzerine çekmiştir [14]. Heterosiklik bileşikler içerisinde, terapötik etkilerinin yüksek oluşundan 1,2,4-triazoller en çok kullanılan bileşikler arasındadır [15].

Ayrıca, 1,2,4-triazol halkası içeren pek çok heterosiklik bileşiğin antimikrobial, antifungal, antitüberküloz, antiinflamatuvar, antiviral, antioksidan, antidepresan, antikonvulsant, antidiyabetik, antiobozite, enzim inhibitör ve antikanser gibi önemli biyolojik özelliklere sahip oldukları da bilinmektedir [16-19]. Bunlara ek olarak, bazı 1,2,4-triazol halkası içeren bileşikler ise ilaç olarak da kullanılmaktadır. Bu bileşiklere örnek olarak, flukonazol (11, antifungal), vorikonazol (12, antifungal), rilmazafon (13, anti-anksiyete), posakonazol (14, antifungal) itrakonazol (15, antifungal), trazodon (16, antidepresan), trapidil (17, anti-hipertansif), ribavirin (18, antiviral), anastrozol (19, antineoplastik), nefazodon (20, antidepresan), estazolam (21, sedatif-hipnotik) ve alprazolam (22, sakinleştirici) verilebilir [18].

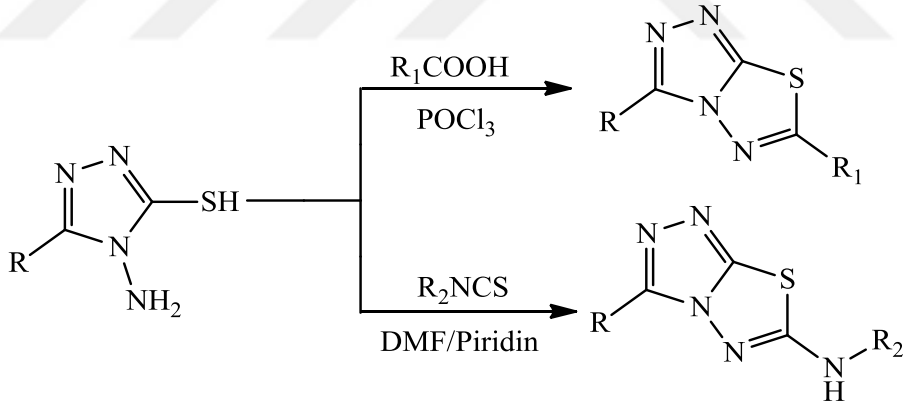


Şekil 2. 1,2,4-Triazol iskeleti taşıyan ilaçlar

Şekil 2'nin devamı



Son yıllarda, 1,2,4-triazoller ve bunların kaynaşık heterosiklik türevleri, sentetik ve biyolojik önemleri nedeniyle büyük ilgi görmüştür. 1,2,4-Triazolo [3,4-b] [1,3,4]tiyadiazoller bunların önemli kaynaşmış türevlerinden biri olup, 1,2,4-triazol ve 1,3,4-tiyadiazol gibi önemli farmakofor grupları içeren halka sistemlerinden oluşmaktadır. 1,2,4-triazolo [3,4-b][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin sentezi ile ilgili literatürde bir çok sentez yöntemi bilinmesine karşın, daha çok karboksilik asitler ve izotiyosiyanatlar'ın 4-amino-5-merkapt-4*H*-1,2,4-triazol türevleri ile halkalaşma reaksiyonları sonucu elde edildiği bilinmektedir (Şekil 3) [20].

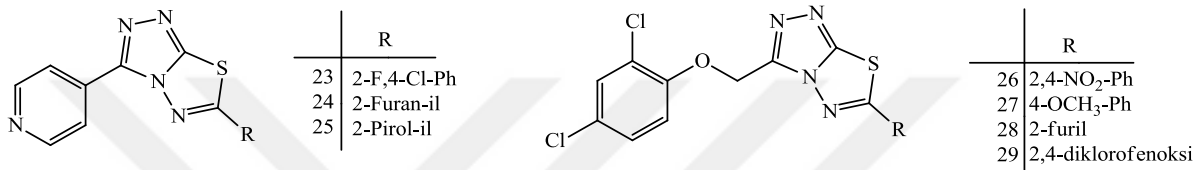


Şekil 3. 1,2,4-triazolo [3,4-b][1,3,4]tiyadiazol tipi bileşiklerin eldesi

Literatürde, değişik yan gruplar içeren 1,2,4-triazolo [3,4-b][1,3,4] tiyadiazollerin farklı farmakolojik özellikleri olduğu bildirilmiştir. Bunlardan Iqbal ve grubu tarafından sentezlenen bir seri 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazollerin farklı türden biyolojik özellikleri incelenmiş olup, bu bileşiklerden 23 nolu bileşiğinin standart madde potasyum dihidrojen fostata göre daha yüksek alkalın fosfat inhibisyonu gösterdiği ve ayrıca 23 bileşiğinin H-157 (akciğer karsinomu) karşıda referans ilaç olan Vinkristin'e göre daha yüksek antikanser aktivite gösterdiği, 24 ve 25 bileşiklerinin referans ilaç Neostigmin'e göre

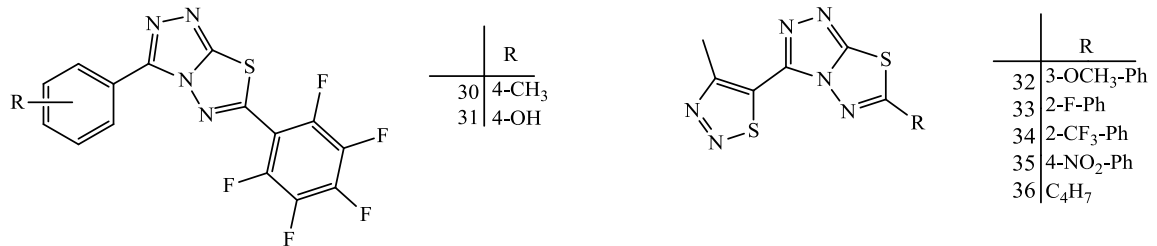
daha yüksek in vitro asetilkolinesteraz aktivitesi gösterdiği, 23 bileşiğinin standart ilaç Donepezil'e göre daha yüksek butirilkolinesteraz aktivitesi gösterdiği, 24 bileşiğinin referans ilaç Amfoterisin B kıyasla daha yüksek anti layışmaya aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir [21].

Bir başka çalışmada El-talbanı ve çalışma grubu tarafından sentezlenen bir seri 3-((2,4-diklorofenoksi)metil)-1,2,4-triazolotiyadiazol bileşiği sentezlenmiş ve bu bileşiklerin anti-inflamatuvar aktiviteleri incelenmiş olup, 26, 27, 28 ve 29 numaralı bileşiklerin referans ilaç İndometazin'e göre daha yüksek aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 4) [22].



Şekil 4. Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri

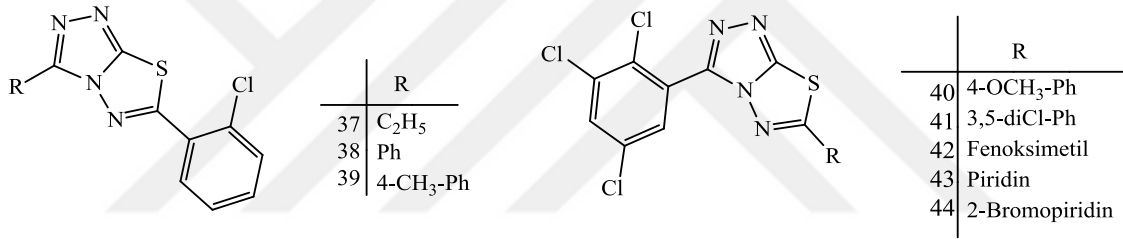
Trivedi ve grubu tarafından sentezlenen bir seri triazolo-tiyadiazol bileşikleri içerisinde, 30 ve 31 bileşikleri in vitro MCF-7(göğüs adenokarsinom), SaOS-2 (osteosarkom) ve K-562 (ilişsel akyuvar uru) hücre çizgisinde referans ilaç Tamoksifen'e göre daha yüksek antikanser aktivite gösterdiği bildirilmiştir [23]. Bir başka çalışmada, Fan ve grubu tarafından sentezlenen yeni triazolo-tiyadiazol bileşik içerisinde, 32, 33 ve 34 bileşiklerinin *Physalospora piricola*, *Pellicularia sasakii* (Shirai) ve *Fusarium oxysporum* mantarlarının karşı, 36 bileşiğinin *Phytophthora infestans* (Mont) de Bary, *Gibberella zaeae*, *Fusarium oxysporum* ve *Cercospora arachidicola* mantarlarının büyümesine karşı çok iyi derecede inhibisyon aktivitesi gösterdiği, 33 ve 35 bileşiklerinin ise referans ilaç Ribavirin'e göre daha iyi antikanser aktivite gösterdikleri bildirilmiştir, (Şekil 5) [24].



Şekil 5. Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri

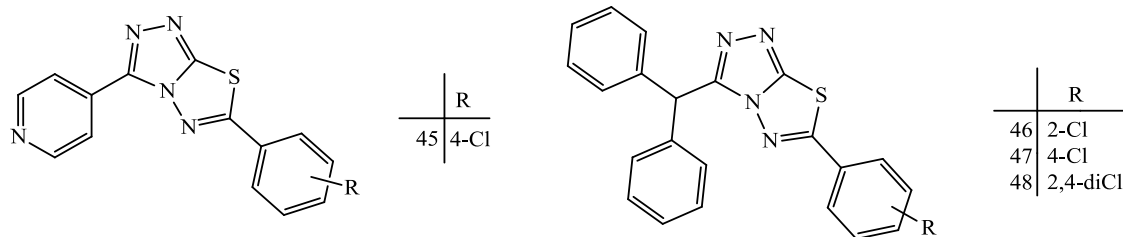
Rangappa ve grubu tarafından sentezlenen triazolo-tiyadiazol bileşikleri içerisinde, 37, 38 ve 39 bileşiklerinin *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Fusarium oxysporum*, *Trichoderma sp* ve *Fusarium monaliforme* mantarlarına karşı standart Nistatin'e göre daha yüksek antifungal aktivite gösterdiği, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas fluorescens*, *Xanthomonas campestris pvs* ve *Xanthomonas oryzae* bakterilerin karşı ise referans ilaç Streptomisin ve Tetrasiklin'e göre daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir [25].

Bir başka çalışmada, Prasad ve grubu tarafından sentezlenen bir seri triazolo-tiyadiazol bileşikleri arasında, 40, 41, 42, 43 ve 44 bileşiklerinin *E. Coli*, *K. Pneumoniae*, *P. Aeruginosa* ve *S. Aureus* bakterilerine karşı Siprofloksasin'e göre daha iyi antibakteriyel aktivite, *P. Marneffeii*, *P. Marneffeii*, *A. Flavus* ve *A. Fumigatus* mantarlarına karşı Siklopiroks olamin'e göre daha iyi antifungal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 6) [26].



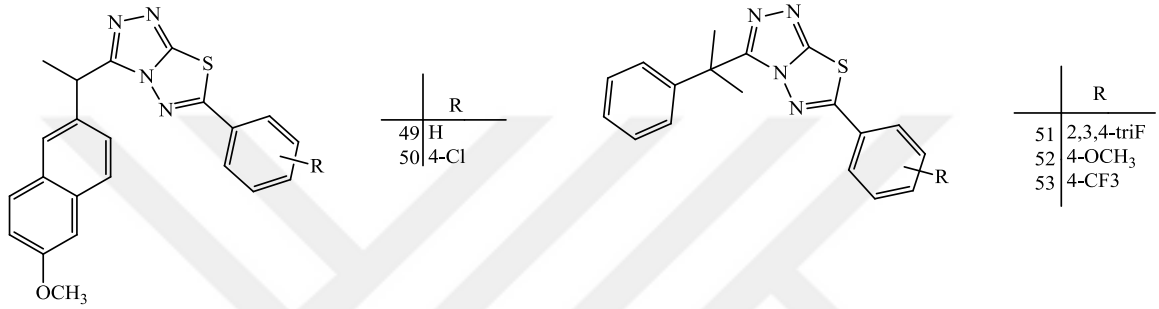
Şekil 6. Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri

Kamel ve grubu tarafından sentezlenen bir seri triazolo-tiyadiazol bileşik içerisinde, 45 bileşiğinin referans madde CHS-828'e göre mide kanseri hücresi çizgisinde (NUGC) daha yüksek aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir [27]. Bir başka çalışmada, Amir ve grubu tarafından sentezlenen bir seri 1,2,4-triazolo [3,4-b] [1,3,4]tiyadiazoller arasında, 46, 47 ve 48 bileşiklerinin standart ilaç İbuprofen'e göre daha yüksek anti-inflamatuvar aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 7) [28].



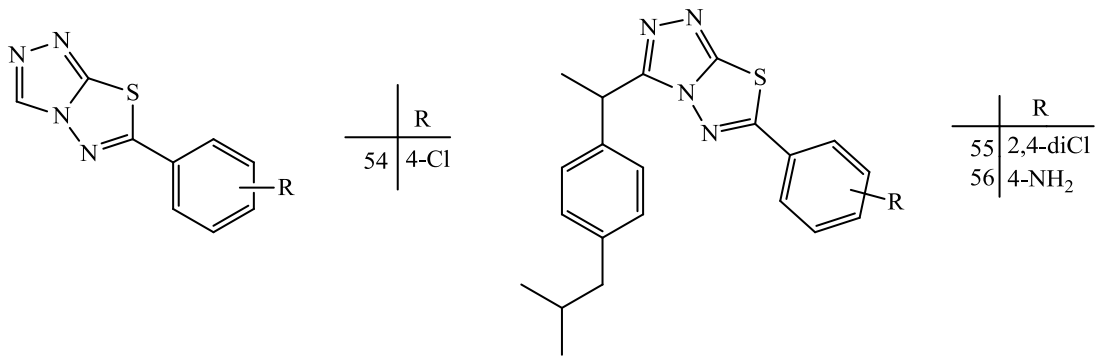
Şekil 7. Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri

Amir ve arkadaşları tarafından sentezlenen yeni triazolo-tiyadiazol türevleri arasında 49 ve 50 bileşiklerinin referans ilaç Naproksen'e eşdeğer antiinflamatuvar ve analjezik aktivite gösterdiği bildirilmiştir [29]. Poojary ve grubu tarafından yapılan bir başka çalışmada, 51, 52 ve 53 tipi triazolo-tiyadiazol türevi bileşiklerin gram pozitif (*S. Aureus* ve *B. Subtili*) ve gram negatif bakterilere (*E. Coli* ve *P. Aeruginosa*) karşı referans ilaç olan Prokain penisilin ve Streptomisin'e benzer antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 8) [30].



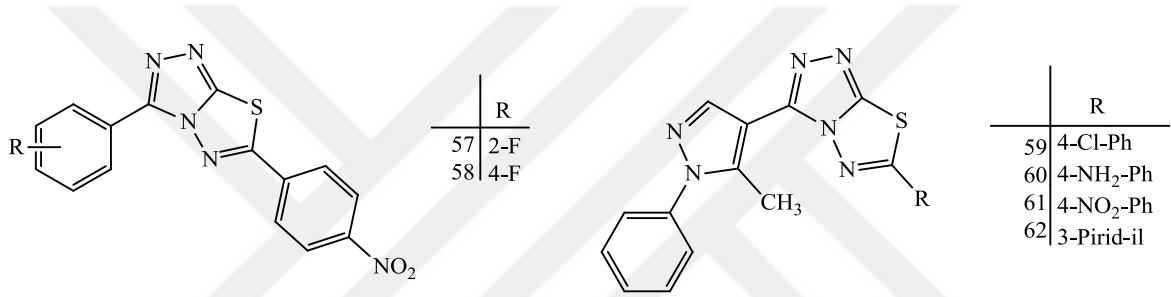
Şekil 8. Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri

Deng ve grubu tarafından sentezlenen bir seri triazolo-tiyadiazol bileşik içerisinde, 54 bileşiğinin ticari olarak kullanılan Karbamazepin ve Valproat'a göre daha yüksek antikonsülvant aktivite gösterdiği bildirilmiştir [31]. Bir başka çalışmada, Amir ve grubu tarafından sentezlenen bir seri triazolo tiyadiazol bileşikleri içerisinde, 55 ve 56 türevi bileşiklerin referans ilaç İbuprofen ve Flurbiprofen göre yüksek antiinflamatuvar aktite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 9) [32].



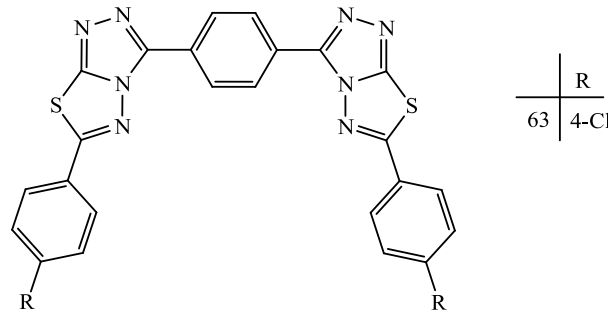
Şekil 9. Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri

Wang ve grubu tarafından yayınlanan bir çalışmada, 57 ve 58 tipi triazolo-tiyadiazol türevlerinin *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* karşı referans ilaç Norfloksasin'e ve *Pyricularia oryzae* ve *Rhizoctnia solani* karşı referans ilaç Triadimefon'a göre önemli derecede antifungalve antifungal aktivite gösterdiği bildirilmiştir [33]. Bir başka çalışmada, Reddy ve grubu tarafından sentezlenen bir seri triazolo-tiyadiazol bileşik içerisinde, 59, 60, 61 ve 62 bileşiklerinin antibakterial (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*) ve anti-mantar (*Aspergillus niger*, *Aspergillus nodulans*, *Alternaria alternate*) aktiviteleri incelenmiş olup, referans madde olan Siprofloksazin'e göre daha iyi derecede anti-bakteriyel, Amfoterisin B'ye göre ise daha iyi antifungal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 10) [34].



Şekil 10. Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri

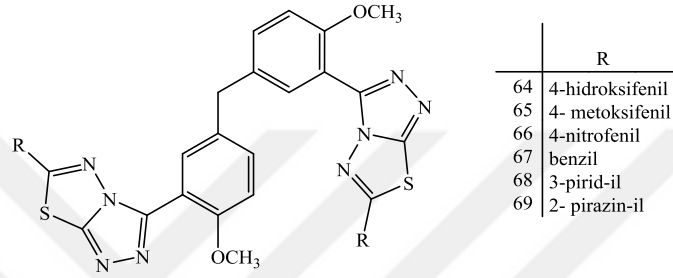
Li ve grubu tarafından sentezlenen bir seri 1,4-bis(6-aryl-1,2,4-triazolo [3,4-b] [1,3,4]tiyadiazol-3-il)benzen bileşik içerisinde, 63 bileşiğinin karaciğer kanseri (HepG-2) ve meme kanseri (231-2) hücrelerine karşı yüksek antikanser aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 11) [35].



Şekil 11. Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri

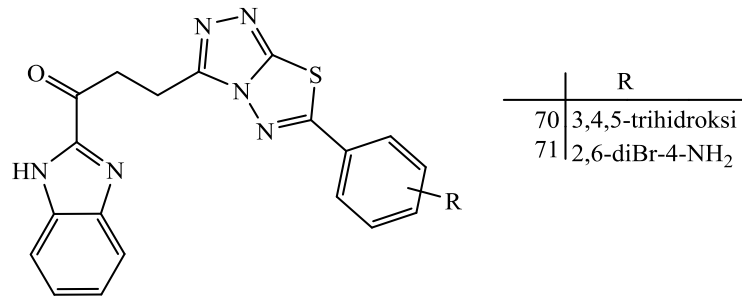
Reddy ve çalışma ekibi tarafından yayınlanan makalelerinde, yeni bis triazolo-tiyadiazol türevleri sentezlenmiş ve bu bileşikler içerisinde 64, 65, 66, 67, 68 ve 69

bileşiklerin antibakterial aktiviteleri (*Bacillus subtilis*, *Bacillus sphaericu*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klobsinella aerogenes* ve *Chromobacterium violaceum*) incelenmiş olup, referans ilaç olan Streptomisin'e göre iyi derecede antibakteriyel aktivite gösterdikleri saptanmıştır. Ayrıca, bu bileşiklerin antifungal (*Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes*) özellikleri de incelenmiş ve referans ilaç Amfoterisin B'ye göre daha iyi antifungal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 12) [36].



Şekil 12. Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri

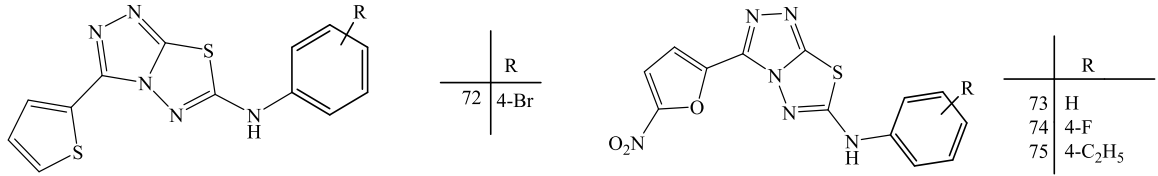
Rashid ve grubu tarafından sentezlenen bir seri benzimidazol halkası içeren triazolo-tiyadiazol bileşik içerisinde, 70 ve 71 bileşiklerinin Lösemi kanser hücre hattının (K-562) büyümesine karşı önemli derece inhibisyon aktivitesi gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 13) [37].



Şekil 13. Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri

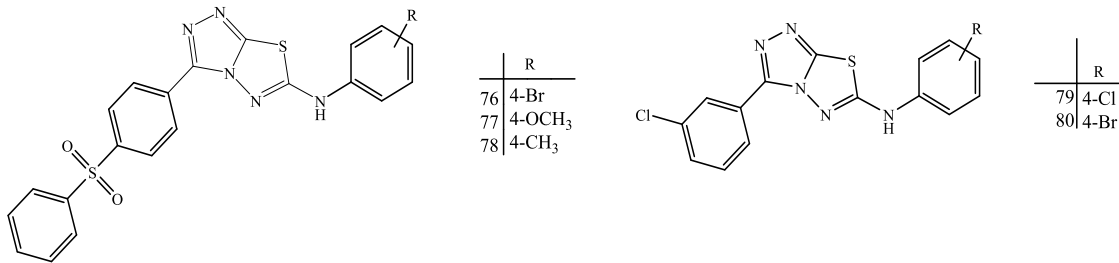
Al-omar tarafından sentezlenen bir seri triazolo-tiyadiazol türevi bileşikler arasında 72 bileşiğinin in vitro gram pozitif bakterilere (*Staphylococcus aureus* IFO 3060, *Bacillus subtilis* IFO 3007) karşı Ampisilin'den daha iyi antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir [38]. Bir başka çalışmada, Badr ve grubu tarafından sentezlenen bir seri

triazolo-tiyadiazol bileşik içerisinde, 73, 74 ve 75 bileşiklerinin *S. aureus* (gram pozitif bakteri)'e karşı referans ilaç Ampisillin'e göre daha yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdiği, in vitro Hep-G2 (hepatokorsinom hücre çizgisi) hücre çizgisinde referans ilaç Doksorubisin'e göre daha yüksek anti kanser aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 14) [39].



Şekil 14: Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri

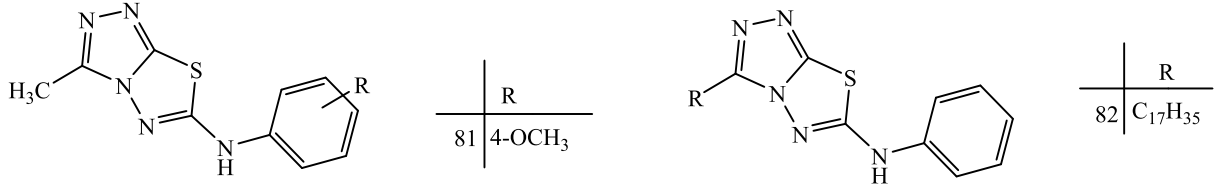
Alman ve grubu tarafından sentezlenen bir seri triazolo-tiyadiazol bileşik içerisinde, 76, 77 ve 78 bileşiklerinin gram pozitif bakterilere (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 ve *Bacillus cereus* ATCC 13061) karşı referans ilaç Ampisiline göre ve gram negatif bakterilere (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Enterobacter cloacae* ATCC 49141, *Citrobacter freundii* ATCC 8090, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) karşı referans ilaç Aztreonam'a göre önemli derecede yüksek aktivite gösterdiği bildirilmiştir [40]. Bir başka çalışmada, Plech ve grubu tarafından sentezlenen bir seri triazolo-tiyadiazol bileşik içerisinde, 79 ve 80 bileşiklerinin in vitro metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ATCC 14001 bakterisine karşı referans ilaç Vankomisin'e göre daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 15) [41].



Şekil 15. Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri

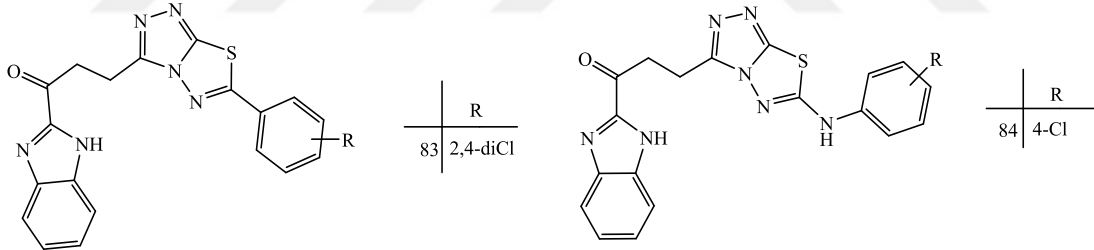
Nizamuddin ve arkadaşarı tarafından sentezlenen bir seri triazolo-tiyadiazol bileşik içerisinde, 81 bileşiğinin *A. niger* ve *H. oryzae* mantarlarına karşı referans ilaç Karbendazim ile kıyaslandığında önemli derecede antifungal aktivite gösterdiği

bildirilmiştir [42]. Bir başka çalışmada, El-Sayed ve grubu tarafından sentezlenen bir seri triazolo-tiyadiazol bileşik içerisinde, 82 bileşiğinin in vitro 50 (mg/mL) ve 100 (mg/mL) konstrasyonlarda *Escherichia coli* (K 12) bakterisine karşı önemli derece antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 16) [43].



Şekil 16. Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri

Husain ve grubu tarafından C-3 pozisyonunda benzimidazol halkası içeren bir seri triazolo-tiyadiazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin bazı kanser hücreleri üzerinde aktiviteleri incelenmiştir. Bu bileşikler arasında, 83 numaralı bileşiğin yumurtalık kanser hücresi (IGROV1)'ni ve 84 numaralı bileşiğin ise rahim azı (UO-31) kanser hücrelerini önemli ölçüde inhibe ettiği bildirilmiştir (Şekil 17) [44].

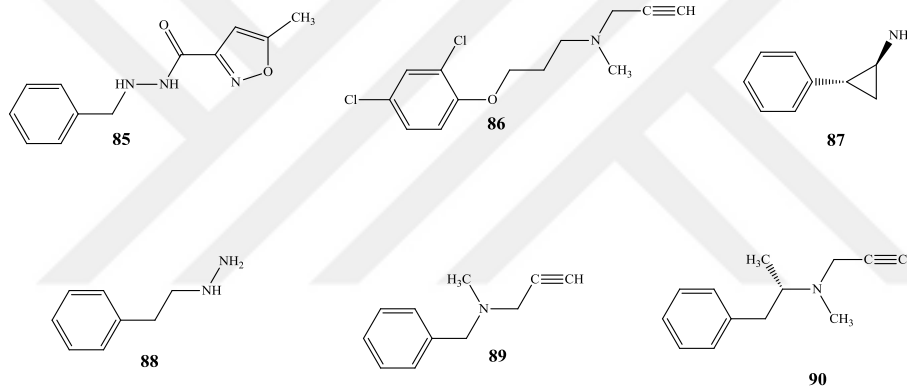


Şekil 17. Biyolojik aktif bazı triazolo-tiyadiazol türevleri

1.1.1. Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

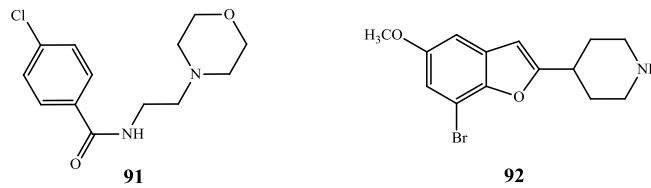
Monoamin oksidaz (MAO) enzimi beyinde noradrenalin adrenalın, serotonin ve dopamine gibi nörotransmitterleri parçalayan bir enzimdir. Monoamin oksidaz enzimi MAO-A ve MAO-B gibi iki farklı izoforma sahiptir. MAO-A formu ana olarak serotoninin ve norepinefrin yıkımından sorumlu iken, MAO-B formu tercihen metilhistidin ve β -feniletilamin gibi substratları deaminasyona uğratmaktadır [45]. MAO-A izoenzimi genellikle troit bezi, adipoz doku, akciğer ve plasentada bulunurken, MAO-B izoenzimi ise santral sinir sisteminde bulunmaktadır. Bununla birlikte uterus, karaciğer ve kalp de zengin

MAO-B kaynaklarıdır [46]. MAO'nun aşırı ekspres edildiği durumlarda metabolizmada nörotransmitter eksikliği meydana geldiğinden, bu durum depresyon, alzheimer, parkinson gibi hastalıkların ortaya çıkmasına neden olur. Ayrıca, yine MAO'nun aşırı sentezlenmesi, metabolizmada yüksek miktarda serbest radikal ve H₂O₂ oluşumunu da artırır. MAO enzim inhibitörleri nörodejeneratif hastalıkların (Alzheimer, Parkinson, Prion ve motor nöron gibi) tedavisinde kullanıldığından bilim insanları yeni MAO enzim inhibitörlerin araştırılmasına yönelmişlerdir [47, 48]. Bu süreçte, izokarboksazid (85), klorjilin (86), tranilsipromin (87), fenelzin (88), parjilin (89) ve selejilin (90) gibi MAO enzim inhibitörleri geliştirilmiştir (Şekil 18) [49-53]. Fakat bu inhibitörler tiramin içeren gıdalarla etkileşerek 'cheese effect' olarak bilinen ve kan basıncında artışa, hipertansiyona, taşikardiye, fotofobiye, kusma ve karaciğer hasarları gibi yan etkilere yol açmıştır [47, 48].



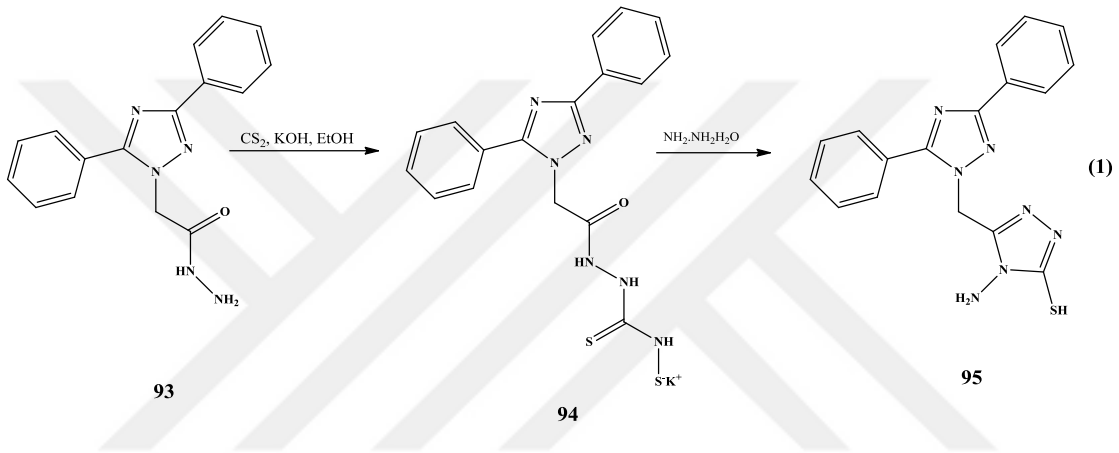
Şekil 18. MAO enzim inhibitörleri

Son 20 yıl içerisinde daha güvenli ve yan etkileri daha az olan MAO inhibitörlerinin sentezine yönelik çalışmaların sonucunda brofaromin (91) MAO-A inhibitörü olarak antidepressant ilaç olarak kullanılmıştır. Fakat, aşırı miktarlarda alındığında ölüme sebebiyet verdiği bildirilmiştir [54]. Moklobemid (92) ise MAO-A inhibitörü olarak anksiyete bozukluklarında kullanılan bir ilaç olup, bunda baş ağrısı, mide bulantısı ve uykusuzluk gibi yan etkilerinin olduğu ifade edilmiştir [54].

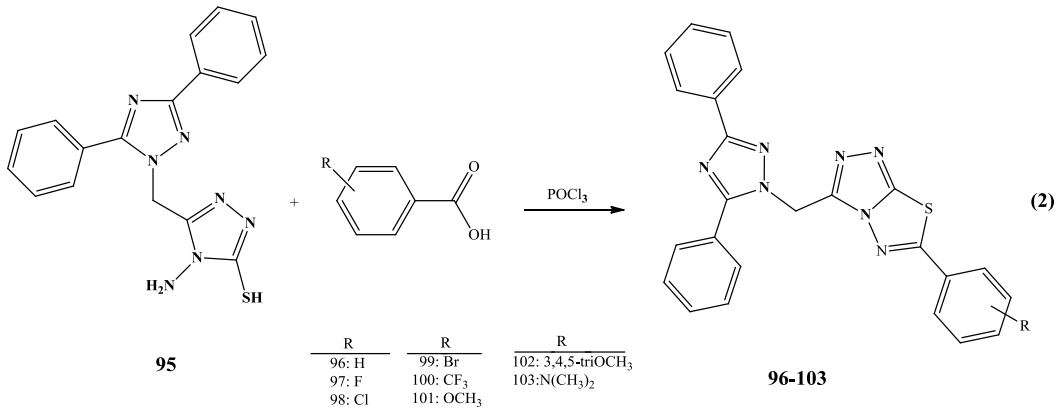


Şekil 19. Antidepresan olarak kullanılan inhibitörler

İlaç olarak kullanılan MAO inhibitörlerinin bazı yan etkilerine sahip oluşu, daha etkili ve yan etkilerinin daha az olduğu yeni MAO inhibitörlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu eksiklikleri gidermek için yeni MAO inhibitörlerin sentezi, tasarımı araştırma konusu olmuştur. Biz bu çalışmamızda, potansiyel MAO inhibitörü olma adınına sahip yeni 1,2,4-triazolo [3,4-b] [1,3,4]tiyadiazol türevlerinin sentezini gerçekleştirdik. Bu amaçla, daha önce grubumuz tarafından sentezlenen 2-(3,5-difenil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazit (93) bileşiği başlangıç maddesi olarak kullanılarak yeni 4-amino-5-[(3,5-difenil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4*H*-1,2,4-triazol -3-tiol (95) bileşiği sentezlendi (Denklem 1).

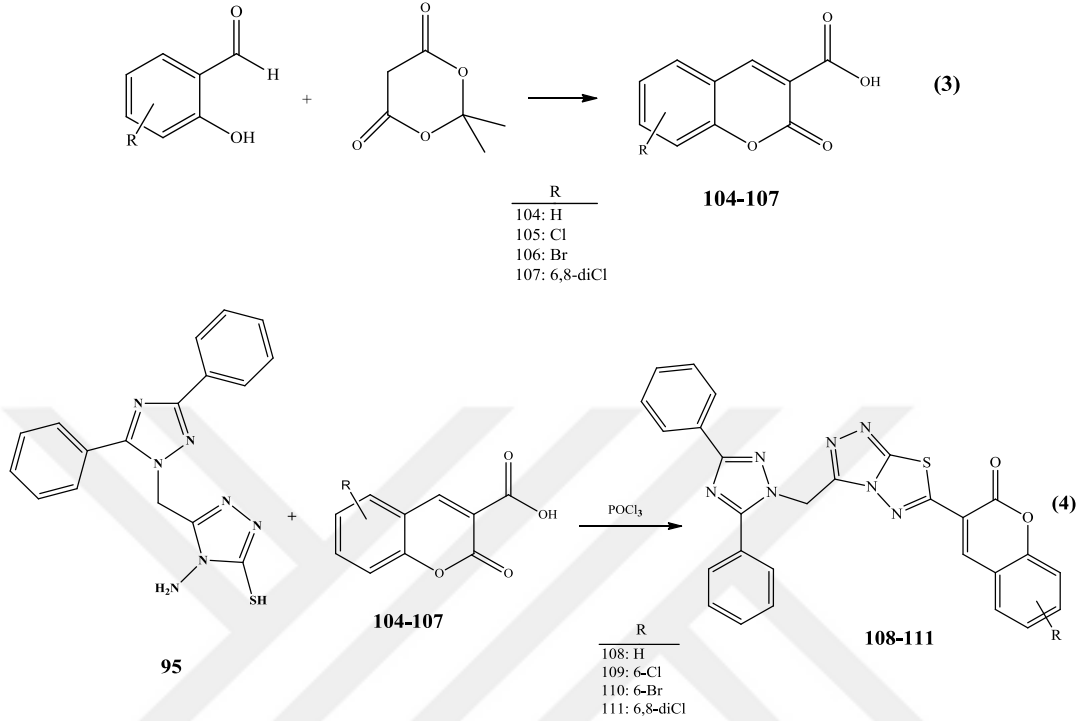


Sentezlenen 4-amino -4*H*-1,2,4-triazol -3-tiol (95) bileşiğinin önce karboksilik asit türevleri ile POCl₃'lü ortamda ki reaksiyonlarından kaynaşmış yapıllı 1,2,4-triazolo [3,4-b] [1,3,4]tiyadiazol (96-103) türevleri elde edildi (Denklem 2).

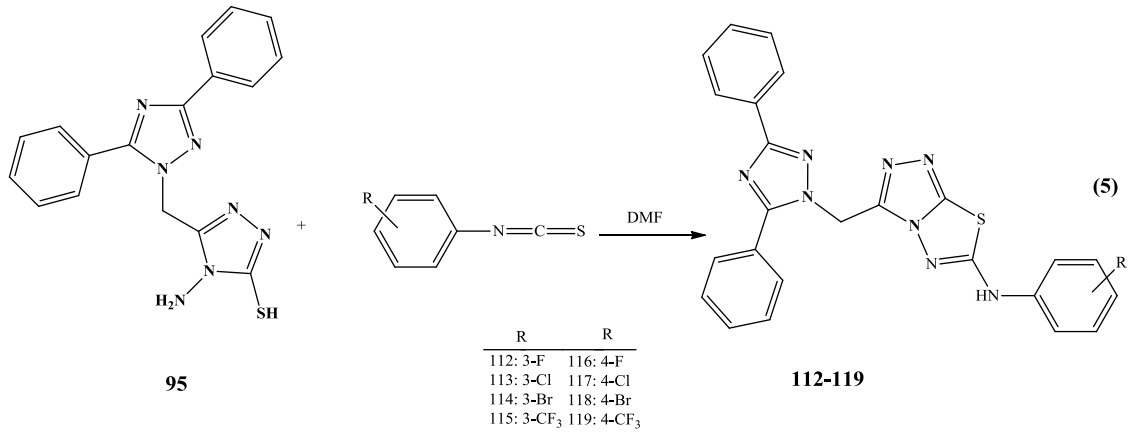


Çalışmanın bir diğer bölümünde literature kayıtlı olan kumarin-3-karboksilik asit türevi (104-107) bileşikler sentezlendi ve bu bileşiklerin de POCl₃'lü ortamda 4-amino-4*H*-

1,2,4-triazol -3-tiol (95) bileşiği ile halkalaşma reaksiyonları gerçekleştirildi ve yeni 1,2,4-triazolo [3,4-b] [1,3,4]tiyadiazol (108-119) türevi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 3, 4).



Çalışmanın bir diğer bölümünde, 4-amino-4*H*-1,2,4-triazol -3-tiol (95) bileşiğinin bazı fenilizotiyosiyanat türevleri ile DMF'li ortamda ki reaksiyonlarından yeni 1,2,4-triazolo [3,4-b] [1,3,4]tiyadiazol (112-119) türevi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 5).



Çalışmanın son bölümünde sentezlenen 1 adet 4-amino-5-[(3,5-difenil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4*H*-1,2,4-triazol -3-tiol 'ün (95) 20 adet 1,2,4-triazolo [3,4-b] [1,3,4] tiyadiazol (96-103 ve 108-119) türevi bileşiklerinin Monoamin Oksidaz (MAO) enzim inhibisyon aktiviteleri test edilmiştir.

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR VE BULGULAR

Bu tez çalışmasında kullanılan çözücüler ve kimyasal maddeler Merck, Alfa Aesar, Sigma Aldrich, Fluka ve Fluorochem markalı yerli ve yabancı şirketlerden sağlanmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Thermo Scientific 9200 dijital erime noktası cihazı kullanılarak belirlendi. İnfrared spektrumları, Perkin-Elmer Frontier FT-IR spektrofotometresinde kaydedilmiştir. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR verileri dimetilsülfoksit-*d*₆ çözücüsü ve tetrametilsilan standart maddesi kullanılarak BRUKER 400 MHz NMR cihazında alınmıştır.

Deneysel çalışmalar Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında ve Marmara Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. IR spektrumları Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Enstrümental Analiz Laboratuvarında, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Araştırma Laboratuvarında, elementel analiz sonuçları Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden alınmıştır.

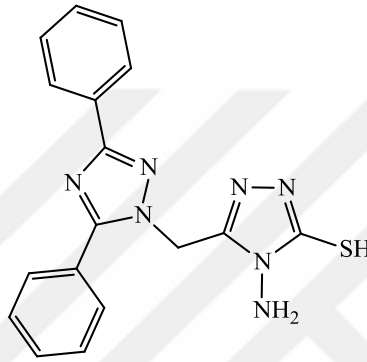
Başlangıç maddesi olarak kullanılan, 2-(3,5-difenil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazit literatürdeki yöntemle göre sentezlenmiştir [55].

Kumarin-3-karboksilik asit türevi bileşikler literatürdeki yöntemle göre sentezlenmiştir [56-58].

2.1. 4-Amino-5-[(3,5-difenil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4*H* -1,2,4-triazol -3-tiol Bileşiğinin Sentezi (95)

(3,5-Difenil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazit (10 mmol)'in 100 mL mutlak etanolde ki çözeltisine, potasyum hidroksit (15 mmol)'in 50 mL absole etanolde ki çözeltisi ve karbon disülfür (15 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı . Bu süre sonunda reaksiyon karışımına 200 mL susuz eter ilave edilerek 2 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı, çöken potasyum ditiyokarbazit (94) madde süzüldü ve susuz eter ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Elde edilen potasyum tuzu saflaştırılmadan diğer adımda kullanıldı.

Potasyum ditiyokarbazit 50 mL saf suda çözünerek üzerine %100'lük hidrazin hidrat (20 mmol) ilave edildikten sonra karışım geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Reaksiyon ortamında H₂S gazının çıkmasıyla reaksiyon rengi yeşile döndü ve reaksiyonun sonunda homojen bir karışım elde edildi. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve %37'lik HCl asit çözeltisiyle pH~1 yapıldı. Ele geçen katı madde süzüldü ve bol soğuk suyla yıkandıktan sonra etanol-su (2:1)'den kristallendirildi. Elde edilen ürün aynı çözücüden bir kaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 95 bileşiği olarak tanımlandı.

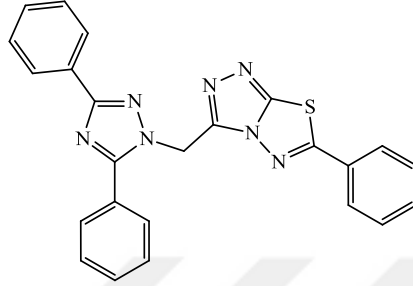


Erime Noktası	: 239-240 °C
Verim	: 3.84 g, % 92
FTIR (ν_{\max}, cm⁻¹)	: 3296, 3152 (NH ₂), 3072 (aromatik CH), 2958 (alifatik CH), 2761 (SH), 1641, 1609 (C=N) [Ek Şekil 1].
¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm)	: 5.61 (s, 4H, NH ₂ +CH ₂), Ar-H : [7.43-7.51 (m, 3H), 7.59-7.61 (m, 3H), 7.87-7.88 (m, 2H), 8.05 (d, 2H, <i>J</i> =8.00 Hz)], 13.82 (s, 1H, SH) [Ek Şekil 2].
¹³C-NMR (DMSO-D₆, δ ppm)	: 44.26 (N-CH ₂), Ar-C: [126.38 (2CH), 127.83, 129.24 (4CH), 129.44 (2CH), 129.88 (CH), 130.90 (CH), 130.97], 148.10 (merkaptotriazol C-5), 156.54 (triazol C-5), 160.06 (merkaptotriazol C-3), 167.37 (triazol C-3) [Ek Şekil 3].

2.2. 3-[(3,5-Difenil -1*H*-1,2,4-triazol -1-il)metil]-6-fenil [1,2,4] triazolo [3,4-*b*] [1,3,4] tiyadiazol Bileşiğinin Sentezi (96)

4-Amino-5-[(3,5-difenil -1*H*-1,2,4-triazol -1-il)metil]-4*H*-1,2,4-triazol -3-tiol (95, 5 mmol) bileşiği ile benzoik asit (5 mmol) karışımına 10 mL fosforoksiklorür ilave edildi ve

yağ banyosunda 140-150°C aralığında 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan reaksiyon karışımı buzlu suya yavaş yavaş ilave edildi. Karışım pH~8'e gelene kadar ortama NH₃ ilave edildi. Çöken madde süzüldü, bol soğuksu ile yıkandı, kurutuldu ve 1-propanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 96 bileşiği olarak tanımlandı.

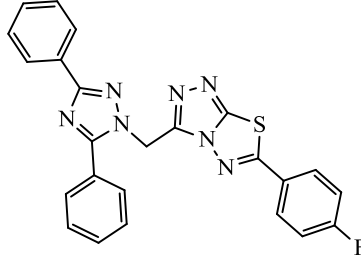


Erime Noktası	: 200-201 °C
Verim	: 1.88 g, % 86
FTIR (ν_{\max}, cm⁻¹)	: 3049 (aromatik CH), 2929 (alifatik CH), 1686, 1580 (C=N) [Ek Şekil 4].
¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm)	: 6.06 (s, 2H, CH ₂), Ar-H: [7.42-7.48 (m, 3H), 7.58-7.68 (m, 6H), 7.82-7.84 (m, 2H), 7.97-8.03 (m, 4H)] [Ek Şekil 5].
¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm)	: 44.19 (N-CH ₂), Ar-C: [126.33 (2CH), 127.49 (2CH), 127.80, 129.16, 129.27 (2CH), 129.47 (4CH), 129.93 (CH), 130.17 (2CH), 130.86, 130.98, 133.52 (CH)], 143.46 (kaynaşmış halka C-3), 154.13 (triazol C-5), 156.49 (triazolo-tiyadiazol C-3), 161.08 (triazolo-tiyadiazol C-5), 167.53 (triazol C-3) [Ek Şekil 6].
Elementel Analiz	: C ₂₄ H ₁₇ N ₇ S
Hesaplanan (%)	: C, 66.19, H, 3.93, N, 22.51, S, 7.36
Bulunan (%)	: C, 66.23, H, 4.32, N, 22.43, S, 6.91

2.3. 6-(4-Florofenil)-3-[(3,5-difenil-1H-1,2,4-triazol -1-il)metil][1,2,4]triazolo [3,4-b][1,3,4]tiyadiazol Bileşiğinin Sentezi (97)

4-Amino-5-[(3,5-difenil -1H-1,2,4-triazol -1-il)metil]-4H- 1,2,4-triazol -3-tiol (95, 5 mmol) bileşiği ile 4-florobenzoik asit (5 mmol) karışımına 10 mL fosforoksiklorür ilave

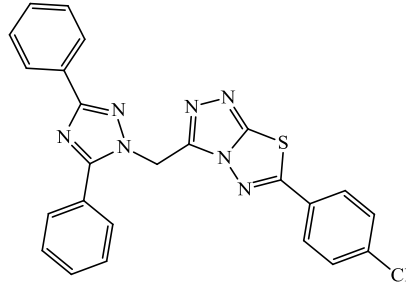
edildi ve yağ banyosunda 120-130 °C aralığında 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan reaksiyon karışımı buzlu suya yavaş yavaş ilave edildi. Karışım pH~8'e gelene kadar ortama NH₃ çözeltisi ilave edildi. Çöken madde süzüldü, bol soğuk su ile yıkandı, kurutuldu ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 97 bileşiği olarak tanımlandı.



Erime Noktası	: 218-219 °C
Verim	: 2.08 g, % 92
FTIR (ν_{\max}, cm⁻¹)	: 3073 (aromatik CH), 2984 (alifatik CH), 1600, 1519 (C=N), 688 (C-F) [Ek Şekil 7].
¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm)	: 6.06 (s, 2H, CH ₂), Ar-H: [7.46-7.63 (m, 8H), 7.90- 8.00 (m, 6H)] [Ek Şekil 8].
¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm)	: 44.15 (N-CH ₂), Ar-C: [117.46 (d, 2CH, J_{C-F} = 22.0 Hz.), 125.82, 126.33 (2CH), 127.81, 129.28 (2CH), 129.49 (CH), 130.20 (d, 2CH, J_{C-F} = 9.0 Hz.), 130.86, 130.99 (CH), 165.11 (d, C, J_{C-F} = 251.0 Hz.)], 143.48 (kaynaşmış halka C-3), 154.27 (triazol C-5), 156.79 (triazolo-tiyadiazol C-3), 162.08 (triazolo-tiyadiazol C-5), 166.45 (triazol C-3) [Ek Şekil 9].

2.4. 6-(4-Klorofenil)-3-[(3,5-difenil-1H-1,2,4 -triazol -1-il)metil][1,2,4]triazolo [3,4-b] [1,3,4]tiyadiazol Bileşiğinin Sentezi (98)

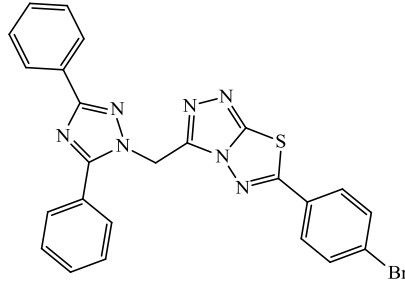
4-Amino-5-[(3,5-difenil -1H-1,2,4-triazol -1-il)metil]-4H -1,2,4-triazol -3-tiol (95, 5 mmol) bileşiği ile 4-klorobenzoik asit (5 mmol) karışımına 10 mL fosforoksiklorür ilave edildi ve yağ banyosunda 140-150 °C aralığında 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan reaksiyon karışımı buzlu suya yavaş yavaş ilave edildi. Karışım pH~8'e gelene kadar ortama NH₃ çözeltisi ilave edildi. Çöken madde süzüldü, bol soğuksu ile yıkandı, kurutuldu ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 98 bileşiği olarak tanımlandı.



Erime Noktası	: 210-211 °C
Verim	: 1.92 g, % 82
FTIR (ν_{\max}, cm^{-1})	: 3073 (aromatik CH), 2969 (alifatik CH), 1594, 1569 (C=N), 732 (C-Cl) [Ek Şekil 10].
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 6.06 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [7.40-7.48(m, 3H), 7.63 - 7.68(m, 5H), 7.81-7.84 (m, 2H), 7.97-8.03 (m, 4H)] [Ek Şekil 11].
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 43.66 (N- CH_2), Ar-C: [125.06 (2 CH), 127.36, 127.56, 128.74 (2CH), 128.98 (4CH), 129.40 (2 CH), 129.76 (2CH), 130.42, 130.47 (2CH), 142.98], 153.72 (kaynaşmış halka C-3), 156.30 (triazol C-5), 160.63 (triazolo-tiyadiazol C-3), 166.91 (triazolo-tiyadiazol C-5), 166.91 (triazol C-3) [Ek Şekil 12].
Elementel Analiz	: $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{S}$
Hesaplanan (%)	: C, 61.34, H, 3.43, N, 20.86, S, 6.82
Bulunan (%)	: C, 61.04, H, 3.70, N, 20.38, S, 6.47

2.5. 6-(4-Bromofenil)-3-[(3,5-difenil -1H-1,2,4-triazol -1-il)metil][1,2,4]triazolo [3,4-*b*] [1,3,4] tiyadiazol Bileşiğinin Sentezi (99)

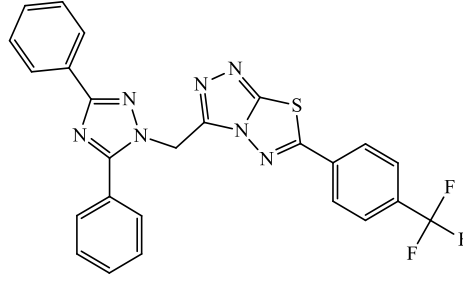
4-Amino-5-[(3,5-difenil -1H-1,2,4-triazol -1-il)metil]-4H-1,2,4-triazol -3-tiol (95, 5 mmol) bileşiği ile 4-bromobenzoik asit (5 mmol) karışımına 10 mL fosforoksiklorür ilave edildi ve yağ banyosunda 140-150 °C aralığında 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan reaksiyon karışımı buzlu suya yavaş yavaş ilave edildi. Karışım pH~8'e gelene kadar ortama NH_3 çözeltisi ilave edildi. Çöken madde süzüldü, bol soğuk su ile yıkandı, kurutuldu ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 99 bileşiği olarak tanımlandı.



Erime Noktası	: 188-199 °C
Verim	: 2.16 g, % 84
FTIR (ν_{\max}, cm^{-1})	: 3069 (aromatik CH), 2965 (alifatik CH), 1587, 1567 (C=N), 733 (C-Br) [Ek Şekil 13].
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 6.05 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [7.42-7.48 (m, 3H), 7.62- 7.65 (m, 3H), 7.75-7.84 (m, 4H), 7.96-8.02 (m, 4H)] [Ek Şekil 14].
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 44.11 (N- CH_2), Ar-C: [126.33 (2 CH), 127.15, 127.79, 128.37, 129.28 (4CH), 129.49 (4CH), 129.93 (CH), 130.84, 131.00 (CH), 133.19 (2CH)], 143.49 (kaynaşmış halka C-3), 154.17 (triazol C-5), 156.78 (triazolo-tiyadiazol C-3), 161.08 (triazolo-tiyadiazol C-5), 166.39 (triazol C-3) [Ek Şekil 15].

2.6. 6-[4-(Triflorometil)fenil]-3-[(3,5-difenil-1H-1,2,4 -triazol -1-il)metil] [1,2,4] triazolo[3,4-*b*] [1,3,4]tiyadiazol Bileşiğinin Sentezi (100)

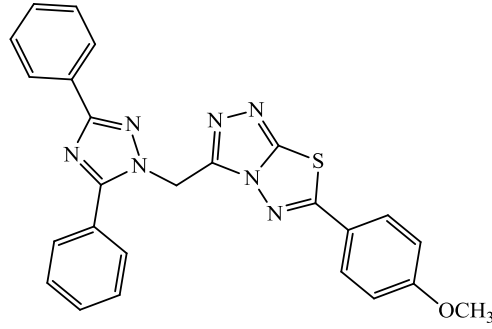
4-Amino-5-[(3,5-difenil -1H-1,2,4-triazol -1-il)metil]-4H-1,2,4-triazol -3-tiol (95, 5 mmol) bileşiği ile 4-triflorometilbenzoik asit (5 mmol) karışımına 10 mL fosforoksiklorür ilave edildi ve yağ banyosunda 140-150 °C aralığında 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan reaksiyon karışımı buzlu suya yavaş yavaş ilave edildi. Karışım pH~8'e gelene kadar ortama NH_3 ilave edildi. Çöken madde süzüldü, bol soğuksu ile yıkandı, kurutuldu ve 1-propanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 100 bileşiği olarak tanımlandı.



Erime Noktası	: 198-199 °C
Verim	: 2.12 g, % 84
FTIR (ν_{\max}, cm^{-1})	: 3066 (aromatik CH), 2969 (alifatik CH), 1616, 1520 (C=N), 686 (C-F) [Ek Şekil 16].
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 6.07 (s, 2H, CH_2), Ar-H : [7.41-7.46 (m, 3H), 7.63- 7.67 (m, 3H), 7.97-8.05 (m, 8H)] [Ek Şekil 17].
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 44.09 (N- CH_2), Ar-C: [124.04 (dd, $\text{C}(\text{CF}_3)$, $J_{\text{C-F}} = 271.00$ Hz), 126.32 (2CH), 127.09 (d, 2CH, $J_{\text{C-F}} = 4.00$ Hz), 127.78, 128.40 (2CH), 129.25 (2CH), 129.49 (4CH), 129.91, 130.83, 131.00, 132.44 (dd, $\text{C}(\text{CF}_3)$, $J_{\text{C-F}} = 32.00$ Hz)], 143.60 (kaynaşmış halka C-5), 154.30 (triazol C-5), 156.78 (triazolo-tiyadiazol C-3), 161.10 (triazolo-tiyadiazol C-5), 166.17 (triazol C-3) [Ek Şekil 18].
Elementel Analiz	: $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{N}_7\text{S}$
Hesaplanan (%)	: C, 59.64, H, 3.20, N, 19.47, S, 6.37
Bulunan (%)	: C, 59.46, H, 3.53, N, 19.30, S, 5.95

2.7. 6-(4-Metoksifenil)-3-[(3,5-difenil-1H-1,2,4-triazol -1-il)metil][1,2,4]triazolo [3,4-*b*] [1,3,4]tiyadiazol Bileşiğinin Sentezi (101)

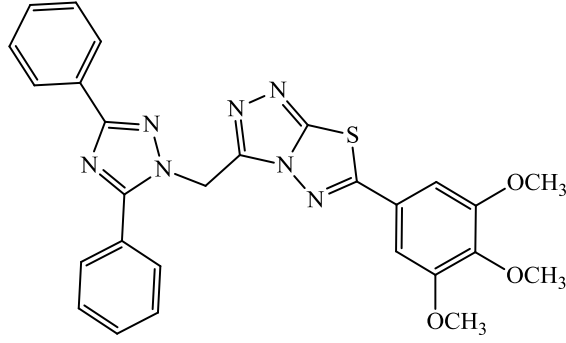
4-Amino-5-[(3,5-difenil -1H-1,2,4-triazol -1-il)metil]-4H-1,2,4-triazol -3-tiol (95, 5 mmol) bileşiği ile 4-metoksibenzoik asit (5 mmol) karışımına 10 mL fosforoksiklorür ilave edildi ve yağ banyosunda 140-150°C aralığında 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan reaksiyon karışımı buzlu suya yavaş yavaş ilave edildi. Karışım pH~8'e gelene kadar ortama NH_3 çözeltisi ilave edildi. Çöken madde süzüldü, bol soğuksu ile yıkandı, kurutuldu ve etanol:su (1:2)'den kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 101 bileşiği olarak tanımlandı.



Erime Noktası	: 230-231 °C
Verim	: 1.68 g, % 72
FTIR (ν_{\max}, cm^{-1})	: 3001 (aromatik CH), 2964 (alifatik CH), 1603, 1577 (C=N) [Ek Şekil 19].
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 3.84 (s, 3H, CH_3), 6.04 (s, 3H, CH_2), Ar-H: [7.10 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.63- 7.65, 7.74 (d, 2H, $J=8.00$ Hz), 7.99-8.04 (m,4H)] [Ek Şekil 20].
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 43.69 (N- CH_2), 55.66 (O- CH_3),Ar-C:[115.03 (2CH), 120.94, 125.06 (2CH), 127.37, 128.74 (2CH), 128.79 (2 CH), 128.96 (2 CH), 128.99 (2 CH), 129.39(CH), 130.43, 130.46 (CH)], 142.39 (kaynaşmış halka C-3), 153.51 (triazol C-5), 156.31 (triazolo-tiyadiazol C-3), 160.63, 162.87 (triazolo-tiyadiazol C-5), 166.64 (triazol C-3) [Ek Şekil 21].
Elementel Analiz	: $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{S}$
Hesaplanan (%)	: C, 64.50, H, 4.11, N, 21.06, S, 6.89
Bulunan (%)	: C, 64.62, H, 4.33, N, 21.19, S, 6.53

2.8. 6-(3,4,5-Trimetoksifenil)-3-[(3,5-difenil -1H-1,2,4-triazol -1-il)-metil] [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol Bileşiğinin Sentezi (102)

4-Amino-5-[(3,5-difenil -1H-1,2,4-triazol -1-il)metil]-4H-1,2,4-triazol -3-tiol (95,5 mmol) bileşiği ile 3,4,5-trimetoksibenzoik asit (5 mmol) karışımına 10 mL fosforoksiklorür ilave edildi ve yağ banyosunda 140-150 °C aralığında 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan reaksiyon karışımı buzlu suya yavaş yavaş ilave edildi. Karışım pH~8'e gelene kadar ortama NH_3 ilave edildi. Çöken madde süzüldü, bol soğuk su ile yıkandı, kurutuldu ve 1-propanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 102 bileşiği olarak tanımlandı.

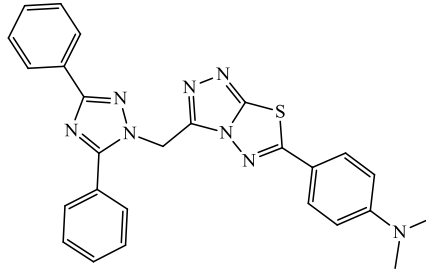


Erime Noktası	: 206-207 °C
Verim	: 2.37 g, % 90
FTIR (ν_{\max}, cm^{-1})	: 3008 (aromatik CH), 2970 (alifatik CH), 1607, 1583 (C=N) [Ek Şekil 22].
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 3.74 (s, 3H, CH_3), 3.80 (s, 6H, CH_3), 6.09 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [7.40-7.48 (m, 3H), 7.59-7.61 (m, 3H), 7.96- 8.02 (m, 4H)] [EkŞekil 23].
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 44.50 (N- CH_2), 56.62 (2 CH_3), 60.77 (CH_3), Ar-C: [104.83 (2CH), 124.39, 126.29 (2CH), 127.09, 129.28 (2 CH), 129.36 (2 CH), 129.44 (2 CH), 129.95 (CH), 130.84, 130.98 (CH), 141.75, 154.25 (2C)], 143.34 (kaynaşmış halka C-3), 153.93 (triazol C-5), 156.79 (triazolo-tiyadiazol C-3), 161.01 (triazolo-tiyadiazol C-5), 167.25 (triazol C-3) [Ek Şekil 24].
Elementel Analiz	: $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{S}$
Hesaplanan (%)	: C, 61.70, H, 4.41, N, 18.65, S, 6.10
Bulunan (%)	: C, 62.00, H, 4.34, N, 18.27, S, 5.83

2.9. (4-{3-[(3,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol -1-il)metil][1,2,4]triazolo [3,4-b][1,3,4] tiyadiazol-6-il}fenil)dimetilamin Bileşiminin Sentezi (103)

4-Amino-5-[(3,5-difenil -1H-1,2,4-triazol -1-il)metil]-4H -1,2,4 -triazol -3-tiol (95, 5 mmol) bileşiği ile 4-dimetilamino benzoik asit (5 mmol) karışımına 10 mL fosforoksiklorür ilave edildi ve yağ banyosunda 140-150 °C aralığında 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan reaksiyon karışımı buzlu suya yavaş yavaş ilave edildi. Karışım pH~8'e gelene kadar ortama NH_3 ilave edildi. Çöken madde

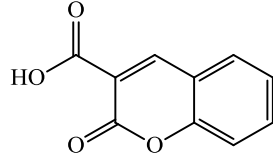
süzüldü, bol soğuk su ile yıkandı, kurutuldu ve 1-propanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 103 bileşiği tanımlandı.



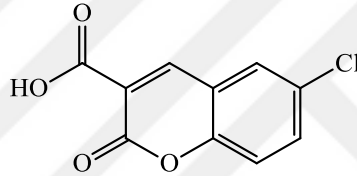
Erime Noktası	: 214-215 °C
Verim	: 2.25 g, % 94
FTIR (ν_{\max}, cm^{-1})	: 2916 (alifatik CH), 1604, 1560 (C=N) [Ek Şekil 25].
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 3.03 (s, 6H, CH_3), 6.00 (s, 2H, CH_2), Ar-H:[6.80 - 6.82 (m, 2H), 7.44- 7.46 (m, 3H), 7.60-7.67 (m, 5H), 7.98-8.01 (m,4H)] [Ek Şekil 26].
Elementel Analiz	: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{S}$
Hesaplanan (%)	: C, 65.25, H, 4.63, N, 23.41, S, 6.70
Bulunan (%)	: C, 65.48, H, 4.73, N, 23.03, S, 6.33

2.10. Kumarin-3-Karboksilik Asit Türevi Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Metot

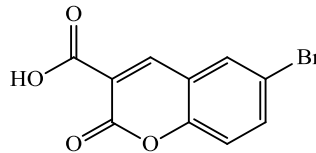
Salisilaldehit türevi bileşikler (5 mmol) ve Meldrum asidinin (6 mmol) mutlak alkoldeki (25 mL) çözeltisi piridinli (0.25 mL) ortamda 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon süresinin ardından ortamda çözücü fazlalığı buharlaştırıldı. Elde edilen katı süzüldü, bol soğuk su ile yıkandı, kurutuldu, etanol:su (3:2) ile kristallendirilerek 2-okso-2H-kromen-3-karboksilik asit türevi bileşikler saflaştırıldı. Elde edilen ürünler birkaç defa daha aynı çözücü ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.10.1. 2-Okso-2H-kromen-3-karboksilik Asit (104)

Erime Noktası	: 190-191 °C (189–190 °C)
Verim	: 0,7 g, % 74
FTIR (ν_{\max}, cm^{-1})	: 3169 (OH), 3057 (aromatik CH), 1739, 1703 (C=O), 11672, 1608 (C=C) [Ek Şekil 27].

2.10.2. 6-Kloro-2-okso-2H-kromen-3-karboksilik Asit (105)

Erime Noktası	: 193-194°C (194–195 °C)
Verim	: 1,25 g, %77
FTIR (ν_{\max}, cm^{-1})	: 3084 (OH), 3042 (aromatik CH), 1739, 1678 (C=O), 1608, 1600 (C=C), 798 (C-Cl) [Ek Şekil 28].

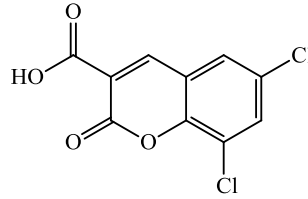
2.10.3 6-Bromo-2-okso-2H-kromen-3-karboksilik Asit (106)

Erime Noktası	: 195-196 °C (195–196 °C)
Verim	: 0,92 g, %68

FTIR (ν_{\max} , cm^{-1})

: 3477 (OH), 3051 (aromatik CH), 1713, 1677 (C=O), 1606, 1556 (C=C), 798 (C-Br) [Ek Şekil 29].

2.10.4. 6,8-Dikloro -2-okso-2H -kromen -3-karboksilik Asit (107)



Erime Noktası

: 222-223°C (222–223 °C)

Verim

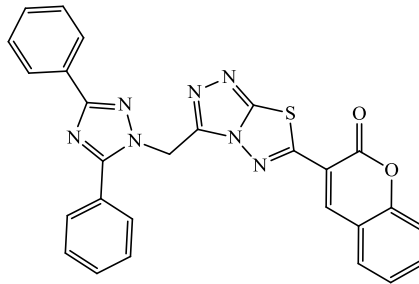
: 0,9 g, % 70

FTIR (ν_{\max} , cm^{-1})

: 3197 (OH), 3048 (aromatik CH), 1739, 1687 (C=O), 1614, 1591 (C=C), 799, 754 (C-Cl) [Ek Şekil 30].

2.11. 3-{3-[(3,5-Difenil -1H-1,2,4 -triazol -1-il)metil]-[1,2,4]triazolo[3,4-b] [1,3,4] tiyadiazol-6-il}-2H-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (108)

4-Amino-5-[(3,5-difenil -1H -1,2,4-triazol -1-il)metil]-4H-1,2,4 -triazol -3-tiol (95, 5 mmol) bileşiği ile 2-okso-2H-kromen-3-karboksilik asit (104, 5 mmol) karışımına 10 mL fosforoksiklorür ilave edildi ve yağ banyosunda 140-150 °C aralığında 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan reaksiyon karışımı buzlu suya yavaş yavaş ilave edildi. Karışım pH~8'e gelene kadar ortama NH_3 çözeltisi ilave edildi. Çöken madde süzüldü, bol soğuksu ile yıkandı, kurutuldu ve dimetil sülfoksit:su (1:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 108 bileşiği olarak tanımlandı.



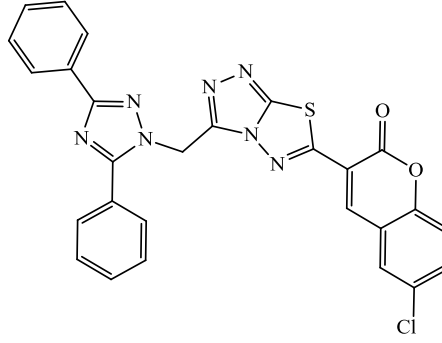
Erime Noktası

: 299-300°C

Verim	: 2.02 g, %80
FTIR (ν_{\max}, cm^{-1})	: 3037 (aromatik CH), 2987 (alifatik CH), 1712 (C=O), 1601, 1561 (C=N) [Ek Şekil 31].
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 6.02 (s, 2H, CH ₂), Ar-H: [7.43- 7.54 (m, 4H), 7.58- 7.65 (m, 4H), 7.81-7.58 (m, 1H), 7.95-8.04 (m, 5H)], 8.80 (s, 1H) [Ek Şekil 32].
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 44.11 (N-CH ₂), Ar-C: [116.74 (kumarin C-9), 117.10 (CH), 126.17 (CH), 126.34 (2CH), 127.77, 129.30 (2 CH), 129.42 (2 CH), 129.52(2 CH), 129.96 (CH), 130.85, 130.90 (CH), 131.04 (CH), 135.39 (CH)], 118.64 (kumarin C-3), 142.77 (kaynaşmış halka C-3), 143.24 (CH, kumarin C-4), 154.06 (triazol C-5), 156.63 (triazolo-tiyadiazol C-3), 156.64 (kumarin C-10), 159.48 (kumarin C=O), 160.97 (triazolo-tiyadiazol C-5), 161.18 (triazol C-3) [Ek Şekil 33].
Elementel Analiz	: C ₂₇ H ₁₇ N ₇ S
Hesaplanan (%)	: C, 64.40, H, 3.40, N, 19.47, S, 6.37
Bulunan (%)	: C, 64.33, H, 3.71, N, 19.13, S, 6.26

2.12.6-Kloro-3-{3-[(3,5-difenil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol -6-il}-2*H*-kromen-2-on Bieleşiğinin Sentezi (109)

4-Amino-5-[(3,5-difenil -1*H*-1,2,4-triazol -1-il)metil]-4*H*-1,2,4-triazol -3-tiol (95, 5 mmol) bileşiği ile 6-kloro-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilik asit (105, 5 mmol) karışımına 10 mL fosforoksiklorür ilave edildi ve yağ banyosunda 140-150 °C aralığında 2.5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan reaksiyon karışımı buzlu suya yavaş yavaş ilave edildi. Karışım pH~8'e gelene kadar ortama NH₃ çözeltisi ilave edildi. Çöken madde süzüldü, bol soğuksu ile yıkandı, kurutuldu ve 1-propanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 109 bileşiği olarak tanımlandı.

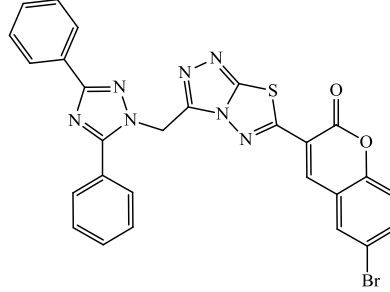


Erime Noktası	: 274– 275 °C
Verim	: 2.58 g, % 96
FTIR (ν_{\max}, cm^{-1})	: 3064 (aromatik CH), 2953 (alifatik CH), 1714 (C=O), 1614, 1560 (C=N), 730 (C-Cl) [Ek Şekil 34].
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 6.07 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [7.45 (s, 3H), 7.62 (s, 4H), 7.84- 7.86 (m, 1H), 8.00-8.04 (m, 5H)], 8.81 (s, 1H) [Ek Şekil 35].
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 44.16 (N- CH_2), Ar-C: [117.96 (kumarin C-9), 119.06 (CH), 126.35 (2CH), 127.71, 129.29 (2 CH), 129.49 (2 CH), 129.64 (CH), 129.76, 129.27 (CH), 129.38 (2CH), 130.87 (kumarin C-6), 131.02 (CH), 134.46 (CH), 141.94 (CH, kumarin C-4)], 119.99 (kumarin C-3), 142.83 (kaynaşmış halka C-3), 152.67 (triazol C-5), 155.61 (triazolo-tiyadiazol C-3), 156.58 (kumarin C-10), 159.14 (kumarin C=O), 160.91 (triazolo-tiyadiazol C-5), 160.93 (triazol C-3) [Ek Şekil 36].
Elementel Analiz	: $\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{N}_7\text{S}$
Hesaplanan (%)	: C, 60.28, H, 3.00, N, 18.23, S, 5.96
Bulunan (%)	: C, 59.97, H, 3.24, N, 18.27, S, 5.57

2.13. 6-Bromo-3-{3-[(3,5-Difenil-1*H*-1,2,4-triazol -1-il)metil][1,2,4]triazolo [3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il}-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (110)

4-Amino-5-[(3,5-difenil -1*H* -1,2,4-triazol -1-il)metil]-4*H* -1,2,4-triazol -3-tiol (95, 5 mmol) bileşiği ile 6-bromo-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilik asit (106, 5 mmol) karışımına 10 mL fosforoksiklorür ilave edildi ve yağ banyosunda 140-150 °C aralığında 2.5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan reaksiyon

karişımı buzlu suya yavaş yavaş ilave edildi. Karişım pH~8'e gelene kadar ortama NH₃ çözeltisi ilave edildi. Çöken madde süzöldü, bol soğuksu ile yıkandı, kurutuldu ve 1-propanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 110 bileşiiği olarak tanımlandı.

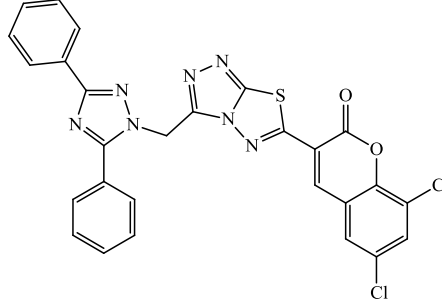


Erime Noktası	: 267-268 °C
Verim	: 2.77 g, % 95
FTIR (ν_{\max}, cm⁻¹)	: 3066 (aromatik CH), 2973 (alifatik CH), 1713 (C=O), 1604,1561 (C=N), 729 (C-Br) [Ek Şekil 37].
¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm)	: 6.07 (s, 2H, CH ₂), Ar-H: [7.42-7.47 (m, 3H), 7.52- 7.54 (m, 1H), 7.60- 7.62 (m, 3H), 7.91- 7.93 (m, 1H), 7.97-8.04 (m, 4H)], 8.12-8.13 (m, 1H) [Ek Şekil 38].
¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ ppm)	: 44.18 (N-CH ₂), Ar-C: [117.63 (kumarin C-9), 119.27 (CH), 120.39 (kumarin C-6), 126.33 (2CH), 127.67, 129.27 (2CH), 129.36 (2CH), 129.48 (2CH), 129.97 (CH), 130.84, 131.01 (CH), 132.58 (CH), 137.41 (CH), 141.85 (CH, kumarin C-4)], 117.79 (kumarin C-3), 142.79 (kaynaşmış halka C-3), 153.02 (triazol C-5), 155.61 (triazolo-tiyadiazol C-3), 156.58 (kumarin C-10), 159.03 (kumarin C=O), 160.85 (triazolo-tiyadiazol C-5), 160.90 (triazol C-3) [Ek Şekil 39].

2.14. 6,8-Dikloro-3-{3-[(3,5-difenil-1H -1,2,4-triazol -1-il)metil][1,2,4]triazolo [3,4-b][1,3,4]tiyadiazol-6-il}-2H-kromen-2-on Bileşiiğinin Sentezi (111)

4-Amino-5-[(3,5-difenil -1H -1,2,4-triazol -1-il)metil]-4H -1,2,4 -triazol -3-tiol (95, 5 mmol) bileşiiği ile 6,8-dikloro -2-okso -2H -kromen -3-karboksilik asit (107, 5 mmol) karişımına 10 mL fosforoksiklorür ilave edildi ve yağ banyosunda 120-130 °C aralığında 7 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan reaksiyon karişımı buzlu suya yavaş yavaş ilave edildi. Karişım pH~8'e gelene kadar ortama NH₃ çözeltisi ilave

edildi. Çöken madde süzüldü, bol soğuksu ile yıkandı, kurutuldu ve 1-propanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 111 bileşiği olarak tanımlandı.

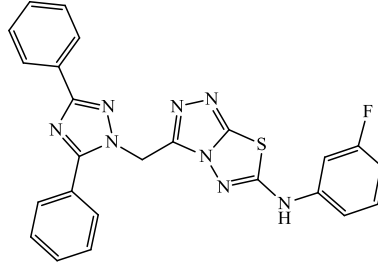


Erime Noktası	: 252-253 °C
Verim	: 2.63 g, % 92
FTIR (ν_{\max}, cm^{-1})	: 3070 (aromatik CH), 2919 (alifatik CH), 1727 (C=O), 1608, 1557 (C=N), 728, 720 (C-Cl) [Ek Şekil 40].
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 6.07 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [7.46-7.62 (m, 6H), 8.03- 8.18 (m, 6H)], 8.83 (s, 1H) [Ek Şekil 41].
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 44.14 (N- CH_2), Ar-C: [121.08 (kumarin C-8), 121.69 (kumarin C-9), 126.33 (2CH), 127.65, 128.77 (CH), 129.28 (2 CH), 129.37(2 CH), 129.48 (2CH), 129.64 (kumarin C-6), 129.96 (CH) 130.85, 131.02 (CH), 133.89 (CH), 141.56 (CH, kumarin C-4), 148.45 (kumarin C-10)], 118.88 (kumarin C-3), 142.92 (kaynaşmış halka C-3), 155.46 (triazol C-5), 156.56 (triazolo-tiyadiazol C-3), 158.41 (kumarin C=O), 160.59 (triazolo-tiyadiazol C-5), 160.90 (triazol C-3) [Ek Şekil 42].

2.15. 3-[(3,5-Difenil -1H -1,2,4-triazol -1-il)metil]-N-(3-florofenil) [1,2,4]triazolo [3,4-b][1,3,4]tiyadiazol -6-amin Bileşiğinin Sentezi (112)

4-Amino-5-[(3,5-difenil -1H -1,2,4-triazol -1-il)metil]-4H-1,2,4 -triazol -3-tiol (95, 5 mmol) bileşiği ile 3-florofenilzotiyosiyanat (5 mmol) karışımına 10 mL dimetilformamit ilave edildi ve 70-80 °C 28 saat geri soğutucu altında nemden korunarak kaynatıldı. Bu sürenin sonunda oda sıcaklığına soğutulan karışım buzlu suya döküldü tuz ile doyurulma işleminin ardından bir gece buzlukta bekletildi. Çöken madde süzüldü, bol soğuk su ile

yıkandı, kurutuldu ve 1-propanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 112 bileşiği olarak tanımlandı.

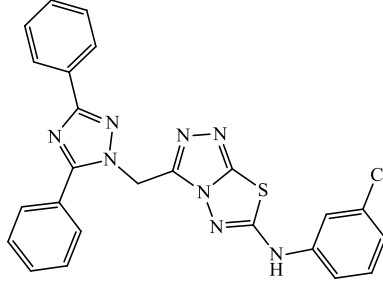


Erime Noktası	: 268-269 °C
Verim	: 1.73 g, % 74
FTIR (ν_{\max}, cm^{-1})	: 3259 (NH), 3052 (aromatik CH), 2991 (alifatik CH), 1614, 1586 (C=N), 724 (C-F) [Ek Şekil 43].
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 5.98 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [6.87-6.92 (m, 1H), 7.16- 7.18 (m, 1H), 7.26- 7.46 (m, 5H), 7.58-7.60 (m, 3H), 7.96-8.04 (m, 4H)], 10.93 (s, 1H, NH) [Ek Şekil 44].
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 44.38 (N- CH_2), Ar-C: [105.39 (d, CH, $J_{\text{C-F}} = 27.00$ Hz), 110.11 (d, CH, $J_{\text{C-F}} = 21.00$ Hz), 114.38 (CH), 126.32 (2CH), 127.65, 129.21 (2 CH), 129.39 (2 CH), 129.41 (2 CH), 129.85 (2 CH), 130.91 (CH), 130.97, 131.28 (d, CH, $J_{\text{C-F}} = 11.00$ Hz)], 142.67 (kaynaşmış halka C-3), 150.38 (triazol C-5), 156.51 (triazolo-tiyadiazol C-3), 160.83 (triazolo-tiyadiazol C-5), 160.96 (triazol C-3), 162.86 (d, C, $J_{\text{C-F}} = 242.00$ Hz) [Ek Şekil 45].
Elementel Analiz	: $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_8\text{S}$
Hesaplanan (%)	: C, 61.53, H, 3.66, N, 23.92, S, 6.84
Bulunan (%)	: C, 61.96, H, 3.69, N, 23.79, S, 6.47

2.16. 3-[(3,5-Difenil -1H -1,2,4 -triazol -1-il)metil]-N-(3-klorofenil) [1,2,4]triazolo [3,4-b][1,3,4] tiyadiazol -6-amin Bileşiğinin Sentezi (113)

4-Amino-5-[(3,5-difenil -1H -1,2,4 -triazol -1-il)metil]-4H-1,2,4 -triazol -3-tiol (95, 5 mmol) bileşiği ile 3-klorofenilizotiyosiyanat (5 mmol) karışımına 10 mL dimetilformamit ilave edildi ve 70-80 °C 30 saat geri soğutucu altında nemden korunarak kaynatıldı. Bu sürenin sonunda oda sıcaklığına soğutulan karışım buzlu suya

döküldü tuz ile doyurulma işleminin ardından bir gece buzlukta bekletildi. Çöken madde süzüldü, bol soğuk su ile yıkandı, kurutuldu ve 1-propanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 113 bileşiği olarak tanımlandı.

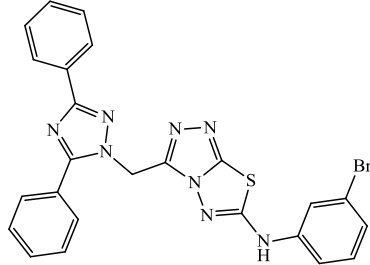


Erime Noktası	: 266-267 °C
Verim	: 2.06 g, % 85
FTIR (ν_{\max}, cm^{-1})	: 3267 (NH), 3062 (aromatik CH), 2959 (alifatik CH), 1629, 1581 (C=N), 684 (C-Cl) [Ek Şekil 46].
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 5.97 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [7.09- 7.12 (m, 1H), 7.23- 7.28 (m, 1H), 7.37-7.50 (m, 5H), 7.58-7.60 (m, 3H), 7.95-8.04 (m, 4H)], 10.99 (s, 1H, NH) [Ek Şekil 47].
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 44.43 (N- CH_2), Ar-C: [116.91 (CH), 117.87 (CH), 124.34 (CH), 126.35 (2CH), 127.66, 129.23 (2 CH), 129.39 (2 CH), 129.42 (2CH), 129.87 (CH), 130.90 (CH), 130.96, 131.25 (CH), 134.04], 140.73], 142.63 (kaynaşmış halka C-3), 150.40 (triazol C-5), 156.48 (triazolo-tiyadiazol C-3), 160.83 (triazolo-tiyadiazol C-5), 160.94 (triazol C-3) [Ek Şekil 48].
Elementel Analiz	: $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_8\text{S}$
Hesaplanan (%)	: C, 59.44, H, 3.53, N, 23.11, S, 6.61
Bulunan (%)	: C, 59.23, H, 3.71, N, 23.18, S, 6.27

2.17.3- [(3,5-Difenil -1H-1,2,4 -triazol -1-il)metil]-N-(3-bromofenil) [1,2,4] triazolo[3,4-b] [1,3,4]tiyadiazol -6-amin Bileşiğinin Sentezi (114)

4-Amino-5-[(3,5-difenil -1H -1,2,4-triazol -1-il)metil]-4H-1,2,4 -triazol -3-tiol (95, 5 mmol) bileşiği ile 3-bromofenilizotiyosiyanat (5 mmol) karışımına 10 mL dimetilformamit ilave edildi ve 70-80 °C 27 saat geri soğutucu altında nemden korunarak

kaynatıldı. Bu sürenin sonunda oda sıcaklığına soğutulan karışım buzlu suya döküldü tuz ile doyurulma işleminin ardından bir gece buzlukta bekletildi. Çöken madde süzüldü, bol soğuk su ile yıkandı, kurutuldu ve 1-Propanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 114 bileşiği olarak tanımlandı.

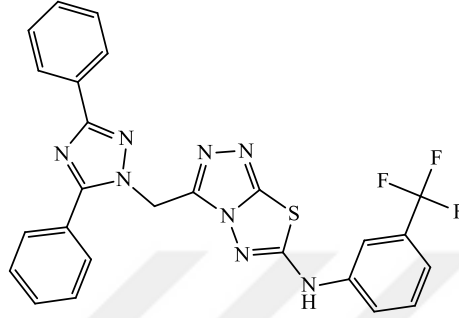


Erime Noktası	: 250-251 °C
Verim	: 2.44 g, % 92
FTIR (ν_{\max}, cm^{-1})	: 3257 (NH), 3055 (aromatik CH), 2958 (alifatik CH), 1629, 1579 (C=N), 687 (C-Br) [Ek şekil 49].
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 5.97 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [7.19 - 7.25 (m, 2H), 7.43-7.45 (m, 4H), 7.58-7.60 (m, 4H), 7.95-7.98 (m, 2H), 8.02-8.04 (m, 2H)], 10.87 (s, 1H, NH) [Ek şekil 50].
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 44.42 (N- CH_2), Ar-C: [117.28 (CH), 120.73 (CH), 122.41, 126.29 (CH), 126.36 (2CH), 127.66, 129.24 (2CH), 129.40 (2 CH), 129.43 (2 CH), 129.87 (CH), 130.91 (CH), 130.96, 131.54 (CH)], 140.84 (kaynaşmış halka C-3), 142.65, 150.37 (triazol C-5), 156.48 (triazolo-tiyadiazol C-3), 160.84 (triazolo-tiyadiazol C-5), 160.93 (triazol C-3) [Ek şekil 51].
Elementel Analiz	: $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_8\text{S}$
Hesaplanan (%)	: C, 54.45, H, 3.24, N, 21.17, S, 6.06
Bulunan (%)	: C, 54.94, H, 3.75, N, 21.29, S, 6.00

2.18. 3-[(3,5-Difenil -1H -1,2,4 -triazol -1-il)metil]-N-[3-(triflorometil)fenil] [1,2,4]triazolo [3,4-b] [1,3,4] tiyadiazol -6-amin Bileşiğinin Sentezi (115)

4-Amino-5-[(3,5-difenil -1H -1,2,4 -triazol -1-il)metil]-4H -1,2,4-triazol -3-tiol (95, 5 mmol) bileşiği ile 3-triflorofenilizotiyosiyanat (5 mmol) karışımına 10 mL

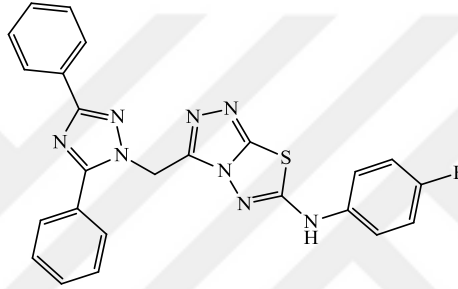
dimetilformamit ilave edildi ve 70-80 °C 26 saat geri soğutucu altında nemden korunarak kaynatıldı. Bu sürenin sonunda oda sıcaklığına soğutulan karışım buzlu suya döküldü tuz ile doyurulma işleminin ardından bir gece buzlukta bekletildi. Çöken madde süzüldü, bol soğuk su ile yıkandı, kurutuldu ve 1-Propanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 115 bileşiği olarak tanımlandı.



Erime Noktası	: 237-238 °C
Verim	: 2.10 g, % 81
FTIR (ν_{\max}, cm^{-1})	: 3224 (NH), 3066 (aromatik CH), 2958 (alifatik CH), 1600, 1580 (C=N), 1334 (C-F) [Ek şekil 52].
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 5.97 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [7.39-7.48 (m, 5H), 7.58- 7.60 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H), 7.96-8.03 (m, 4H)], 11.06 (s, 1H, NH) [Ek şekil 53].
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 44.39 (N- CH_2), Ar-C: [114.65 (d, CH, $J_{\text{C-F}}=4.0\text{Hz.}$), 119.87 (d, CH, $J_{\text{C-F}}= 3.0\text{Hz.}$), 121.92 (CH), 124.28 (dd, C(CF_3), $J_{\text{C-F}}=270.0\text{Hz.}$), 126.31 (2CH), 127.65, 129.23 (2CH), 129.38 (4CH), 129.88 (CH), 130.91 (2CH), 130.94, 140.08], 130.39 (d, C(CF_3), $J_{\text{C-F}}=31.0\text{Hz.}$), 142.68 (kaynaşmış halka C-3), 150.36 (triazol C-5), 156.49 (triazolo-tiyadiazol C-3), 160.94 (triazolo-tiyadiazol C-5), 161.01 (triazol C-3) [Ek şekil 54].
Elementel Analiz	: $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_8\text{S}$
Hesaplanan (%)	: C, 57.91, H, 3.30, N, 21.61, S, 6.18
Bulunan (%)	: C, 57.96, H, 3.62, N, 21.21, S, 5.83

**2.19. 3-[(3,5-Difenil -1*H* -1,2,4 -triazol -1-il)metil]-*N*-(4-florofenil)
[1,2,4] triazolo [3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol -6-amin Bileşiğinin Sentezi (116)**

4-Amino-5-[(3,5-difenil -1*H* -1,2,4-triazol -1-il)metil]-4*H* -1,2,4 -triazol -3-tiol (95, 5 mmol) bileşiği ile 4-florofenilizotiyosiyanat (5 mmol) karışımına 10 mL dimetilformamit ilave edildi ve 70-80 °C 24 saat geri soğutucu altında nemden korunarak kaynatıldı. Bu sürenin sonunda oda sıcaklığına soğutulan karışım buzlu suya döküldü tuz ile doyurulma işleminin ardından bir gece buzlukta bekletildi. Çöken madde süzüldü, bol soğuk su ile yıkandı, kurutuldu ve asetonitril ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 116 bileşiği olarak tanımlandı.

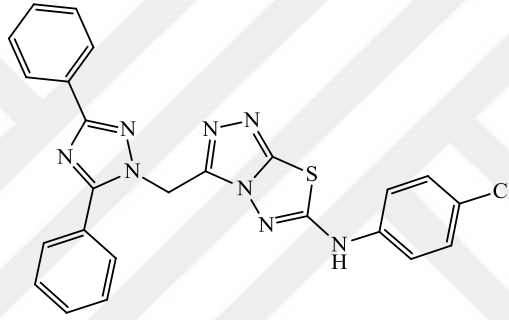


Erime Noktası	: 269-270 °C
Verim	: 2.04 g, % 87
FTIR (ν_{\max}, cm^{-1})	: 3220 (NH), 3054 (aromatik CH), 2919 (alifatik CH), 1621, 1592 (C=N), 723 (C-F) [Ek şekil 55].
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 6.00 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [6.93-7.03 (m, 2H), 7.38- 7.47 (m, 5H), 7.57- 7.59 (m, 3H), 7.92- 7.94 (m, 2H), 8.03-8.06 (m, 2H)], 10.72 (s, 1H, NH) [Ek şekil 56].
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 44.65 (N- CH_2), Ar-C: [116.23(d, 2CH, $J_{\text{C-F}} = 22.0$ Hz.), 120.17 (CH), 120.24(CH), 126.34 (2CH), 127.61, 129.28 (2 CH), 129.31 (2 CH), 129.38 (2 CH), 129.91(CH), 130.91 (CH), 130.97, 135.84], 142.48 (kaynaşmış halka C-3), 150.32 (triazol C-5), 156.48 (triazolo-tiyadiazol C-3), 158.25 (d, C, $J_{\text{C-F}} = 238.00$ Hz), 160.85 (triazolo-tiyadiazol C-5), 161.00 triazol C-3) [Ek şekil 57].
Elementel Analiz	: $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_8\text{S}$
Hesaplanan (%)	: C, 61.53, H, 3.66, N, 23.92, S, 6.84

Bulunan (%) : C, 61.65, H, 3.78, N, 23.80, S, 6.61

**2.20. 3-[(3,5-Difenil -1*H* -1,2,4-triazol -1-il)metil]-*N*-(4-klorofenil)
[1,2,4]triazolo [3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol -6-amin Bileşiğinin Sentezi (117)**

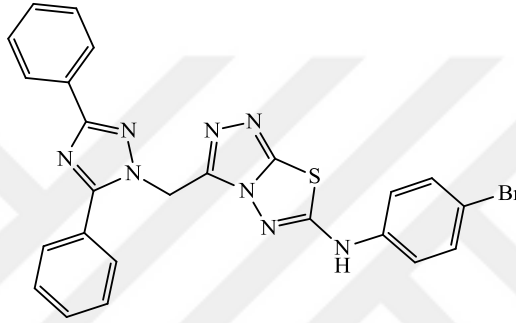
4-Amino-5-[(3,5-difenil -1*H* -1,2,4 - triazol -1-il)metil]-4*H* -1,2,4-triazol -3-tiol (95, 5 mmol) bileşiği ile 4-klorofenilizotiyosiyanat (5 mmol) 10 mL dimetilformamit ilave edildi ve 70-80 °C 28 saat geri soğutucu altında nemden korunarak kaynatıldı. Bu sürenin sonunda oda sıcaklığına soğutulan karışım buzlu suya döküldü ve bir gece buzlukta bekletildi. Çöken madde süzüldü, bol soğuk su ile yıkandı, kurutuldu ve etanol:su (3:1)'da kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 117 bileşiği olarak tanımlandı.



- Erime Noktası** : 278.0-279.0 °C
- Verim** : 3.93 g, % 81
- FTIR (ν_{\max} , cm^{-1})** : 3248 (NH), 3039 (aromatik CH), 2919 (alifatik CH), 1618, 1586 (C=N), 724 (C-Cl) [Ek şekil 58].
- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm)** : 5.79 ve 6.02 (s, 2H, CH_2), Ar-H:[7.16-7.18 (d,12H, $J=8.0$ Hz), 7.37-7.58 (m, 8H), 7.91-7.92 (m, 2H), 8.04-8.06 (m, 2H)], 10.78 ve 10.82 (s, 1H, NH) [Ek şekil 59].
- $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm)** : 44.74 (N- CH_2), Ar-C: [119.02 (CH), 119.96 (2CH), 126.34 (2CH), 127.11, 127.57, 129.28 (2CH), 129.34 (2CH), 129.37 (2CH), 129.55 (CH), 129.93 (CH), 130.92 (CH), 130.96, 138.29], 142.51 (kaynaşmış halka C-3), 150.33 (triazol C-5), 156.45 (triazolo-tiyadiazol C-3), 160.79 (triazolo-tiyadiazol C-5), 160.83 (triazol C-3) [Ek şekil 60].

**2.21. 3-[(3,5-Difenil -1H -1,2,4 -triazol -1-il)metil]-N-(4-bromofenil)
[1,2,4]triazolo [3,4-b][1,3,4] tiyadiazol -6-amin Bileşeginin Sentezi (118)**

4-Amino-5-[(3,5-difenil -1H -1,2,4 -triazol -1-il)metil]-4H -1,2,4-triazol -3-tiol (95, 5 mmol) bileşigi ile 4-bromofenilizotiyosiyanat (5 mmol) karışımına 10 mL dimetilformamit ilave edildi ve 70-80 °C 24 saat geri soğutucu altında nemden korunarak kaynatıldı. Bu sürenin sonunda oda sıcaklığına soğutulan karışım buzlu suya döküldü tuz ile doyurulma işleminin ardından bir gece buzlukta bekletildi. Çöken madde süzüldü, bol soğuk su ile yıkandı, kurutuldu ve 1-propanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 118 bileşigi olarak tanımlandı.

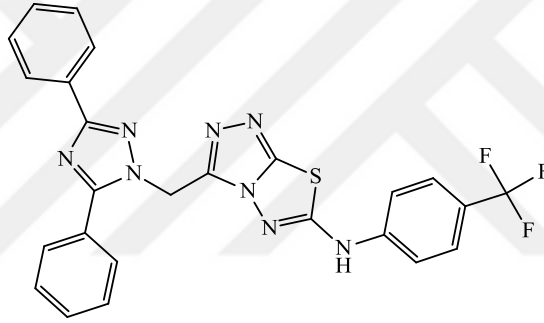


Erime Noktası	: 269-270 °C
Verim	: 2.25, % 85
FTIR (ν_{\max}, cm^{-1})	: 3245 (NH), 3047 (aromatik CH), 2919 (alifatik CH), 1615, 1585 (C=N), 729 (C-Br) [Ek şekil 61].
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 6.02 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [7.27-7.34 (m, 4H), 7.45- 7.49 (m, 3H), 7.57- 7.58 (m, 3H), 7.91-7.93 (m, 2H), 8.04-8.06 (m, 2H)], 10.81(s, 1H, NH) [Ek şekil 62].
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6, δ ppm)	: 44.77 (N- CH_2), Ar-C:[115.07, 120.30 (2CH), 126.35 (2CH), 127.57, 129.26 (4CH), 1129.36 (2 CH), 129.94 (CH), 130.92 (CH), 130.96, 132.23 (2CH), 138.70], 142.50 (kaynaşmış halka C-3), 150.34 (triazol C-5), 156.49 (triazolo-tiyadiazol C-3), 160.76 (triazol-tiyadiazol C-5), 160.82 (triazol C-3) [Ek şekil 63].
Elementel Analiz	: $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_8\text{S}$
Hesaplanan (%)	: C, 54.54, H, 3.24, N, 21.17, S, 6.06

Bulunan (%) : C, 54.72, H, 3.54, N, 21.13, S, 5.87

2.22. 3-[(3,5-Difenil -1H -1,2,4 -triazol -1-il)metil]-N-[4-(triflorometil)fenil] [1,2,4]triazolo [3,4-b][1,3,4]tiyadiazol -6-amin Bileşiğinin Sentezi (119)

4-Amino-5-[(3,5-difenil -1H -1,2,4 -triazol -1-il)metil]-4H-1,2,4 -triazol -3-tiol (95, 5 mmol) bileşiği ile 4-triflorofenilizotiyosiyanat (5 mmol) karışımına 10 mL dimetilformamit ilave edildi ve 70-80 °C 24 saat geri soğutucu altında nemden korunarak kaynatıldı. Bu sürenin sonunda oda sıcaklığına soğutulan karışım buzlu suya döküldü tuz ile doyurulma işleminin ardından bir gece buzlukta bekletildi. Çöken madde süzüldü, bol soğuk su ile yıkandı, kurutuldu ve 1-propanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 119 bileşiği olarak tanımlandı.



- Erime Noktası** : 267-268°C
- Verim** : 2.46 g, % 95
- FTIR (ν_{\max} , cm^{-1})** : 3257 (NH), 3061 (aromatik CH), 2923 (alifatik CH), 1617, 1586 (C=N), 686 (C-F) [Ek şekil 64].
- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm)** : 6.07 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [7.43 -7.55 (m, 10H), 7.91 (s, 2H), 8.06-8.07 (s, 2H)], 11.08(s, 1H, NH) [Ek şekil 65].
- $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm)** : 44.91 (N- CH_2), Ar-C:[118.27 (2CH), 123.33 (dd, C, $J_{\text{C-F}} = 32.00$ Hz), 126.32 (2CH), 126.69 (dd, 2CH, $J_{\text{C-F}} = 4.00$ Hz), 127.54, 129.20 (2CH), 129.23 (2 CH), 129.32 (2 CH), 129.92 (CH), 130.90 (CH), 130.94, 142.52], 124.65 (dd, C(CF_3), $J_{\text{C-F}} = 270.00$ Hz), 142.67 (kaynaşmış halka C-3), 150.43 (triazol C-5), 156.40 (triazolo-tiyadiazol C-3), 160.77

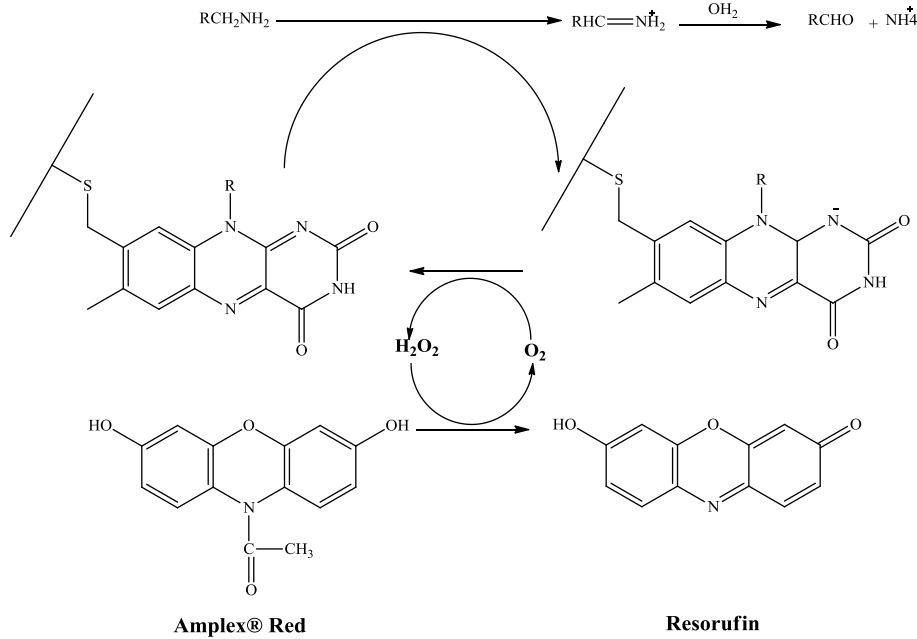
(triazol-tiyadiazol C-5), 160.78 (triazol C-3)
[Ek şekil 66].

Elementel Analiz	: C ₂₅ H ₁₇ N ₈ S
Hesaplanan (%)	: C, 57.91, H, 3.30 N, 21.61, S, 6.18
Bulunan (%)	: C, 58.29, H, 3.61, N, 21.58, S, 6.12

2.23. Farmakoloji

2.23.1. Monoamin Oksidaz-A ve Monoamin Oksidaz-B Enzim Aktivitelerinin ve İnhibitörlerinin Etkisinin Belirlenmesi

MAO-A ve MAO-B enzim aktivitelerinin tayini Amplex® Red Monoamin Oksidaz deney kiti kullanım kılavuzuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Temel olarak bu testin prensibi Horeseradish Peroksidaz ile eşleşmiş Amplex® Red reaktifi ile reaksiyona giren hidrojen peroksidin oluşturduğu resorufinin konsantrasyonunun florometrik olarak belirlenmesidir. Testin prensibi Şekil 20’de verilmiştir. Floresans ölçümleri FLX800™ mikroplakalı spektrofluorometre (Bio-Tek® Instruments, Inc., Winooski, VT, USA) ile siyah renkli 96 kuyulu mikroplakalar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Eksitasyon dalga boyu 545 nm, emisyon dalga boyu ise 585 nm olarak seçilmiştir.



Şekil 20: Amplex® Red Monoamin Oksidaz deney kiti çalışma prensibi

Enzim aktivitesinin tayini amacıyla 1 µL DMSO (çalışmada kullanılan bileşiklerin çözücüsü), 4.5 µL hMAO-A (1,1 µg protein, 0,154 U) veya hMAO-B (7,5 µg protein, 0,35 U) ve 94.5 µL fosfat tamponu (0,05 M, pH 7,4), siyah düztabanlı 96 kuyulu plakalara konulmuş ve 10 dakika boyunca 37 °C’de sürekli olarak karıştırılarak inkübe edilmiştir. Sürenin sonunda 100 µL substrat çözeltisi (son konsantrasyonlar; 200 µM Amplex Red Reaktifi, 1U/µL Horseradish Peroksidaz ve 1mM *p*-tiramin) eklenerek reaksiyon başlatılmış ve reaksiyonun ilerlemesi 10 dakika boyunca her 30 saniyede bir ölçüm alınarak takip edilmiştir. Enzim aktivitesi 10 dakika sonra gözlenen floresans şiddetinden başlangıç anındaki floresans şiddeti çıkarılarak hesaplanmıştır.

Bileşiklerin aktivite üzerindeki etkilerinin gözlemlenebilmesi için çalışma 1 µL DMSO yerine bileşiklerin 1 µL DMSO içerisinde çözülmüş farklı konsantrasyonlardaki (1, 5 veya 10 µM) çözeltileri kullanılarak tekrarlanmıştır. Her bir bileşik için MAO-A ve MAO-B denemelerinin eşzamanlı olarak gerçekleştirilmesi sağlanmıştır. Her bir bileşik için, her bir konsantrasyonda % inhibisyon değerleri, *Fenz*: İnhibitörsüz enzim aktivitesi ve *Finh*: İnhibitör varlığında enzim aktivitesi olmak üzere aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır;

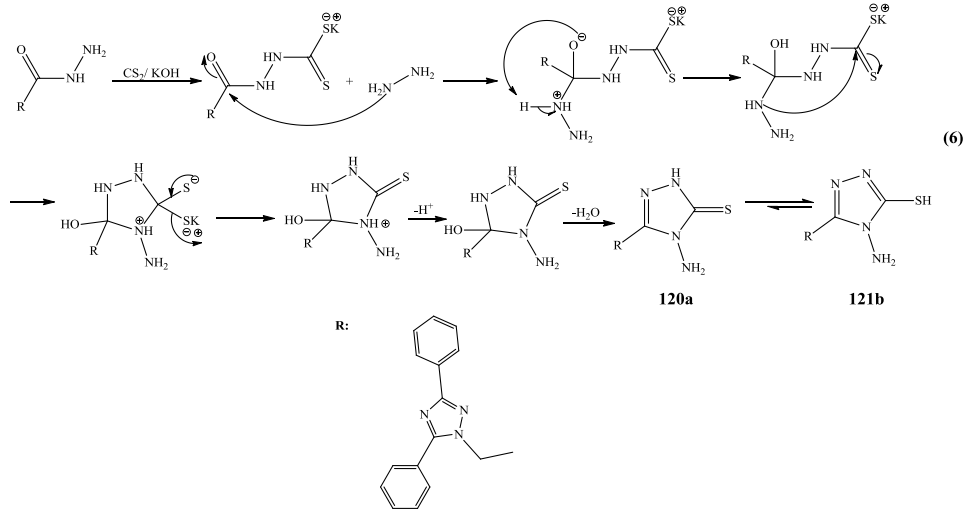
$$\% \text{ İnhibisyon} = \left(\frac{Fenz - Finh}{Fenz} \right) \times 100$$

3. TARTIŞMA

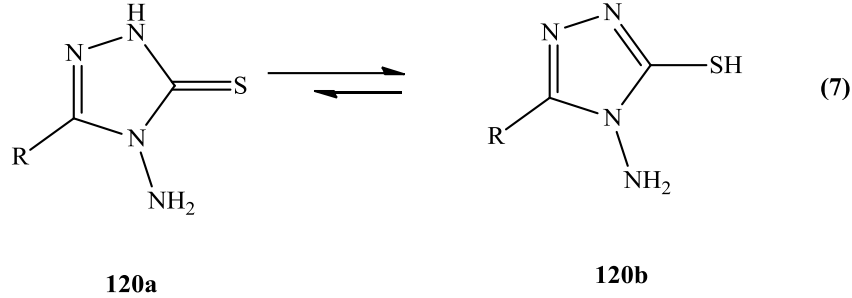
3.1. Sentez

Son yıllarda, azot ve kükürt içeren beş üyeli heterosiklik bileşikler sentezlenmiş ve bunların çeşitli farmakolojik özellikleri ortaya konmuştur. Literatürde benzhidrazit türevlerinden başlanarak 4-amino-1,2,4-triazol-3-tiol bileşiği sentezlenmiş ve bu bileşiğin karboksilik asit ve izotiyosyanatlar ile siklizasyon reaksiyonları incelenmiş ve elde edilen [1,2,4]triazolo [3,4-b] [1,3,4]tiyadiazol türevi bileşiklerin geniş farmakolojik özelliklere sahip oldukları görülmüştür [18-30]. Bu özelliklerinden ötürü, 3,5-difenil-1*H*-1,2,4-triazol halkası içeren yeni 4-amino-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (95) bileşiğinin sentezlenmiş ve bu bileşiğin bazı karboksilik asit ve fenilizithiosiyanat türevleri ile [1,2,4]triazolo [3,4-b] [1,3,4]tiyadiazol (96-103,108-119) türevi 21 adet yeni heterosiklik bileşik sentezlenmiştir.

Çalışmamızın çıkış bileşiği 4-Amino-5-[(3,5-difenil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (95), 2-(3,5-Difenil-1*H*-1,2,4-triazol-il)asetohidrazit (93) bileşiğinin alkollü KOH'lı ortamda karbon disülfür ile reaksiyonundan potasyum ditiyokarbazat (94) bileşiği elde edildi. Bu bileşik saflaştırılmadan hidrazit hidrat ile sulu ortamda ki reaksiyonundan 4-Amino-5-[(3,5-difenil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (95) elde edildi. Bu bileşiğin eldesine ait reaksiyon mekanizması aşağıda gösterildiği gibidir (Denklem 6) [59].

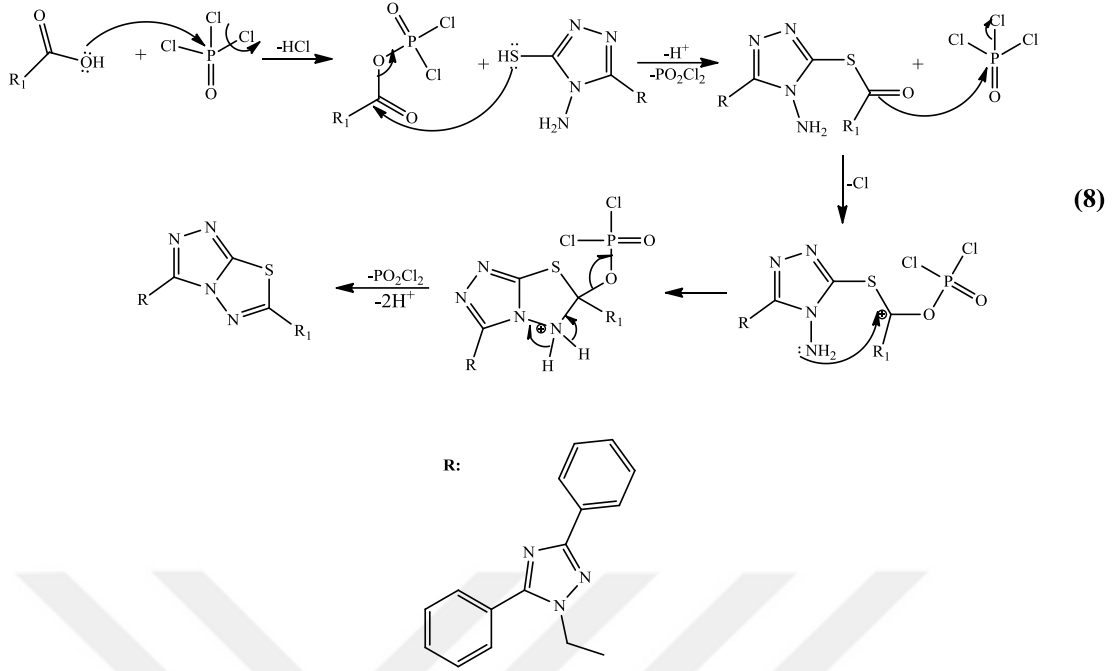


Sentezlenen 4-amino-5-[(3,5-difenil -1*H*-1,2,4-triazol -1-il)metil]-4*H*-1,2,4-triazol -3-tiol bileşiğinin 120a ve 120b olmak üzere iki tautomerik formu aşağıda gösterildiği gibidir (Denklem 7) [60-62].



FT-IR spektrumunda amino grubuna ait N-H sinyalleri 3224 cm^{-1} 'de, aromatik C-H sinyalleri 3072 cm^{-1} 'de, alifatik C-H sinyalleri 2958 cm^{-1} 'de, tiol grubuna ait S-H sinyalleri 2761 cm^{-1} 'de, triazol halkasında ki C=N sinyalleri 1625 cm^{-1} 'de civarında görülmektedir. Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda NH_2+CH_2 5.61 ppm, tiol grubunun 13.82 ppm ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda N- CH_2 44.26 ppm de, merkaptotriazol C-5 148.10 ppm, triazol C-5 156.54 ppm, merkaptotriazol C-3 160.06 ppm ve triazol C-3 167.37 ppmde gözlenmesi 95 bileşiğinin çözücü ortamında tiyol (120b) formunda olduğunu desteklemektedir [60-62].

Çalışmamızın ikinci kısmında, 4-amino-5-[(3,5-difenil -1*H*-1,2,4-triazol -1-il)metil]-4*H*-1,2,4-triazol -3-tiol (95) bileşiğinin karboksilli asit türevleriyle POCl_3 'lü ortamda reaksiyonu ile [1,2,4]triazolo [3,4-*b*] [1,3,4]tiyadiazol (96-103, 108-111) türevi yeni heterosiklik bileşikler elde edildi. Bu bileşiklerin eldesine ait reaksiyon mekanizması aşağıda gösterildiği gibidir (Denklem 8) [63].

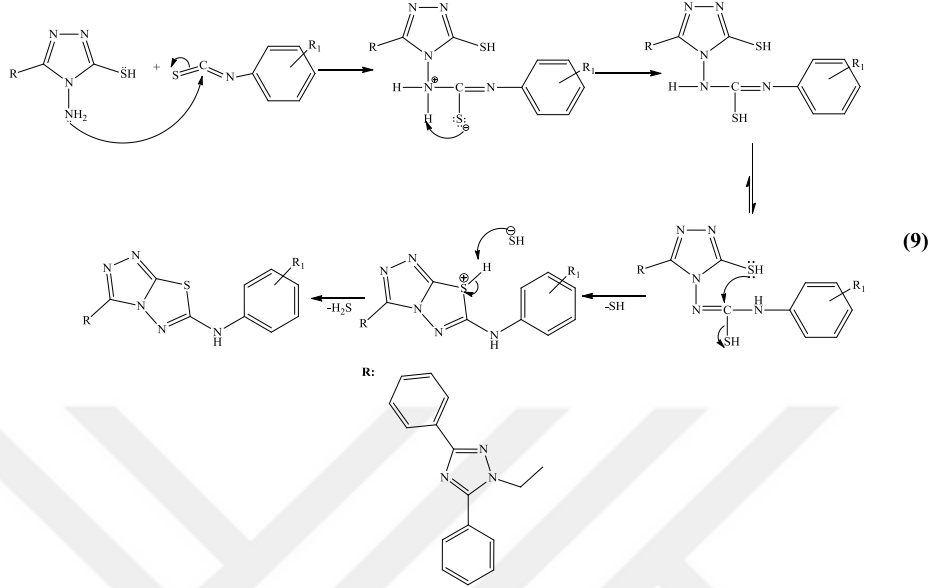


Sentezlen triazolo-tiyadiazol bileşilerinin FT-IR spektrumunda çıkış bileşimiz 4-amino-5-[(3,5-difenil -1*H*-1,2,4-triazol -1-il)metil]-4*H*-1,2,4-triazol -3-tiol (95) bileşiğinin amino grubuna ait NH₂ ve tiol grubuna ait S-H sinyallerinin kaybolduğu görüldü. [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol (96-103, 108-111) türevlerine ait alifatik C-H sinyallerinin 2951 cm⁻¹'de, C=N sinyalleri ise 1602 cm⁻¹'de, ayrıca kumarin türevlerinde (108-111) karbonil grubuna ait C=O sinyalleri 1719 cm⁻¹ civarında olduğu görülmektedir.

[1,2,4]Triazolo [3,4-*b*] [1,3,4]tiyadiazol (96-103, 108-111) türevlerinin, ¹H-NMR spektrumlarında CH₂ gruplarına ait sinyallerin 6.05 ppm civarında çıktığı görülmüştür. ¹³C-NMR spektrumunda, 96-103 ve 108-111 numaralı [1,2,4]triazolo [3,4-*b*] [1,3,4]tiyadiazol türevlerine ait kaynaşmış yapılarda yeni üç farklı karbonun ortaya çıktığı görülmüştür ki bunlar; 148.05 ppm kaynaşmış halka C-3, 154.90 ppm triazolo-tiyadiazol C-3, 161.33 ppm triazolo-tiyadiazol C-5. Ayrıca, kumarin halkası (108-111) içeren bileşiklerde, kumarin grubuna ait piklerin, 158.94 ppm kumarin C-2, 119.32 ppm kumarin C-3, 129.64 ppm kumarin C-6, 121.08 ppm kumarin C-8, 119.21 ppm kumarin C-9, 152.59 ppm kumarin C-10 sinyalleri gözlemlenmiştir.

Diğer bir çalışmamızda 4-amino-5-[(3,5-difenil -1*H*-1,2,4-triazol -1-il)metil]-4*H*-1,2,4-triazol -3-tiol bileşiği ile fenilizotiyosiyanat türevlerinin DMF'li ortamda reaksiyonundan yeni [1,2,4] triazolo [3,4-*b*] [1,3,4]tiyadiazol (112-119) türevi bileşikler

elde edildi. Bu bileşiklerin eldesine ait reaksiyon mekanizması aşağıda gösterildiği gibidir (Denklem 9) [64, 65].



Sentezlen [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol (112-119) karakteristik NH grubuna ait sinyallerin FT-IR spektrumunda yaklaşık 3243 cm^{-1} 'lerde, $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda ise 10.9 ppm civarında ortaya çıktıkları görülmüştür.

112-119 numaralı bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda, yaklaşık 44.64 ppm'de N-CH_2 grubuna ait, 141.75 ppm'de kaynaşmış halka C-3'üne ait, 156.45 ppm'de triazolo-tiyadiazol C-3'üne ait, 160.79 ppm'de triazolo-tiyadiazol C-5'üne ait karbonların çıktıkları görülmüştür.

Sentezlenen bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında 2.5 ppm civarında çözücüden ileri gelen karakteristik pikler bulunmaktadır. Ayrıca, 3.3 ppm civarında DMSO- d_6 'nın içerdiği sudan ileri gelen pikler de gözlenmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumu 400 MHz dalga boyunda $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu 100 MHz dalga boyunda DMSO- d_6 standartı kullanılarak δ ppm sinyalleri alınmıştır.

Sentezlenen yeni kaynaşmış triazolo-tiyadiazol bileşiklerin yapıları FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve Elementel analiz yöntemleriyle tanımlandı. Elemental analiz sonuçları $\pm 0,5$ aralığında verilmiş olup, sentezlenmiş olan 95-103 ve 108-119 numaralı 21 yeni heterosiklik bileşiğin FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları ve Elemental analiz sonuçları bileşiklerin yapısını desteklemektedir.

3.2. Farmakoloji

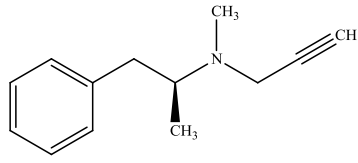
İlerlemiş yaş kanser, kardiyovasküler rahatsızlıklar ve nörodejeneratif hastalıklar için en önemli risk faktörüdür ve Dünya Sağlık Örgütü, 2040 yılında, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları gibi nörodejeneratif hastalıkların kalp ve damar rahatsızlıklarından sonra en çok ölüme yol açan hastalıklar olacağını öngörmektedir [66, 67]. Merkezi sinir sisteminde bulunan monoamin nörotransmitterlerinin deaktivasyonunda görev alan başlıca enzim olan monoamin oksidazın (MAO) inhibitörlerinin Alzheimer ve Parkinson hastalıklarının ve depresyonun tedavisinde kullanılabileceği ortaya konulmuştur [68]. MAO, mitokondride nörotransmitterlerin oksidatif deaminasyonundan sorumlu FAD içeren bir enzimdir ve insanda MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki izoform halinde bulunmaktadır [69]. Bu izoenzimlerden MAO-A inhibitörleri başlıca depresyon tedavisinde kullanılırken, MAO-B inhibitörleri ise Parkinson ve Alzheimer hastalıklarının semptomatik tedavisinde kullanılırlar. Seçimsiz inhibitörlerin çeşitli yan etkiler gösterdikleri bilindiğinden, MAO-A veya MAO-B enzim aktivitelerini seçimli olarak inhibe edebilecek yeni bileşiklerin bulunması büyük bir önem taşımaktadır [70].

Çalışma kapsamında 21 adet 1,2,4-triazol grubu içeren bileşiğin insan MAO-A ve MAO-B enzim aktiviteleri üzerindeki etkisi in vitro olarak Amplex® Red Monoamin Oksidaz deney düzeneği (Thermo Fisher Scientific, A12214) kullanılarak belirlenmiştir. Çalışmada kullanılan rekombinant insan MAO-A (M7316) ve insan-MAO-B (M7441) enzimleri Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.

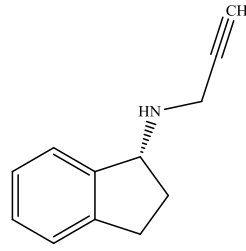
Enzim aktivitesinin % 50 inhibe olduğu inhibitör konsantrasyonu (IC₅₀) GraphPad Prism 6.0 (GraphPad software, Inc., La Jolla, CA, USA) yazılımı kullanılarak, inhibitör konsantrasyonlarının logaritmasına karşılık gelen % inhibisyon değerlerini içeren grafiklerin lineer olmayan regresyon analizleri ile hesaplanmış ve Tablo 1’de verilmiştir.

Benzer şekilde bilinen MAO-A ve MAO-B inhibitörleri olan selegiline (88), rasagiline (121) ve iproniazide (122) bileşiklerinin de yüzde inhibisyon ve IC₅₀ değerleri belirlenmiş ve elde edilen sonuçlar Tablo 1’de verilmiştir.

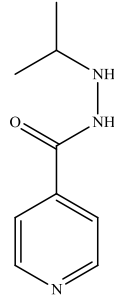
Enzimatik olmayan etkileşimlerin belirlenebilmesi için çalışma enzim aktivitesinin belirlenmesi kısmında anlatıldığı şekilde, ancak 4,5 µL enzim çözeltisi yerine 4,5 µL pH 7,4 fosfat tamponu kullanılarak tekrarlanmıştır. Elde edilen veriler enzimatik olmayan etkileşimlerin bulunmadığını göstermiştir.



90



121



122

Şekil 21. Standart olarak kullanılan Monoamin Oksidaz inhibitörleri



Tablo 1. Çalışmada kullanılan bileşiklerin ve bilinen MAO inhibitörlerinin insan rekombinant MAO-A ve MAO-B enzimi üzerindeki aktiviteleri

		% İnhibisyon			MAO-A IC ₅₀ (µM)	MAO-B IC ₅₀ (µM)	Seçimlilik İndeksi (A/B)
		1 µM	5 µM	10 µM			
95	MAO-A	4,60	19,76	35,71	17,07	3,74	4,56
	MAO-B	31,62	43,84	76,51			
96	MAO-A	11,20	14,97	19,21	2071,00	6,37	325,17
	MAO-B	23,29	29,88	82,89			
97	MAO-A	11,75	19,46	23,34	271,30	3,84	70,63
	MAO-B	26,86	41,95	85,59			
98	MAO-A	13,30	20,34	67,82	7,82	5,94	1,32
	MAO-B	20,51	37,04	68,74			
99	MAO-A	6,30	36,54	61,18	7,30	5,10	1,43
	MAO-B	32,10	34,76	71,43			
100	MAO-A	5,64	17,12	40,88	12,90	5,32	2,43
	MAO-B	30,31	37,68	68,07			
101	MAO-A	3,18	14,21	17,21	96,38	7,77	12,40
	MAO-B	29,22	41,88	55,03			
102	MAO-A	6,07	13,85	16,58	294,15	11,62	25,31
	MAO-B	27,77	39,09	50,09			
103	MAO-A	5,92	20,80	24,62	52,07	37,58	1,39
	MAO-B	25,70	36,74	39,99			
108	MAO-A	10,70	17,93	26,51	85,29	9,05	9,43
	MAO-B	8,69	34,26	52,85			
109	MAO-A	7,26	30,15	34,21	21,46	6,34	3,38
	MAO-B	24,94	42,66	59,76			
110	MAO-A	3,63	12,24	24,29	29,30	7,47	3,92
	MAO-B	31,83	42,03	55,67			
111	MAO-A	6,87	25,43	39,21	15,93	3,88	4,10
	MAO-B	33,04	45,10	71,16			
112	MAO-A	0,61	3,49	10,21	38,60	17,65	2,19
	MAO-B	14,71	30,66	41,67			
113	MAO-A	3,25	15,21	27,13	25,66	5,73	4,48
	MAO-B	25,89	47,48	58,71			
114	MAO-A	29,24	56,89	70,09	3,32	2,86	1,16
	MAO-B	30,02	60,52	74,23			
115	MAO-A	12,66	30,34	51,01	10,46	3,20	3,27
	MAO-B	30,76	49,81	80,24			
116	MAO-A	5,23	12,08	15,20	309,50	2,51	123,11
	MAO-B	29,26	61,40	87,61			
117	MAO-A	16,60	30,08	44,25	16,21	3,55	4,57
	MAO-B	27,38	49,96	78,14			
118	MAO-A	16,10	28,44	33,11	52,46	3,51	14,95
	MAO-B	26,65	53,35	75,13			
119	MAO-A	1,47	3,91	9,26	74,71	2,83	26,36
	MAO-B	31,33	57,28	77,18			
Selegilin					64,16	0,02	3376,84
Rasagilin					5,91	7,53	0,78
Iproniazid					13,89	0,08	185,20

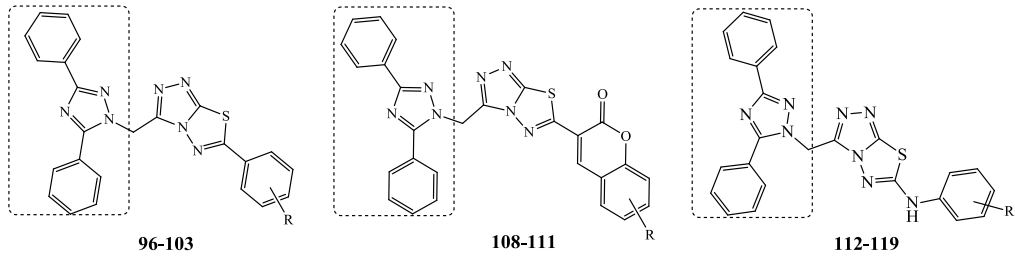
Sonuçlar incelendiğinde tüm bileşiklerin MAO-B izoenzim aktivitesini önemli ölçüde inhibe ettikleri görülmektedir (IC_{50} 2,51-37,58 μ M). Bileşiklerin MAO-A izoenzim aktivitesi üzerindeki inhibe edici etkileri ise daha sınırlıdır (IC_{50} 3,32-2071 μ M). En yüksek inhibitör etkisine sahip bileşikler MAO- A enzim aktivitesi için 114 (IC_{50} =3,32 μ M), 99 (IC_{50} =7,30 μ M) ve 98 (IC_{50} =27,82 μ M), MAO-B enzim aktivitesi için ise 116 (IC_{50} =2,51 μ M), 119 (IC_{50} =2,83 μ M), 114 (IC_{50} =2,86 μ M), 115 (IC_{50} =3,20 μ M), 118 (IC_{50} =3,51 μ M), 117 (IC_{50} =3,55 μ M), 95 (IC_{50} =3,74 μ M), 97 (IC_{50} =3,84 μ M) ve 111 (IC_{50} =3,88 μ M) olarak belirlenmiştir.



4. SONUÇLAR

Literatürde, 1,2,4-triazolo [3,4-*b*] [1,3,4]tiyadiazol türevlerinin genellikle 4- amino-5-substitue-3- merkpto-1,2,4-triazollerin çeşitli benzoik asit ve fenilisotiyosyanatlar ile siklizasyon reaksiyonlarından elde edilmiş ve bunların antimikrobial, antifungal, antiviral, antikanser, antitüberküler, analjezik antioksidan, antiinflamatuvar, analjezik, ülserojenik ve bazı enzim inhibisyon aktiviteleri gibi çok geniş bir yelpazede farmakolojik özellikler göstermeleri yüzünden son yıllarda bu bileşiklerin sentezlerinde artan bir ilgi görülmüştür [22-44].

Bu çalışmamızda, 4-amino-5-[(3,5-difenil -1*H*-1,2,4-triazol -1-il)metil]-4*H*-1,2,4-triazol -3-tiol 'ün (95) bazı karboksilik asit türevleriyle fosforoksiklorür'lü ortamda halka kapanma reaksiyonları sonucunda 8 adet 6-(substitue)-3-[(3,5-difenil-1*H*-1,2,4-triazol -1-il)-metil][1,2,4]triazolo[3,4-*b*] [1,3,4]tiyadiazol (96-103) bileşikler sentezlendi. Çalışmanın diğer bölümünde literatüre kayıtlı dört adet 2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilik asit türevi sentezlendi ve bunların da 95 bileşiği ile halka kapanma reaksiyonlarından 6-substitue-3-{3-[(3,5-difenil -1*H*-1,2,4-triazol -1-il)metil][1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il}-2*H*-kromen-2-on (108-111) bileşikleri sentezlendi. Çalışmanın diğer bölümünde ise, 95 bileşiğinin substitue fenilizotiyosyanatlar ile DMF'li ortamdaki halkalaşma reaksiyonlarıyla 8 adet 3-[(3,5-Difenil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]-*N*-4-substituefenil-[1,2,4]triazolo [3,4-*b*] [1,3,4]tiyadiazol -6-amin (112-119) türevleri elde edilmiştir.

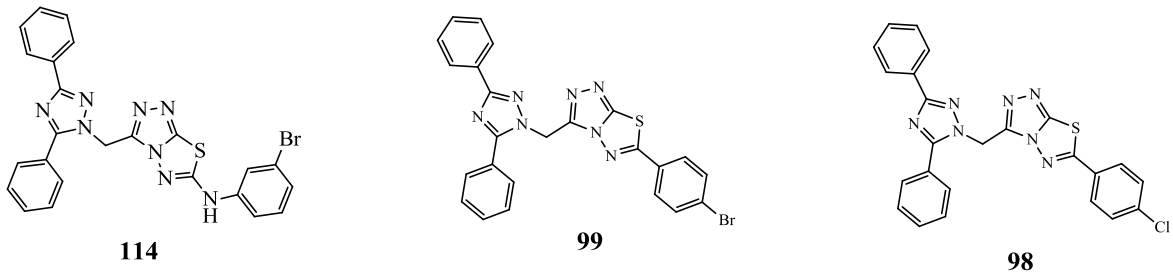


Şekil 22. Sentezlenen bileşiklerin genel gösterilişi

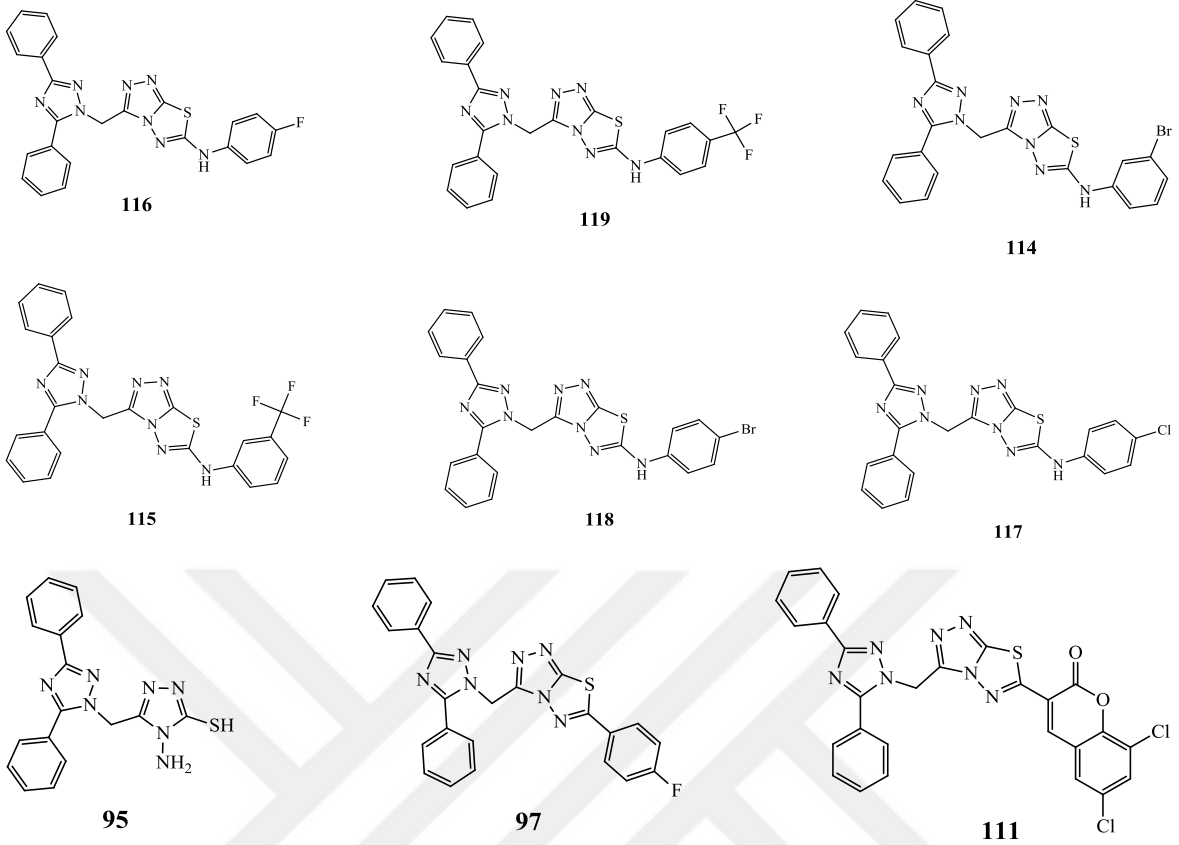
Literatürde bilinen [1,2,4]triazolo [3,4-b] [1,3,4]tiyadiazol türevlerinin 3. konumu yan grubu fenil türevleri ve bazı heterosiklik bileşiklerden oluşmaktadır. Çalışmamızda sentezlenen [1,2,4]triazolo [3,4-b] [1,3,4]tiyadiazol türevi bileşiklerin 3. konumu ise 3,5-difenil-1*H*-1,2,4-triazol halka sisteminden oluşmaktadır ve bu çalışma ile 1,2,4-triazol halkası içeren yeni [1,2,4]triazolo [3,4-b] [1,3,4]tiyadiazol türevi bileşikler ilk kez sentezlenmiştir.

Üç konumunda 1,2,4-triazol halka sisteminin seçilme nedeni, heterosiklik yapılarda bu halka sisteminin bulunması, heterosiklik bileşiklerin lipofilisitesini, polaritesini ve hidrojen bağlanma kapasitesini etkileyerek bileşiklerin farmakolojik, farmakokinetik, toksikolojik ve fizikokimyasal özelliklerini artırmasıdır [71, 72].

Sentezlenen tüm bileşiklerin MAO-A ve MAO-B enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiş aktivitelerinin ve inhibitörlerinin etkisinin belirlenmesi ve tüm bileşiklerin MAO-B izoenzim aktivitesini önemli ölçüde inhibe ettikleri görülmektedir (IC_{50} 2,51-37,58 μ M). Bileşiklerin MAO-A izoenzim aktivitesi üzerindeki inhibe edici etkileri ise daha sınırlıdır (IC_{50} 3,32-2071 μ M). En yüksek inhibitör etkisine sahip bileşikler MAO-A enzim aktivitesi için 114 (IC_{50} =3,32 μ M), 99 (IC_{50} =7,30 μ M) ve 98 (IC_{50} =27,82 μ M), MAO-B enzim aktivitesi için ise 116 (IC_{50} =2,51 μ M), 119 (IC_{50} =2,83 μ M), 114 (IC_{50} =2,86 μ M), 115 (IC_{50} =3,20 μ M), 118 (IC_{50} =3,51 μ M), 117 (IC_{50} =3,55 μ M), 95 (IC_{50} =3,74 μ M), 97 (IC_{50} =3,84 μ M) ve 111 (IC_{50} =3,88 μ M) olarak belirlenmiştir. MAO inhibitörlerinin klinikte kullanılabilmesi için düşük IC_{50} değerlerine yani yüksek inhibisyon aktivitelerine sahip olmalarının yanı sıra, bu inhibisyonun MAO-A veya MAO-B enzim aktivitesine seçimli olması gereklidir.

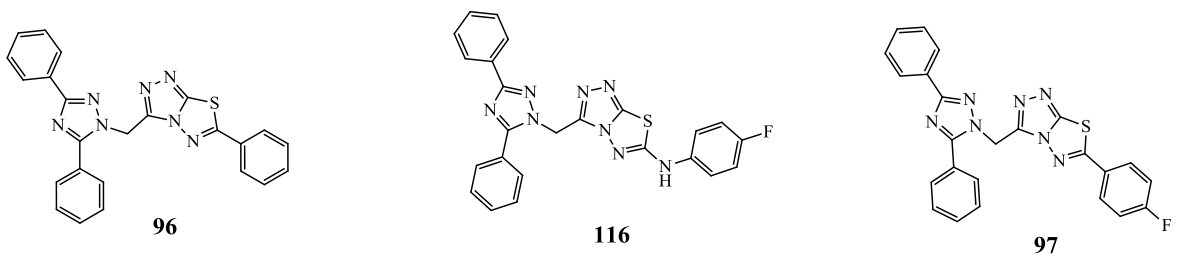


Şekil 23. En yüksek MAO-A enzim inhibitör etkisine sahip bileşikler



Şekil 24. En yüksek MAO-B enzim inhibitör aktivitesine sahip bileşikler

Bu açıdan incelendiklerinde en yüksek SI değerlerine yani en yüksek MAO-B seçimli inhibisyon aktivitesine sahip olan bileşikler sırasıyla 96 (SI: 325,17), 116 (SI: 123,11) ve 97 (SI:70,63) olarak belirlenmiştir. MAO-B aktivitesini düşük konsantrasyonlarda ve yüksek seçimlilik ile inhibe eden bu bileşiklerin, Parkinson ve Alzheimer gibi hastalıkların semptomatik tedavisinde MAO-B enziminin inhibitörleri olarak kullanılabilme potansiyeline sahip oldukları düşünülmektedir.

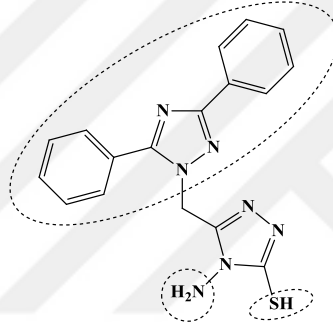


Şekil 25. En yüksek MAO-B seçimli inhibisyon aktivitesine sahip bileşikler

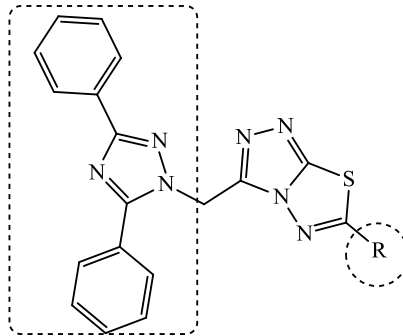
5. ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında 1 adet 4-amino-5-[(3,5-difenil -1*H*-1,2,4-triazol -1-il)metil]-4*H*-1,2,4-triazol -3-tiol (95) bileşiği ve 20 adet [1,2,4]triazolo [3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevi olmak üzere toplam 21 adet yeni 1,2,4-triazol halkası içeren kaynaşmış heterosiklik bileşikler sentezlenmiştir.

Sentezlenen 95 bileşiğinin -NH₂ ve -SH gibi aktif gruplar içermelerinden ötürü başlangıç maddesi olarak kullanılıp yeni biyoaktif heterosiklik bileşikler sentezlenebilir. Ayrıca, 3,5-difenil -1*H*-1,2,4-triazol halka sistemi üzerinde farklı değişiklikler yapılarak yeni başlangıç bileşikler tasarlanabilir.



Sentezi gerçekleştirilen [1,2,4]triazolo [3,4-*b*] [1,3,4]tiyadiazol türevi kaynaşmış sistemlerdeki üç konumdaki 3,5-difenil -1*H*-1,2,4-triazol halkası ve altı konumundaki substitue gruplar yerine, daha etkili biyolojik aktif bileşiklerin moleküler modelleme yöntemiyle yeni heterosiklik bileşiklerin tasarımı yapılabilir.



Bu amaçla moleküller üzerinde farklı substitüsyonlar denenerek daha düşük IC₅₀ ve daha yüksek SI değerlerine sahip moleküllerin sentezlenmesi ve daha ileri in vivo çalışmaların ve toksisite denemelerinin gerçekleştirilebilir.

6. KAYNAKLAR

1. Gomtsyan, A., Heterocycles in Drug and Discovery, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 48 (2012) 7-10.
2. Dua, R., Shrivastava, S., Sonwane, S., K. ve Srivastava, S., K., Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles Scaffold: A Review, Advances in Biological Research, 5 (2011) 120-144.
3. Chen, Z., Wannere, C., S., Corminboeuf, C., Puchta, R. ve Schleyer, P., V., R., Nucleus-Independent Chemical Shifts (NICS) As an Aromaticity Criterion, Chemical Reviews, 105 (2005) 3842-3888.
4. Henke, B., R., Aquino, C., J., Berkimo, L., S., Croom, D., K., Dougherty, R., W., Ervin, G., N., Grizzle, M., K., Hirst, G., C., James, M., K., Johnson, M., F., Queen, K., L., Sherrill, R., G., Sugg, E., E., Suh, E., M., Szewczyk, J., W., Unwalla, R., J., Yingling, J. ve Willson, T., M., Optimization of 3-(1H-Indazol-3-ylmethyl)-1,5-benzodiazepines As Potent, Orally Active CCK-A Agonists, Journal of Medicinal Chemistry, 40 (1997) 2706-2725.
5. Chen, C., Y., Liberman, R., D., Larsen, D., R., Reamer, R., A., Verhoven, T., R ve Reider, P., J, Synthesis of the μ -HTIn Receptor Agonist MK-0462 Via A Pd-catalyzed Coupling Reaction, Tetrahedron Letters, 35 (1994) 6981-6981.
6. Kang, Y., K., Shin, K., J., Yoo, K., H., Seo, K., J., Hong, C., Y., Lee, C., S., Park, S., Y., Kim, D., J. ve Park, S., W., Synthesis and Antibacterial Activity of New Carbapenems Containing Isoxazole Moiety, Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 10 (2000) 95-99.
7. Talley, J., J., Brown, D., L., Carter, J., S., Graneto, M., J., Koboldt, C., M., Masferrer, J., L., Perkins, W., E., Rogers, R., S., Shaffer, A., F., Zhang, Y., Y., Zweifel, B., S. ve Seibert, K., 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]-benzenesulfonamide, Valdecoxib: A Potent and Selective Inhibitor of COX-2, Journal of Medicinal Chemistry, 43 (2000) 775-777.
8. Tao, Y., T., Balasubramaniam, E., Danel, A., B, Jarosz ve Tomasik, P., Organic Light-Emitting Diodes Based on Variously Substituted Pyrazoloquinolines as Emitting Material, Chemistry of Materials, 13 (2001) 1207-1212.
9. Martins, P., Jesus, J., Santos, S., Raposo, L., R., Rodrigues, C., R., Baptista, V., P. ve Fernandes, A., R., Heterocyclic Anticancer Compounds: Recent Advances and The Paradigm Shift Towards The Use of Nanomedicine's Tool Box, Molecules, 20 (2015) 16852-16891.
10. Zhang, Y., Chen, Z., Lou, Y. ve Yu, Y., 2,3-Disubstituted 8-arylamino-3H-imidazo[4,5-g]quinazolines: A Novel Class of Antitumor Agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 44 (2009) 448-452.

11. Ishida, T., Suzuki, T., Hirashima, S., Mizutani, K., Yoshida, A., Ando, I., Ikeda, S., Adachic, T. ve Hashimotoa, H., Benzimidazole Inhibitors of Hepatits C Virus NS5B Polymerase: Identification of 2-[(4-diarylmethoxy)phenyl]-benzimidazole, Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 16 (2006) 1859-1863.
12. Vitaku, E., Smith, D., T. ve Njardarson, T., Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles Among U.S FDA Approved Pharmaceuticals, Journal of Medicinal Chemistry, 57 (2014) 10257-10274.
13. Naim, M., J., Alam, O., Nawaz, F., Alam, M., J. ve Alam, P., Current Status of Pyrazole and Its Biological Activities, Journal of Pharmacy and Biollied Sciences, 8 (2016) 2-17.
14. Maddila, S., Pagala, S. ve Jonnalagadda, S., B., 1,2,4-Triazoles: A Review of Synthetic Approaches and The Biological Activity, Letters in Organic Chemistry, 10 (2013) 693-714.
15. Banerjee, S., Ganguly, S. ve Sen, K., K., A Review on 1, 2, 4-Triazoles, Journal of Advanced Pharmacy Education & Research, 3 (2013) 102-115.
16. Patel, N., B., Khan, I., H. ve Rajani, S., Pharmacological Evaluation and Characteriazations of Newly Synthesized 1,2,4-Triazoles, European Journal of Medicinal Chemistry, 45 (2010) 4293-4299.
17. Wakale, V., S., Pattan, S., R. ve Tambe, V., Therapeutic Importance of 1,2,4-Triazole: A Review, International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences, 4 (2013) 985-1001.
18. Kharb, R., Sharma, P., C. ve Yar, M., S., Pharmacological Significance of Triazole Scaffold, Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal, 26 (2011) 1-21.
19. Sahu, J., K., Ganguly, S. ve Kaushik, A., Triazoles: A Valuable Insight Into Recent Developments and Biological Activities, Chinese Journal of Natural Medicines, 11 (2013) 456-465.
20. Eweiss, N., F. ve Bahajaj, A., A., Synthesis and Antimicrobial Activity of Some 7H-S-Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine and S-Triazolo[3,4-b][1,3,4]Thiadiazole Derivates, Journal Heterocyclic Chemistry, 24 (1987) 1173-1181.
21. Khan, I., Ibrar, A., Zaib, A., Ahmad, S., Furtmann, N., Hamed, S., Simpson, J., Bajorath, J. ve Iqbal, J., Activite Compounds from A Diverse Library of Triazolothiadiazone and Triazolothiadiazone Scaffolds: Synthesis, Crystal Sturcturre Determination, Cytotoxicity, Cholinesterase Inhibitory Activity and Binding Mode Analysis, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 22 (2014) 6163-6173.
22. El Shehry, M., F., Abu-Hasem, A., A. ve El-Telbani, E., M., Synthesis of 3-((2,4-dichlorophenoxy)methyl)-1,2,4-Triazolo(thiadiazoles and thiadiazines) As Anti-inflammatory and Molluscidal Agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 45 (2010) 1906-1911.

23. Chowrasia, D., Karthikeyan, C., Choure, L., Sahabjada, Gupta, M., Arshad, M. ve Trivedi, P., Synthesis, Characterization and Anti Cancer Activity of Some Fluorinated 3,6-Diaryl-[1,2,4]Triazolo[3,4-b][1,3,4]Thiadiazoles, Arabian Journal of Chemistry, 10 (2017) 2424-2428.
24. Fan, Z., Yang, Z., Zhang, H., M., N., Wang, H., Cai, F., Zuo, X., Zheng, Q. ve Song, H., Synthesis, Crystal Structure and Biological Activity of 4-Methyl-1,2,3-Thiadiazole-Containing 1,2,4-Triazolo[3,4-b][1,3,4]Thiadiazoles, Journal Agricultural and Food Chemistry, 58 (2010) 2630-2636.
25. Swamy, N., S., Basappa, Priya, B., S., Prabhuswamy, B., Doreswamy, B., H., Prasad, J., S. ve Rangappa, K., S., Synthesis of Pharmaceutically Important Condensed Heterocyclic 4,6-Disubstituted-1,2,4-Triazolo-1,3,4-Thiadiazole Derivatives As Antimicrobials, European Journal of Medicinal Chemistry, 41 (2006) 531-538.
26. Karegoudar, P., Prasad, D., J., Ashok, M., Mahalinga, M., Poojary, B. ve Holla, B., S., Synthesis, Antimicrobial and Anti-inflammatory Activities of Some 1,2,4-Triazolo[3,4-b][1,3,4]Thiadiazoles and 1,2,4-Triazolo[3,4-b][1,3,4]Thiadiazines Bearing Trichlorophenyl Moiety, European Journal of Medicinal Chemistry, 43 (2008) 808-815.
27. Kamel, M., M. ve Abdo, N., Y., M., Synthesis of Novel 1,2,4-Triazoles, Triazolothiadiazines and Triazolothiadiazoles As Potential Anticancer Agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 86 (2014) 75-80.
28. Akhter, M., W., Hassan, M., Z. ve Amir, M., Synthesis and Pharmacological Evaluation of 3,5-Diphenylmethyl-6-Substituted-1,2,4-Triazolo[3,4-b][1,3,4]Thiadiazoles: A Condensed Bridgehead Nitrogen Heterocyclic System, Arabian Journal of Chemistry, 7 (2014) 955-963.
29. Amir, M., Kumar, H. ve Javed, S., A., Synthesis and Pharmacological Evaluation 6-Substituted-1,2,4-Triazolo[3,4-b]-1,3,4-Thiadiazole Derivates of Naproxen, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 17 (2007) 4504-4508.
30. Puthiyapurayil, P., Poojary, B., Kumar, S. ve Hunnu, R., Synthesis and Biological Activites of A Novel Series of 3,6-Disubstituted-1,2,4-Triazolo[3,4-b]-1,3,4-Thiadiazoles Contaning Gem-Dimethylbenzyl Moiety, Journal Heterocyclic Chemistry, 48 (2011) 998.
31. Deng, X., Q., Dong, Z., Q., Song, M., X., Shu, B., Wang, S., B. ve Quan, Z., S., Synthesis and Anticonsulvant Activities of Some Triazolothiadiazole Derivates, Arch. Pharm. Chem. Life Sci, 345 (2012) 565-573.
32. Amir, M., Kumar, H. ve Javed, S., A., Condensed Bridgehead Nitrogen Heterocyclic System: Synthesis An Pharmacological Activites of 1,2,4-Triazolo-[3,4-b]-1,3,4-Thiadiazole Derivates of Ibuprofen and Biphenyl-4-yloxy Acetic Acid, European Journal of Medicinal Chemistry, 43 (2008) 2056-2066.

33. Lin, L., Liu, H., Wang, D., J., Hu, Y., J. ve Wei, X., H., Synthesis and Biological Activities of 3,6-Disubstituted-1,2,4-Triazolo-1,3,4-Thiadiazole Derivates, Bull. Chem. Soc. Ethiop., 31 3 (2017), 481-489.
34. Reddy, C., S., Rao, L., S., Kumar, G., R. ve Nagaraj, A., Synthesis of New 1,2,4-Triazole[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles Bearing Pyrazole As Potent Antimicrobial Agents, Chem. Pharm. Bull., 58 10 (2010) 1328-1331.
35. Ding, H., Y. ve Li, D., J., Synthesis and Anticancer Activities of 1,4-Bis(6-aryl-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole-3yl)Benzene Derivates, Heterocyclic Communications, 17 (1-2), (2011), 69-71.
36. Reddy, C., S., Rao, L., S. ve Nagaraj, A., Synthesis of Nove Bis[1,2,4]Triazolo[3,4-b][1,3,4]Thiadiazoles As Potent Antimicrobial Agents, Acta Chimica Slovenica, 57 (2010) 726-732.
37. Husain, A., Rashid, M., Mishra, R., Parveen, S., Shin, D., S. ve Kumar, D., Benzimidazole Bearing Oxadiazole and Triazolo-Thiadiazole Nucleus: Design and Synthesis As Anticancer Agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 22 (2012) 5438-5444.
38. Al-Omar, M., Synthesis and Antimicrobial Activity of New 5-(2-thienyl)-1,2,4-Triazoles 5-(2-Thienly)-1,3,4-Oxadiazole and Related Derivates, Molecules, 15 (2010) 502-514.
39. Badr, S., M., I. ve Barwa, R., M., Synthesis of Some New [1,2,4]Triazolo[3,4-b][1,3,4]Thidiazines and [1,2,4]Triazolo[3,4-b][1,3,4]thidiazoles Starting from 5-Nitro-2-Furoic Acid and Evaluation of Their Antimicrobial Activity, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 19 (2011) 4506-4512.
40. Almajan, G., L., Barbuceanu, S., F., Bancescu, G., Saramet, I., Saramet, G. ve Draghici, C., Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some Fused Heterocyclic [1,2,4]Triazolo[3,4-b][1,3,4]Thiadiazole Derivates, European Journal of Medicinal Chemistry, 45 (2010) 6139-6146.
41. Plech, T., Wujec, M., Kosikowska, U., Malm, A. ve Kapro, B., Studies on The Synthesis and Antibacterial Activity of 3,6-Disubstituted 1,2,4-Triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles, European Journal of Medicinal Chemistry, 47 (2012) 580-584.
42. Chaturvedi, B., Tiwari, N. ve Nizamuddin, A Convenient and Novel Synthesis of 1,2,4-Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole As Potential Pepticides, Agricultural and Biological Chemistry, 52 5 (2016) 1229-1232.
43. El-Sayed, R. ve Asghar, B., H., Synthesis of Various Nitrogen Heterocycles As Antimicrobial Surface Agents, Journal Heterocyclic Chem., 51 (2014) 1251-1256.
44. Husain, A., Rashid, M., Shaharyar, M., Siddiqui, A., A. ve Mishra, R., Benzimidazole Clubbed with Triazolo-Thiadiazoles and Triazolo-Thiadiazines: New Anticancer Agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 62 (2013) 785-798.

45. Thase, M., E. ve Rush, A., J., Treatment Resistant Depression, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Bloom, F., E. ve Kupfer, D., J, 1081-1097, Raven Press, New York, 1995.
46. Shih, J., C., Chen, K. ve Ridd, M., J., Monoamine Oxidase: From Genes to Behavior, *Annual Review of Neuroscience*, 22 (1999) 197-217.
47. Youdim, M., B., H. ve Weinstock, M. Therapeutic Applications of Selective and Non-selective Inhibitors of Monoamine Oxidase A and B That do not Cause Significant Tyramine Potentiation, *Neurotoxicology*, 25 (2004) 243-250.
48. Sathyanarayana, R., T., S. ve Yeragani, V., K., Hypertensive Crisis and Cheese, *Indian Journal Psychiatry*, 51 (2009) 65-66.
49. Zeller, E., A., Barsky, J. ve Berman, E., R., Amine Oxidases. XI. Inhibition of Monoamine Oxidase by 1-isonicotinoyl-2-isopropylhydrazine, *J. Biol. Chem.*, 214 (1955) 267-274.
50. Davison, A., N., Mechanism of The Irreversible Inhibition of Rat-liver Monoamine Oxidase by Iproniazid (Marsilid), *Biochemical Journal*, 67 (1957) 316-322.
51. Schwartz, M., A., Monoamine Oxidase Inhibition by Isocarboxazid (Marplan), *Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 135 (1962) 1-6.
52. Fowler, C., J. ve Tipton, K., F., On The Substrate Specificities of The Two Forms of Monoamine Oxidase. *J. Pharm. Pharmacol.*, 36 (1984) 111-115.
53. Yu, P., H., Deamination of Aliphatic Amines of Different Chain Lengths by Rat Liver Monoamine Oxidase A and B, *J. Pharm. Pharmacol.*, 41 (1989) 205-208.
54. Lotufo-Neto, F., Trivedi, M. ve Thase, M., E., Meta-Analysis of The Reversible Inhibitors of Monoamine Oxidase Type A Moclobemide and Brofaromine for The Treatment of Depression, *Neuropsychopharmacology*, 20 (1999) 226-247.
55. Gültekin, E., Kolcuoglu, Y., Akdemir, A., Sirin, Y., Bektas, H. ve Bekircan, O., A Study On Synthesis, Biological Activities and Molecular Modelling of Some Novel Trisubstituted 1,2,4-Triazole Derivatives, *Chemistry Select*, 3, 31 (2018) 8813-8818.
56. Mentese, E., Yılmaz, F., Mutlu, F. ve Kahveci B, Synthesis of New Coumarin Containing Benzimidazole Derivates, *Journal of Chemical Research*, 39 (2015) 645-648.
57. Kahveci, B., Yılmaz, F., Mentese, E. ve Ulker, S., Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Coumarin-Triazole Hybrid Molecules As Potential Antitumor and Pancreatic Lipase Agents, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 350 (2017) 1-9.

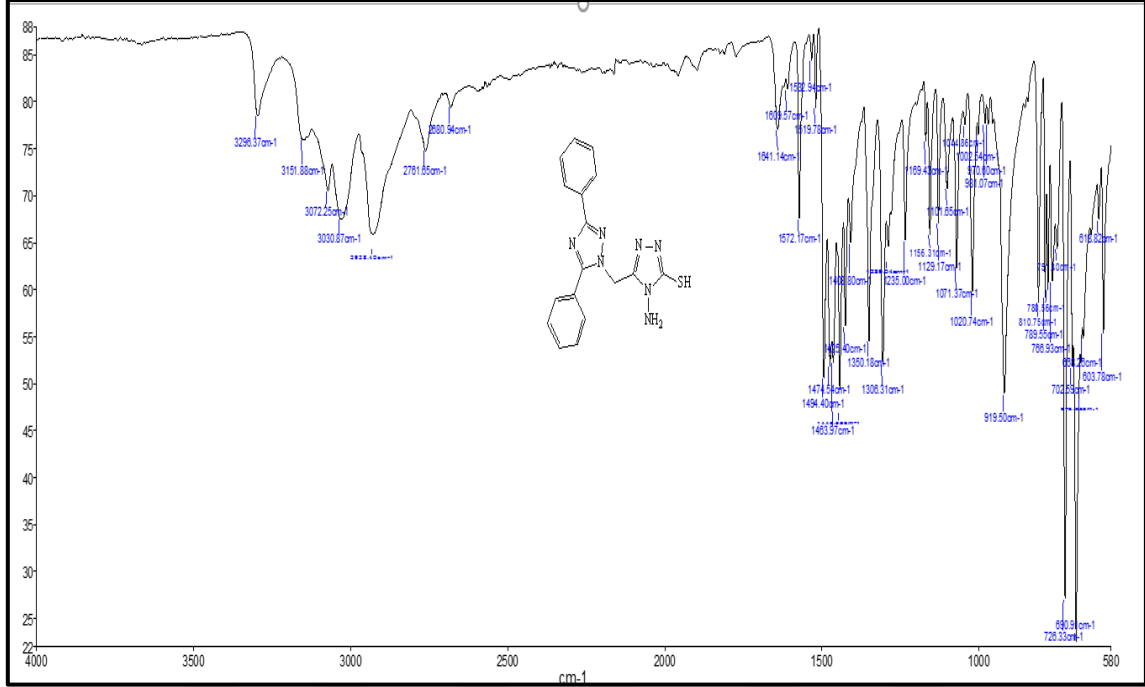
58. Hekmatshoar, R., Rezaei, A. ve Beheshtiha, S., Y., Silica Sulfuric Acid: A Versatile and Reusable Catalyst for Synthesis of Coumarin-3-carboxylic acid, Phosphorus, Sulfur, and Silicon, 184 (2009) 2491-2496.
59. Ji, D., Lu, J., Lu, B., Xin, C., Mua, J., Li, J., Peng, C. ve Bao, X., Efficient Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel S- β -D-glucosides of 5-aryl-1,2,4-triazole-3-thiones Derivates, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 23 (2013) 1997-2000.
60. Farghaly, T., A., E., R., Abdallah, M., A. Mahmoud, H., K., Synthesis of Novel 1,2,4-Triazoles and Triazolo-thiadiazines As Anticancer Agents, Turkish Journal of Chemistry, 39 (2015) 955 – 969.
61. Shaker, R., M., The Chemistry of Mercapto- and Thione- Substituted 1,2,4-Triazoles and Their Utility In Heterocyclic Synthesis, Arkivoc, (2006) 59-112.
62. Kaur, P., Kaur, R. ve Goswami, M., A Review on Methods of Synthesis of 1,2,4-Triazole Derivatives, International Research Journal of Pharmacy, 9 (2018) 1-35.
63. Sharma, A., Satish, G. ve Penta, S., A Facile Synthesis of Aryl-Substituted Hydrazonopyrazolo[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazol]-coumarin Derivatives, Journal of Heterocyclic Chemistry, 53 (2016) 1086-1090.
64. Hu, Y., Li, C., Y., Wang, X., M., Yang, Y., H. ve Zhu, H., L., 1,3,4-Thiadiazole: Synthesis, Reactions and Applications in Medicinal, Agricultural and Materials Chemistry, Chemical Reviews, 114 (2014) 5572-5610.
65. Nikpouri, M. ve Motamedin, H., Convenient Access to 1,3-Dimethyl[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]-thiadiazol-1-ium and 7H-[1,2,4]triazolo[4,3-b]1,2,4-ium salts, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 51 2 (2015) 159-161.
66. Niccoli, T. ve Partridge, L., Ageing As a Risk Factor for Disease, Current Biology, 22 (2012) 741-752.
67. Gammon, K., Diseases such As Alzheimer's and Parkinson's are Rising Up The Research Agenda, Partly Because of Ageing Populations, Nature, 515 (2014) 299-300.
68. Ruan, B., F., Cheng, H., J., Ren, J., Li, H., L., Guo, L., L., Zhang, X., X. ve Liao, C., Novel 2H-chromen-2-one Derivatives of Resveratrol: Design, Synthesis, Modelling and Use As Human Monoamine Oxidase Inhibitors, European Journal of Medicinal Chemistry, 103 (2015) 185-190.
69. Xie, S., Chen, J., Li, X., Su, T., Wang, Y., Wang, Z., Huang, L. ve Li, X., Synthesis and Evaluation of Selegiline Derivatives As Monoamine Oxidase Inhibitor, Antioxidant and Metal Chelator Against Alzheimer's Disease, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 23 (2015) 3722-3729.
70. Khattab, S., N, Haiba, N., S., Asal, A., M, Bekhit, A., A., Amer, A., Abdel-Rahman, H., M. ve El-Faham, A., Synthesis and Evaluation of Quinazoline Amino Acid Derivatives

As Monoamine Oxidase (MAO) Inhibitors, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 23 (2015) 3574-3585.

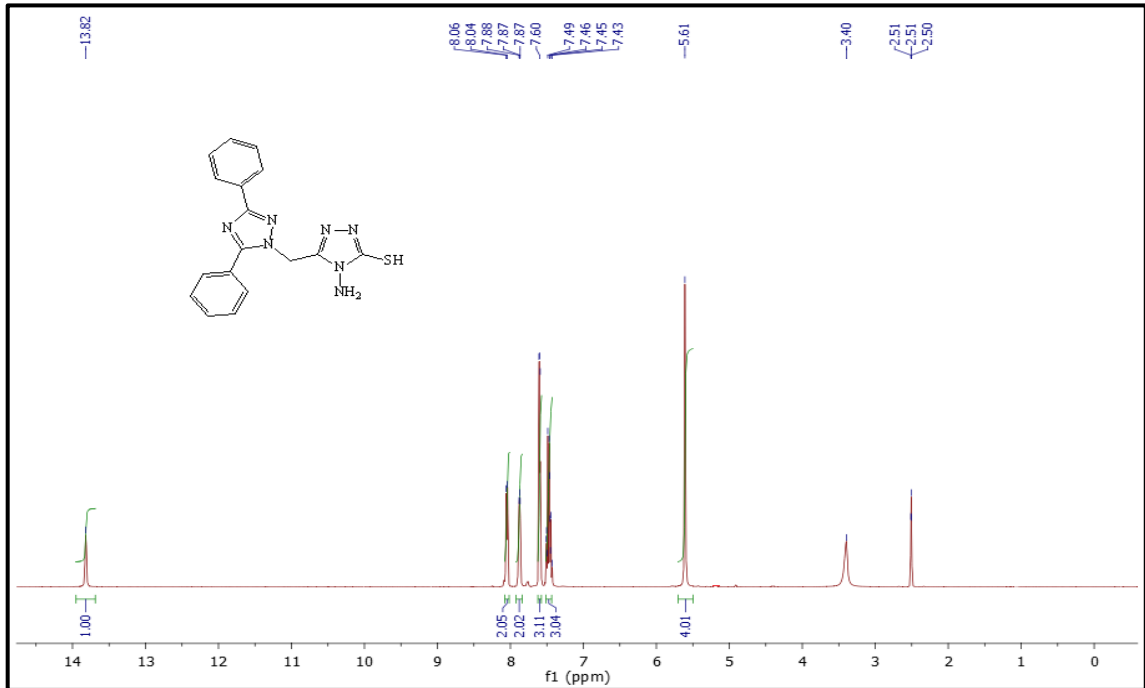
71. Kaur, P. ve Chawla, A., 1,2,4- Triazole A Review of Pharmacological Activities, Int. Res. J. Pharm., 8 (2017) 10-29.
72. Kapron, P., Luszczki, J., J., Plaziska, A., Siwek, A., Karcz, T., Grybos, A., G., Bowak, G., Kocka, A., M., Walczak, K., Langner, E., Szalast, K., Paczkowska, M., Cielecka, J., Ciesla, L., M. ve Plech, T., Development of The 1,2,4-Triazole-Based Anticonsulvant Drug Candates Acting On The Voltagegated Soduium Channels. Insights From In-vivo In-vitro, An In Silico Studies, Eur. J. Pharm. Sci., 192 (2019) 42-57.



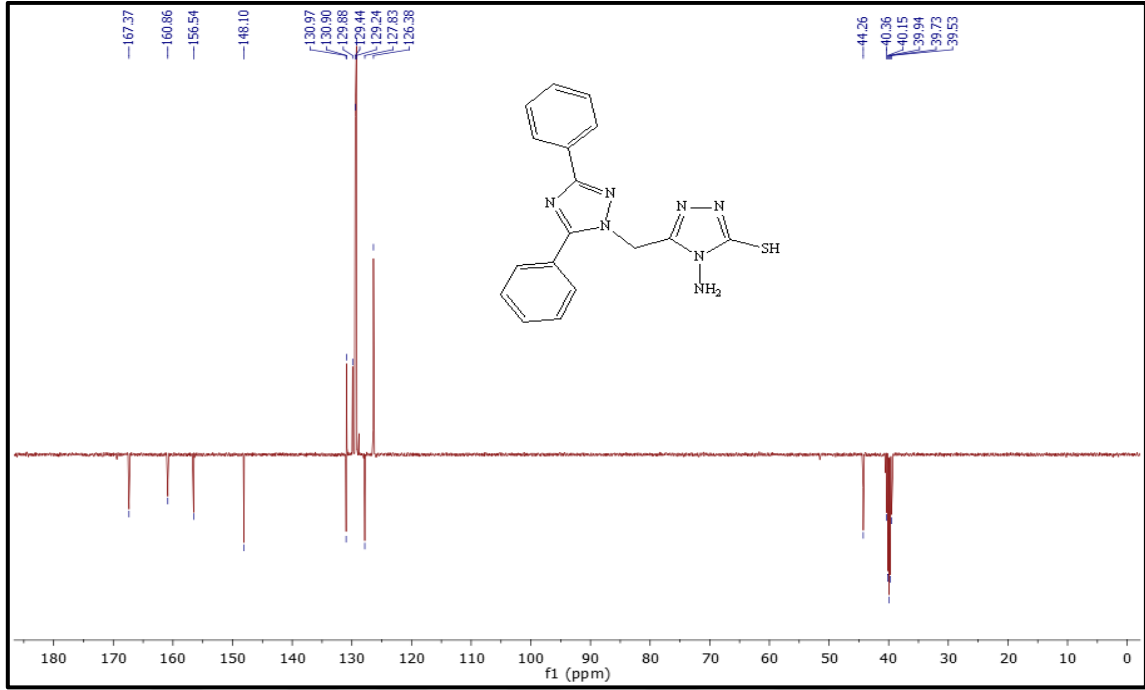
7.EKLER



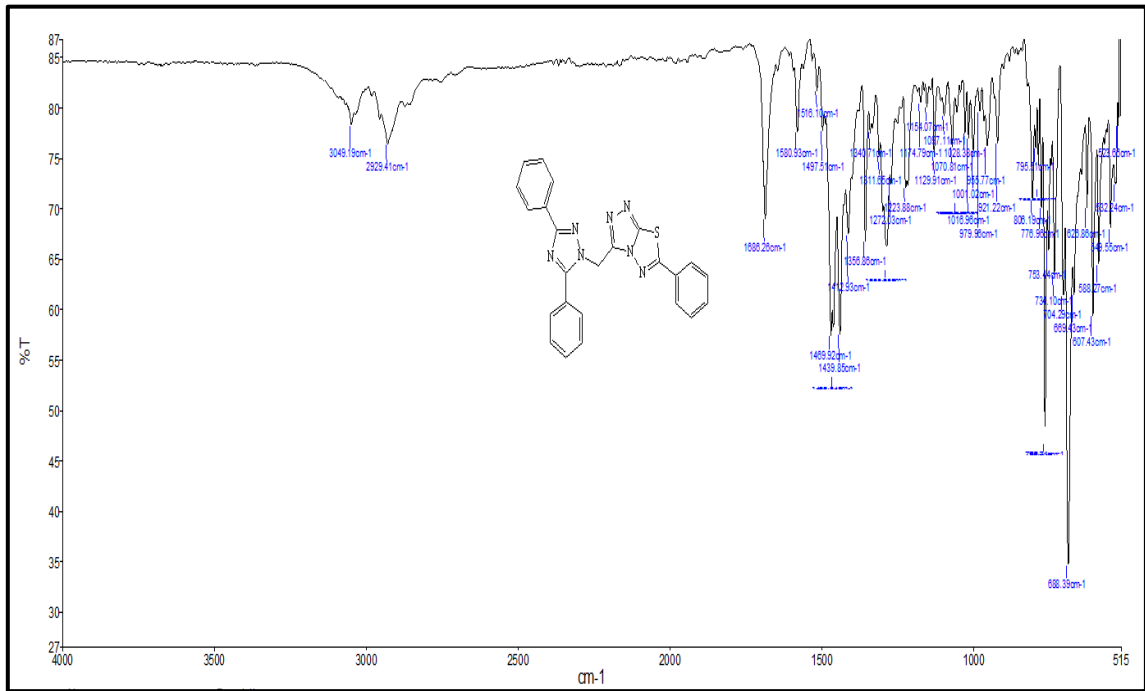
Ek Şekil 1. 95 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



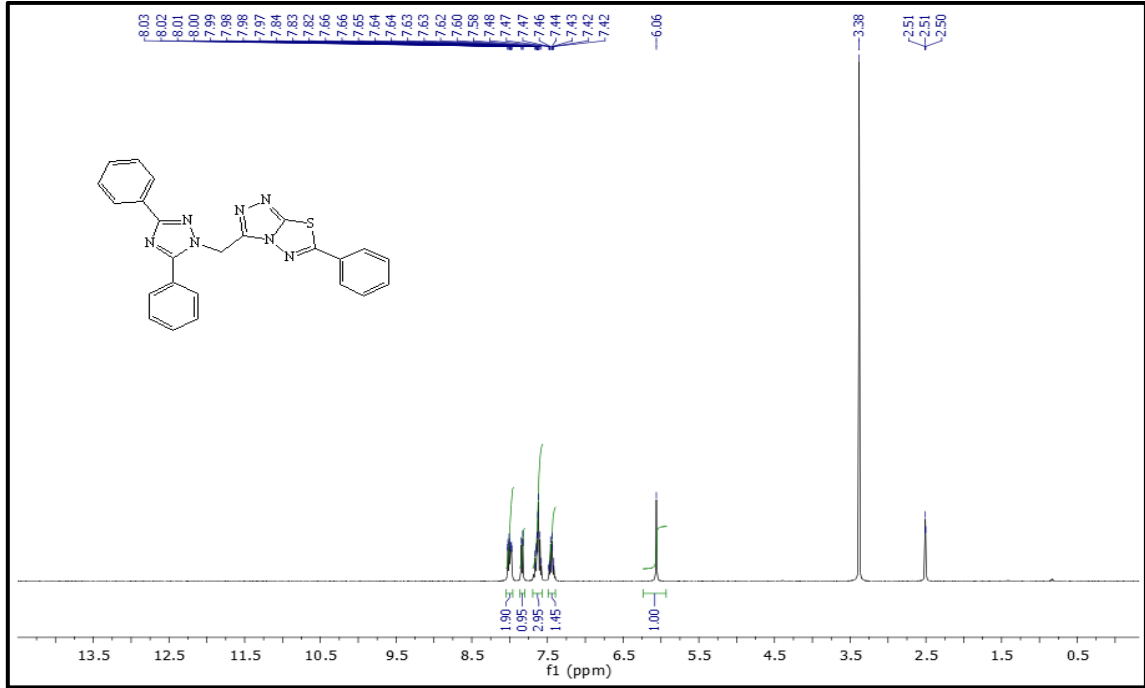
Ek Şekil 2. 95 No'lu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



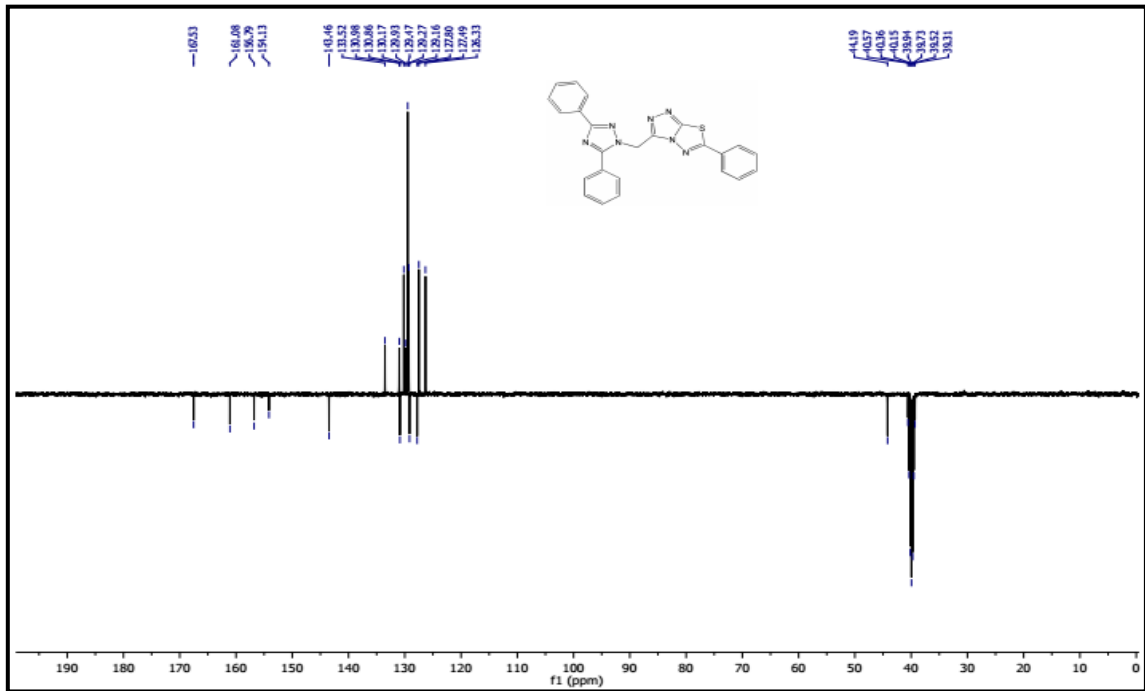
Ek Şekil 3. 95 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



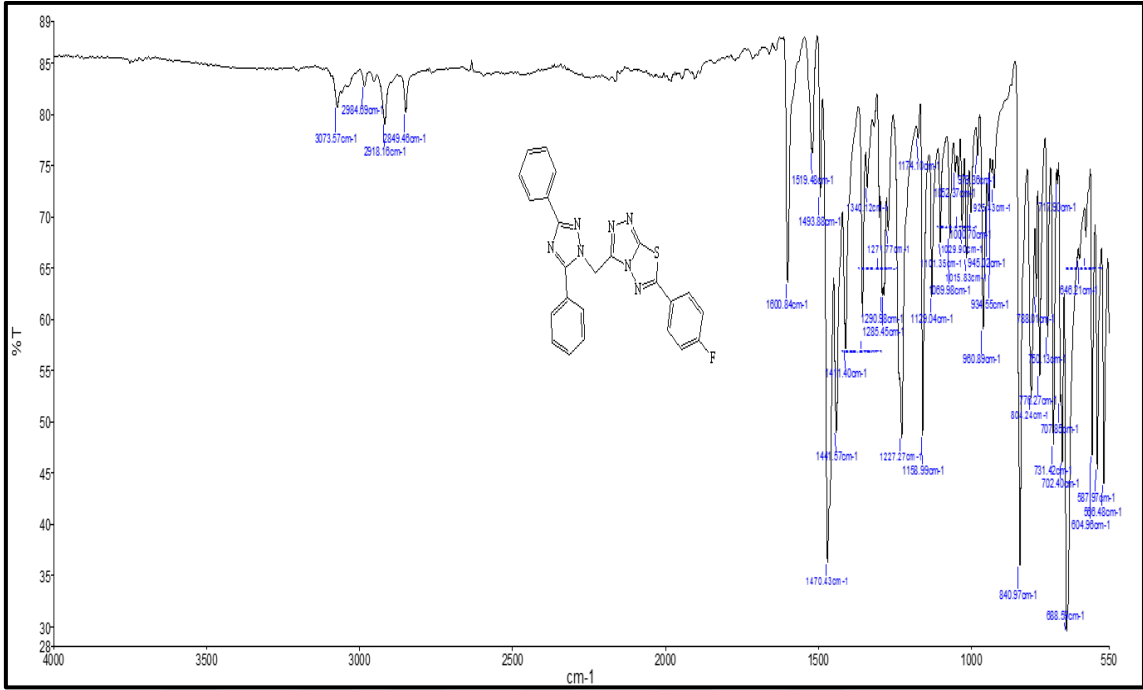
Ek Şekil 4. 96 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



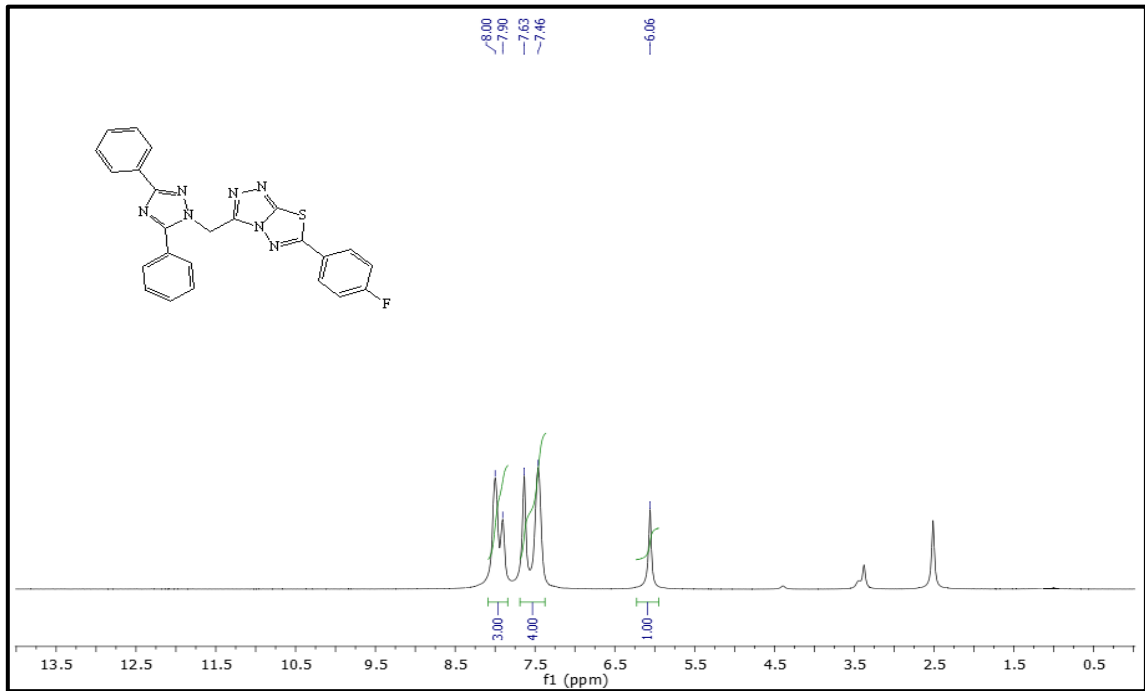
Ek Şekil 5. 96 No'lu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



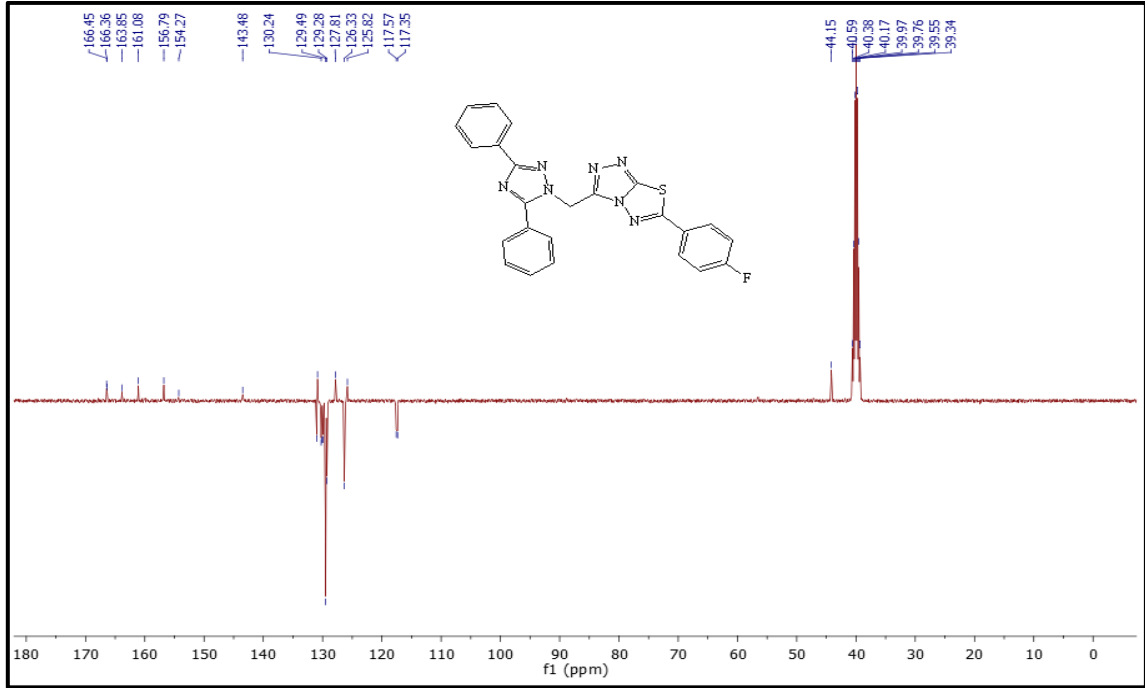
Ek Şekil 6. 96 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



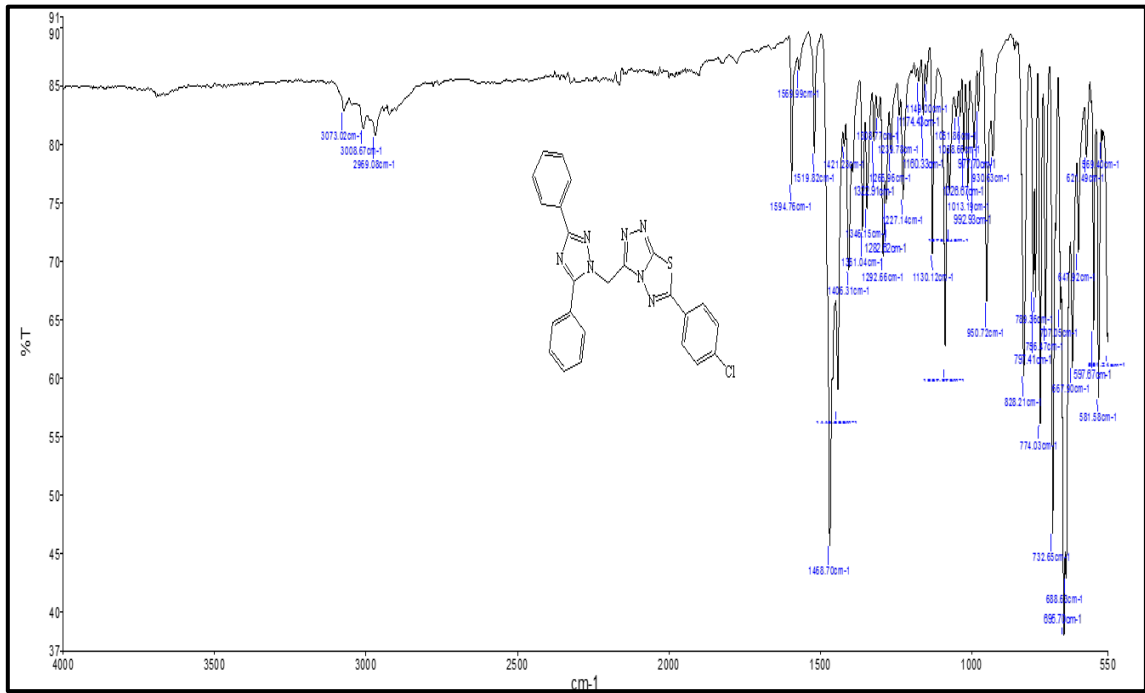
Ek Şekil 7. 97 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



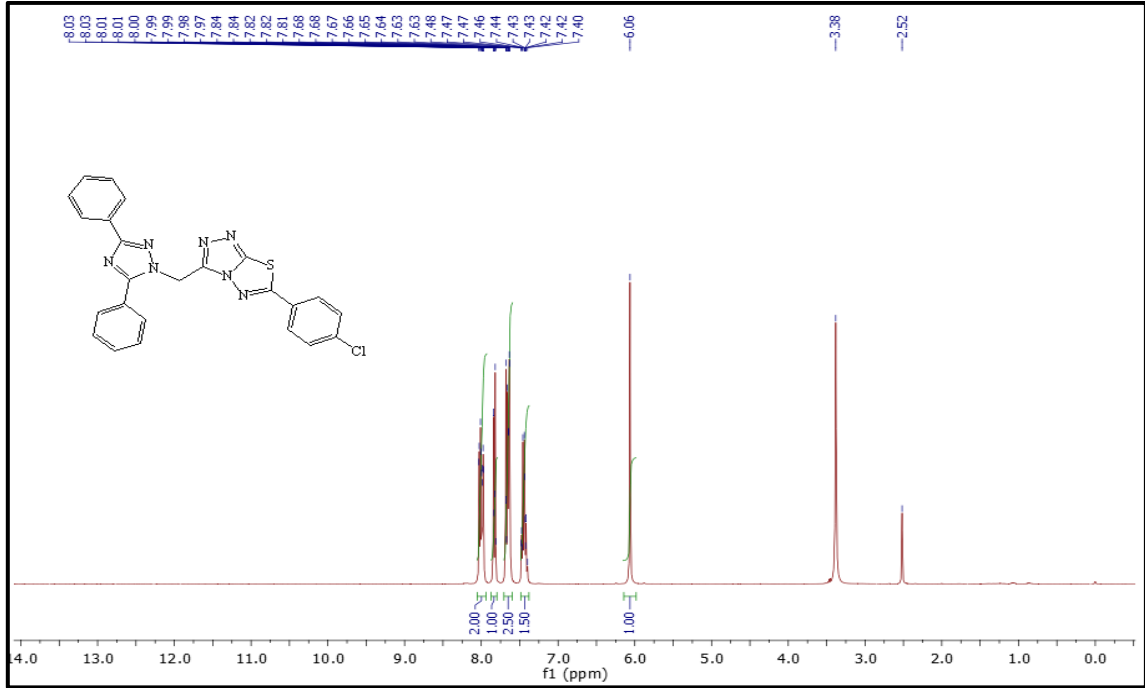
Ek Şekil 8. 97 No'lu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



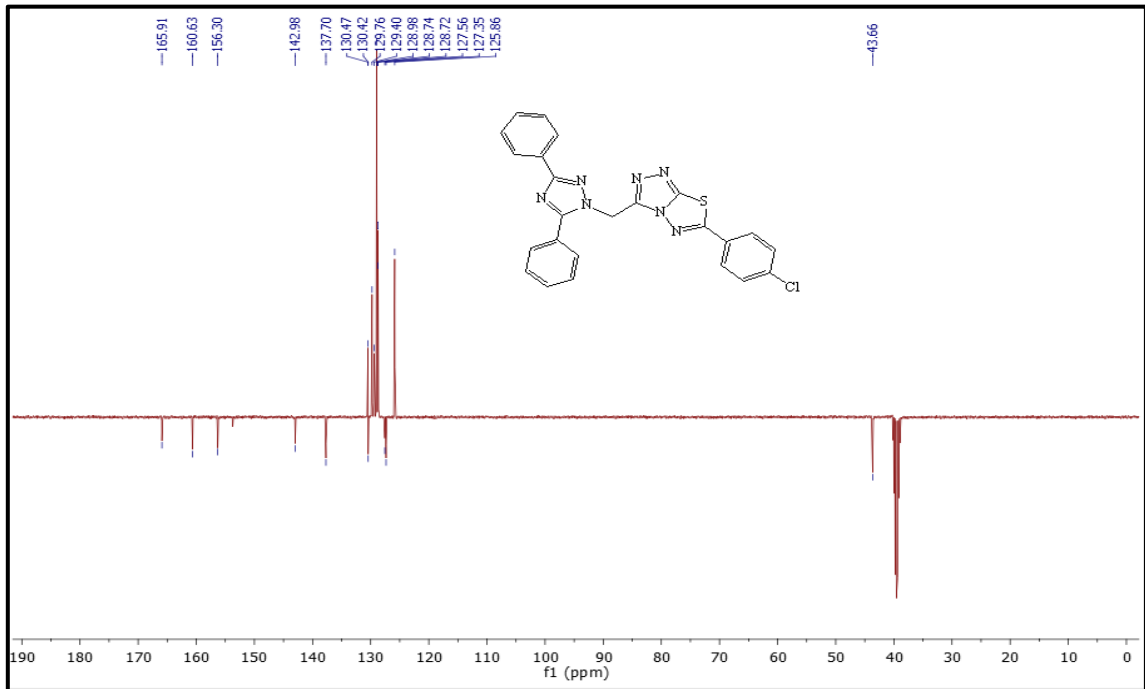
Ek Şekil 9. 97 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



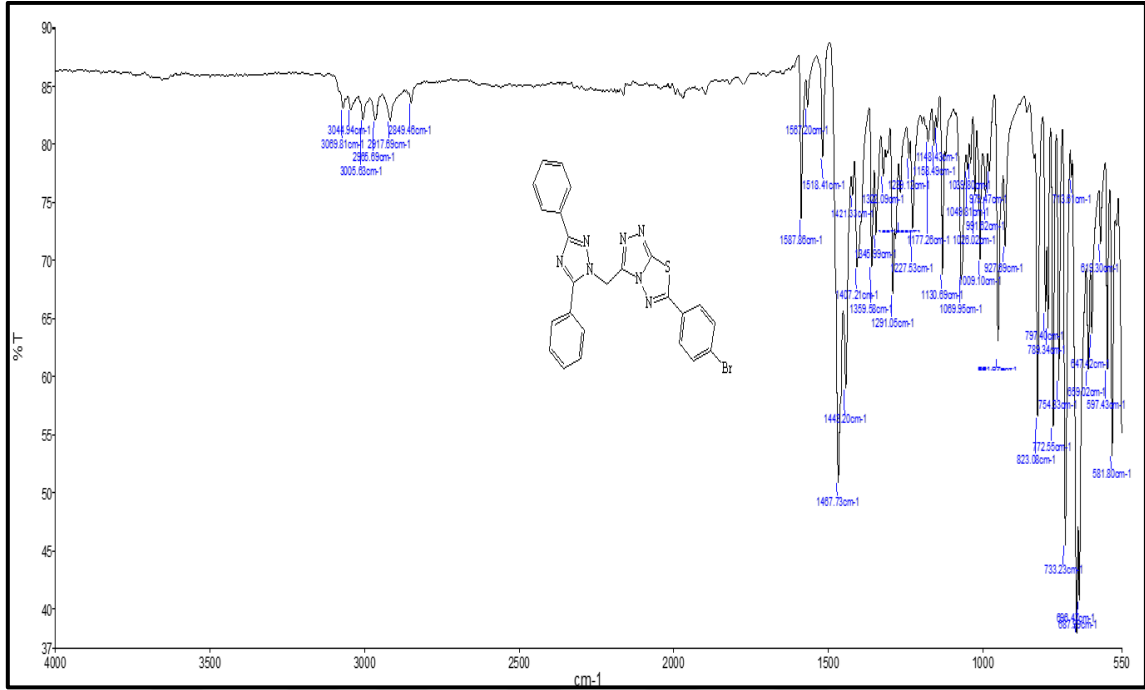
Ek Şekil 10. 98 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



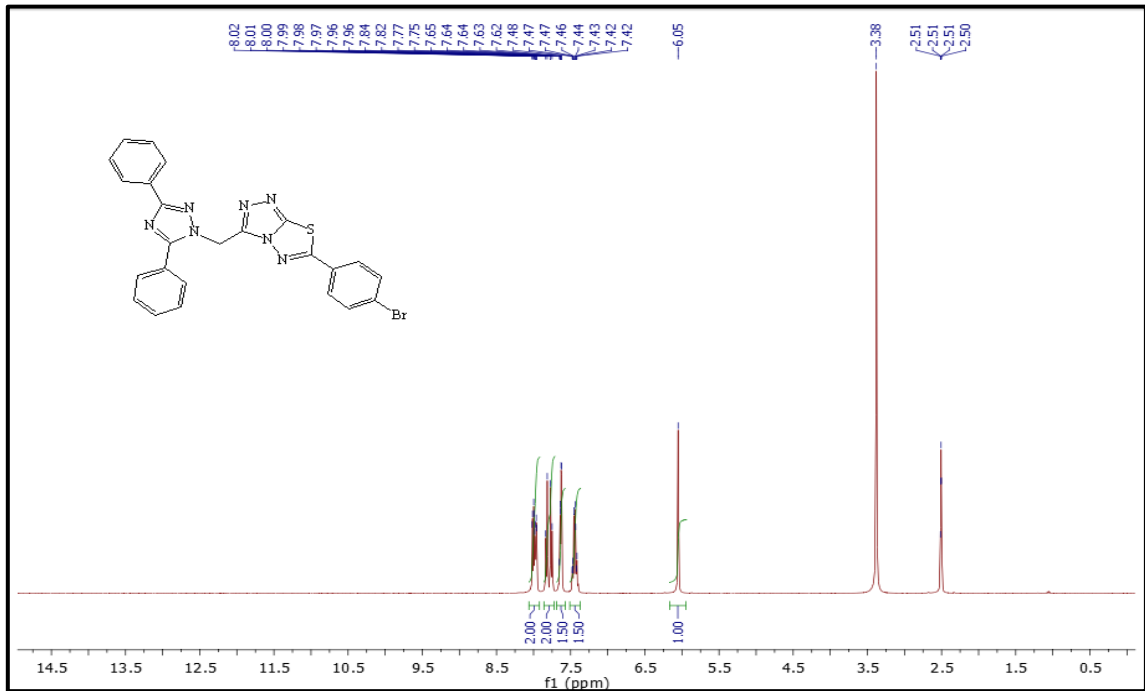
Ek Şekil 11. 98 No'lu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



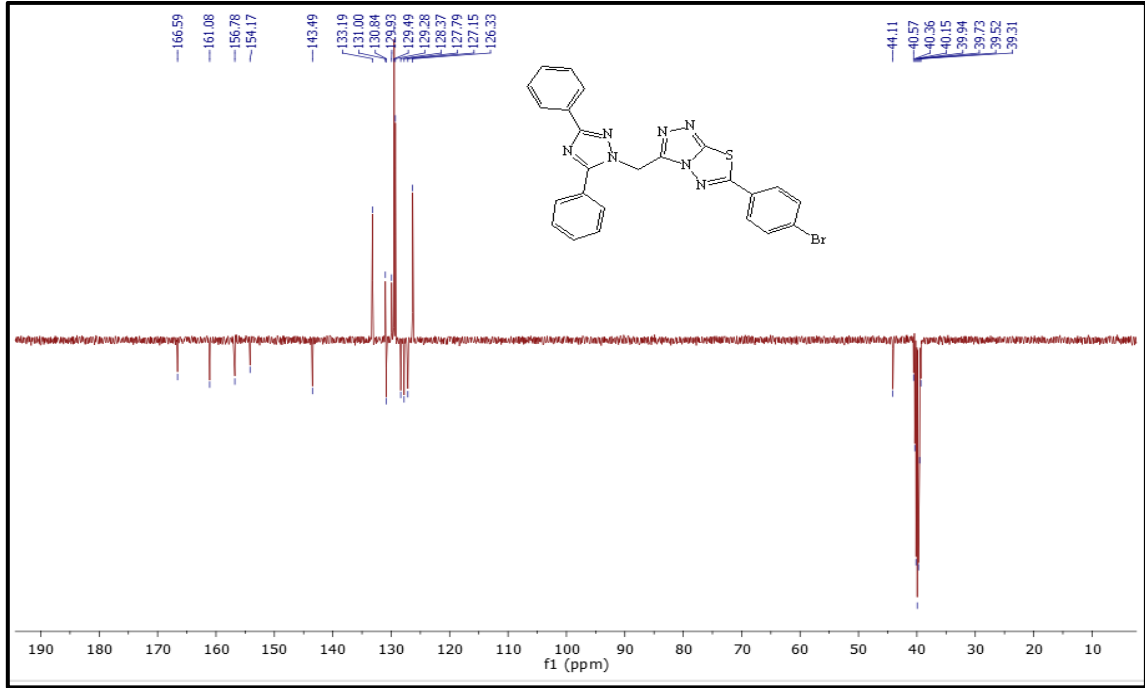
Ek Şekil 12. 98 No'lu bileşiğin ¹³C-NMR (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



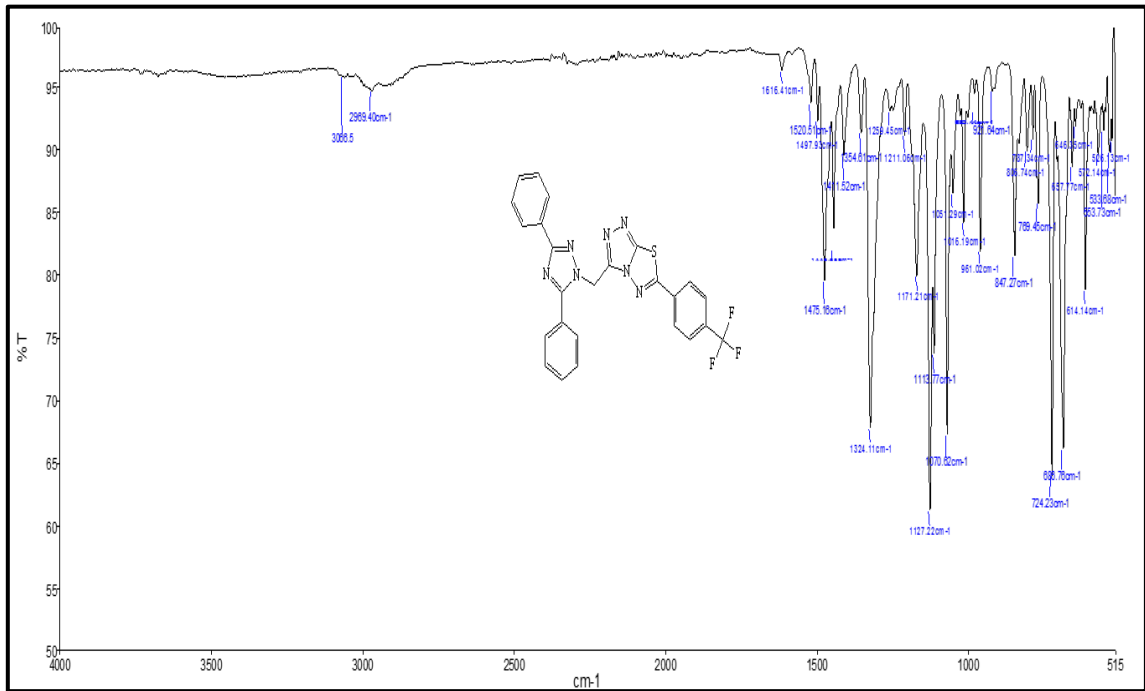
Ek Şekil 13. 99 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



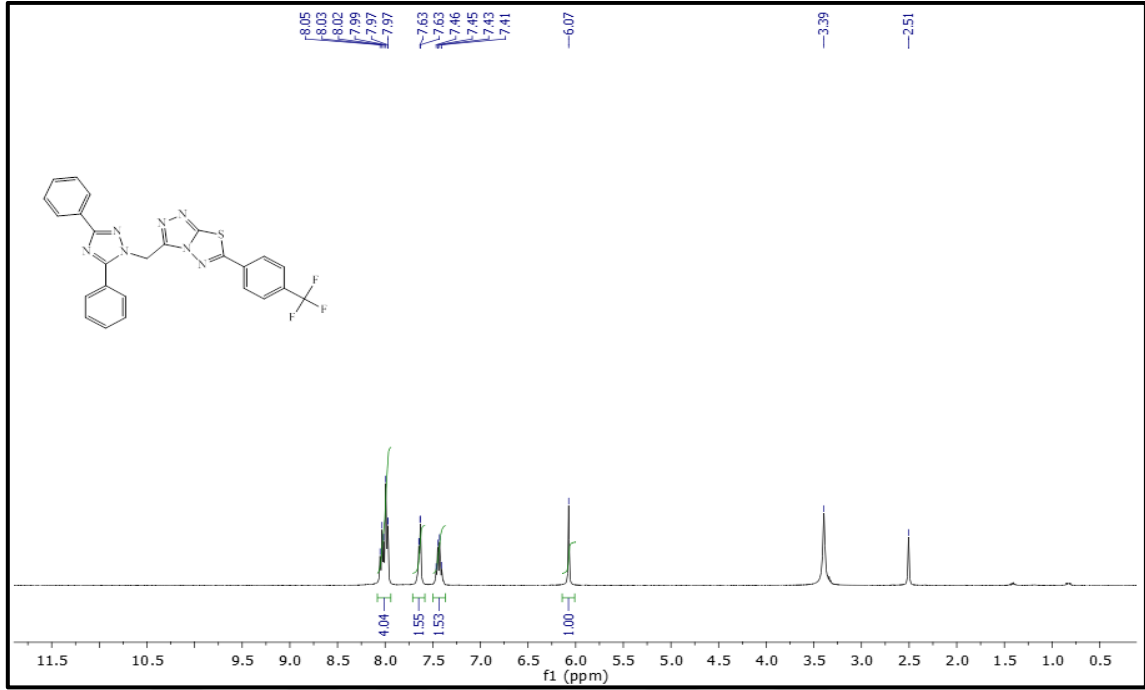
Ek Şekil 14. 99 No'lu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



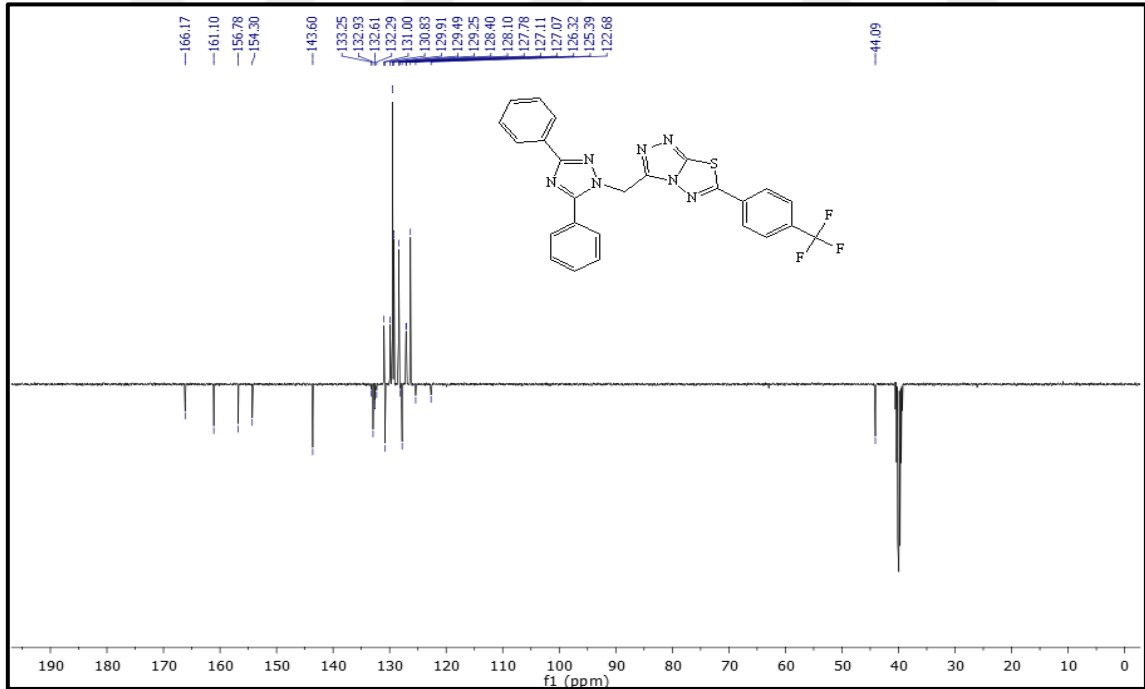
Ek Şekil 15. 99 No'lu bileşiğin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



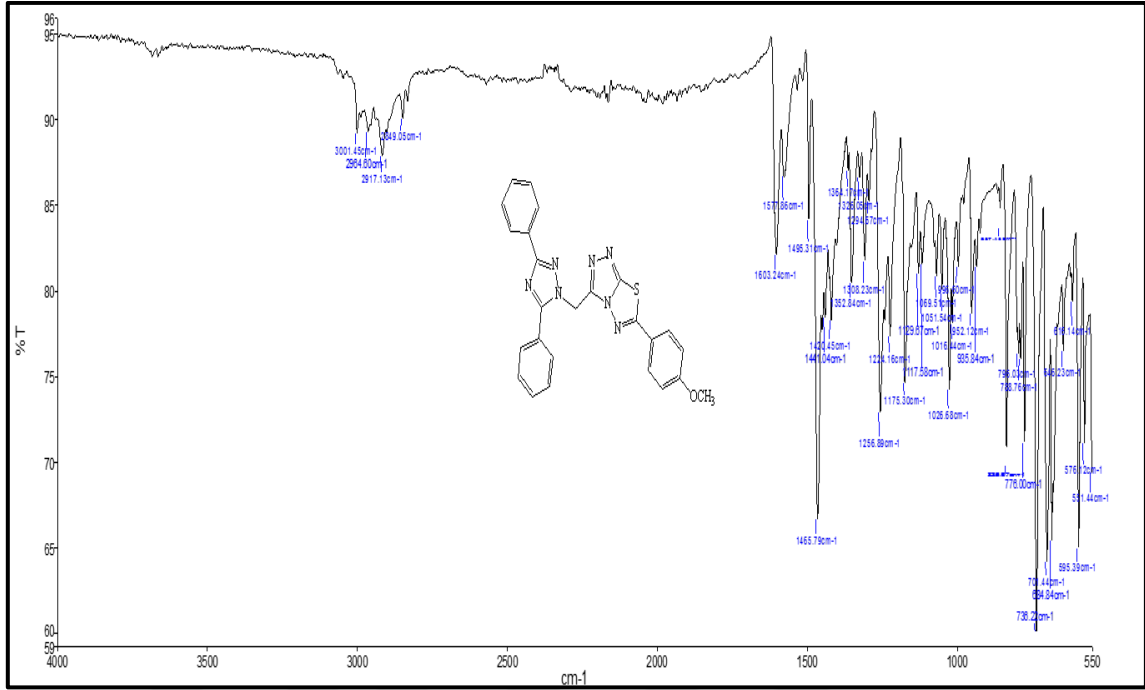
Ek Şekil 16. 100 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



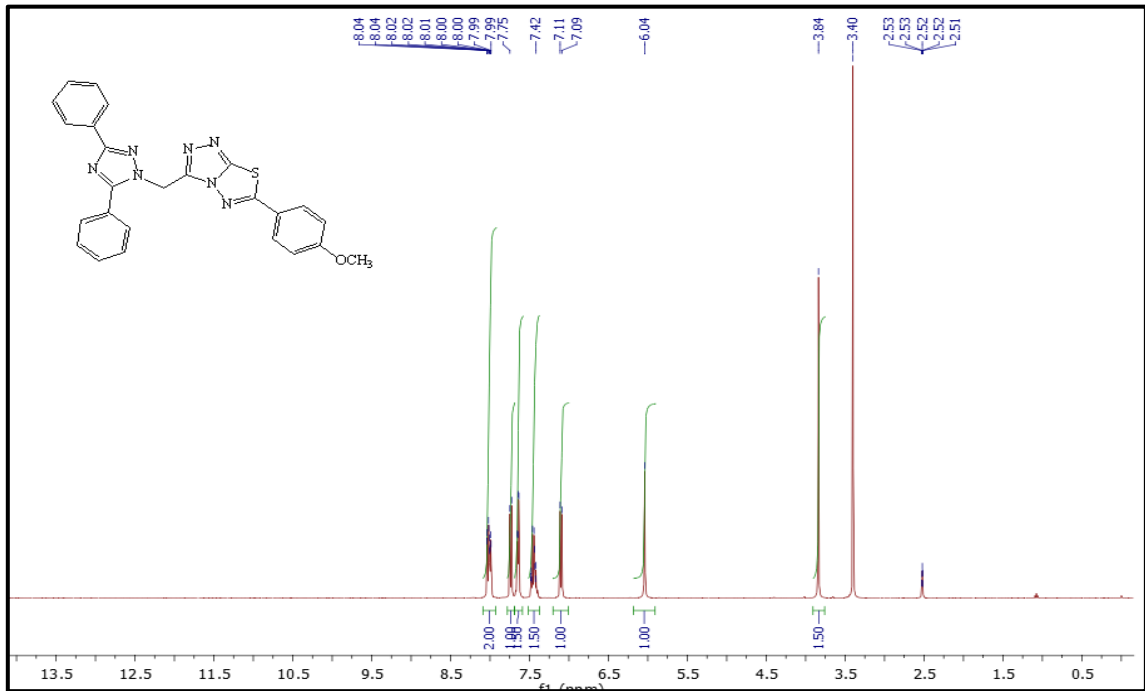
Ek Şekil 17.100 No'lu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



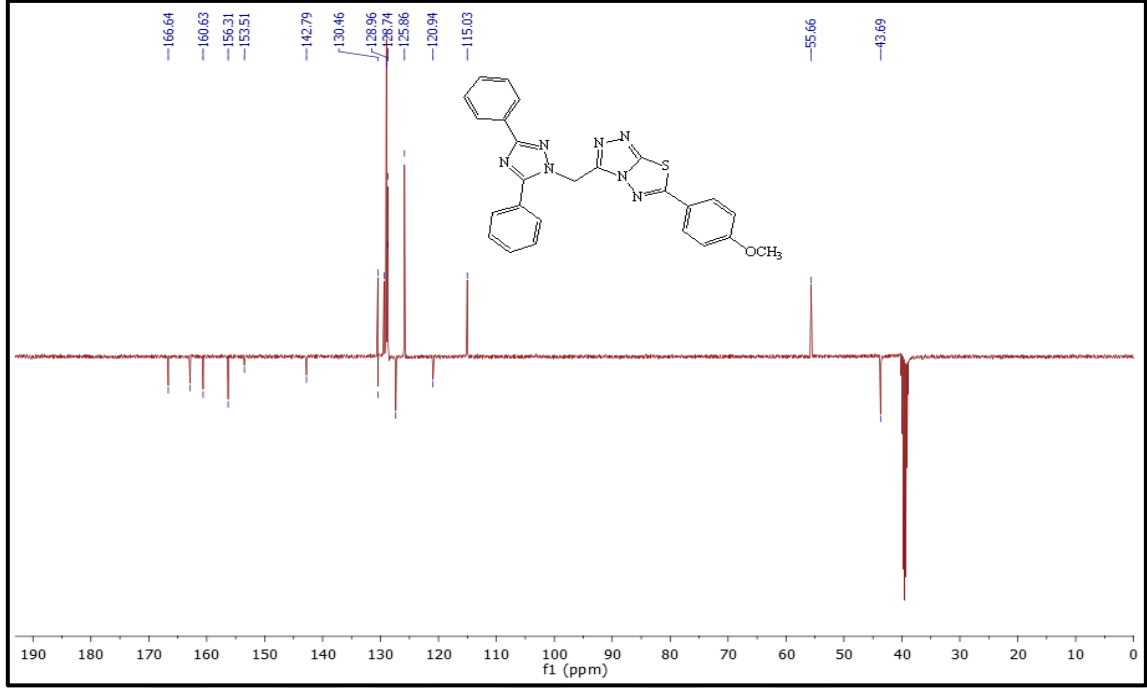
Ek Şekil 18. 100 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



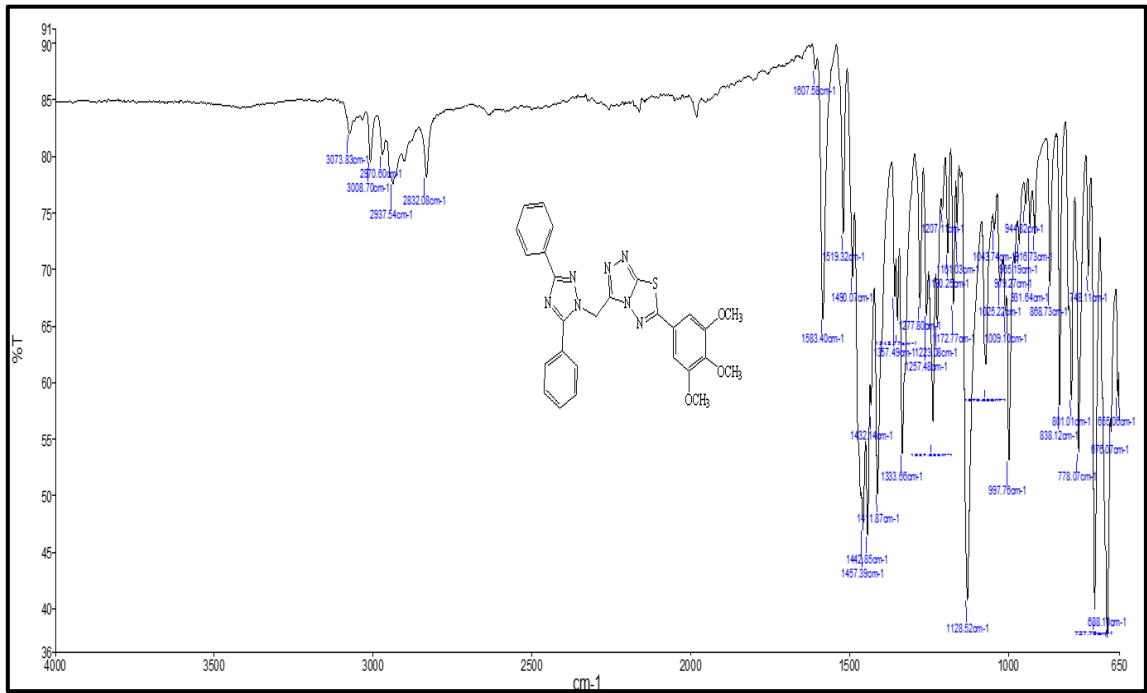
Ek Şekil 19. 101 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



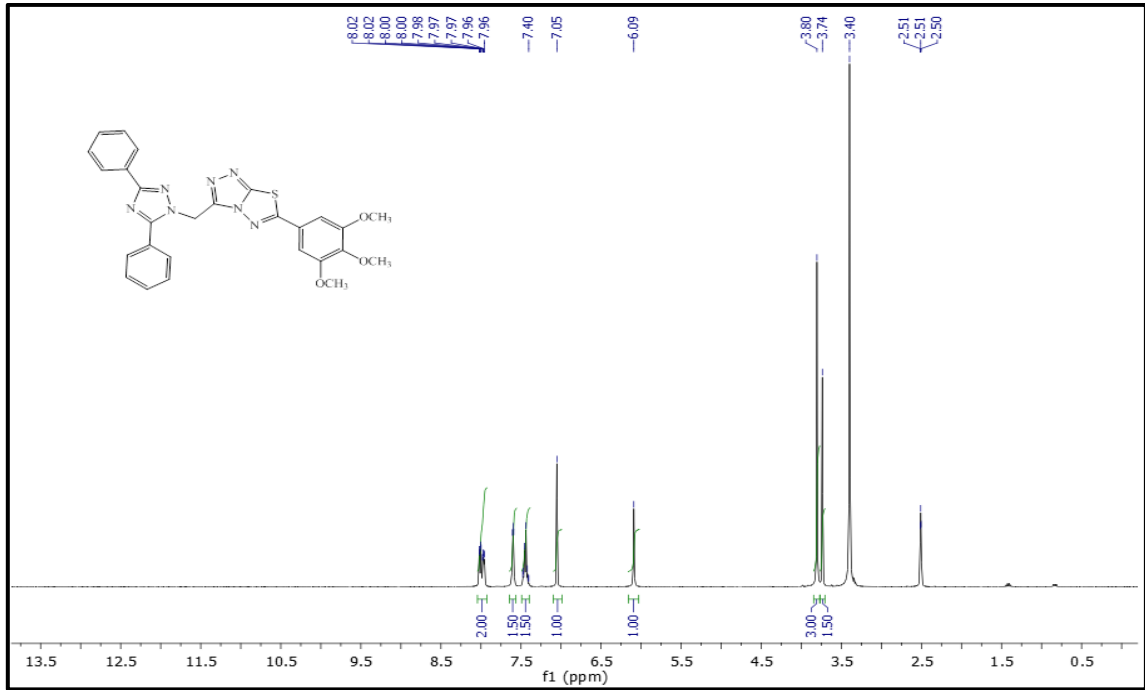
Ek Şekil 20. 101 No'lu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



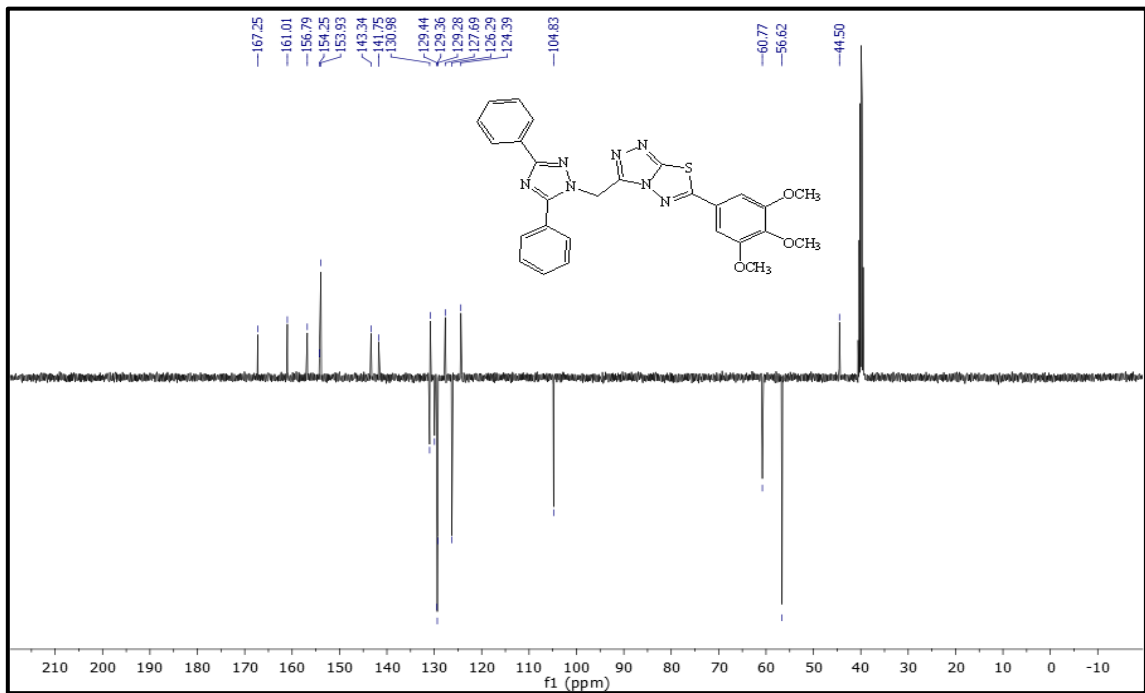
Ek Şekil 21. 101 No'lu bileşiğin ¹³C-NMR (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



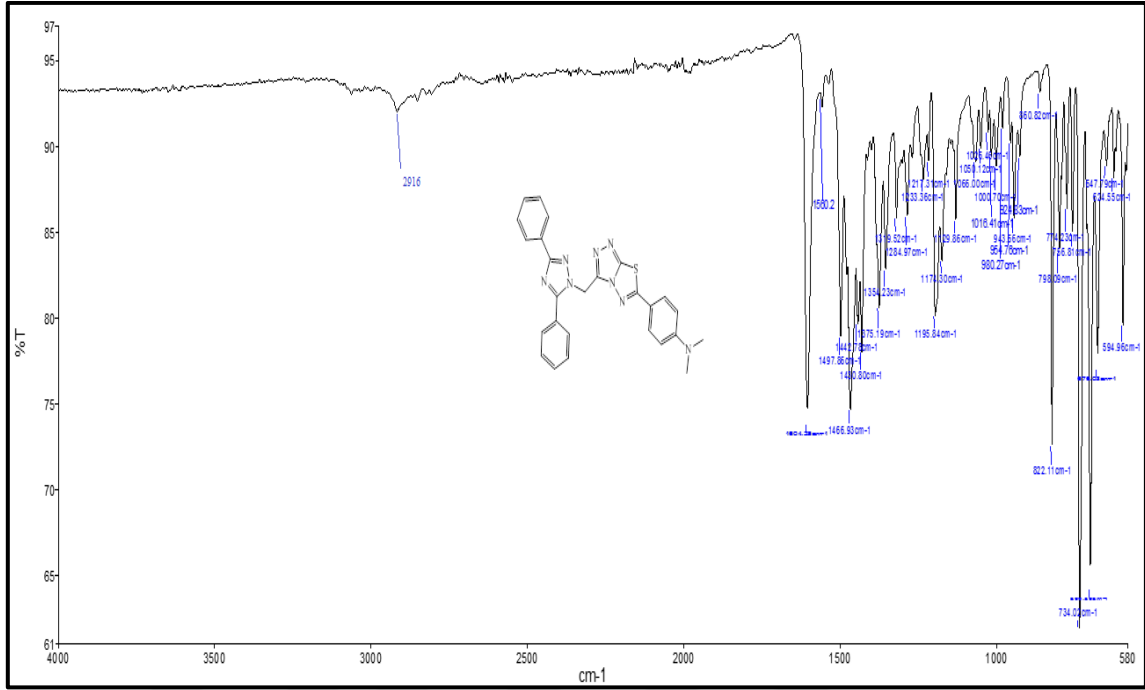
Ek Şekil 22. 102 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{max}, cm⁻¹)



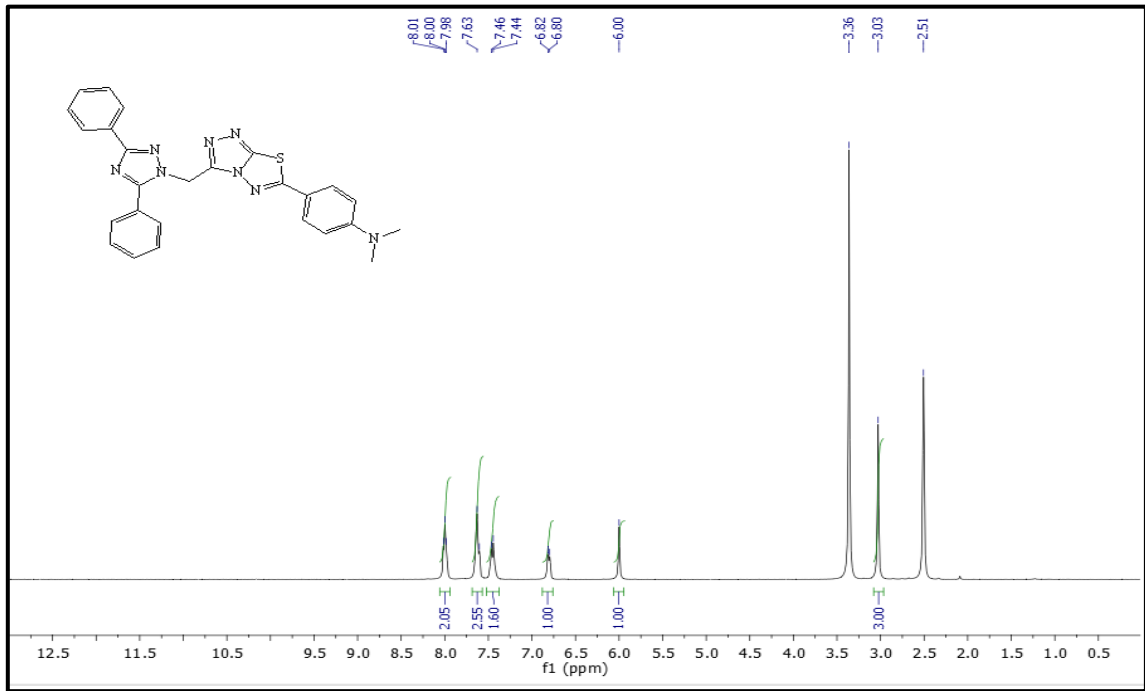
Ek Şekil 23. 102 No'lu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



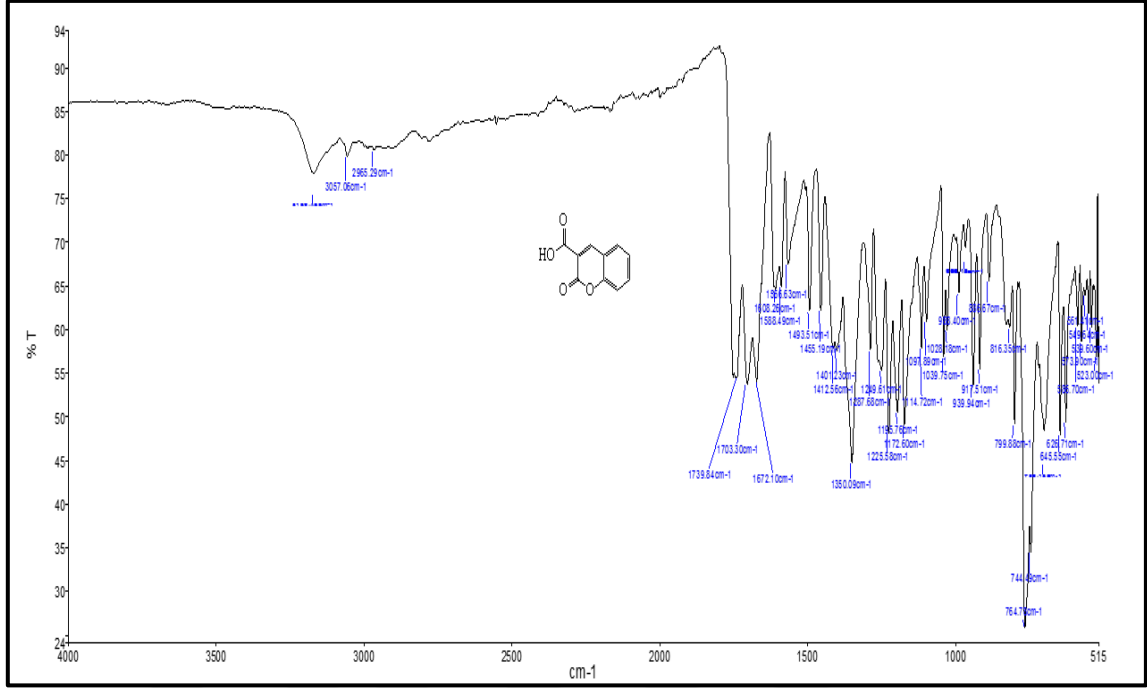
Ek Şekil 24. 102 No'lu bileşiğin ¹³C-NMR (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



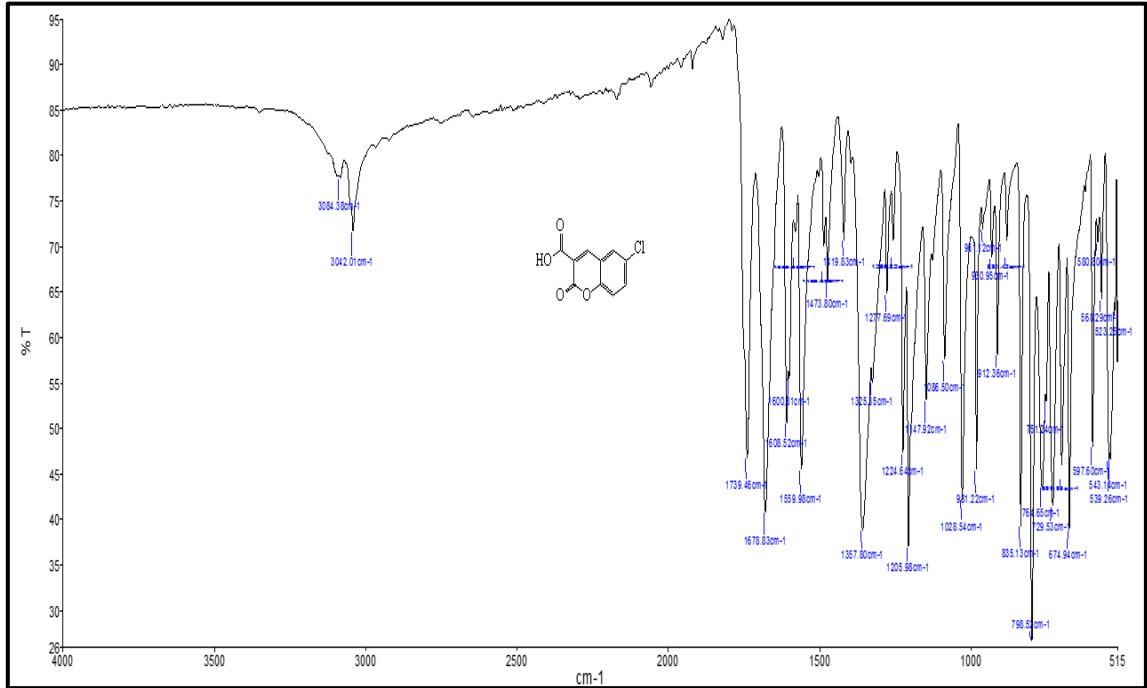
Ek Şekil 25. 103 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



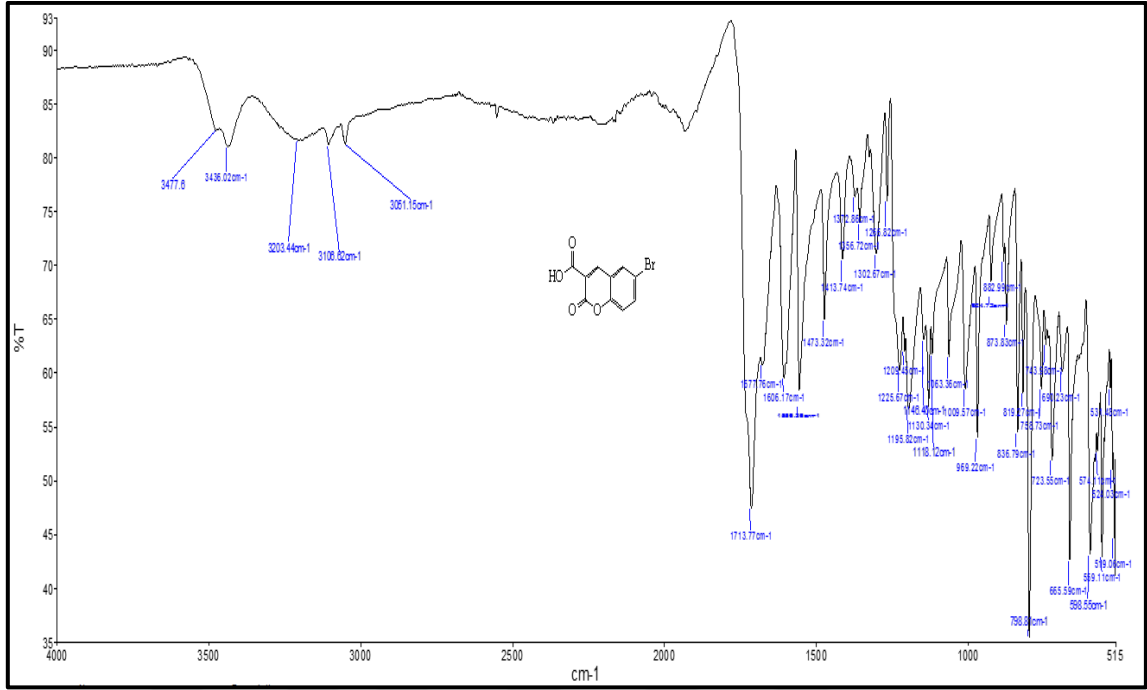
Ek Şekil 26. 103 No'lu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



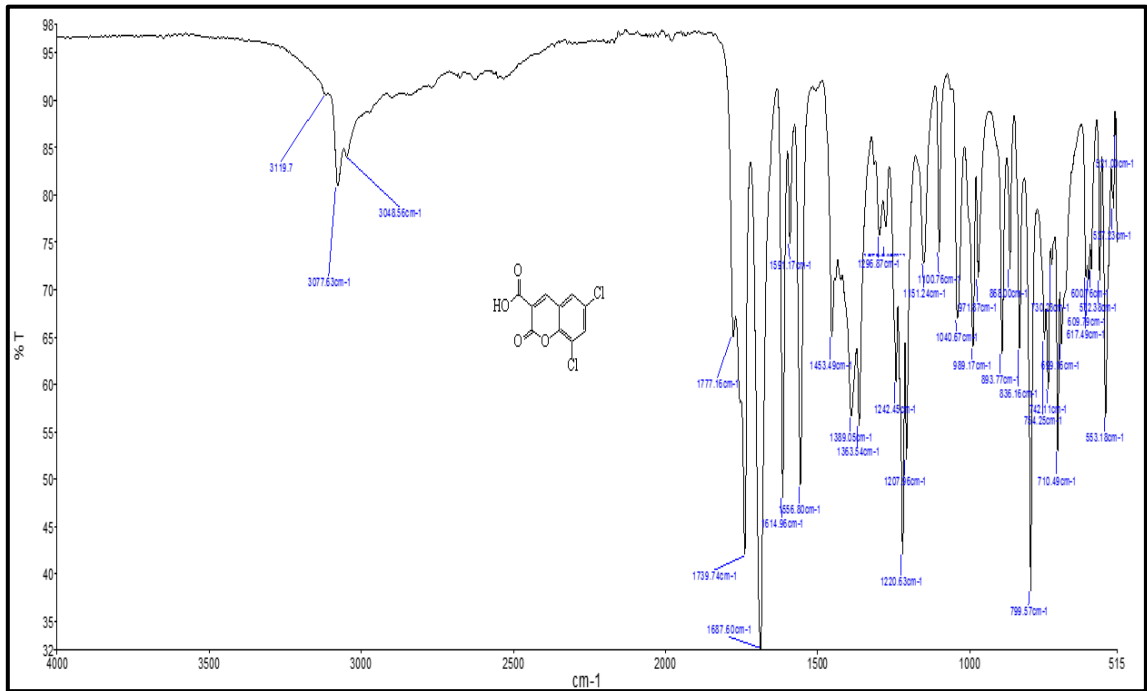
Ek Şekil 27. 104 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



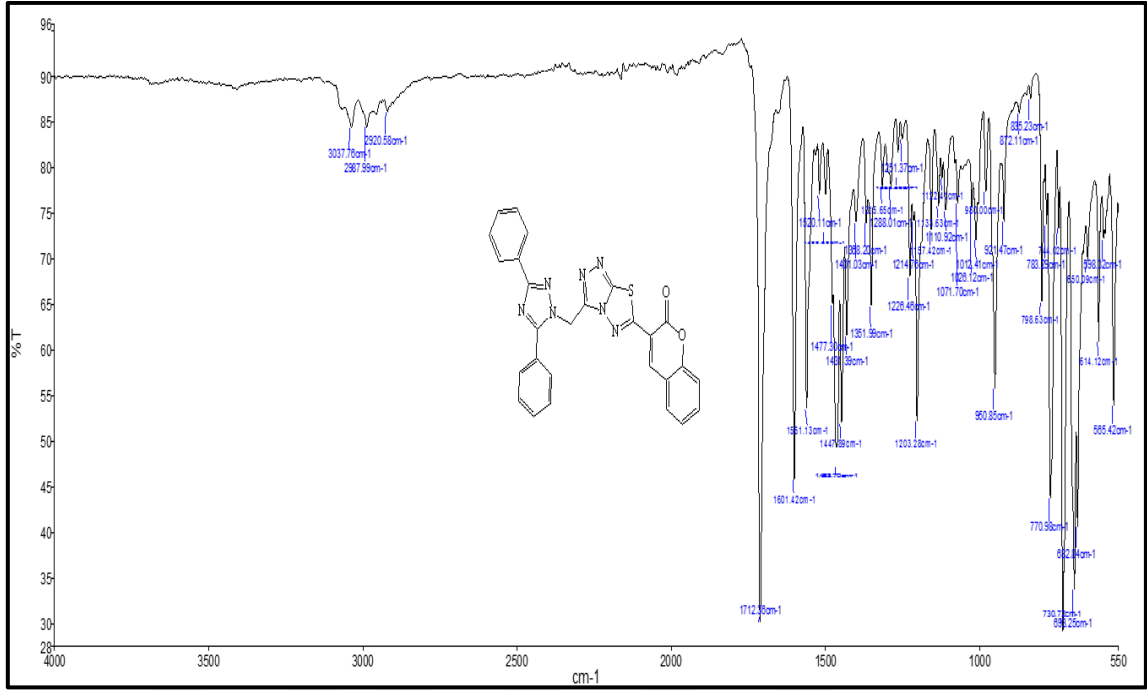
Ek Şekil 28. 105 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



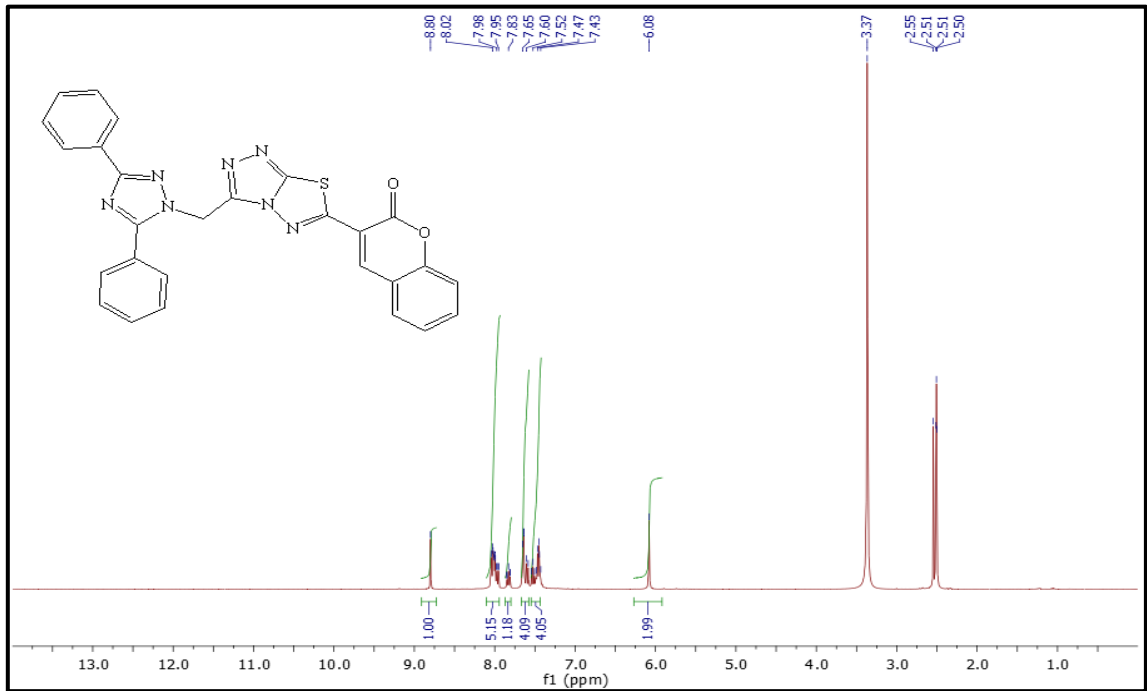
Ek Şekil 29. 106 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



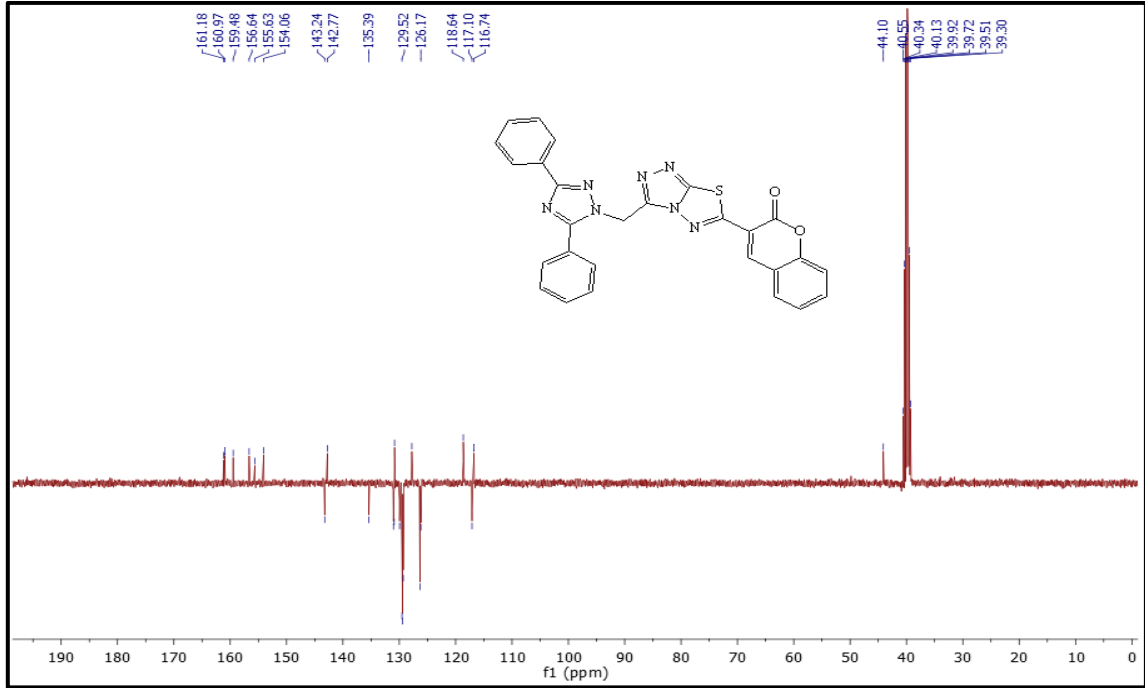
Ek Şekil 30. 107 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



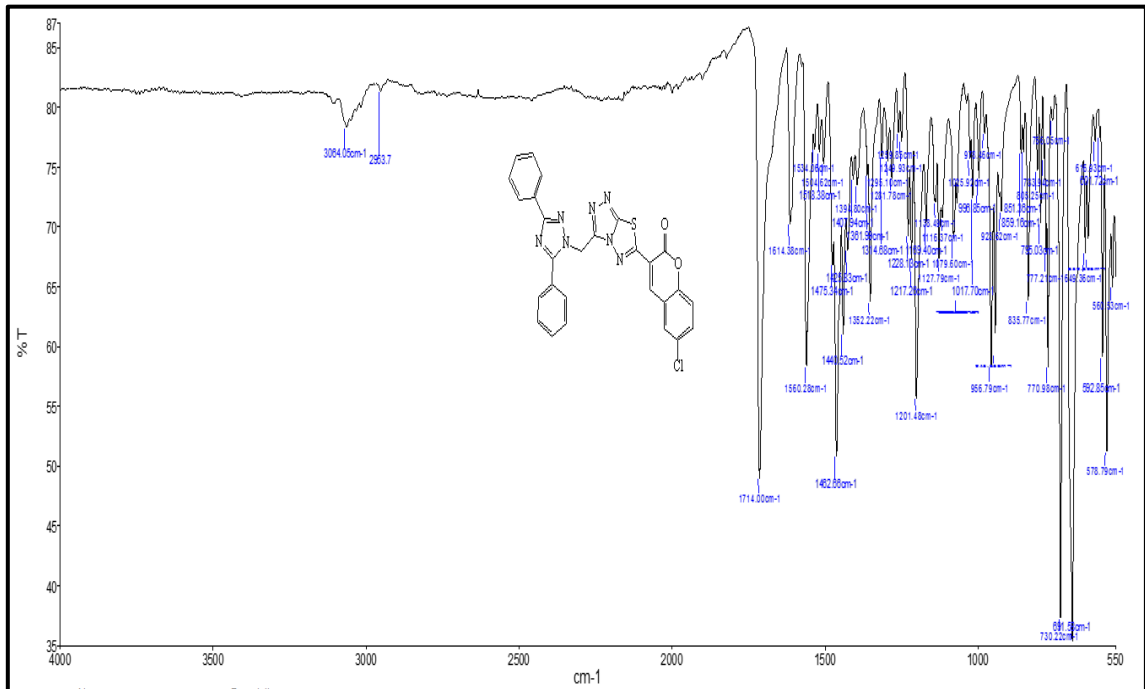
Ek Şekil 31. 108 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



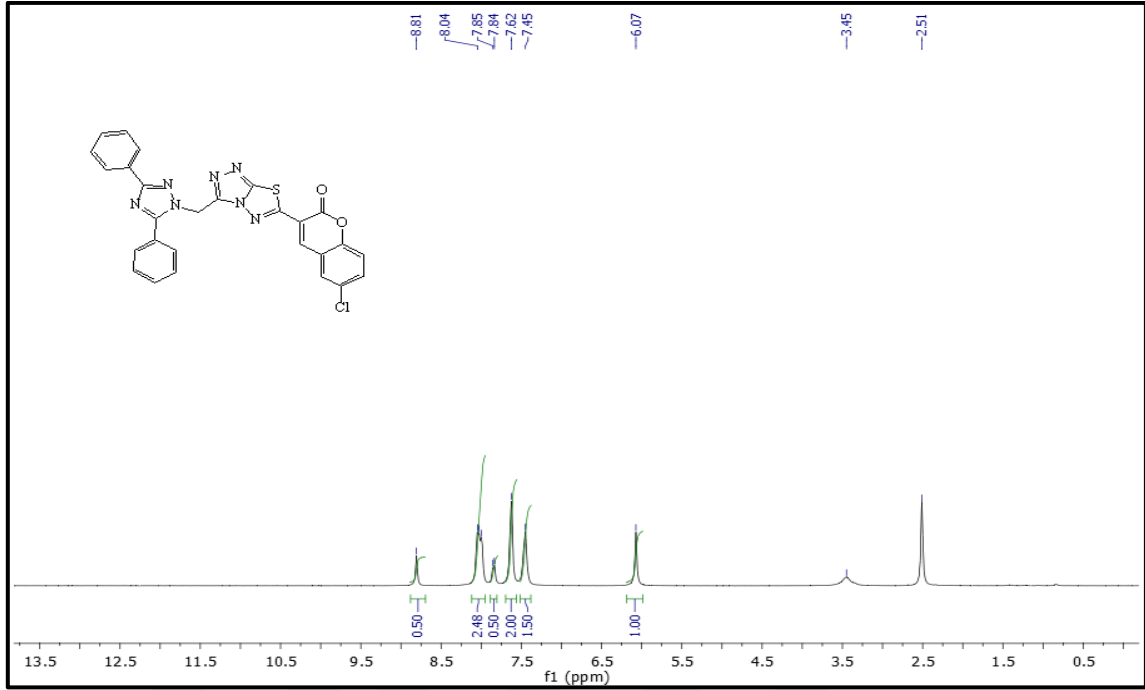
Ek Şekil 32. 108 No'lu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



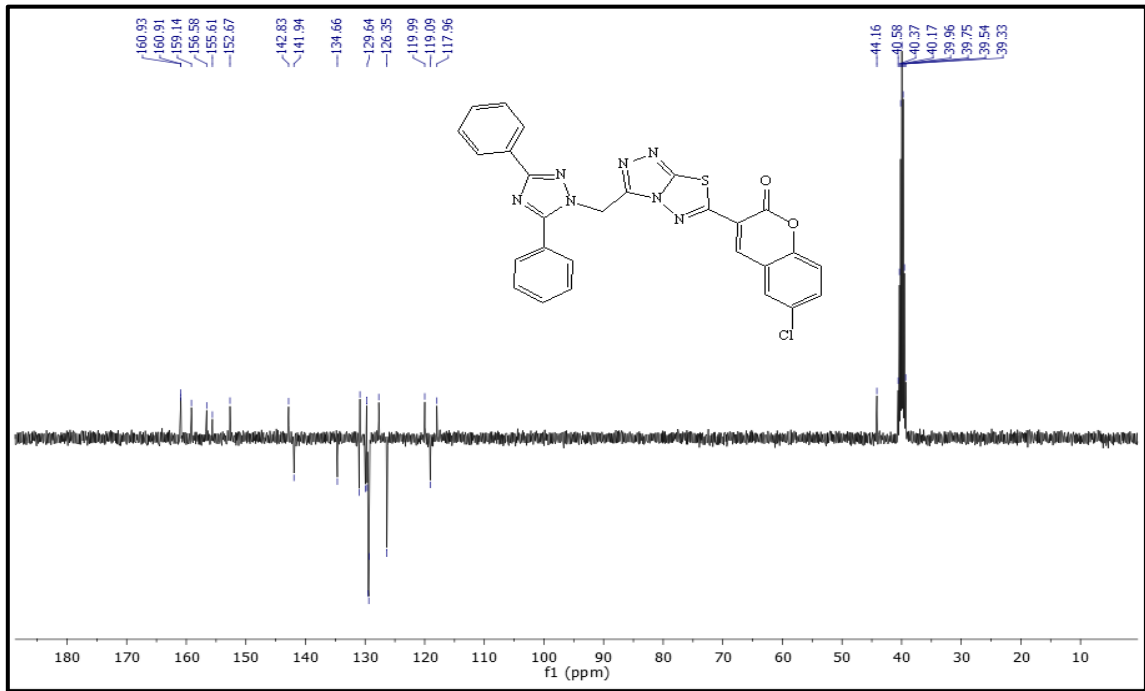
Ek Şekil 33. 108 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



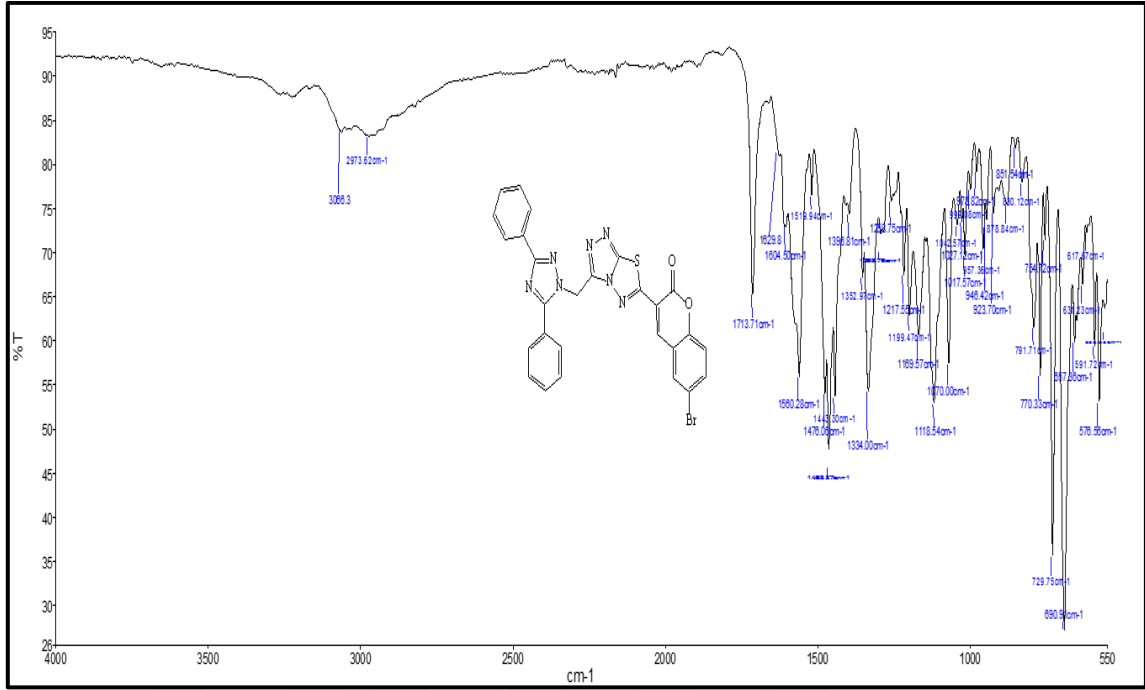
Ek Şekil 34. 109 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



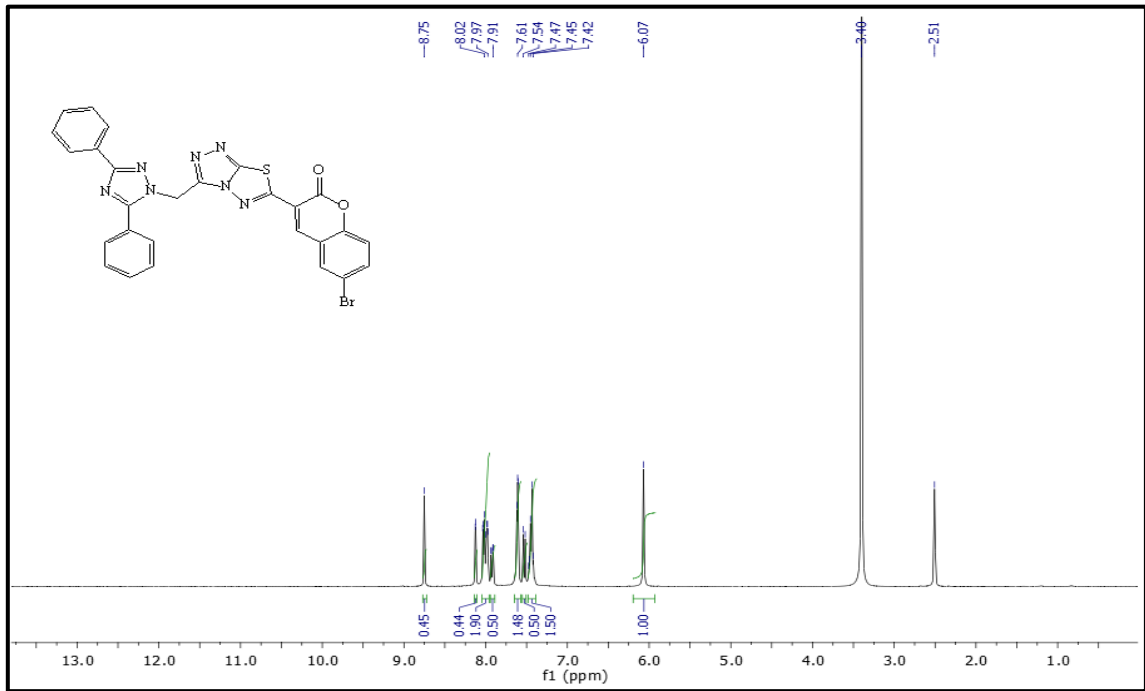
Ek Şekil 35. 109 No'lu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



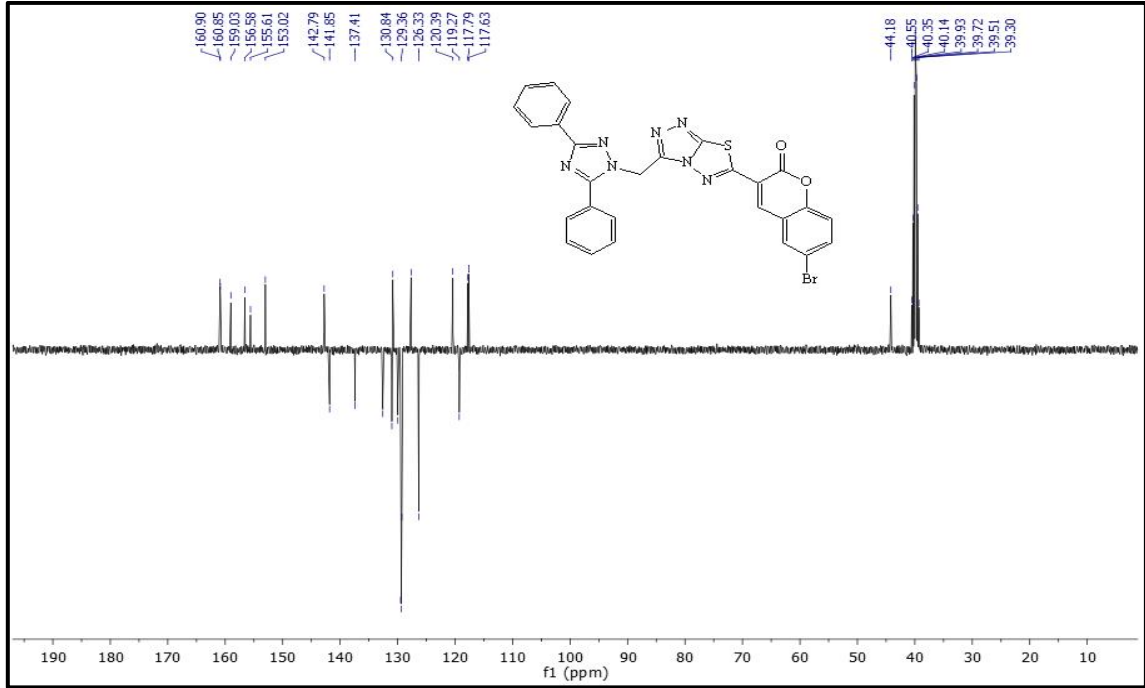
Ek Şekil 36. 109 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



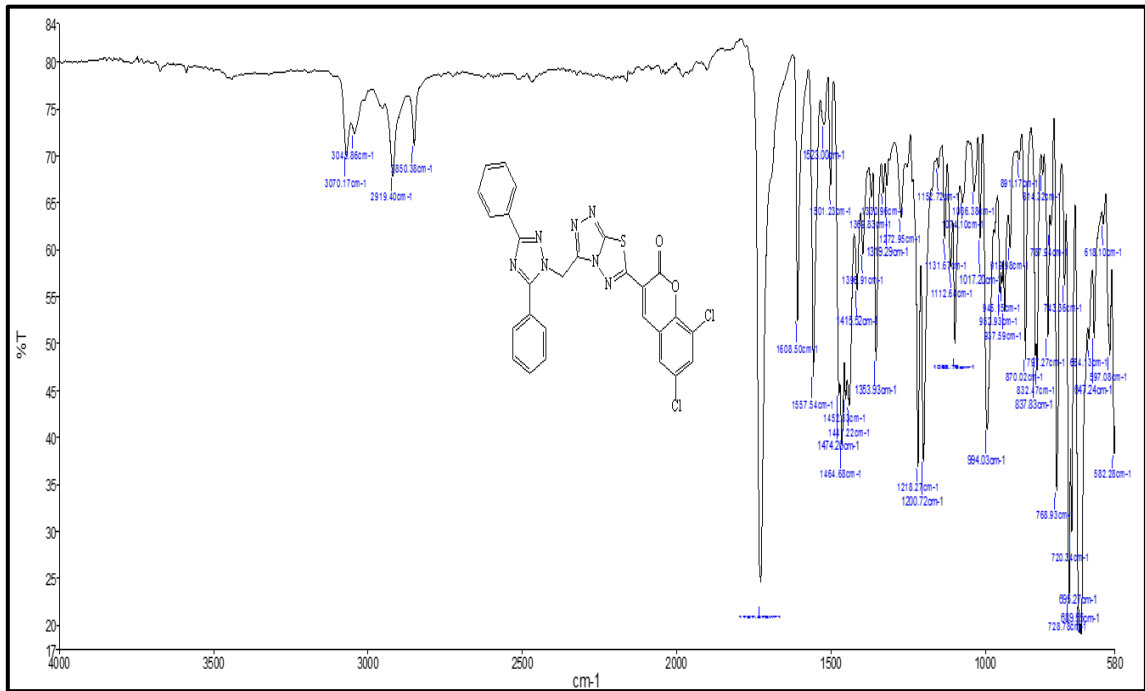
Ek Şekil 37. 110 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



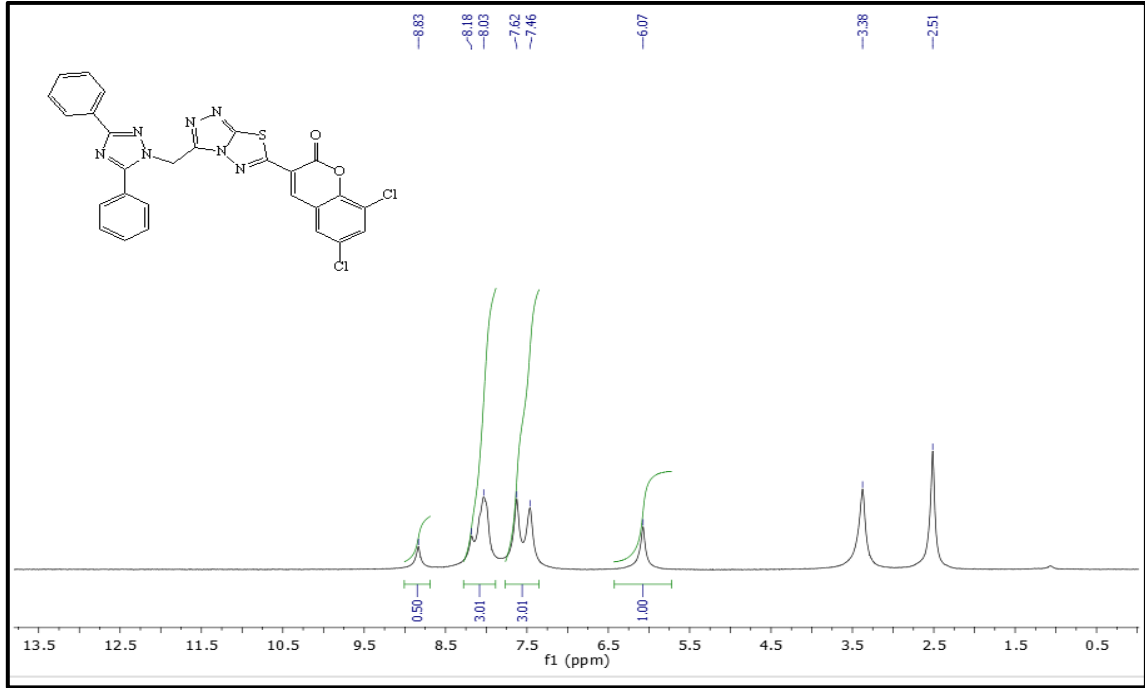
Ek Şekil 38. 110 No'lu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



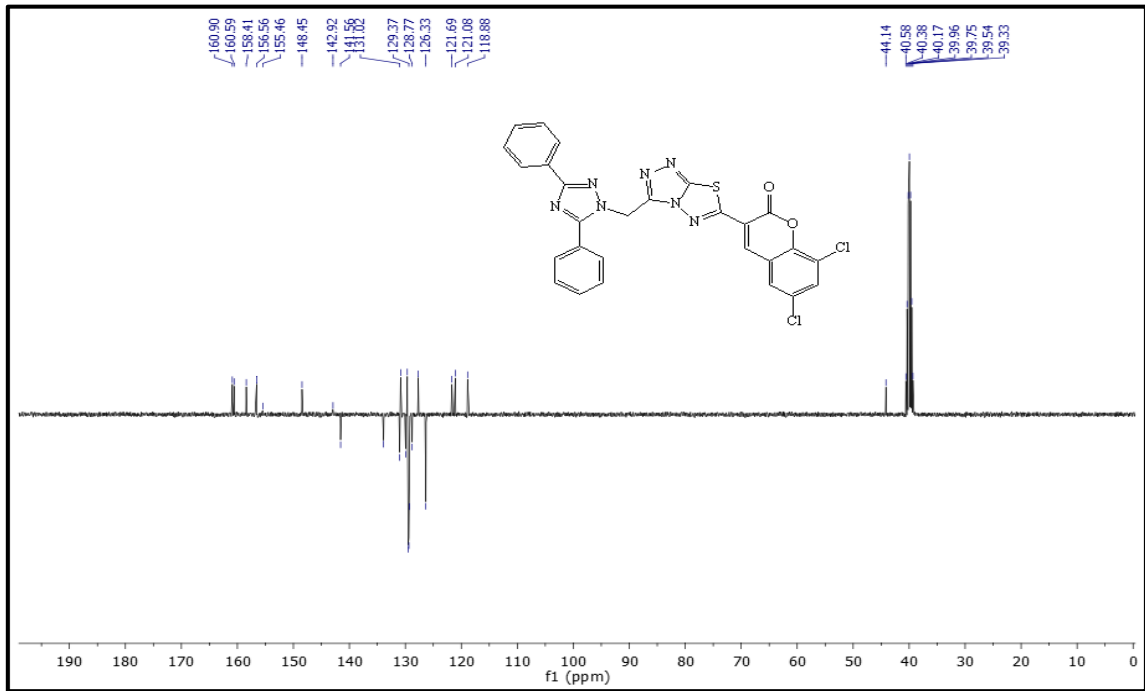
Ek Şekil 39. 110 No'lu bileşiğin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



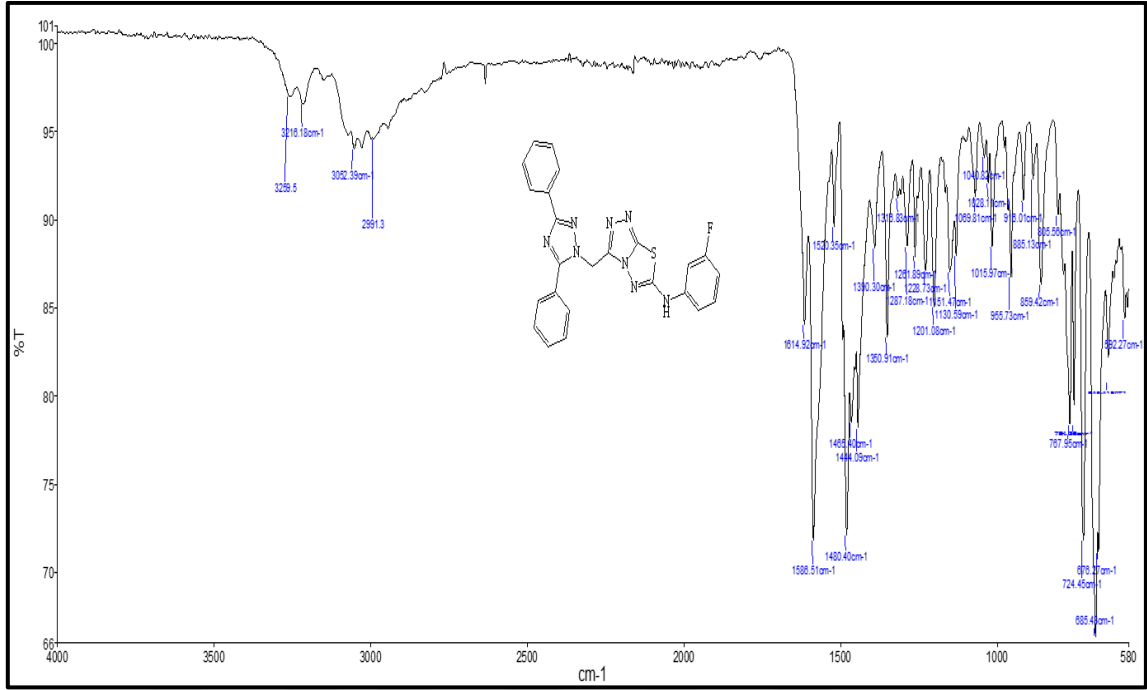
Ek Şekil 40. 111 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



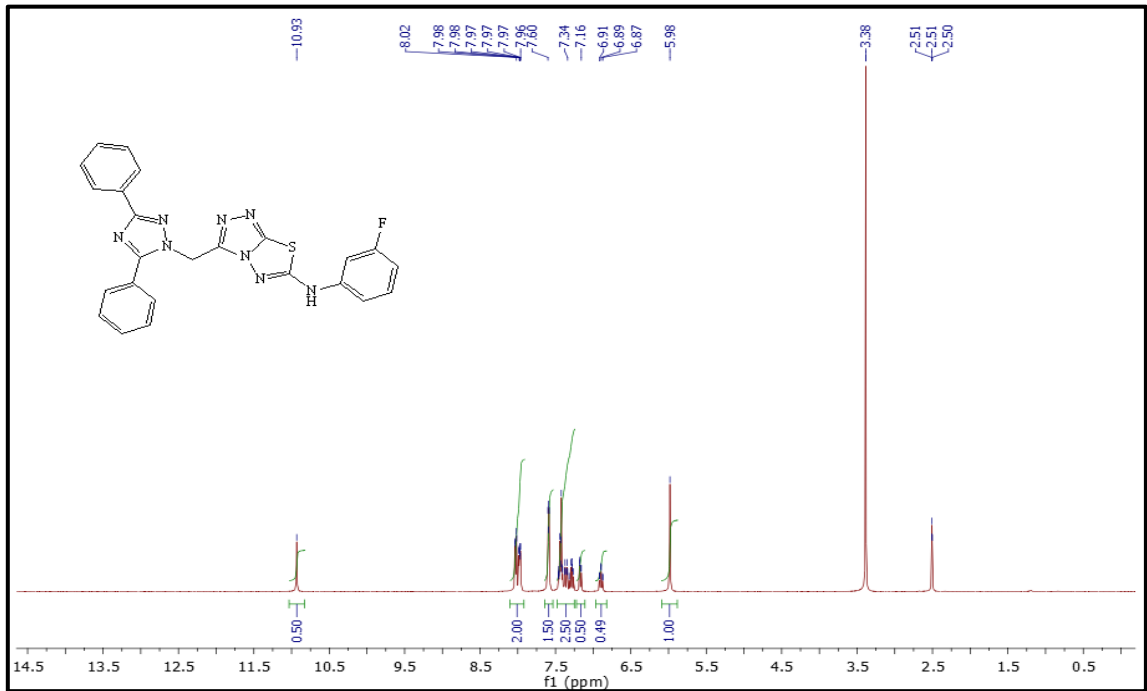
Ek Şekil 41. 111 No'lu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



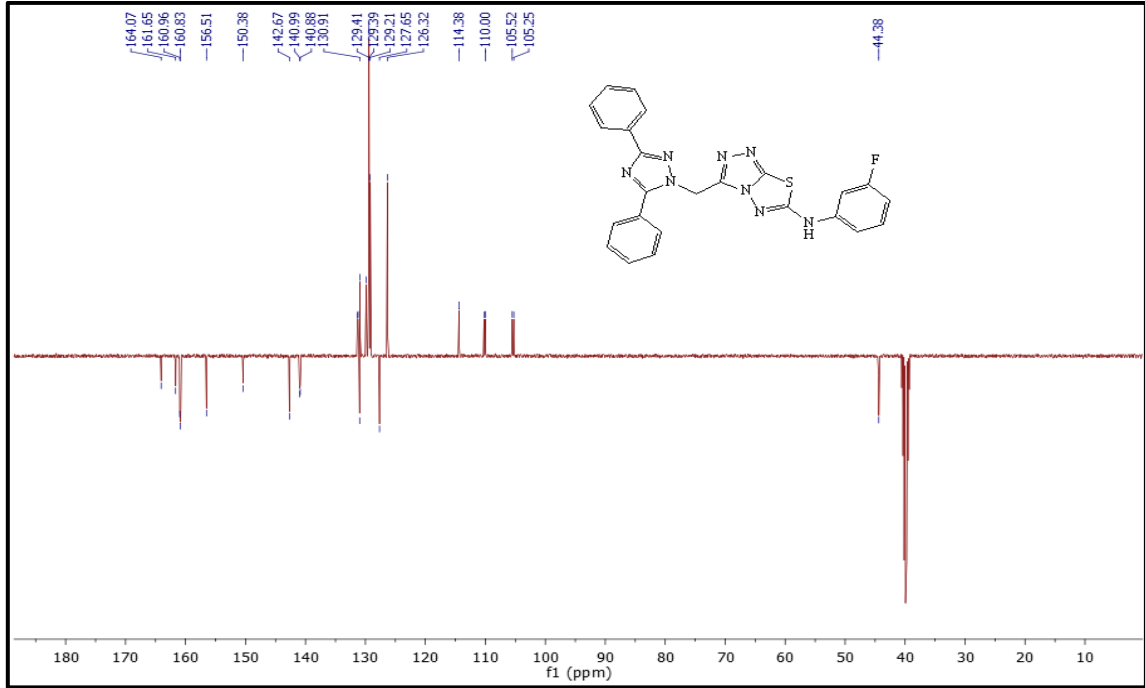
Ek Şekil 42. 111 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



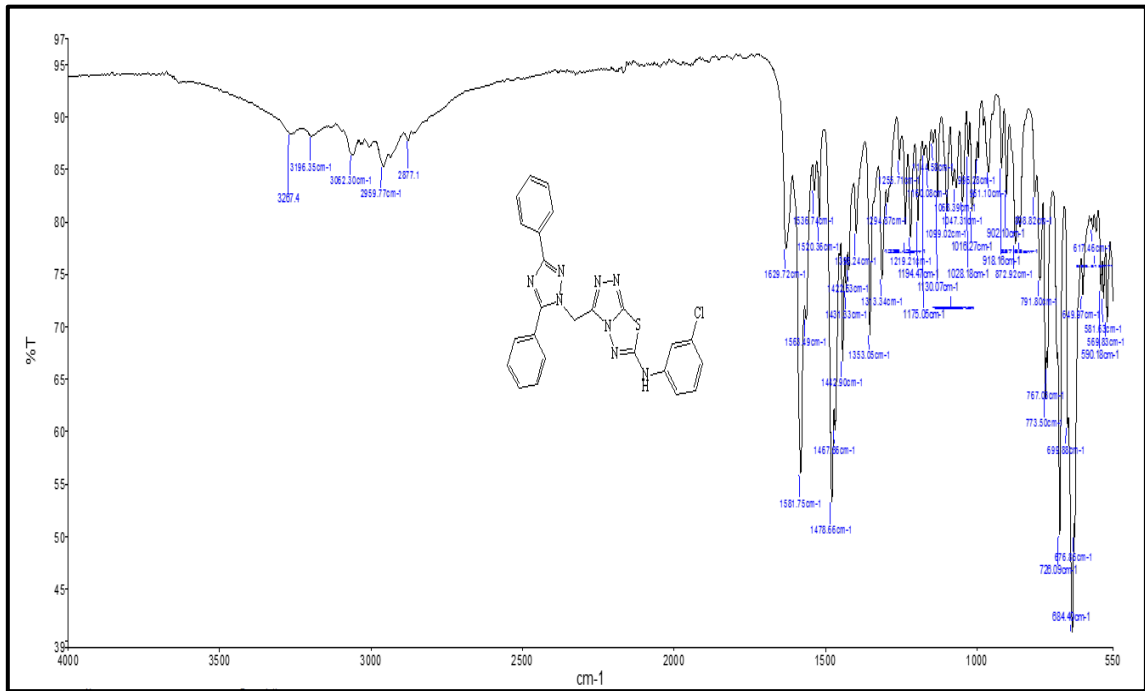
Ek Şekil 43. 112 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



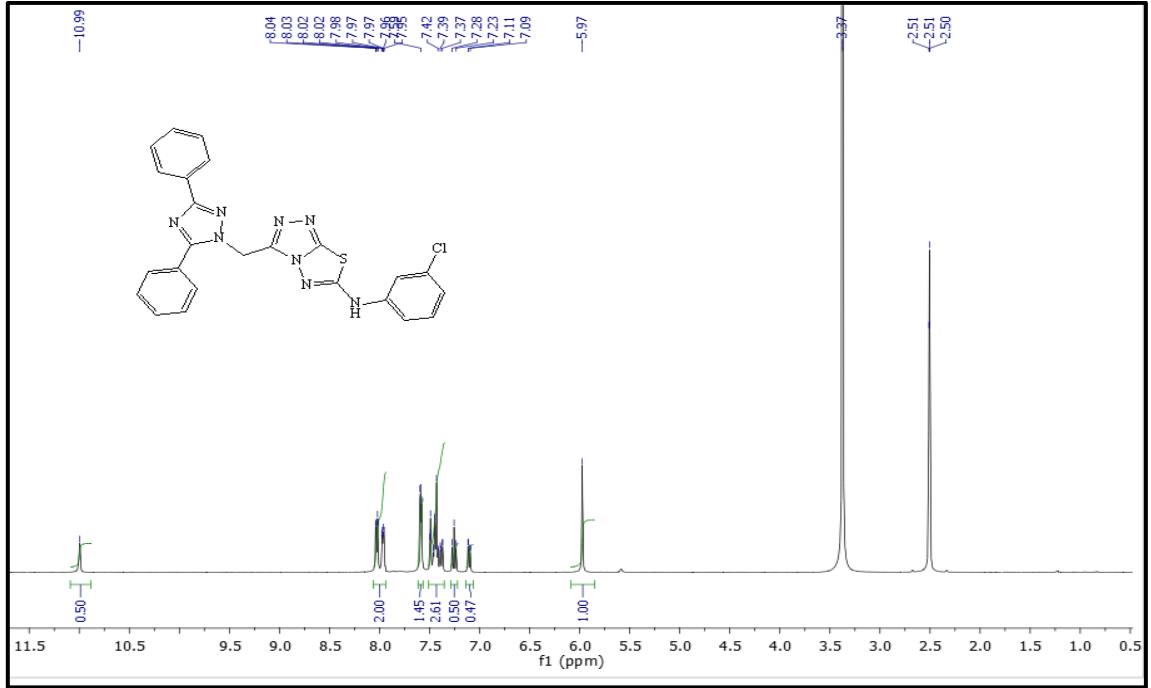
Ek Şekil 44. 112 No'lu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



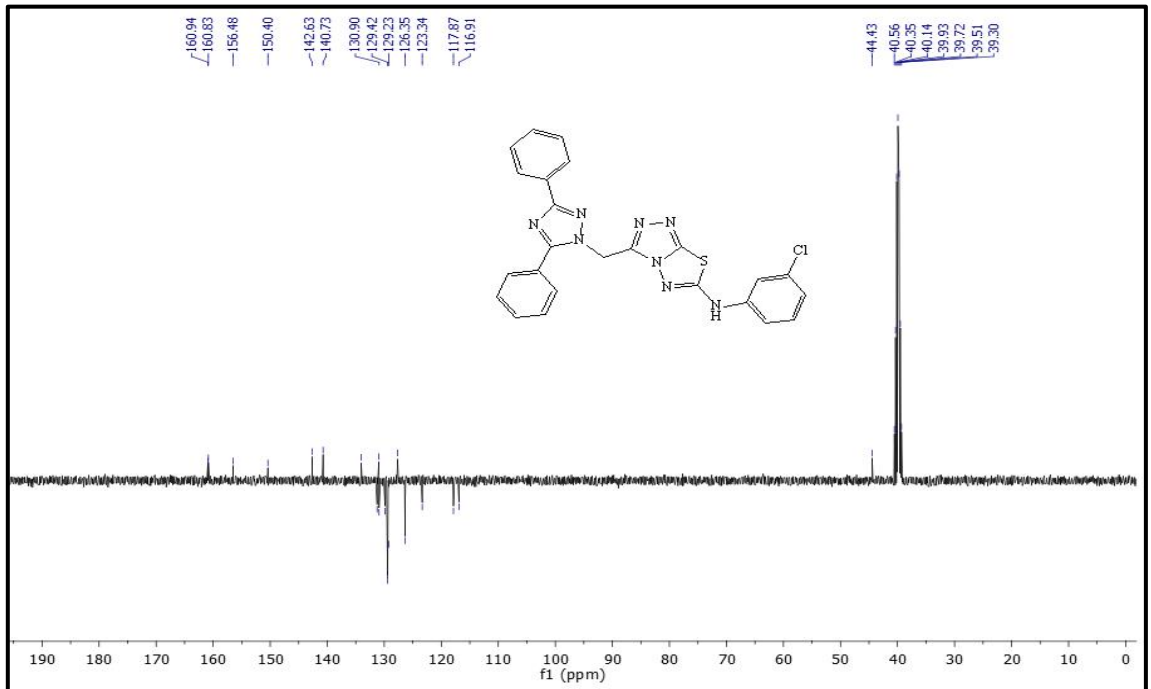
Ek Şekil 45. 112 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



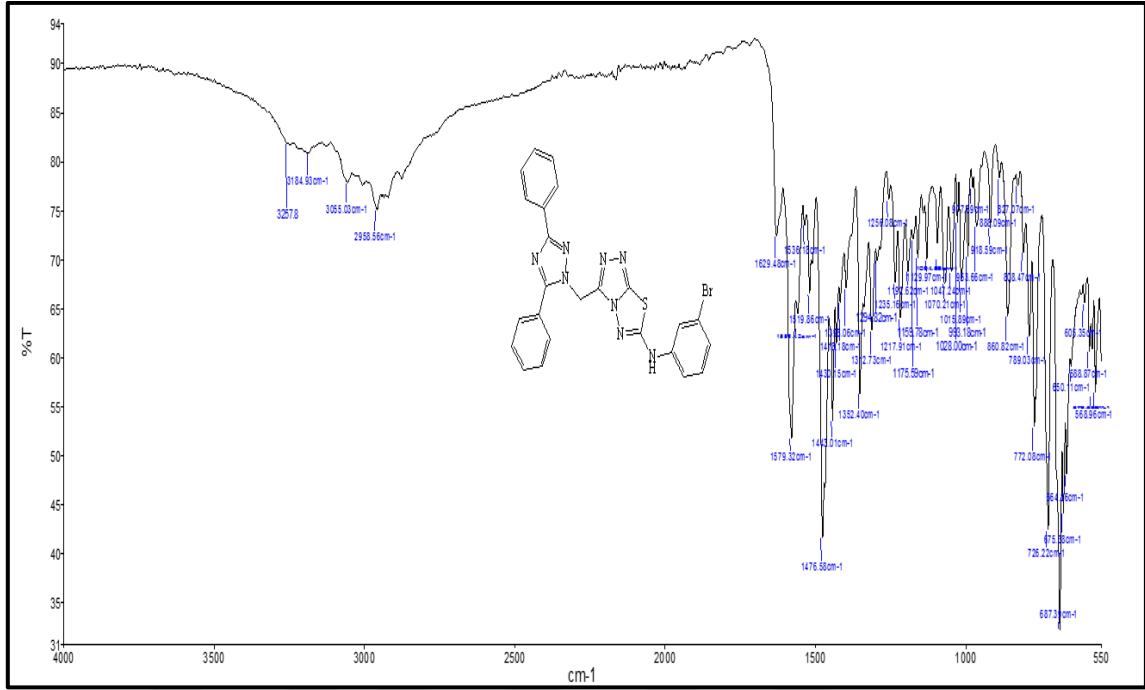
Ek Şekil 46. 113 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



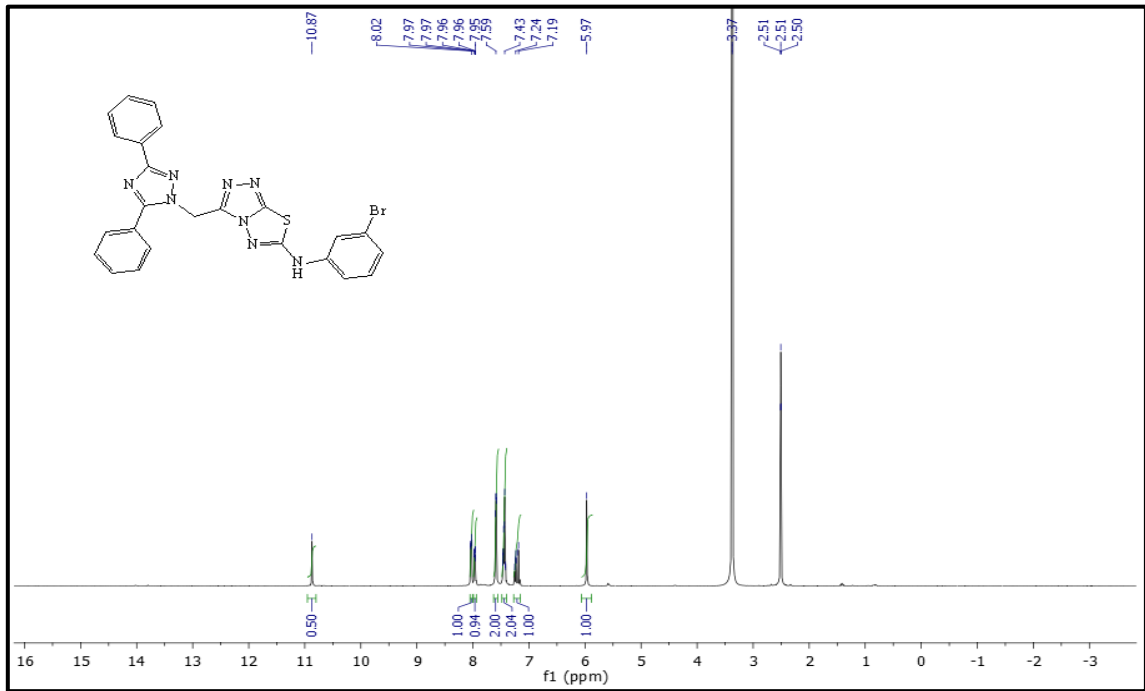
Ek Şekil 47. 113 No'lu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



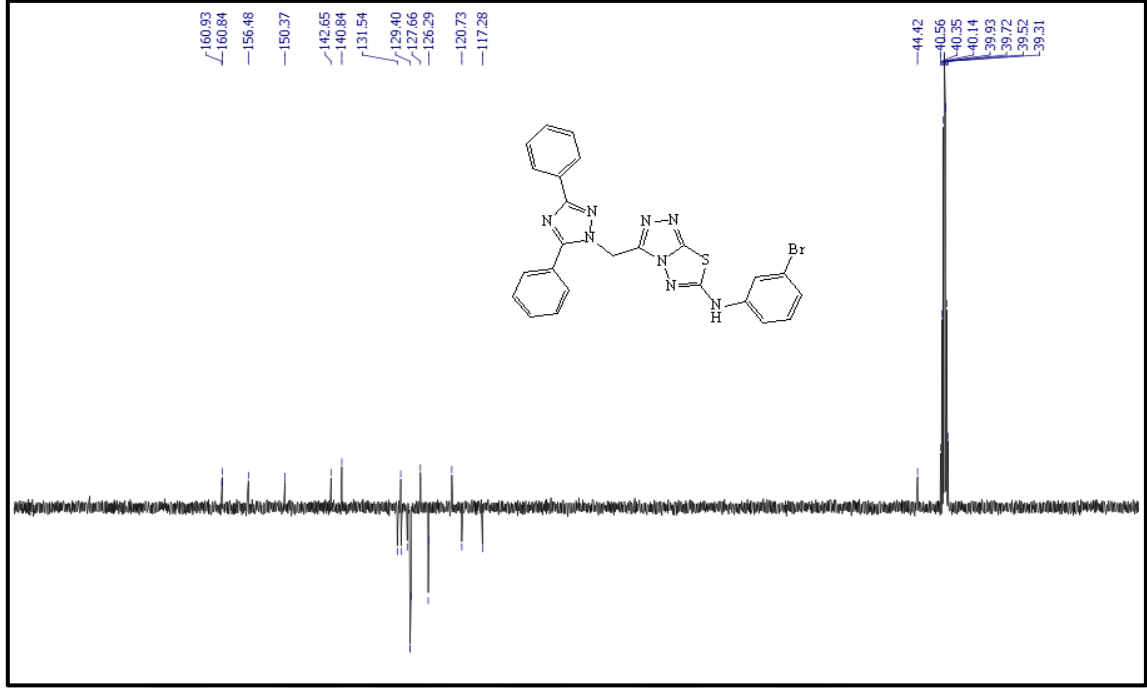
Ek Şekil 48. 113 No'lu bileşiğin ¹³C-NMR (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



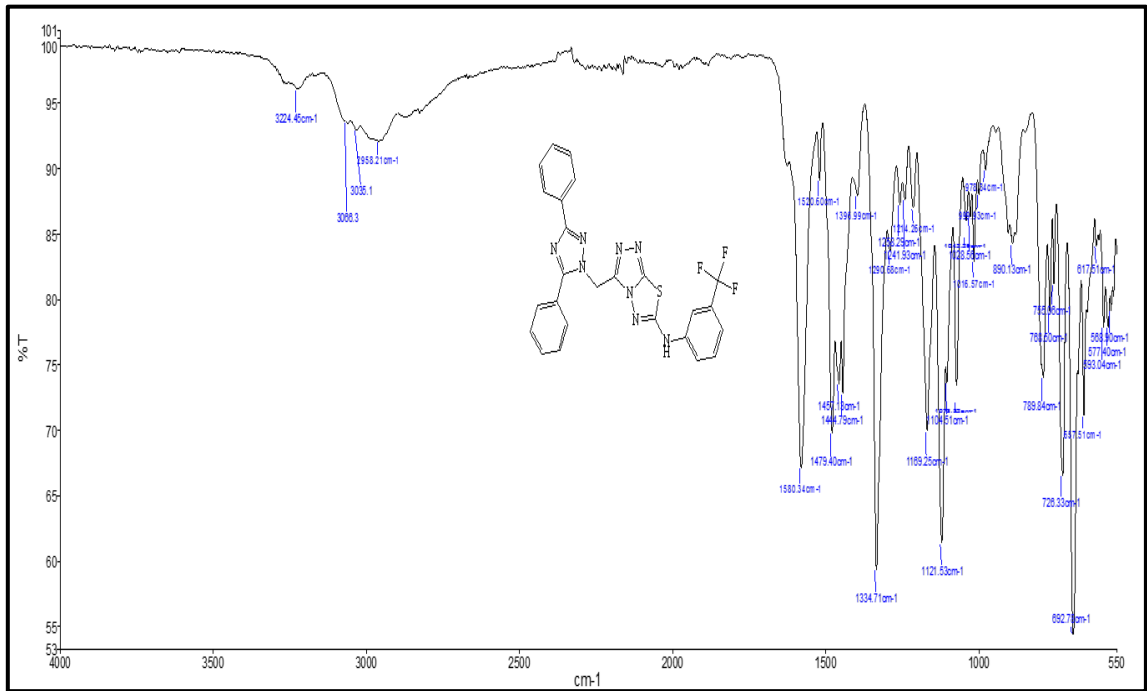
Ek Şekil 49. 114 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



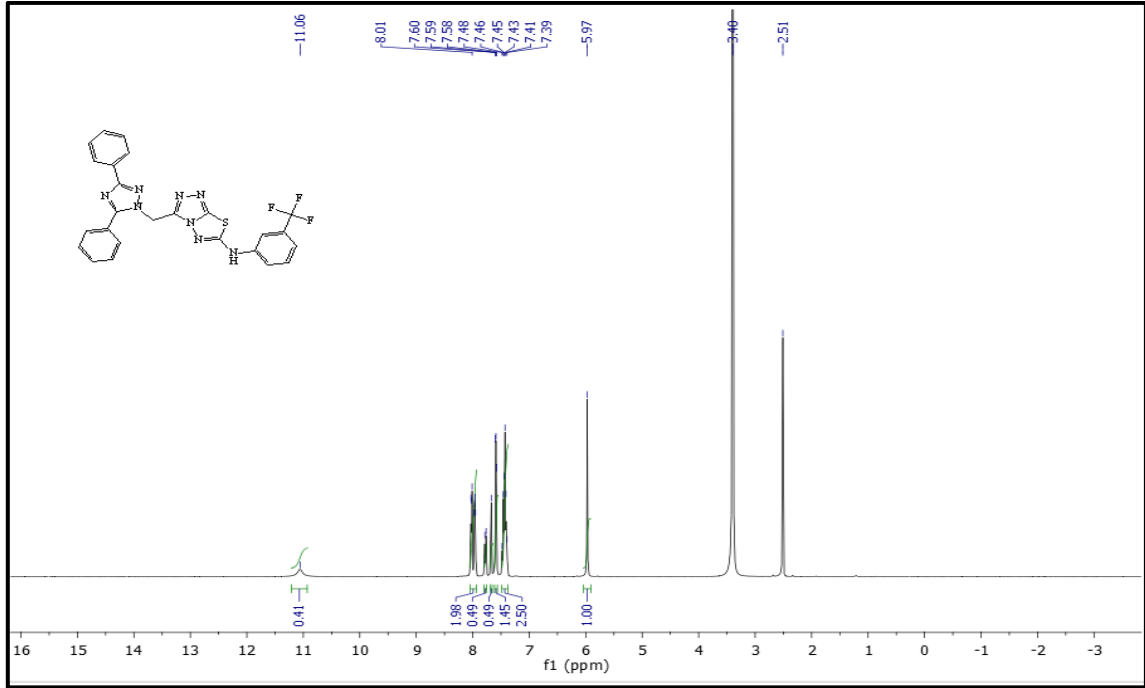
Ek Şekil 50. 114 No'lu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



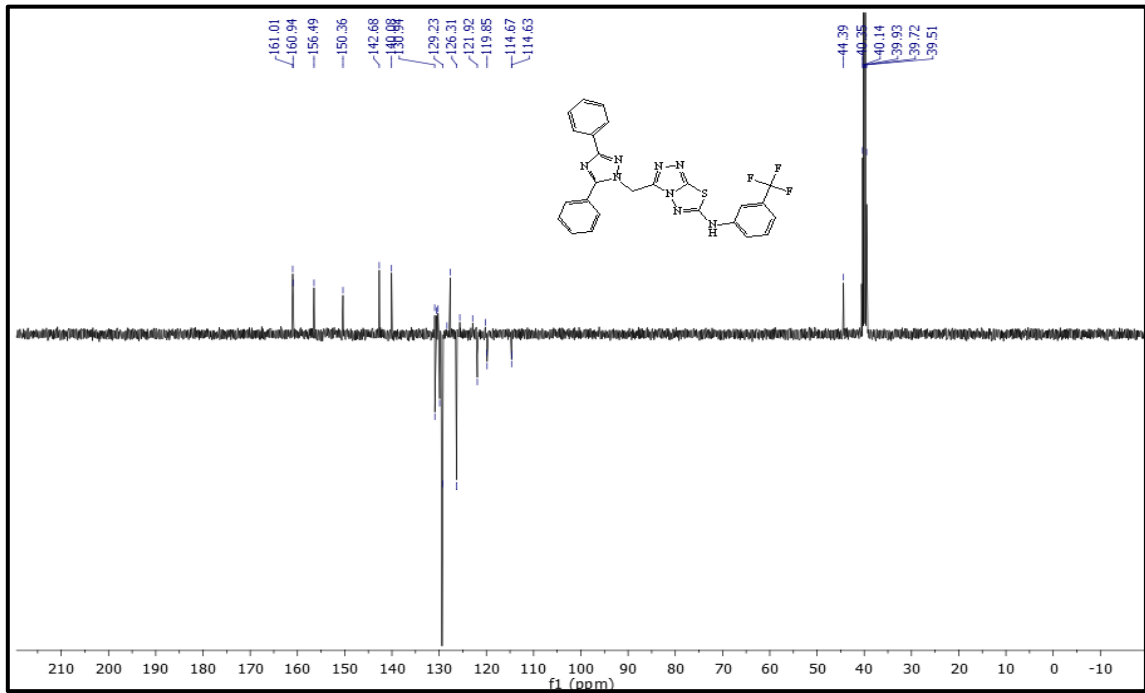
Ek Şekil 51. 114 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



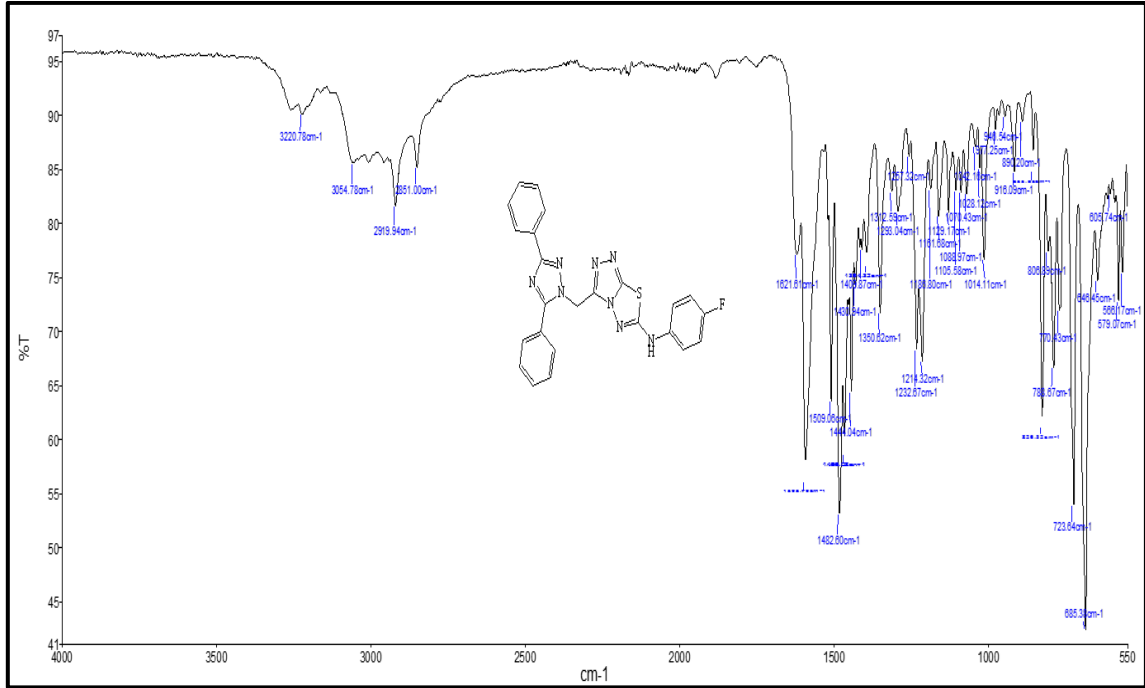
Ek Şekil 52. 115 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



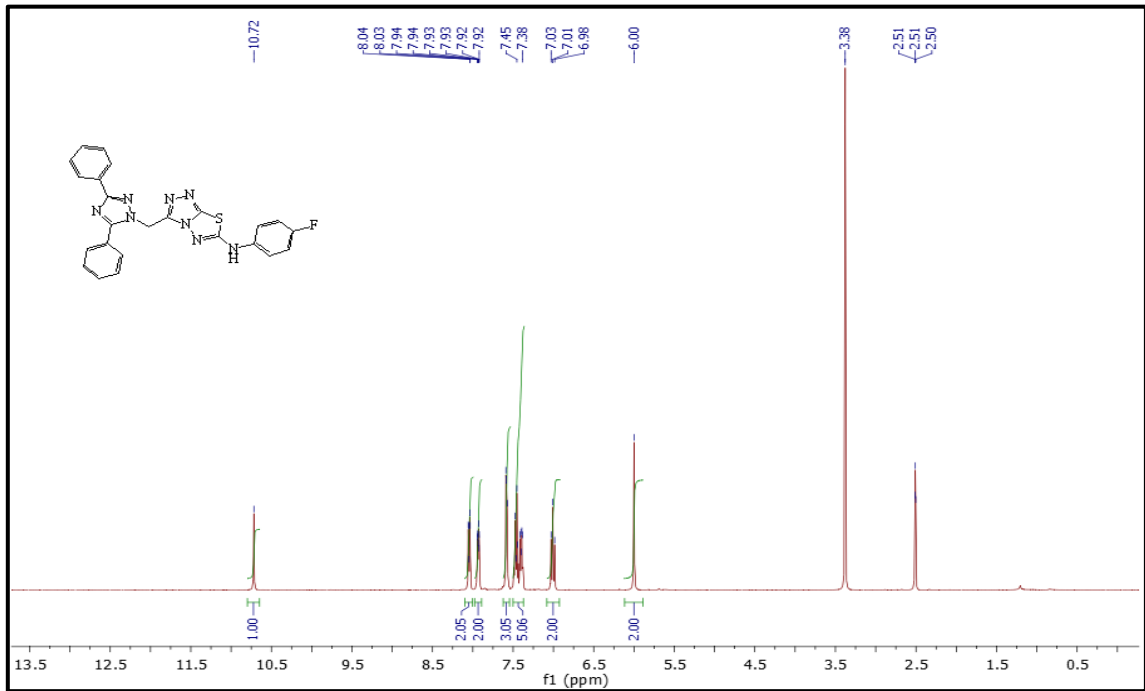
Ek Şekil 53. 115 No'lu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



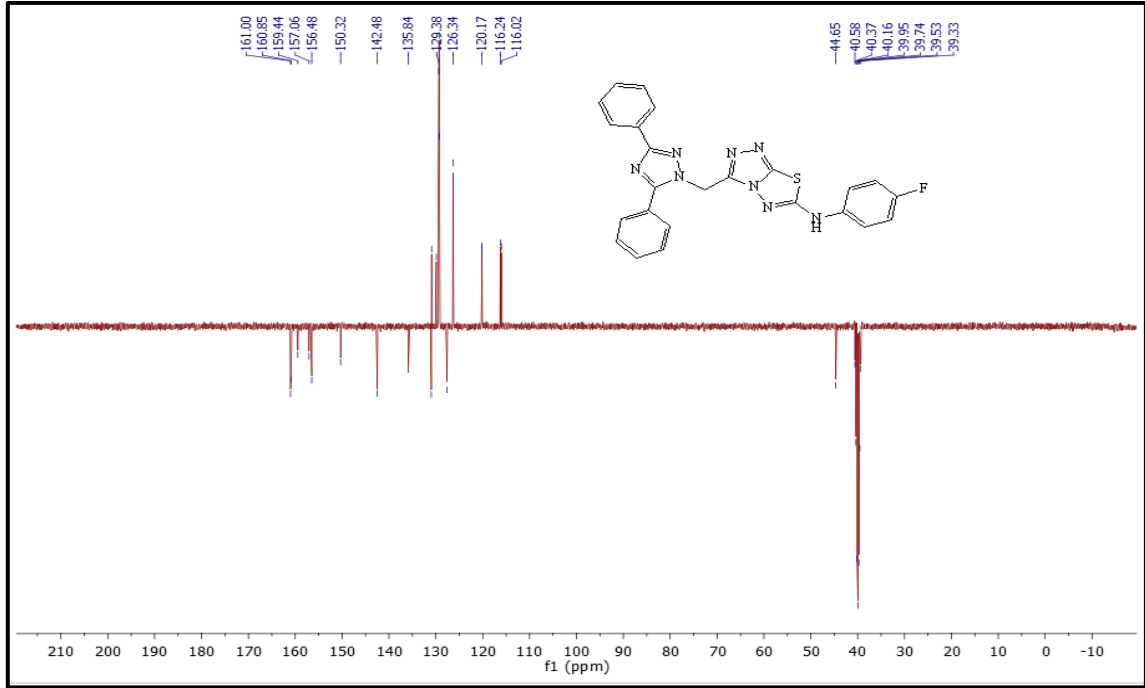
Ek Şekil 54. 115 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



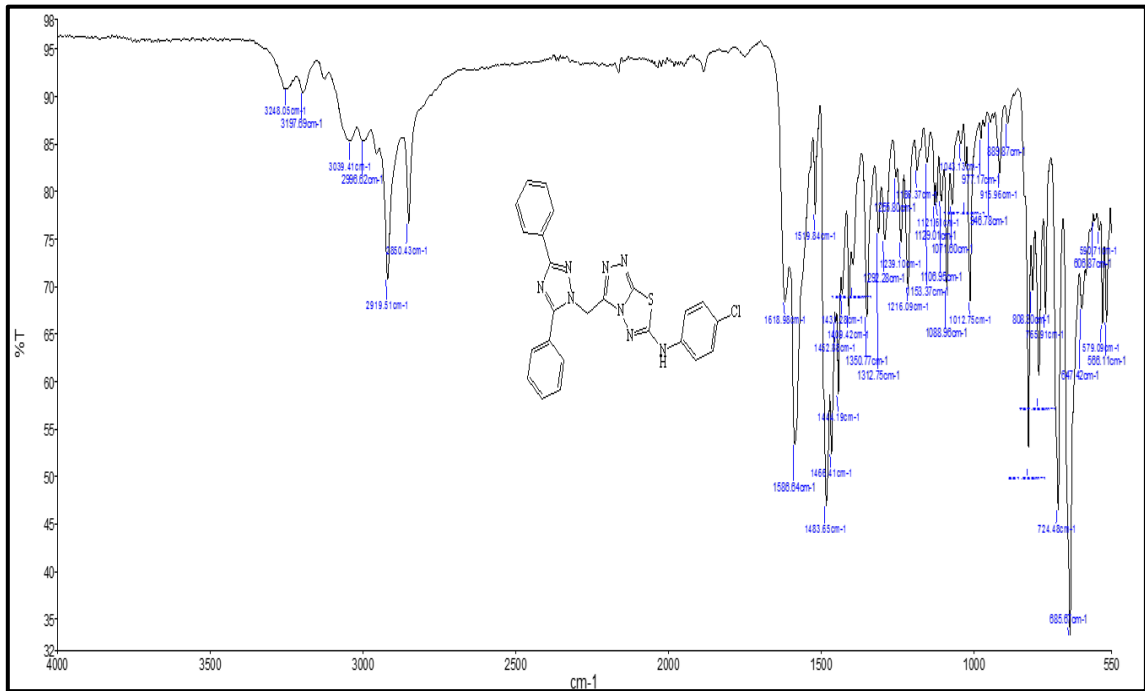
Ek Şekil 55. 116 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



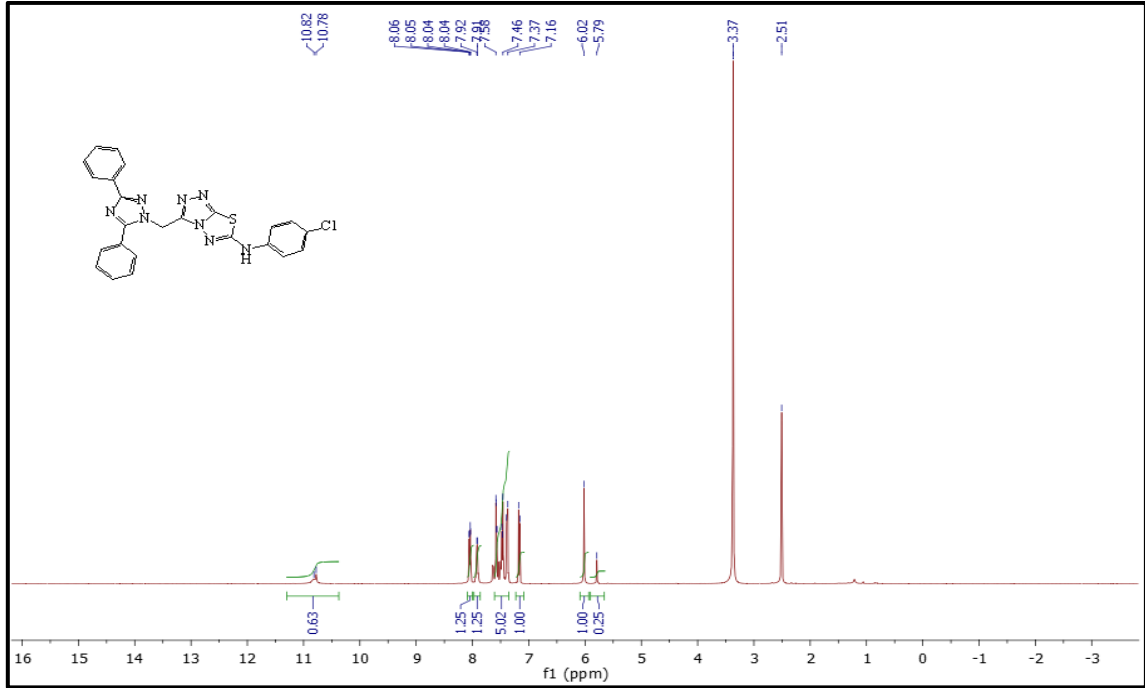
Ek Şekil 56. 116 No'lu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



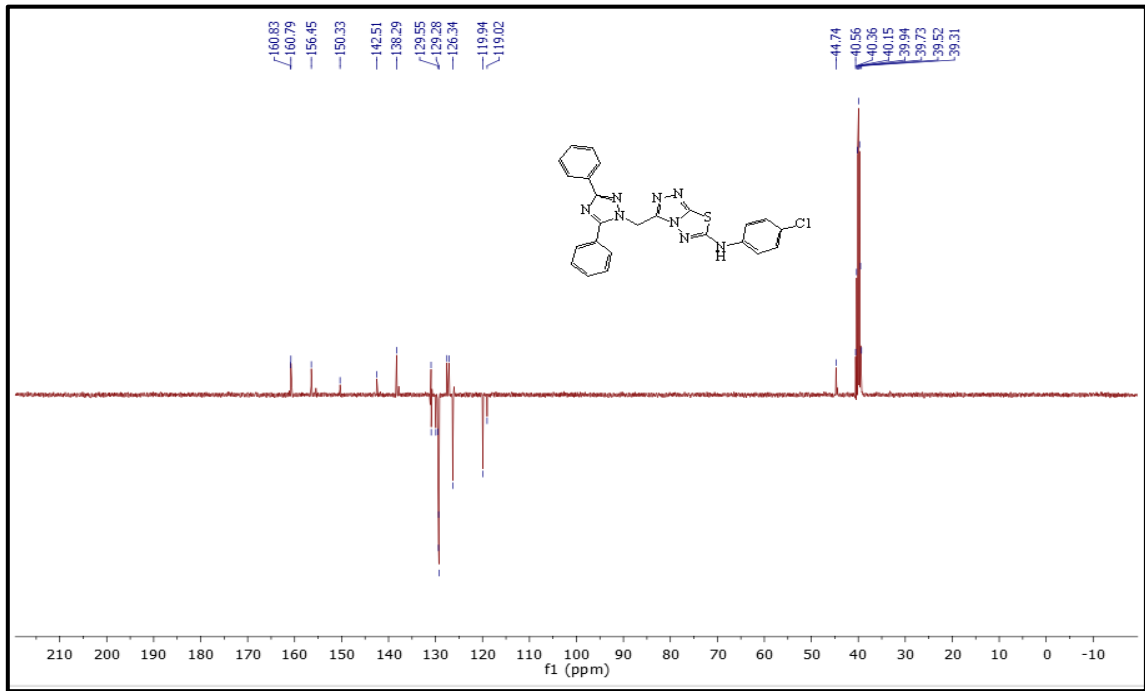
Ek Şekil 57. 116 No'lu bileşiğin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



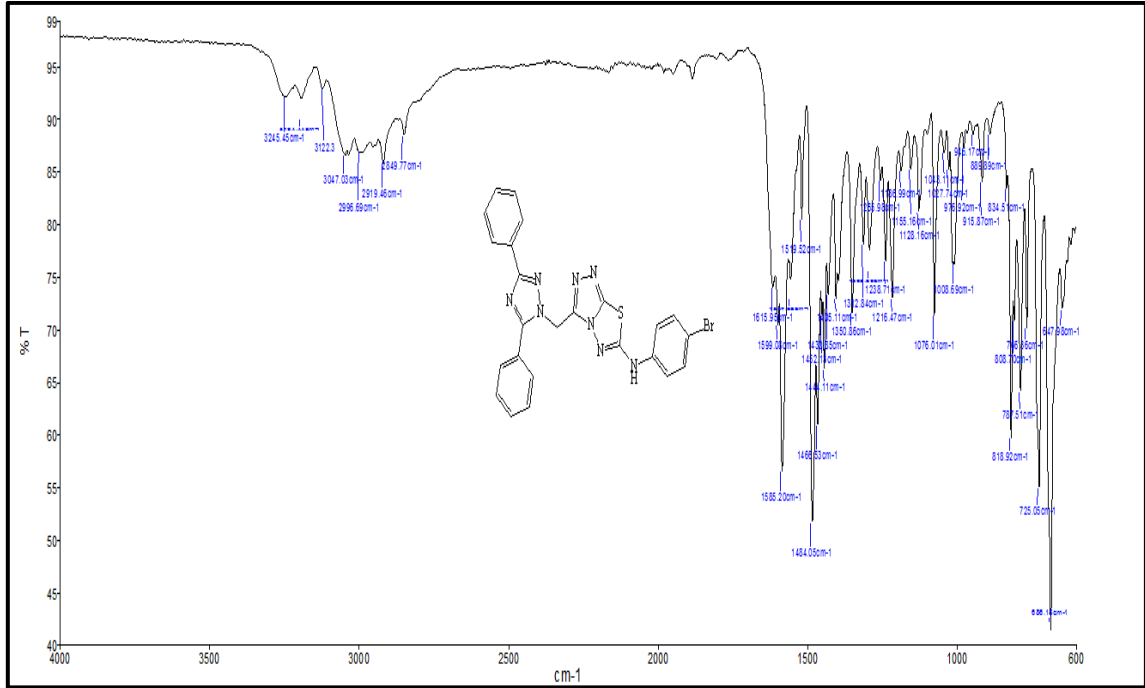
Ek Şekil 58. 117 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



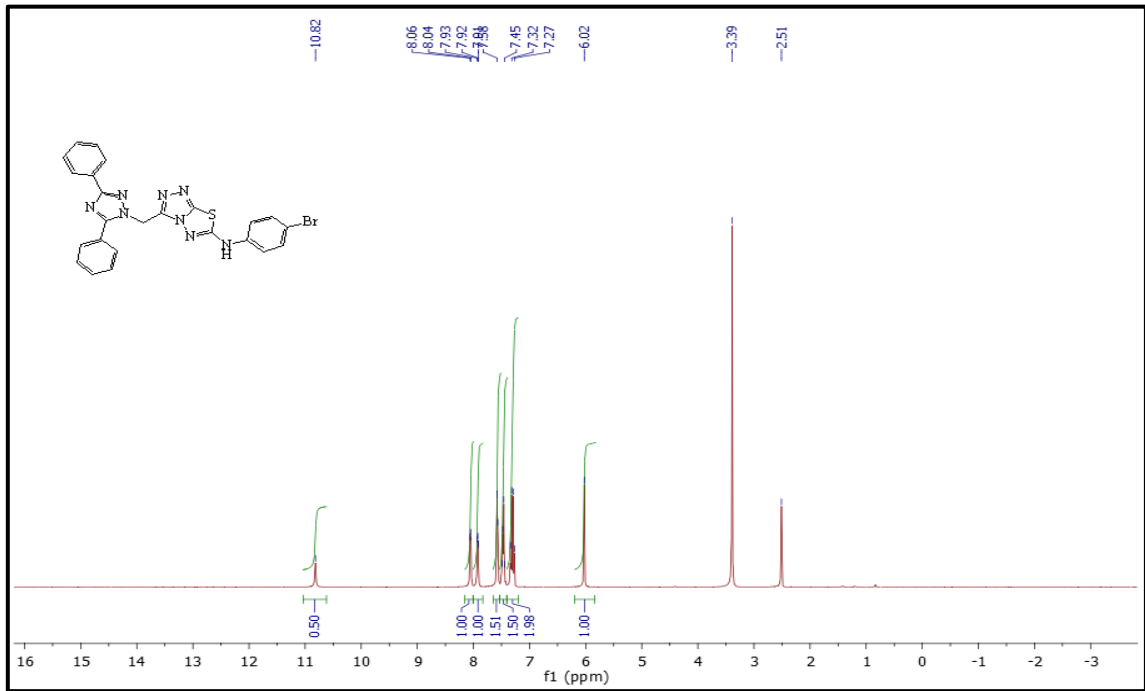
Ek Şekil 59. 117 No'lu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



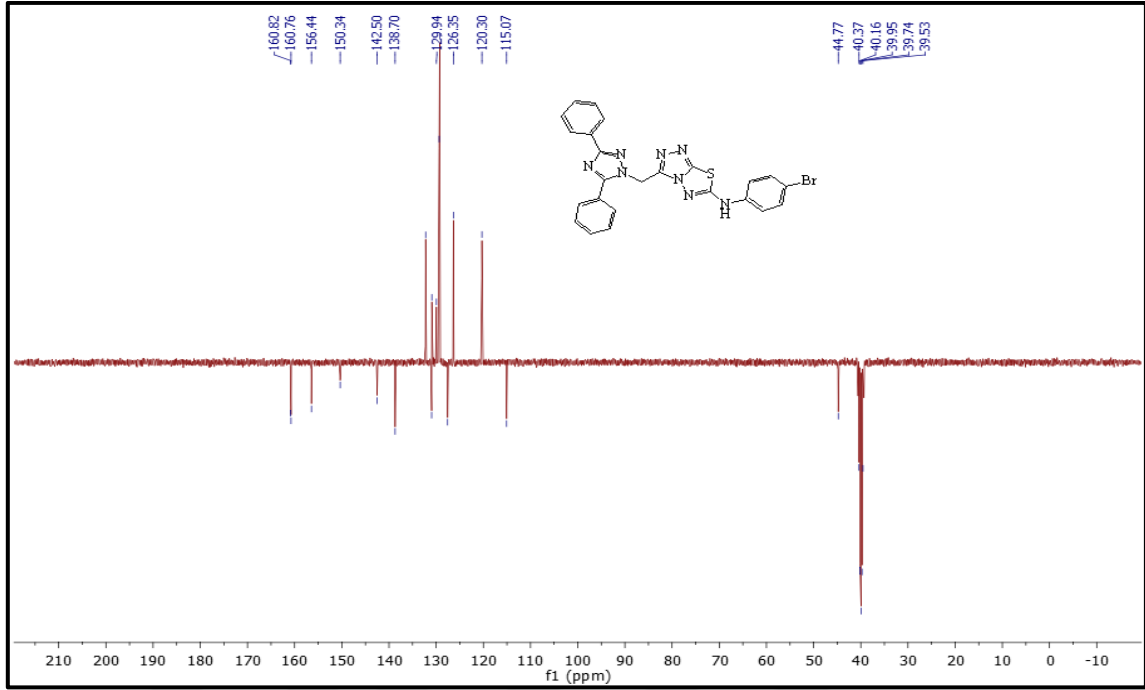
Ek Şekil 60. 117 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



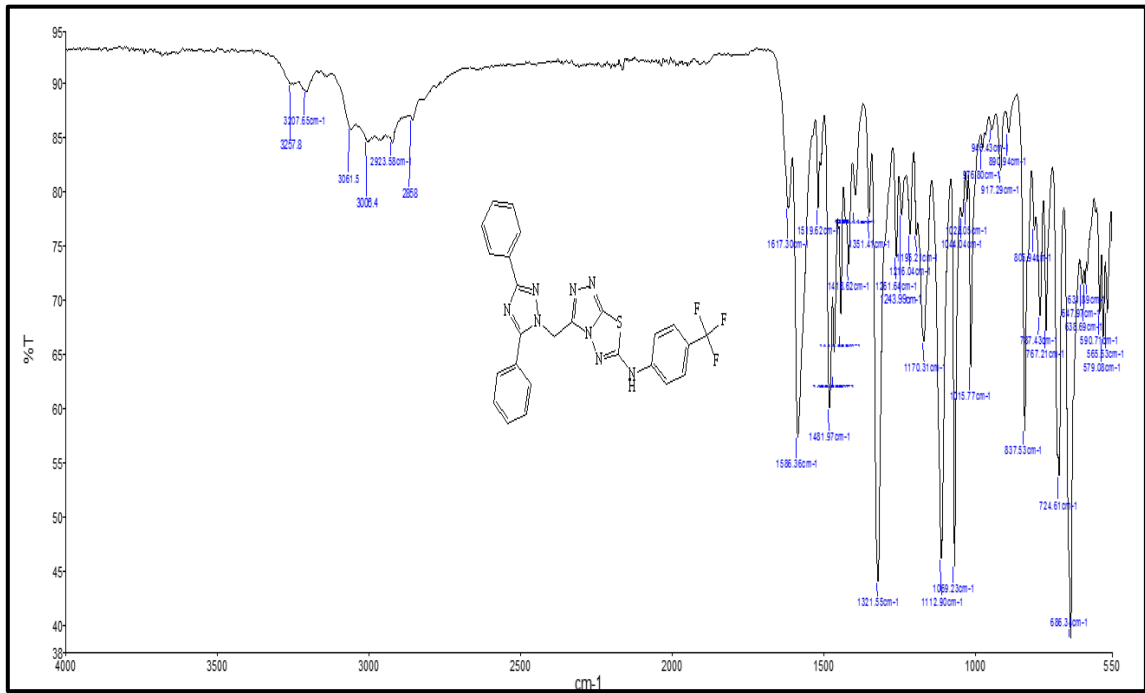
Ek Şekil 61. 118 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



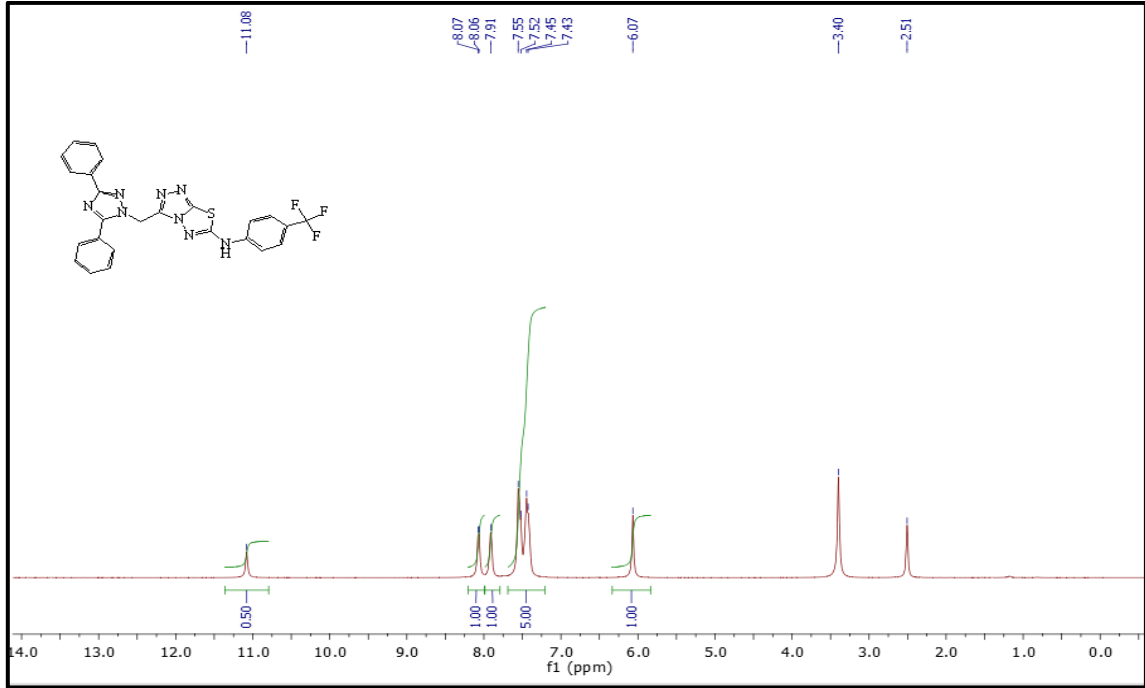
Ek Şekil 62. 118 No'lu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



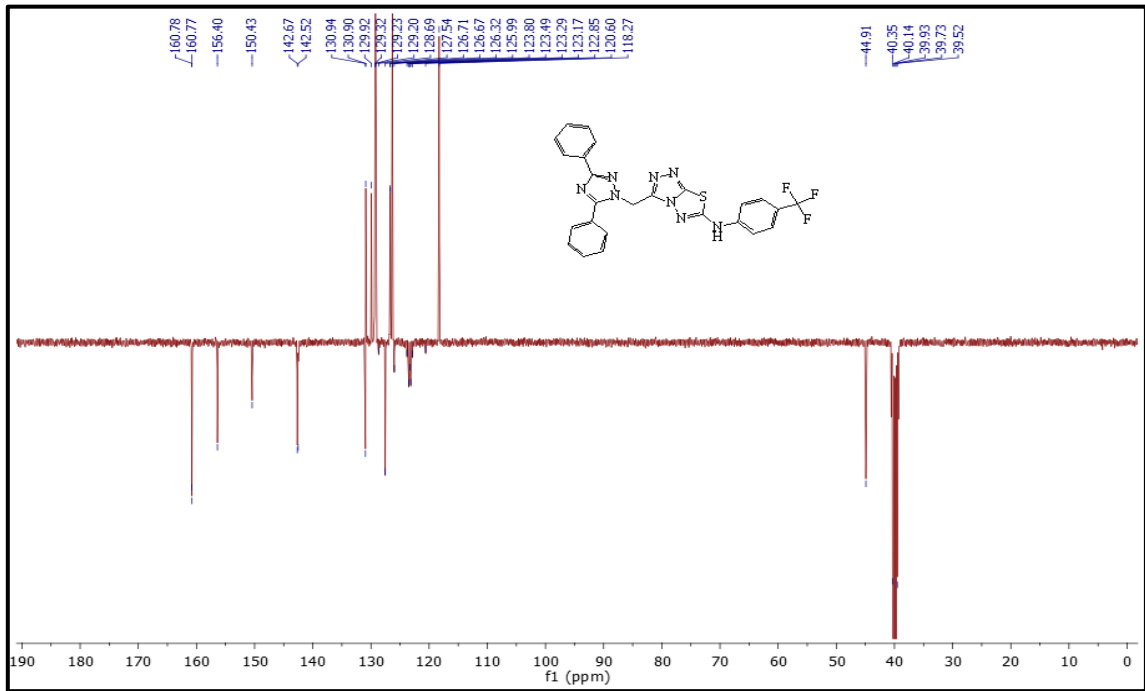
Ek Şekil 63. 118 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



Ek Şekil 64. 119 No'lu bileşiğin FT-IR spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



Ek Şekil 65. 119 No'lu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)



Ek Şekil 66. 119 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm)

Ek Tablo 1. Sentezlenen bileşiklerin kod ve bileşik numaraları

Kod	Bileşik Numarası
MEŞ-1	95
MEŞ-2	96*
MEŞ-3	97
MEŞ-4	98*
MEŞ-5	99
MEŞ-6	100*
MEŞ-7	101*
MEŞ-8	102*
MEŞ-9	103*
MEŞ-10	108*
MEŞ-11	109*
MEŞ-12	110
MEŞ-13	111
MEŞ-14	112*
MEŞ-15	113*
MEŞ-16	114*
MEŞ-17	115*
MEŞ-18	116*
MEŞ-19	117
MEŞ-20	118*
MEŞ-21	119*

Yıldız işaretli bileşik numaraları elementel analiz sonuçları tez için kabul edilebilir aralıktadır.

08.05.2019 12:18

Chromatogram C:\EAS Clarity\Giresun Merkez Lab\ISomuc\MES14_17_04_2019_23_38_281.PRM

Method : C:\EAS Clarity\Giresun Merkez Lab\NCHS
 Description : NCHS
 Created : 29.09.2006 12:30

GC Column : SS 6x5 mm - 2 m - HayeSep Q 60/80
 Detection : TCD; L-3
 Flow Rate : 100 ml/min
 Note : Reaction tube: 450x18 mm
 Packing: standard for NCHS
 O2 loop: 5 ml - 100 kPa

Giresun Üniversitesi
 Merkez Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi
 By : TRL

Modified : 08.05.2019 11:09

Left Furnace Temp : 1020°C
 Right Furnace Temp : off
 Oven Temperature : 75°C

Summary Table

Sample	Nitrogen		Carbon		Hydrogen		Sulfur	
	Response	Weight (%)	Response	Weight (%)	Response	Weight (%)	Response	Weight (%)
MES2 17.04.2019.10.37.26Z	116.134	22.43	2075.200	66.23	350.635	4.32	128.964	6.91
MES3 17.04.2019.19.02.269	335.992	20.29	2462.302	64.03	212.053	4.15	114.579	6.13
MES4 17.04.2019.10.40.262	457.043	20.38	2612.831	61.04	328.844	3.70	158.531	6.47
MES5 17.04.2019.19.40.267	633.745	17.91	3416.811	59.73	166.027	3.00	109.180	5.47
MES6 18.04.2019.14.43.322	187.956	19.30	1127.701	59.46	180.482	2.93	115.086	5.95
MES7 18.04.2019.13.51.319	567.026	21.19	3719.066	64.92	285.325	4.39	127.435	6.53
MES8 17.04.2019.21.20.275	294.989	18.27	2321.289	62.06	481.949	4.34	102.061	5.93
MES9 17.04.2019.21.33.271	350.449	23.03	2748.711	65.49	342.265	4.73	107.877	6.33
MES10 17.04.2019.21.58.27	373.264	19.13	2690.430	64.33	276.368	3.71	138.586	6.26
MES11 17.04.2019.22.23.27	292.791	18.27	2354.415	59.97	270.813	3.24	101.117	5.57
MES12 17.04.2019.22.35.27	265.706	16.01	2153.020	56.24	132.496	3.53	95.568	5.12
MES13 17.04.2019.23.13.27	274.430	16.17	2271.104	57.76	182.760	3.84	91.799	4.80
MES14 17.04.2019.23.38.28	408.261	23.78	3319.119	61.96	336.094	3.69	128.636	6.47
MES15 18.04.2019.00.16.28	352.044	23.18	2250.469	59.23	312.461	3.71	144.428	6.27
MES16 18.04.2019.00.28.28	348.205	21.29	3430.333	54.94	175.841	3.75	109.788	6.18
MES17 18.04.2019.01.06.28	326.087	21.21	2674.779	57.96	238.211	3.62	96.454	5.83
MES18 18.04.2019.01.31.29	373.655	23.80	3739.146	61.95	444.947	3.78	187.514	6.81
MES19 18.04.2019.01.44.29	472.361	19.61	3480.157	62.63	473.863	4.25	126.041	4.81
MES20 18.04.2019.02.21.29	345.359	21.13	2949.933	54.72	262.375	3.84	122.397	5.97
MES21 18.04.2019.01.46.29	482.759	21.58	2864.982	58.28	279.842	3.81	159.731	6.12

INT7-1

İzmir Su Ulaştırma

MERKEZ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ
 Giresun Üniversitesi
 Gaziler Mah. Prof. Dr. Mehmet Taner Akın Bulvarı No:11
 Giresun / TÜRKİYE
 Tel : 0 454 310 31 33 Fax : 0 454 310 13 59
 E-mail: giresun@giresun.edu.tr
 Web: giresun@giresun.edu.tr





T.C.
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi
(GRÜMLAB)

Sayı : 47715843-000-E.26539
Konu : Elementel Analiz Sonucu

15.05.2019

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ KİMYA BÖLÜMÜ
Sayın Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN

Merkezimiz tarafından analizi yapılan numunelerin elementel analiz sonuçları yazımız ekinde gönderilmiştir.
Gereğini arz ederim.

e-İmzalıdır

Dr. Öğr. Üyesi Murat YOLCU
Merkez Müdürü

Ek : Elementel Analiz Sonucu (1 sayfa)

BELGENİN ASLI
ELEKTRONİK İMZALIDIR.
13.05/2019

RİDVAN İLGÜN
KİMYAGER

GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
MERKEZİ ARAŞTIRMA LABORATUVARI
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
Gaziler Mah. Prof. Dr. Ahmet Taner Kışlalı Cad. No:11
Güre Yeri/Giresun/GİRESUN
Tel : 0 454 310 13 51-53 Fax : 0 454 310 13 59
E-mail: grumlab@giresun.edu.tr
Web: grumlab.giresun.edu.tr

Not: 5070 sayılı elektronik imza kanunu gereği bu belge elektronik imza ile imzalanmıştır.

Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkez
Müdürlüğü, Güre Yerleşkesi Gaziler Mah. Prof. Dr. Ahmet Taner Kışlalı Cad. 28200
Merkez / GİRESUN
Telefon : 0 454 310 13 51-55 Faks: 0 454 310 13 59
E-Posta Adresi: grumlab@giresun.edu.tr İnternet Ağı: grumlab.giresun.edu.tr

Bilgi için: Ridvan İLGÜN
Kımyager
Telefon No:(454) 310 13 55

ÖZGEÇMİŞ

15.11.1992 yılında Trabzonda doğdu. Lise eğitimini Trabzon Affan Kitapçioğlu Lisesinde 2010 yılında tamamladı. 2016 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünden Kimyager unvanı ile mezun oldu. Aynı yıl Karadeniz Teknik Üniversitesi Fatih Eğitim Fakültesinden pedagojik eğitim sertifikası ile Kimya Öğretmeni unvanı aldı. 2016 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim dalı, Organik Kimya alanında yüksek lisans öğrenimine başlayan Mehmet Eren ŞAHİN iyi derecede ingilizce bilmektedir.

