

**1,2,4-TRİAZOL-3-TİYON VE AÇIL HİDRAZON
BİLEŞİKLERİNDEKİ KOVALENT OLMAYAN
ETKİLEŞİMLERİN NMR SPEKTROSKOPİSİ İLE
İNCELENMESİ**

**INVESTIGATION OF THE EFFECT OF NON-COVALENT
INTERACTIONS ON THE STRUCTURE OF 1,2,4-
TRIAZOLE-3-THIONE AND ACYLHYDRAZONE
COMPOUNDS BY THE NMR SPECTROSCOPY**

ELİF KESKİN

DOÇ. DR. AYŞE UZGÖREN BARAN

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

Kimya Anabilim Dalı için Öngördüğü

DOKTORA TEZİ olarak hazırlanmıştır.

Canım Anneme



ÖZET

1,2,4-TRİAZOL-3-TİYON VE AÇIL HİDRAZON BİLEŞİKLERİNDEKİ KOVALENT OLMAYAN ETKİLEŞİMLERİN NMR SPEKTROSKOPİSİ İLE İNCELENMESİ

Elif KESKİN

Doktora, Kimya Bölümü

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe UZGÖREN BARAN

Aralık 2024, 114 sayfa

Tetrahidrokarbazol ve karbazol bileşikleri, elektronik özellikli, kimyasal stabiliteleri yüksek, fonksiyonel gruplar ile türevlendirilebilen ve üstün fotofiziksel özelliklere sahip bileşiklerdir. Bu özellikleri sayesinde organik elektronik bileşikler, kimyasal sensörler ve farmasötik uygulamalar gibi birçok alanda ilgi çekmektedirler.

Açıl hidrazon ve 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşikleri de elektrofilik ve nükleofilik merkezler barındıran, yapısal çeşitlilikleri ve modifikasyon kapasiteleri olan diğer önemli bileşik gruplarındandır. Bu bileşikler, biyolojik aktiviteleri, kompleks oluşturma yetenekleri, kimyasal dayanıklılıkları ve biyolojik aktiviteleri nedeniyle farmasötik uygulamalar, kimyasal sensörler, kataliz ve ileri malzemeler alanlarında tercih edilen bileşikler haline gelmiştir.

Günümüzde gerek malzeme bilimlerinde gerekse farmasötik bilimlerde karbazol ve tetrahidrokarbazol yapısına sahip farklı hibrit bileşiklerin önem kazanmış olması sentetik organik kimyacıların dikkatini çekmiştir. Bu bileşikler ile yapılacak farklı hibrit bileşiklerinin kolay ve yüksek verimli sentezlenmesi ve yapı karakterizasyonunun literatüre sunulması bilimsel ve endüstriyel uygulamalarda büyük kolaylık sağlayacaktır. Bu bileşiklerin benzersiz özellikleri, çeşitli disiplinlerde yeni keşiflere ve yeniliklere kapı aralayacak, tıp ve malzeme bilimleri alanlarında çığır açıcı gelişmelere katkıda bulunacaktır. Dolayısıyla, bu bileşikler üzerine yapılan çalışmaların devam etmesi tüm bilim camiası için büyük önem arz etmektedir.

Bu amaçla, bu tez kapsamında, tetrahidrokarbazol ve karbazol çekirdek yapısına sahip, açıl hidrazon ve 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşikleri sentezlenmiştir.

Tezin birinci bölümünde, tetrahidrokarbazol yapısına sahip 19 adet yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşikleri **(41-59)** sentezlenmiş, saflaştırılmış ve yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS, FT-IR spektroskopik yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin molekül içi kovalent olmayan etkileşimleri ^1H ve ^{13}C NMR spektroskopik yöntemleri ile incelenmiş ve daha ileri spektroskopik yöntemlere gerek duyulmadan yapıları aydınlatılmıştır.

Tezin ikinci bölümünde, açıl hidrazon bileşiklerinin yapısal analizlerinin yapılabilmesi amacıyla tetrahidrokarbazol ve karbazol yapısına sahip 13 adet açıl hidrazon bileşikleri **(60-67 ve 70-72)** sentezlenmiştir. Bu bileşikler saflaştırmış ve yapıları, FT-IR, MS, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektroskopisi yöntemleri ile karakterize edilmiştir. Açıl hidrazon bileşiklerinin tautomerleri ve izomerleri ^1H , ^{13}C , COSY ve NOESY NMR spektroskopik yöntemleri ile incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: 1,2,4-Triazol-3-tiyon, açıl hidrazon, karbazol, sentez, stereokimya, tetrahidrokarbazol

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF NON-COVALENT INTERACTIONS ON THE STRUCTURE OF 1,2,4-TRIAZOLE-3-THIONE AND ACYLHYDRAZONE COMPOUNDS BY THE NMR SPECTROSCOPY

Elif KESKİN

Doctor of Philosophy, Department of Chemistry

Supervisor: Doç. Dr. Ayşe UZGÖREN BARAN

December 2024, 114 pages

Tetrahydrocarbazoles and carbazoles have become preferred compounds due to their electronic properties, chemical stability, the ability to be derivatized with functional groups, and high photophysical properties. Thanks to these properties, they have a wide range of applications in organic electronics, chemical sensors, pharmaceutical applications, and materials science.

Acyhydrazones and 1,2,4-triazole-3-thione compounds with electrophilic and nucleophilic centers, great structural diversity, and high possibilities for modification represent another important class of compounds. Because of their biological activities, complexation abilities, chemical durability, and biological properties, these compounds

are preferred in pharmaceutical applications, chemical sensors, catalysis, and advanced materials.

Due to the growing importance of hybrid compounds based on carbazole and tetrahydrocarbazole structures in recent years, in both materials science and pharmaceutical science, these compounds have become an interesting target for synthetic organic chemists. The easy and efficient synthesis and structural characterization of such hybrid compounds contributes to scientific literature and industrial applications. These unique properties of these compounds open the door to discoveries and innovations in disciplines such as medicine and materials science, thus encouraging major advances. Continuing research on these compounds is significant for all scientists.

For this purpose, this thesis synthesizes acylhydrazone and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives based on tetrahydrocarbazole and carbazole core structures.

In the first part of the thesis, 19 novel tetrahydrocarbazole-based 1,2,4-triazole-3-thione derivatives (**41-59**) were synthesized, purified, and then characterized by spectroscopic techniques including ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS, and FT-IR. The intramolecular non-covalent interactions of the synthesized compounds have been probed using ^1H and ^{13}C NMR techniques, and their dimensional structures have been elucidated without resorting to more sophisticated spectroscopic techniques.

In the second part of the thesis, for structural investigations, 11 acylhydrazone derivatives (**60-67** and **70-72**) with tetrahydrocarbazole and carbazole structures were synthesized. These compounds were purified and characterized by FT-IR, MS, ^1H NMR, and ^{13}C NMR spectroscopy. The tautomers and isomers of the acyl hydrazone compounds were investigated by ^1H , ^{13}C , COSY, and NOESY NMR techniques.

Keywords: 1,2,4-Triazole-3-thione, acylhydrazone, isomer, carbazole, synthesis, tetrahydrocarbazole.

TEŞEKKÜR

Tezimi tamamlarken, bana yol gösteren, destek olan ve hayatıma değer katan birçok kıymetli insana teşekkür etme fırsatı bulduğum için çok mutluyum.

Bu noktada özellikle, değerli danışmanım Sayın Doç. Dr. Ayşe Uzgören Baran’a en içten teşekkürlerimi sunmak istiyorum. Kendisinden sadece akademik bilgiler öğrenmekle kalmadım, aynı zamanda onun nezaketi, sabrı ve insana değer veren yaklaşımı sayesinde, hayata dair pek çok önemli ders de aldım. Ayşe hocam, birlikte geçirdiğimiz uzun yıllar boyunca her zaman yanımda oldunuz, başarılarımı takdir ettiniz, zorluklarımı aşmamda yol gösterdiniz ve bana her şeyden önce değer verdiniz. Hayatıma kattığınız güzellikler için ve bana bu süreçte gösterdiğiniz sonsuz sabır, anlayış ve desteğiniz için ne kadar teşekkür etsem azdır. Bu tez, sizin bana kazandırdığınız akademik ve insani birikimin bir yansımasıdır. Sizin gibi bir hocayla çalışma fırsatına sahip olduğum için kendimi her zaman şanslı hissedeceğim. Varlığınız ve yol göstericiliğiniz için sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Sizinle tez sürecimde bana destek olan ve anlayış gösteren değerli aileniz Mete Eymen Baran ve Onur Baran’a teşekkür ederim. Son olarak, sizi bugünlere getiren ve yetiştiren değerli anne ve babanıza sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Araştırma sürecinde laboratuvar olanaklarını sağlayan ve her türlü desteği sunan Hacettepe Üniversitesi’ne, lisans ve lisansüstü eğitimim boyunca üzerimde emeği geçen tüm hocalarıma minnettarlığımı belirtmek isterim.

Hayatım boyunca eğitim yolculuğumda bana rehberlik eden, bilgiyle donatan ve hayatı anlamlandırmamı sağlayan tüm öğretmenlerime en içten teşekkürlerimi sunarım. Anaokulundan lise son sınıfa kadar her bir öğretmenim, bugün olduğum kişi olmamda büyük bir katkı sağlamıştır. Özellikle, bana Cumhuriyetçi değerleri, vatan sevgisini ve insanlığa hizmet etme bilincini aşılayan, üzerimde silinmez izler bırakan ilk öğretmenim Levent Öğretmen’e şükranlarımı ifade etmek isterim. Sizden aldığım değerler, akademik ve kişisel gelişimime ışık tutmaya devam etmektedir. Her bir öğretmenimin emeği, sabrı

ve sevgisi bu yolculuğumun temel taşlarını oluşturmuştur. Sizlerin katkıları olmadan bu noktaya gelmem mümkün olamazdı. Tüm öğretmenlerime sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Hayat yolculuğumda iz bırakan ve bana ilham veren üç kıymetli insana, sevgili Musa Akan, Onur Çınar ve Çiğdem Özcan'a gönülden teşekkür etmek istiyorum. Musa Abim, zekadaşlık kavramını benim için anlamlandıran ve her sohbetinle ruhumu besleyen bir yol göstericim oldun. Senin kurduğun her cümle, sunduğun her yol bana hayatın anlamına ulaşma yolunda berrak bir rehberlik sundu. Senin düşünce tarzın, hayal kurma biçimin ve erdemliğin hayatımda derin izler bıraktı. Fikirlerin ve duruşunla bana yalnızca bir mentor değil, aynı zamanda hayranlık duyduğum rol modelim oldun. Onur Abim, iyi niyetin, kaliteli iletişimin ve her saniye yeniliğe açık oluşun insanların iyiliğe ve gelişime açık olma inancımı besledi. Oğluna karşı sevgin, öğretilerin ve örnek alınacak babalık duruşun beni her zaman derinden etkilemiştir. Onunla yaptığın her konuşma, bana insan olmanın, sevginin ve paylaşmanın en güzel örneklerini sunmuştur. Çiğdem Ablam ise grubumuzun çiçeği, saf iyiliğin ve güzel kalbin bir simgesi gibidir. Dünyada gördüğüm en iyi insanlardan bir sensin.. Hayatıma kattığın sevgiden ve varlığının sıcaklığından ötürü sana sonsuz minnettarım. Bazen kanatlarımı arıyorum; çünkü senin iyiliğin ve saf sevgin bir meleği andırıyor. Hayat yolculuğumda her birinizin gösterdiği eşsiz rehberlik, sevgi ve ilham benim için en değerli hazinelerimden biridir. İyi ki varsınız, iyi ki hayatıma dokundunuz.

Benimle bu yolda yürüyen ve her konuda destek olan çalışma arkadaşlarım Serhat Öztürk, Aslı Ünal, İzzet Avcı, Betül Ermiş ve Sündüz Alemdar'a araştırmam boyunca gösterdikleri iş birliği ve moral desteği için teşekkür ederim.

Sevgili hocalarım Doç. Dr. Demet Baykan Özer ve Doç. Dr. Mesude Akbulut Söylemez'e çalışmamın her aşamasında verdikleri emek ve desteklerden ötürü teşekkür ederim. Siz bana her zaman bir hocadan daha fazlası oldunuz.

Ablam Sema Sarı, kardeşim Hilal Türk ve canım kuzenlerim sizlere olan minnettarlığımı kelimelerle ifade etmek zor, ama bilmenizi isterim ki sizler benim için çok özelsiniz. Birlikte geçirdiğimiz her bir saniye benim en büyük hazinemdir. Hayatımın en zor zamanlarını sizin inancınız ve desteğiniz olmadan başarmam mümkün olmazdı. Bu zorlu süreçte her zaman yanımda oldunuz benimle güldünüz, benimle ağladınız ve bana güç verdiniz. Sizi çok seviyorum.

Bu çalışmayı tamamlamamda yanımda olan, varlıkları ve dualarıyla bana destek olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Bana her zaman inanan ve beni sevgiyle büyüten sevgili Nuran Kalyoncu, Emine Kalyoncu Karagül, Mahmure Kalyoncu Akkaya; hayatımı paylaşan, birlikte büyüdüğüm canım kardeşim Şule Kalyoncu Tıǧlı' ya minnettarım. Sizlerin sevgi ve desteği olmadan bu yolculuğu tamamlamam mümkün olmazdı. İyi ki varsınız.

Hayatımda var olduğunuz için her an kendimi şanslı hissettiğim Aydın ailesi.. Tubim, her zaman yanımda olduğun, bana yedirdiğin o güzel yemeklerin, benimle güldüğün, benimle ağladığın, desteğin ve anlayışın için sana minnettarım. Benim gülüşlerim hayatım boyunca senin gülüşlerinle karışsın. Varlığın, her anımı daha anlamlı ve güzel kılıyor canım kardeşim iyi ki varsın. Candost, arkadaşlığın, iyi niyetin ve yardım severliğin için sana minnettarım. Seninle uzun uzun keyifli ve kaliteli sohbetler edebileceğimiz yıllarımız olduğu için çok şanslıyım. Ve sevgili Lora, senin masumiyetin ve neşen bana umut veriyor, hayatıma renk katıyorsun ve iyi ki güzel bebek iyi ki varsın. Siz bana sadece evinizin, ailenizin kapılarını değil hayatınızın kapılarını açtınız. Hayatım boyunca bu iyiliklerinize şükran duyacağım. Sizler, sevginin ve dostluğun en güzel örneklerindensiniz.

Canım Burçin, senin varlığın, bana her zaman huzur ve umut verdi. Senin varlığı benim için büyük bir şans. Desteğin ve sevginle bana güç verdiği için sana minnettarım.

NMR cihazı uzmanı Öğr. Gör. Beray Temelli'ye, HRMS analizleri için SAREGLAB'a destekleri için teşekkür ederim. SAREGLAB'ın kurucusu sayın Prof. Dr. Bekir Salih'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, hayatımın önemli yollarından biriydi. Günün sonunda tüm zorluklarımı benimle sen göğüsledin. Her adımda yanımda sen vardın, sabrınla, desteğinle ve sevginle bana yol gösterdin. Seninle bu yolda yürümek, gelecekte birlikte yürüyeceğimiz nice güzel yolların habercisi oldu. Hayatımın her anında olduğu gibi, bu yolculuğun sonunda da elini tutarak, bir ömür boyu aynı yolda yürümeyi diliyorum. İyi ki varsın canım Kemal.

Sevgili Meliha annem, anneme ve bana hayatımız boyunca iyilikler getirdiniz. Bize sunduğunuz sevgi, sabrı ve şefkati kelimelerle ifade etmemiz imkânsız. Her zaman yanımda olup bize güç verdiğin için ve sevgini hiç eksik etmediğin için sonsuz teşekkür ederiz.

Canım annem, hayatımın her anında yanımda olduğun, bana verdiğin emek ve desteğin için ne kadar teşekkür etsem az. Bu yolculukta attığım her adımda senin sevgi dolu rehberliğin ve sonsuz sabrınla güç buldum. Çocukluğumdan bu yana bana öğrettiğin değerler ve gösterdiğin sevgi, bugün olduğum kişi olmamda büyük bir rol oynadı. Bana inandığın, her başarımda ve başarısızlığımda yanımda durduğun için minnettarım. Her düştüğümde beni kaldıran, her başarımda benimle gurur duyan sen oldun. Sana olan sevgimi ve minnettarlığımı kelimelerle ifade etmek çok zor. Ancak bil ki, hayatım boyunca senin sevgin ve desteğin benim en büyük hazinem olacak. Bu tezi sana ithaf etmek, senin benim için yaptıklarının küçük bir teşekkürüdür. Seni çok seviyorum.

Canım annem Meryem Kalyoncu 'ya her şey için çok teşekkür ederim.

Bu çalışmanın her aşamasında bana ilham veren ve yol gösteren tüm bilim insanlarına teşekkür ederim.

Son olarak, Türkiye Cumhuriyeti'nin 100. yılı vesilesiyle, Cumhuriyetimizin kurucusu Ulu Önder Mustafa Kemal Atatürk'e en derin şükranlarımı sunarım. Onun önderliğinde kurulan Türkiye Cumhuriyeti'ni sayesinde bugün özgür ve bağımsız bir ülkede bilimsel çalışmalar yapabilmenin gururunu taşıyorum. Atatürk'ün ilke ve inkılapları ışığında ilerleyerek, onun bize bıraktığı mirası daha ileriye taşıyabilmek için çalışmaya devam edeceğim.

Herkese sonsuz teşekkürler.

Bu tez çalışması YÖK 100/2000 Öncelikli Alan Doktora programı tarafından desteklenmiştir.

Elif Keskin

Aralık, 2024, Ankara

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xx
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Tetrahidrokarbazoller.....	5
2.1.1. Tetrahidrokarbazol Bileşiklerinin Sentezi	7
2.2. Karbazoller.....	8
2.3. 1,2,4-Triazol-3-tiyon Bileşikleri	9
2.4. Hidrazonlar	11
2.4.1. Açıl Hidrazonlar	11
2.5. Schiff Bazı	13
2.6. Kovalent Olmayan Etkileşimler.....	14
2.6.1. Kovalent Olmayan Etkileşimlerin Bileşiklerdeki Etkisi.....	15
2.6.2. 1,2,4-Triazol Bileşiklerinin Yapı Çalışmaları.....	16
2.6.3. Açıl Hidrazon Bileşiklerinin Yapı Çalışmaları.....	19
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	25
3.1. Deneysel Yöntemler	25
3.1.1. Tetrahidrokarbazol-Triazol Bileşiklerinin Sentezi	25
3.1.2. Tetrahidrokarbazol-Açıl Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi	42
3.1.3. Karbazol-Açıl Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi	48
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	52

5. YORUM.....	68
6. KAYNAKLAR	69
EKLER.....	75
EK 1- Spektrumlar	75
EK 2- Tezden Türetilmiş Yayınlar	115
EK 3- Tezden Türetilmiş Bildiriler.....	116
EK 4- Tezden Türetilmiş Projeler.....	117
EK 5- Tez Çalışması Orijinallik Raporu.....	118
ÖZGEÇMİŞ	119



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 1 1,2,4-Triazol-3-tiyon türevlerinin sentez planı.....	2
Şekil 1. 2 Açıl hidrazonların olası reaksiyon bölgeleri.....	2
Şekil 1. 3 Tetrahidrokarbazol ve karbazol açıl hidrazon bileşiklerinin sentez planı.	3
Şekil 2. 1. 1 Tetrahidrokarbazol ve tetrahidrokarbazol yapısına sahip bazı doğal ürünler.	5
Şekil 2. 1. 2 Tetrahidrokarbazol bileşiklerinin biyolojik aktiviteleri.....	5
Şekil 2. 1. 3 Tetrahidrokarbazol yapısına sahip ilaçlar.....	6
Şekil 2. 1. 1. 1 Fischer indol sentez yöntemi ile tetrahidrokarbazol sentezi.....	7
Şekil 2. 1. 1. 2 Bischler reaksiyonu sonucu tetrahidrokarbazol bileşiği sentezi.....	7
Şekil 2. 1. 1. 3 Tetrahidrokarbazol bileşiği sentezi.....	8
Şekil 2. 2. 1 Karbazol molekülünün yapısı.....	8
Şekil 2. 2. 2 Kanser tedavisinde kullanılan karbazol yapısı içeren doğal ürün örnekleri.	9
Şekil 2. 3. 1 1,2,4-Triazol-3-tiyon bileşiklerinin genel gösterimi.....	10
Şekil 2. 3. 2 1,2,4-Triazol-3-tiyon bileşiklerinin biyolojik aktiflikleri.	10
Şekil 2. 4. 1 Hidrazon bileşiklerinin genel yapısı.	11
Şekil 2. 4. 1. 1 Açıl hidrazon bileşiklerinin genel yapısı.	12
Şekil 2. 4. 1. 2 Açıl ve aroil hidrazon türevlerinin olası izomer yapıları.....	12
Şekil 2. 4. 1. 3 Açıl hidrazon bileşiklerinin çeşitli biyolojik aktiviteleri.....	13
Şekil 2. 5. 1 Schiff bazı bileşiklerinin genel gösterimi.	14
Şekil 2. 6. 2. 1 4-(ariliden) amino-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiyon (25b) Schiff bazı tiyol/tiyon tautomerizim.	17
Şekil 2. 6. 2. 2 28 numaralı bileşiğin ekso ve endo formu.....	18
Şekil 2. 6. 2. 3 29 numaralı bileşiğin sentez planı.	18
Şekil 2. 6. 3. 1 31'a-g bileşiklerinin yapıları.	19
Şekil 2. 6. 3. 2 32 numaralı bileşiğin E/Z _{C(O)-N} rotamerleri ve E/Z _{C=N} izomerlerinin gösterimi ve ¹ H NMR spektrumlarındaki CH ₃ , CH=N, NH proton pikleri.....	20
Şekil 2. 6. 3. 3 34a-p türevlerinin sentez planı.	21
Şekil 2. 6. 3. 4 35a-u türevlerinin genel gösterimi.	22
Şekil 2. 6. 3. 5 Açıl hidrazon bileşiklerinin (34a-u) olası tautomerik formları.	22
Şekil 2. 6. 3. 6 36 numaralı bileşiğin Z _{C(O)-N} E _{C=N} ve E _{C(O)-N} E _{C=N} rotamerleri.....	23

Şekil 2. 6. 3. 7 (a) 37 numaralı bileşiğin $Z_{C(O)-N}$ rotamerinde H_7 'nin sonrası $CDCl_3$ 'te NOESY spektrumu ve olası moleküler yapısı (a_1), (b) 38 numaralı bileşiğin ışınlı doyurulması sonucu $E/Z_{C(O)-N}$ rotamerlerinin molekül içi hidrojen bağı etkileşimleri.	24
Şekil 3. 1. 1. 1 9 ve 32 numaralı bileşiklerin sentez planı.	26
Şekil 3. 1. 1. 1. 1 1,2,4-Triazol-3-tiyon türevlerinin sentez planı.	26
Şekil 4. 1 1,2,4-Triazol-3-tiyon türevlerinin sentez planı.	53
Şekil 4. 2 41 numaralı bileşiğin tiyol ve tiyon tautomerik gösterimleri.	56
Şekil 4. 3 C-H....S arasında olan kovalent olmayan etkileşimlerin gösterimi.	56
Şekil 4. 4 <i>o</i> -, <i>m</i> -, <i>p</i> - süstitüentlerin genel gösterimi.	57
Şekil 4. 5 $E/Z_{C=N}$ ve $E/Z_{C(O)-N}$ yapıları.	59
Şekil 4. 6 Tetrahidrokarbazol ve karbazol açıl hidrazon türev bileşiklerinin sentez planı.	59
Şekil 4. 7 DMSO- d_6 'da bileşik 64 'ün değişken sıcaklık ^1H NMR spektrumları.	63
Şekil 4. 8 Bileşik 64 'ün $Z_{C(O)N}EC=N$ ve $EC(O)N EC=N$ rotamerlerinin gözlemlenen NOESY'leri.	64
Şekil 4. 9 64 numaralı bileşiği $EC(O)N EC=N$ rotameri.	66
Şekil 4. 10 Bileşik 67 'nin sentez planı.	66
Şekil Ek 1. 4-amino-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (40) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.	75
Şekil Ek 2. 4-amino-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (40) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.	75
Şekil Ek 3. (<i>E</i>)-4-(benzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (41) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.	76
Şekil Ek 4. (<i>E</i>)-4-(benzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (41) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.	76
Şekil Ek 5. (<i>E</i>)-4-((2-klorobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (42) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.	77
Şekil Ek 6. (<i>E</i>)-4-((2-klorobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (42) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.	77
Şekil Ek 7. (<i>E</i>)-4-((3-klorobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (43) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.	78

Şekil Ek 8. (E)-4-((3-klorobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (43) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	78
Şekil Ek 9. (E)-4-((4-klorobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (44) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	79
Şekil Ek 10. (E)-4-((4-klorobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (44) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	79
Şekil Ek 11. (E)-4-((2-bromobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (45) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	80
Şekil Ek 12. (E)-4-((2-bromobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (45) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	80
Şekil Ek 13. (E)-4-((3-bromobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (46) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	81
Şekil Ek 14. (E)-4-((3-bromobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (46) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	81
Şekil Ek 15. (E)-4-((4-bromobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (47) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	82
Şekil Ek 16. (E)-4-((4-bromobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (47) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	82
Şekil Ek 17. (E)-4-((2-florobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (48) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	83
Şekil Ek 18. (E)-4-((2-florobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (48) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	83
Şekil Ek 19. (E)-4-((3-florobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (49) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	84
Şekil Ek 20. (E)-4-((3-florobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (49) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	84
Şekil Ek 21. (E)-4-((4-florobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (50) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	85
Şekil Ek 22. (E)-4-((4-florobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (50) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	85
Şekil Ek 23. (E)-4-((2-metilbenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (51) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	86

Şekil Ek 24. (E)-4-((2-metilbenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (51) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	86
Şekil Ek 25. (E)-4-((3-metilbenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (52) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	87
Şekil Ek 26. (E)-4-((3-metilbenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (52) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	87
Şekil Ek 27. (E)-4-((4-metilbenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (53) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	88
Şekil Ek 28. (E)-4-((4-metilbenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (53) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	88
Şekil Ek 29. (E)-4-((2-metoksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (54) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	89
Şekil Ek 30. (E)-4-((2-metoksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (53) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	89
Şekil Ek 31. (E)-4-((3-metoksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (55) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	90
Ek 32. (E)-4-((3-metoksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (55) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	90
Şekil Ek 33. (E)-4-((4-metoksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (56) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	91
Şekil Ek 34. (E)-4-((4-metoksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (56) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	91
Şekil Ek 35. (E)-4-((2-hidroksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (57) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	92
Şekil Ek 36. (E)-4-((2-hidroksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (57) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	92
Şekil Ek 37. (E)-4-((2-hidroksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (57) bileşiğine ait D ₂ O exc. ¹ H NMR spektrumu.....	93
Şekil Ek 38. (E)-4-((2-hidroksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (57) bileşiğine ait D ₂ O exc. ¹³ C NMR spektrumu.....	93

Şekil Ek 39. (E)-4-((3-hidroksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (58) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	94
Şekil Ek 40. (E)-4-((3-hidroksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (58) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	94
Şekil Ek 41. (E)-4-((4-hidroksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (59) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	95
Şekil Ek 42. (E)-4-((4-hidroksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (59) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	95
Şekil Ek 43. N`-(propan-2-iliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karbohidrazit (60) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	96
Şekil Ek 44. N`-(propan-2-iliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karbohidrazit (60) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	96
Şekil Ek 45. N`-(propan-2-iliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karbohidrazit (60) bileşiğine ait farklı sıcaklıklarda ¹ H NMR spektrumları.	97
Şekil Ek 46. N`-(propan-2-iliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karbohidrazit (60) bileşiğine ait NOESY spektrumu.	97
Şekil Ek 47. N`-etiliden-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karbohidrazit (61) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	98
Şekil Ek 48. N`-etiliden-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karbohidrazit (61) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	98
Şekil Ek 49. N`-etiliden-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karbohidrazit (61) bileşiğine ait HOMO COSY spektrumu.	99
Şekil Ek 50. N`-etiliden-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karbohidrazit (61) bileşiğine ait NOESY spektrumu.	99
Şekil Ek 51. N'-(sikloheksilmetilen)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karbohidrazit (62) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	100
Şekil Ek 52. N'-(sikloheksilmetilen)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karbohidrazit (62) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	100
Şekil Ek 53. N'-(sikloheksilmetilen)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karbohidrazit (62) bileşiğine ait farklı sıcaklıklarda ¹ H NMR spektrumları.	101
Şekil Ek 54. N'-(sikloheksilmetilen)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karbohidrazit (62) bileşiğine ait NOESY spektrumu.	101
Şekil Ek 55. N'-benziliden-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karbohidrazit (63) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	102

Şekil Ek 56. <i>N'</i> -benziliden-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazit (63) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	102
Şekil Ek 57. <i>N'</i> -benziliden-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazit (63) bileşiğine ait farklı sıcaklıklarda ¹ H NMR spektrumları.	103
Şekil Ek 58. <i>N'</i> -benziliden-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazit (63) bileşiğine ait farklı sıcaklıklarda NOESY NMR spektrumu.	103
Şekil Ek 59. <i>N'</i> -(2-hidroksibenziliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazit (64) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	104
Şekil Ek 60. <i>N'</i> -(2-hidroksibenziliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazit (64) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	104
Şekil Ek 61. <i>N'</i> -(2-hidroksibenziliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazit (64) bileşiğine ait NOESY NMR spektrumu.	105
Şekil Ek 62. <i>N'</i> -(3-hidroksibenziliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazit (65) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	105
Şekil Ek 63. <i>N'</i> -(3-hidroksibenziliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazit (65) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	106
Şekil Ek 64. <i>N'</i> -(4-hidroksibenziliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazit (66) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	106
Şekil Ek 65. <i>N'</i> -(4-hidroksibenziliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazit (66) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	107
Şekil Ek 66. <i>N</i> -benziliden- <i>N</i> ,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazit (67) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	107
Şekil Ek 67. <i>N</i> -benziliden- <i>N</i> ,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazit (67) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	108
Şekil Ek 68. <i>N</i> -benziliden- <i>N</i> ,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazit (67) bileşiğine ait NOESY NMR spektrumu.	108
Şekil Ek 69. Etil 9 <i>H</i> -karbazol-3-karboksilat (68) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu. .	109
Şekil Ek 70. 9 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazid (69) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	109
Şekil Ek 71. 9 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazid (69) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu. ..	110
Şekil Ek 72. <i>N'</i> -(sikloheksilmetilen)-9 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazit (70) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	110

Şekil Ek 73. <i>N'</i> -(sikloheksilmetilen)-9 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazit (70) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	111
Şekil Ek 74. <i>N'</i> -(sikloheksilmetilen)-9 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazit (70) bileşiğine ait NOESY NMR spektrumu.	111
Şekil Ek 75. <i>N'</i> -benziliden-9 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazit (71) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	112
Şekil Ek 76. <i>N'</i> -benziliden-9 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazit (71) bileşiğine ait D ₂ O-DMSO- <i>d</i> ₆ içerisinde ¹ H NMR spektrumu.	112
Şekil Ek 77. <i>N'</i> -benziliden-9 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazit (71) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	113
Şekil Ek 78. <i>N'</i> -benziliden-9 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazit (71) bileşiğine ait NOESY NMR spektrumu.....	113
Şekil Ek 79. (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-hidroksibenziliden)-9 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazit (72) Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	114
Şekil Ek 80. (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-hidroksibenziliden)-9 <i>H</i> -karbazol-3-karbohidrazit (72) Bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.	114

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4. 1 Sentezlenen bileşiklerin, moleküler formül, moleküler ağırlık, erime noktası, verimleri ve R _f değerleri.....	53
Çizelge 4. 2 41-59 bileşiklerinin DMSO içerisinde ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri (ppm).	58
Çizelge 4. 3 Sentezlenen bileşiklerin, moleküler formül, moleküler ağırlık, erime noktası, verimleri ve R _f değerleri.....	60
Çizelge 4. 4 Bileşiklerin E _{C(O)NH} /Z _{C(O)NH} rotamer kimyasal kayma değerleri ve oranları.	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

δ	Kimyasal Kayma
ν	Frekans

Kısaltmalar

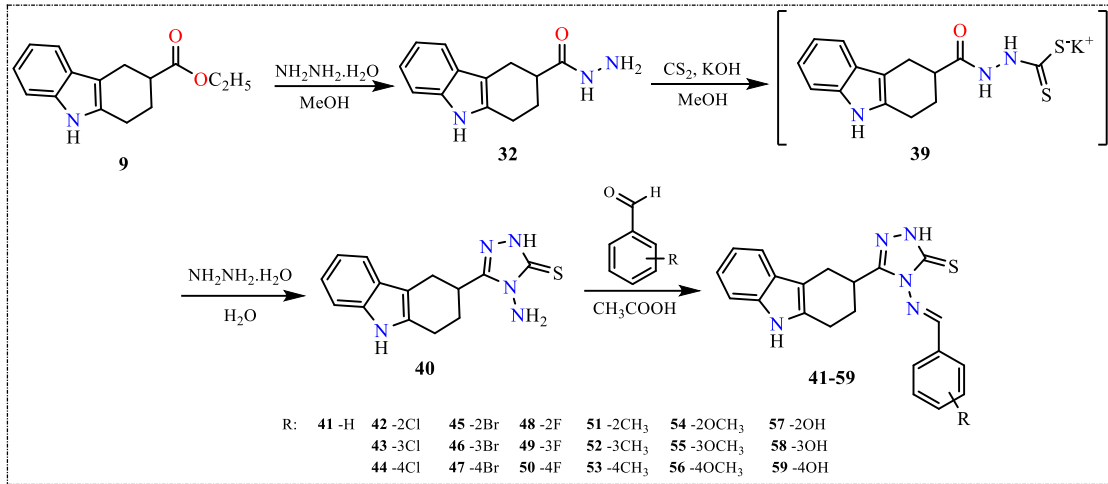
^1H NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
^{13}C NMR	Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
FT-IR	Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisi
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry (Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi)
UV-Vis	Ultraviolet-Visible Light (Ultraviyole-Görünür Işık)
DMSO- d_6	Dötoro dimetil sülfoksit
R _f	Retardation factor (Alıkonma faktörü)
A	Absorbans
s	Singlet
bs	Broad singlet
d	Doublet
dd	Doublet of doublets
t	Triplet
m	Multiplet
<i>o</i> -	orto
<i>m</i> -	meta
<i>p</i> -	para

1. GİRİŞ

Tetrahidrokarbazol bileşikleri, biyolojik olarak aktif doğal bileşiklerin temel iskeletini oluşturan heterosiklik organik bileşiklerdir. Bu bileşikler, karmaşık biyolojik yolları etkileyebilme yeteneğine, yüksek reaktiviteye ve çeşitli fonksiyonel gruplar ile türevlendirilebilme özelliklerine sahiptirler. Ayrıca bu bileşikler güçlü bağlanma özellikleri sayesinde, hedef moleküllere yüksek seçicilikle bağlanabilmektedir. Bu da onları etkili inhibitörler veya reseptör modülatörleri yapmaktadır. Geniş yelpazede biyolojik aktif bileşikler olmalarının yanı sıra, elektronik ve optoelektronik cihazlarda da etkin malzemeler olarak kullanılan değerli bileşiklerdir. Bu özellikleri nedeniyle farmasötik, biyolojik ve malzeme bilimi alanlarında tercih edilen bileşikler haline gelmiştir.

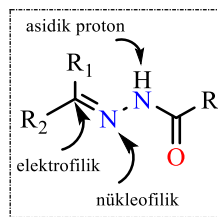
1,2,4-Triazol-3-tiyon bileşikleri, üç azot atomu bir tiyon (C=S) grubu içeren beş üyeli halka yapısına sahip, oldukça kararlı ve reaktiviteleri yüksek organik bileşiklerdir. Antidepresan, antioksidan, antiinflamatuvar, analjezik ve antikanser gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip olmaları araştırmacıların dikkatini çekmektedir.

Bu bilgiler ışığında, sentezlenmesi planlanan tetrahidrokarbazol yapısına sahip 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin hem malzeme bilimi hem de ilaç kimyası için önemli bileşikler olacağı görülmektedir. Bu nedenle bu tezin birinci bölümünde Şekil 1.1’de verilen sentez planı uygulanarak literatürde var olmayan 19 adet tetrahidrokarbazol yapısına sahip 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşikleri (**41-59**) sentezlenmiş, saflaştırılmış ve yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS ve FT-IR spektroskopik yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Bu bileşiklerin yapılarının ileri araştırma teknikleri olmadan tam olarak açıklanabilmesi sonraki araştırmalar için kolaylık sağlayacağından FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektroskopik yöntemleri ile bileşiklerin yapıları hakkında daha açıklayıcı bilgilere ulaşılmıştır.



Şekil 1. 1 1,2,4-Triazol-3-tiyon türevlerinin sentez planı.

Açıl hidrazon bileşikleri, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ grupları sayesinde hem elektrofilik hem de nükleofilik özellikler gösteren önemli organik moleküllerdir. Bu yapısal özellikleri açıl hidrazon bileşiklerinin çeşitli kimyasal reaksiyonlarda aktif rol almasını sağlamaktadır (Şekil 1.2). Reaktivitesi sayesinde açıl hidrazonlar, özellikle organik sentezde çok yönlü ara ürünler olarak kullanılmaktadır. Birçok ilacın yapısında bulunan ve birçok alanda biyolojik aktiflik gösteren bu bileşikler, ilaç geliştirme sürecinde potansiyel adaylar olarak da değerlendirilmektedir. Kolay ve saf olarak sentezlenebildikleri için endüstriyel olarak ilgi duyulan bileşiklerdir.

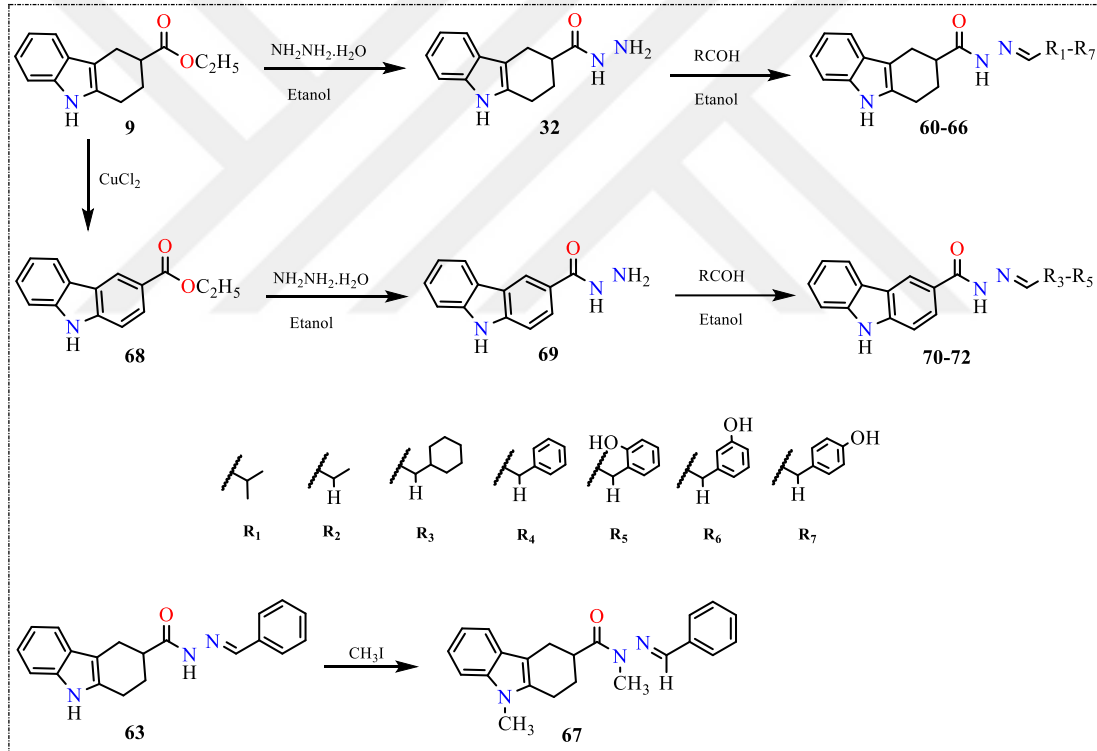


Şekil 1. 2 Açıl hidrazonların olası reaksiyon bölgeleri.

İlaç geliştirme çalışmalarında aktif bileşiklerin sentezlenmesi kadar önemli olan bir diğer parametre ise bu bileşiklerin yapıların tam olarak aydınlatılmasıdır. Açıl hidrazon bileşikleri dört farklı yapısal formda bulunabilir. Bu dört muhtemel yapı, molekülün $\text{C}=\text{N}$ çift bağından kaynaklanan iki geometrik izomer ($\text{E}_{\text{C}=\text{N}}$ ve $\text{Z}_{\text{C}=\text{N}}$) ve amit bağının

etrafındaki rotasyonla ilişkili iki rotamerdir ($E_{C(O)-N}$ ve $Z_{C(O)-N}$). Her ne kadar dört farklı yapısal formda bulunsun da aril hidrazon yapılarında tek form, birçok açıl hidrazon yapılarında ise sadece iki formun olduğu bilinmektedir. Bu durumun açıklanması ile ilgili birçok öneri mevcut olsa da hala tam olarak açıklanamamaktadır.

Tezin ikinci bölümünde açıl hidrazon yapılarında oluşan rotamerik ve izomerik yapıların açıklanması amacıyla yeni tetrahidrokarbazol ve karbazol çekirdek yapısına sahip 11 adet açıl hidrazon bileşikler (**60-67** ve **70-72**) sentezlenmiştir (Şekil 1.3). Sentezlenen bileşiklerin yapıları, erime noktası tayini, Rf değeri, ^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS, FT-IR spektroskopisi yöntemleri ile karakterize edilmiştir.



Şekil 1. 3 Tetrahidrokarbazol ve karbazol açıl hidrazon bileşiklerinin sentez planı.

^1H , ^{13}C , COSY ve NOESY NMR spektrumlarından yararlanılarak açıl hidrazon bileşiklerinin yapısal analizleri yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda karbonil grubuna komşu C-H hidrojeninin N eşleşmemiş elektronları ile kovalent olmayan etkileşim yaparak $E_{C(O)-N}$ ve $Z_{C(O)-N}$ rotamerlerini oluşturduğu ilk defa bu çalışma ile literatüre

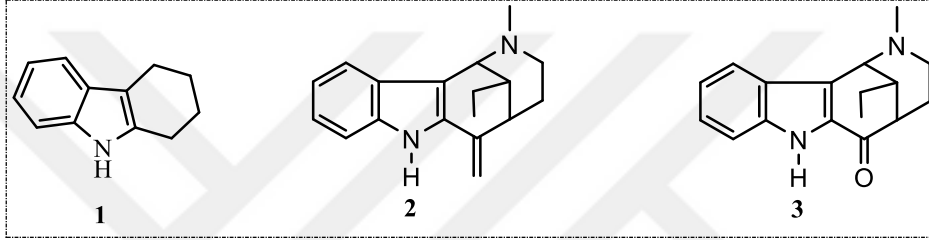
sunulmuştur. Aromatik bileşiklerde rotamerizasyonun olmaması da aydınlatılmıştır. Elde edilen verilerin, gelecekte yapılması planlanan biyolojik aktiflik ve ilaç geliştirme çalışmaları için bir temel oluşturması beklenmektedir. Bu çalışmalar hem teorik hem de uygulamalı kimya alanında yeni kapılar açarak, bilimsel araştırmalara katkı sağlamıştır.



2. GENEL BİLGİLER

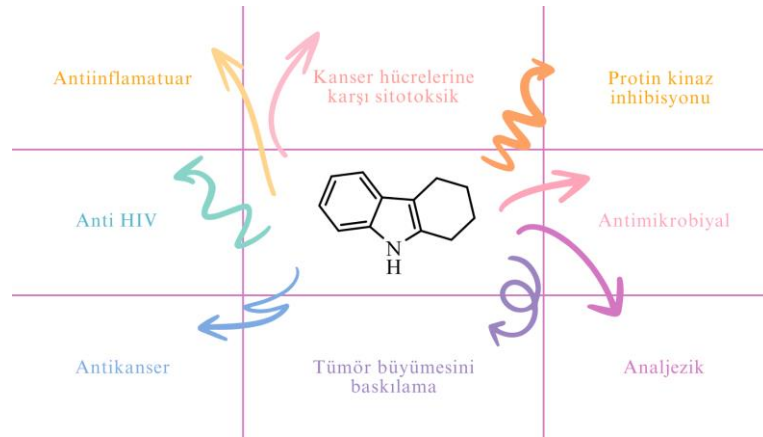
2.1. Tetrahidrokarbazoller

Tetrahidrokarbazol (THC) (1) yapısı, biyolojik aktif birçok doğal ürünün yapısında bulunan, indol grubu içeren benzersiz yapısal iskelete sahip değerli organik bileşiklerdir. Kanser tedavisinde etkinlik gösteren doğal ürünlerden ulein (2) ve dasikarpidon (3) bu bileşiklere örnek verilebilir (Şekil 2. 1. 1).



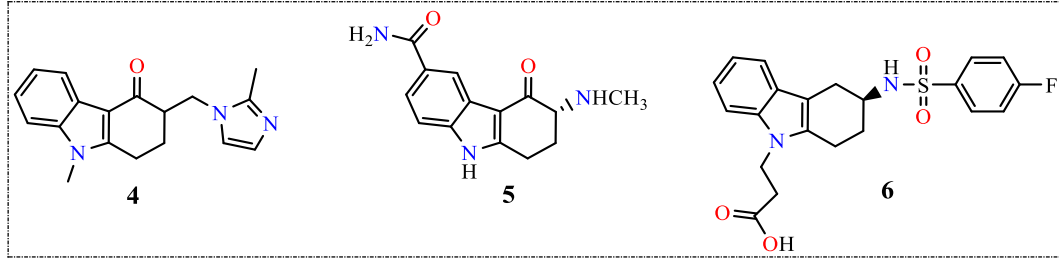
Şekil 2. 1. 1 Tetrahidrokarbazol ve tetrahidrokarbazol yapısına sahip bazı doğal ürünler.

Biyolojik aktif doğal ürünlerin yapısında bulunmasının yanı sıra yapılan çalışmalar, tetrahidrokarbazol türevlerinin antibakteriyel [1], antitümör, antiinflamatuvar [2], kanser hücrelerine karşı sitotoksik [3], antimikrobiyal özellikler, protein kinaz inhibisyonu ve tümör büyümesini baskılama gibi geniş biyolojik aktivite gösterdiklerini ortaya koymuştur (Şekil 2. 1. 2) [4, 5].



Şekil 2. 1. 2 Tetrahidrokarbazol bileşiklerinin biyolojik aktiviteleri.

Ayrıca, tetrahidrokarbazol iskeleti, Ondansetron (**4**), Frovatriptan (**5**), Ramatroban (**6**) gibi ilaçların da ana yapısında bulunan bileşiklerdir (Şekil 2. 1. 3).



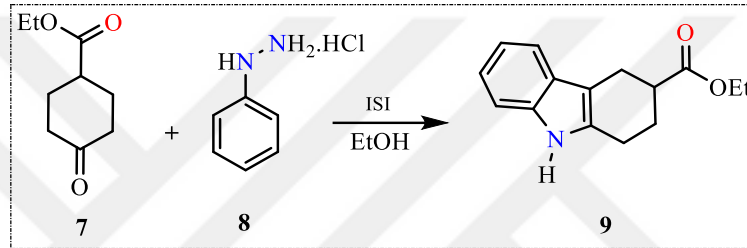
Şekil 2. 1. 3 Tetrahidrokarbazol yapısına sahip ilaçlar.

THC bileşiklerinin, karbazol çekirdeğinin bir halkasının doymuş formunu içeren heterosiklik bileşikler olması ekstra konformasyonel esnekliğe sahip olmalarını sağlamaktadır. Ayrıca aromatik indol grubuna sahip olmaları elektron yoğunluğu ve polarizasyon özelliklerini de kazandırmaktadır. Bu nedenle de kimyasal reaksiyon kapasiteleri birçok bileşiğe kıyasla daha fazladır ve çeşitli biyolojik hedeflere yönelik türevlerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

Malzeme bilimi perspektifinden incelendiğinde, tetrahidrokarbazol bileşikleri organik yarı iletken malzemeler olarak kullanılarak organik elektronik ve fotovoltaik uygulamalarda enerji verimliliğini artırabilmektedir [6]. Tetrahidrokarbazoller, sensör teknolojileri ve metal kompleksleri alanında önemli uygulamalara sahiptir. Özellikle Schiff bazları ve onların metal kompleksleri, koordinasyon kimyasında önemli bir yere sahiptir. Schiff bazları, metal iyonları ile kolayca kompleks oluşturabilen kiral ligandlar olarak işlev görebilir ve bu özellikleri sayesinde analitik kimya ve sensör uygulamalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Bu tür kompleksler, çeşitli metal iyonlarının algılanması için geliştirilen kimyasal sensörlerde kullanılarak, çevresel izleme ve hastalık teşhisinde önemli roller üstlenir. Ayrıca elektrokromik özellikleri sayesinde akıllı camlar ve otomobil aynaları gibi elektrokromik cihazlarda da tercih edilen bileşiklerdir. Tetrahidrokarbazol türevlerinin bu geniş yelpazede sergilediği fonksiyonel özellikler, onları hem biyolojik araştırmalar hem de malzeme bilimi alanlarında değerli kılmaktadır.

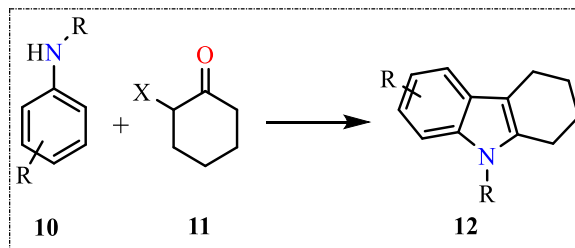
2.1.1.Tetrahidrokarbazol Bileşiklerinin Sentezi

Literatürde tetrahidrokarbazol yapısının sentezi için birçok farklı metot mevcut olmasına rağmen büyük bir çoğunluğu Fischer indol sentezinin adaptasyonu şeklindedir. Fischer indol sentezi genel olarak bir sikloheksanon bileşiği ve fenilhidrazinyum bileşiğinin reaksiyonu sonucu gerçekleştirilmektedir. Okay ve diğerlerinin yaptığı çalışmada, etil-4-okso-sikloheksankarboksilat (**7**) ve fenilhidrazin hidroklorür (**8**) reaksiyona sokularak tetrahidrokarbazol ester (**9**) bileşiğinin elde edilmesi temel Fischer indol sentezine bir örnektir (Şekil 2. 1. 1. 1) [7, 8].



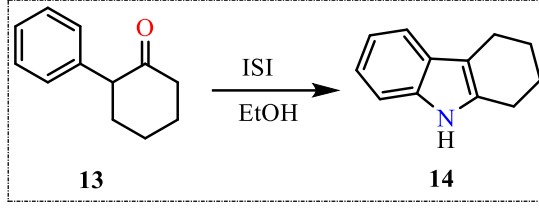
Şekil 2. 1. 1. 1 Fischer indol sentez yöntemi ile tetrahidrokarbazol sentezi.

Campaigne ve Lake tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise, aril amin (**10**) ve α -halojenlenmiş sikloheksanon (**11**) bileşikleri kullanılarak Bischler reaksiyonu sonucu tetrahidrokarbazol türevleri (**12**) sentezlenmiştir (Şekil 2. 1. 1. 2) [9].



Şekil 2. 1. 1. 2 Bischler reaksiyonu sonucu tetrahidrokarbazol bileşiği sentezi.

Loffler ve Ginsburg tarafından yapılan çalışmada ise 2-fenilsikloheksanonoksinlerinin ısısal halkalaşması ile tetrahidrokarbazol bileşikleri sentezlenmiştir (Şekil 2. 1. 1. 3) [10, 11].

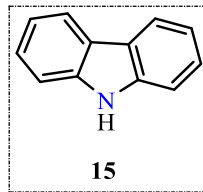


Şekil 2. 1. 1. 3 Tetrahidrokarbazol bileşiği sentezi.

Literatür incelendiğinde genel olarak tetrahidrokarbazol bileşiklerinin Fischer İndol metodu ile geleneksel, mikrodalga veya katalizör kullanılarak sentezlerinin kolay ve yüksek verimle gerçekleştiği için daha çok tercih edildiği görülmektedir.

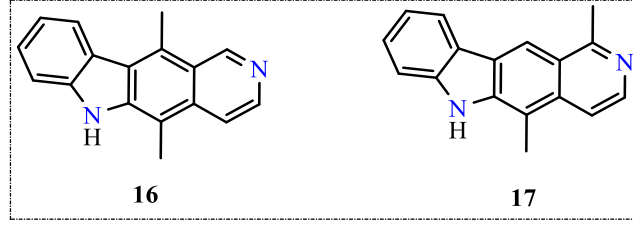
2.2. Karbazoller

Karbazol bileşikleri (**15**), iki benzen halkası ve bir azot atomu içeren piren halkası bulunduran aromatik heterosiklik organik bir bileşiktir. Temel yapıları, iki benzen halkasının bir piren halkası ile kondense olmasıyla oluşan karbazol çekirdeğinden meydana gelmektedir. Karbazol, doğal olarak bitki ve kömür katranında bulunmasının yanı sıra laboratuvar koşullarında sentezlenebilmektedir. 1960'lı yıllardan günümüze kadar pratik ve teorik çalışmaları devam eden karbazol bileşikleri bilim insanlarının oldukça dikkatini çekmektedir.



Şekil 2. 2. 1 Karbazol molekülünün yapısı.

Karbazol yapısı birçok biyolojik aktif doğal ürünün yapısında bulunmaktadır. Eliptisin (**16**) ve Olivasin (**17**) gibi kanser tedavisinde etkinlik gösteren doğal ürünler karbazol yapısı içeren bileşiklere örnektir (Şekil 2. 2. 2).



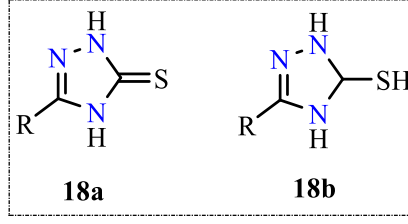
Şekil 2. 2. 2 Kanser tedavisinde kullanılan karbazol yapısı içeren doğal ürün örnekleri.

Karbazol çekirdek yapısına sahip bileşikler farmakolojik açıdan önemli bir yere sahiptir. Karbazol türevlerinin, antiinflamatuvar [12], antitümör [13], antimikrobiyal [12], antioksidatif [9], antibakteriyel [14] ve antifungal [9] gibi geniş yelpazede biyolojik aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir. Karbazol türevleri üzerinde yapılan yapısal modifikasyonlar ve moleküler tasarım çalışmaları, bu bileşiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Bu tür araştırmalar, karbazol türevlerinin daha etkili ilaç adayları olarak geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu bileşiklerin çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılma potansiyelleri, devam eden araştırmalarla daha da artmaktadır [15].

Karbazol gruplarının biyolojik aktifliklerinin yanı sıra, fotoiletkenlik, yarı iletkenlik, yüksek ısısal ve yük taşıma gibi teknolojik özellikleriyle de bilim insanlarının dikkatini çekmeyi başarmıştır. Karbazol bileşiklerinin ışık yayan diyot (OLED) uygulamalarındaki kullanımı da dikkate değerdir. Bu bileşikler, elektron verici ve elektron alıcı birimler içeren karmaşık yapılar olarak, OLED bileşenlerinde çeşitli işleve sahip bileşiklerdir. Yapısal sertlikleri sayesinde, bu tür bileşikler moleküler deformasyonları sınırlamakta ve böylece cihazların verimliliğini ve dayanıklılığını artırmaktadır [16]. Bunun yanı sıra, organik güneş pilleri, organik alan etkili transistörler ve süperkapasitörler gibi teknolojinin birçok alanında kullanılan bileşikler haline gelmiştir.

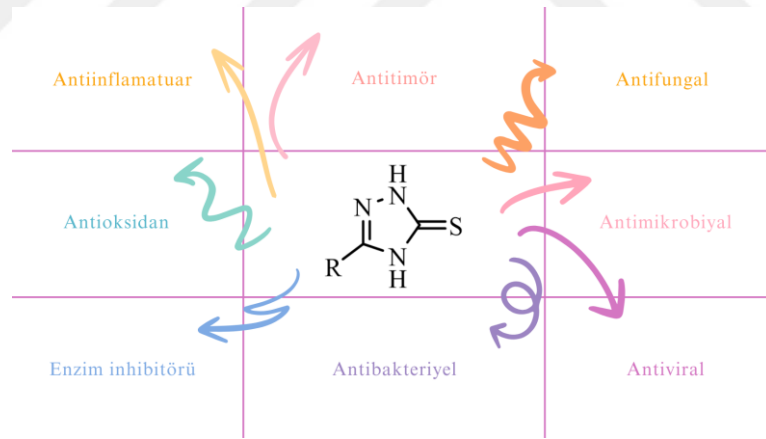
2.3. 1,2,4-Triazol-3-tiyon Bileşikleri

1,2,4-Triazol-3-tiyon bileşikleri, üç azot atomu, iki karbon atomu ve tiyon (C=S) /tiyol (SH) grubu bulunduran heterosiklik bileşik sınıfında yer almaktadır (Şekil 2. 3. 1).



Şekil 2. 3. 1 1,2,4-Triazol-3-tiyon bileşiklerinin genel gösterimi.

Halkasal yapıları triazol-tiyon bileşiklerine yüksek kimyasal kararlılık, kimyasal reaktivite ve geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi sağlamaktadır. 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin halkasında bulunan tiyon/tiyol grubu, bu bileşiklere çeşitli kimyasal reaksiyonlara katılma ve moleküllerin hücre içi hedeflere özgül olarak bağlanma yeteneği kazandırmaktadır. Bu da biyolojik hedeflerle olan etkileşim bölgelerini artırmaktadır. Bu nedenle antiinflamatuvar [17], antibakteriyel [18], antioksidan [19], enzim inhibitörü, antikanser [20] ve antifungal [21] gibi birçok biyolojik aktivite göstermektedir (Şekil 2. 3. 2).

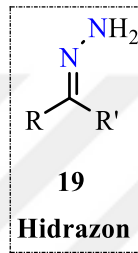


Şekil 2. 3. 2 1,2,4-Triazol-3-tiyon bileşiklerinin biyolojik aktiflikleri.

1,2,4-Triazol-3-tiyon bileşiklerinin çeşitli yapısal ve karakteristik özellikleri, farmasötik [22, 23] ve tarımsal [24] özelliklerinin yanı sıra malzeme bilimleri [25] gibi alanlarda da uygulama alanına sahip olmasına olanak sağlamaktadır. Bu özellikler, bileşikleri farklı endüstriyel ve bilimsel uygulamalarda çok yönlü ve değerli kılmaktadır.

2.4. Hidrazonlar

Hidrazonlar, $-C=N-N-$ (19) grubu içeren, elektrofilik ve nükleofilik reaktiflerle reaksiyona girme yeteneklerine sahip önemli organik bileşiklerdir (Şekil 2. 4. 1). Hidrazon yapısında bulunan NH protonu genellikle asidik davranış sergilemektedir. $C=N$ çift bağı, uç kısımda bulunan azot atomunun serbest elektron çiftleri ile konjuge halde bulunmaktadır. Organik kimyada özellikle kondensasyon, halkalaşma ve siklokatılma reaksiyonları ile heterosiklik bileşiklerin sentezi için yaygın olarak kullanılmaktadır.



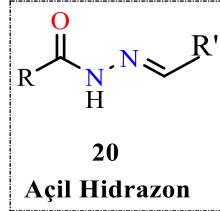
Şekil 2. 4. 1 Hidrazon bileşiklerinin genel yapısı.

Hidrazon bileşiklerinde, $C=N$ çift bağı etrafında farklı konumlarda bulunabilen gruplardan kaynaklanan E ve Z izomerleri mevcuttur. Bu bileşiklerin, antibakteriyel, antifungal ve antitümör aktiviteleri üzerine yapılan çalışmalarda, E ve Z izomerlerinin farklı düzeylerde aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir [26]. Ayrıca yapılarının sterik ve elektronik olarak birbirinden farklı olması nedeni ile birçok kimyasal tepkimede farklı davranışlar sergilediği gözlemlenmiştir [27, 28]. İzomerlerin erime noktaları, çözünürlükleri ve diğer fiziksel özellikleri de birbirinden farklıdır.

Bu veriler ışığında, E ve Z izomerlerinin farklı biyolojik aktivite, kimyasal reaktivite ve fiziksel özellik göstermesi, bileşiklerin yapılarının tam olarak aydınlatılmasını bilimsel bir gereklilik haline gelmiştir.

2.4.1. Açıl Hidrazonlar

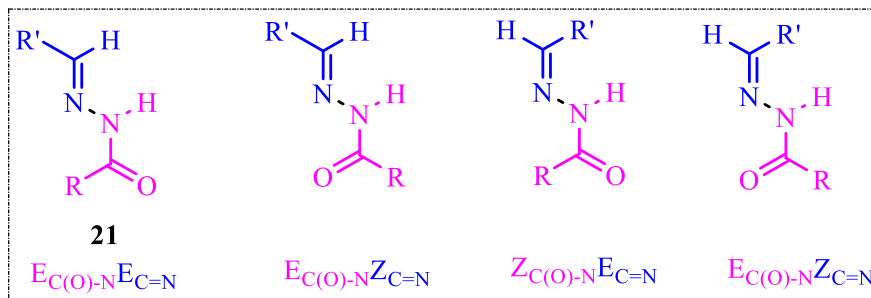
Açıl hidrazon bileşikleri, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ (**20**) yapısına sahip, kimyasal reaktiviteleri ve farmasötik özellikleri dolayısıyla önem taşıyan organik bileşikler arasında yer almaktadır (Şekil 2. 4. 1. 1).



Şekil 2. 4. 1. 1 Açıl hidrazon bileşiklerinin genel yapısı.

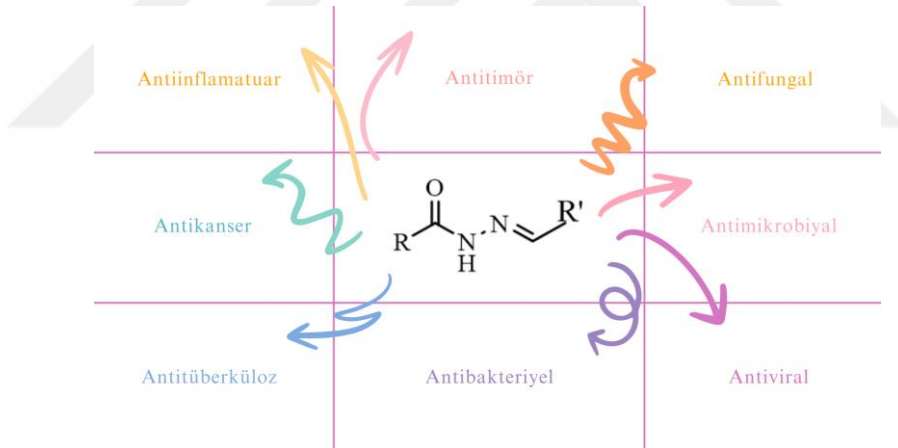
Bu bileşikler, genellikle bir keton veya aldehit ile bir hidrazin türevinin kondenzasyonu sonucu oluşmaktadır. Açıl hidrazonların yapısında, elektrofilik bir karbon atomu ($\text{CH}=\text{N}$), nükleofilik bir imin azot atomu ($\text{CH}=\text{N}:$) ve asidik karakterli bir amin azot atomu (NH) bulunmaktadır. Yapısı sayesinde hem elektrofilik hem de nükleofilik davranış sergilemektedir. Nükleofilik saldırı amin azot atomuna (NH), elektrofilik saldırı ise oksijen atomuna ($\text{C}=\text{O}$) üzerinden gerçekleşmektedir [29].

Hidrazon yapıları gibi açıl hidrazon yapılarında da $\text{C}=\text{N}$ bağından kaynaklı E/Z izomerizasyonu mevcuttur. Ayrıca C-N amit bağının etrafındaki dönmenin engellenmesi, karbonil ve NH gruplarının birbirlerine yönelmesinden kaynaklı konformasyonel izomerlerinin de oluşmasını sağlamaktadır. Bu durumda bileşiklerin iki $\text{C}=\text{N}$ bağından kaynaklı E/Z izomeri ve iki C-N amit bağından kaynaklı E/Z rotameri olmak üzere toplam dört izomeri olması mümkündür (Şekil 2. 4. 1. 2).



Şekil 2. 4. 1. 2 Açıl ve aroil hidrazon türevlerinin olası izomer yapıları.

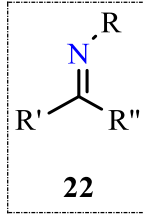
Hidrazonların E/Z izomerisindeki değişimler, sıcaklık, çözücü etkisi, pH değişimleri veya UV ışınlaması ile gerçekleşebilmektedir. Tautomerik ve izomerik formlarda olmaları bu bileşiklerin biyolojik, fizikokimyasal ve spektral özelliklerine farklılık katmaktadır. Bu nedenle de antibakteriyel [30], antifungal [31], antimikrobiyal [32], antiinflamatuar [33], antiviral [34] ve antitüberküloz [35] gibi birçok farklı biyolojik aktivite göstermektedir (Şekil 2. 4. 1. 3) [36, 37]. Bu çerçevede, açıl hidrazonların fonksiyonel türevlerinin sentezi ve bunların biyolojik aktiviteleri üzerine yapılan çalışmalar, farmasötik kimya alanında devam eden araştırmaların merkezinde bulunmaktadır. Ayrıca, hidrazonların kolay ve saf sentezlenebilirliği, seçiciliği ve geçiş metali iyonlarına duyarlılığı, onları koordinasyon kimyasında da ligand olarak cazip hale getirmektedir [38, 39]. Her ne kadar izomerik ve rotamerik yapılar sahip olması bileşiklere olumlu bir katkı sağlasa da yapılarının tam olarak aydınlatılamaması bileşiklerin kullanımında bir sorun teşkil etmektedir. Bu nedenle, yapıların aydınlatılması için IR, UV-Vis ve NMR spektroskopik yöntemleriyle yapılan çalışmalar ilgi çekmektedir [40].



Şekil 2. 4. 1. 3 Açıl hidrazon bileşiklerinin çeşitli biyolojik aktiviteleri.

2.5. Schiff Bazı

Alman kimyager Hugo Schiff tarafından, 1864 yılında primer aminler ile karbonil bileşiklerinin kondenzasyonu sonucunda ilk kez Schiff bazı bileşiği sentezlemiştir [41]. Schiff bazları hem organik kimya hem de endüstride geniş kullanım alanına sahip bileşiklerdir. İskelet yapısında $CH=N$ (azometin) veya $C=N$ (imin) bağı bulunduran ve aminlerin sentezinde ara ürün olarak kullanılan organik bileşiklerdir (Şekil 2. 5. 1).



Şekil 2. 5. 1 Schiff bazı bileşiklerinin genel gösterimi.

Schiff bazları, yapısında farklı aril ve alkil gruplar bulundurabilen esnek kimyasal yapıya sahip bileşiklerdir. Schiff bazları yapısal olarak, iminol formuna geçiş yapabilen tautomerik formlara sahiptir. Amit-iminol tautomerizasyonu, özellikle hidrazit ve hidrazon türevleri gibi Schiff bazlarının bazı spesifik türevlerinde gözlemlenmektedir. Bu özellik, Schiff bazlarının kimyasal reaktivitesini ve farmasötik etkinliğini artırmaktadır. [42].

Schiff bazları, özellikle antibakteriyel [43], antibiyofilm [44] antifungal [45], antitümör, antikanser [46] ve antitüberküloz [47] gibi çeşitli biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir. Schiff bazları ilaç tasarımı ve geliştirme sürecinde potansiyel ilaç adayları olarak değerlendirilmektedir.

Farmakolojik özelliklerinin yanı sıra kimyasal yapıları, onlara metal iyonları ile kompleks oluşturabilme yeteneği kazandırmaktadır [48]. Bhalla ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Schiff bazları ve metal komplekslerinin sürdürülebilir sentez yöntemleri incelenmiştir. Bu yenilikçi yöntemler, Schiff bazlarının ve metal komplekslerinin sentezinde önemli ilerlemeler sağlamış ve kimyasal süreçlerin çevresel etkisini azalttığını göstermiştir [49].

2.6. Kovalent Olmayan Etkileşimler

19. yüzyılın sonlarında, moleküller arasındaki zayıf etkileşimlerin varlığına dair ilk çalışmalar yapılmaya başlamıştır. Kovalent olmayan etkileşimlerin (zayıf etkileşimler)

daha sistematik bir şekilde ele alınması ve biyolojik sistemlerdeki öneminin anlaşılması 20. yüzyılın ortalarına kadar uzanmaktadır. 1930'lu yılların başında, Van der Waals kuvvetlerinin ilk ve detaylı tanımı ile moleküller arasındaki zayıf çekim kuvvetlerinin kimyasal bağların dışında da var olabileceği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Ardından London dispersiyon kuvvetleri ve 1950'lerde hidrojen bağlarının keşfedilmesiyle özellikle organik moleküller arasındaki etkileşimleri açıklamada bir dönüm noktası yaşanmıştır. Rosalind Franklin, James Watson ve Francis Crick çalışmalarında, DNA'nın yapısının, bazlar arasındaki hidrojen bağları ile stabilize edildiğini göstermiş ve bu buluş, kovalent olmayan etkileşimlerin biyolojik moleküllerdeki rolünün anlaşılması açısından bir dönüm noktası olmuştur [50].

Kovalent olmayan etkileşimler, kimyasal bir bağ oluşmadan atomların bir araya gelerek moleküler kümeleri oluşturduğu durumlardır. Kovalent olmayan etkileşimler, hidrojen bağları, π - π yığılmaları, Van der Waals kuvvetleri ve iyonik etkileşimler gibi başlıklar altında sınıflandırılmaktadır. Bu tür etkileşimler, moleküllerin kimyasal, fiziksel ve biyolojik özelliklerini belirlemede çok büyük bir öneme sahiptir. Moleküler yapıları stabilize etme, biyolojik aktiviteyi artırma ve hücre içi hedefleri modifiye edebilme gibi önemli işlevler üstlenmektedir.

2.6.1. Kovalent Olmayan Etkileşimlerin Bileşiklerdeki Etkisi

Moleküllerin üç boyutlu yapılarının oluşmasında kovalent olmayan etkileşimler büyük bir öneme sahiptir. Zayıf ve geçici olmalarına rağmen, moleküler yapıların stabilitesini ve işlevselliğini etkilemektedir. Bu da bu etkileşimlerin moleküler yapılar ve biyolojik sistemlerde kritik bir rol oynamasını sağlamaktadır. Bu etkileşimleri detaylı bir şekilde anlamak biyomoleküler sistemlerde protein-protein, protein-ligand ve protein-DNA etkileşimlerinin mekanizmalarını anlamayı kolaylaştırmaktadır. Yapı analizleri sayesinde, molekül içi veya moleküler arası kovalent olmayan etkileşimlerin, yönü ve spesifikliğı belirlenebilmektedir.

Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi, uzun süredir kovalent olmayan etkileşimlerin incelenmesi ve anlaşılmasında önemli rol oynayan spektroskopik bir

yöntemdir. NMR, diğer analiz yöntemleriyle elde edilmesi zor olan, her atomun iç yapısı ve kimyasal çevresi hakkında bilgi vermektedir. Bu yöntem, molekül içi veya moleküler arası etkileşimlerin atomik düzeyde incelenerek yapısal düzenlemelerin anlaşılmasına olanak sağlamaktadır [51, 52].

Bryce ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada, molekül içi kovalent olmayan etkileşimler NMR spektroskopisi yöntemini kullanılarak analiz edilmiştir. NMR sayesinde, kovalent olmayan etkileşimlerin, özellikle hidrojen bağlarının yapısal, termodinamik ve kinetik özellikleri incelenmiştir. Çalışma, molekül içi kovalent olmayan etkileşimlerin daha ayrıntılı olarak tanımlanmasında NMR'ın katkısını vurgulamıştır [53].

Yapı analizleri, kovalent olmayan etkileşimler içeren moleküllerin temel yapısını açıklamasının yanı sıra moleküler yapının hangi kısımlarının etkileşimlere katıldığını da göstermektedir. Bu analizler sonucu elde edilen veriler sayesinde, ilaç geliştirme, protein mühendisliği ve malzeme tasarımı gibi alanlarda yeni bileşiklerin işlevsel özelliklerinin optimize edilmesine olanak sağlamaktadır.

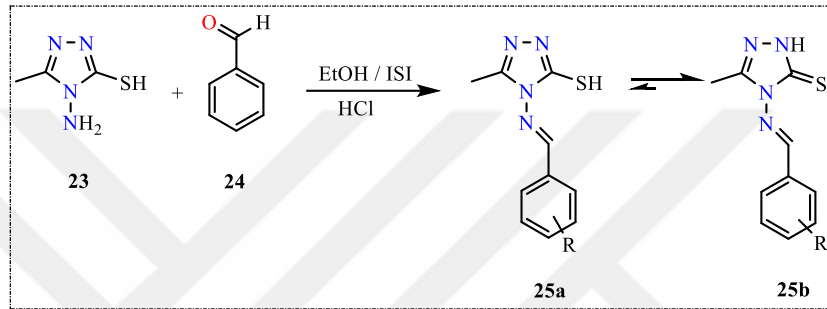
2.6.2. 1,2,4-Triazol Bileşiklerinin Yapı Çalışmaları

1,2,4-Triazol-3-tiyon bileşikleri tiyon ve tiyol olmak üzere iki farklı tautomerik formda bulunabilmektedir. Yapının tiyon veya tiyol formunda olması bileşiğin hidrojen bağı yapabilme veya proton transferi gibi özellikleri değiştirmektedir. Bu nedenle bu bileşiklerin enzimlere alan afiniteleri de farklı olmakta ve bu da biyoaktiviteyi doğrudan etkilemektedir. Sadece bir formun veya her iki formun da biyoaktif olduğu bileşikler mevcuttur. Ayrıca her iki formun da farklı biyoaktivite gösterdiği bileşikler vardır. Sonuç olarak tautomerizim biyolojik ve farmasötik özellikler üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu nedenle, bileşiklerin tautomerik durumlarının tam olarak bilinmesi ileri çalışmalar için gerekliliktir.

Bu etkileşimlerin incelenmesi X-ray çalışmaları ile yapılmaktadır. Fakat çoğu bileşiğin kristal formunun elde edilememesi ayrıca katı form ile çözelti formu arasında yapı

farklılıklarının oluşması bilim insanlarını bu etkileşimleri incelemek için basit ve farklı yeni yöntemler araştırmaya yönlendirmiştir.

Assem ve diğerlerinin yaptığı çalışmada, 4-(ariliden) amino-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiyon (**25b**) Schiff bazları sentezlenmiş ve X-ray analizlerinde kristal formunda yapının tiyon formunda olduğu bulunmuştur (Şekil 2. 6. 2. 1). Bu sonuç teorik çalışmalarla desteklenmiş tiyon yapısının baskın yapı olduğu gösterilmiştir [54].

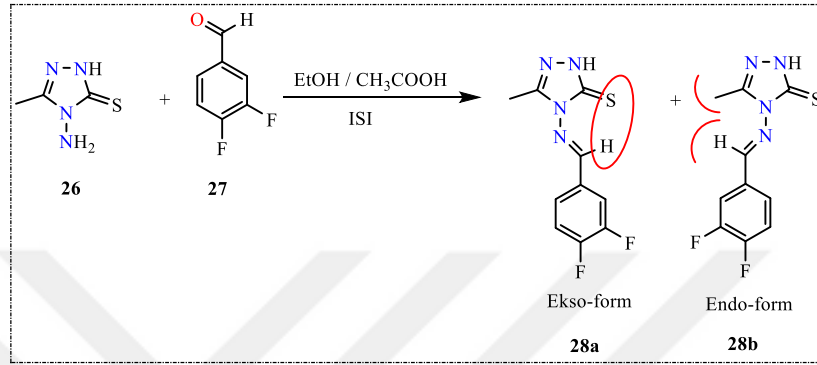


Şekil 2. 6. 2. 1 4-(ariliden) amino-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiyon (**25b**) Schiff bazı tiyol/tiyon tautomerizim.

Literatürdeki araştırmalar incelendiğinde bu bileşiklerin FT-IR spektroskopik yöntemi kullanılarak triazol-tiyon halkasındaki N-C=S, NH ve C=N fonksiyonel grupları için karakteristik absorpsiyon bantları sırasıyla 1250-1340 cm^{-1} , 3100-3560 cm^{-1} ve 1560-1650 cm^{-1} dalga boyları aralıklarında gözlemlenmektedir [10, 11]. S-H bantları ise 2550-2650 cm^{-1} arasında gözlemlenmektedir. FT-IR spektrumunda yapının tiyon olması durumunda 1250-1340 cm^{-1} aralığında, tiyol olması durumunda ise 2550-2650 cm^{-1} aralığında absorpsiyon gözlemlenmektedir [55].

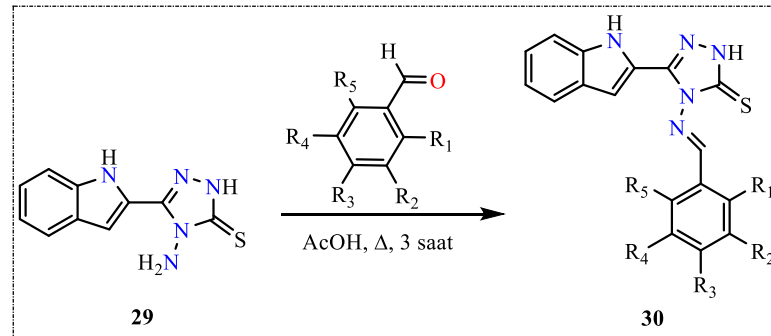
Yapının tiyon veya tiyol formunun ^1H NMR spektroskopisi yöntemi kullanılarak belirleneceği durumlarda, NH grubu için karakteristik proton sinyallerinin kimyasal kayma değeri 13-14 ppm aralığında, S-H sinyali 1.1-1.4 ppm aralığında kimyasal kayma değerleri gözlemlenmesi gerektiği bilinmektedir [56]. ^{13}C NMR spektrumunda C=S sinyali tipik olarak kimyasal kayma değeri 169.00-169.10 ppm'de görülmüştür [57].

Triazol-tiyon Schiff bazlarında görülen diğer bir izomerizasyonu N-N bağının dönmesinin engellenmesi sonucu oluşan endo ve ekso izomerleridir. Aouad ve diğerleri tarafından yapılan XRD-tek kristal çalışmasında, sterik itişme nedeniyle endo formunun daha kararsız olduğu, bu yapıların daha çok ekso formunu tercih ettiği bulunmuştur (Şekil 2. 6. 2. 2) [58].



Şekil 2. 6. 2. 2 **28** numaralı bileşiğin ekso ve endo formu.

Bu tarz bileşiklerde yapıyı etkileyen diğer bir etken ise benzen halkası üzerindeki *o*- ve *m*- pozisyonlarındaki sübstitüentlerin konumu olduğu bilinmektedir. Boraei ve diğerlerinin yaptığı X-ray çalışmasında, imin (C=N) azotu ile indol halkasının CH'ın ayrıca imin hidrojeni ile triazol halkasına bağlı kükürtün (C=S) etkileştiği ve bu nedenle yapının ekso formunda daha kararlı olduğu gösterilmiştir (Şekil 2. 6. 2. 3) [59].

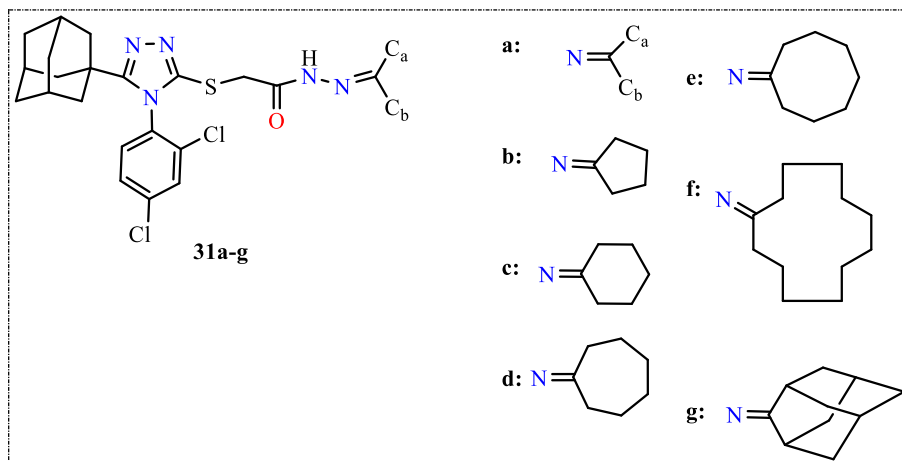


Şekil 2. 6. 2. 3 **29** numaralı bileşiğin sentez planı.

2.6.3. Açıl Hidrazon Bileşiklerinin Yapı Çalışmaları

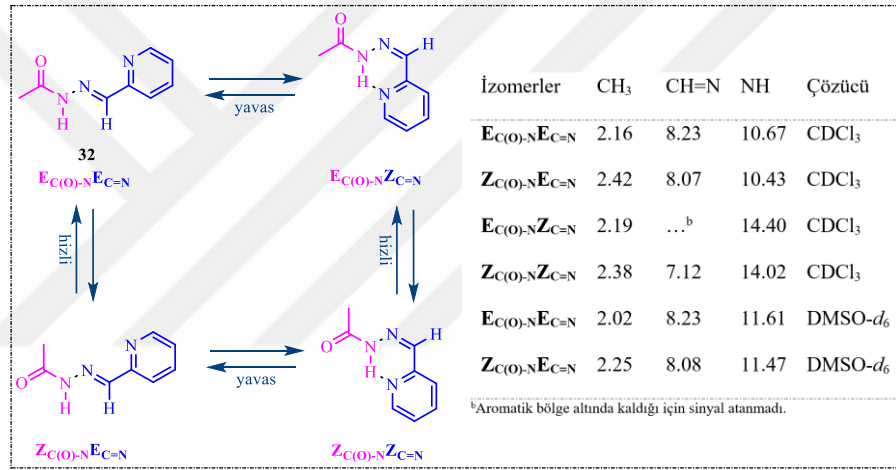
Açıl hidrazon bileşiklerinin kolay ve saf olarak sentezlenebilmesi hem bilimsel hem de endüstriyel çalışmalarda bu bileşikler olan ilgiyi artırmaktadır. Her ne kadar kullanışlı bileşikler olsalar da C(O)-N bağında dönmenin engellenmesi ve C=N bağından dolayı izomerizasyonun olması bu bileşiklerin üç boyutlu yapılarının açıklanmasını zorlaştırmaktadır ve bunun sonucu olarak kullanımları kısıtlanmaktadır. Bu nedenle literatürde bu bileşiklerin kullanımı ve biyoaktivite çalışmaları kadar yapı analizi çalışmaları da mevcuttur.

Sentezlenen hidrazon bileşiklerinin, N=C çift bağının dönme kısıtlanması nedeniyle E/Z geometrik izomerleri yapılarının olduğu bilinmektedir [60-63]. Bu nedenle literatürdeki çalışmalar ilk olarak C=N bağından kaynaklı geometrik izomerizasyonu üzerine yoğunlaşmıştır. Marakos ve diğerleri, C=N çift bağından kaynaklı geometrik izomerizasyonunu engellemek amacıyla 7 adet simetrik ketonla açıl hidrazon bileşiklerini sentezlemiştir (Şekil 2.6.3.1). Bu bileşiklerin hepsinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarında çift seri pik gözlemlenmiştir. Bunun sonucu olarak gözlenen bu çift seri pikin C(O)-N bağının dönmesinin engellenmesi sonucu oluşan rotamerler olduğunu öne sürülmüştür [64].



Şekil 2. 6. 3. 1 31a-g bileşiklerinin yapıları.

Palla ve diğerleri, C=N çift bağından kaynaklı oluşan tek izomerin hangi formda oluştuğu anlamak için Z formunu kararlı kılacak aldehitler seçerek çalışmalar yapmıştır. Oluşan bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarını da CDCl_3 çözücü olarak kullanıldığında beklenildiği gibi dört farklı pik seti, $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde ise iki farklı pik seti gözlemlenmiştir. Bunun nedeni *d*-kloroform içerisinde C(O)-NH...N(piridin) H bağının kuvvetli olmasından dolayı $Z_{\text{C}=\text{N}}$ izomerinin de elde edilmesidir. Bu çalışma sonucunda, eğer $Z_{\text{C}=\text{N}}$ izomerini kararlı kılan bir etken yoksa, aromatik aldehitlerden türevlendirilen hidrazon bileşiklerinin sterik engel nedeniyle $Z_{\text{C}=\text{N}}$ izomerinin gözlemlenemeyeceğini gösterilmiştir [65]. Bu nedenle, aromatik aldehitlerden türetilen açıl hidrazonların çözelti fazında $E_{\text{C}=\text{N}}$ formunda olması beklenmektedir (Şekil 2. 6. 3. 2).



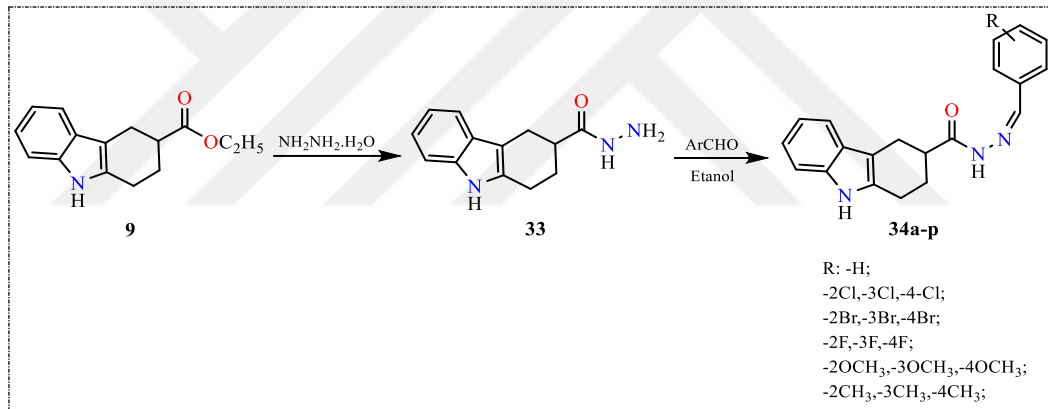
Şekil 2. 6. 3. 2 32 numaralı bileşiğin $E/Z_{\text{C}(\text{O})-\text{N}}$ rotamerleri ve $E/Z_{\text{C}=\text{N}}$ izomerlerinin gösterimi ve ^1H NMR spektrumlarındaki CH_3 , $\text{CH}=\text{N}$, NH proton pikleri.

Bu sonuç, Syakaev ve diğerleri tarafından yapılan çalışma ile de X-ışını verilerine bakılarak doğrulanmıştır [66]. Bu çalışmalarda, açıl hidrazonların E izomer formlarına ait NH protonların kimyasal kayma değerlerinin 9-12 ppm aralığında olduğu görünürken, Z izomer formlarına ait protonların kimyasal kayma değerleri 14-15 ppm aralığında görülmektedir [63].

Yapılan çalışmalar sonucunda, C=N çift bağından kaynaklı Z izomerine zorlayacak bir etki olmadığı sürece sadece E izomerinin oluştuğu kanıtlanmıştır. Bir sonraki aşamada çalışmalar C(O)-N bağının dönmesinin engellenmesi sonucu oluşan rotamerler üzerine

olmuştur. Genel olarak literatürdeki çalışmalar, açıl hidrazonların iki rotamerik formda bulurken, aril hidrazonların tek rotamerik formda bulunduğunu göstermektedir.

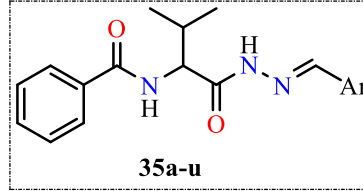
Grubumuz tarafından yapılan çalışmada, açıl hidrazon yapısı içeren tetrahidrokarbazol türevinin (**33**) aromatik aldehitlerle reaksiyonu sonucu literatürde var olmayan 17 adet bileşik (**34a-p**) sentezlenmiştir (Şekil 2. 6. 3. 3). Bu hibrit bileşiklerin yapıları ve fiziksel özellikleri IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Ayrıca, bileşiklerin konformasyon yapıları ve enerji düzeyleri hakkında daha fazla bilgi edinmek için, seriden seçilen bir bileşik üzerinde DMSO'da B3LYP/6-311++G(d,p) seviyesinde DFT hesaplamaları yapılmıştır. Bu çalışma, açıl hidrazonların her iki rotamerinin de yapıda bulunduğunu göstermiş ve açıl hidrazon bileşiklerinin moleküler yapılarını ve kimyasal özelliklerini aydınlatmak için literatüre katkı sağlamıştır [67].



Şekil 2. 6. 3. 3 **34a-p** türevlerinin sentez planı.

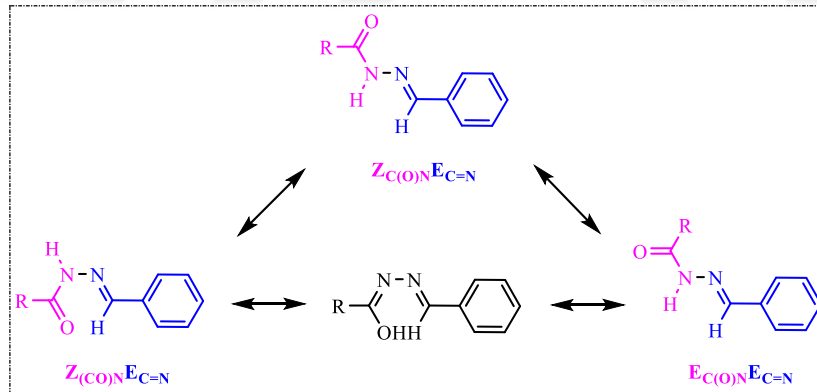
Literatürde yapılan bir diğer çalışmaya göre, beş farklı açıl ve aroil hidrazon türevi sentezlenmiştir. Belirli hidrazon türevlerinin konformasyonel davranışı ve E/Z izomerleşmesi DMSO ve CDCl₃ çözeltilerinde NMR ve HPLC teknikleri kullanılarak incelenmiştir. Bu bileşikler için tartışılan hidrazon türevlerinin sağladığı çeşitli konformasyonel olasılıklar arasında, açıl hidrazonların genellikle hem imin hem de amit grupları için E konfigürasyonunu ve her iki fonksiyon arasında s-trans birleşimini içeren E_{C(O)N}E_{C=N} formunda bulunduğu tespit edilmiştir. Öte yandan, aroil hidrazon kristal yapılarında yaygın olarak E_{C(O)N}Z_{C=N} formu gözlemlenmiştir. [39, 40, 68].

Literatürde yapılan diğer bir çalışmada ise hidrazon yapıları içeren 21 adet türev (**35a-u**) sentezlenmiş ve ^1H NMR spektrumlarından elde edilen sonuçlar incelenmiştir (Şekil 2. 6. 3. 4) [69].



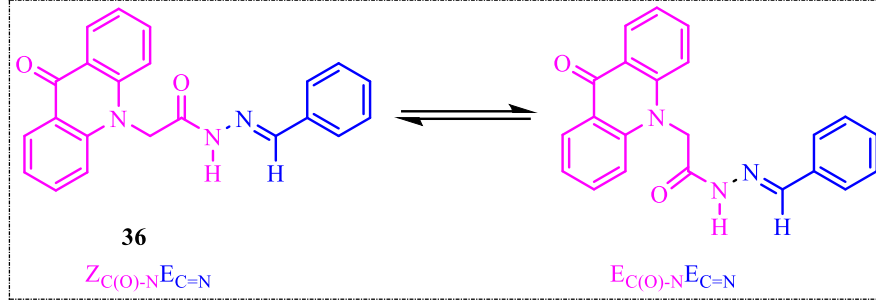
Şekil 2. 6. 3. 4 **35a-u** türevlerinin genel gösterimi.

Sentezlenen bileşiklerde imin ($\text{CH}=\text{N}$) protonunun kimyasal kayma değerleri incelenerek literatüre uygun olarak açıl hidrazonların E izomeri olduğu öne sürülmüştür. ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarında çift seri pik gözlenmesini ise $\text{C}(\text{O})-\text{N}$ bağındaki dönmenin kısıtlanmasından kaynaklı rotamerler olduğu iddia edilmektedir. Şekil 2. 6. 3. 5'teki olası rotamerlerin yapıları görülmektedir.



Şekil 2. 6. 3. 5 Açıl hidrazon bileşiklerinin (**34a-u**) olası tautomerik formları.

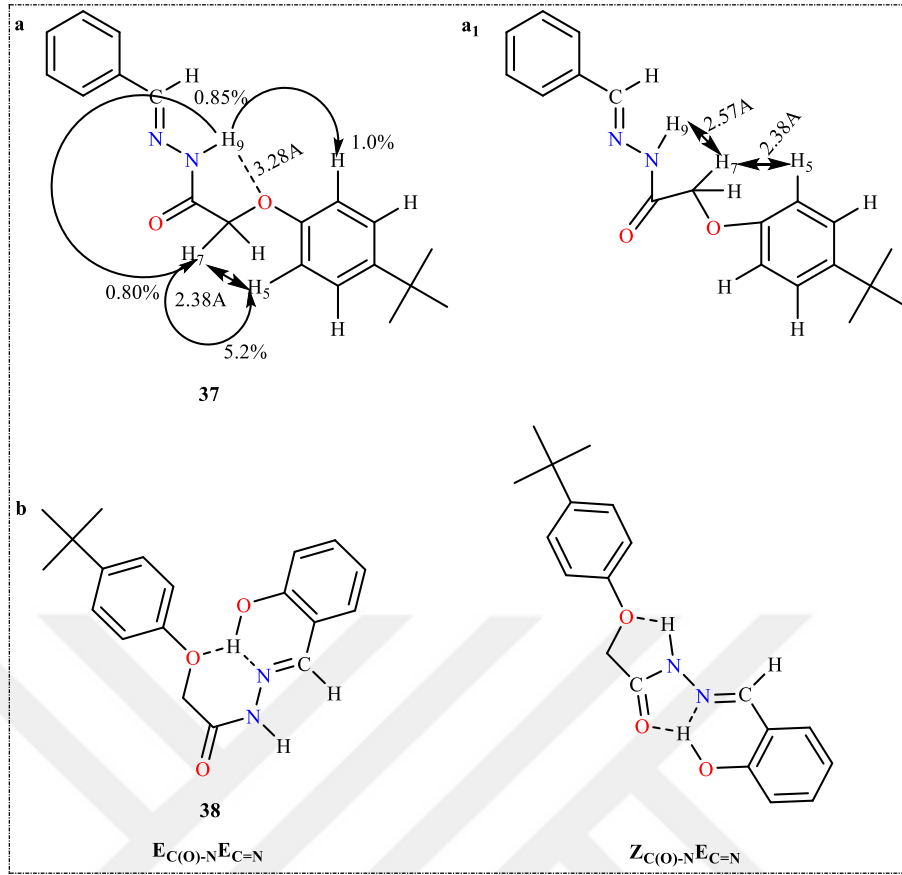
Daha sonraki çalışmalarda bu iki yapının $\text{C}(\text{O})-\text{N}$ kaynaklı rotamerler olduğunu ispatlamak amacıyla araştırmacılar farklı sıcaklıklarda ^1H NMR spektrumları alarak bu yapıların hangi rotamerik formda olduğunu ispatlamışlardır. Aarjane ve diğerleri, akridon-*N*-açıl hidrazon türevlerini sentezlemiş ve NMR spektrumlarında beklenildiği gibi iki set pik gözlemlemişlerdir. Değişik sıcaklıklardaki ^1H NMR spektrumlarında rotamerik piklerin koalesans sıcaklıkları 358 K'de bulunmuştur [70].



Şekil 2. 6. 3. 6 **36** numaralı bileşiğin $Z_{C(O)-N}E_{C=N}$ ve $E_{C(O)-N}E_{C=N}$ rotamerleri.

Literatüre göre, bu çift seri pikin rotamerizasyondan kaynaklandığı kabul edilmiş olsa da hangi piklerin E hangi piklerin Z formuna ait olduğu daha sonraki çalışmaların konusu olmuştur. NOESY ve NOE NMR spektrum çalışmaları bu yapıların tanımlanmasında etkili olmuştur. Syakaev ve diğerlerinin yaptığı kapsamlı çalışmada, NOE spektrumunda Şekil 2. 6. 3. 7' de görülen çapraz etkileşimler gösterilmiştir. Bu etkileşimlere göre her iki rotamerin de $E_{C=N}$ formunda olduğu bir kez daha ispatlanmıştır. Ayrıca $E/Z_{C(O)-N}$ rotamerleri için birçok önemli bilgi literatüre sunulmuştur.

Açıl hidrazonların $E_{C(O)-N}$ rotamerinde H_7 'nin kimyasal kayma değeri, $Z_{C(O)-N}$ rotamerine kıyasla yaklaşık 0,5 ppm düşük alan kayması göstermiş ve bu değerin benzer bileşikler için literatürde verilen veriler ile uyumlu olduğu görülmüştür [71]. $E_{C(O)-N}$ rotamerinde C_8 karbonu, $Z_{C(O)-N}$ rotamerine kıyasla düşük alan kayması göstermelidir. Literatüre göre, sterik engellenmiş amit bileşiklerinde karbonil üzerindeki konjugasyon nedeniyle ($N^+=C-O^-$) perdeleme artar ve düşük alana kimyasal kayma sergilenir [72]. Bu çalışmada ise kimyasal kayma 5-6 ppm civarında düşük alana kaymıştır.



Şekil 2. 6. 3. 7 (a) **37** numaralı bileşiğin $Z_{C(O)-N}$ rotamerinde H_7 'nin sonrası $CDCl_3$ 'te NOESY spektrumu ve olası moleküler yapısı (a_1), (b) **38** numaralı bileşiğin ışınlı doyurulması sonucu $E/Z_{C(O)-N}$ rotamerlerinin molekül içi hidrojen bağı etkileşimleri.

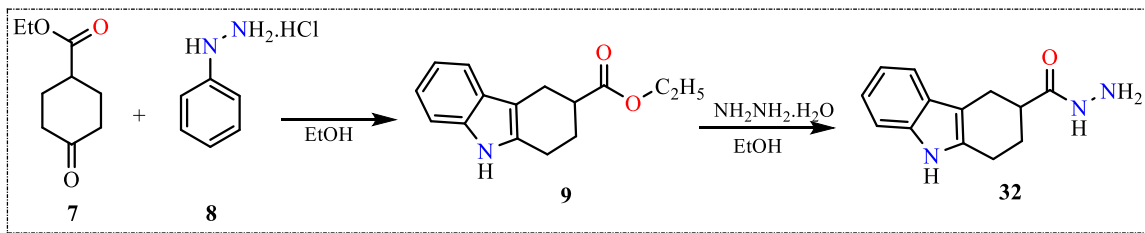
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. Deneysel Yöntemler

Yapılan sentezlerde Sigma-Aldrich / Merck firmalarından temin edilen kimyasal maddeler kullanılmıştır. Reaksiyonlardan sonra çözücüler döner buharlaştırıcı kullanılarak indirgenmiş basınçta uzaklaştırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları elektrotermal dijital OptiMelt erime noktası cihazı ile belirlenmiştir. Bileşiklerin FT-IR spektrumları Thermo Scientific Nicolet İS5 infrared spektrometresi ile ATR kiti kullanılarak alınmıştır. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları iç standart olarak tetrametilsilan (TMS) kullanılarak Bruker WH-400 spektrometresi (¹H-NMR için 400 MHz, ¹³C-13C-NMR için 100 MHz) ile alınmıştır. Rotamerik hidrojenlerin kimyasal kayma (δ) değerleri tanımlandıklarında parantez içinde ve diğer form ile bir yıldız (*) eklenerek sunulmuştur. Sinyaller, geniş br, tekli s, ikili d, çiftin çifti dd, üçlü t, çoklu m şekilde kısaltılmıştır. Bileşikler etanol içerisinde çözüldükten sonra kütle spektrumları Elektrosprey İyonlaştırmalı Tuzaklamalı İyon Hareketliliği-Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi (TIMS-TOF-MS) (Bruker Daltonics) cihazı ile alınmıştır. Sentezlenen bileşikler, ince tabaka kromatografisi yöntemi ile silika jel 60 HF-254 (Merck) kullanılarak R_f değerleri tespit edilmiştir.

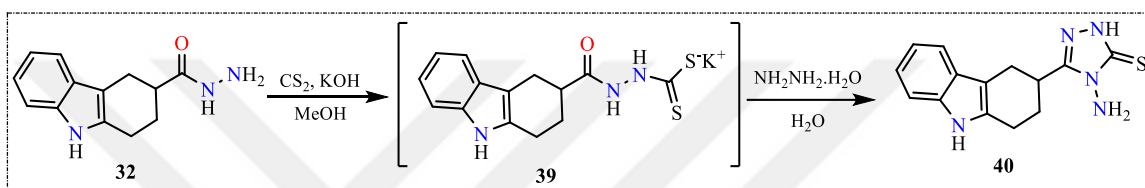
3.1.1. Tetrahidrokarbazol-Triazol Bileşiklerinin Sentezi

Etil 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karboksilat (**9**) ve 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazid (**32**) bileşikleri Şekil 3.1.1.1’de gösterildiği gibi literatüre uygun olarak sentezlenmiştir. Kısaca özetlemek gerekirse, 4-karboetoksi siklohekzenon ve fenilhidrazinyum hidroklorür bileşiklerinin etanol içerisinde 8 saat geri soğutucu altında kaynatılması ile etil 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karboksilat bileşiği (**9**) sentezlenmiştir [8]. Sonraki aşamada, bu bileşiğin hidrazin hidrat ile 12 saat geri soğutucu altında reaksiyonu sonucunda 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**32**) bileşiği sentezlenmiştir [67]. Bileşik **9** ve **32**’in yapı karakterizasyonu ¹H NMR spektrumu ile yapılmıştır. Sonuçlar literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.



Şekil 3. 1. 1. 1 **9** ve **32** numaralı bileşiklerin sentez planı.

3.1.1.1. 4-amino-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (**40**)



Şekil 3. 1. 1. 1. 1 1,2,4-Triazol-3-tiyon türevlerinin sentez planı.

Bir sonraki aşamada, KOH (0,31 g, 1,25 mmol) kuru metanol (50 mL) içinde çözülerek, çözeltiliye, aromatik asit hidrazit (**32**) (0,5 g, 2,18 mmol) bileşiği eklendi. Çözelti buz üzerinde soğutuldu. Karıştırılan karışıma CS₂ (0,66 g, 8,72 mmol) 2-3 saat içinde damla damla ilave edildi. Oluşan potasyum ditiyokarbazat tuzu (**39**) süzülerek, soğutulmuş dietil eter ile yıkanarak ve kurutuldu (Şekil 3. 1. 1. 1. 1).

Potasyum ditiyokarbazat tuzu (**39**) saf su (30 mL) içinde çözülmüş ve hidrazin hidrat (2,55 mmol) ilave edilerek 18 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon karışımı sarımsı yeşil renge dönüşerek hidrojen sülfür çıkışı gözlemlenmiştir. Daha sonra, bu karışım buz üzerine dökülerek çökene kadar %10'luk hidroklorik asit ilave edildi. Oluşan beyaz katı süzüldü ve 4-amino-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-thion (**40**) saf olarak elde edildi.

Beyaz katı, verim: %95, erime noktası: 153,9-155,1 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,69.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.89-2.05 (m, 1H), 2.31 (d, *J*=13.24 Hz, 1H), 2.78-2.90 (m, 3H), 3.07 (d, *J*= 15.11 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H, NH₂), 6.93 (t, *J*=5.89 Hz, 1H, ArH), 6.97-7.03(m, 1H, ArH), 7.25 (d, *J*=6.48 Hz, 1H, ArH), 7.34 (d, *J*=7.07 Hz, 1H, ArH), 10.75 (s, 1H, NH_{indol}), 13.55 (s, 1H, NH) (Şekil Ek 1).

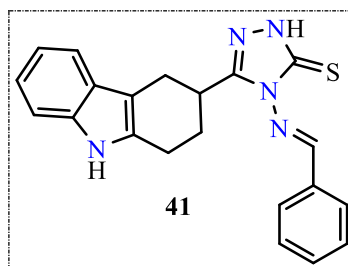
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 22.64, 24.85, 26.79, 31.70, 107.17, 111.13, 117.61, 118.74, 120.77, 127.39, 134.11, 136.37, 155.50, 166.58 (Şekil Ek 2).

MS (m/z), [M+H]⁺: C₁₄H₁₅N₅S, hesaplanan: 286,1048; bulunan: 286,1139.

3.1.1.2. 1,2,4-Triazol-3-tiyon Türevleri 41-59; Genel prosedür

4-amino-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4 triazol-3-thion (**4**) (0,04 mmol) ve çeşitli benzaldehit türevleri, glasiyel asetik asit (10 ml) içinde çözülerek hazırlanan karışım geri soğutucu altında Çizelge 4. 1’de verilen sürelerde kaynatıldı. Reaksiyonun sonunda, çözelti 10 ml buzlu su içine döküldü. Oluşan beyaz katılar süzülür ve kurutuldu. Etanol ile kristallendirilen bileşikler (**41-59**) saf olarak elde edildi.

3.1.1.2.1. (E)-4-(benzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**41**)



Beyaz katı, verim: %55, erime noktası: 214,3-216,9 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,83.

FT-IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3392 (N-H), 1570 (C=N), 1479 (C=C), 1278 (C=S).

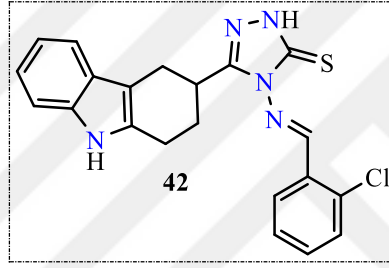
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.98-2.10 (m, 1H), 2.32 (d, *J*= 11.89 Hz, 1H), 2.79-2.94 (m, 3H), 3.11 (dd, *J*₁= 4.79 Hz, *J*₂= 15.40 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 6.91 (t, *J*= 7.43 Hz, 1H, ArH), 7.00 (t, *J*=7.35 Hz, 1H, ArH), 7.25 (d, *J*= 8.03 Hz, 1H, ArH), 7.33 (d,

$J = 7.44$ Hz, 1H, ArH), 7.51-7.65 (m, 3H, ArH), 7.92 (d, $J = 7.44$ Hz, 2H, ArH), 10.03 (s, 1H, N=CH), 10.77 (s, 1H, NH_{indole}), 13.90 (s, 1H, NH) (Şekil Ek 3).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 22.58 (CH₂), 24.99 (CH₂), 26.73 (CH₂), 31.99 (CH), 107.02 (C), 111.12 (CH), 117.64 (CH), 118.67 (CH), 120.80 (CH), 127.36 (C), 129.05 (CH), 129.71 (CH), 132.66 (C), 133.16 (CH), 134.13 (C), 136.36 (C), 154.49 (C=N), 161.87 (C=S), 164.26 (CH=N) (Şekil Ek 4).

MS (m/z), $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₁H₁₉N₅S, hesaplanan: 374,1434; bulunan: 374,1461.

3.1.1.2.2. (E)-4-(2-klorobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (42)



Beyaz katı, verim: %72, erime noktası: 175,5-177,2 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,86.

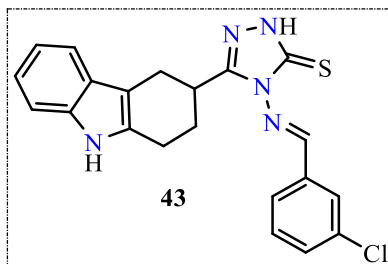
FT-IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3383 (N-H), 1573 (C=N), 1463 (C=C), 1276 (C=S).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 1.96-2.11 (m, 1H), 2.34 (d, $J = 11.25$ Hz, 1H), 2.82-2.97 (m, 3H), 3.12 (dd, $J_1 = 15.26$ Hz, $J_2 = 4.72$ Hz, 1H), 3.40-3.53 (m, 1H), 6.92 (t, $J = 7.43$ Hz, 1H, ArH), 7.00 (t, $J = 7.60$ Hz, 1H, ArH), 7.26 (d, $J = 7.93$ Hz, 1H, ArH), 7.34 (d, $J = 7.93$ Hz, 1H, ArH), 7.46-7.74 (m, 3H, ArH), 8.16 (d, $J = 8.45$ Hz, 1H, ArH), 10.78 (s, 1H, NH_{indole}), 10.88 (s, 1H, N=CH), 13.98 (s, 1H, NH) (Şekil Ek 5).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 22.63 (CH₂), 25.03 (CH₂), 26.89 (CH₂), 31.85 (CH), 107.11 (C), 111.12 (CH), 117.67 (CH), 118.67 (CH), 120.80 (CH), 127.40 (C), 128.01 (CH), 128.51 (CH), 130.53 (C), 130.80 (CH), 134.15 (C), 134.37 (CH), 135.58 (C), 136.37 (C), 154.93 (C=N), 157.27 (CH=N), 161.78 (C=S) (Şekil Ek 6).

MS (m/z), $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₁H₁₈ClN₅S, hesaplanan: 408,1044; bulunan: 408,1070.

3.1.1.2.3. (E)-4-(3-klorobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (43)



Beyaz katı, verim: %76, erime noktası: 174,3-178,1 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,82.

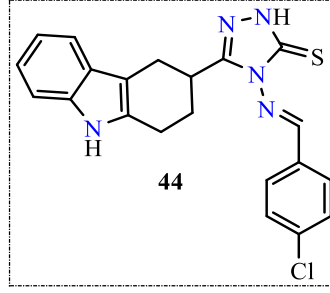
FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3383 (N-H), 1573 (C=N), 1463 (C=C), 1276 (C=S).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.96-2.09 (m, 1H), 2.31 (d, J = 13.01 Hz, 1H), 2.80-2.94 (m, 3H), 3.09 (dd, J_1 = 5.52 Hz, J_2 = 15.42 Hz, 1H), 3.38-3.48 (m, 1H), 6.91 (t, J = 7.71 Hz, 1H, ArH), 6.99 (t, J = 7.70, 1H, ArH), 7.25 (d, J = 7.96 Hz, 1H, ArH), 7.33 (d, J = 7.59 Hz, 1H, ArH), 7.57 (t, J = 7.69 Hz, 1H, ArH), 7.67 (d, J = 7.67 Hz, 1H, ArH), 7.89 (d, J = 7.96 Hz, 1H, ArH), 7.97 (s, 1H, ArH), 10.12 (s, 1H, N=CH), 10.77 (s, 1H, NH_{indole}), 13.94 (s, 1H, NH) (Şekil Ek 7).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 22.58 (CH₂), 25.01 (CH₂), 26.81 (CH₂), 31.88 (CH), 107.04 (C), 111.15 (CH), 117.67 (CH), 118.70 (CH), 120.84 (CH), 127.40 (C), 127.75 (CH), 128.31 (CH), 131.68 (CH), 132.76 (CH), 134.16 (C), 136.48 (C), 134.88 (C), 136.39 (C), 154.63 (C=N), 161.93 (C=S), 162.21 (CH=N) (Şekil Ek 8).

MS (m/z), [M+H]⁺: C₂₁H₁₈ClN₅S, hesaplanan: 408,1044; bulunan: 408,1068.

3.1.1.2.4. (E)-4-(4-klorobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (44)



Beyaz katı, verim: %74, erime noktası: 172,8-175,5 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,82.

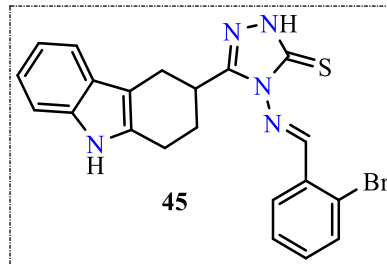
FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3396 (N-H), 1568 (C=N), 1465 (C=C), 1276 (C=S).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.98-2.09 (m, 1H), 2.32 (d, J = 12.98 Hz, 1H), 2.83-2.90 (m, 3H), 3.09 (dd, J_1 = 14.62 Hz, J_2 = 4.46 Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 6.91 (t, J = 8.80 Hz, 1H, ArH), 7.00 (t, J = 6.85, 1H, ArH), 7.25 (d, J = 8.10 Hz, 1H, ArH), 7.33 (d, J = 7.40 Hz, 1H, ArH), 7.61 (d, J = 8.47 Hz, 2H, ArH), 7.95 (d, J = 8.51 Hz, 2H, ArH), 10.10 (s, 1H, N=CH), 10.78 (s, 1H, NH_{indole}), 13.92 (s, 1H, NH) (Şekil Ek 9).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 22.58 (CH₂), 25.00 (CH₂), 26.76 (CH₂), 31.94 (CH), 107.02 (C), 111.11 (CH), 117.66 (CH), 118.68 (CH), 120.81 (CH), 127.37 (C), 129.88 (CH), 130.70 (CH), 131.60 (C), 134.12 (C), 136.37 (C), 137.76 (C), 154.55 (C=N), 161.88 (C=S), 162.59 (CH=N) (Şekil Ek 10).

MS (m/z), [M+H]⁺: C₂₁H₁₈ClN₅S, hesaplanan: 408,1044; bulunan: 408,1066.

3.1.1.2.5. (E)-4-(2-bromobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (45)



Beyaz katı, verim: %77, erime noktası: 182,3-185,7 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,85.

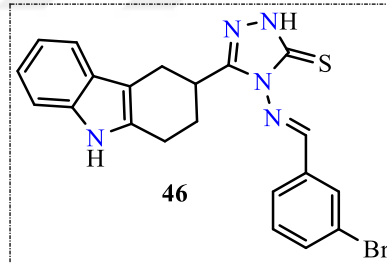
FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3396 (N-H), 1587 (C=N), 1485 (C=C), 1276 (C=S).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.98-2.09 (m, 1H), 2.34 (d, J = 13.34 Hz, 1H), 2.82-2.94 (m, 3H), 3.11 (dd, J_1 = 14.92 Hz, J_2 = 4.59 Hz, 1H), 3.39-3.52 (m, 1H), 6.92 (t, J = 6.81 Hz, 1H, ArH), 7.00 (t, J = 7.26, 1H, ArH), 7.22 (d, J = 7.72 Hz, 1H, ArH), 7.34 (d, J = 7.72 Hz, 1H, ArH), 7.48-7.55 (m, 2H, ArH), 7.78-7.83 (s, 1H, ArH), 8.11-8.16 (s, 1H, ArH), 10.78 (s, 1H, NH_{indole}), 10.86 (s, 1H, N=CH), 13.97 (s, 1H, NH) (Şekil Ek 11).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 22.64 (CH₂), 25.05 (CH₂), 26.91 (CH₂), 31.85 (CH), 107.11 (C), 111.13 (CH), 117.68 (CH), 118.67 (CH), 120.81 (CH), 125.90 (C), 127.41 (C), 128.35 (CH), 128.97 (CH), 132.14 (C), 134.07 (CH), 134.16 (C), 134.52 (CH), 136.42(C), 154.99 (C=N), 159.30 (CH=N), 161.80 (C=S) (Şekil Ek 12).

MS (m/z), [M+H]⁺: C₂₁H₁₈BrN₅S, hesaplanan: 452,0539; bulunan: 452,0557.

3.1.1.2.6. (E)-4-(3-bromobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (46)



Beyaz katı, verim: %74, erime noktası: 179,1-182,6 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,85.

FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3396 (N-H), 1587 (C=N), 1485 (C=C), 1276 (C=S).

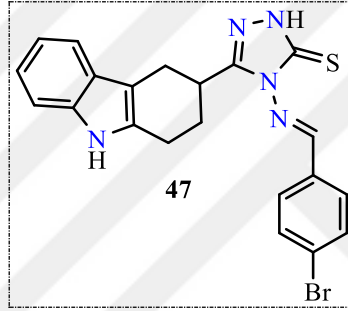
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.96-2.09 (m, 1H), 2.32 (d, J = 12.31 Hz, 1H), 2.79-2.95 (m, 3H), 3.10 (dd, J_1 = 15.38 Hz, J_2 = 5.23 Hz, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 6.92 (t, J =7.48 Hz, 1H, ArH), 7.00 (t, J = 7.37 Hz, 1H, ArH), 7.26 (d, J = 7.90 Hz, 1H, ArH), 7.35 (d, J = 7.33 Hz, 1H, ArH), 7.51 (t, J = 7.91 Hz, 1H, ArH), 7.81 (d, J = 8.04 Hz, 1H, ArH),

7.94 (d, $J = 7.73$ Hz, 1H, ArH), 8.10 (s, 1H, ArH), 10.11 (s, 1H, N=CH), 10.78 (s, 1H, NH_{indole}), 13.95 (s, 1H, NH) (Şekil Ek 13).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 22.55 (CH₂), 24.95 (CH₂), 26.79 (CH₂), 31.85 (CH), 107.02 (C), 111.11 (CH), 117.63 (CH), 118.66 (CH), 120.80 (CH), 122.87 (C), 127.37 (C), 127.99 (CH), 131.24 (CH), 131.87 (CH), 134.11 (C), 135.07 (C), 135.62 (CH), 136.35 (C), 154.58 (C=N), 161.92 (C=S), 162.16 (CH=N) (Şekil Ek 14).

MS (m/z), [M+H]⁺: C₂₁H₁₈BrN₅S, hesaplanan: 452,0539; bulunan: 452,0557.

3.1.1.2.7. (E)-4-(4-bromobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (47)



Beyaz katı, verim: %72, erime noktası: 161,2-163,7 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,85.

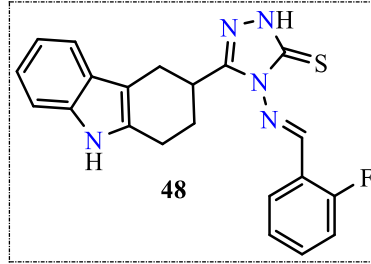
FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3402 (N-H), 1562 (C=N), 1465 (C=C), 1280 (C=S).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.96-2.09 (m, 1H), 2.31 (d, $J = 12.35$ Hz, 1H), 2.75-2.96 (m, 3H), 3.09 (dd, $J_1 = 15.29$ Hz, $J_2 = 5.10$ Hz, 2H), 3.37-3.45 (m, 1H), 6.92 (t, $J = 7.29$ Hz, 1H, ArH), 7.00 (t, $J = 7.37$ Hz, 1H, ArH), 7.26 (d, $J = 7.89$ Hz, 1H, ArH), 7.34 (d, $J = 7.32$ Hz, 1H, ArH), 7.76 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H, ArH), 7.87 (d, $J = 8.37$ Hz, 1H, ArH), 10.10 (s, 1H, N=CH), 10.78 (s, 1H, NH_{indole}), 13.93 (s, 1H, NH) (Şekil Ek 15).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 22.59 (CH₂), 24.99 (CH₂), 26.78 (CH₂), 31.93 (CH), 107.03 (C), 111.13 (CH), 117.67 (CH), 118.68 (CH), 120.81 (CH), 126.78 (C), 127.37 (C), 130.81 (CH), 131.72 (CH), 131.93 (C), 132.80 (CH), 134.12 (C), 136.35 (C), 154.56 (C=N), 161.87 (C=S), 162.60 (CH=N) (Şekil Ek 16).

MS (m/z), [M+H]⁺: C₂₁H₁₈BrN₅S, hesaplanan: 452,0539; bulunan: 452,0557.

3.1.1.2.8. (E)-4-(2-florobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (48)



Beyaz katı, verim: %52, erime noktası: 199,6-201,8 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,86.

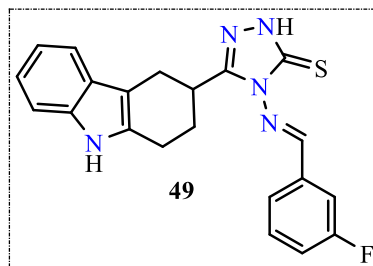
FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3313 (N-H), 1577 (C=N), 1454 (C=C), 1284 (C=S).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.97-2.10 (m, 1H), 2.34 (d, J = 11.64 Hz, 1H), 2.80-2.96 (m, 3H), 3.11 (dd, J_1 = 14.64 Hz, J_2 = 5.51 Hz, 1H), 3.39-3.48 (m, 1H), 6.92 (t, J = 7.44 Hz, 1H, ArH), 7.00 (t, J = 7.13 Hz, 1H, ArH), 7.26 (d, J = 8.11 Hz, 1H, ArH), 7.32-7.45 (m, 3H, ArH), 7.63-7.71 (m, 1H, ArH), 8.07 (t, J = 7.48 Hz, 1H, ArH), 10.54 (s, 1H, N=CH), 10.78 (s, 1H, NH_{indole}), 13.96 (s, 1H, NH) (Şekil Ek 17).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 22.61 (CH₂), 24.98 (CH₂), 26.83 (CH₂), 31.90 (CH), 107.08 (C), 111.12 (CH), 116.84 (CH), 117.04 (CH), 117.67 (CH), 118.65 (CH), 120.48 (C), 120.60 (C), 120.79 (CH), 125.85 (CH), 125.88 (CH), 127.39 (C), 127.73 (CH), 134.12 (C), 135.21 (CH), 135.32 (CH), 136.38 (C), 154.79 (C=N), 155.46 (CH=N), 155.47 (CH=N), 160.93 (C), 161.80 (C=S), 163.45 (C) (Şekil Ek 18).

MS (m/z), [M+H]⁺: C₂₁H₁₈FN₅S, hesaplanan: 392,1340; bulunan: 392,1360.

3.1.1.2.9. (E)-4-(3-florobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (49)



Beyaz katı, verim: %61, erime noktası: 165,2-167,3 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,86.

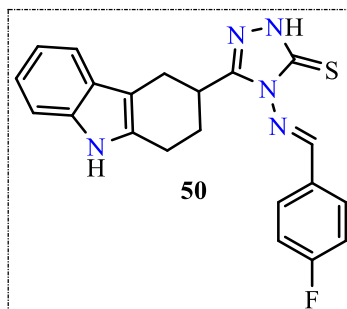
FT-IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3421 (N-H), 1573 (C=N), 1446 (C=C), 1284 (C=S).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 1.98-2.09 (m, 1H), 2.32 (d, J = 12.39 Hz, 1H), 2.81-2.93 (m, 3H), 3.10 (dd, J_1 = 15.77 Hz, J_2 = 4.51 Hz, 1H), 3.40-3.53 (m, 1H), 6.91 (t, J = 7.11 Hz, 1H, ArH), 6.99 (t, J = 7.13 Hz, 1H, ArH), 7.25 (d, J = 7.78 Hz, 1H, ArH), 7.34 (d, J = 7.14 Hz, 1H, ArH), 7.46 (t, J = 8.32 Hz, 1H, ArH), 7.59 (q, J = 7.66 Hz, 1H, ArH), 7.76 (d, J = 7.99 Hz, 2H, ArH), 10.15 (s, 1H, N=CH), 10.78 (s, 1H, NH_{indole}), 13.95 (s, 1H, NH) (Şekil Ek 19).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 22.56 (CH₂), 24.99 (CH₂), 26.79 (CH₂), 31.87 (CH), 107.01 (C), 111.12 (CH), 114.71 (CH), 114.94 (CH), 117.64 (CH), 118.66 (CH), 119.83 (CH), 120.04 (CH), 120.79 (CH), 125.64 (CH), 125.66 (CH), 127.36 (C), 131.83 (CH), 131.93 (CH), 134.14 (C), 135.09 (C), 135.17 (C), 136.37 (C), 154.62 (C=N), 161.61 (C), 161.89 (C=S), 162.18 (CH=N), 164.05 (C) (Şekil Ek 20).

MS (m/z), $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₁H₁₈FN₅S, hesaplanan: 392,1340; bulunan: 392,1357.

3.1.1.2.10. (E)-4-(4-florobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (50)



Beyaz katı, verim: %55, erime noktası: 173,5-176,8 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,86.

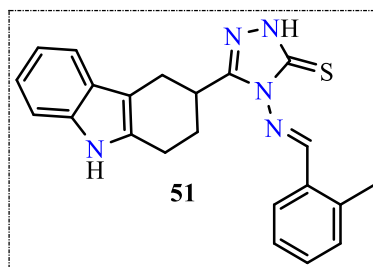
FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3396 (N-H), 1600 (C=N), 1456 (C=C), 1280 (C=S).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.98-2.10 (m, 1H), 2.32 (d, J = 13.55 Hz, 1H), 2.81-2.93 (m, 3H), 3.09 (dd, J_1 = 15.71 Hz, J_2 = 4.73 Hz, 1H), 3.39-3.43 (m, 1H), 6.91 (t, J = 6.50 Hz, 1H, ArH), 6.99 (t, J = 7.18 Hz, 1H, ArH), 7.25 (d, J = 8.21 Hz, 1H, ArH), 7.33 (d, J = 7.87 Hz, 1H, ArH), 7.39 (t, J = 8.55 Hz, 2H, ArH), 8.00 (t, J = 5.81 Hz, 2H, ArH), 10.02 (s, 1H, N=CH), 10.77 (s, 1H, NH_{indole}), 13.91 (s, 1H, NH) (Şekil Ek 21).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 22.58 (CH₂), 24.98 (CH₂), 26.73 (CH₂), 31.95 (CH), 107.00 (C), 111.11 (CH), 116.82 (CH), 117.04 (CH), 117.65 (CH), 118.66 (CH), 120.80 (CH), 127.36 (C), 128.29 (C), 129.31 (C), 131.57 (CH), 131.66 (CH), 134.12 (C), 136.35 (C), 154.49 (C=N), 161.87 (C=S), 163.10 (CH=N), 163.87 (C) (Şekil Ek 22).

MS (m/z), [M+H]⁺: C₂₁H₁₈FN₅S, hesaplanan: 392,1340; bulunan: 392,1352.

3.1.1.2.11. (E)-4-(2-metilbenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (51)



Beyaz katı, verim: %63, erime noktası: 202,1-205,1 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,84.

FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3304 (N-H), 1577 (C=N), 1458 (C=C), 1284 (C=S).

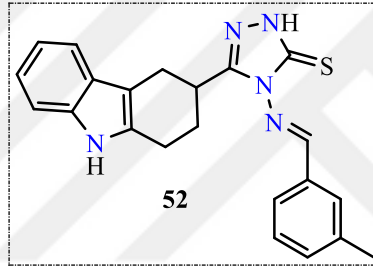
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.99-2.09 (m, 1H), 2.34 (d, J = 12.73 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H, CH₃), 2.84-2.93 (m, 3H), 3.11 (dd, J_1 = 15.32 Hz, J_2 = 4.59 Hz, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 6.92 (t, J = 7.48 Hz, 1H, ArH), 7.00 (t, J = 7.49 Hz, 1H, ArH), 7.25 (d, J =

7.33 Hz, 1H, ArH), 7.31-7.38 (m, 3H, ArH), 7.47 (t, $J = 7.61$ Hz, 1H, ArH), 7.96 (d, $J = 8.17$ Hz, 1H, ArH), 10.39 (s, 1H, N=CH), 10.78 (s, 1H, NH_{indole}), 13.92 (s, 1H, NH) (Şekil Ek 23).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 19.71 (CH₃), 22.63 (CH₂), 24.93 (CH₂), 26.82 (CH₂), 32.02 (CH), 107.10 (C), 111.13 (CH), 117.64 (CH), 118.68 (CH), 120.80 (CH), 127.03 (CH), 127.40 (C), 127.43 (CH), 130.97 (C), 131.70 (CH), 132.71 (CH), 134.12 (C), 136.39 (C), 139.77 (C), 154.53 (C=N), 161.72 (C=S), 162.58 (CH=N) (Şekil Ek 24).

MS (m/z), [M+H]⁺: C₂₂H₂₁N₅S, hesaplanan: 388,1590; bulunan: 388,1597.

3.1.1.2.12. (E)-4-(3-metilbenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (52)



Beyaz katı, verim: %64, erime noktası: 185,0-187,9 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,86.

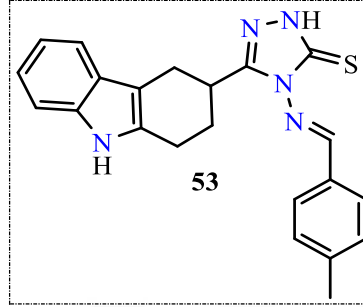
FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3392 (N-H), 1573 (C=N), 1456 (C=C), 1278 (C=S).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.99-2.08 (m, 1H), 2.28-2.32 (m, 1H), 2.36 (s, 3H, CH₃), 2.81-2.90 (m, 3H), 3.10 (dd, $J_1 = 15.37$ Hz, $J_2 = 5.34$ Hz, 1H), 3.37-3.44 (m, 1H), 6.91 (t, $J = 6.98$ Hz, 1H, ArH), 7.00 (t, $J = 7.42$ Hz, 1H, ArH), 7.25 (d, $J = 7.86$ Hz, 1H, ArH), 7.33 (d, $J = 7.42$ Hz, 1H, ArH), 7.43 (d, $J = 4.59$ Hz, 2H, ArH), 7.71 (s, 2H, ArH), 9.95 (s, 1H, N=CH), 10.77 (s, 1H, NH_{indole}), 13.89 (s, 1H, NH) (Şekil Ek 25).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 21.26 (CH₃), 22.56 (CH₂), 25.01 (CH₂), 26.73 (CH₂), 31.95 (CH), 107.02 (C), 111.12 (CH), 117.61 (CH), 118.67 (CH), 120.80 (CH), 126.22 (CH), 127.36 (C), 129.51 (CH), 129.58 (CH), 132.60 (C), 133.83 (CH), 134.12 (C), 136.38 (C), 139.08 (C), 154.45 (C=N), 161.89 (C=S), 164.56 (CH=N) (Şekil Ek 26).

MS (m/z), [M+H]⁺: C₂₂H₂₁N₅S, hesaplanan: 388,1590; bulunan: 388,1597.

3.1.1.2.13. (E)-4-(4-metilbenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (53)



Beyaz katı, verim: %61, erime noktası: 178,6-179,4 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,86.

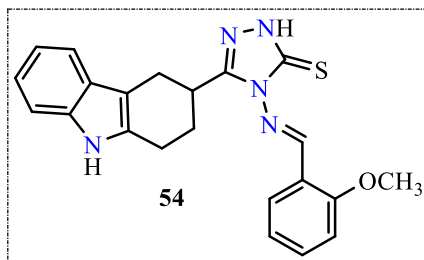
FT-IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3396 (N-H), 1566 (C=N), 1454 (C=C), 1278 (C=S).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.99-2.09 (m, 1H), 2.28-2.35 (m, 1H), 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.82-2.09 (m, 3H), 3.09 (dd, J₁= 14.12 Hz, J₂= 4.63 Hz, 1H), 3.37-3.40 (m, 1H), 6.92 (t, J= 7.34 Hz, 1H, ArH), 7.00 (t, J= 7.64 Hz, 1H, ArH), 7.25 (d, J= 7.64 Hz, 1H, ArH), 7.31-7.38 (m, 3H, ArH), 7.81 (d, J= 7.20 Hz, 2H, ArH), 9.93 (s, 1H, N=CH), 10.77 (s, 1H, NH_{indole}), 13.87 (s, 1H, NH) (Şekil Ek 27).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 21.77 (CH₃), 22.57 (CH₂), 24.95 (CH₂), 26.69 (CH₂), 31.99 (CH), 107.03 (C), 111.11 (CH), 117.62 (CH), 118.66 (CH), 120.79 (CH), 127.36 (C), 129.08 (CH), 129.96 (C), 130.28 (CH), 134.12 (C), 136.37 (C), 143.50 (C), 154.42 (C=N), 161.86 (C=S), 164.42 (CH=N) (Şekil Ek 28).

MS (m/z), [M+H]⁺: C₂₂H₂₁N₅S, hesaplanan: 388,1590; bulunan: 388,1603.

3.1.1.2.14. (E)-4-(2-metoksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (54)



Beyaz katı, verim: %76, erime noktası: 176,3-178,5 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,83.

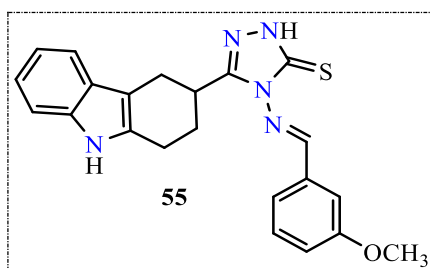
FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3392 (N-H), 1597 (C=N), 1465 (C=C), 1288 (C=S).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.99-2.08 (m, 1H), 2.32 (d, J = 13.43 Hz, 1H), 2.80-2.91 (m, 4H), 3.09 (dd, J_1 = 15.22 Hz, J_2 = 4.61 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 6.91 (t, J = 7.06 Hz, 1H, ArH), 6.99 (t, J = 7.32 Hz, 1H, ArH), 7.06 (t, J = 8.11 Hz, 1H, ArH), 7.20 (d, J = 8.37 Hz, 1H, ArH), 7.25 (d, J = 7.85 Hz, 1H, ArH), 7.33 (d, J = 7.85 Hz, 1H, ArH), 7.58 (t, J = 7.32 Hz, 1H, ArH), 7.99 (d, J = 7.06 Hz, 1H, ArH), 10.38 (s, 1H, N=CH), 10.76 (s, 1H, NH_{indole}), 13.86 (s, 1H, NH) (Şekil Ek 29).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 22.60 (CH₂), 24.97 (CH₂), 26.71 (CH₂), 31.98 (CH), 56.49 (CH₃), 107.09 (C), 111.11 (CH), 112.77 (CH), 117.65 (CH), 118.66 (CH), 120.79 (C), 121.46 (CH), 126.82 (CH), 127.38 (C), 134.13 (C), 134.91 (CH), 136.37 (C), 154.63 (C=N), 158.80 (CH=N), 159.68 (C), 161.72 (C=S) (Şekil Ek 30).

MS (m/z), [M+H]⁺: C₂₂H₂₁N₅OS, hesaplanan: 404,1540; bulunan: 404,155.

3.1.1.2.15. (E)-4-(3-metoksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (55)



Beyaz katı, verim: %72, erime noktası: 160,0-163,2 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,83.

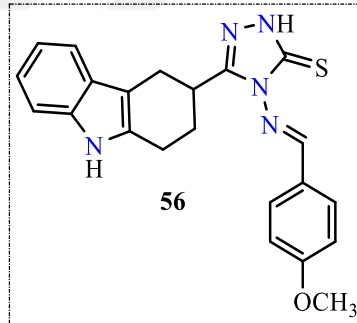
FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3392 (N-H), 1573 (C=N), 1463 (C=C), 1276 (C=S).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.99-2.08 (m, 1H), 2.32 (d, J = 11.04 Hz, 1H), 2.80-2.92 (m, 4H), 3.11 (dd, J_1 = 15.25 Hz, J_2 = 4.66 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 6.91 (t, J = 7.66 Hz, 1H, ArH), 6.99 (t, J = 7.05 Hz, 1H, ArH), 7.17 (d, J = 7.07 Hz, 1H, ArH), 7.25 (d, J = 8.61 Hz, 1H, ArH), 7.34 (d, J = 7.68 Hz, 1H, ArH), 7.43-7.52 (m, 3H, ArH), 10.01 (s, 1H, N=CH), 10.77 (s, 1H, NH_{indole}), 13.90 (s, 1H, NH) (Şekil Ek 31).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 22.58 (CH₂), 24.90 (CH₂), 26.74 (CH₂), 32.01 (CH), 55.74 (CH₃), 107.03 (C), 111.12 (CH), 113.11 (CH), 117.62 (CH), 118.67 (CH), 120.80 (CH), 121.80 (CH), 127.37 (C), 130.85 (CH), 134.12 (C), 136.36 (C), 154.49 (C=N), 160.09 (C), 161.89 (C=S), 163.79 (CH=N) (Şekil Ek 32).

MS (m/z), [M+H]⁺: C₂₂H₂₁N₅OS, hesaplanan: 404,1540; bulunan: 404,1550.

3.1.1.2.16. (E)-4-(4-metoksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (56)



Beyaz katı, verim: %63, erime noktası: 159,3-162,8 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,83.

FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3309 (N-H), 1571 (C=N), 1456 (C=C), 1280 (C=S).

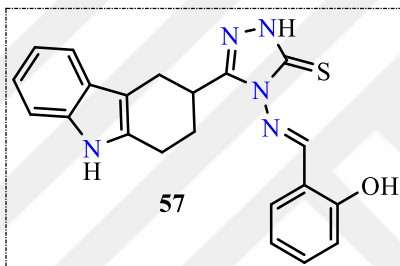
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.99-2.08 (m, 1H), 2.32 (d, J = 11.79 Hz, 1H), 2.80-2.92 (m, 4H), 3.11 (dd, J_1 = 15.56 Hz, J_2 = 5.53 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 6.92 (t, J = 7.06 Hz, 1H, ArH), 7.00 (t, J = 7.34 Hz, 1H, ArH), 7.09 (d, J = 8.78 Hz, 2H, ArH), 7.25

(d, $J = 7.36$ Hz, 1H, ArH), 7.33 (d, $J = 8.21$ Hz, 1H, ArH), 7.81-7.43 (m, 2H, ArH), 9.79 (s, 1H, N=CH), 10.76 (s, 1H, NH_{indole}), 13.83 (s, 1H, NH) (Şekil Ek 33).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 22.58 (CH₂), 24.96 (CH₂), 26.67 (CH₂), 32.02 (CH), 55.99 (CH₃), 107.03 (C), 111.11 (CH), 115.18 (CH), 117.64 (CH), 118.66 (CH), 120.79 (CH), 125.05 (C), 127.36 (C), 131.04 (CH), 134.11 (C), 136.37 (C), 154.31 (C=N), 161.86 (C=S), 163.33 (C), 164.53 (CH=N) (Şekil Ek 34).

MS (m/z), [M+H]⁺: C₂₂H₂₁N₅OS, hesaplanan: 404,1540; bulunan: 404,1548.

3.1.1.2.17. (E)-4-(2-hidroksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (57)



Beyaz katı, verim: %53, erime noktası: 206,0-208,9°C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,78.

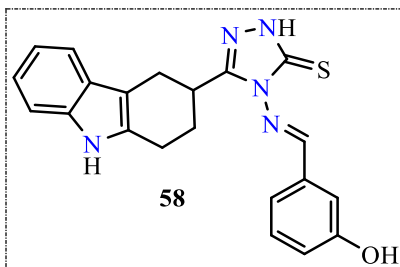
FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3392 (N-H), 1568 (C=N), 1456 (C=C), 1269 (C=S).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.98-2.10 (m, 1H), 2.32 (d, $J = 12.42$ Hz, 1H), 2.77-2.92 (m, 3H), 3.10 (dd, $J_1 = 14.97$ Hz, $J_2 = 5.30$ Hz, 2H), 6.92 (t, $J = 7.55$ Hz, 2H, ArH), 7.00 (t, $J = 7.82$ Hz, 2H, ArH), 7.25 (d, $J = 7.84$ Hz, 1H, ArH), 7.34 (d, $J = 7.98$ Hz, 1H, ArH), 7.41 (t, $J = 7.84$ Hz, 1H, ArH), 7.88 (d, $J = 7.37$ Hz, 1H, ArH), 10.24 (s, 1H, N=CH), 10.46 (s, 1H, OH), 10.77 (s, 1H, NH_{indole}), 13.84 (s, 1H, NH) (Şekil Ek 35).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 22.60 (CH₂), 24.96 (CH₂), 26.72 (CH₂), 32.01 (CH), 107.06 (C), 111.12 (CH), 117.13 (CH), 117.64 (CH), 118.67 (CH), 118.94 (C), 120.16 (CH), 120.81 (CH), 127.37 (C), 127.49 (CH), 134.12 (C), 134.70 (CH), 136.37 (C), 154.47 (C=N), 158.87 (C), 160.77 (CH=N), 161.80 (C=S) (Şekil Ek 36).

MS (m/z), [M+H]⁺: C₂₁H₁₉N₅SO, hesaplanan: 390,1383; bulunan: 390,1391.

3.1.1.2.18. (E)-4-(3-hidroksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (58)



Beyaz katı, verim %61, erime noktası: 199,2-201,3°C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,81.

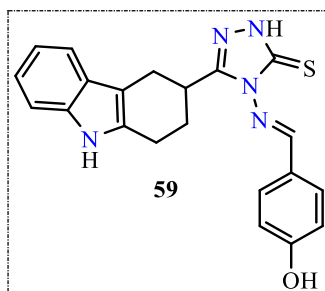
FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3392 (N-H), 1575 (C=N), 1454 (C=C), 1282 (C=S).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.98-2.09 (m, 1H), 2.31 (d, J =11.45 Hz, 1H), 2.81-2.90 (m, 3H), 3.09 (dd, J_1 = 15.19 Hz, J_2 = 4.98 Hz, 2H), 6.92 (t, J = 8.40 Hz, 1H, ArH), 7.00 (t, J = 7.12 Hz, 2H, ArH), 7.25 (d, J = 7.76 Hz, 1H, ArH), 7.29-7.38 (m, 4H, ArH), 9.86 (s, 1H, N=CH), 9.94 (s, 1H, OH), 10.77 (s, 1H, NH_{indole}), 13.88 (s, 1H, NH) (Şekil Ek 39).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 22.60 (CH₂), 24.97 (CH₂), 26.72 (CH₂), 32.02 (CH), 107.05 (C), 111.13 (CH), 114.16 (CH), 117.65 (CH), 118.69 (CH), 120.46 (CH), 120.84 (CH), 121.56 (CH), 122.27 (CH), 127.36 (C), 130.81 (CH), 134.11 (C), 136.38 (C), 154.45 (C=N), 158.31 (C), 161.87 (C=S), 164.27 (CH=N) (Şekil Ek 40).

MS (m/z), [M+H]⁺: C₂₁H₁₉N₅SO, hesaplanan: 390,1383; bulunan: 390,1391.

3.1.1.2.19. (E)-4-(4-hidroksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (59)



Beyaz katı, verim %54, erime noktası: 197,5-198,9°C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,79.

FT-IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3392 (N-H), 1575 (C=N), 1454 (C=C), 1282 (C=S).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.98-2.09 (m, 1H), 2.31 (d, J = 11.45 Hz, 1H), 2.76-2.95 (m, 3H), 3.09 (dd, J_1 = 15.19 Hz, J_2 = 4.98 Hz, 2H), 6.92 (t, J = 8.40 Hz, 3H, ArH), 7.00 (t, J = 7.12 Hz, 1H, ArH), 7.25 (d, J = 7.76 Hz, 1H, ArH), 7.33 (d, J = 7.51 Hz, 1H, ArH), 7.76 (d, J = 8.72 Hz, 2H, ArH), 9.66 (s, 1H, N=CH), 10.38 (s, 1H, OH), 10.77 (s, 1H, NH_{indole}), 13.81 (s, 1H, NH) (Şekil Ek 41).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 22.56 (CH₂), 24.98 (CH₂), 26.65 (CH₂), 32.00 (CH), 107.03 (C), 111.12 (CH), 116.56 (CH), 117.63 (CH), 118.66 (CH), 120.81 (CH), 123.43 (C), 127.35 (C), 131.34 (CH), 134.12 (C), 136.37 (C), 154.24 (C=N), 161.84 (C=S), 162.26 (C), 165.31 (CH=N) (Şekil Ek 42).

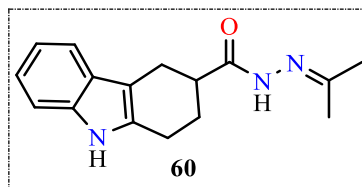
MS (m/z), [M+H]⁺: C₂₁H₁₉N₅SO, hesaplanan: 390,1383; bulunan: 390,1391.

3.1.2. Tetrahidrokarbazol-Açıl Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi

3.1.2.1 Tetrahidrokarbazol-Açıl Hidrazon Türevleri 60-66; Genel prosedür

10 ml etanol içerisinde çözünmüş 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazid (**32**) (0,5 g, 2,18 mmol) bileşiğine aldehit türevleri (bileşik **60** için aseton) (2,18 mmol) ilave edildi ve geri soğutucu altında Çizelge 4. 3'te verilen sürelerde kaynatılmıştır. Reaksiyon kontrolü TLC ile yapılarak, reaksiyon sonlandırılmıştır. Oda sıcaklığına kadar soğutulan çözelti suya dökülmüştür. Reaksiyon karışımı süzölmüş ve istenilen **60-66** bileşikleri elde edilmiştir. Rotamer oranlarında herhangi bir değişikliğe sebebiyet vermemesi için ileri saflaştırılma yöntemleri gerçekleştirilmemiştir.

3.1.2.1.1 *N*-(propan-2-iliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**60**)



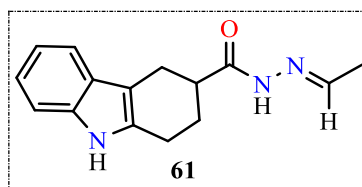
Verim %98, erime noktası: 202,0-204,2 °C.

Rf (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,42.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.87 (1.89* s, 6H), 1.94 (m, 4H), 1.99-2.08 (m, 1H), 2.58-2.89 (m, 8H), 3.42-3.53 (m, 1H), 6.88-7.39 (m, 4H, ArH), 9.98 (10.03*, bs, 1H, NH), 10.68 (bs, 1H, NH_{indol}) (Şekil Ek 43).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 17.45 (CH₃), 17.98 (CH₃), 22.67 (CH₂), 24.01 (CH₂), 24.79 (CH₂), 25.49 (CH₃), 25.75 (CH₃), 25.86 (CH₂), 26.89 (CH₂), 37.04 (CH), 107.44 (C), 107.58 (C), 111.06 (CH), 117.62 (CH), 118.56 (CH), 120.66 (CH), 127.51 (C), 134.08 (C), 134.30 (C), 136.36 (C), 150.43 (C), 155.62 (C), 171.86 (C), 177.32 (C) (Şekil Ek 44).

3.1.2.1.2 N⁻etiliden-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karbohidrazit (61)



Verim %85, erime noktası: 190,2-191,4 °C.

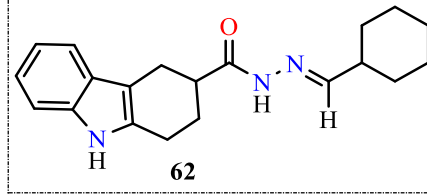
Rf (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,63.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.85 (1.89* d, 3H), 1.98-2.10 (m, 1H), 2.62-2.88 (m, 6H), 6.86-7.40 (m, 4H, ArH), 7.47-7.56 (q, 1H), 10.70 (bs, 1H, NH_{indol}), 11.06 (10.87*, bs, 1H, NH) (Şekil Ek 47).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 18.69 (CH₃), 22.68 (CH₂), 24.13 (CH₂), 24.62 (CH₂), 25.80 (CH₂), 26.68 (CH₂), 36.81 (CH), 107.31 (C), 107.47 (C), 111.09 (CH),

117.62 (CH), 118.57 (CH), 120.70 (CH), 127.50 (C), 134.06 (C), 134.29 (C), 136.38 (C), 143.81 (CH), 146.90 (CH), 171.30 (C), 176.53 (C) (Şekil Ek 48).

3.1.1.2.3. *N'*-(sikloheksilmetilen)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (62)



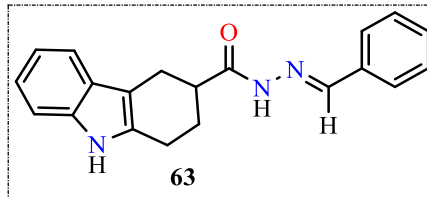
Verim %94, erime noktası: 165,2-166,3 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,61.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.07-1.36 (m, 10H), 1.53-1.81 (m, 10H), 1.81-1.94 (m, 2H), 2.01-2.12 (m, 2H), 2.12-2.28 (m, 2H), 2.61-2.91 (m, 8H), 6.9-7.39 (m, 9H, ArH), 7.42 (d, 1H, CH=N), 10.72 (10.72*, bs, 1H, NH_{indol}), 11.03 (10.86*, bs, 1H, NH) (Şekil Ek 51).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 22.63 (CH₂), 22.68 (CH₂), 23.79 (CH₂), 24.64 (CH₂), 25.38 (CH₂), 25.49 (CH₂), 25.81 (CH₂), 25.98 (CH₂), 26.59 (CH₂), 30.04 (CH₂), 30.09 (CH₂), 30.15 (CH₂), 37.16 (CH), 40.58 (CH), 107.30 (C), 107.55 (C), 111.07 (CH), 117.63 (CH), 118.59 (CH), 120.66 (CH), 120.71 (CH), 127.46 (C), 127.53 (C), 134.06 (C), 134.23 (C), 136.34 (C), 150.83 (CH), 154.32 (CH), 171.48 (C), 176.75 (C) (Şekil Ek 52).

3.1.2.1.4. *N'*-benziliden-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (63)



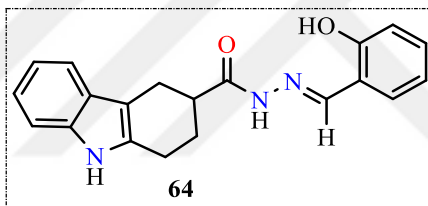
Verim %90, erime noktası: 246-248 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,83.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.88-1.96 (m, 1H, CH), 2.12-2.15 (m, 1H, CH), 2.71-2.95 (m, 4H, 2CH₂), 3.58-3.62 (m, 1H, CH), 6.9-7.72 (m, 9H, ArH), 8.24 (8.05*, s, 1H, CH=N), 10.74 (10.73*, bs, 1H, NH_{indol}), 11.51 (11.34*, bs, 1H, NH) (Şekil Ek 55).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 22.17 (CH₂), 22.25 (CH₂), 23.45 (CH₂), 24.17 (CH₂), 25.56 (CH₂), 26.15 (CH₂), 36.78 (CH), 40.05 (CH), 106.79 (C), 107.06 (C), 110.60 (CH), 117.16 (CH), 118.10 (CH), 118.14 (CH), 120.18 (CH), 120.24 (CH), 126.58 (CH), 126.96 (CH), 127.00 (C), 127.11 (C), 128.77 (CH), 128.80 (CH), 129.61 (CH), 129.86 (CH), 133.60 (C), 133.80 (C), 134.31 (C), 134.39 (C), 135.90 (C), 142.65 (CH), 146.15 (CH), 171.52 (C=N), 176.79 (C=O) (Şekil Ek 56).

3.1.1.2.5. *N'*-(2-hidroksibenziliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (64)



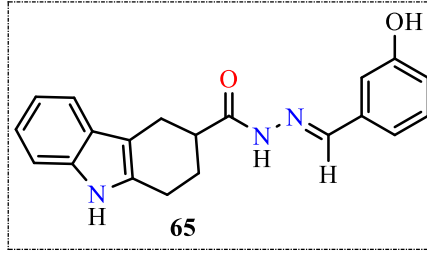
Verim 85 %, erime noktası: 248-249 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,69.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.93-1.96 (m, 1H, CH), 2.11-2.18 (m, 1H, CH), 2.72-2.95 (m, 4H), 3.51 (m, 1H, CH), 6.88-7.61 (m, 8H, ArH), 8.44 (8.34*, s, 1H, N=CH), 10.75 (10.75*, s, 1H, NH_{indol}), 11.25 (10.17*, s, 1H, OH), 11.77 (11.33*, s, 1H, NH) (Şekil Ek 59).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 22.60 (CH₂), 24.60 (CH₂), 26.51 (CH₂), 37.39 (CH), 107.16 (C), 111.10 (CH), 116.56 (CH), 116.82 (CH), 117.63 (CH), 118.62 (CH), 119.13 (C), 119.77 (CH), 119.95 (CH), 120.56 (C), 120.75 (CH), 127.05 (CH), 127.44 (C), 127.55 (C), 129.89 (CH), 131.37 (CH), 131.68 (CH), 134.08 (C), 134.22 (C), 136.37 (C), 141.33 (CH), 147.19 (CH), 156.80 (C), 157.79 (C), 171.68 (C), 176.75 (C) (Şekil Ek 60).

3.1.1.2.6. *N'*-(3-hidroksibenziliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (65)



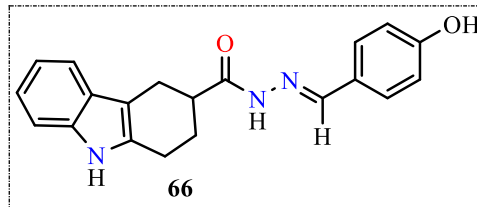
Verim %74, erime noktası: 239,5–242,5 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,69.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.78-2.05 (m, 2H, CH), 2.06-2.29 (m, 1H, CH), 2.63-4.06 (m, 4H), 6.69-7.44 (m, 8H, ArH), 8.15 (7.96*, s, 1H, N=CH), 9.64 (9.57*, s, 1H, OH), 10.76 (10.74*, s, 1H, NH_{indole}), 11.47 (11.29*, s, 1H, NH) (Şekil Ek 62).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 22.66 (CH₂), 22.73 (CH₂), 23.92 (CH₂), 24.64 (CH₂), 26.03 (CH₂), 26.63 (CH₂), 37.23 (CH), 40.50 (CH), 107.26 (C), 107.55 (C), 111.09 (CH), 112.38 (CH), 112.95 (CH), 117.55 (CH), 117.64 (CH), 117.69 (CH), 118.61 (CH), 118.95 (CH), 119.17 (CH), 120.72 (CH), 127.47 (C), 127.56 (C), 130.32 (CH), 130.39 (CH), 134.07 (C), 134.26 (C), 136.02 (C), 136.13 (C), 136.37 (C), 143.27 (C), 146.64 (CH), 158.11 (C), 171.90 (C), 177.20 (C) (Şekil Ek 63).

3.1.1.2.5. *N'*-(4-hidroksibenziliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (66)



Verim %70, erime noktası: 231,2–234,9 °C.

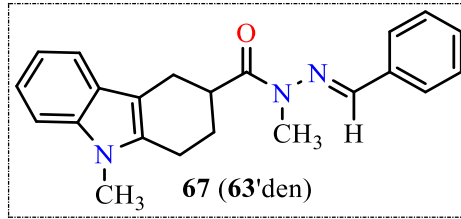
R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,44

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.86-2.00 (m, 2H, CH), 2.08-2.18 (m, 1H, CH), 2.71-2.97 (m, 4H), 6.75-7.58 (m, 8H, ArH), 8.12 (7.94*, s, 1H, N=CH), 9.92 (9.85*, s, 1H, OH), 10.74 (10.73*, s, 1H, NH_{indole}), 11.31 (11.14*, s, 1H, NH) (Şekil Ek 64).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 22.66 (CH₂), 22.73 (CH₂), 23.93 (CH₂), 24.69 (CH₂), 26.01 (CH₂), 26.70 (CH₂), 37.17 (CH), 40.48 (CH) 107.30 (C), 107.57 (C), 111.08 (CH), 116.12 (CH), 116.17 (CH), 117.64 (CH), 118.60 (CH), 120.66 (CH), 120.71 (CH), 125.84 (C), 127.4 (C), 127.58 (C), 128.77 (CH), 129.17 (CH), 134.08 (C), 134.30 (C), 136.37 (C), 143.44 (CH), 146.89 (CH), 159.48 (CH), 159.70 (CH), 171.59 (C), 176.92 (C) (Şekil Ek 65).

3.1.2.2. *N*'-benziliden-*N*,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (67)

NaH (3,15 mmol) ve *N*'-benziliden-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**63**) (0,5 g, 1,58 mmol) kuru THF (20 mL) içerisinde 1 saat geri soğutucu altında kaynatılmıştır. Ardından damla damla CH₃I (3,15 mmol) eklenerek reaksiyon karışımı 6 saat daha geri soğutucu altında kaynatılmıştır. Reaksiyon sonunda çözücü vakumda uzaklaştırılmış ve elde edilen **67** numaralı bileşik eterde yıkanmıştır.



Verim %59, erime noktası: 235,6-236,2 °C.

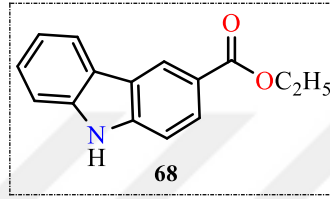
R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,78.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.83-2.01 (m, 1H), 2.15-2.28 (m, 1H), 2.69-3.02 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.79-3.4 (m, 1H), 6.90-7.78 (m, 9H, ArH), 8.02 (s, 1H, N=CH) (Şekil Ek 66).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 21.58, 24.50, 26.56, 28.44, 29.41, 37.67, 107.45, 109.39, 117.76, 118.76, 120.72, 127.00, 127.23, 129.30, 129.94, 135.45, 135.58, 137.12, 140.47, 176.53 (C=O) (Şekil Ek 67).

3.1.3. Karbazol-Açıl Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi

3.1.3.1. Etil 9*H*-karbazol-3-karboksilat (68)



Etil 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karboksilat (**9**) (0,5 g, 2,06 mmol) bileşiği, 25 ml DMSO içerisinde çözülmüştür. Ardından, $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,32 g, 1,85 mmol) eklenmiş ve karışım 110 °C'de, geri soğutucu altında 19 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon sonunda, çözelti buzlu suya dökülmüş, oluşan açık kahverengi madde süzülerek kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir.

Verim %83, erime noktası: 176,3-178,8 °C.

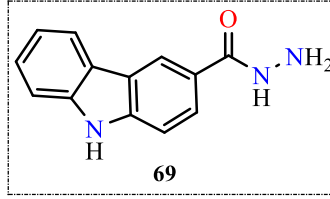
R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,69.

FT-IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3345 (N-H), 3051 (C-H), 1687 (C=O), 1538 (C=C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 1.37 (t, J = 7.37 Hz, 3H) 4.36 (q, J = 14.76 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.57 Hz, 1H, ArH), 7.45 (t, J = 7.57 Hz, 1H, ArH), 7.52-7.59 (m, 2H, ArH), 8.02 (d, J = 8.65 Hz, 1H, ArH), 8.26 (d, J = 7.79 Hz, 1H, ArH), 8.79 (s, 1H, ArH), 11.71 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{indole}}$) (Şekil Ek 69).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 110.90, 111.77, 119.65, 120.11, 120.72, 122.42, 122.98, 124.21, 125.24, 126.54, 140.75, 141.80, 167.39 (C=O).

3.1.3.2. 9H-karbazol-3-karbohidrazid (69)



Etil 9H-karbazol-3-karboksilat (**68**) (0,5 g, 2,09 mmol) bileşiği, 30 ml etanol içinde hidrazin hidrat (2,62 g, 41,79 mmol) ile 12 saat geri soğutucu altında kaynatılmıştır. Karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra, bir miktar çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılarak oluşan kalıntı su ile muamele edilmiştir. Ayrılan katı madde süzülüp kurutularak 9H-karbazol-3-karbohidrazid (**69**) numaralı bileşik elde edilmiştir.

Verim %67, erime noktası: 184,3-189,8 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,27.

IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3395(N-H), 3228 (N-H), 3316 (N-H), 3051 (C-H), 1687 (C=O), 1538 (C=C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 4.53(s, 2H, NH₂), 7.22 (t, J = 7.20 Hz, 1H, ArH), 7.43 (t, J = 7.96 Hz, 1H, ArH), 7.52 (t, J = 7.30 Hz, 2H, ArH), 7.92 (d, J = 8.63 Hz, 1H, ArH), 8.14 (d, J = 7.63 Hz, 1H, ArH), 8.67 (s, 1H, ArH), 9.73 (s, 1H, NH), 11.54 (s, 1H, NH_{indole}) (Şekil Ek 70).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 110.90 (CH), 111.77 (CH), 119.65 (CH), 120.11 (CH), 120.72 (CH), 122.42 (CH), 122.98 (CH), 124.20 (C), 125.24 (CH), 126.54 (CH), 140.75 (CH), 141.80 (CH), 167.39 (C=O) (Şekil Ek 71).

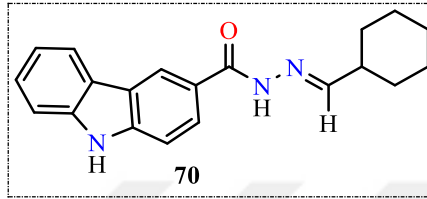
MS (m/z), [M+H]⁺: C₁₃H₁₁N₃O, hesaplanan: 226,0902; bulunan: 226,0990.

3.1.3.3. Karbazol-Açıl Hidrazon Türevleri 70-72; Genel prosedür

9H-karbazol-3-karbohidrazid (**69**) (0,5 g, 2,22 mmol) etanol karışımı içerisine birkaç damla asetik asit eklendikten sonra aldehit türevleri (bileşik **70** için

sikloheksankarbaldehit) (2,22 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında Çizelge 4. 3'te verilen sürelerde kaynatılmıştır. Reaksiyon kontrolü TLC ile yapılarak, reaksiyon sonlandırılmıştır. Oda sıcaklığına kadar soğutulan çözelti suya dökülerek çöktürülmüş ve oluşan katılar toplanmıştır. **70-72** numaralı bileşikler elde edilmiştir.

3.1.3.3.1. *N'*-(sikloheksilmetilen)-9*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**70**)



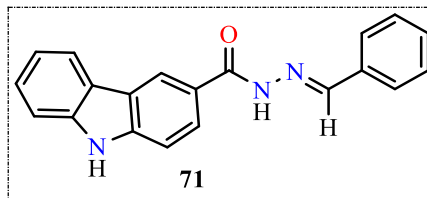
Verim %91, erime noktası: 215,6-216,2 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,67.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.16-1.41 (m, 5H), 1.61-1.70 (m, 1H), 1.71-1.87 (m, 3H), 2.24-2.36 (m, 1H), 7.30- 8.23 (m, 7H, ArH), 8.69 (s, 1H, N=CH), 11.39 (bs, 1H, CONH), 11.58 (bs, 1H, NH_{indol}) (Şekil Ek 72).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 25.50 (CH₂), 26.01 (CH₂), 30.30 (CH₂), 40.74 (CH), 111.00 (CH), 111,82 (CH), 115.05 (C), 116.90 (C), 119.75 (CH), 120.60 (CH), 120.78 (CH), 122,93 (C), 124.39 (C), 125.86 (CH), 126.61 (CH), 140.78 (C), 142.01 (C), 155.17 (C=O) (Şekil Ek 73).

3.1.3.3.2. *N'*-benziliden-9*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**71**)



Verim %85, erime noktası: 278,7-281,2 °C.

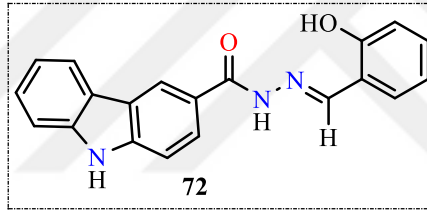
R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,68.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7.25 (t, 1H, ArH), 7.40-7.64 (m, 6H, ArH), 7.70-7.84 (m, 2H, ArH), 8.03 (d, 1H, *J*= 8.72 Hz, ArH), 8.22 (d, 1H, *J*= 7.73 Hz, ArH), 8.53 (d, 1H, ArH), 8.76 (s, 1H, N=CH), 11.66 (s, 1H, CONH), 11.89 (s, 1H, NH_{indol}) (Şekil Ek 75).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 111.15 (CH), 111.96 (CH), 119.92 (CH), 120.84 (CH), 122.46 (C), 122.93 (C), 124.12 (C), 125.99 (CH), 126.71 (CH), 127.47 (CH), 129.35 (CH), 130.35 (CH), 135.06 (C), 140.83 (C), 142.19 (C), 147.25 (CH), 164.25 (C=O) (Şekil Ek 77).

MS (m/z), (M+H)⁺: C₂₀H₁₅N₃O, hesaplanan: 314,1215; bulunan: 314,1299.

3.1.3.3.3. (*E*)-*N'*-(2-hidroksibenziliden)-9*H*-karbazol-3-karbohidrazit (72)



Açık sarı katı, Verim 71%, erime noktası: 294,5-295,0 °C.

R_f (Etil asetat: n-heksan (2:1)): 0,67.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 6.97 (s, 2H, ArH), 7.30 (d, *J*= 17.76 Hz, 2H, ArH), 7.41-7.75 (m, 4H, ArH), 8.04 (s, 1H, ArH), 8.22 (s, 1H, ArH), 8.62 (s, 1H, ArH), 8.78 (s, 1H, CH), 11.47 (s, 1H, OH), 11.65 (s, 1H, CONH), 12.14 (s, 1H, NH_{indol}) (Şekil Ek 79).

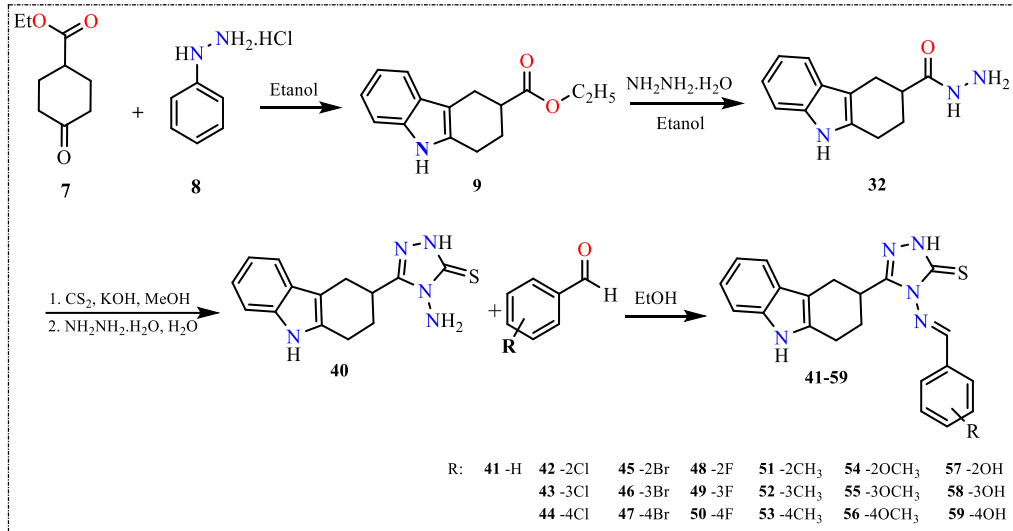
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 111.26 (CH), 111.95 (CH), 116.91 (CH), 119.28 (C), 119.80 (CH), 119.93 (CH), 120.83 (CH), 122.52 (C), 122.92 (C), 123.47 (C), 125.99 (CH), 126.77 (CH), 130.09 (CH), 131.63 (CH), 140.87 (C), 142.36 (C), 148.03 (CH), 157.98 (C=N), 163.98 (C=O) (Şekil Ek 80).

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Günümüzde, karbazol ve tetrahidrokarbazol türevlerinin hem bilimsel çalışmalarda hem de endüstride yaygın olarak kullanılıyor olması nedeni ile bu tezde yeni tetrahidrokarbazol ve karbazol türevlerinin sentezlenmesi, saflaştırılması ve yapılarının karakterize edilmesi ana amaç olarak belirlenmiştir.

Daha önceki yıllarda sentezlemiş olduğumuz tetrahidrokarbazol yapısına sahip triazol-tiyon türevlerinin GST-P1 enzime spesifik, özgün ve yeni nesil inhibitörler olduğu bulunmuştur [73, 74]. Yeni triazol-tiyon türevlerinin de daha etkili inhibitörler olarak değerlendirilebileceği düşünüldüğünden, bu çalışmanın ilk bölümünde Şekil 1.1’de verilen sentez planı doğrultusunda tetrahidrokarbazol yapısına sahip yeni triazol-tiyon türevlerinin sentezlenmiştir. Bu amaçla ilk olarak etil 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karboksilat (**9**) ve 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazid (**32**) başlangıç maddeleri literatüre uygun olarak sentezlenmiştir [8, 67, 75].

Sonraki aşamada, 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazid (**32**) numaralı bileşik, CS₂ ve NH₂NH₂.H₂O reaksiyonu sonucu 4-amino-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**40**) bileşiği sentezlenmiştir [76, 77]. Bir sonraki aşamada, bileşik **40**’ın çeşitli aromatik aldehitlerle etanol içerisinde reaksiyonu sonucu 19 adet yeni tetrahidrokarbazol yapısına sahip 1,2,4-triazol-3-tiyon (**41-59**) bileşikleri sentezlenmiştir ve yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR ve HRMS spektroskopik yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir.

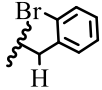
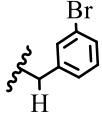
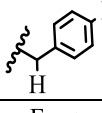
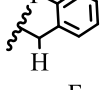
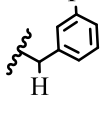
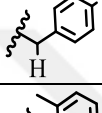
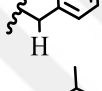
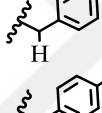
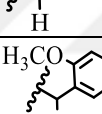
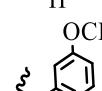
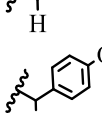
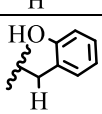
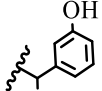
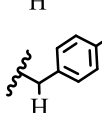
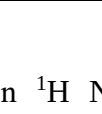


Şekil 4. 1 1,2,4-Triazol-3-tiyon türevlerinin sentez planı.

Sentezlenen bileşiklerin molekül formülleri, molekül ağırlıkları, erime noktaları, reaksiyon süreleri, verimleri ve Etil asetat: n-heksan (2:1) çözücüsü içerisinde R_f değerleri Çizelge 4. 1’de gösterilmiştir.

Çizelge 4. 1 Sentezlenen bileşiklerin, moleküler formül, moleküler ağırlık, erime noktası, verimleri ve R_f değerleri.

Bileşik	R	Molekül Formülü	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Süre (s)	Verim (%)	Erime Noktası (°C)	R _f (Etil asetat:n-heksan(2:1))
40		C ₁₄ H ₁₅ N ₅ S	285,37	19	85	153,9-155,1	0,69
41		C ₂₁ H ₁₉ N ₅ S	373,47	4	55	214,3-216,9	0,83
42		C ₂₁ H ₁₈ ClN ₅ S	407,92	3,5	72	175,5-177,2	0,86
43		C ₂₁ H ₁₈ ClN ₅ S	407,92	3	76	174,3-178,1	0,82
44		C ₂₁ H ₁₈ ClN ₅ S	407,92	3,5	74	172,8-175,5	0,82

45		$C_{21}H_{18}BrN_5S$	452,37	2,5	77	182,3-185,7	0,85
46		$C_{21}H_{18}BrN_5S$	452,37	2,5	74	179,1-182,6	0,85
47		$C_{21}H_{18}BrN_5S$	452,37	2,5	72	161,2-163,7	0,85
48		$C_{21}H_{18}FN_5S$	391,46	3	52	199,6-201,8	0,86
49		$C_{21}H_{18}FN_5S$	391,46	3	61	165,2-167,3	0,86
50		$C_{21}H_{18}FN_5S$	391,46	3	55	173,5-176,8	0,86
51		$C_{22}H_{21}N_5S$	387,50	3	63	202,1-205,1	0,84
52		$C_{22}H_{21}N_5S$	387,50	3	64	185,0-187,9	0,86
53		$C_{22}H_{21}N_5S$	387,50	3	61	178,6-179,4	0,86
54		$C_{22}H_{21}N_5OS$	403,50	3	76	176,3-178,5	0,83
55		$C_{22}H_{21}N_5OS$	403,50	3	72	160,0-163,2	0,83
56		$C_{22}H_{21}N_5OS$	403,50	3	63	159,3-162,8	0,83
57		$C_{21}H_{19}N_5SO$	389,47	3,5	53	206,0-208,9	0,78
58		$C_{21}H_{19}N_5SO$	389,47	4	62	199,2-201,3	0,81
59		$C_{21}H_{19}N_5SO$	389,47	4,5	54	197,5-198,9	0,79

Bileşik 40'ın ^1H NMR spektrumunda triazol halkasında bulunan NH protonunun kimyasal kayma değeri yaklaşık 13.55 ppm'de, tetrahidrokarbazol NH protonunun kimyasal kayma değeri ise 10.75 ppm'de gözlemlenmiştir. Amin protonları (NH_2)

kimyasal kayma değeri 5.63 ppm civarında tekli pik olarak tespit edilmiştir. ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde, tiyokarbonil ($\text{C}=\text{S}$) ve imin ($\text{C}=\text{N}$) grubu piklerinin kimyasal kayma değerleri sırasıyla 166.58 ppm ve 155.50 ppm olarak bulunması yapıyı doğrulamıştır. Diğer tüm protonlar ve karbonların kimyasal kayma değerleri ve integrasyonları beklenenle uyumlu olduğu görülmüştür.

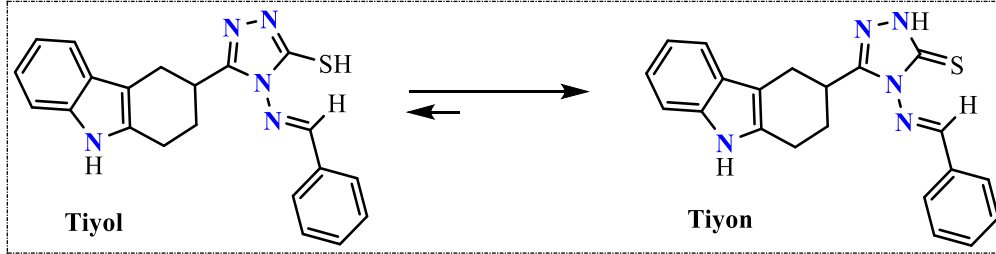
Bileşik **41-59**'nin FT-IR spektrumları incelendiğinde, N-H, $\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{S}$ fonksiyonel grupları için karakteristik absorpsiyon bantları görülmektedir. Bu bantlar sırasıyla $3447\text{-}3386\text{ cm}^{-1}$, $1583\text{-}1576\text{ cm}^{-1}$, $1493\text{-}1488\text{ cm}^{-1}$ ve $1288\text{-}1257\text{ cm}^{-1}$ dalga boylarında gözlemlenmiştir.

41-59 bileşiklerine ait ^1H NMR analizlerinde, imin ($\text{CH}=\text{N}$) gruplarına ait karakteristik sinyallerin kimyasal kayma değerleri 9.93-10.86 ppm aralığında tek pik olarak tespit edilmiştir. Triazol NH (amin) protonlarına ait kimyasal kayma değerlerinin ise 13.84-13.98 ppm aralığında yine tek pik olarak kaydedilmiştir. Tetrahidrokarbazol NH protonlarına ait sinyallerin de kimyasal kayma değerleri 10.77-10.78 ppm arasında tek pik olarak kaydedilmiştir. Diğer pikler de önerilen yapı için beklenen aralıklarda gözlemlenmiştir.

^{13}C NMR spektrumunda, **41-59** seri bileşiklerin $\text{CH}=\text{N}$ (imin), $\text{C}=\text{N}$ (triazol) ve $\text{C}=\text{S}$ (tiyokarbonil) grup piklerin kimyasal kayma değerleri sırasıyla 154.46-164.56 ppm, 154.42-154.97 ppm ve 161.72-161.93 ppm olarak bulunmuştur. Diğer karbon atomları da beklenen kimyasal kayma değerlerine uygun olarak gözlemlenmiş, bu da yapısal tahminleri güçlendirerek moleküler yapıların doğruluğunu kanıtlamıştır.

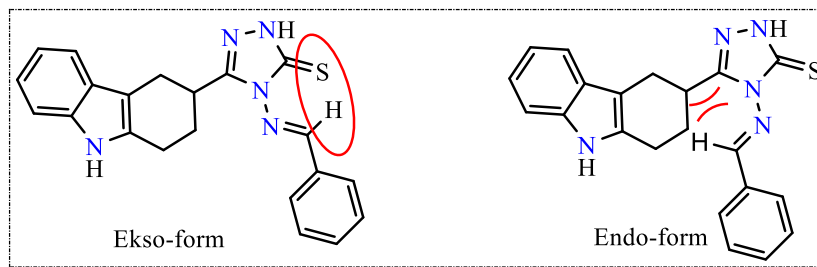
Triazol-tiyon bileşikleri, tiyol ($\text{C}-\text{S}$) ve tiyon ($\text{C}=\text{S}$) olmak üzere iki olası tautomerik formda bulunmaktadır (Şekil 4. 2). Literatüre göre, katı halde ve çözelti fazında tiyon formunun daha kararlı olduğunu öne sürülmektedir [78]. Bileşik **41-59**'un FT-IR analizleri sonucunda, N-H ve $\text{C}=\text{S}$ bantlarının varlığı ve $2555\text{ ile }2655\text{ cm}^{-1}$ arasında tiyol S-H bantlarının gözlemlenmemesi, katı yapının tiyon formunda olduğunu desteklemektedir. Ayrıca bileşiklerin DMSO içerisinde, ^1H NMR spektrumundaki NH

grubunun karakteristik pikinin kimyasal kayma değerinin 13.84-13.98 ppm aralığında tek olarak gözlemlenmesi yapının tiyon formunda olduğunu düşündürmüştür.



Şekil 4. 2 **41** numaralı bileşiğin tiyol ve tiyon tautomerik gösterimleri.

Beş üyeli heterosiklik yapının aromatik karakterinden dolayı, tiyol formunun daha kararlı olacağı düşünülse de neden deneysel olarak tiyon formun daha kararlı olduğu merak konusu olmuştur. Bu çalışmada tiyon formunun C-H...S arasındaki kovalent olmayan etkileşimler nedeniyle kararlı olduğunu önermekteyiz. Literatüre göre, bu yapılar Şekil 4. 3'te gösterildiği gibi ekso ve endo formunda bulunabilmektedir. Fakat C-H...S halka arasındaki aynı zamanda S ve N'nin eşleşmemiş elektronları arasındaki elektronik itişmeden dolayı ekso formu tercih edildiği bilinmektedir. [58]. Bu sonuçta bizim C-H...S arasındaki kovalent olmayan bir etkileşimin olduğunu desteklemektedir.

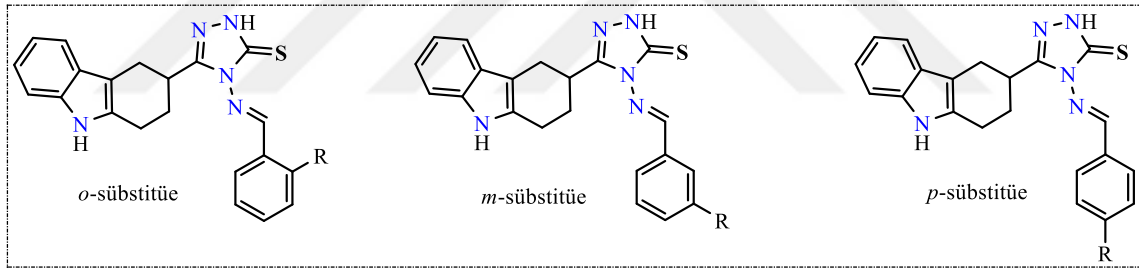


Şekil 4. 3 C-H...S arasında olan kovalent olmayan etkileşimlerin gösterimi.

41-59 bileşiklerinin benzen halkasına bağlı sübstitüentlerin CH=N çevresi üzerinde yapısal/elektronik etkilerinin olup olmadığını bilmek de yapının aydınlatılması için son derece önemlidir. Bileşiklerin tetrahidrokarbazol ve triazol NH protonları (**41-59**) yaklaşık olarak aynı yerde kimyasal kayma değeri verdiği görülmüştür. Bu eğilim, *m*- ve

p-süstitüe benzen halkasına sahip bileşiklerin imin (CH=N) protonları için de benzer olmakla birlikte, *o*-süstitüe benzen halkasına sahip bileşiklerin imin protonlarında farklılıklar görülmektedir. *O*-süstitüe benzen halkasına sahip bileşiklerin imin protonları daha perdelememe (deshielded) olup, *m*- ve *p*-izomerlerine kıyasla sinyallerin daha yüksek kimyasal kayma değerinde olduğu görülmüştür (Çizelge 4. 2).

¹³C NMR spektrumlarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Triazol C=N ve C=S karbonlarının kimyasal kayma değerleri çok etkilenmezken, CH=N karbonu etkilendiği görülmüştür. ¹H NMR spektrumundan farklı olarak, *m*- ve *p*-süstitüe benzen halkasına sahip bileşiklerin imin karbonlarının az da olsa kimyasal kayma değerlerinde farklılık göstermiştir. *o*-süstitüe benzen halkasına sahip bileşiklerin imin karbonu *o* pozisyonundaki süstitüentin etkisiyle daha fazla perdelendiği (shielding) için *m*- ve *p*-izomerlerine kıyasla daha düşük bir kimyasal kayma değerinde gözlemlenmiştir (Çizelge 4. 2).



Şekil 4. 4 *o*-, *m*-, *p*- süstitüentlerin genel gösterimi.

Sonuç olarak imin protonu ile *o*-süstitüent arasındaki yapısal/elektronik etkileşim nedeniyle, Schiff bazındaki N-N bağının dönmesi engellenmiştir. *O*-süstitüent ile Schiff baz-N atomu arasındaki elektronik itişme de bu duruma yol açan bir başka etken olabileceği düşünülmüştür. Perdelenmemiş imin protonu ve perdelenmiş imin karbonu *o*-süstitüentler için bu hipotezi doğrulamaktadır.

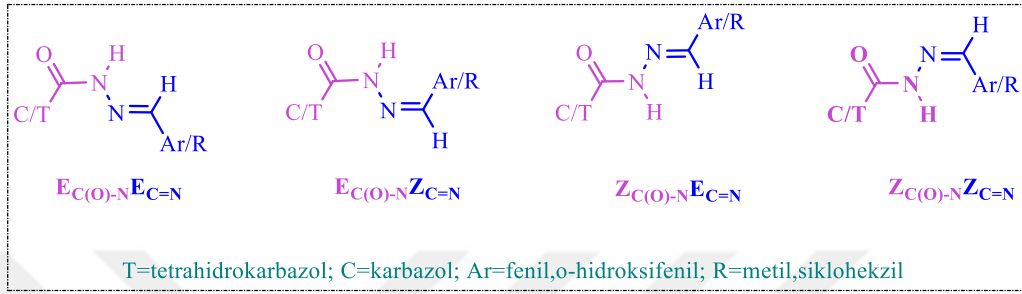
Çizelge 4. 2 **41-59** bileşiklerinin DMSO içerisinde ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri (ppm).

Bileşikler	CH=N	N-H (indol) ^1H NMR	N-H (triazol)	C=N	C=S ^{13}C NMR	CH=N
41(-H)	10.03	10.77	13.90	154.49	161.86	164.26
42 (-oCl)	10.88	10.78	13.98	154.94	161.80	157.27
43 (-mCl)	10.12	10.77	13.94	154.63	161.87	162.20
44 (-pCl)	10.10	10.78	13.92	154.54	161.93	162.59
45 (-oBr)	10.86	10.78	13.97	154.97	161.80	159.30
46 (-mBr)	10.11	10.78	13.95	154.58	161.88	162.16
47 (-pBr)	10.10	10.78	13.93	154.56	161.92	162.60
48 (-oF)	10.54	10.78	13.96	154.79	161.80	155.46
49 (-mF)	10.15	10.78	13.95	154.62	161.89	162.18
50 (-pF)	10.02	10.77	13.91	154.49	161.87	163.10
51 (-oCH₃)	10.39	10.78	13.92	154.53	161.72	162.58
52 (-mCH₃)	9.95	10.77	13.89	154.45	161.89	164.56
53 (-pCH₃)	9.93	10.77	13.87	154.42	161.86	164.42
54 (-oOCH₃)	10.38	10.76	13.86	154.63	161.72	158.80
55 (-mOCH₃)	10.01	10.77	13.90	154.49	161.89	163.79
56 (-pOCH₃)	9.79	10.76	13.83	154.31	161.86	164.53
57 (-oOH)	10.24	10.77	13.84	154.47	161.80	160.77
58 (-mOH)	9.86	10.77	13.88	154.45	161.87	164.27
59 (-pOH)	9.66	10.77	13.81	154.24	161.84	165.31

HRMS (Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometrisi) analizi sonucunda elde edilen kesin kütle değerleri, önerilen moleküler formüllerle uyum göstermektedir.

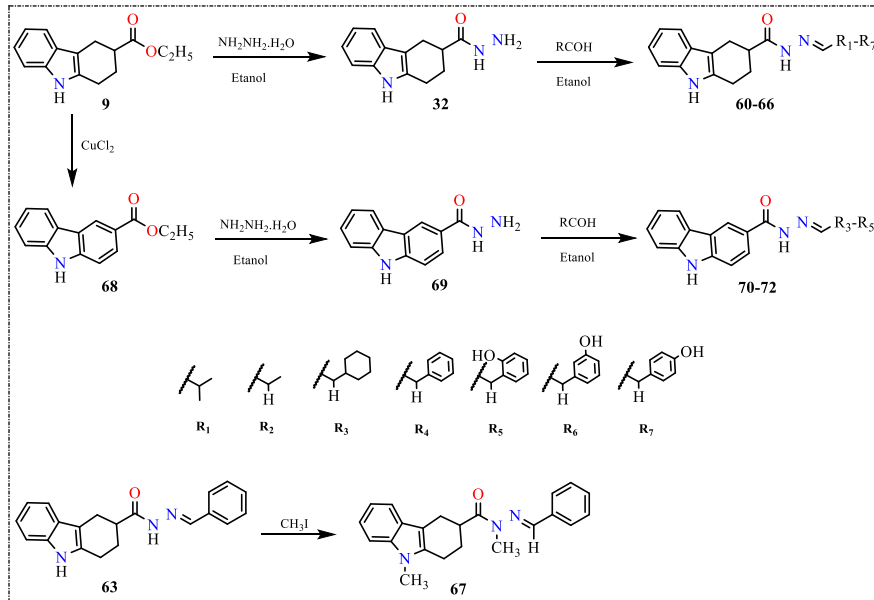
Gerek literatürde olan çalışmalarda gerekse daha önce yaptığımız çalışmalarda, açıl hidrazon bileşiklerinin NMR spektrumunda çift set pikler gözlemlenirken aril hidrazon bileşiklerinin tek pik verdiği gözlemlenmiştir. Teorik olarak bu bileşiklerin, ikisi C=N çift bağından kaynaklı geometrik izomerler (E/Z_{C=N}), diğer ikisi ise kısmi çift bağ olan amit C(O)-N bağındaki dönmeden kaynaklı oluşabilecek olan rotamerler (E/Z_{C(O)-N}) olmak üzere olası dört farklı yapıda olması beklenmektedir (Şekil 4. 5). Her ne kadar

teoride dört farklı yapı mümkün olsa da NMR spektrumlarında tek veya çift set piklerin gözlemleniyor olması nedeni ile araştırmacılar bu yapılarda tek veya iki formun mevcut olduğunu önermiştir. Literatüre göre, $Z_{C=N}$ izomerinin sterik engel nedeniyle oluşmayacağını, dolayısıyla bu iki formun E/ $Z_{C(O)-N}$ rotamerlerine ait olduğu düşünülmüştür [66].



Şekil 4. 5 E/ $Z_{C=N}$ ve E/ $Z_{C(O)-N}$ yapıları.

Tez çalışmasının ikinci bölümünde tetrahidrokarbazol ve karbazol yapısına sahip açıl hidrazon bileşikler Şekil 4. 6’da verilen sentez planı doğrultusunda sentezlenmiştir.



Şekil 4. 6 Tetrahidrokarbazol ve karbazol açıl hidrazon türev bileşiklerinin sentez planı.

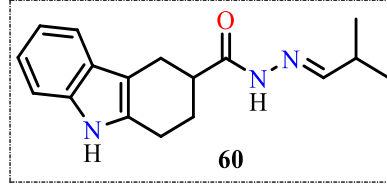
Sentezlenen bileşiklerin yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR ve HRMS spektroskopik yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. DMSO’daki tüm bileşiklerin ^{13}C NMR

spektrumları iki seri sinyal gözlemlenmiştir. Bu sonuç, bileşiklerin DMSO çözeltisinde her iki rotamerinde bulunduğuna dair doğrulayıcı kanıt sağlamaktadır. Bileşiklerin molekül formülleri, molekül ağırlıkları, erime noktaları, reaksiyon süreleri, verimleri ve Etil asetat: n-heksan (2:1) çözücüsü içerisinde Rf değerleri Çizelge 4. 3'te gösterilmiştir.

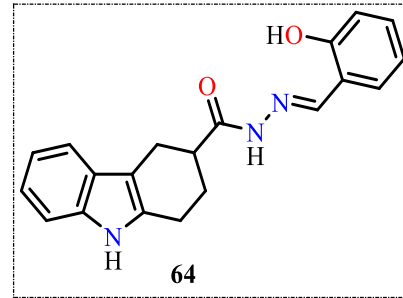
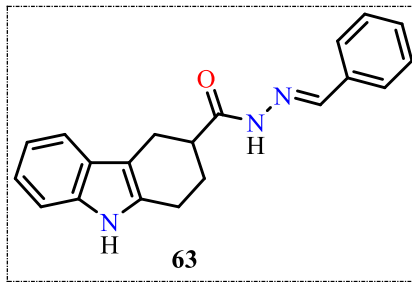
Çizelge 4. 3 Sentezlenen bileşiklerin, moleküler formül, moleküler ağırlık, erime noktası, verimleri ve Rf değerleri.

Bileşik	R	Molekül Formülü	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Süre (saat)	Verim (%)	Erime Noktası (°C)	Rf (EA:n-heksan(2:1))
Tetrahidrokarbazol		C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O	269,35	26	98	202,0-204,2	0,42
		C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O	255,32	3.5	85	190,2-191,4	0,63
		C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O	323,44	4	94	165,2-166,3	0,61
		C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O	317,39	2	90	246-248	0,83
		C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂	333,39	3	85	248-249	0,69
		C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂	333,39	2.5	74	239,5-242,5	0,56
		C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂	333,39	3	70	231,2-234,9	0,44
Karbazol		C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O	345,45	8	59	235,6-236,2	0,78
		C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O	319,41	5	91	215,6-216,2	0,67
		C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O	313,36	3	85	278,7-281,2	0,68
		C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₂	329,36	5	71	294,5-295,0	0,67

Aril hidrazon yapılarında iki farklı rotamerin neden oluşmadığı veya açıl hidrazon yapılarında neden iki farklı rotamerinin oluştuğu henüz bilinmemektedir. Tez çalışmasının bu kısmında literatürdeki bu eksikliği tamamlamak için çalışmalar yapılmıştır.

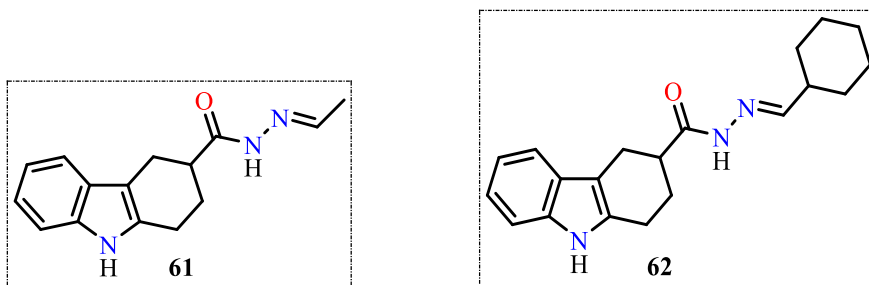


İlk olarak C=N geometrik izomerinin elimine edildiği **60** numaralı bileşiğin yapısı incelenmiş ve ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında çift set pik verdiği gözlemlenmiştir. Birinci formun amit protonunun kimyasal kayma değeri 10.03 ppm’de, ikinci formun amit protonunun kimyasal kayma değerinin 9.98 ppm’de tekli pik olarak gözlemlenmiştir. Her iki formun indol N-H protonuna ait piklerin kimyasal kayma değerleri 10.68 ppm’de tekli pik olarak gözlemlenmiştir. Bu gözlemler bu formların amit rotamerlerinden kaynaklandığını doğrulanmıştır.



Daha önceki çalışmalarımızda, *N*-benziliden-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazid (**63**) [67] ve *N'*-(2-hidroksibenziliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazid (**64**) [75] bileşikleri sentezlenmiştir. Bu bileşikler için amit rotamer oranları sırası ile 1,03 ve 2,66 olarak bulunmuştur. Bileşik **60** için ise, amit rotamer oranı yaklaşık 1,56 olarak bulunmuştur (Çizelge 4. 4). Rotamerler arasındaki bu farkı açıklamak amacı ile, *N'*-(sikloheksilmetilen)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-

karbohidrazid (**62**) ve *N'*-etiliden-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazid (**61**) bileşikleri sentezlenmiştir.



Çizelge 4. 4 Bileşiklerin $E_{C(O)NH} / Z_{C(O)NH}$ rotamer kimyasal kayma değerleri ve oranları.

Bileşik $Z_{C(O)NH}$ ($E_{C(O)NH}$)	60	61	62	63	64
NH (amit) (ppm)	10.03 (9.98)	11.06 (10.87)	11.00 (10.83)	11.51 (11.34)	11.76 (11.32)
CH (imin) (ppm)	-	7.52 (7.37)	7.42 (7.27)	8.24 (8.05)	8.43 (8.34)
*Amit Rotamer oranları	1,56	1,46	1,11	1,03	2,66
ν (NH)	34.75 (0.06)	112.81 Hz (0.168 ppm)	99.76 Hz (0.166 ppm)	102.99 Hz (0.17 ppm)	263.90 Hz (0.44 ppm)
ν (CH)	-	92.52 Hz (0.15 ppm)	87.21 Hz (0.15 ppm)	114.99 Hz (0.19 ppm)	54.45 Hz (0.09 ppm)

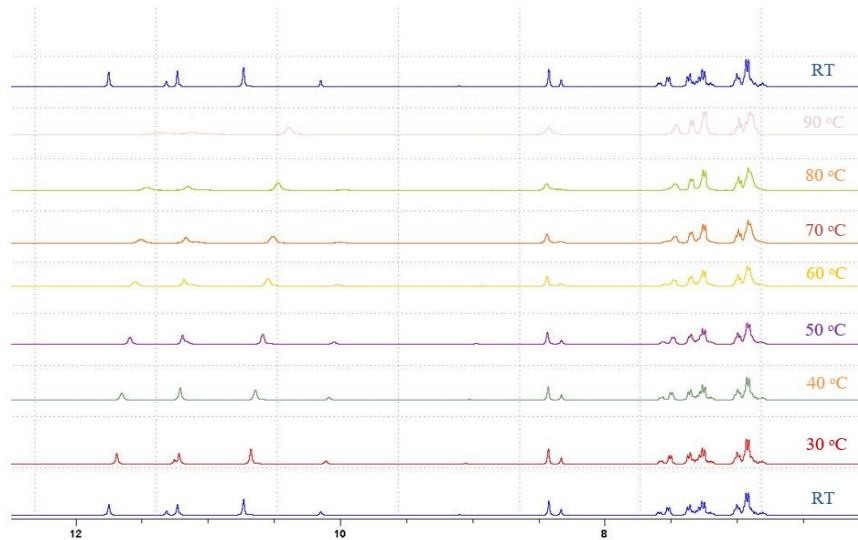
* N-H integrasyonlarından ölçülen yaklaşık amit rotamer oranları.

Çizelge 4. 4'te gösterildiği gibi, NH pik integrasyonları kullanılarak hesaplanan rotamer oranları farklılık göstermektedir. Bileşik **62** için oran 1,11 iken, bileşik **61**'in rotamer oranı 1,46'dır. Oranlar karşılaştırıldığında hem sterik etkilerin hem de süstitüentlerin elektronik etkilerinin muhtemelen rotamerlerin oranlarındaki değişiklikten sorumlu olduğu görülmektedir.

Bu oranları karşılaştırmak için alınan ^1H NMR spektrumlarında bileşik **61**'in ^1H NMR spektrumunda gözlemlenen ekstra pikleri açıklamak için HOMO COSY spektrumu

incelenmiştir. Metil protonlarının 7.37 ve 7.52 ppm'deki kimyasal kayma değerleri N=CH' ye ait dörtlü piklerle korelasyon göstermektedir. Ayrıca, metil protonlarının 6.71 ve 6.89 ppm'deki kimyasal kayma değerleri iki küçük dörtlü pik ile de korelasyon göstermektedir. Bileşik **61**'in NOESY spektrumunda, bu iki küçük dörtlü pikin NMR zaman ölçeğinde birbiri ile dönüşüm yığınının görülmesinde bu iddiayı desteklemektedir. Bu nedenle, bu piklerin $E_{C(O)-N}Z_{C=N}$ formuna ve $Z_{C(O)-N}Z_{C=N}$ formlarına ait olabileceği düşünülmektedir. Bu iki CH pik integrali kullanılarak hesaplanan rotamer oranı, tam olarak ölçülemese de yaklaşık 1,72'dir. Bu sonuçlar, sterik etkinin geometrik izomerin oluşumunda olduğu kadar rotamer oranı üzerinde de etkili olduğunu göstermektedir.

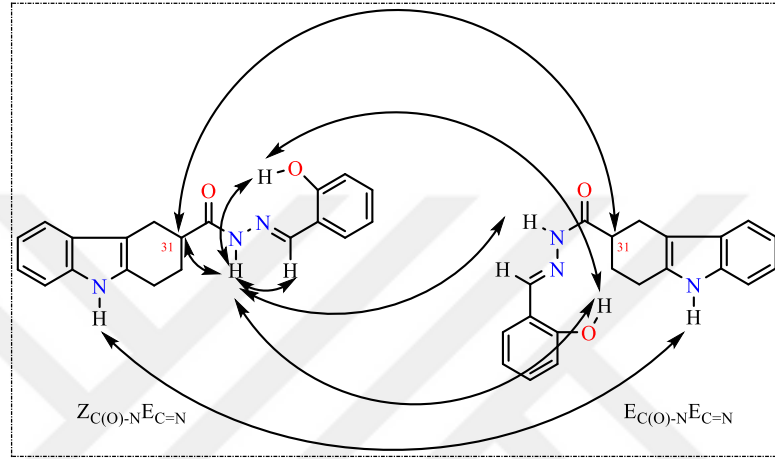
Amit bağ rotasyonunun ortalama bir serbest enerji bariyerini tahmin etmek için tüm bileşikler için DMSO'da değişken sıcaklıklı NMR deneyleri gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.7'de gösterildiği gibi, sıcaklık 30-90 °C aralığında artırıldığında bileşik **64** için koalesans sıcaklığı 90 °C bulunmuştur (Şekil 4.7). Bileşik **60** için koalesans sıcaklığı 80 °C, bileşik **62** ve **63** için ise 90 °C olarak bulunmuştur (Şekil Ek 45, 53, 57).



Şekil 4. 7 DMSO-d₆'da bileşik **64**'ün değişken sıcaklık ¹H NMR spektrumları.

Tüm bileşiklerin NOESY spektrumunda, her iki izomerin eşdeğer protonları arasında, bileşiklerin NMR zaman ölçeğindeki iki konfigürasyon arasında dönüştüğünü gösteren korelasyon gözlemlenmiştir. Ek olarak, amit NH ve komşu pikler arasında NOESY

çapraz pikleri gözlemlenmiştir. Bileşik **64** için kimyasal değişimler Şekil 4. 8’de örnek olarak verilmiştir. Şekil incelendiğinde, $E_{C(O)N}E_{C=N}$ rotamerinin aksine, $Z_{C(O)-N}E_{C=N}$ rotamerinin H_{31} ve NH pikleri birbirine yakın olduğu görülmektedir. H_{31} (2.69 ppm) ve amit NH (11.76 ppm) arasında gözlemlenen çapraz pik, bu piklerin $Z_{C(O)-N}E_{C=N}$ rotamerine ait olduğunu düşündürmüştür [80]. Bu çapraz pik, diğer bileşiklerin NOESY spektrumlarında da gözlemlenmiştir (Şekil Ek 68).

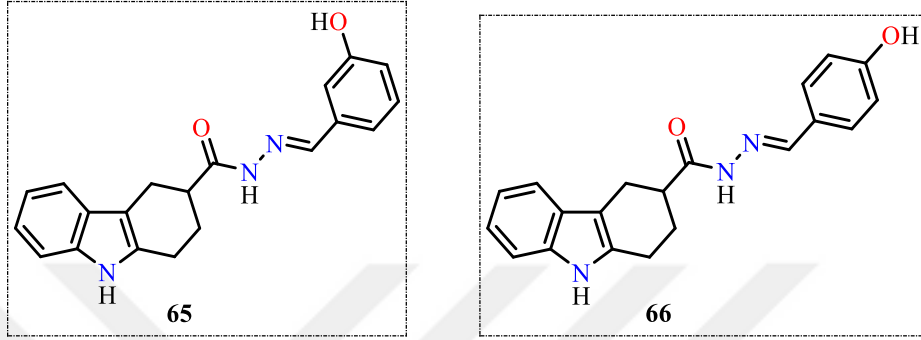


Şekil 4. 8 Bileşik **64**’ün $Z_{C(O)N}E_{C=N}$ ve $E_{C(O)N}E_{C=N}$ rotamerlerinin gözlemlenen NOESY’leri.

Bu NOESY sonuçlarına göre, hem $CH=N$ hem de $C(O)-N$ ’ın $Z_{C(O)-N}E_{C=N}$ formunun protonu $E_{C(O)-N}E_{C=N}$ formuna kıyasla daha yüksek kimyasal kaymalarda gözlemlenmiştir ve $Z_{C(O)-N}E_{C=N}$ rotameri tüm bileşikler için ana izomer olarak elde edilmiştir. Bu sonucun, literatür verileriyle tutarlı olduğu görülmüştür [79]. Her bileşik için $Z_{C(O)-N}E_{C=N}$ rotameri ana rotamer olmasına rağmen, bileşik **64** için $Z_{C(O)-N}E_{C=N}$ rotamerinin $E_{C(O)-N}E_{C=N}$ rotamerine oranı en yüksek olandır. Bu durum, $Z_{C(O)-N}E_{C=N}$ rotamerinin 2-hidroksi protonunun N atomu ile hidrojen bağı yapıyor olmasının $Z_{C(O)-N}E_{C=N}$ rotamerine ekstra kararlılık getiriyor olması ile açıklanmaktadır [80].

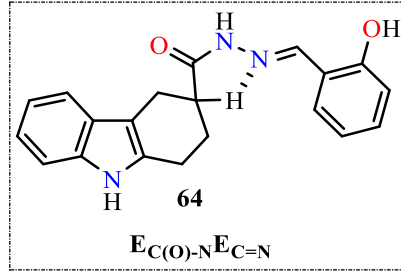
Hidrojen bağı oluşumunun bir sonucu olarak ^{13}C NMR spektrumunda, karbonil grubu karbonu deshieldingden dolayı daha pozitif yüklüdür ve bu nedenle daha yüksek alanda pik vermesi beklenmektedir. Benzer şekilde ^1H NMR spektrumunda ise OH protonunun perdeleme etkisindeki artış nedeni ile daha düşük alana kayması beklenmektedir. NMR

spektrum değerleri incelendiğinde, $Z_{C(O)-NEC=N}$ rotamerine ait C=O pikinin daha yüksek alanda, OH pikinin ise yüksek alanda olduğu görülmüştür. Bu iki rotamerin hidrojen bağından etkilenen atomlarının kimyasal kayma değerleri arasındaki farkın diğer atomlara göre çok çok fazla olması $Z_{C(O)-NEC=N}$ yapısındaki OH grubunun H bağı yaparken $EC(O)-NEC=N$ yapısındaki OH grubunun H bağı yapmadığını doğrulamaktadır.



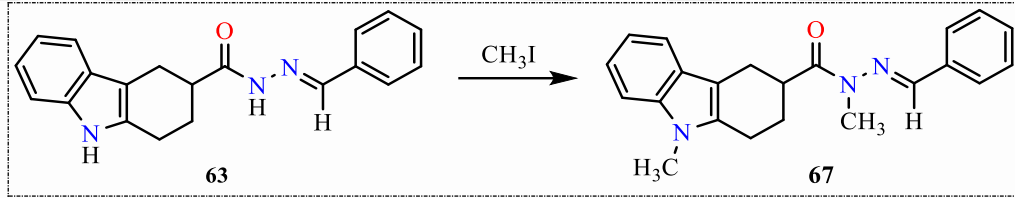
Bu sonuçları desteklemek amacı ile bileşik **65** ve **66**'nın NMR spektrumları incelenmiştir. Beklenildiği gibi her iki bileşiğin her iki rotamerinin bileşik **64** in $EC(O)-NEC=N$ rotamerine yakın yerlerde pik verdiği gözlemlenmiştir. Bu da nermemizi doğrulamaktadır.

Bu durum karşımıza $EC(O)-NEC=N$ yapısındaki OH grubunun neden H bağı yapmadığı sorusunu çıkarmıştır. Bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları incelenirken dikkat çeken bir diğer durum ise, C-H₃₁ karbonunun rotamerleri arasındaki kimyasal kayma değerinin diğerlerine göre daha fazla olmasıdır. Son yıllarda, kovalent olmayan etkileşim fikri, geleneksel hidrojen bağından donör-alıcı etkileşimine kadar genişletilmiştir. 2011 yılında, IUPAC hidrojen bağını yeniden tanımlamıştır ve alifatik donörler (C-H... O, C-H... N), π -alıcılar (C-H... π , N-H... π) ve düşük elektronegatif donörleri de (SH, PH) bu kapsama dahil etmiştir [81, 82]. Bu yeni kovalent olmayan etkileşim kavramı, bize karbonil karbonundan dolayı asidik proton olan H₃₁'in $EC(O)-NEC=N$ rotamerinin oluşumunda etkili olduğunu düşündürmüştür. $EC(O)-NEC=N$ rotamerinin H₃₁ proton piklerinin daha düşük alanda ve C-H₃₁ karbon piklerinin ise daha yüksek alanda, kimyasal kayma değerleri arasındaki farkın bu kadar büyük olması da bu düşünceyi doğrulamaktadır. Yapı içerisindeki kovalent olmayan etkileşim sayesinde, hidroksil grubu ile neden H bağı yapmadığını açıklamaktadır.



Şekil 4. 9 **64** numaralı bileşiği $E_{C(O)-N}E_{C=N}$ rotameri.

Bu sonuç, yıllardır literatürde açıklanamayan $E_{C(O)-N}E_{C=N}$ rotamerinin oluşumunu açıklamaktadır.

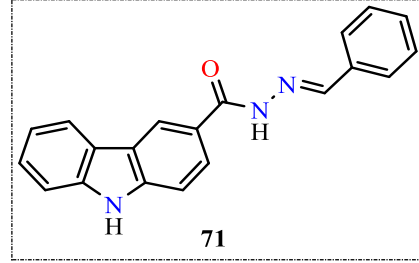
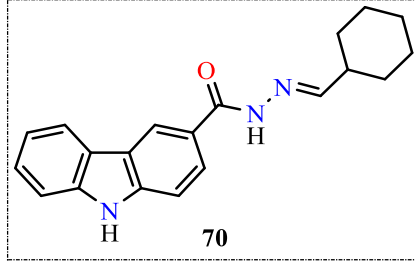


Şekil 4. 10 Bileşik **67**'nin sentez planı.

Azot atomu üzerindeki sterik etkinin etkisini incelemek için, *N*'-benziliden-*N*,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazid (**67**) bileşiği bileşik **64**'ün metil iyodür ile reaksiyonu sonucu sentezlenmiştir (Şekil 4. 10). Diğer bileşiklerin aksine, bileşik **67**'nin hem ^1H NMR hem de ^{13}C NMR spektrumlarında tek pik gözlemlenmiştir. Azot üzerindeki metil grubu, en azından NMR algılama sınırı içinde CO-N bağı etrafında kolay dönüşü engellemektedir. Bileşik **67** için, NOESY spektrumu incelendiğinde, CH grubu (3.40 ppm'de) ve N-CH₃ arasında (8.33 ppm'de) korelasyon görülmüştür (Şekil Ek 68). Bununla birlikte, H₃₁ ile N-CH₃ arasında korelasyon görülmemiştir. Ek olarak, $E_{C(O)-N}E_{C=N}$ rotamerlerinde olduğu gibi H₃₁ protonuna ait 3.87 ppm'de pik gözlemlenmiştir. Bu veriler değerlendirildiğinde, metil grubunun sterik engelinin $Z_{C(O)-N}E_{C=N}$ rotamerinin oluşumunu engellediği ve bileşik **67**'nin $E_{C(O)-N}E_{C=N}$ rotameri olduğu düşünülmektedir.

67 numaralı bileşiğin H₃₁ asidik protonunun olmaması ile $E_{C(O)-N}E_{C=N}$ rotamerinin oluşup oluşmayacağını anlamak için, bileşik **70** ve **71** sentezlenmiş ve yapıları incelenmiştir. Spektral veriler önerilen yapılarla uyumlu olduğu görülmüştür. Sentezlenen bileşiklerin

moleküler formülü, molekül ağırlığı, reaksiyon verimleri, reaksiyon süreleri ve erime noktaları da Çizelge 4. 3'te verilmiştir.



Tetrahidrokarbazol açıl hidrazonların NMR spektrumlarından farklı olarak, karbazol açıl hidrazon **70** ve **71** bileşiklerinin DMSO'daki ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında tek pik seti olduğu gözlemlenmiştir. Çift pik setinin olmaması tek bir rotamerin veya dönmenin engellenmediğini düşündürmektedir. NOESY spektrumları incelendiğinde, CH grubu ile NH arasında bir korelasyon gözlemlenmektedir. Bu bulgular $\text{E}_{\text{C}=\text{N}}$ geometrik izomerlerinin oluştuğunun kanıtlamaktadır. Fakat deneysel olarak tek bir rotamer oluştuğu veya dönmenin engellenmediği hakkında bir kanıt bulunamamıştır.

5. YORUM

Tezin birinci bölümünde tetrahidrokarbazol yapısına sahip 1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri sentezlenmiş ve bileşiklerin yapısal karakterizasyonları ^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS ve FT-IR spektroskopik yöntemleri kullanılarak yapılmıştır. NMR ve FT-IR spektrumları sonuçları sentezlenen triazol-tiyon türevlerinin C-H...S arasındaki kovalent olmayan etkileşimler nedeniyle tiyon formunda daha karalı olduğu sonucuna varılmıştır. Yine yapının C-H...S ile halka ve S ile N'nin eşleşmemiş elektronları arasındaki elektronik itmeden dolayı ekso formunun tercih edildiği sonucuna varılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin sahip olduğu benzen halkası üzerindeki süstitüentlerin imin protonu üzerine yapısal/elektronik etkileri de incelenmiş ve literatüre sunulmuştur.

Tez çalışmasının ikinci bölümünde tetrahidrokarbazol ve karbazol açıl hidrazon bileşikleri sentezlenmiş ve yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR ve HRMS spektroskopik yöntemler kullanılarak karakterize edilmiştir. Literatürde, açıl hidrazon bileşiklerinde iki farklı rotamer gözlemlenirken, aril hidrazon bileşiklerinde sadece bir rotamer gözlemlenmektedir. Bunun nedeninin açıklanması amacıyla sentezlenen bileşiklerin yapıları ^1H , ^{13}C , COSY ve NOESY NMR spektroskopik yöntemleri ile incelenmiştir. NMR spektrumları sonucu, açıl hidrazon bileşiklerinde sterik engelden dolayı C=N bağından kaynaklı izomerinin oluşmadığı, sterik engel azaltıldığında bu izomerinin de oluştuğu gösterilmiştir. Ayrıca açıl hidrazon bileşiklerinde oluşan $\text{E}_{\text{C}(\text{O})-\text{N}}$ ve $\text{Z}_{\text{C}(\text{O})-\text{N}}$ rotamerinin sebebinin yapıdaki karbonile komşu karbondaki hidrojen ile N eşleşmemiş elektronları ile kovalent olmayan etkileşimden kaynaklı olduğu ilk defa bu çalışma ile literatüre sunulmuştur. Aril hidrazon bileşiklerinin NMR spektrumlarında bu hidrojenin eksikliğinden dolayı tek pik verdiği gösterilmiştir.

Bu bileşikler hem farmasötik hem de malzeme biliminde kullanılabilecek potansiyeli yüksek bileşiklerdir. Bu nedenle, bu bileşiklerin yapılarının aydınlatılması bu alanlarda ileri çalışmalar için temel oluşturacaktır. Ayrıca benzer bileşiklerin yapılarının aydınlatılması çalışmaları için de rehber olacaktır.

6. KAYNAKLAR

- [1] Shafi, S.S. and T. Radhakrishnan, Studies on biologically active heterocycles. 1. Synthesis and antibacterial activity of some 2, 5-disubstituted-1, 3, 4-oxadiazole, 1, 3, 4-thiadiazole, 1, 2, 4-triazole, and 4-thiazolidinone. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 5(2) **(1995)** 135-138.
- [2] Asselin, A.A., et al., Cycloalkanoindoles. 1. Syntheses and antiinflammatory actions of some acidic tetrahydrocarbazoles, cyclopentindoles, and cycloheptindoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 19(6) **(1976)** 787-792.
- [3] Chen, J., et al., Synthesis and In-Vitro Antitumor Activities of Some Mannich Bases of 9-Alkyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazole-1-ones. *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 342(3) **(2009)** 165-172.
- [4] Chakroborty, S. and P. Panda, A comprehensive overview of the synthesis of tetrahydrocarbazoles and its biological properties. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 18(6) **(2021)** 709-718.
- [5] Sarkar, S., et al., Tetrahydrocarbazoles as potential therapeutic agents: A review of their synthesis and biological activities. **2024**.
- [6] Gudeika, D., et al., Differently substituted benzothiadiadiazoles as charge-transporting emitters for fluorescent organic light-emitting diodes. *Dyes and Pigments*, 166 **(2019)** 217-225.
- [7] Robinson, B., The Fischer indole synthesis. *Chemical reviews*, 63(4) **(1963)** 373-401.
- [8] Ergün, Y., S. Patir, and G. Okay, A novel synthesis towards ellipticine and its derivatives. Synthesis of a new precursor compound. *Synthetic communications*, 34(3) **(2004)** 435-442.
- [9] Campaigne, E. and R. Lake, Synthesis of Tetrahydrocarbazoles and Carbazoles by the Bischler Reaction1, 2. *The Journal of Organic Chemistry*, 24(4) **(1959)** 478-487.
- [10] Dinçer, M., et al., Molecular structure and vibrational and chemical shift assignments of 5-(2-Hydroxyphenyl)-4-(p-tolyl)-2, 4-dihydro-1, 2, 4-triazole-3-thione by DFT and ab initio HF calculations. *Journal of molecular modeling*, 14 **(2008)** 823-832.
- [11] Plech, T., et al., Synthesis, characterization and preliminary anticonvulsant evaluation of some 4-alkyl-1, 2, 4-triazoles. *European journal of medicinal chemistry*, 60 **(2013)** 208-215.
- [12] Nalli, Y., et al., Four new carbazole alkaloids from *Murraya koenigii* that display anti-inflammatory and anti-microbial activities. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 14(12) **(2016)** 3322-3332.
- [13] S Shaikh, M., et al., Current perspective of natural alkaloid carbazole and its derivatives as antitumor agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 15(8) **(2015)** 1049-1065.

- [14] Zhang, F.-F., L.-L. Gan, and C.-H. Zhou, Synthesis, antibacterial and antifungal activities of some carbazole derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20(6) (2010) 1881-1884.
- [15] Caruso, A., Carbazole Derivatives: Latest Advances and Prospects. 2023: MDPI-Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
- [16] Oner, S. and M.R. Bryce, A review of fused-ring carbazole derivatives as emitter and/or host materials in organic light emitting diode (OLED) applications. *Materials Chemistry Frontiers*, 2023.
- [17] Palaska, E., et al., Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1, 3, 4-oxadiazoles, 1, 3, 4-thiadiazoles and 1, 2, 4-triazole-3-thiones. *Il Farmaco*, 57(2) (2002) 101-107.
- [18] Sonawane, A.D., et al., Synthesis and biological evaluation of 1, 2, 4-triazole-3-thione and 1, 3, 4-oxadiazole-2-thione as antimycobacterial agents. *Chemical Biology & Drug Design*, 90(2) (2017) 200-209.
- [19] Beyzaei, H., et al., Synthesis, antimicrobial and antioxidant evaluation, and molecular docking study of 4, 5-disubstituted 1, 2, 4-triazole-3-thiones. *Journal of Molecular Structure*, 1215 (2020) 128273.
- [20] Dincel, E.D., et al., Design, synthesis, characterization, molecular docking studies and anticancer activity evaluation of novel hydrazinecarbothioamide, 1, 2, 4-triazole-3-thione, 4-thiazolidinone and 1, 3, 4-oxadiazole derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1268 (2022) 133710.
- [21] Wu, S., et al., Investigation on 4-amino-5-substituent-1, 2, 4-triazole-3-thione Schiff bases as antifungal drug by characterization (spectroscopic, XRD), biological activities, molecular docking studies and electrostatic potential (ESP). *Journal of Molecular Structure*, 1197 (2019) 171-182.
- [22] Kaur, P., R. Kaur, and M. Goswami, A review on methods of synthesis of 1, 2, 4-triazole derivatives. *International Research Journal of Pharmacy*, 9(7) (2018) 1-35.
- [23] Strzelecka, M. and P. Świątek, 1, 2, 4-Triazoles as important antibacterial agents. *Pharmaceuticals*, 14(3) (2021) 224.
- [24] Sumangala, V., et al., Synthesis and biological evaluation of some Schiff bases of 4-amino-5-(4-methylsulfonyl) benzyl-2, 4-dihydro-3 H-[1, 2, 4]-triazole-3-thione. *Medicinal Chemistry Research*, 22 (2013) 2921-2928.
- [25] Krishna, K.M., et al., Design, synthesis and 3D-QSAR studies of new diphenylamine containing 1, 2, 4-triazoles as potential antitubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 84 (2014) 516-529.
- [26] Rohane, S.H. and A.G. Makwana, A Review on Hydrazone, the fascinating field of investigation in medicinal chemistry. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 10(4) (2017) 417-430.
- [27] Singh, R., P. Jain, and R. Singh, Hydrazones as analytical reagents: a review. *Talanta*, 29(2) (1982) 77-84.
- [28] Landge, S.M., et al., Isomerization mechanism in hydrazone-based rotary switches: lateral shift, rotation, or tautomerization? *Journal of the American Chemical Society*, 133(25) (2011) 9812-9823.

- [29] Socea, L.-I., et al., Acylhydrazones and their biological activity: a review. *Molecules*, 27(24) (**2022**) 8719.
- [30] Borgna, P., et al., Antimicrobial activity of N-hydroxyalkyl 1, 2-benzisothiazol-3 (2H)-ones and their thiono analogues. *European journal of medicinal chemistry*, 31(11) (**1996**) 919-925.
- [31] Xu, Y., et al., Synthesis and Biological Activities of C1-Substituted Acylhydrazone β -Carboline Analogues as Antifungal Candidates. *Molecules*, 29(15) (**2024**) 3569.
- [32] Vicini, P., E. Fisicaro, and M.T. Lugari, Synthesis and Correlations between Experimental and Calculated Lipophilic Indices of New 1, 2-Benzisothiazole Derivatives with Potential Antimicrobial Activity. *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 333(5) (**2000**) 135-144.
- [33] Todeschini, A.R., et al., Synthesis and evaluation of analgesic, antiinflammatory and antiplatelet properties of new 2-pyridylarylhydrazone derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 33(3) (**1998**) 189-199.
- [34] Cui, P., et al., Design, Synthesis, and Antiviral and Fungicidal Activities of 4-Oxo-4 H-quinolin-1-yl Acylhydrazone Derivatives. *ACS omega*, 9(34) (**2024**) 36671-36681.
- [35] Ieque, A.L., et al., Preclinical tests for salicylhydrazones derivatives to explore their potential for new antituberculosis agents. *Tuberculosis*, 148 (**2024**) 102545.
- [36] de Oliveira Carneiro Brum, J., et al., Synthesis and biological activity of hydrazones and derivatives: A review. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 20(5) (**2020**) 342-368.
- [37] Mali, S.N., et al., Mini-review of the importance of hydrazides and their derivatives—Synthesis and biological activity. *Engineering proceedings*, 11(1) (**2021**) 21.
- [38] Sayed H. El Ashry, E., et al., Synthesis and Single-Crystal X-Ray Diffraction Studies of an Arylidenethiosemicarbazone and Hydrazonyl-phenylthiazole. *Letters in Organic Chemistry*, 11(2) (**2014**) 101-108.
- [39] Purandara, H., et al., Synthesis, spectroscopic characterization, crystal structure, Hirshfeld surface analysis and third-order nonlinear optical properties of 2-(4-chlorophenoxy)-N'-[(1E)-1-(4-methylphenyl) ethylidene] acetohydrazide. *Journal of Molecular Structure*, 1185 (**2019**) 205-211.
- [40] Mazur, L., et al., Substituent and solvent effects on intermolecular interactions in crystals of N-acylhydrazone derivatives: Single-crystal X-ray, solid-state NMR, and computational studies. *Crystal growth & design*, 14(5) (**2014**) 2263-2281.
- [41] Layer, R.W., The Chemistry of Imines. *Chemical reviews*, 63(5) (**1963**) 489-510.
- [42] Raczuk, E., et al., Different Schiff bases-structure, importance and classification. *Molecules*, 27(3) (**2022**) 787.
- [43] Yuan, X., et al., Fabrication of Schiff-base crosslinked films modified dialdehyde starch with excellent UV-blocking and antibacterial properties for fruit preservation. *Carbohydrate Polymers*, 326 (**2024**) 121619.

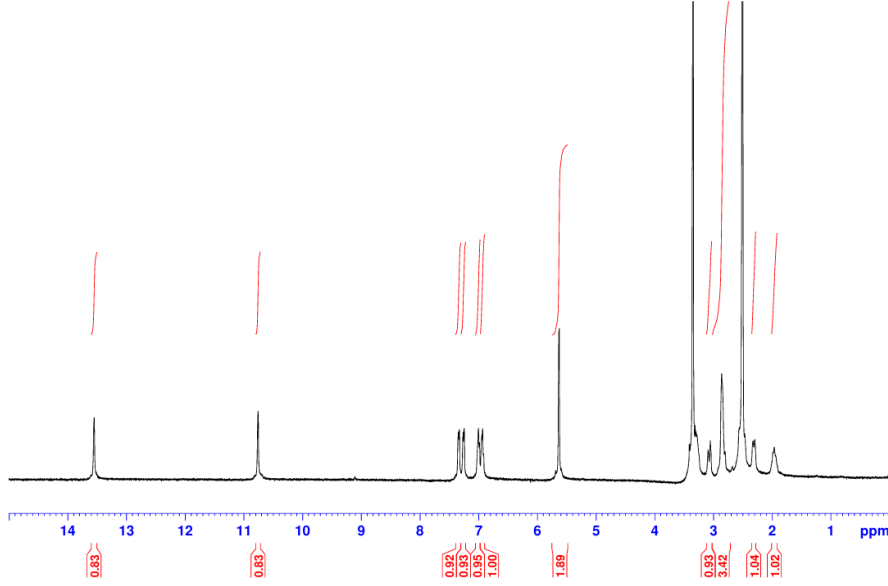
- [44] Coanda, M., et al., Current Perspectives on Biological Screening of Newly Synthesised Sulfanilamide Schiff Bases as Promising Antibacterial and Antibiofilm Agents. *Pharmaceuticals*, 17(4) (2024) 405.
- [45] Meng, K., et al., Novel flavonoid derivatives containing 1, 2, 4-triazole Schiff bases as potential antifungal agents: design, synthesis, and biological evaluation. *Bioorganic Chemistry*, (2024) 107965.
- [46] Jiang, M., et al., Recent development of Schiff-base metal complexes as therapeutic agents for lung cancer. *Journal of Molecular Structure*, (2024) 139403.
- [47] Paleti, G., et al., Innovative Thiophene Schiff Bases: Synthesis and Evaluation as Antitubercular Agents. *Journal of Young Pharmacists*, 16(4) (2024) 735-744.
- [48] Sinn, E. and C.M. Harris, Schiff base metal complexes as ligands1. *Coordination Chemistry Reviews*, 4(4) (1969) 391-422.
- [49] Podolski-Renić, A., et al., Schiff bases and their metal complexes to target and overcome (multidrug) resistance in cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*, (2024) 116363.
- [50] Danylova, T. and S. Komisarenko, Standing on the shoulders of giants: James Watson, Francis Crick, Maurice Wilkins, Rosalind Franklin and the birth of molecular biology. *Ukr Biochem J*, 92(4) (2020) 154-165.
- [51] Korinek, G. and W. Schneider, On the proton magnetic resonance shift due to hydrogen bonding. *Canadian Journal of Chemistry*, 35(10) (1957) 1157-1163.
- [52] Brown, S.P., Hydrogen bonding in crystalline organic solids. 2009: John Wiley & Sons Ltd, Chichester (UK).
- [53] Xu, Y., et al., Solid-state NMR spectroscopy for the analysis of element-based non-covalent interactions. *Coordination Chemistry Reviews*, 411 (2020) 213237.
- [54] El Sayed, H., et al., Tautomerism aspect of thione-thiol combined with spectral investigation of some 4-amino-5-methyl-1, 2, 4-triazole-3-thione Schiff's bases. *Journal of Molecular Structure*, 1146 (2017) 432-440.
- [55] Mroczek, T., T. Plech, and M. Wujec, Novel concept of discrimination of 1, 2, 4-triazole-3-thione and 3-thiol tautomers. *Journal of Chromatographic Science*, (2016) 1-13.
- [56] Misra, U., et al., Biologically active indolylmethyl-1, 3, 4-oxadiazoles, 1, 3, 4-thiadiazoles, 4H--1, 3, 4-triazoles and 1, 2, 4-triazines. *European journal of medicinal chemistry*, 31(7-8) (1996) 629-634.
- [57] Cretu, O.D., et al., Synthesis and characterization of some 1, 2, 4-triazole-3 (4h)-thiones obtained from intramolecular cyclization of new 1-(4-(4-x-phenylsulfonyl) benzoyl)-4-(4-iodophenyl)-thiosemicarbazides. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 75(11) (2010) 1463-1471.
- [58] Aouad, M.R., et al., Hydrophobic pocket docking, double-proton prototropic tautomerism in contradiction to single-proton transfer in thione $\rightleftharpoons$ thiol Schiff base with triazole-thione moiety: Green synthesis, XRD and DFT-analysis. *Journal of Molecular Structure*, 1180 (2019) 455-461.
- [59] Boraei, A.T., et al., X-ray single crystal structure, tautomerism aspect, DFT, NBO, and Hirshfeld surface analysis of a new Schiff bases based on 4-amino-5-indol-2-yl-1, 2, 4-Triazole-3-Thione Hybrid. *Crystals*, 11(09) (2021) 1041.

- [60] Ulusoy, N., A. Gürsoy, and G. Ötük, Synthesis and antimicrobial activity of some 1, 2, 4-triazole-3-mercaptoacetic acid derivatives. *Il Farmaco*, 56(12) (**2001**) 947-952.
- [61] Arion, D., et al., Mutational analysis of tyr-501 of HIV-1 reverse transcriptase: effects on ribonuclease H activity and inhibition of this activity by N-acylhydrazones. *Journal of Biological Chemistry*, 277(2) (**2002**) 1370-1374.
- [62] Salgın-Gökşen, U., et al., 1-Acylthiosemicarbazides, 1, 2, 4-triazole-5 (4H)-thiones, 1, 3, 4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(17) (**2007**) 5738-5751.
- [63] Tian, B., et al., Synthesis and antiviral activities of novel acylhydrazone derivatives targeting HIV-1 capsid protein. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 19(8) (**2009**) 2162-2167.
- [64] Marakos, P., et al., Structural characteristics of some mercaptoacetic acid hydrazides. *Journal of Molecular Structure*, 650(1-3) (**2003**) 213-221.
- [65] Palla, G., et al., Conformational behavior and E/Z isomerization of N-acyl and N-aryldhydrazones. *Tetrahedron*, 42(13) (**1986**) 3649-3654.
- [66] Syakaev, V.V., et al., NMR study of conformation and isomerization of aryl-and heteroarylaldehyde 4-tert-butylphenoxyacetylhydrazones. *Journal of molecular structure*, 788(1-3) (**2006**) 55-62.
- [67] Sarigöl, D., et al., Synthesis and structural studies of acyl hydrazone derivatives having tetrahydrocarbazole moiety. *Journal of Molecular Structure*, 1086 (**2015**) 146-152.
- [68] Palvai, S., et al., Impairing Powerhouse in Colon Cancer Cells by Hydrazide-Hydrazone-Based Small Molecule. **2018**.
- [69] Tatar, E., et al., Some hydrazones of 2-arylamino-3-methylbutanohydrazide: Synthesis, molecular modeling studies, and identification as stereoselective inhibitors of HIV-1. *Archiv der Pharmazie*, 346(2) (**2013**) 140-153.
- [70] Aarjane, M., S. Slassi, and A. Amine, Novel series of N-acylhydrazone based on acridone: Synthesis, conformational and theoretical studies. *Journal of Molecular Structure*, 1225 (**2021**) 129079.
- [71] Himmelreich, U., F. Tschwatschal, and R. Borsdorf, NMR-spektroskopische Untersuchungen an Derivaten des 2, 4-Dichlorphenoxyessigsäurehydrazids. *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*, 124 (**1993**) 1041-1051.
- [72] Stothers, J., *Carbon-13 NMR Spectroscopy: Organic Chemistry, A Series of Monographs*, Volume 24 (**2012**).
- [73] Ceyhan, D., Sarigol, D., Buber, E., Uzgoren-Baran, A., Novel, New Generation Inhibitor Compounds Specific To Gst P1 Enzyme. **2020**: Turkey.
- [74] Ceylan, D., Sarigol, D., Buber, E., Uzgoren-Baran, A., Novel, New Generation Inhibitor Compounds Specific To Gst P1 Enzyme **2023**.
- [75] Uzgören-Baran, A., et al., Novel carbazole based hydrazone type light-up chemosensors. *Journal of Molecular Structure*, 1250 (**2022**) 131919.
- [76] Amir, M., H. Kumar, and S. Javed, Condensed bridgehead nitrogen heterocyclic system: synthesis and pharmacological activities of 1, 2, 4-triazolo-[3, 4-b]-1, 3,

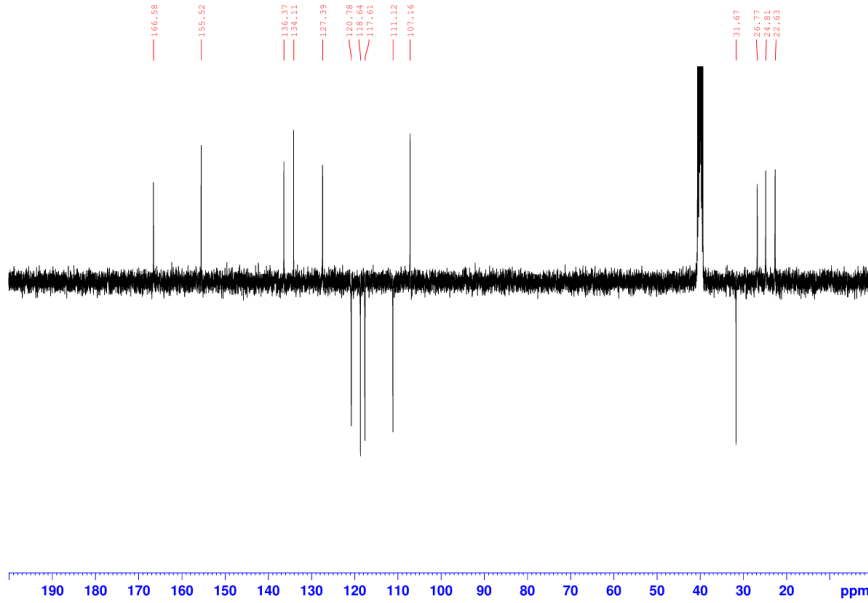
- 4-thiadiazole derivatives of ibuprofen and biphenyl-4-yloxy acetic acid. *European journal of medicinal chemistry*, 43(10) (**2008**) 2056-2066.
- [77] Rafiq, M., et al., Synthesis, structural elucidation and bioevaluation of 4-amino-1, 2, 4-triazole-3-thione's Schiff base derivatives. *Archives of pharmacal research*, 39 (**2016**) 161-171.
- [78] Küçükgülzel, Ş.G. and P. Çıkla-Süzgün, Recent advances bioactive 1, 2, 4-triazole-3-thiones. *European journal of medicinal chemistry*, 97 (**2015**) 830-870.
- [79] Zong, Q.-S. and J.-Y. Wu, Crystal structures of aroylhydrazones derived from 5-methoxysalicylaldehyde. *Journal of Structural Chemistry*, 54 (**2013**) 1151-1156.
- [80] Lu, C., et al., Acylhydrazone switches: E/Z stability reversed by introduction of hydrogen bonds. *European Journal of Organic Chemistry*, 2018(48) (**2018**) 7046-7050.
- [81] Munir, R., et al., Cooperative assemblies featuring hydrogen bonding and CH... π interactions in 2-(methanesulfonamido) benzohydrazide derivatives: Experimental, computational and biochemical assessment. *Journal of Molecular Structure*, 1295 (**2024**) 136752.
- [82] Arunan, E., et al., Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011). *Pure and applied chemistry*, 83(8) (**2011**) 1637-1641.

EKLER

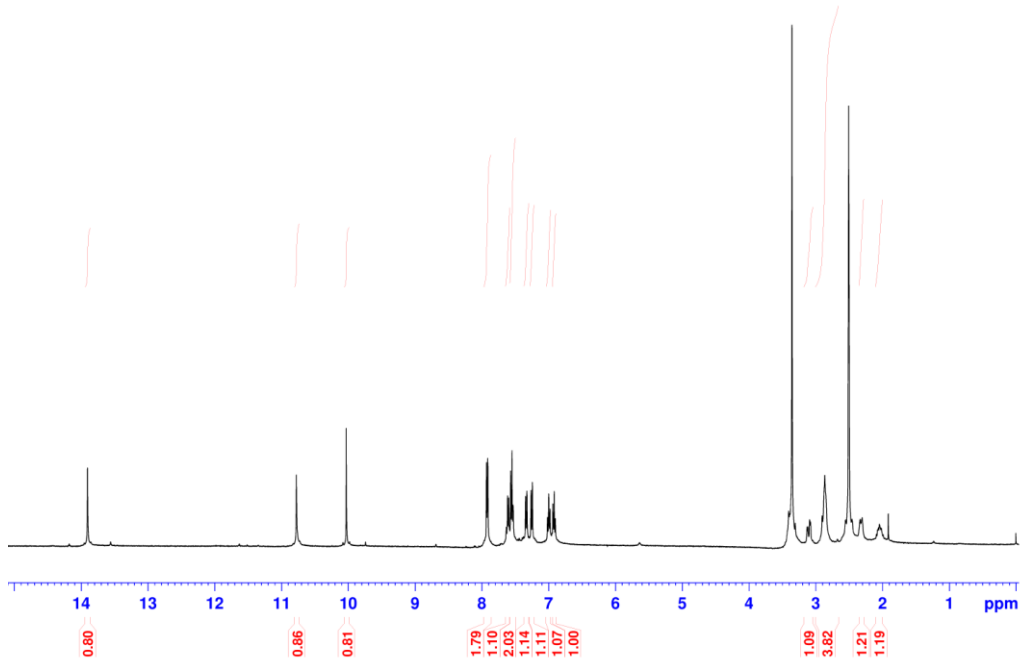
EK 1- Spektrumlar



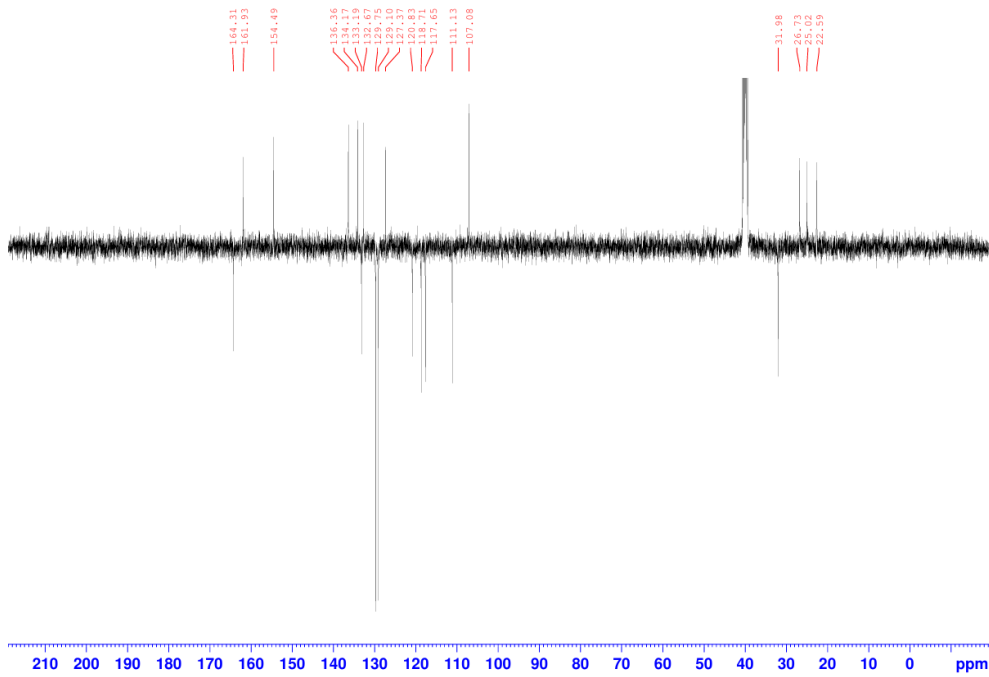
Şekil Ek 1. 4-amino-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**40**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



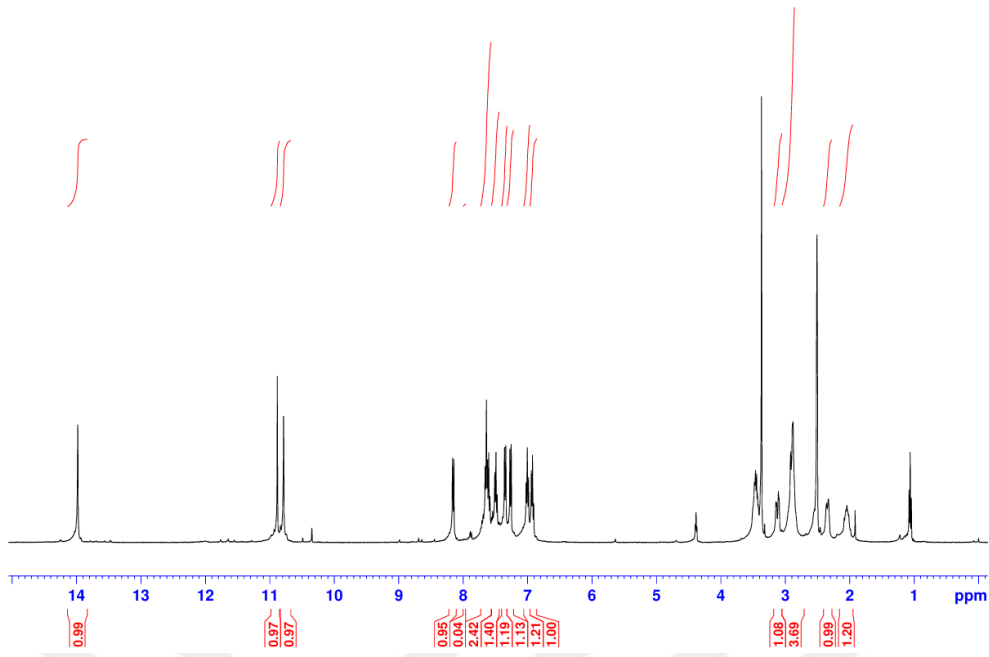
Şekil Ek 2. 4-amino-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**40**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



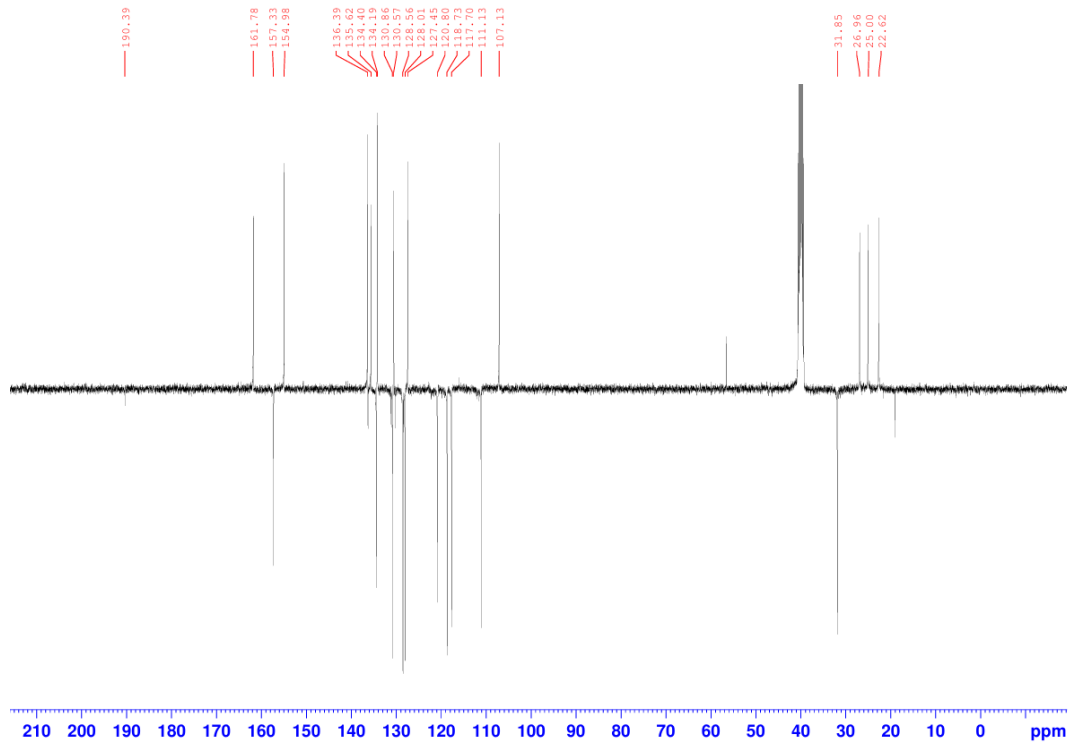
Şekil Ek 3. (E)-4-(benzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (**41**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



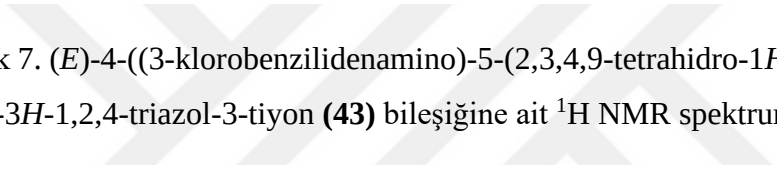
Şekil Ek 4. (E)-4-(benzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (**41**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



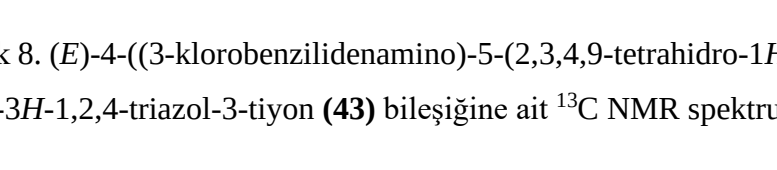
Şekil Ek 5. (E)-4-((2-klorobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (**42**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.

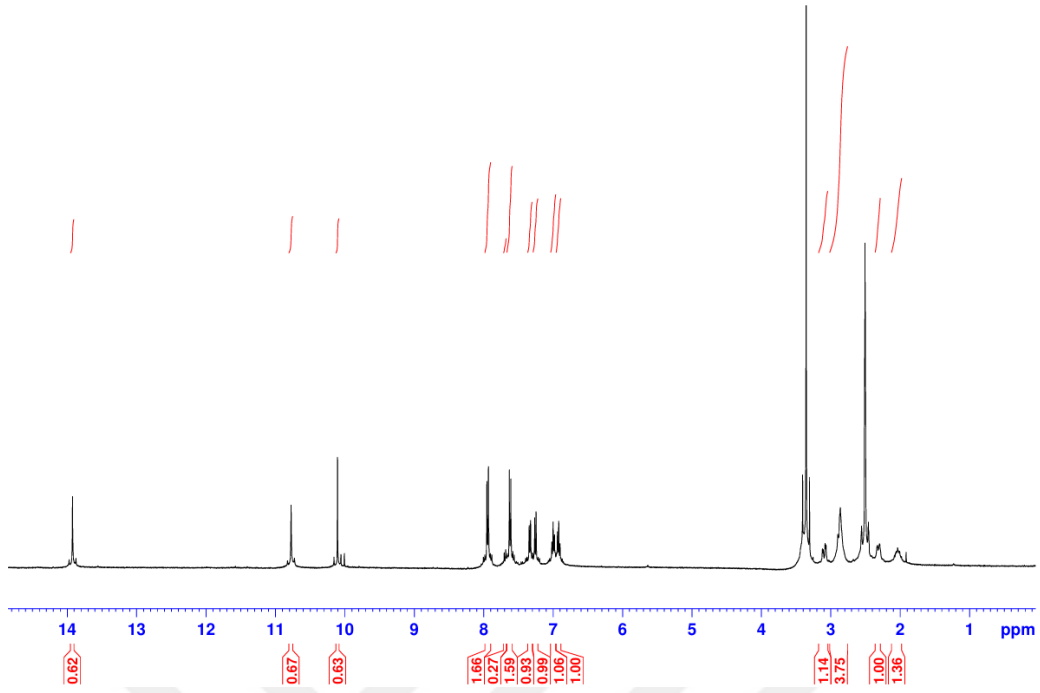


Şekil Ek 6. (E)-4-((2-klorobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (**42**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.

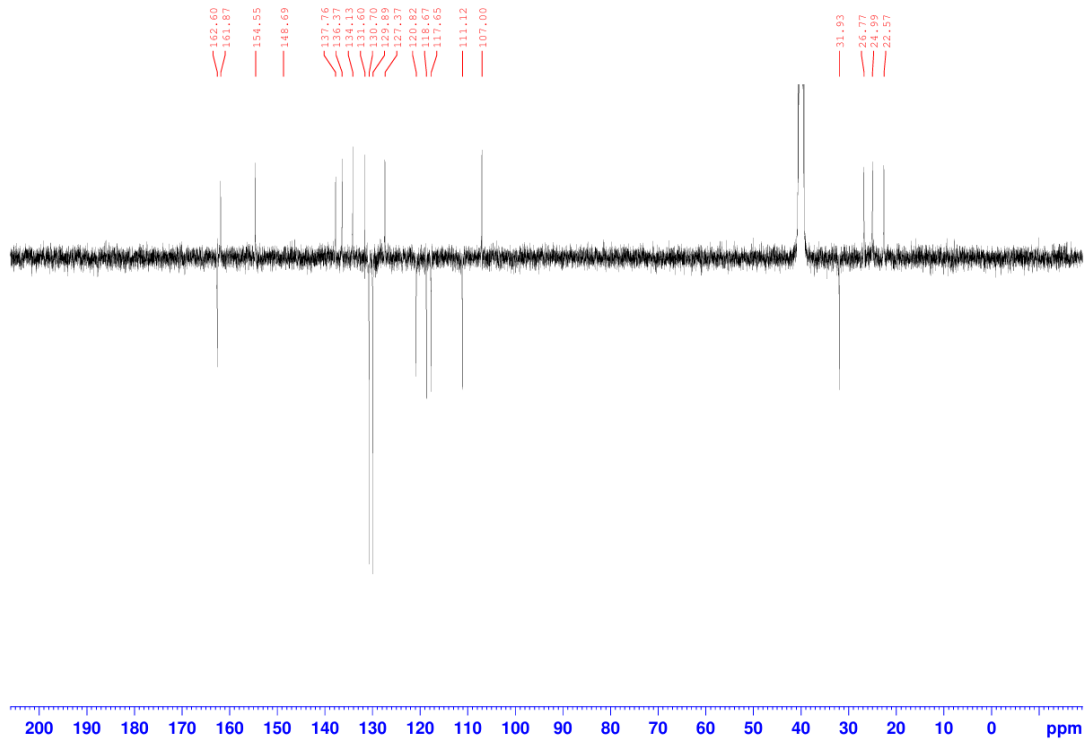


	162.19	
	161.91	
	154.60	
	136.36	
	134.85	
	134.73	
	134.13	
	132.75	
	131.67	
	129.73	
	127.37	
	118.86	
	117.65	
	111.12	
	107.02	
	31.85	
	26.90	
	22.55	

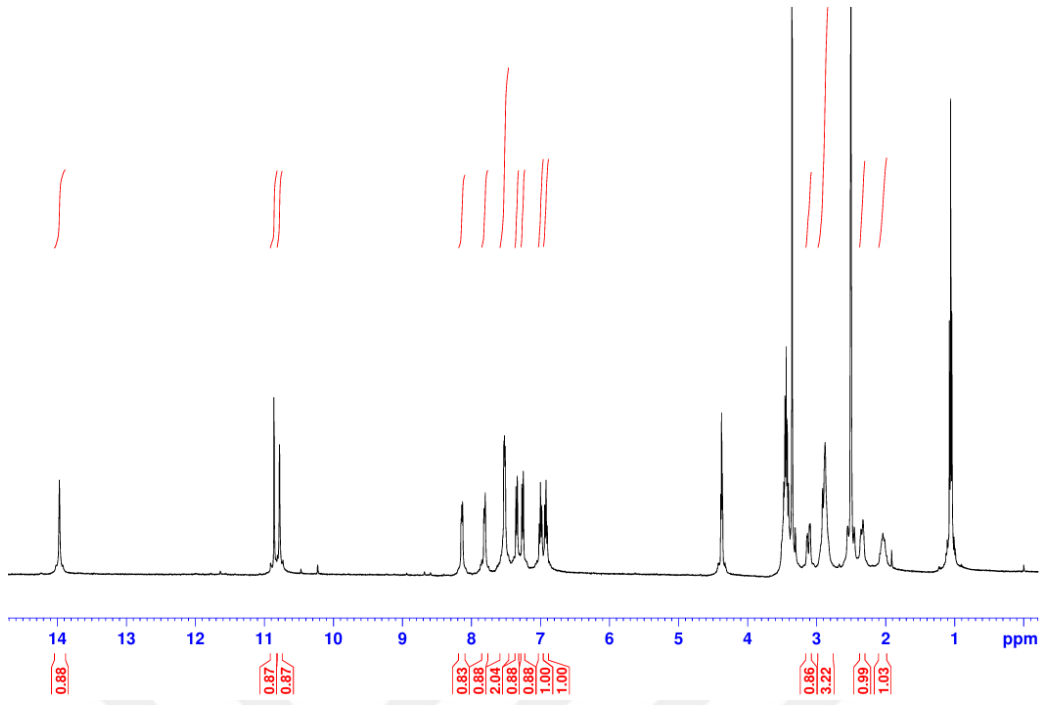




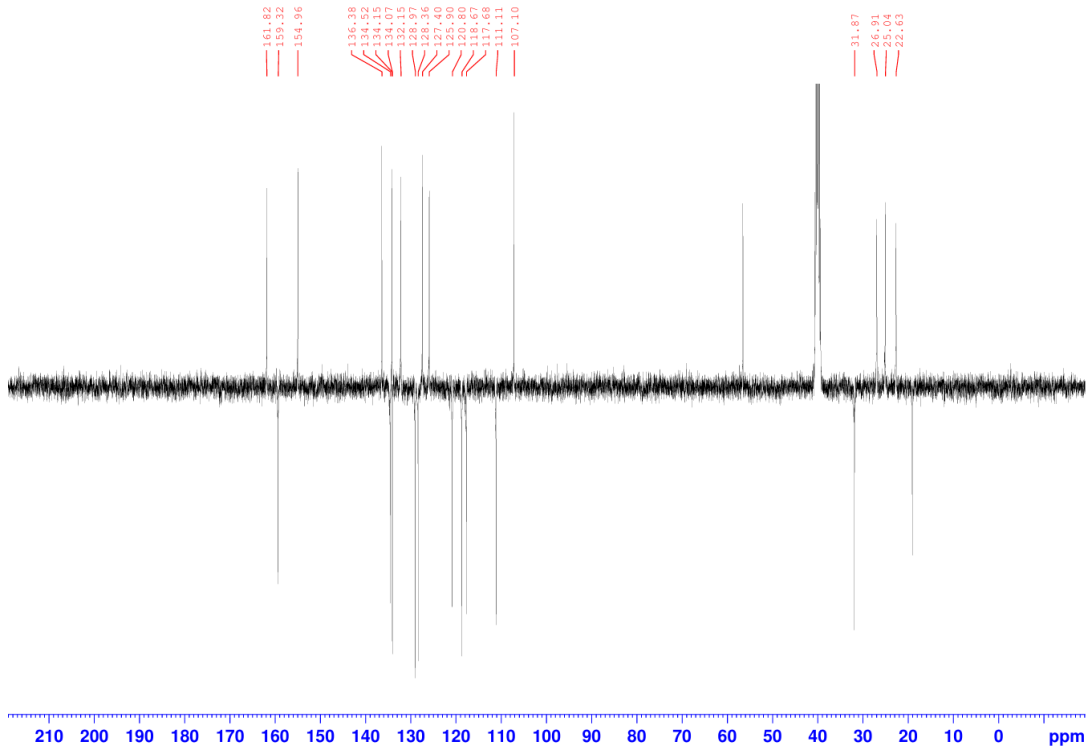
Şekil Ek 9. (E)-4-((4-klorobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**44**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



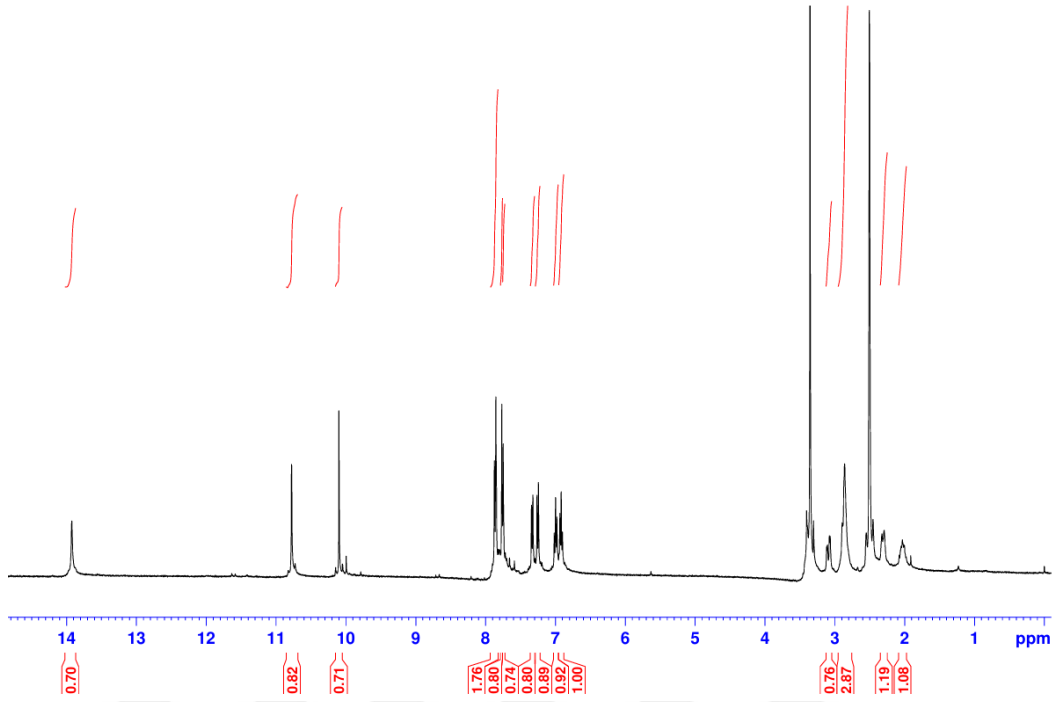
Şekil Ek 10. (E)-4-((4-klorobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**44**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



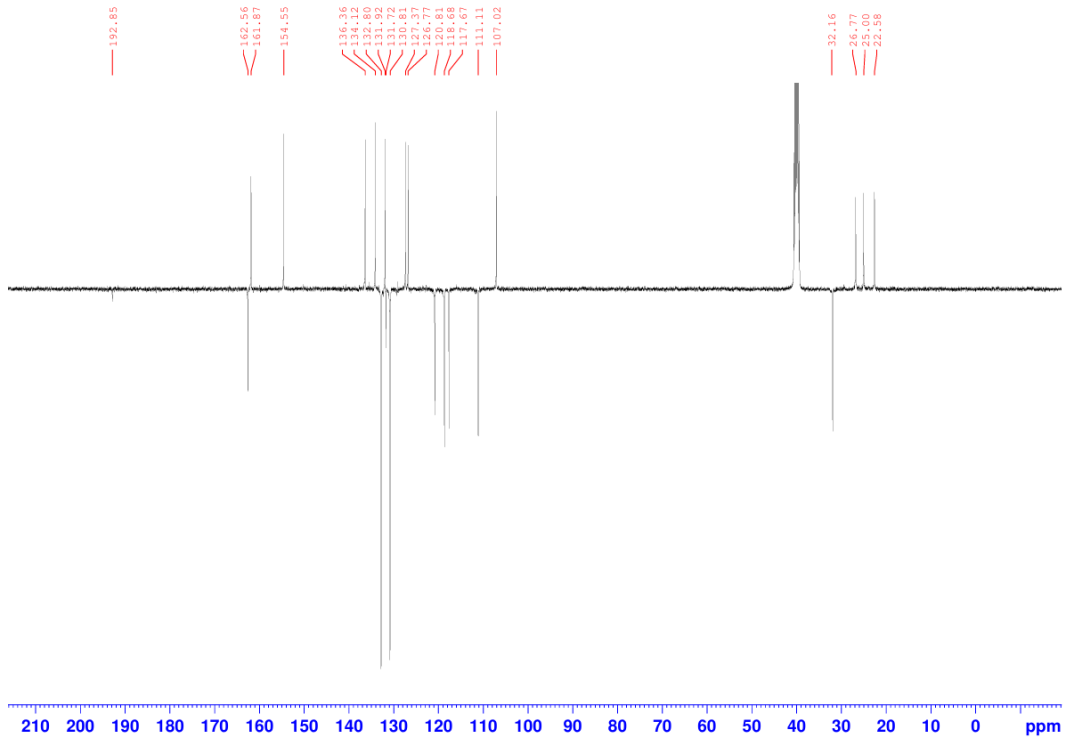
Şekil Ek 11. (E)-4-((2-bromobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**45**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



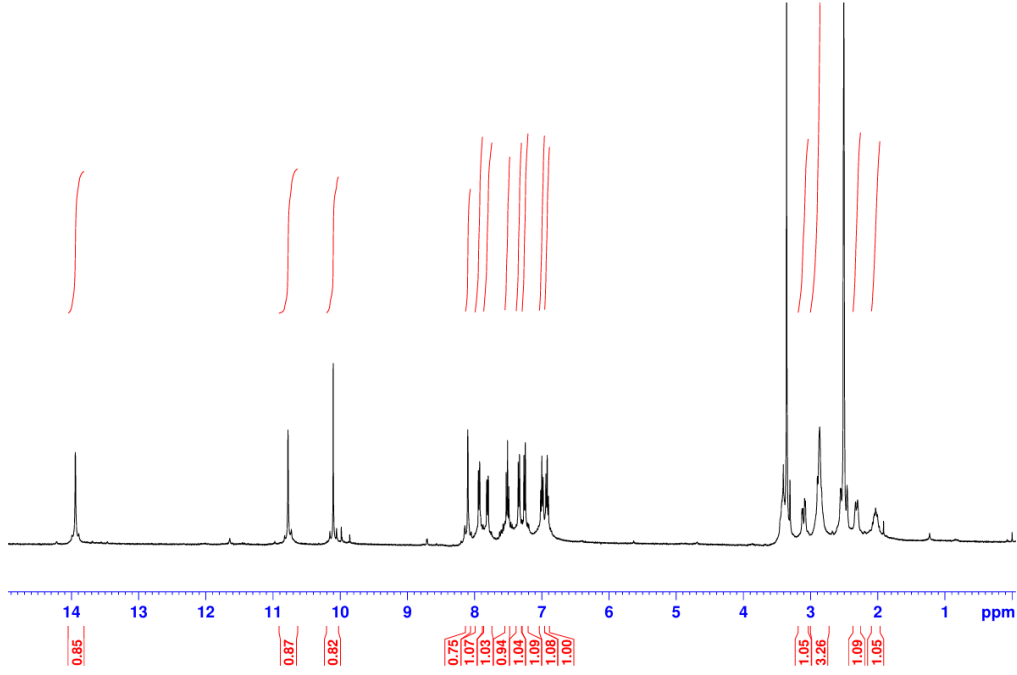
Şekil Ek 12. (E)-4-((2-bromobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**45**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



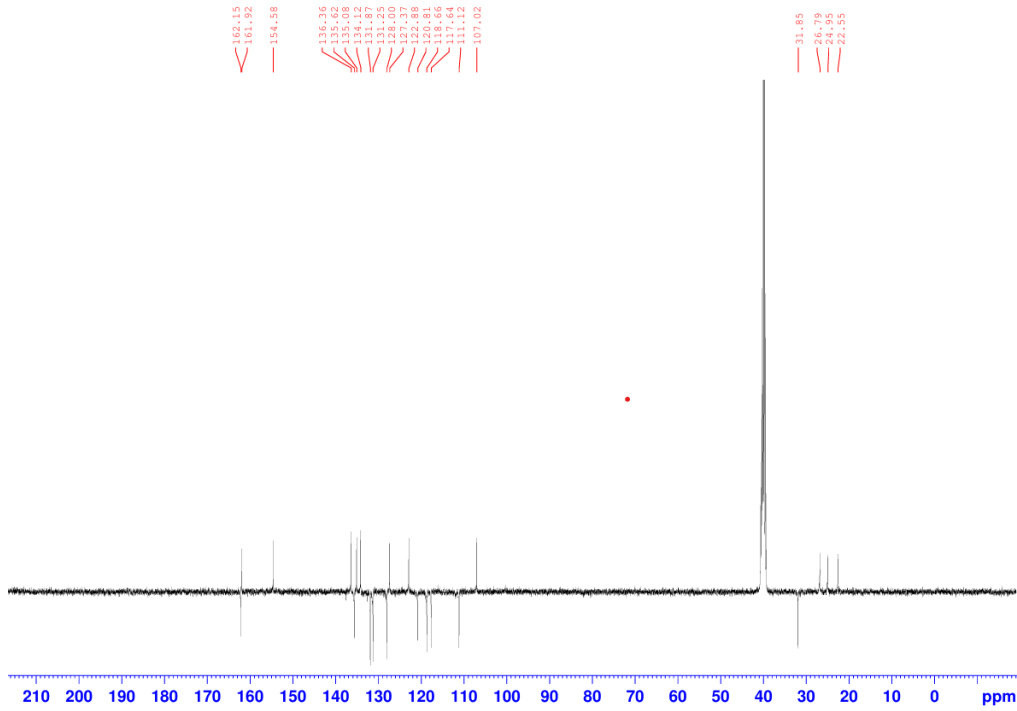
Şekil Ek 13. (E)-4-((3-bromobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (**46**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



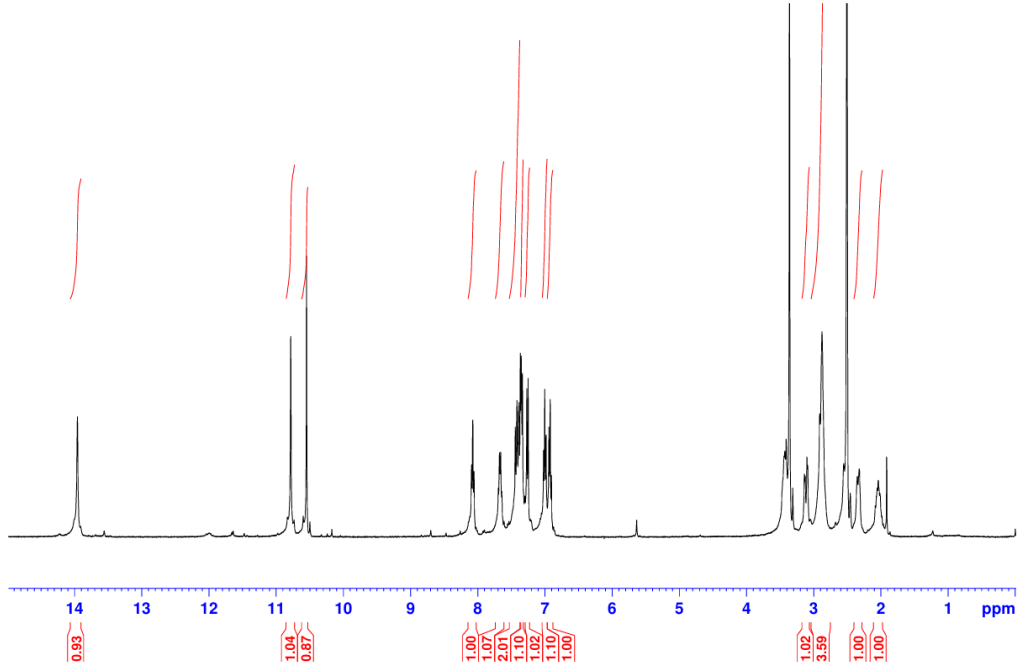
Şekil Ek 14. (E)-4-((3-bromobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (**46**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



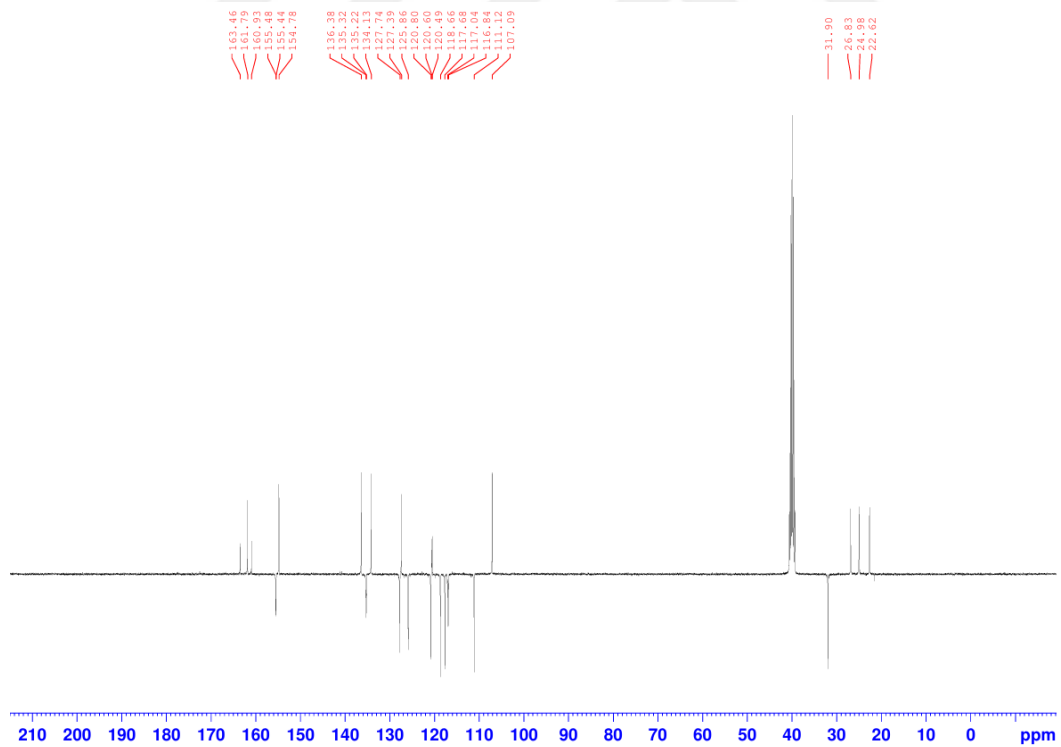
Şekil Ek 15. (*E*)-4-((4-bromobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**47**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



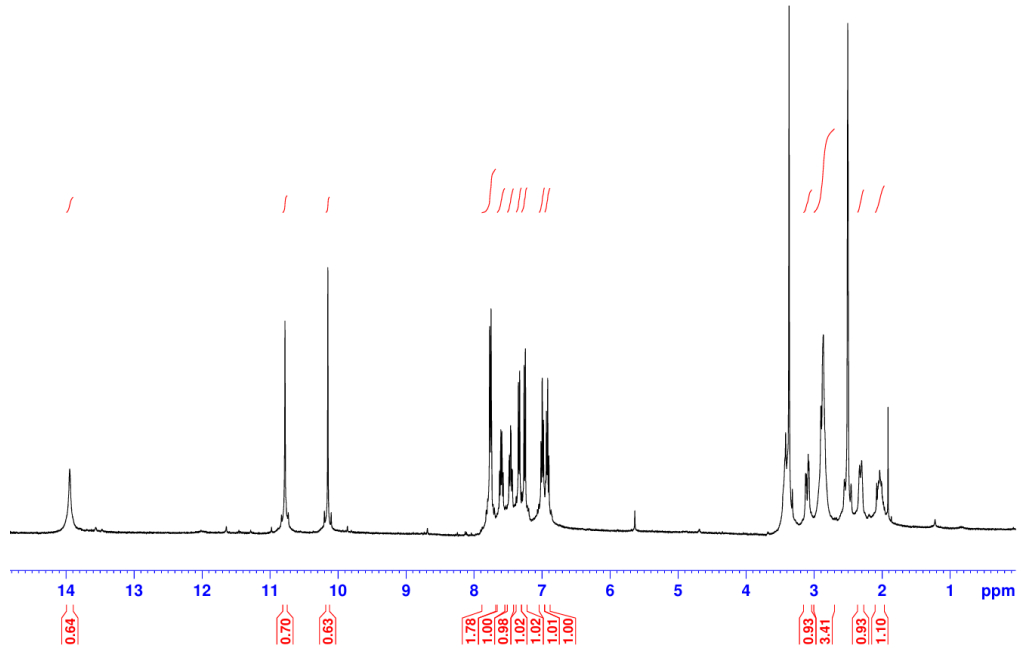
Şekil Ek 16. (*E*)-4-((4-bromobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**47**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



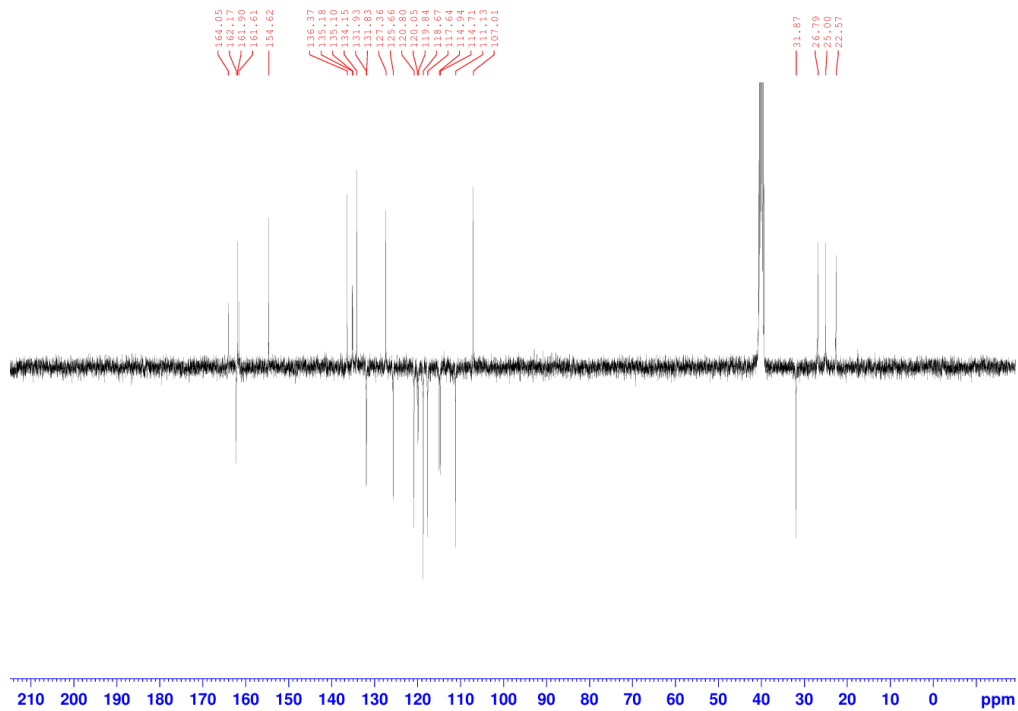
Şekil Ek 17. (*E*)-4-((2-florobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**48**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



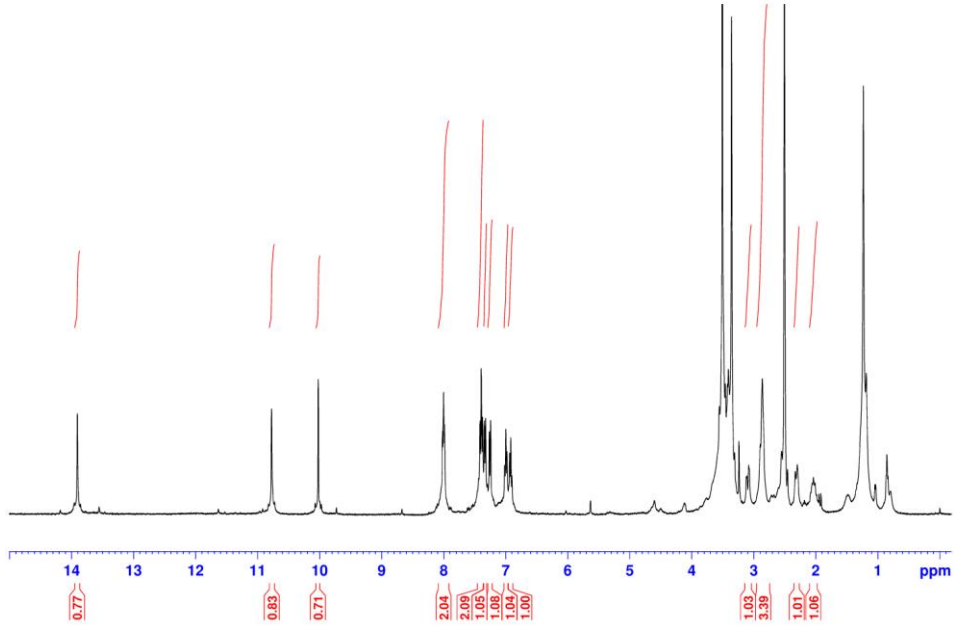
Şekil Ek 18. (*E*)-4-((2-florobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**48**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



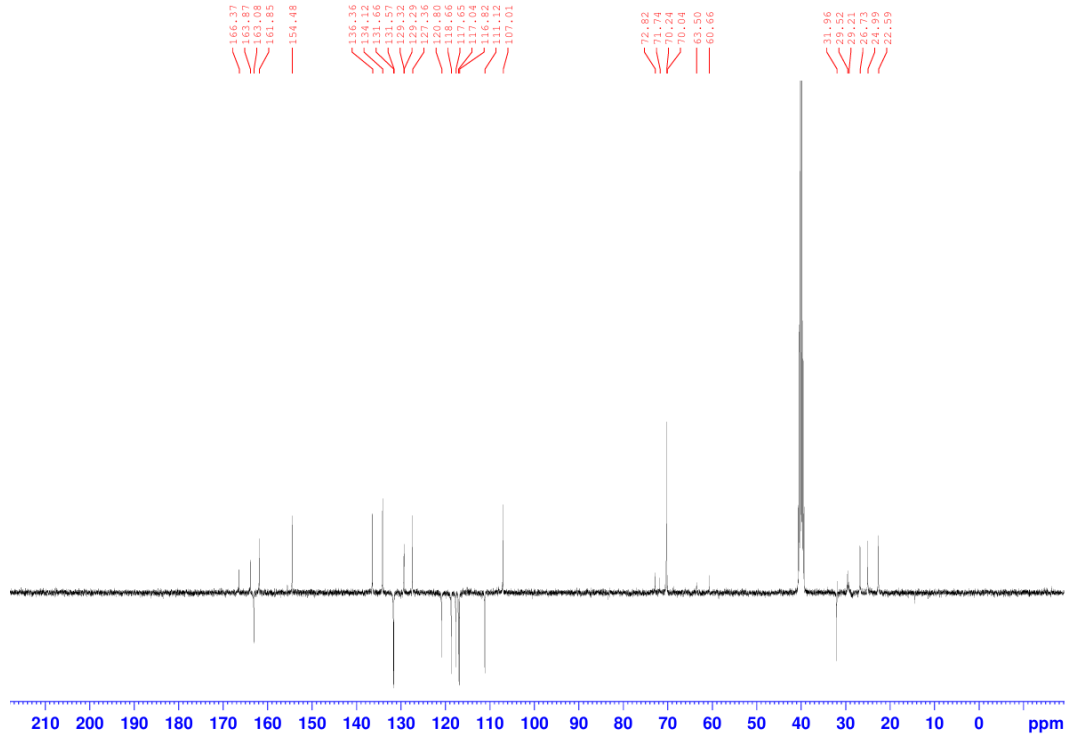
Şekil Ek 19. (*E*)-4-((3-florobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**49**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



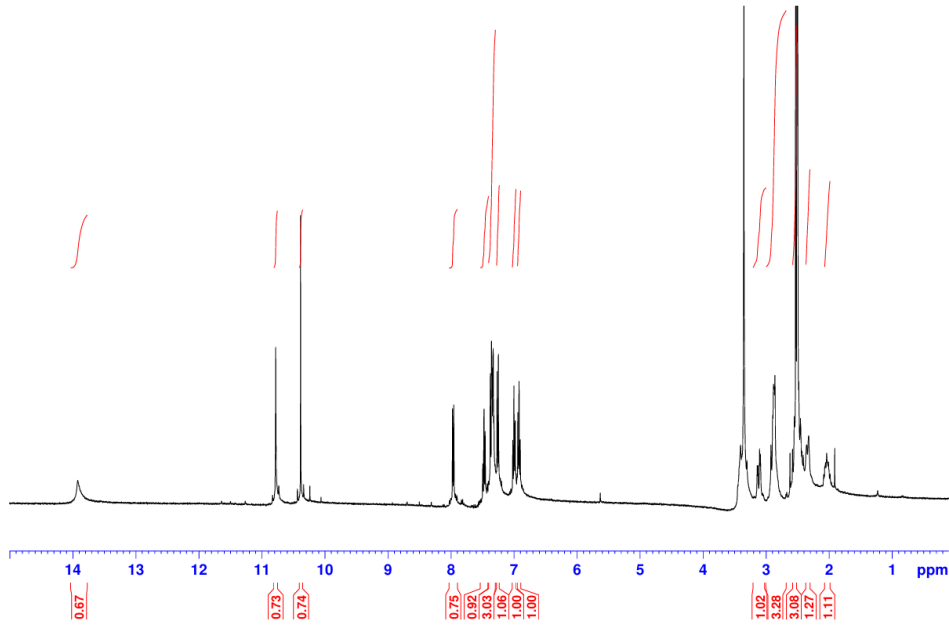
Şekil Ek 20. (*E*)-4-((3-florobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**49**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



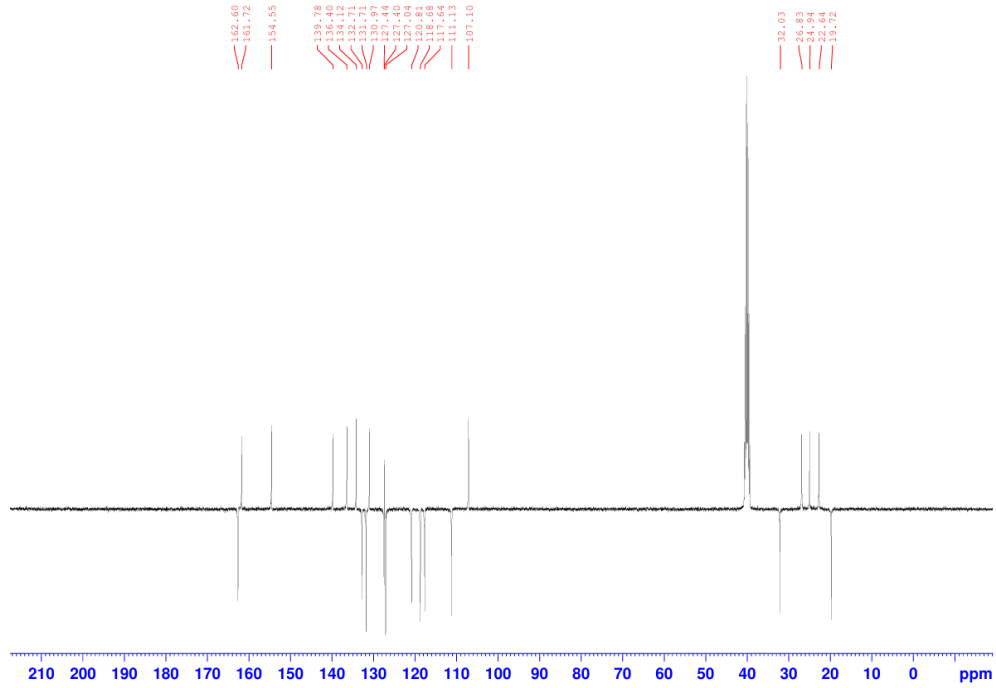
Şekil Ek 21. (*E*)-4-((4-florobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**50**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



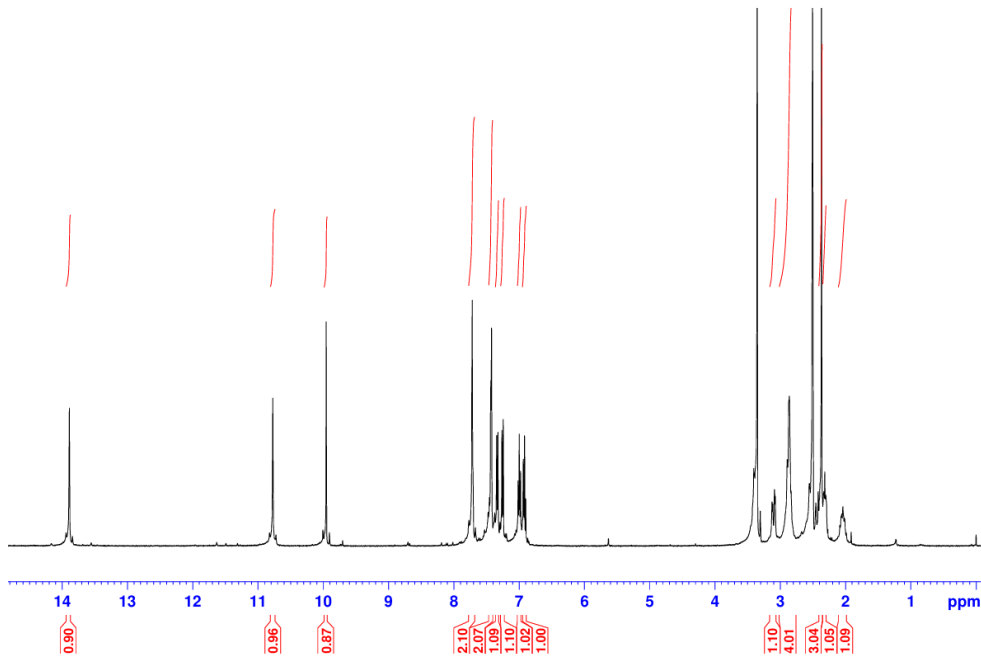
Şekil Ek 22. (*E*)-4-((4-florobenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**50**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



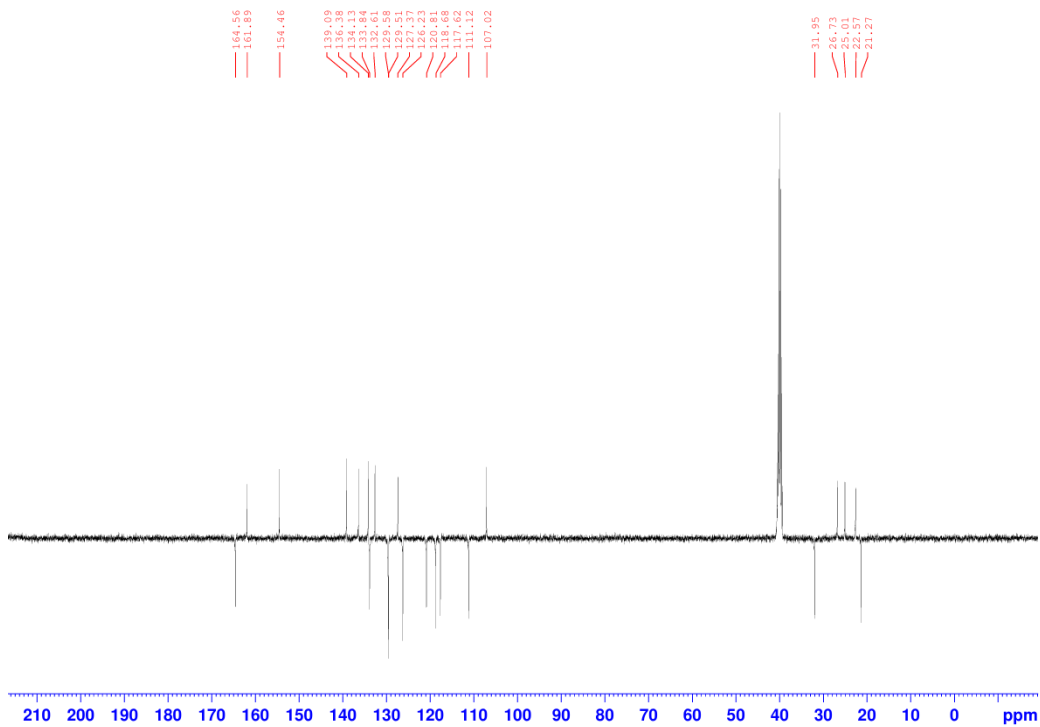
Şekil Ek 23. (*E*)-4-((2-metilbenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**51**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



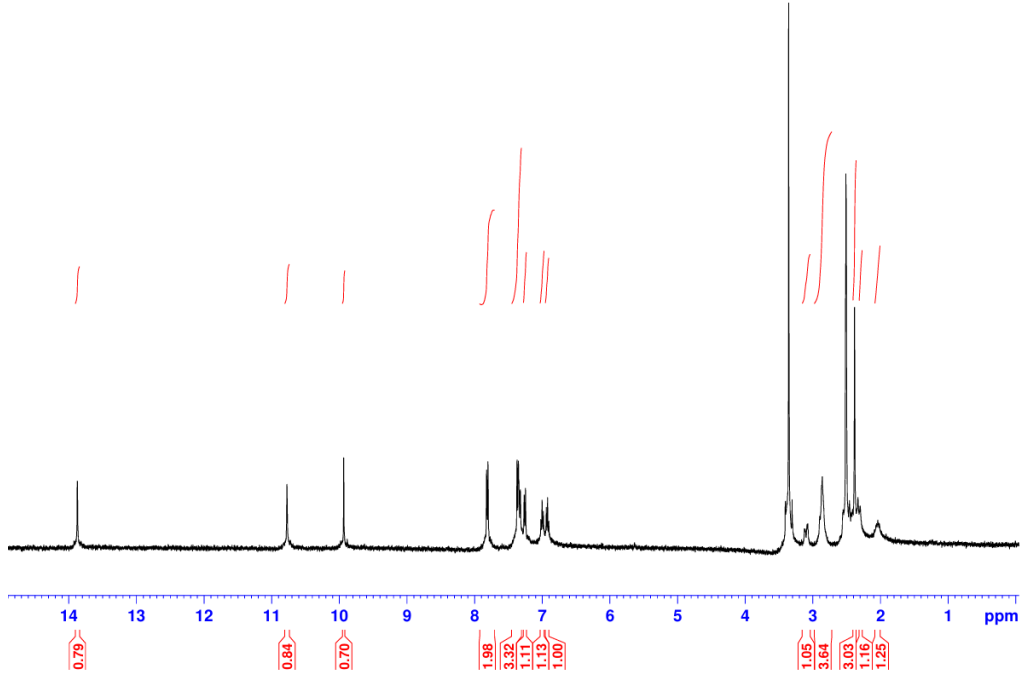
Şekil Ek 24. (*E*)-4-((2-metilbenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**51**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



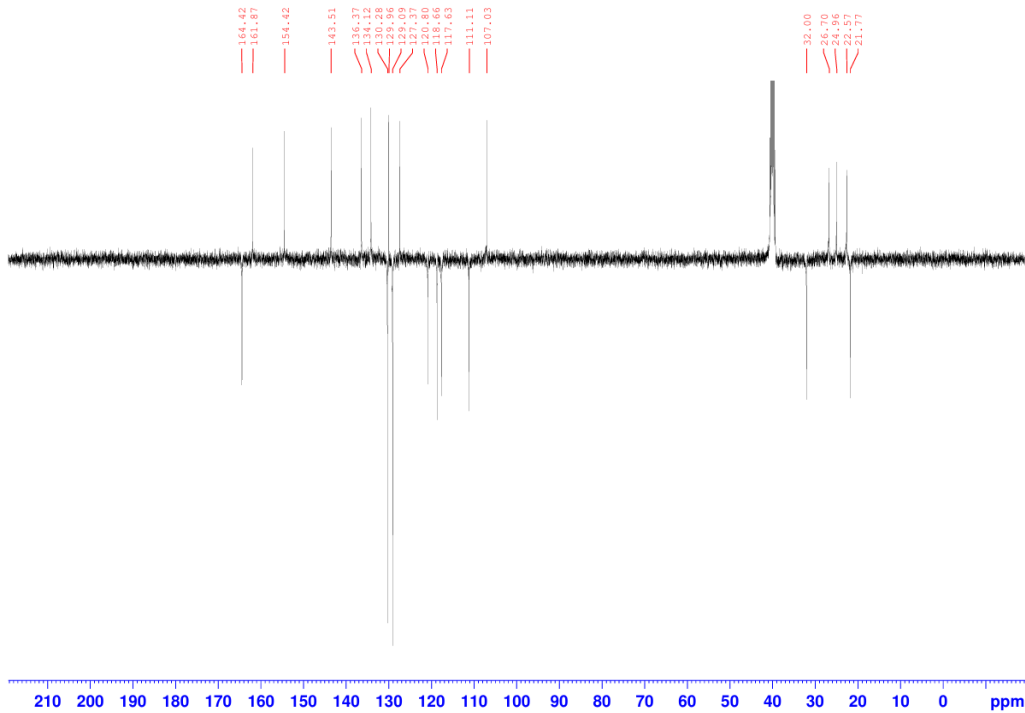
Şekil Ek 25. (*E*)-4-((3-metilbenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**52**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



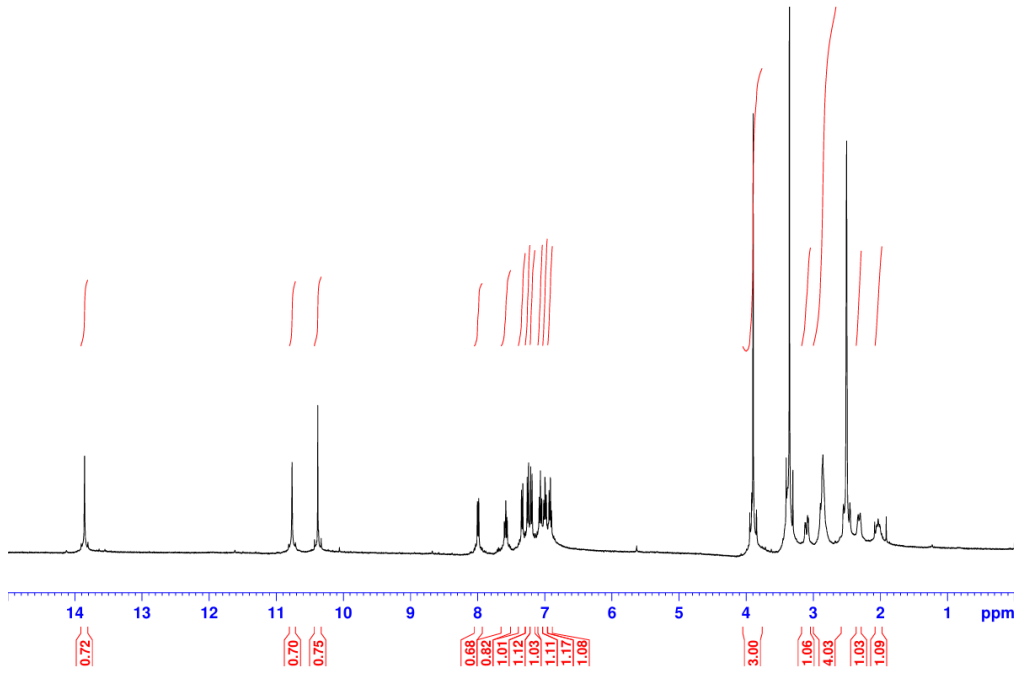
Şekil Ek 26. (*E*)-4-((3-metilbenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**52**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



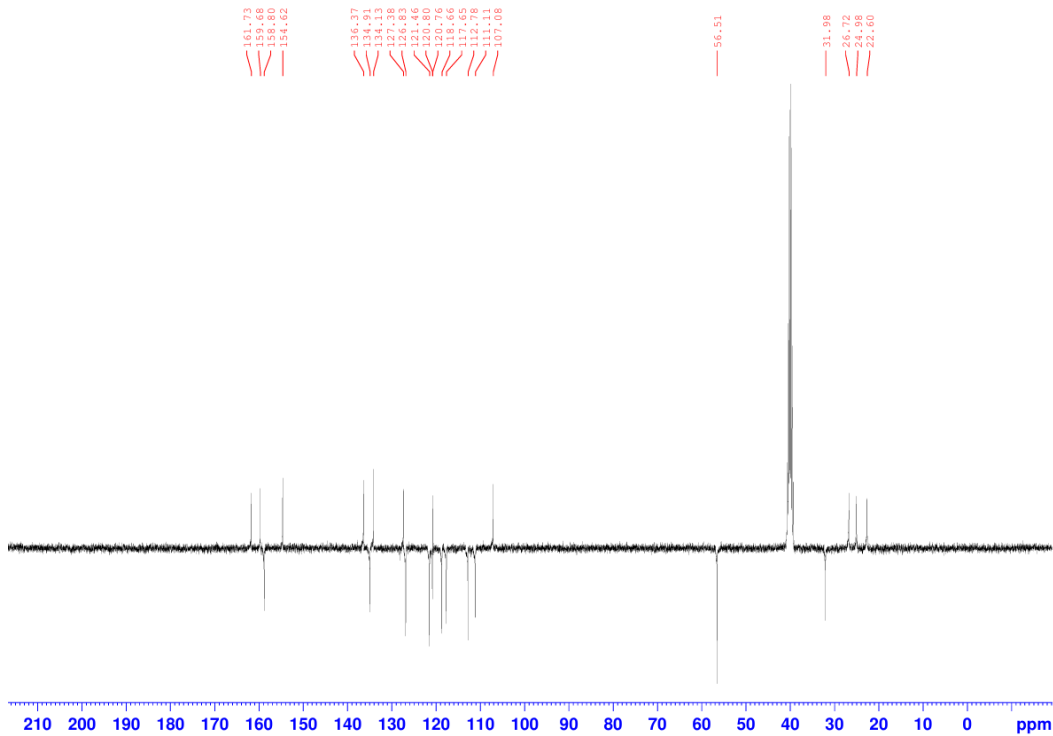
Şekil Ek 27. (*E*)-4-((4-metilbenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**53**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



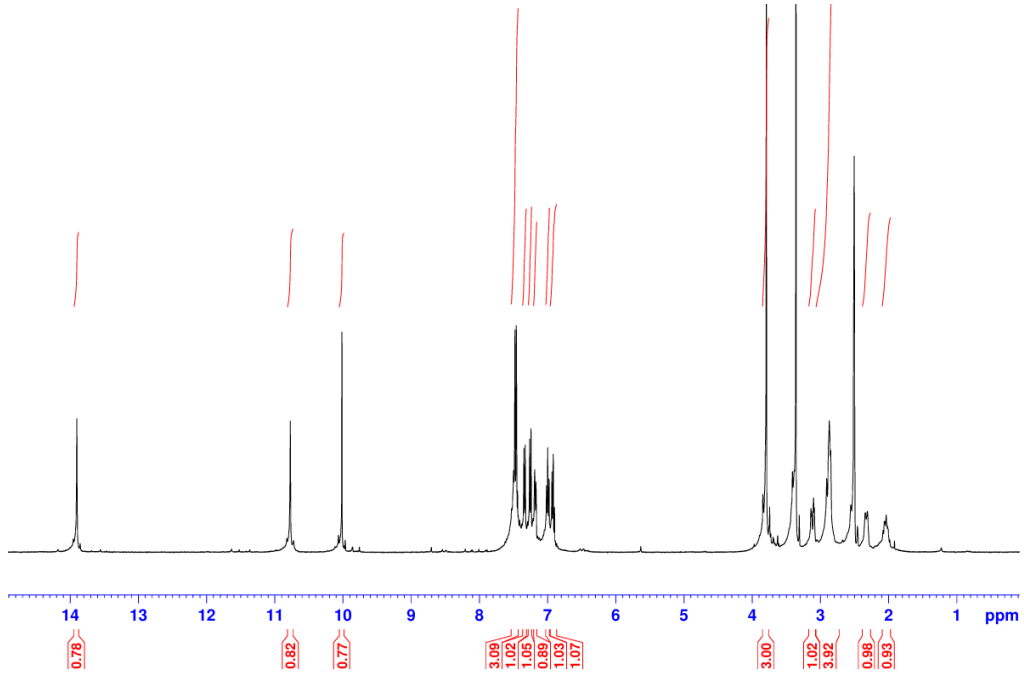
Şekil Ek 28. (*E*)-4-((4-metilbenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**53**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



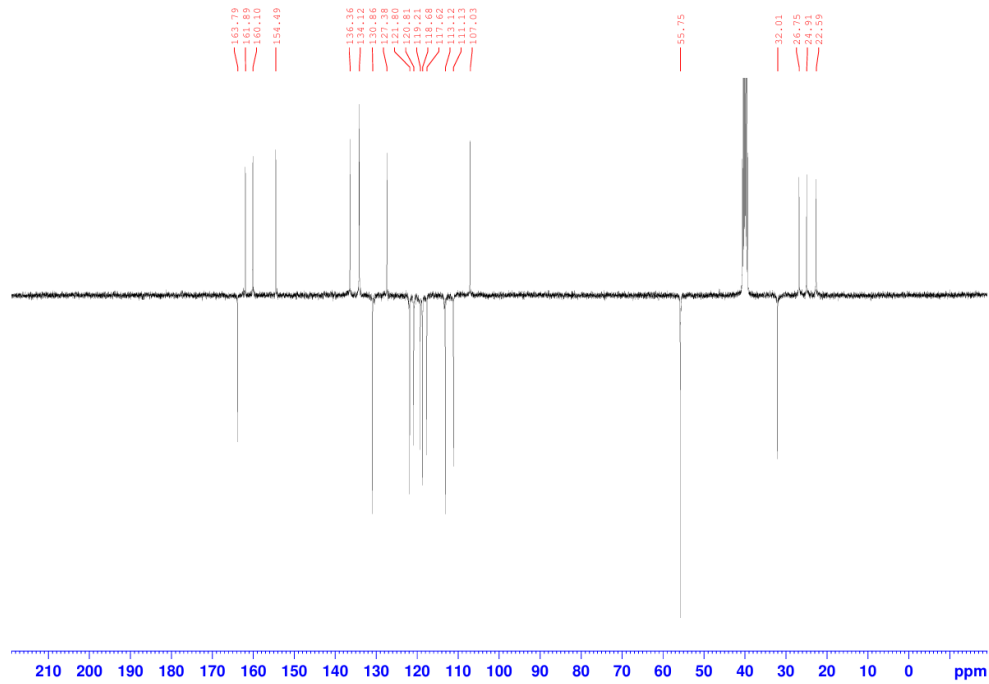
Şekil Ek 29. (E)-4-((2-metoksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (**54**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



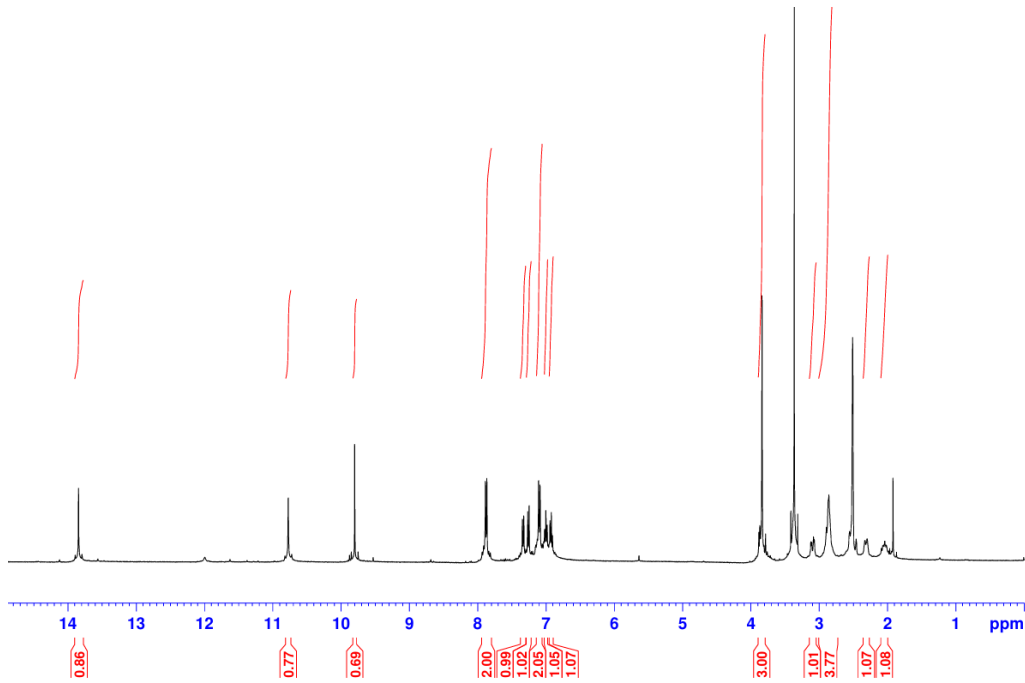
Şekil Ek 30. (E)-4-((2-metoksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (**53**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



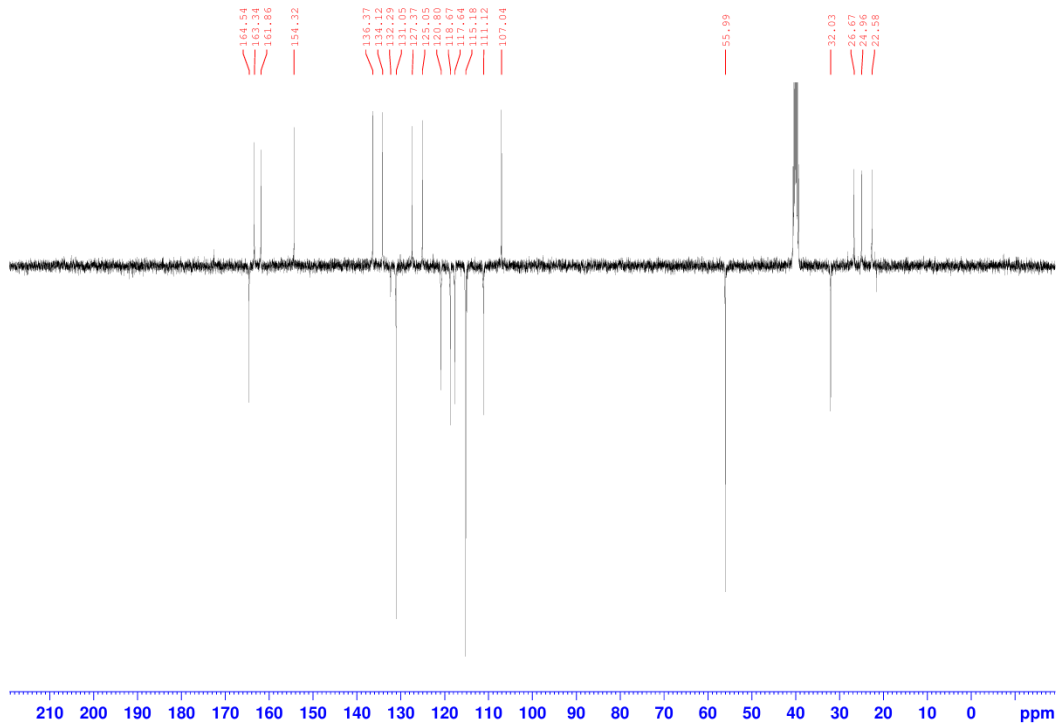
Şekil Ek 31. (E)-4-((3-metoksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**55**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



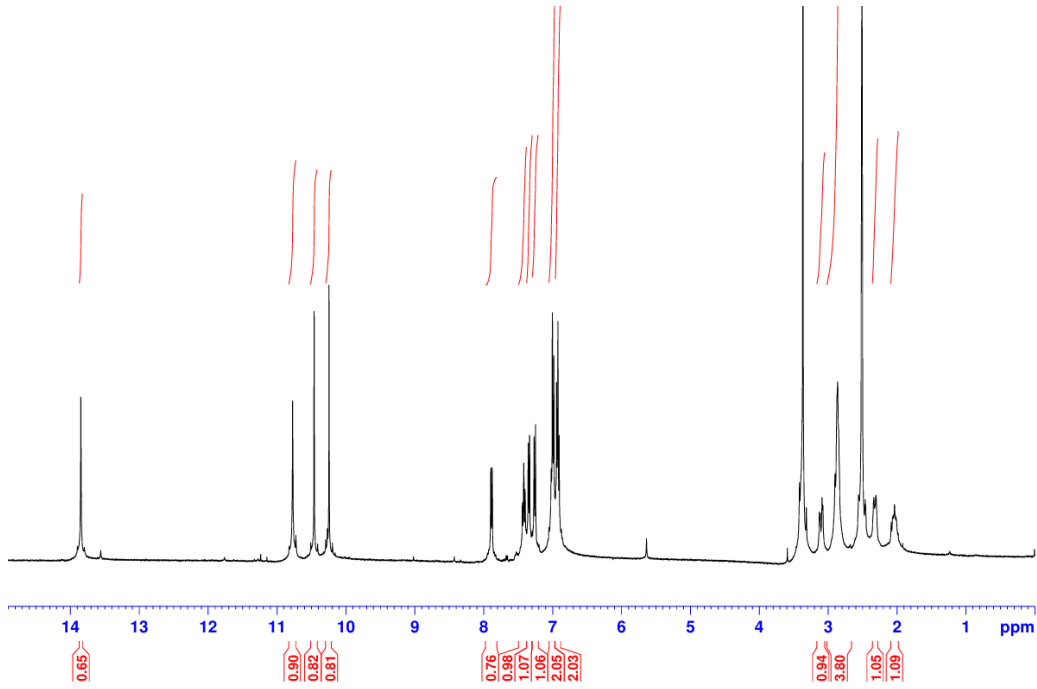
Şekil Ek 32. (E)-4-((3-metoksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**55**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



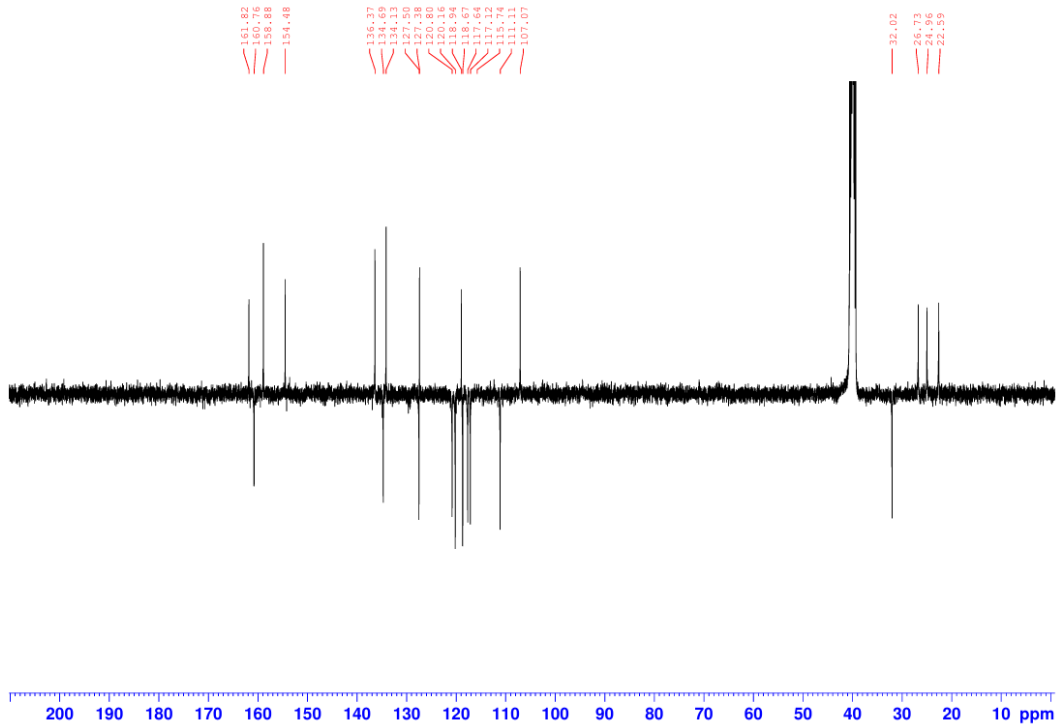
Şekil Ek 33. (*E*)-4-((4-metoksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**56**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



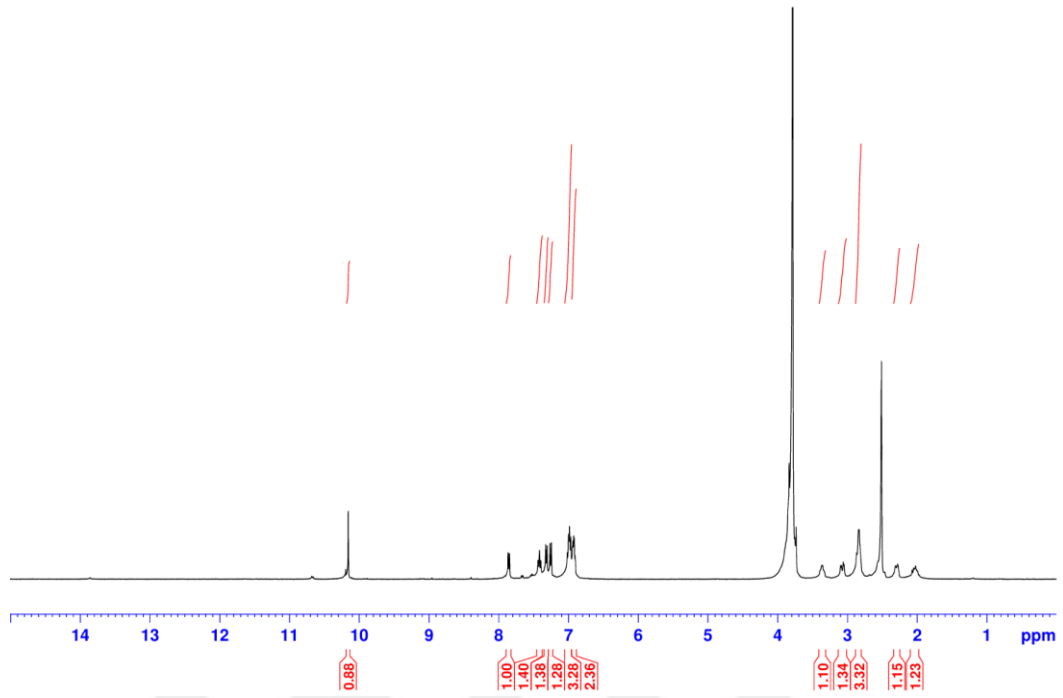
Şekil Ek 34. (*E*)-4-((4-metoksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**56**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



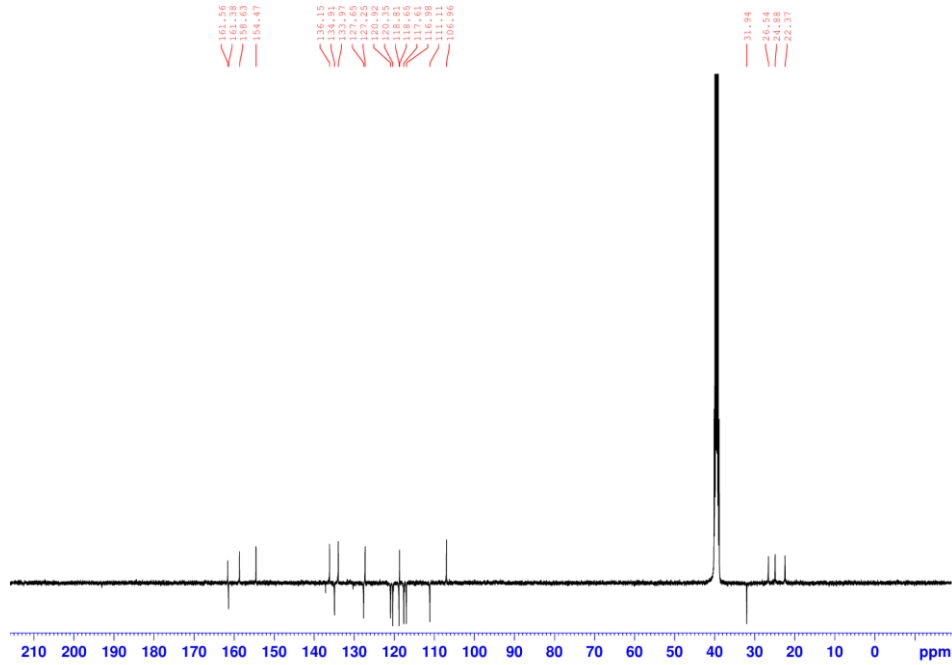
Şekil Ek 35. (*E*)-4-((2-hidroksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**57**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



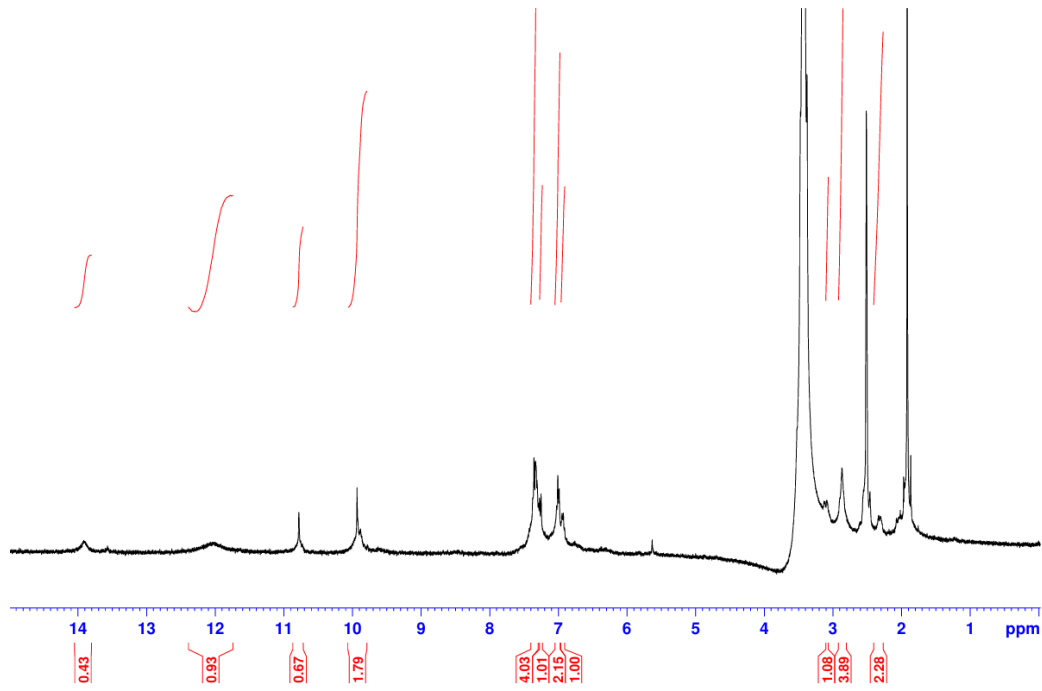
Şekil Ek 36. (*E*)-4-((2-hidroksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**57**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



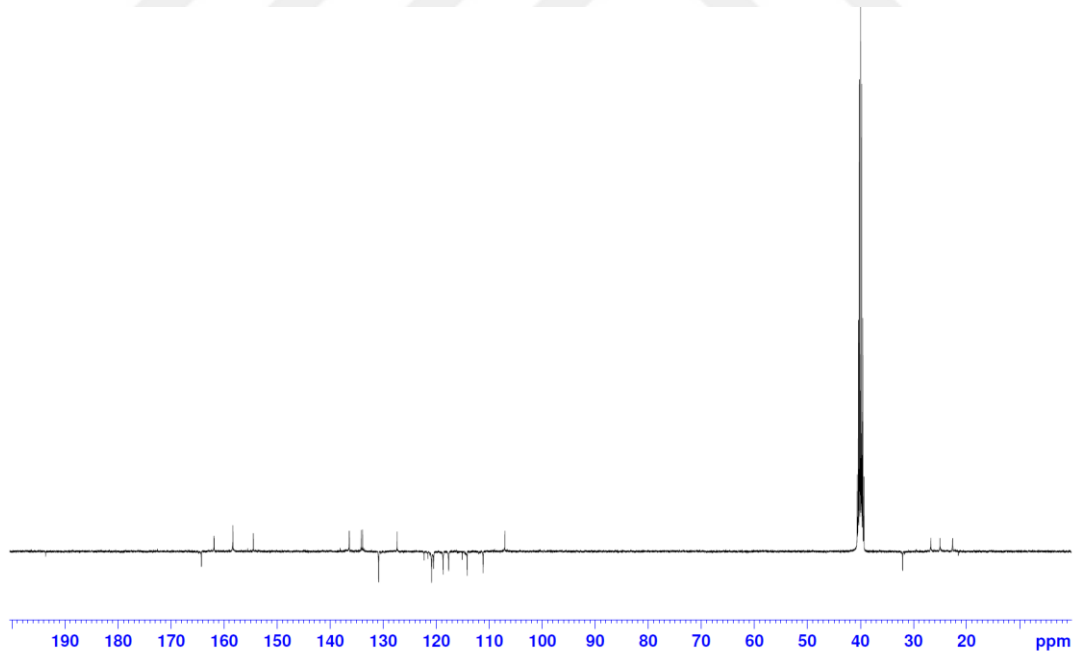
Şekil Ek 37. (*E*)-4-((2-hidroksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**57**) bileşiğine ait D₂O exc. ¹H NMR spektrumu.



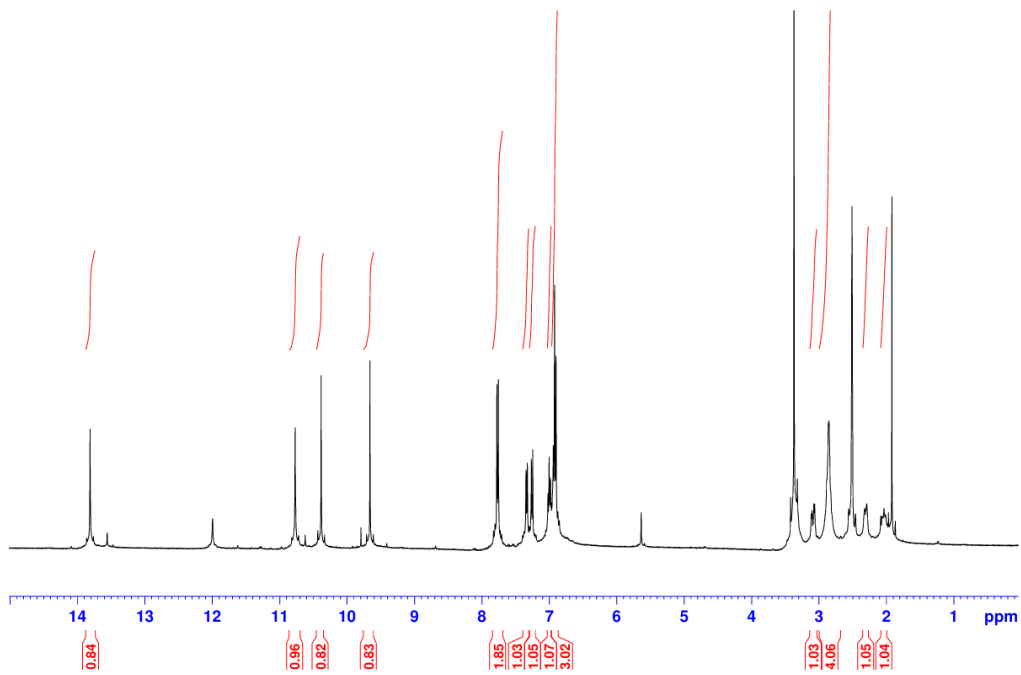
Şekil Ek 38. (*E*)-4-((2-hidroksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**57**) bileşiğine ait D₂O exc. ¹³C NMR spektrumu.



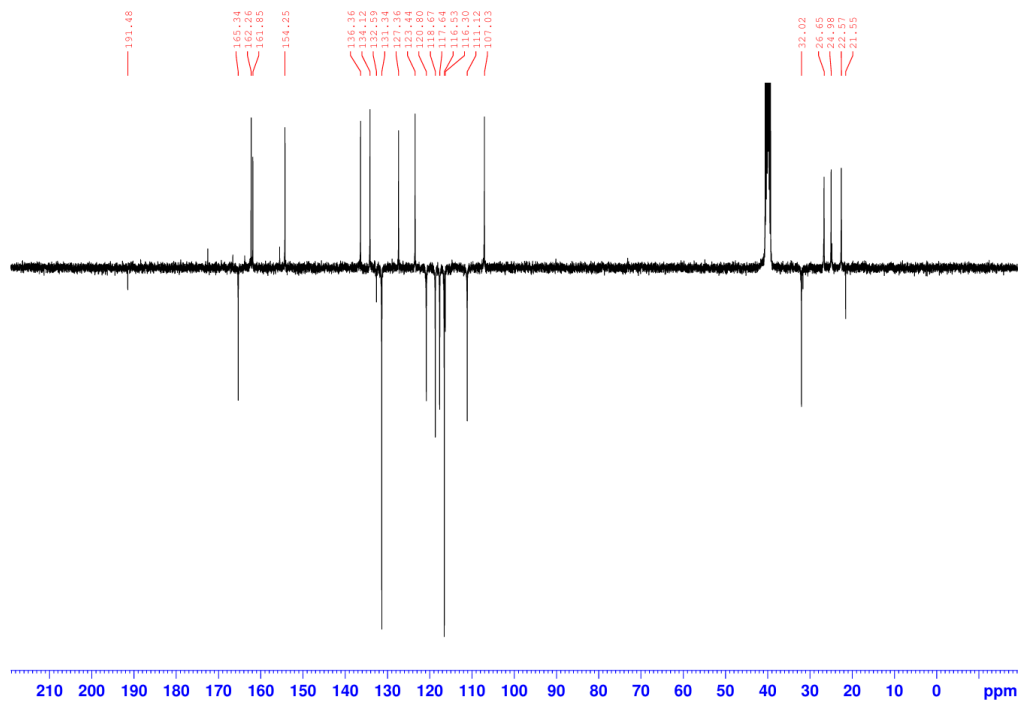
Şekil Ek 39. (E)-4-((3-hidroksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**58**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



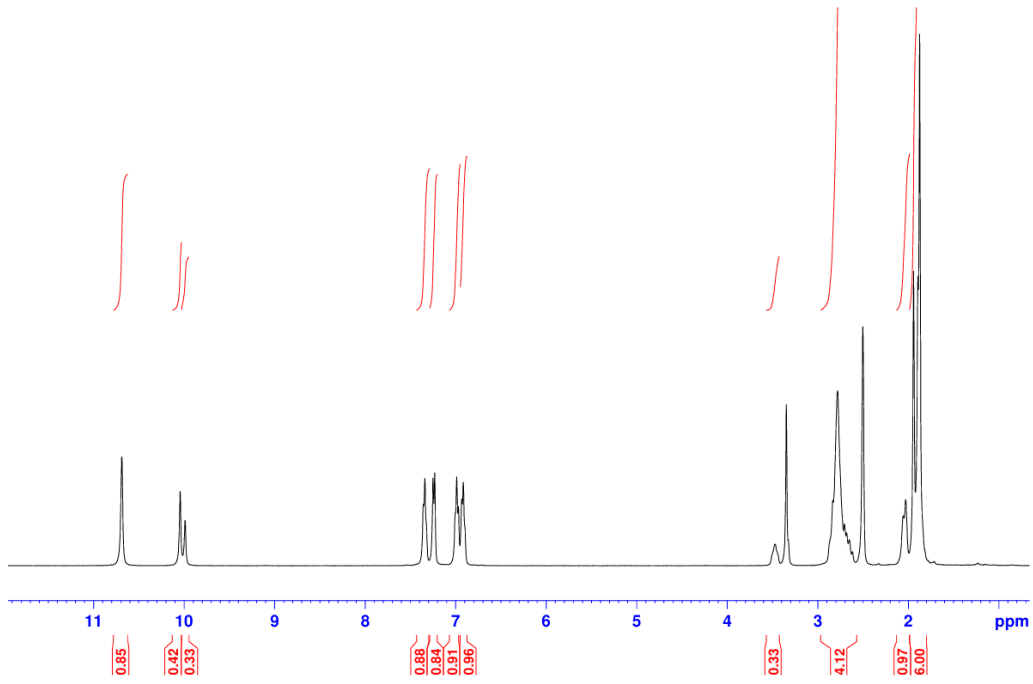
Şekil Ek 40. (E)-4-((3-hidroksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**58**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



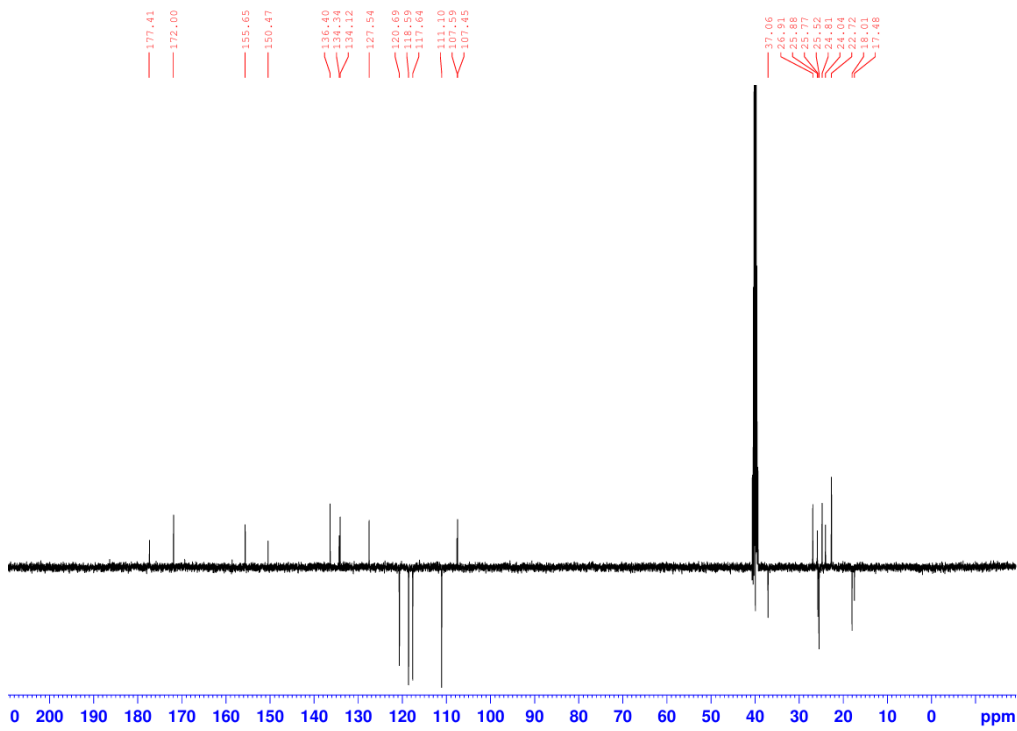
Şekil Ek 41. (*E*)-4-((4-hidroksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**59**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



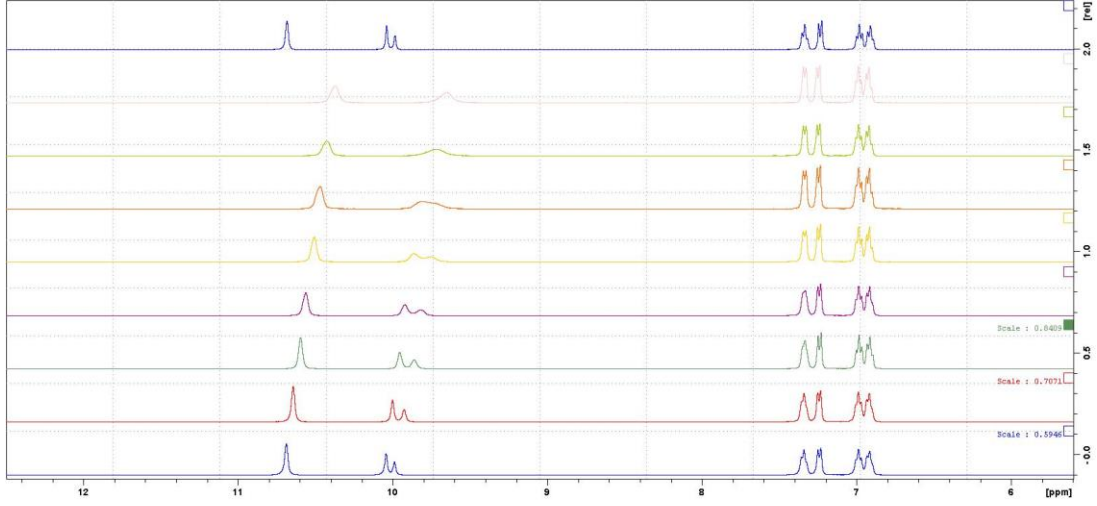
Şekil Ek 42. (*E*)-4-((4-hidroksibenzilidenamino)-5-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**59**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



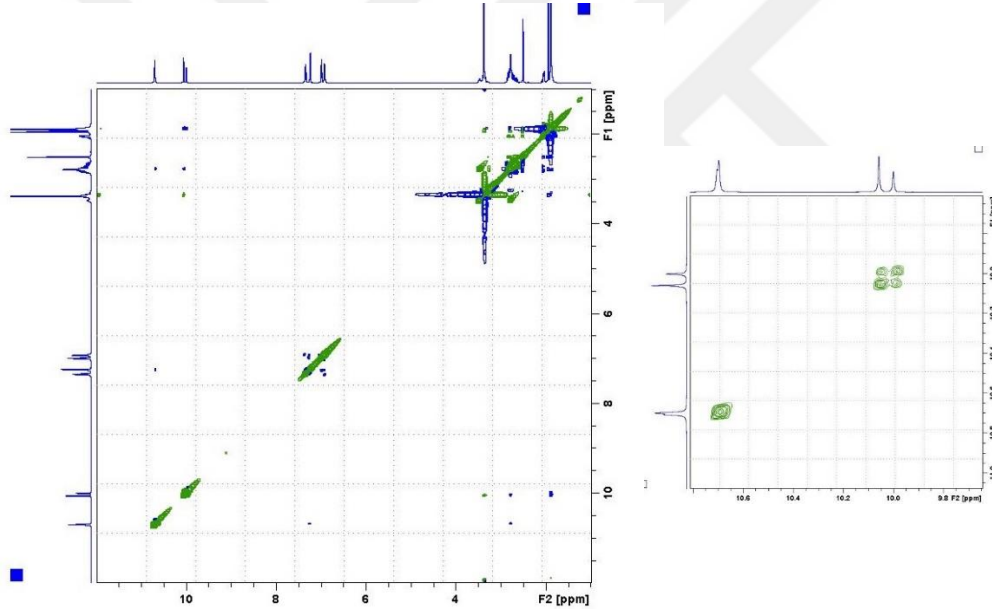
Şekil Ek 43. N -(propan-2-iliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**60**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



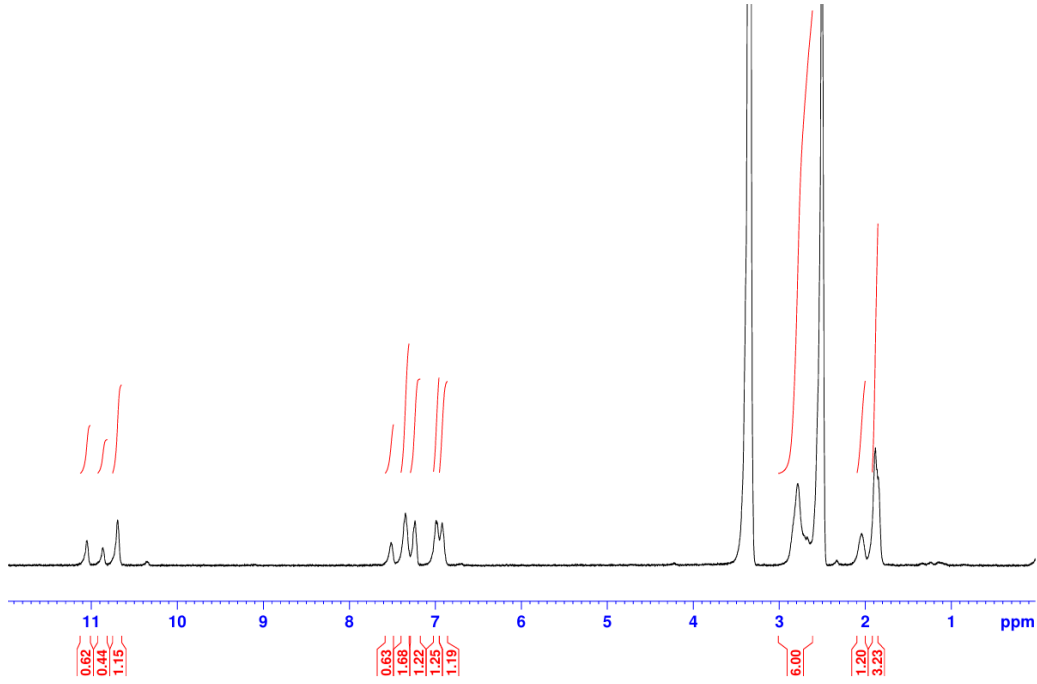
Şekil Ek 44. N -(propan-2-iliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**60**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



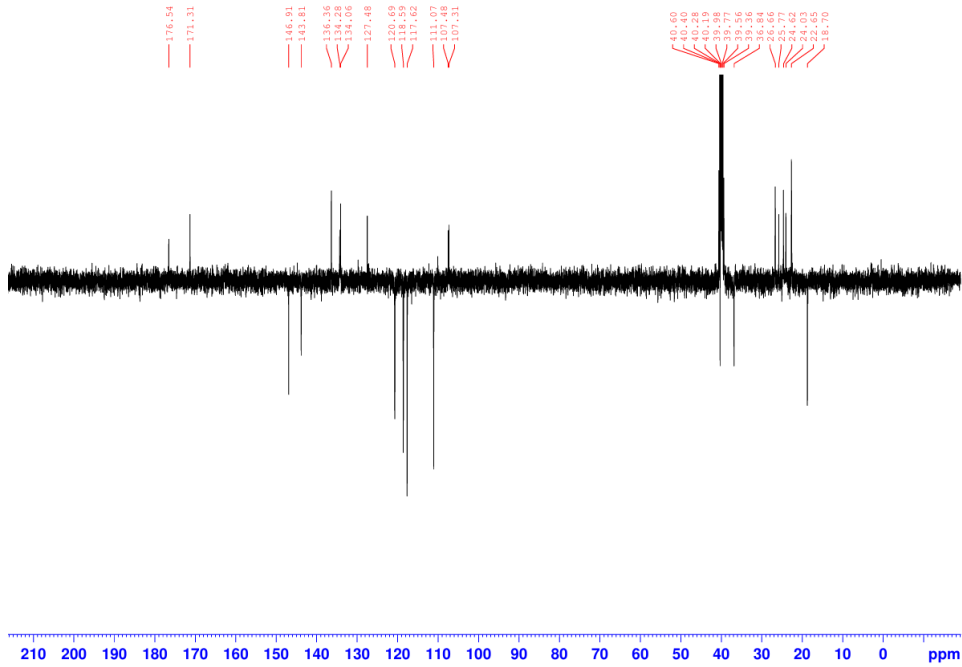
Şekil Ek 45. *N*`-(propan-2-iliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**60**) bileşiğine ait farklı sıcaklıklarda ^1H NMR spektrumları.



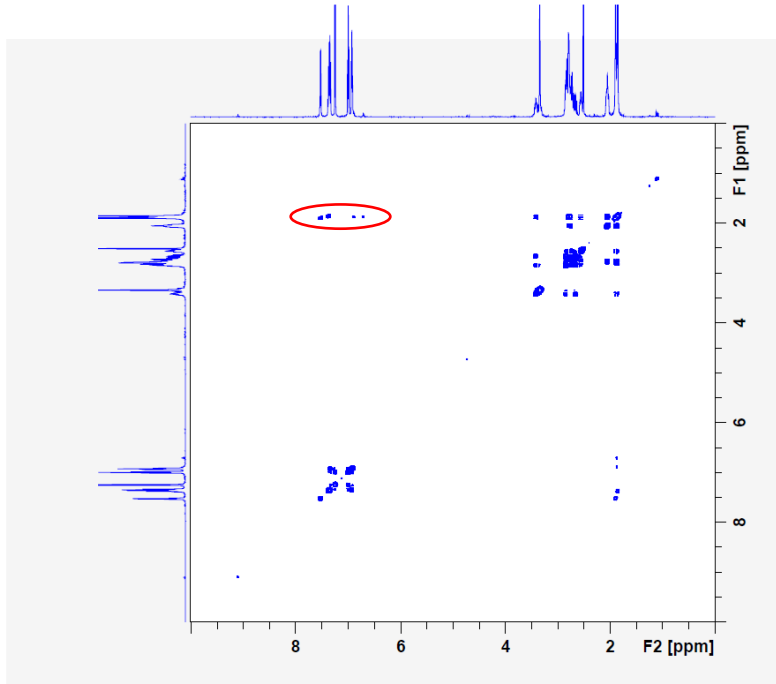
Şekil Ek 46. *N*`-(propan-2-iliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**60**) bileşiğine ait NOESY spektrumu.



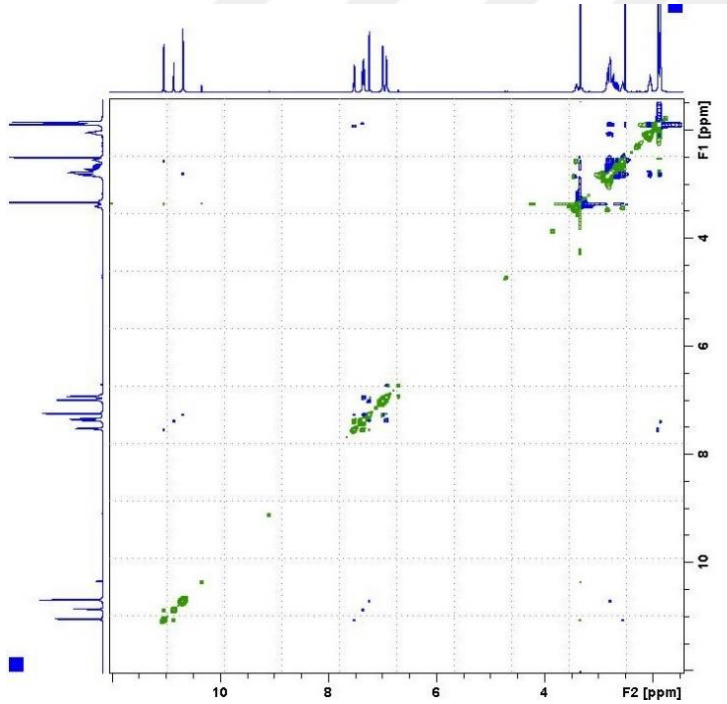
Şekil Ek 47. *N*-etiliden-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**61**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



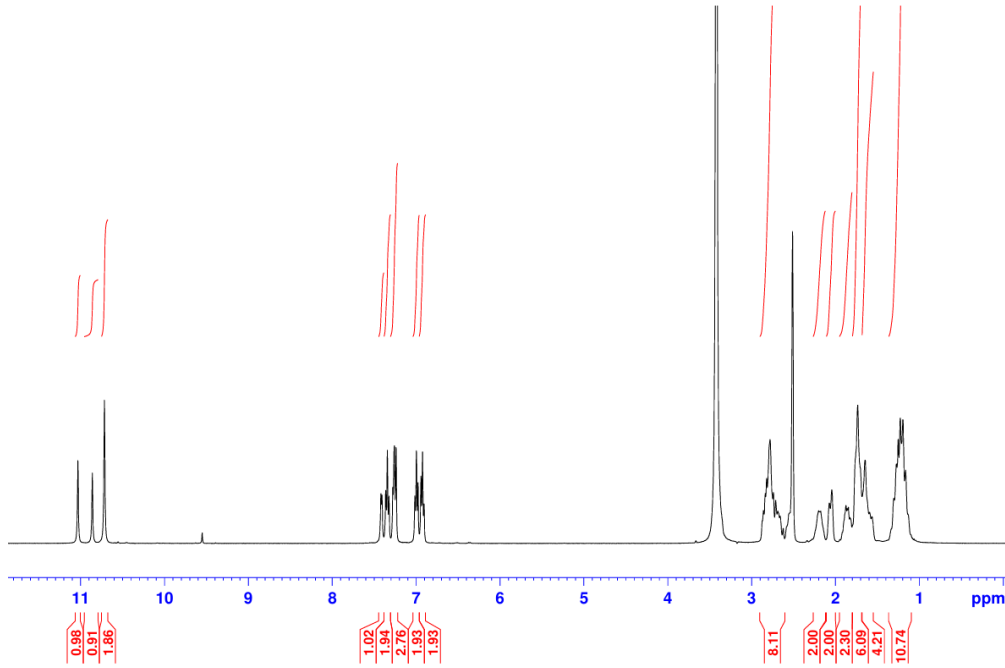
Şekil Ek 48. *N*-etiliden-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**61**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



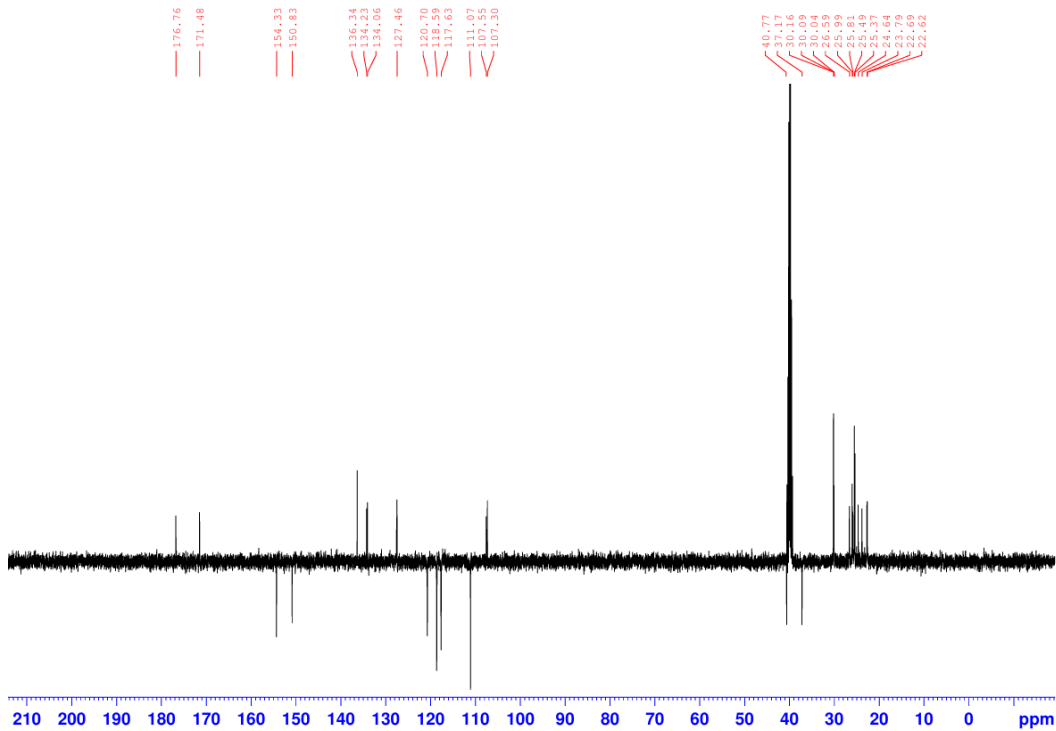
Şekil Ek 49. *N*-etiliden-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**61**) bileşiğine ait HOMO COSY spektrumu.



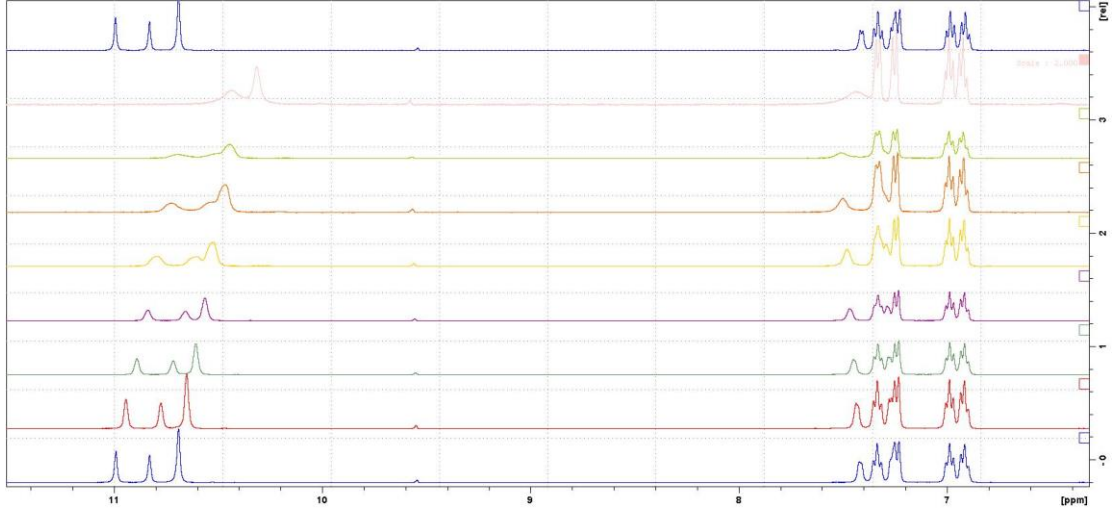
Şekil Ek 50. *N*-etiliden-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**61**) bileşiğine ait NOESY spektrumu.



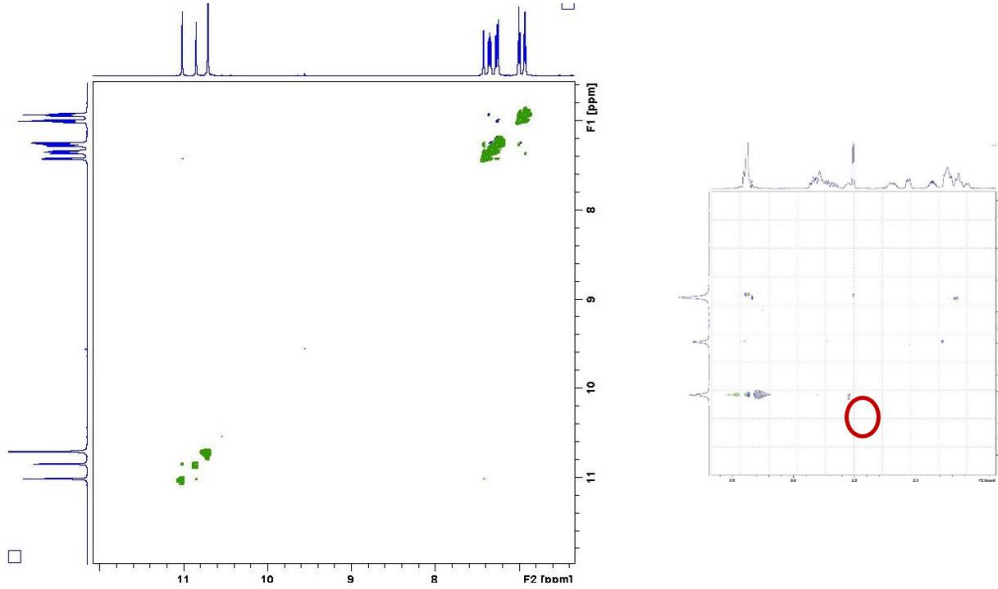
Şekil Ek 51. *N'*-(siklohekzilmetylen)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**62**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



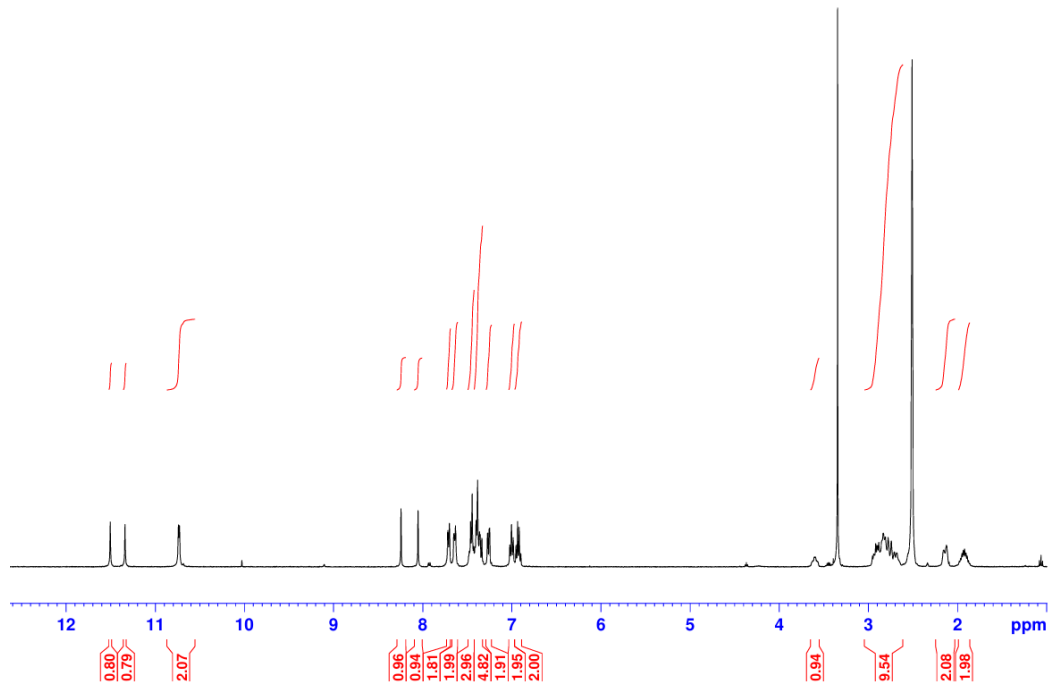
Şekil Ek 52. *N'*-(siklohekzilmetylen)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**62**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



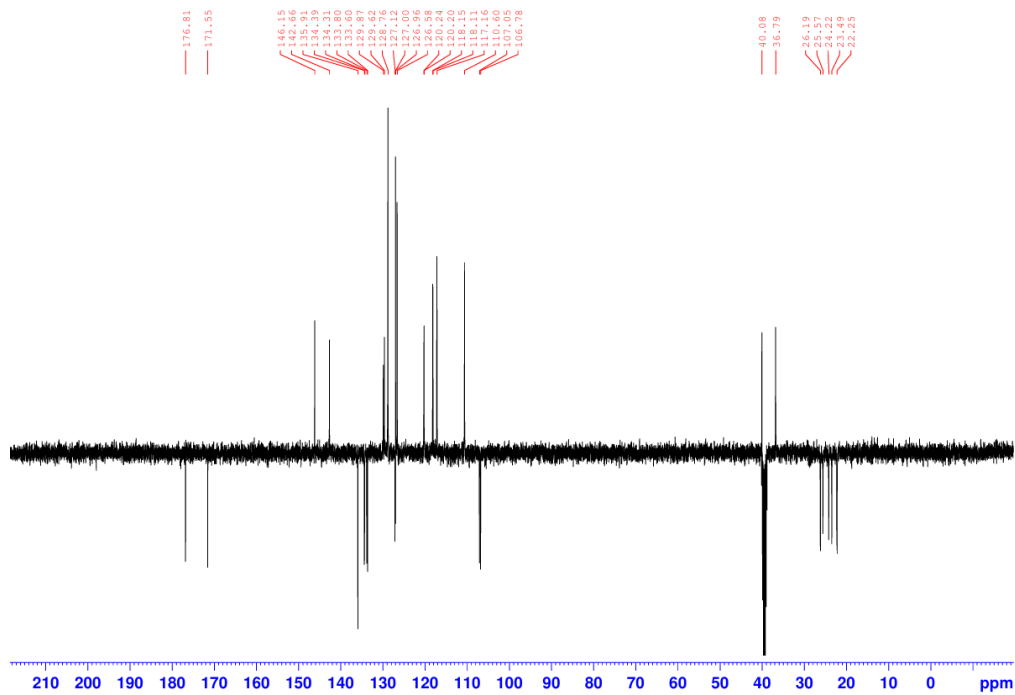
Şekil Ek 53. *N'*-(sikloheksilmetilen)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**62**) bileşiğine ait farklı sıcaklıklarda ^1H NMR spektrumları.



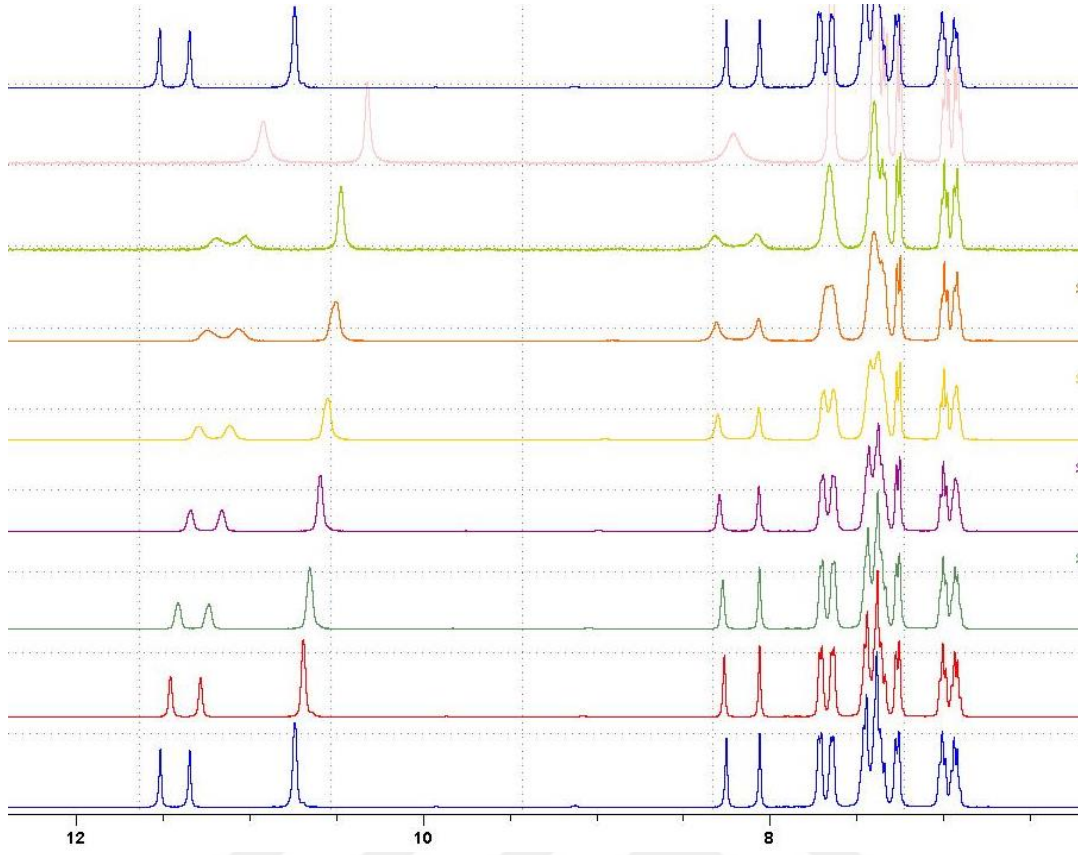
Şekil Ek 54. *N'*-(sikloheksilmetilen)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**62**) bileşiğine ait NOESY spektrumu.



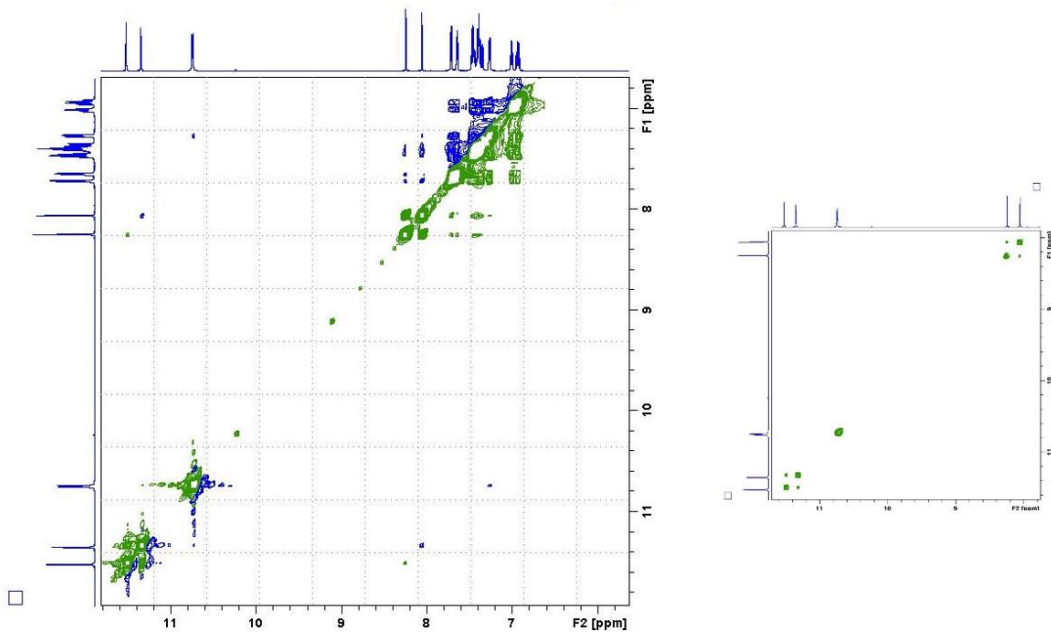
Şekil Ek 55. *N'*-benziliden-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**63**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



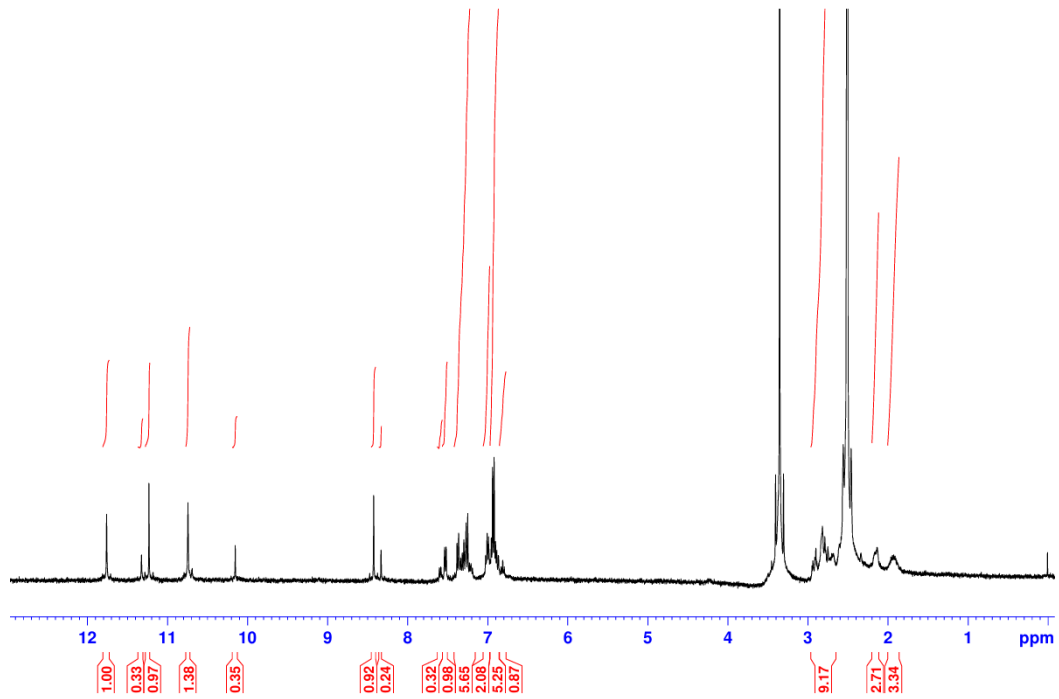
Şekil Ek 56. *N'*-benziliden-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**63**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



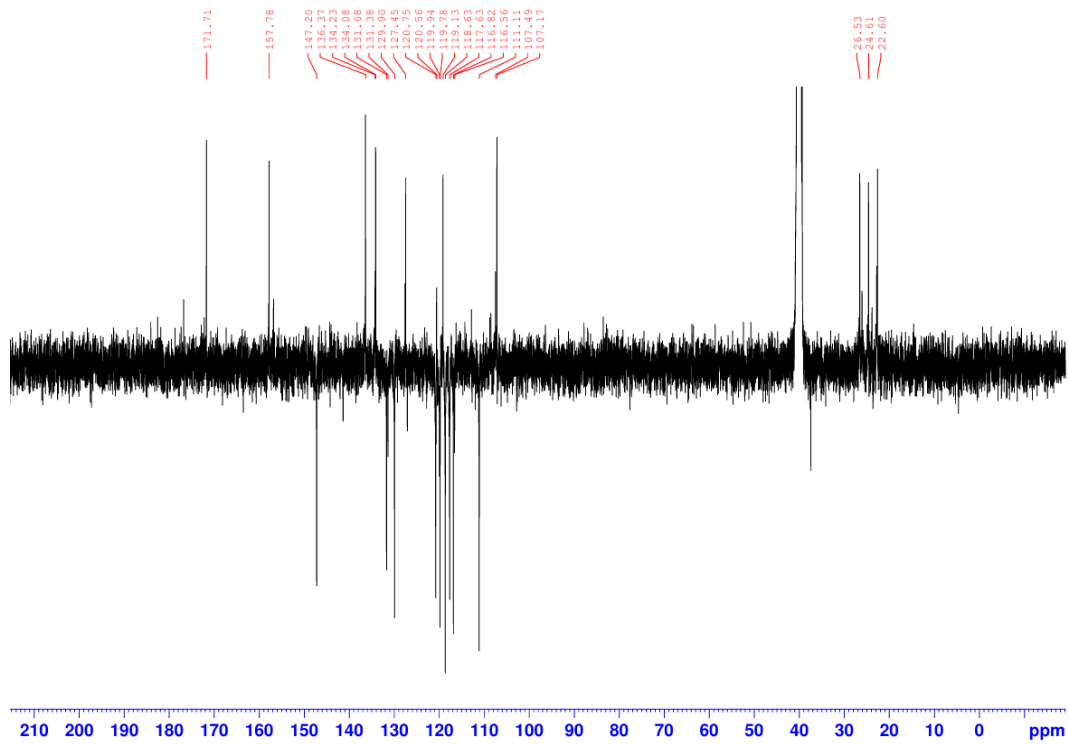
Şekil Ek 57. *N'*-benziliden-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**63**) bileşiğine ait farklı sıcaklıklarda ^1H NMR spektrumları.



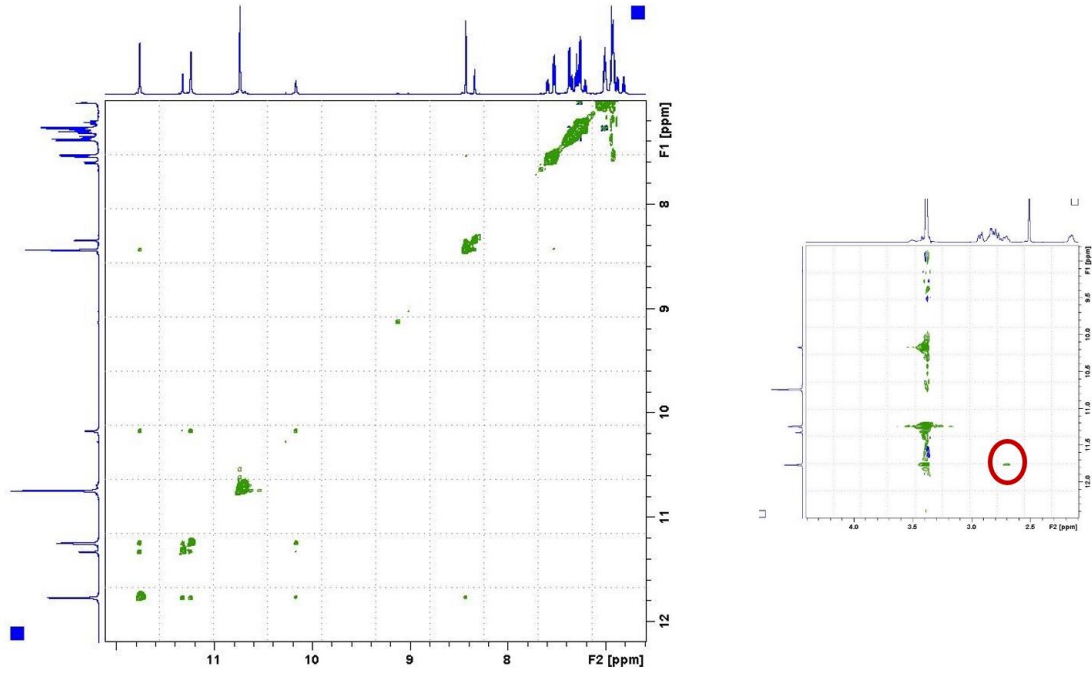
Şekil Ek 58. *N'*-benziliden-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**63**) bileşiğine ait farklı sıcaklıklarda NOESY NMR spektrumu.



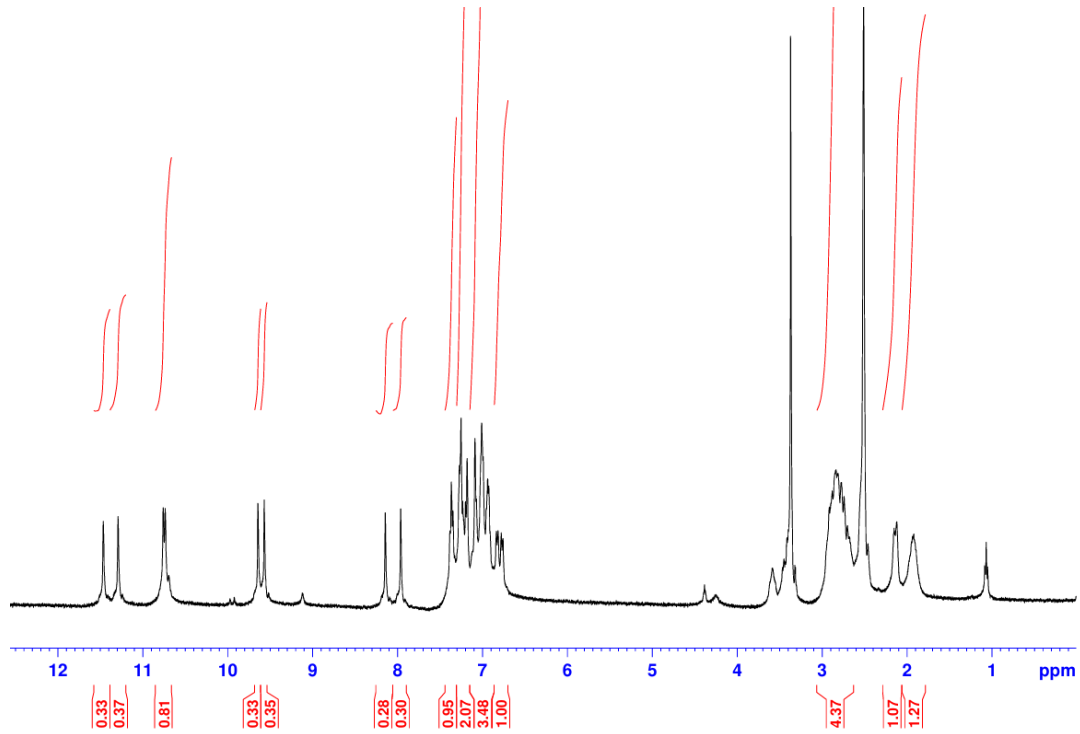
Şekil Ek 59. *N'*-(2-hidroksibenziliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit **(64)** bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



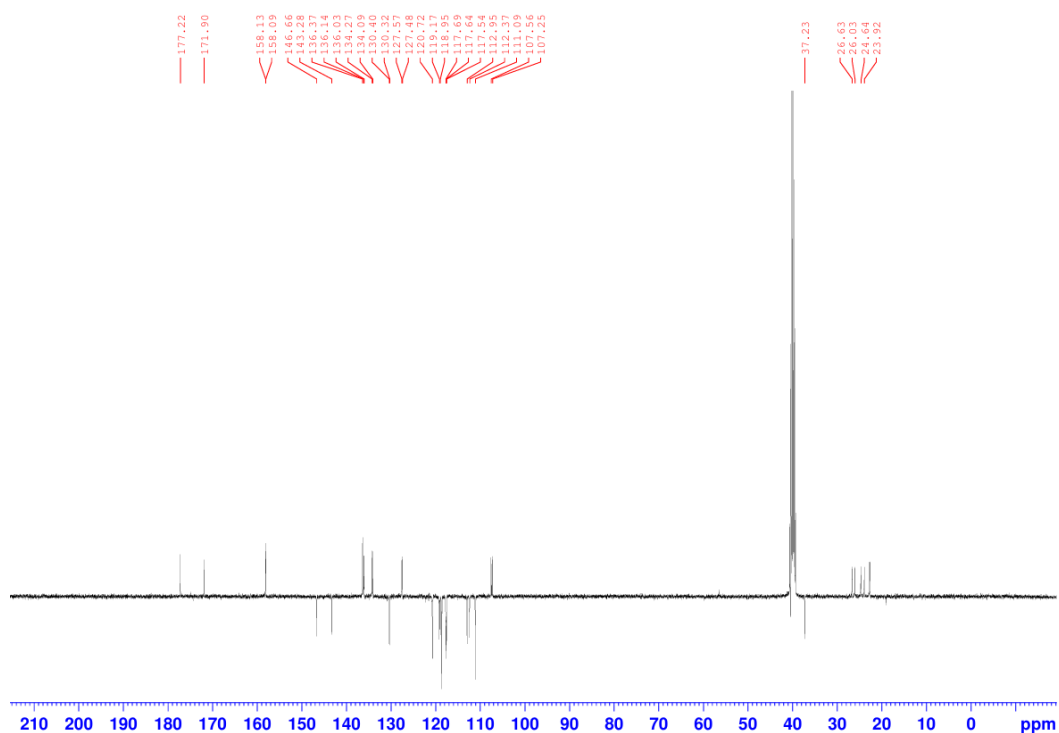
Şekil Ek 60. *N'*-(2-hidroksibenziliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit **(64)** bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



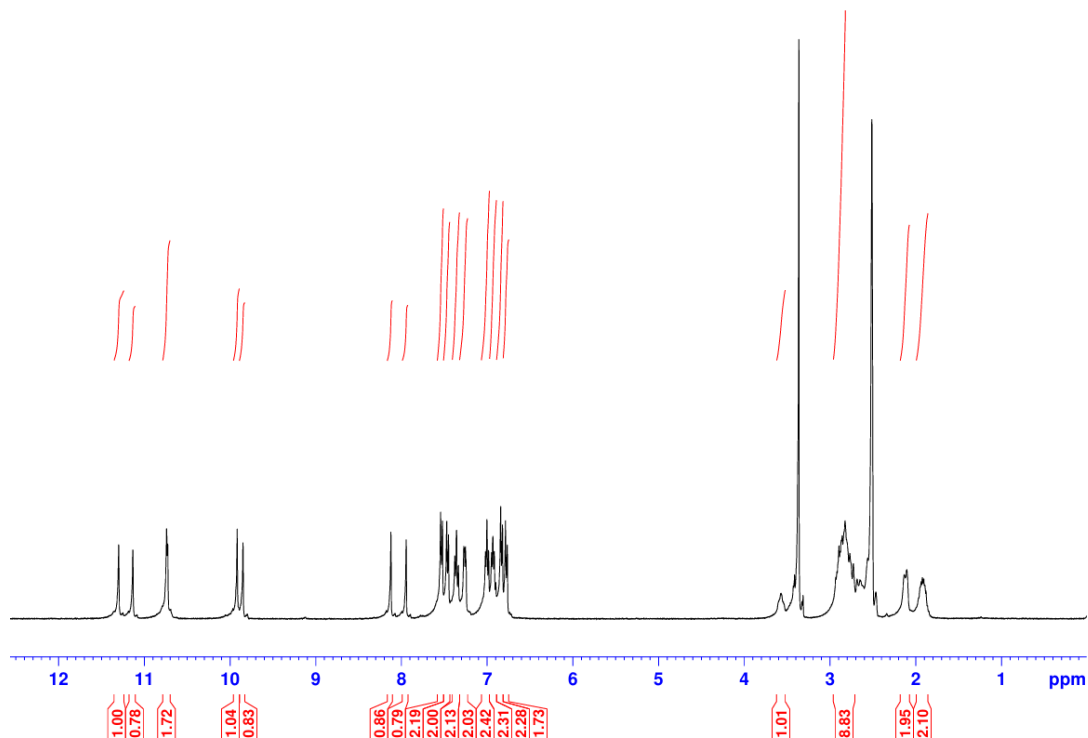
Şekil Ek 61. *N'*-(2-hidroksibenziliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**64**) bileşiğine ait NOESY NMR spektrumu.



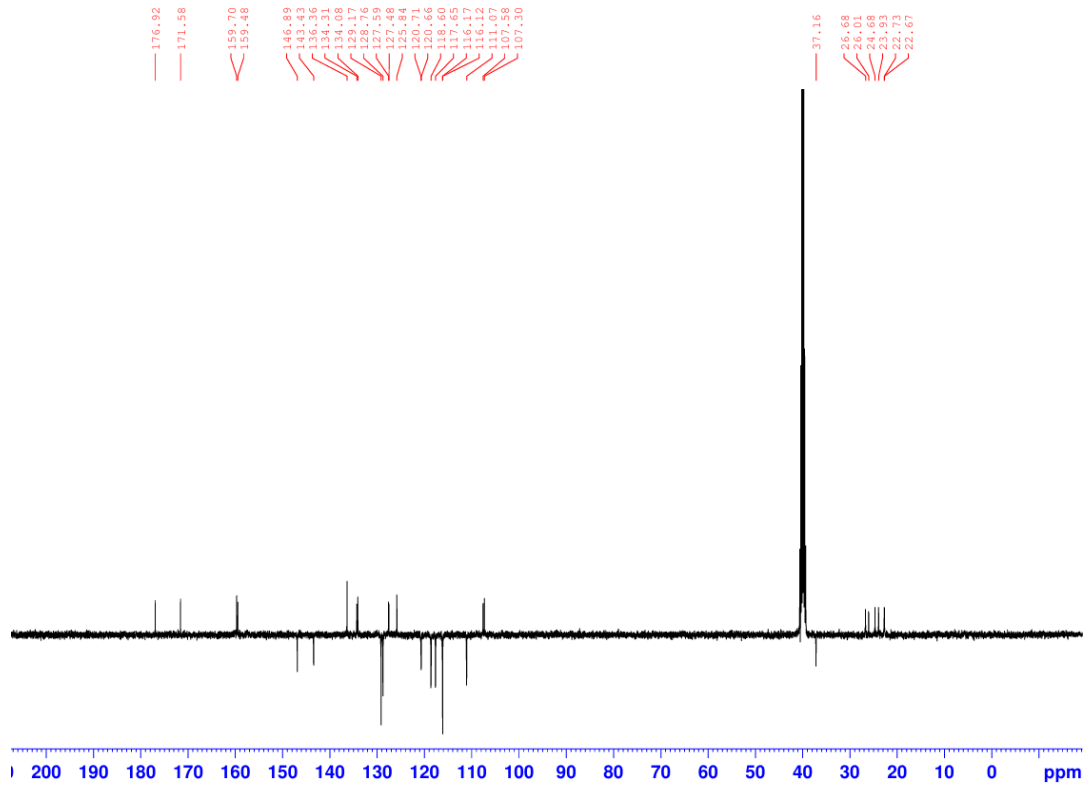
Şekil Ek 62. *N'*-(3-hidroksibenziliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**65**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



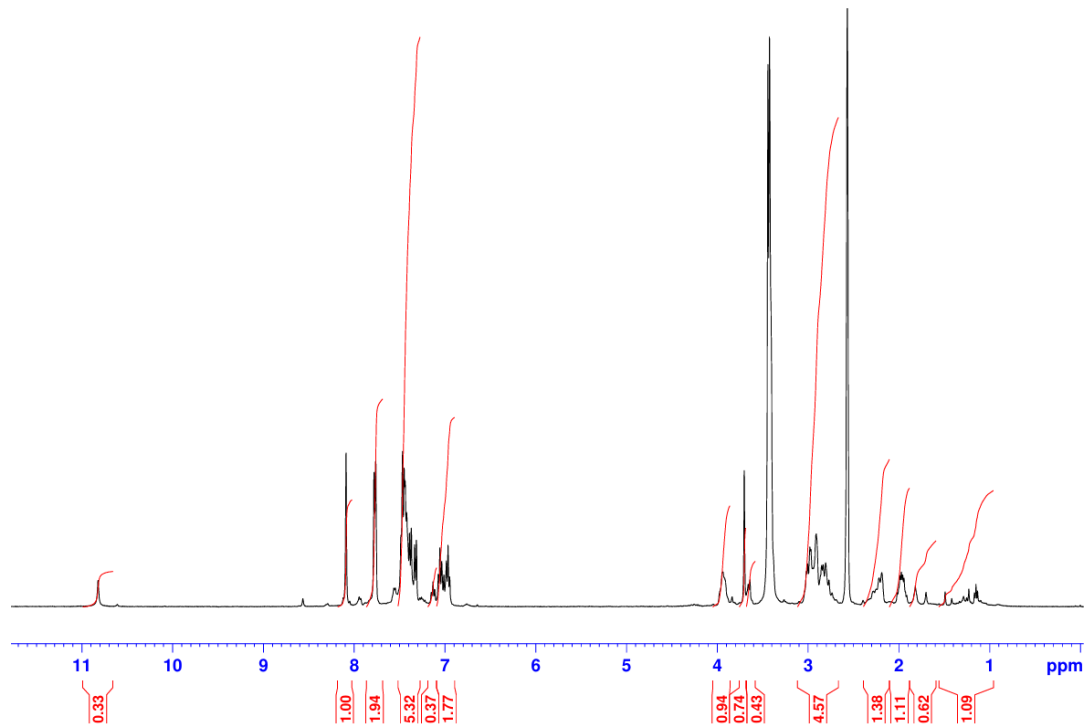
Şekil Ek 63. *N'*-(3-hidroksibenziliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (65) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



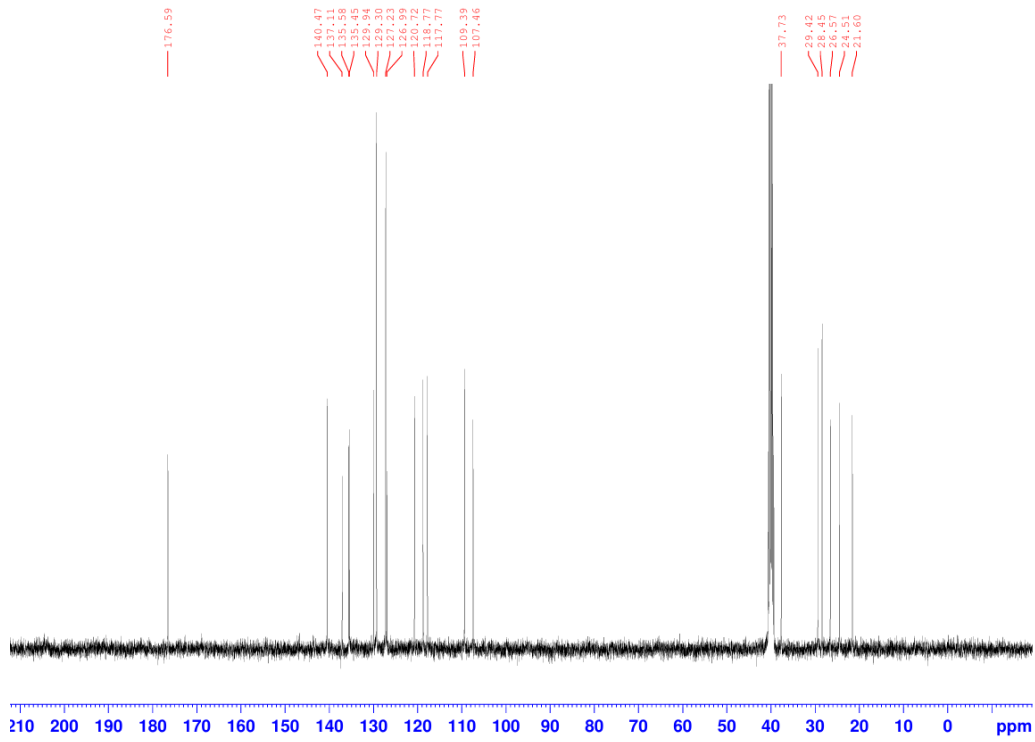
Şekil Ek 64. *N'*-(4-hidroksibenziliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (66) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



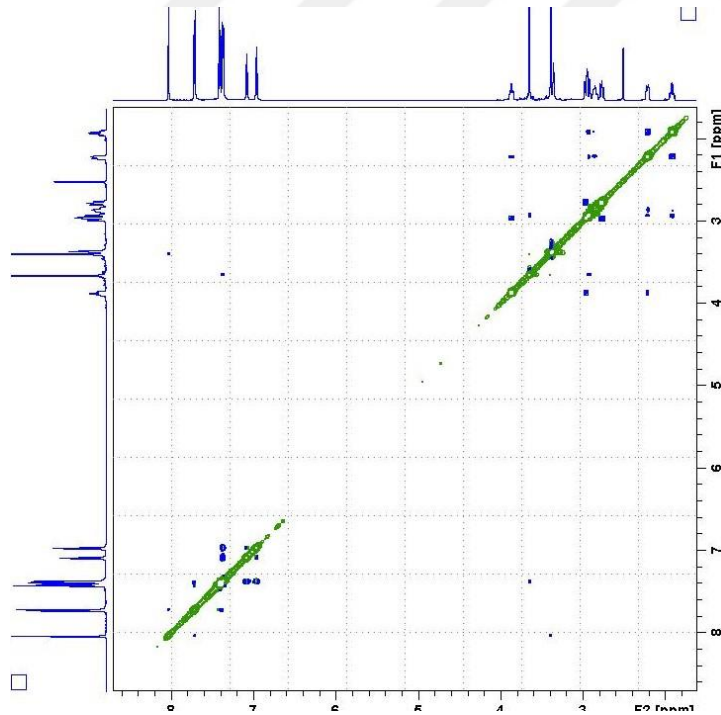
Şekil Ek 65. *N'*-(4-hidroksibenziliden)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (66) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



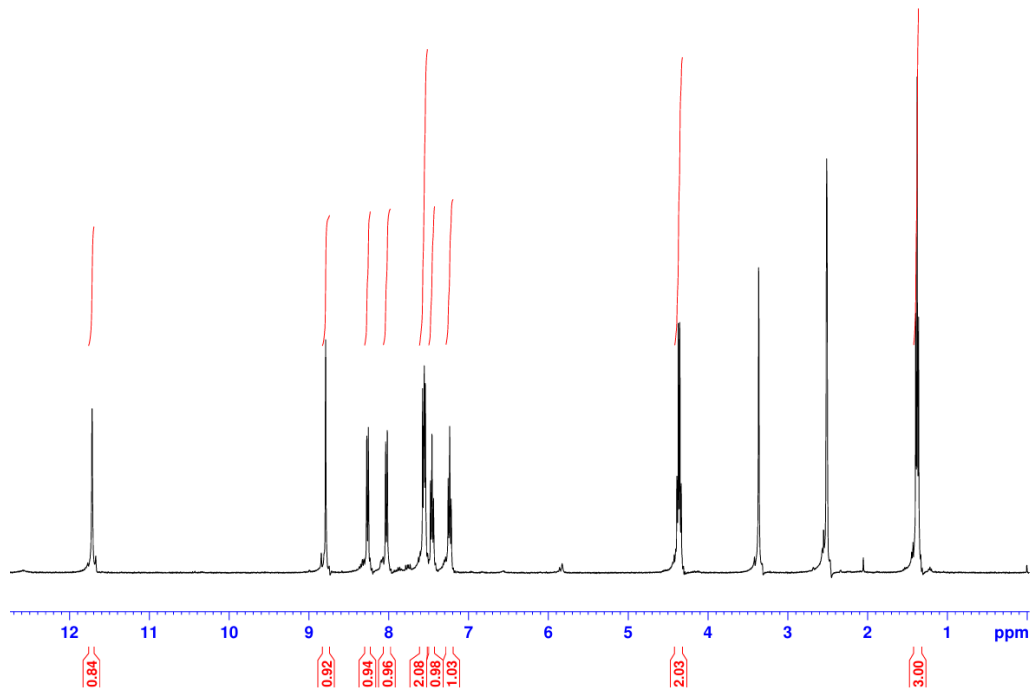
Şekil Ek 66. *N*-benziliden-*N*,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (67) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



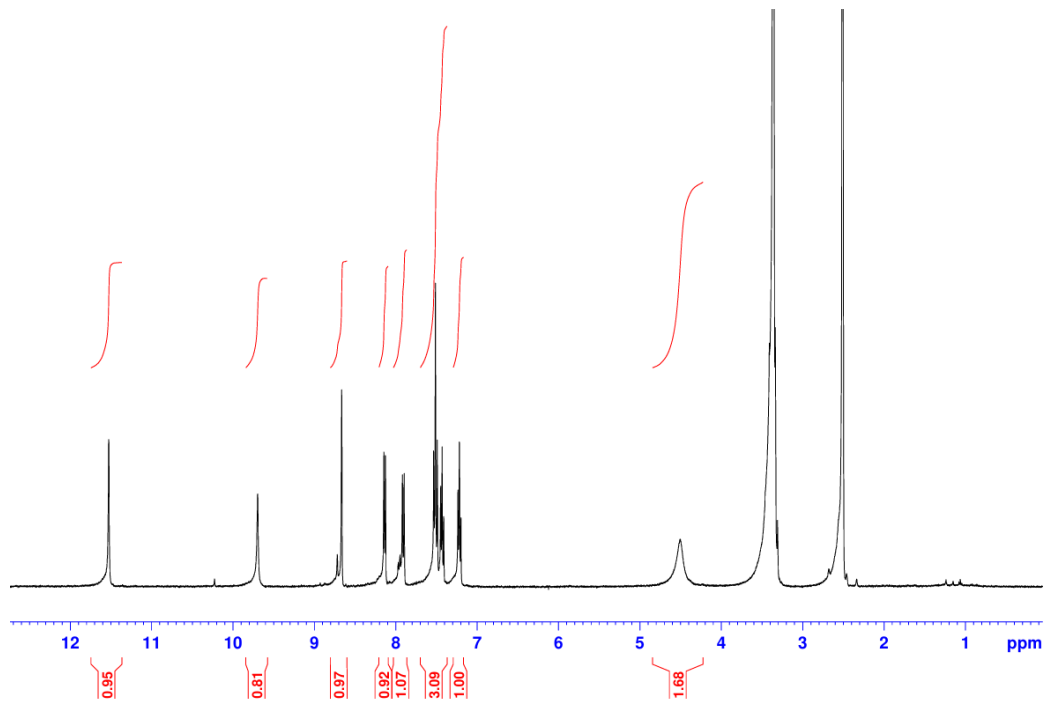
Şekil Ek 67. *N*-benziliden-*N*,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (67) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



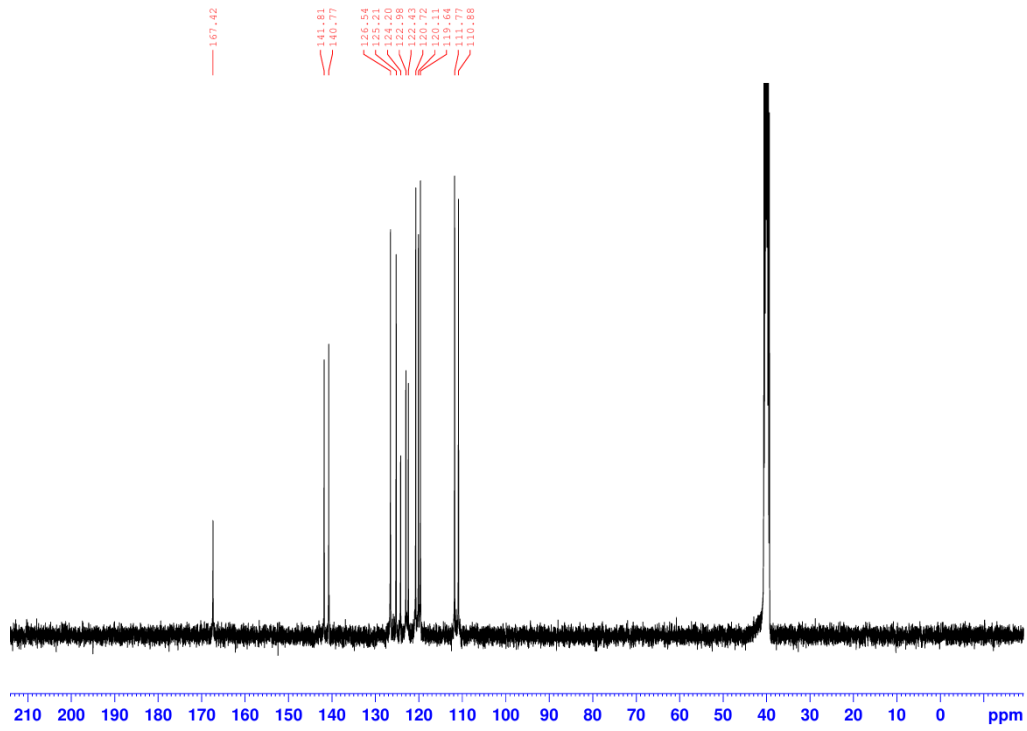
Şekil Ek 68. *N*-benziliden-*N*,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karbohidrazit (67) bileşiğine ait NOESY NMR spektrumu.



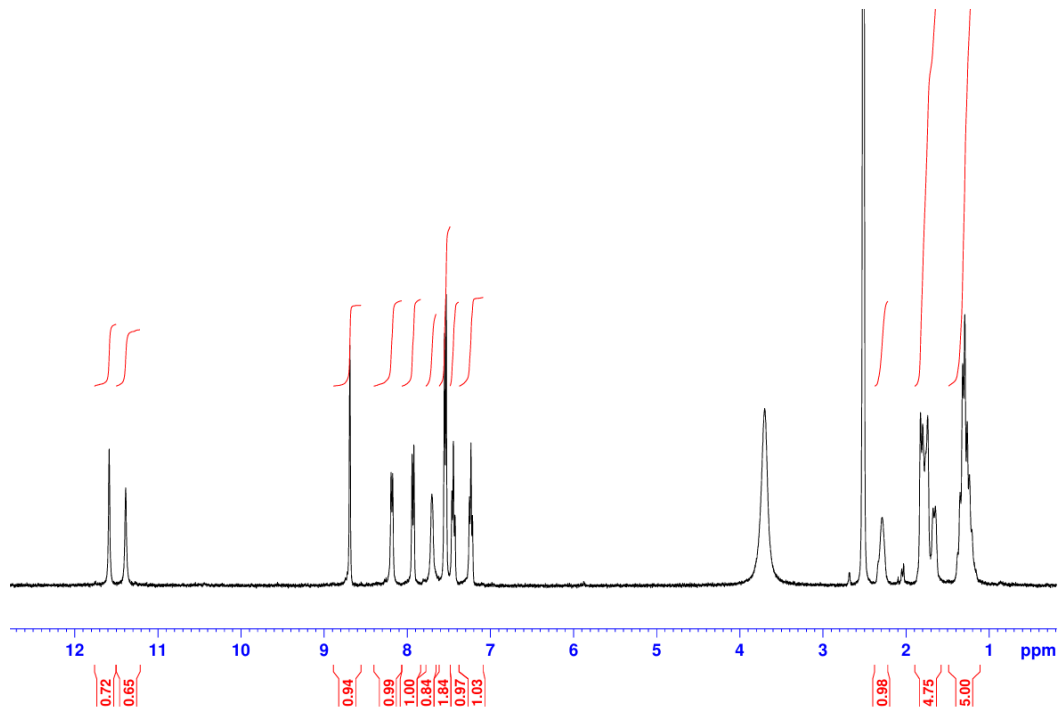
Şekil Ek 69. Etil 9H-karbazol-3-karboksilat (**68**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



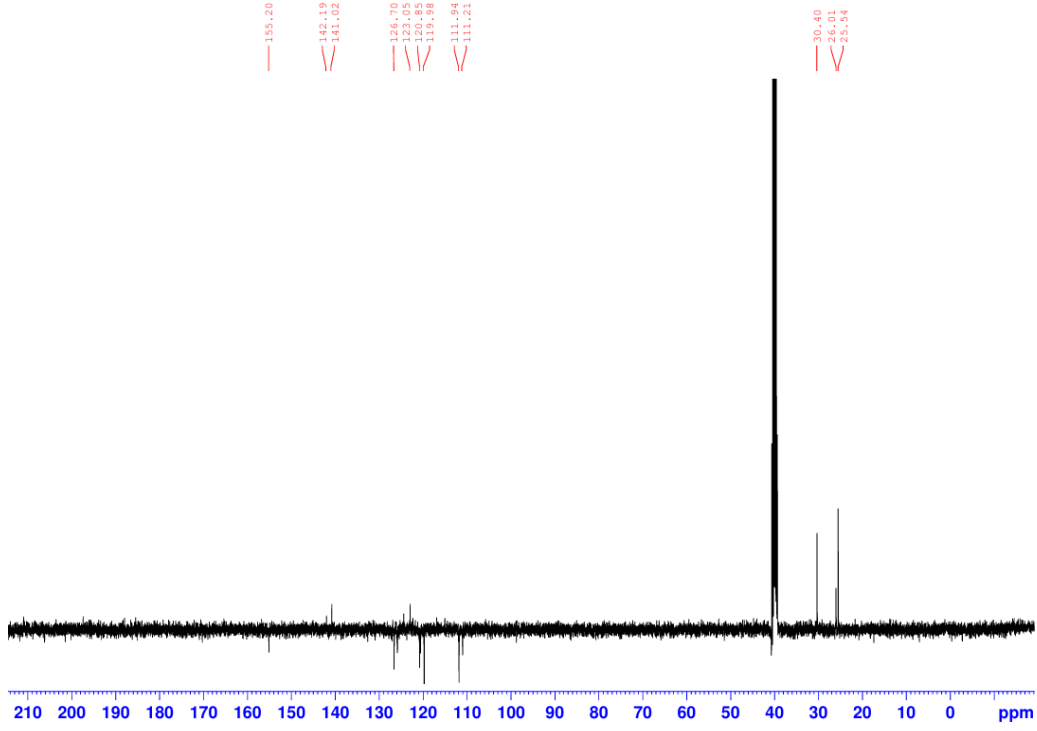
Şekil Ek 70. 9H-karbazol-3-karbohidrazid (**69**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



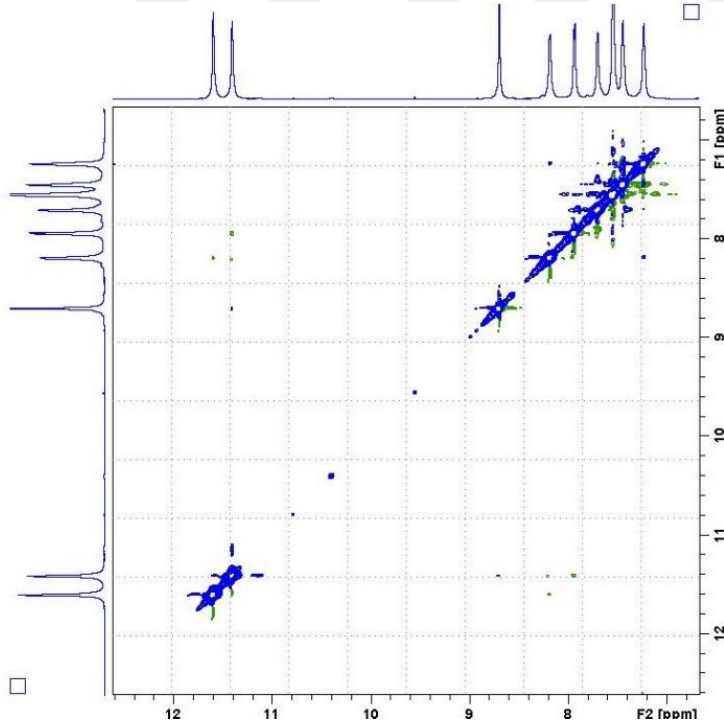
Şekil Ek 71. 9H-karbazol-3-karbohidrazid (**69**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



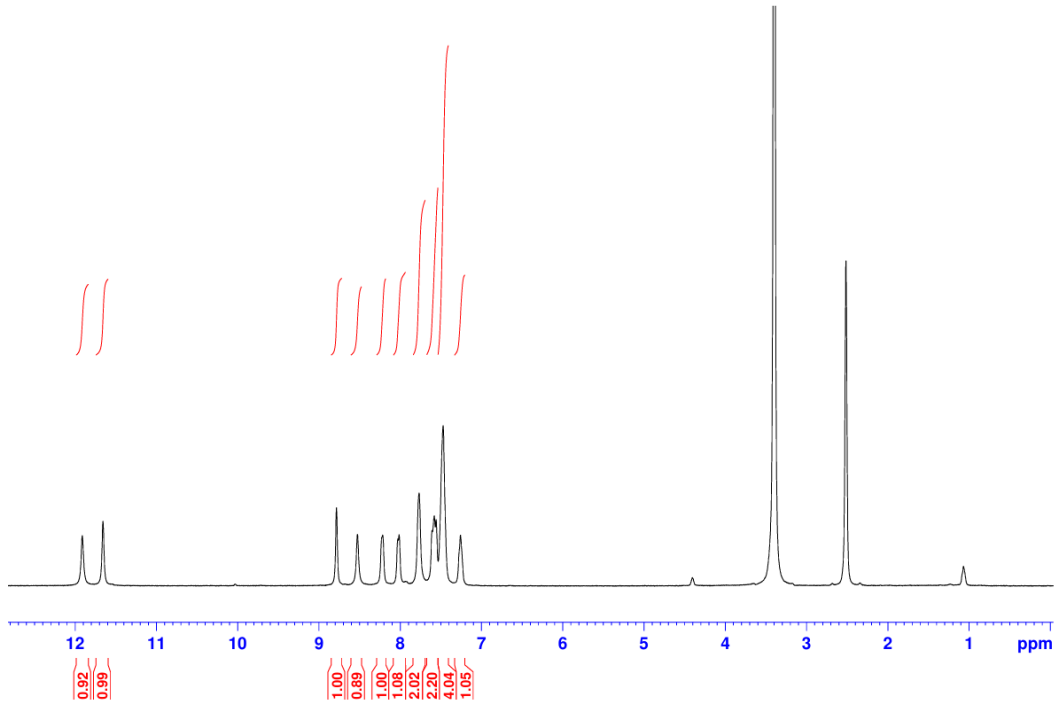
Şekil Ek 72. *N'*-(sikloheksilmetilen)-9H-karbazol-3-karbohidrazit (**70**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



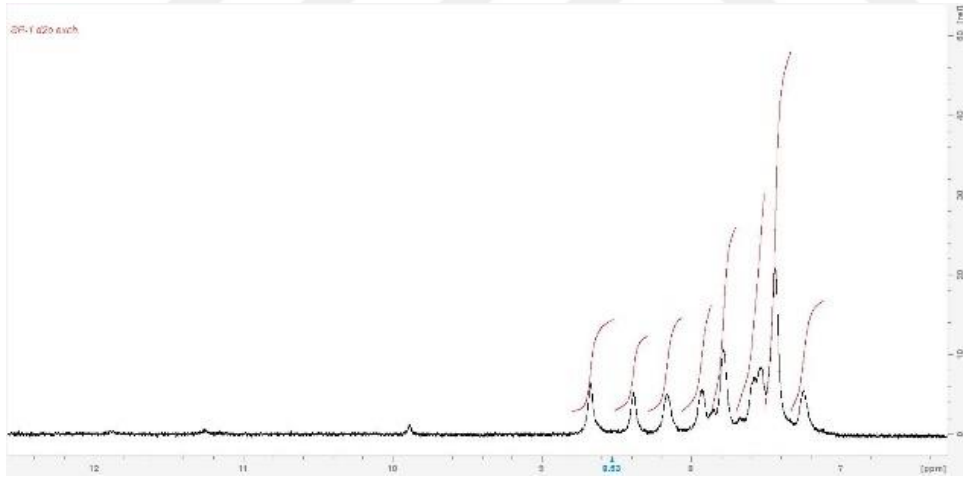
Şekil Ek 73. *N'*-(sikloheksilmetilen)-9*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**70**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



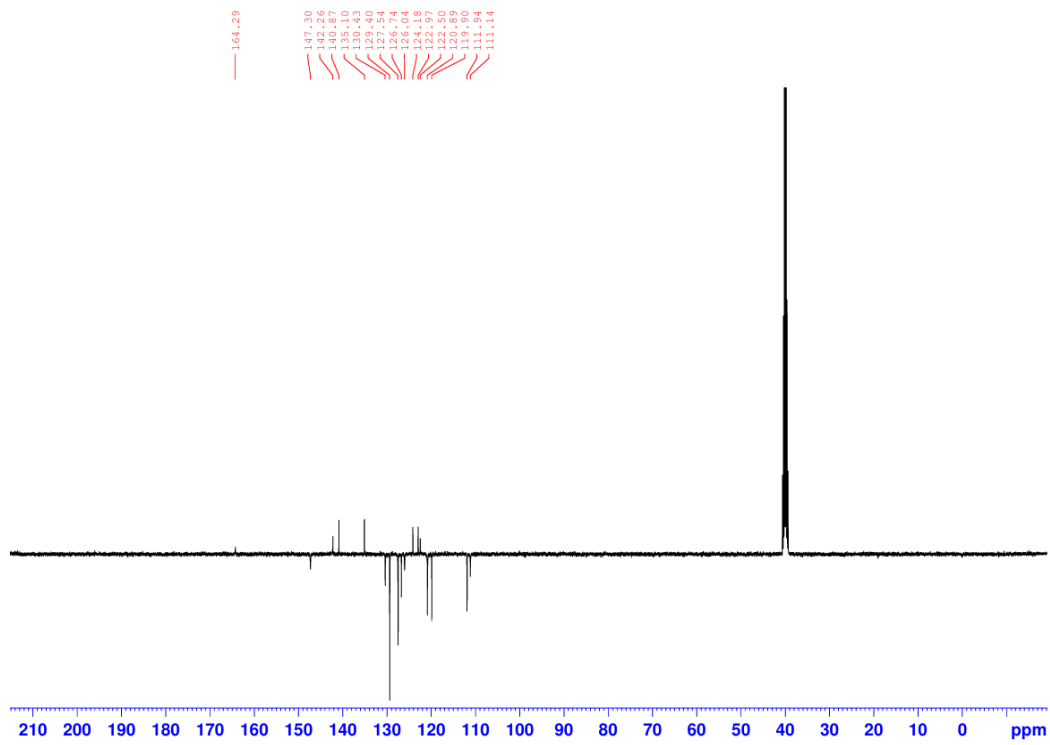
Şekil Ek 74. *N'*-(sikloheksilmetilen)-9*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**70**) bileşiğine ait NOESY NMR spektrumu.



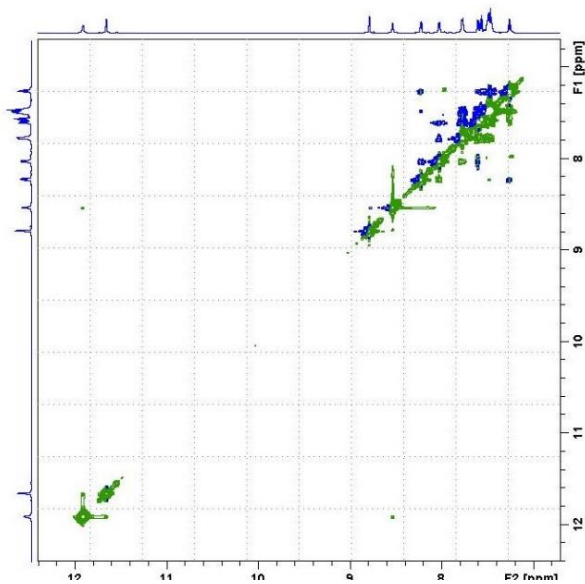
Şekil Ek 75. *N'*-benziliden-9*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**71**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



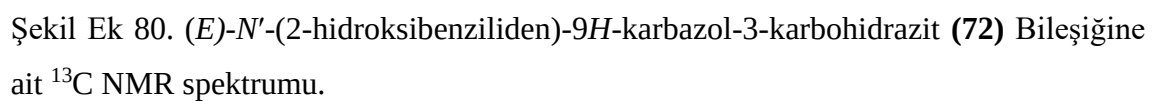
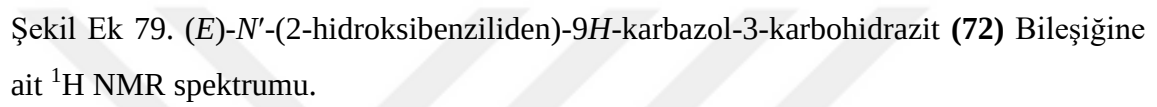
Şekil Ek 76. *N'*-benziliden-9*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**71**) bileşiğine ait D₂O-DMSO-*d*₆ içerisinde ¹H NMR spektrumu.



Şekil Ek 77. *N'*-benziliden-9*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**71**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



Şekil Ek 78. *N'*-benziliden-9*H*-karbazol-3-karbohidrazit (**71**) bileşiğine ait NOESY NMR spektrumu.



EK 2- Tezden Türetilmiş Yayınlar

- Keskin E., Uzgoren-Baran A., Synthesis and Characterization of Novel 1, 2, 4-Triazole-3-thione Schiff bases compounds Containing Tetrahydrocarbazole Moiety. 2024. p:140616.
- Uzgören-Baran, A., Keskin E., et al., Novel carbazole based hydrazone type light-up chemosensors. Journal of Molecular Structure, 2022. 1250: p. 131919.



EK 3- Tezden Türetilmiş Bildiriler

- Tetrahidrokarbazol-1,2,4-Triazol Türevlerinin Sentezi, Karakterizasyonu, Fotofiziksel ve Termal Özelliklerinin İncelenmesi, E. Keskin, A. Uzgören-Baran, X. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, Ankara, TÜRKİYE, 16-19 Mayıs 2024.
- Tetrahidrokarbazol Yapısı İçeren Açıl Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi ve NMR Çalışmaları, E. Keskin, D. Yüksel, A. Uzgören-Baran, 31. Ulusal Kimya Kongresi, İstanbul TÜRKİYE, 10-13 Eylül 2019.
- Tetrahidrokarbazol Açıl Hidrazon Bileşiklerinde Molekül İçi H-Bağının Kararlılığa Etkisi, D. Yüksel, E. Keskin, A. Uzgören-Baran, 31. Ulusal Kimya Kongresi, İstanbul TÜRKİYE, 10-13 Eylül 2019.

EK 4- Tezden Türetilmiş Projeler

Hacettepe Üniversitesi Araştırma Fonu Projesinde Araştırmacı, Proje Numarası: FHD-2018-17618 "Yeni Açıl ve Aroil Hidrazon Türevlerinin Sentezi ve Yapısal Analizi" (2018-2020).

