TÜRKİYE CUMHURİYETİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI YENİ 2-SÜBSTİTÜE-5-ARİLOKSİMETİL-1,3,4-OKSADİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

HASAN ERDİNÇ SELLİTEPE

DOKTORA TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. BEDİA KAYMAKÇIOĞLU

2018-İSTANBUL

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI YENİ 2-SÜBSTİTÜE-5-ARİLOKSİMETİL-1,3,4-OKSADİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

HASAN ERDİNÇ SELLİTEPE

DOKTORA TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. BEDİA KAYMAKÇIOĞLU

2018-İSTANBUL

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Doktora

Anabilim Dalı : Farmasötik Kimya

Tez Sahibi : Hasan Erdinç Sellitepe

Tez Başlığı :BAZI YENİ 2-SÜBSTİTÜE-5-ARİLOKSİMETİL-1,3,4-OKSADİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Sınav Yeri : Dekanlık Toplantı Salonu

Sınav Tarihi : 21.09.2018

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)	**Kurumu**	**İmza**
Prof.Dr. Bedia Kaymakçıoğlu	Marmara Üniversitesi	
Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)		
Prof.Dr.Nuray Ulusoy Güzeldemirci	İstanbul Üniversitesi	
Prof.Dr.Kadriye Benkli	Bezmialem Üniversitesi	
Doç.Dr.Esra Tatar	Marmara Üniversitesi	
Dr.Öğr.Üyesi Sevgi Karakuş	Marmara Üniversitesi	

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...../...../03 Ekim 2018.. tarih ve 52 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

F. Arıcıoğlu.

Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

-Sınav evrakları 3 iş günü içinde ıslak imzalı tek kopya halinde Enstitüye teslim edilmelidir.
-Bu form bilgisayar ortamında doldurulacaktır.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Hasan Erdinç Sellitepe

Akademik hayatımda bana yol gösterici olan ve bu uzun süreç boyunca desteğini hiç esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Bedia KAYMAKÇIOĞLU'na sonsuz saygılarımı sunar teşekkürü bir borç bilirim.

Farmasötik Kimya Anabilim Dalında yer alan ve doktora eğitimim süresince desteklerini gördüğüm bütün öğretim üyelerine –özellikle Esra Hocama- teşekkür ederim.

Tez izleme ve savunma jürilerimde yer alan Prof. Dr. İlkay KÜÇÜKGÜZEL, Prof. Dr. Nesrin CESUR, Prof. Dr. Nuray ULUSOY GÜZELDEMİRCİ, Prof. Dr. Kadriye BENKLİ ve Doç. Dr. Esra TATAR hocalarıma değerli vakitlerini ayırdıkları için teşekkür ederim.

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmalarını gerçekleştiren Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim elemanları Arş. Gör. Burak BARUT'a ve Doç. Dr. Arzu ÖZEL'e teşekkür ederim.

Şu an çalışmakta bulunduğum Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde Farmasötik Kimya Anabilim Dalı başkanı olan Dr. Öğr. Üyesi İnci Selin DOĞAN'a ve fakültedeki hocalarıma yardım ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Doktora eğitimim sürecince ve sonrasında her zaman yanımda bulunan değerli arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Göknil Pelin COŞKUN'a ve Arş. Gör. Dr. Aslı TÜRE'ye teşekkür borçluyum.

Karadeniz Teknik Üniversitesi'ndeki değerli arkadaşlarım Arş. Gör. Burak BARUT'a, Arş. Gör. Elif Nur BARUT'a, Arş. Gör. Büşra KORKMAZ'a, Arş. Gör. Nurdan YAZICI'ya ve Arş. Gör. Sercan YILDIRIM'a desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Eğitim öğretim hayatım boyunca her daim varlıklarını hissettiğim, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme çok şey borçluyum, sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından SAG-C-DRP-080715-0329 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET **1**

2. SUMMARY **2**

3. GİRİŞ ve AMAÇ **3**

4. GENEL BİLGİLER **5**

4.1. Naftalen ve Naftol Hakkında Genel Bilgiler 5

4.1.1. Özellikleri 5

4.1.2. Sentezi 7

4.2 Parkinson Hakkında Genel Bilgiler 8

4.3 Tirozinaz Enzimi Hakkında Genel Bilgiler 10

4.4. Diyabet Hakkında Genel Bilgiler 12

4.5. α-Glukozidaz İnhibitörleri Hakkında Genel Bilgiler 14

4.6. Antioksidan Aktivite Hakkında Bilgiler 15

4.7 Tiyosemikarbazit Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri 16

4.8. 1,2,4-Triazol Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri 22

4.9. 1,3,4-Oksadiazol Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri 28

5. DENEYSEL BÖLÜM (GEREÇ ve YÖNTEM) **34**

5.1. Kullanılan Araç ve Gereçler 34

5.1.1 Kimyasal maddeler 34

5.1.2 Elektronik cihazlar 34

5.2. Genel Sentez Yöntemleri 35

5.2.1 Etil [(6/7-metoksi-naftalen-2-il)oksi)]asetat [IA; IB] 35

5.2.2 2-[(6/7-Metoksi-naftalen-2-il)oksi]asetohidrazit [IIA; IIB] 35

5.2.3 1-(2-(6/7-Metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(sübstitüefenil)-tiyosemikarbazit [IIIA1; IIIA2; IIIA3; IIIA4; IIIA5; IIIB1; IIIB2; IIIB3; IIIB4; IIIB5] 35

5.2.4 3-((6/7-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(sübstitüefenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVA1; IVA2; IVA3; IVA4; IVA5; IVB1; IVB2; IVB3; IVB4; IVB5] 35

5.2.5 2-(2-(6/7-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((sübstitüfenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VA1; VA2; VA3; VA4; VA5; VB1; VB2; VB3; VB4; VB5] 36

5.3. İnce Tabaka Kromatografisi Çalışmaları 36

5.4. Biyolojik Aktivite Çalışmaları 36

5.4.1 DPPH radikal süpürme aktivitesinin belirlenmesi 36

5.4.2 Tirosinaz inhibisyonu çalışmaları 37

5.4.3 α-Glukozidaz inhibisyonu çalışmaları 37

5.4.4 Kinetik Çalışmalar 38
5.4.5 İstatistiksel analiz 38
6. BULGULAR 39
6.1. Fiziksel, Kimyasal ve Spektroskopik Bulgular 39
6.1.1 Etil [(6-metoksi-naftalen-2-il)oksi)]asetat [IA] [Lab Kodu: 6N-E] 39
6.1.2 Etil [(7-metoksi-naftalen-2-il)oksi)]asetat [IB] [Lab Kodu: 7N-E] 42
6.1.3 2-[(6-Metoksi-naftalen-2-il)oksi]asetohidrazit [IIA] [Lab Kodu: 6N-H] .. 45
6.1.4 2-[(7-Metoksi-naftalen-2-il)oksi]asetohidrazit [IIB] [Lab Kodu: 7N-H] .. 48
6.1.5 1-(2-(6-Metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(4-klorofenil)-tiyosemikarbazit [IIIA1] [Lab Kodu: 6N-4K-TS] 50
6.1.6 1-(2-(6-Metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(3-klorofenil)-tiyosemikarbazit [IIIA2] [Lab Kodu: 6N-3K-TS] 54
6.1.7 1-(2-(6-Metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(4-bromofenil)-tiyosemikarbazit [IIIA3] [Lab Kodu: 6N-4B-TS] 57
6.1.8 1-(2-(6-Metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(3-bromofenil)-tiyosemikarbazit [IIIA4] [Lab Kodu: 6N-3B-TS] 61
6.1.9 1-(2-(6-Metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(4-metilfenil)-tiyosemikarbazit [IIIA5] [Lab Kodu: 6N-4M-TS] 64
6.1.10 1-(2-(7-Metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(4-klorofenil)-tiyosemikarbazit [IIIB1] [Lab Kodu: 7N-4K-TS] 67
6.1.11 1-(2-(7-Metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(3-klorofenil)-tiyosemikarbazit [IIIB2] [Lab Kodu: 7N-3K-TS] 70
6.1.12 1-(2-(7-Metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(4-bromofenil)-tiyosemikarbazit [IIIB3] [Lab Kodu: 7N-4B-TS] 73
6.1.13 1-(2-(7-Metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(3-bromofenil)-tiyosemikarbazit [IIIB4] [Lab Kodu: 7N-3B-TS] 77
6.1.14 1-(2-(7-Metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(4-metilfenil)-tiyosemikarbazit [IIIB5] [Lab Kodu: 7N-4M-TS] 80
6.1.15 3-((6-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(4-klorofenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVA1] [Lab Kodu: 6N-4K-TR] 84
6.1.16 3-((6-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(3-klorofenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVA2] [Lab Kodu: 6N-3K-TR] 87
6.1.17 3-((6-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(4-bromofenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVA3] [Lab Kodu: 6N-4B-TR] 90
6.1.18 3-((6-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(3-bromofenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVA4] [Lab Kodu: 6N-3B-TR] 93

6.1.19 3-((6-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(4-metilfenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVA5] [Lab Kodu: 6N-4M-TR] 97
6.1.20 3-((7-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(4-klorofenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVB1] [Lab Kodu: 7N-4K-TR] 100
6.1.21 3-((7-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(3-klorofenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVB2] [Lab Kodu: 7N-3K-TR] 104
6.1.22 3-((7-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(4-bromofenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVB3] [Lab Kodu: 7N-4B-TR] 107
6.1.23 3-((7-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(3-bromofenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVB4] [Lab Kodu: 7N-3B-TR] 110
6.1.24 3-((7-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(4-metilfenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVB5] [Lab Kodu: 7N-4M-TR] 114
6.1.25 2-(2-(6-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((4-klorofenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VA1] [Lab Kodu: 6N-4K-OD] 117
6.1.26 2-(2-(6-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((3-klorofenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VA2] [Lab Kodu: 6N-3K-OD] 120
6.1.27 2-(2-(6-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((4-bromofenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VA3] [Lab Kodu: 6N-4B-OD] 123
6.1.28 2-(2-(6-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((3-bromofenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VA4] [Lab Kodu: 6N-3B-OD] 126
6.1.29 2-(2-(6-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((4-metilfenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VA5] [Lab Kodu: 6N-4M-OD] 129
6.1.30 2-(2-(7-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((4-klorofenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VB1] [Lab Kodu: 7N-4K-OD] 132
6.1.31 2-(2-(7-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((3-klorofenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VB2] [Lab Kodu: 7N-3K-OD] 135
6.1.32 2-(2-(7-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((4-bromofenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VB3] [Lab Kodu: 7N-4B-OD] 138
6.1.33 2-(2-(7-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((3-bromofenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VB4] [Lab Kodu: 7N-3B-OD] 141
6.1.34.2-(2-(7-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((4-metilfenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VB5] [Lab Kodu: 7N-4M-OD] 144
6.2. Biyolojik Aktivite Bulguları 147
6.2.1 Tirozinaz enzimi inhibisyon sonuçları 147
6.2.2 α-Glukozidaz enzimi inhibisyon sonuçları 150
6.2.3 Antioksidan aktivite sonuçları 152
7. TARTIŞMA 154

7.1. Etil [(6/7-metoksi-naftalen-2-il)oksi)]asetat [IA, IB] 157
7.2. 2-[(6/7-Metoksi-naftalen-2-il)oksi]asetohidrazit [IIA, IIB] 162
7.3. 1-(2-(6/7-metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(sübstitüefenil)tiyosemikarbazit [IIIA1; IIIA2; IIIA3; IIIA4; IIIA5; IIIB1; IIIB2; IIIB3; IIIB4; IIIB5] 168
7.3.1 FT-IR bulguları 172
7.3.2 ^{1}H-NMR bulguları 177
7.3.3 ^{13}C-NMR bulguları 187
7.3.5 Kütle bulguları 192
7.4 3-((6/7-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(sübstitüefenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVA1; IVA2; IVA3; IVA4; IVA5; IVB1; IVB2; IVB3; IVB4; IVB5] 195
7.4.1 FT-IR bulguları 199
7.4.3 ^{1}H-NMR bulguları 203
7.4.4 ^{13}C-NMR bulguları 211
7.4.5 Kütle bulguları 217
7.5 2-(2-(6/7-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((sübstitüfenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VA1; VA2; VA3; VA4; VA5; VB1; VB2; VB3; VB4; VB5] 221
7.5.1 FT-IR bulguları 225
7.5.2 ^{1}H-NMR bulguları 230
7.5.3 ^{13}C-NMR bulguları 237
7.6 Biyolojik Aktiviteler 243
7.6.1 Tirozinaz enzim inhibisyonu 243
7.6.2 α-Glukozidaz enzimi inhibisyon sonuçları 246
7.6.3. Antioksidan aktivite sonuçları 249
8. SONUÇ 252
9. REFERANSLAR 253
10. ÖZGEÇMİŞ 274

KISALTMALAR ve SİMGELER

^{13}C-NMR	:Karbon Nükleer Magnetik Rezonans
^{1}H-NMR	:Proton Nükleer Magnetik Rezonans
Ar	:Aromatik
Ark.	:Arkadaşları
d	:Dublet
Da	:Dalton
DMSO	:Dimetilsülfoksit
DMSO-d_6	:Döterodimetilsülfoksit
e.b.	:Eğilme Bandı
e.n.	:Erime Noktası
g	:Gram
g.b.	:Gerilme Bandı
Hz	:Hertz
IC_{50}	:%50 İnhibitör Etki Gösteren Konsantrasyon
IR	:Kızıl Ötesi (İnfrared)
İ.T.K.	:İnce Tabaka Kromatografisi
J	:Etkileşme Sabiti
m	:Multiplet
M.A.	:Molekül Ağırlığı
m/z	:Kütle/Yük
MS	:Kütle Spektrometrisi
ppm	:Parts Per Million (Milyonda Bir)
q	:Quartet
Rf	:Alıkonma Faktörü
s	:Singlet
SC_{50}	:%50 Radikal Süpürücü Etki Gösteren Konsantrasyon
t	:Triplet
TMS	:Tetrametilsilan
δ	:Kimyasal Kayma
ν max	:Maksimum Absorbsiyon Gösteren Dalga Sayısı
PH	:Parkinson Hastalığı
K_2CO_3	:Potasyum karbonat

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1 Pozitron emisyon tomografisi ile Parkinson hastası ve normal bireydeki fluorodopa (F-DOPA) düzeyleri (Clark MA, 2012)..... 9
Şekil 2 Levodopa metabolizması. AADC, aromatik *L*-amino asit dekarboksilaz; ALDH, aldehit dehidrojenaz; COMT, katekol-O-metiltransferaz; DβH, dopamin-β-hidroksilaz; MAO, monoamin oksidaz (Hilal-Dandan, 2017)..... 10
Şekil 3 Tirozinaz enziminin katalizlediği melanin sentezi (Prota, 1988) 11
Şekil 4 IA bileşiğinin FT-IR spektrumu..... 40
Şekil 5 IA bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu..... 41
Şekil 6 IA bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu..... 42
Şekil 7 IB bileşiğinin FT-IR spektrumu..... 43
Şekil 8 IB bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu..... 44
Şekil 9 IB bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu..... 45
Şekil 10 IIA bileşiğinin FT-IR spektrumu 46
Şekil 11 IIA bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu..... 47
Şekil 12 IIA bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 47
Şekil 13 IIB bileşiğinin FT-IR spektrumu 49
Şekil 14 IIB bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 49
Şekil 15 IIB bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 50
Şekil 16 IIIA1 bileşiğinin FT-IR spektrumu..... 51
Şekil 17 IIIA1 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu..... 52
Şekil 18 IIIA1 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu..... 53
Şekil 19 IIIA1 bileşiğinin MS spektrumu..... 53
Şekil 20 IIIA2 bileşiğinin FT-IR spektrumu..... 55
Şekil 21 IIIA2 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu..... 55
Şekil 22 IIIA2 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu..... 56
Şekil 23 IIIA2 bileşiğinin MS spektrumu..... 57
Şekil 24 IIIA3 bileşiğinin FT-IR spektrumu..... 58
Şekil 25 IIIA3 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu..... 59
Şekil 26 IIIA3 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu..... 60
Şekil 27 IIIA3 bileşiğinin MS spektrumu..... 60
Şekil 28 IIIA4 bileşiğinin FT-IR spektrumu..... 62
Şekil 29 IIIA4 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu..... 62
Şekil 30 IIIA4 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu..... 63
Şekil 31 IIIA4 bileşiğinin MS spektrumu..... 63
Şekil 32 IIIA5 bileşiğinin FT-IR spektrumu..... 65
Şekil 33 IIIA5 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu..... 65
Şekil 34 IIIA5 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu..... 66
Şekil 35 IIIA5 bileşiğinin MS spektrumu..... 67
Şekil 36 IIIB1 bileşiğinin FT-IR spektrumu..... 68
Şekil 37 IIIB1 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 69
Şekil 38 IIIB1 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 69
Şekil 39 IIIB1 bileşiğinin MS spektrumu 70

Şekil 40 IIIB2 bileşiğinin FT-IR spektrumu 71
Şekil 41 IIIB2 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 72
Şekil 42 IIIB2 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 72
Şekil 43 IIIB2 bileşiğinin MS spektrumu 73
Şekil 44 IIIB3 bileşiğinin FT-IR spektrumu 74
Şekil 45 IIIB3 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 75
Şekil 46 IIIB3 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 76
Şekil 47 IIIB3 bileşiğinin MS spektrumu 76
Şekil 48 IIIB4 bileşiğinin FT-IR spektrumu 78
Şekil 49 IIIB4 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 78
Şekil 50 IIIB4 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 79
Şekil 51 IIIB4 bileşiğinin MS spektrumu 80
Şekil 52 IIIB5 bileşiğinin FT-IR spektrumu 81
Şekil 53 IIIB5 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 82
Şekil 54 IIIB5 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 83
Şekil 55 IIIB5 bileşiğinin MS spektrumu 83
Şekil 56 IVA1 bileşiğinin FT-IR spektrumu 85
Şekil 57 IVA1 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 85
Şekil 58 IVA1 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 86
Şekil 59 IVA1 bileşiğinin MS spektrumu 86
Şekil 60 IVA2 bileşiğinin FT-IR spektrumu 88
Şekil 61 IVA2 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 88
Şekil 62 IVA2 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 89
Şekil 63 IVA2 bileşiğinin MS spektrumu 89
Şekil 64 IVA3 bileşiğinin FT-IR spektrumu 91
Şekil 65 IVA3 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 91
Şekil 66 IVA3 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 92
Şekil 67 IVA3 bileşiğinin MS spektrumu 93
Şekil 68 IVA4 bileşiğinin FT-IR spektrumu 94
Şekil 69 IVA4 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 95
Şekil 70 IVA4 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 96
Şekil 71 IVA4 bileşiğinin MS spektrumu 96
Şekil 72 IVA5 bileşiğinin FT-IR spektrumu 98
Şekil 73 IVA5 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 98
Şekil 74 IVA5 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 99
Şekil 75 IVA5 bileşiğinin MS spektrumu 100
Şekil 76 IVB1 bileşiğinin FT-IR spektrumu 101
Şekil 77 IVB1 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 102
Şekil 78 IVB1 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 103
Şekil 79 IVB1 bileşiğinin MS spektrumu 103
Şekil 80 IVB2 bileşiğinin FT-IR spektrumu 105
Şekil 81 IVB2 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 105
Şekil 82 IVB2 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 106
Şekil 83 IVB2 bileşiğinin MS spektrumu 106

Şekil 84 IVB3 bileşiğinin FT-IR spektrumu 108
Şekil 85 IVB3 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 108
Şekil 86 IVB3 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 109
Şekil 87 IVB3 bileşiğinin MS spektrumu 110
Şekil 88 IVB4 bileşiğinin FT-IR spektrumu 111
Şekil 89 IVB4 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 112
Şekil 90 IVB4 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 113
Şekil 91 IVB4 bileşiğinin MS spektrumu 113
Şekil 92 IVB5 bileşiğinin FT-IR spektrumu 115
Şekil 93 IVB5 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 115
Şekil 94 IVB5 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 116
Şekil 95 IVB5 bileşiğinin MS spektrumu 117
Şekil 96 VA1 bileşiğinin FT-IR spektrumu 118
Şekil 97 VA1 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 119
Şekil 98 VA1 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 120
Şekil 99 VA2 bileşiğinin FT-IR spektrumu 121
Şekil 100 VA2 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 122
Şekil 101 VA2 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 123
Şekil 102 VA3 bileşiğinin FT-IR spektrumu 124
Şekil 103 VA3 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 125
Şekil 104 VA3 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 126
Şekil 105 VA4 bileşiğinin FT-IR spektrumu 127
Şekil 106 VA4 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 128
Şekil 107 VA4 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 129
Şekil 108 VA5 bileşiğinin FT-IR spektrumu 130
Şekil 109 VA5 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 131
Şekil 110 VA5 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 132
Şekil 111 VB1 bileşiğinin FT-IR spektrumu 133
Şekil 112 VB1 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 134
Şekil 113 VB1 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 135
Şekil 114 VB2 bileşiğinin FT-IR spektrumu 136
Şekil 115 VB2 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 137
Şekil 116 VB2 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 138
Şekil 117 VB3 bileşiğinin FT-IR spektrumu 139
Şekil 118 VB3 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 140
Şekil 119 VB3 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 141
Şekil 120 VB4 bileşiğinin FT-IR spektrumu 142
Şekil 121 VB4 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 143
Şekil 122 VB4 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 144
Şekil 123 VB5 bileşiğinin FT-IR spektrumu 145
Şekil 124 VB5 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 146
Şekil 125 VB5 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 147
Şekil 126 IIIA1, IIIA2, IIIA5, IIIB1 kodlu bileşiklerin tirozinaz enzimi üzerinde inhibisyon tipi 149

Şekil 127 IIIA1, IIIA2, IIIA5, IIIB1 kodlu bileşiklerin tirozinaz enzim üzerinde K_i değerlerinin belirlenmesi 149
Şekil 128 IIIB2 ve IIIB4 kodlu bileşiklerin α-glukozidaz enzimi üzerinde inhibisyon tipi 152
Şekil 129 IIIB2 ve IIIB4 kodlu bileşiklerin α-glukozidaz enzim üzerinde K_i değerlerinin belirlenmesi 152
Şekil 130 Genel sentez şeması 156
Şekil 131 Shirzad tarafından önerilen reaksiyon mekanizması 157
Şekil 132 IA bileşiğinin FT-IR spektrumu 158
Şekil 133 IB bileşiğinin FT-IR spektrumu 158
Şekil 134 IA bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 159
Şekil 135 IA bileşiğinin aromatik saha ^{1}H-NMR spektrumu 160
Şekil 136 IB bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 161
Şekil 137 Hidrazit oluşum mekanizması 163
Şekil 138 IIA bileşiğinin FT-IR spektrumu 163
Şekil 139 IIA bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 164
Şekil 140 IIB bileşiğinin aromatik saha ^{1}H-NMR spektrumu 165
Şekil 141 IIA bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 166
Şekil 142 IIA bileşiğinin aromatik saha ^{13}C-NMR spektrumu 167
Şekil 143 Tiyosemikarbazit oluşum mekanizması 168
Şekil 144 IIIA1 bileşiğinin FT-IR spektrumu 172
Şekil 145 IIIA3 bileşiğinin oynak protonlarını gösteren ^{1}H-NMR spektrumu 183
Şekil 146 IIIA2 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 183
Şekil 147 IIIB5 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu alkil sahası 184
Şekil 148 IIIA3 bileşiğinin aromatik saha ^{1}H-NMR spektrumu 184
Şekil 149 IIIB4 bileşiğinin 160-185 ppm aralığı ^{13}C-NMR spektrumu 190
Şekil 150 IIIA4 bileşiğinin MS spektrumu 193
Şekil 151 IIIA4 bileşiği için öngörülen parçalanma yolu 193
Şekil 152 İmidazo[1,2-a]piridin türevi tiyosemikarbazitlerinin parçalanma yolları 194
Şekil 153 Benzoksazolin türevi tiyosemikarbazitlerinin parçalanma yolları 194
Şekil 154 Rollas ve arkadaşları tarafından önerilen 1,2,4-triazol-5-tiyon oluşum mekanizması 196
Şekil 155 IVB5 bileşiğinin FT-IR spektrumu 199
Şekil 156 IVB5 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 205
Şekil 157 IVA5 ve IVB5 bileşiklerinin ^{1}H-NMR spektrumunda 14 ppm sinyalleri. 205
Şekil 158 IVA2 bileşiğinin MS spektrumu 218
Şekil 159 IVA2 bileşiği için olası parçalanma yolu 218
Şekil 160 İmidazo[1,2-a]piridin türevi 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin parçalanma yolları 219
Şekil 161 Karakuş ve arkadaşlarının sentezledikleri bileşiğe ait kütle parçalanma yolları 220
Şekil 162 Guin ve arkadaşları tarafından önerilen 1,3,4-oksadiazol oluşum mekanizması 221
Şekil 163 Başaran tarafından önerilen 1,3,4-oksadiazol oluşum mekanizması 222

Şekil 164 VB1 bileşiğinin FT-IR spektrumu 226
Şekil 165 IIIA1, IIIA2, IIIA5, IIIB1 kodlu bileşiklerin tirozinaz enzimi üzerinde inhibisyon tipi..... 245
Şekil 166 IIIA1, IIIA2, IIIA5, IIIB1 kodlu bileşiklerin tirozinaz enzim üzerinde K_i değerlerinin belirlenmesi..... 246
Şekil 167 IIIB2 ve IIIB4 kodlu bileşiklerin α-glukozidaz enzimi üzerinde inhibisyon tipi 248
Şekil 168 IIIB2 ve IIIB4 kodlu bileşiklerin α-glukozidaz enzim üzerinde K_i değerlerinin belirlenmesi..... 248

TABLOLARIN LİSTESİ

Tablo 1 Naftalen ve naftol halkası içeren bazı ilaç molekülleri 6
Tablo 2 Bileşiklerin tirozinaz inhibisyonu (IC_{50}) değerleri 148
Tablo 3 Bileşiklerin tirozinaz enzimine karşı inhibisyon tipi 150
Tablo 4 Bileşiklerin α-glukozidaz inhibisyonu (IC_{50}) değerleri 151
Tablo 5 Bileşiklerin glukozidaz enzimine karşı inhibisyon tipi 152
Tablo 6 Bileşiklerin DPPH (SC_{50}) değerleri 153
Tablo 7 Sentezlenen Bileşikler 154
Tablo 8 IA ve IB bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrum verileri 159
Tablo 9 IA ve IB bileşiklerin aromatik protonlarına ait ^{1}H-NMR spektrum verileri 160
Tablo 10 IA ve IB bileşiklerin ^{13}C-NMR spektrum verileri (ppm) 161
Tablo 11 IA ve IB bileşiklerin aromatik saha ^{13}C-NMR spektrum verileri (ppm) .. 162
Tablo 12 IIA ve IIB bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrum verileri..... 164
Tablo 13 IIA ve IIB bileşiklerin aromatik saha ^{1}H-NMR spektrum verileri 165
Tablo 14 IIA ve IIB bileşiklerin ^{13}C-NMR spektrum verileri (ppm)..... 166
Tablo 15 IIA ve IIB bileşiklerin aromatik saha ^{13}C-NMR spektrum verileri (ppm) 167
Tablo 16 Tiyosemikarbazit bileşiklerinin fizikokimyasal verileri-1 171
Tablo 17 Tiyosemikarbazit bileşiklerinin fizikokimyasal verileri-2 171
Tablo 17 Tiyosemikarbazit bileşiklerinin FT-IR verileri (cm^{-1})..... 173
Tablo 19 Tiyosemikarbazit bileşiklerine ait protonların kimyasal kayma değerleri (ppm) 178
Tablo 20 Tiyosemikarbazit bileşiklerinin aromatik saha ^{1}H-NMR spektrum verileri (ppm) 185
Tablo 21 Tiyosemikarbazit bileşiklerinin ^{13}C-NMR verileri-1 (ppm)..... 187
Tablo 22 Tiyosemikarbazit bileşiklerinin ^{13}C-NMR verileri-2 (ppm)..... 191
Tablo 23 1,2,4-Triazol-5-tiyon bileşiklerinin fizikokimyasal verileri-1 198
Tablo 24 1,2,4-Triazol-5-tiyon bileşiklerinin fizikokimyasal verileri-2 198
Tablo 25 1,2,4-Triazol-5-tiyon bileşiklerinin FT-IR verileri (cm^{-1}) 200
Tablo 26 1,2,4-Triazol-5-tiyon bileşiklerine ait protonların kimyasal kayma değerleri (ppm) 204
Tablo 27 1,2,4-Triazol-5-tiyon bileşiklerinin ^{1}H-NMR verileri-2 (ppm) 210
Tablo 28 1,2,4-Triazol-5-tiyon bileşiklerinin ^{13}C-NMR verileri-1 (ppm) 212
Tablo 29 1,2,4-Triazol-5-tiyon bileşiklerinin ^{13}C-NMR verileri-2 (ppm) 216
Tablo 30 1,3,4-Oksadiazol bileşiklerinin fizikokimyasal verileri-1 224
Tablo 31 1,3,4-Oksadiazol bileşiklerinin fizikokimyasal verileri-2 225
Tablo 32 1,3,4-Oksadiazol bileşiklerinin FT-IR verileri (cm^{-1}) 226
Tablo 33 1,3,4-Oksadiazol bileşiklerine ait protonların kimyasal kayma değerleri (ppm) 231
Tablo 34 1,3,4-Oksadiazol bileşiklerinin ^{1}H-NMR verileri (ppm)..... 236
Tablo 35 1,3,4-Oksadiazol bileşiklerinin ^{13}C-NMR verileri-1 (ppm) 238
Tablo 36 1,3,4-Oksadiazol bileşiklerinin ^{13}C-NMR verileri-2 (ppm) 242
Tablo 37 Bileşiklerin tirozinaz inhibisyonu IC_{50} değerleri..... 244

Tablo 38 Bileşiklerin tirozinaz enzimine karşı inhibisyon tipi 246
Tablo 39 Bileşiklerin α-glukozidaz inhibisyonu IC_{50} değerleri..... 247
Tablo 40 Bileşiklerin glukozidaz enzimine karşı inhibisyon tipi 249
Tablo 41 Bileşiklerin DPPH SC_{50} değerleri 250

1. ÖZET

BAZI YENİ 2-SÜBSTİTÜE-5-ARİLOKSİMETİL-1,3,4-OKSADİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ecz. Hasan Erdinç SELLİTEPE

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bedia KAYMAKÇIOĞLU

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Amaç: Bu çalışmada bazı yeni tiyosemikarbazit; 1,2,4-triazol-5-tiyon ve 1,3,4-oksadiazol türevleri sentezlenerek, antioksidan, antitirozinaz ve α-glukozidaz inhibitör aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 6/7-Metoksi-2-naftol bileşiklerinin aseton içinde potasyum karbonat ve etil bromoasetat ile ısıtılmasıyla etil [(6/7-metoksi-naftalen-2-il)oksi)]asetat bileşikleri [**IA; IB**] sentezlenmiş, bu bileşiklerin hidrazin hidratla ısıtılmasıyla 2-[(6/7-metoksi-naftalen-2-il)oksi]asetohidrazit bileşikleri [**IIA; IIB**] elde edilmiştir. Bileşik **IIA** ve **IIB** uygun sübstitüe fenilizotiyosiyanatlarla reaksiyona sokularak 1-(2-(6/7-metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(sübstitüefenil)-tiyosemikarbazit [**IIIA1; IIIA2; IIIA3; IIIA4; IIIA5; IIIB1; IIIB2; IIIB3; IIIB4; IIIB5**] bileşikleri elde edilmiştir. Tiyosemikarbazitlerin 2N NaOH ile ısıtılmasıyla 3-((6/7-metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(sübstitüefenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşikleri **IVA1; IVA2; IVA3; IVA4; IVA5; IVB1; IVB2; IVB3; IVB4; IVB5**]; alkali ortamda iyot varlığında gerçekleştirilen siklizasyon reaksiyonunda ise 2-(2-(6/7-metoksi-2-naftil)oksi)asetil]-5-((sübstitüfenil)amino)-1,3,4-oksadiazol bileşikleri [**VA1; VA2; VA3; VA4; VA5; VB1; VB2; VB3; VB4; VB5**] sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan, antitirozinaz ve α-glukozidaz inhibitör aktiviteleri incelenmiştir.

Bulgular ve Sonuçlar: Sentezlenen bileşiklerin yapıları ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, FT-IR ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır. Tüm bileşiklerin antioksidan, antitirozinaz ve α-glukozidaz inhibitör aktiviteleri değerlendirilmiştir. Test edilen bileşikler içerisinde tiyosemikarbazit türevlerinin 11,33 ile 63,41 µM arasında değişen SC_{50} değeri ile gallik asitten (SC_{50} 70,03 µM) daha yüksek DPPH radikal süpürücü aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. En yüksek α-glukozidaz inhibisyonu gözlenen **IIIB2** ve **IIIB4** kodlu bileşiklerin IC_{50} değerleri sırasıyla 103,35 ve 89,59 µM olarak tespit edilmiştir. Bileşik **IIIA1, IIIA2, IIIA5, IIIB1** sırasıyla 69,40; 58,42; 62,08 ve 45,70 µM IC_{50} değeri ile tirozinaz enzimini inhibe etmişlerdir. Yapılan enzim kinetiği çalışmaları ile her iki enzim inhibisyonunun da yarışmalı olarak gerçekleştiği tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, antitirozinaz, α-glukozidaz inhibisyonu, 1,3,4-oksadiazol, 1,2,4-triazol-5-tiyon.

2. SUMMARY

SYNTHESIS OF SOME NOVEL 2-SUBSTITUTED-5-ARYLOXYMETHYL-1,3,4-OXADIAZOLE AND INVESTIGATION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITIES

Pharm. Hasan Erdinç SELLİTEPE
Thesis Supervisor: Prof. Dr. Bedia KAYMAKÇIOĞLU
Department of Pharmaceutical Chemistry

Aim: The aim of this study is to synthesize new thiosemicarbazide, 1,2,4-triazole-5-thione, 1,3,4-oxadiazole compounds and evaluate their antioxidant, antityrosinase, α-glucosidase inhibitor activities.

Materials and Methods: Ethyl [(6/7-methoxy-naphthalene-2-yl)oxy)]acetate compounds [**IA; IB**] were synthesized from 6/7-methoxy-2-naphthol with potassium carbonate and ethyl bromoacetate in acetone. 2-[(6/7-Methoxy-naphthalene-2-yl)oxy]acetohydrazide compounds [**IIA; IIB**] were obtained by reaction of compounds **IA** and **IB** with hydrazine hydrate. Hydrazide derivatives [**IIA;IIB**] and appropriate substituted phenylisothiocyanates refluxed and 1-(2-(6/7-methoxy-2-naphthyloxy)acetyl)-4-(substitutedphenyl)-thiosemicarbazide compounds [**IIIA1; IIIA2; IIIA3; IIIA4; IIIA5; IIIB1; IIIB2; IIIB3; IIIB4; IIIB5**] were gained. Thiosemicarbazide derivatives were refluxed in 2N NaOH and 3-((6/7-methoxy-2-naphthyloxy)methyl)-4-(substitutedphenyl)-1,2,4-triazole-5-thione compounds [**IVA1; IVA2; IVA3; IVA4; IVA5; IVB1; IVB2; IVB3; IVB4; IVB5**] were obtained. By the cyclization of thiosemicarbazide compounds in alkaline media with iodine, 2-(2-(6/7-methoxy-2-naphthyl)oxy)acetyl]-5-((substitutedphenyl)amino)-1,3,4-oxadiazole compounds [**VA1; VA2; VA3; VA4; VA5; VB1; VB2; VB3; VB4; VB5**] were synthesized. The synthesized compounds evaluated for their antioxidant, antityrosinase and α-glucosidase inhibitory activities.

Results and Conclusion: The synthesized compounds were characterized by ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, FT-IR and elementel analysis. All the compounds evaluated for their antioxidant, antityrosinase and α-glucosidase inhibitory activities. Among the tested compounds, thiosemicarbazide compounds showed higher DPPH radical scavenging activity than gallic acid (SC_{50} 70,03 µM) with SC_{50} values of ranging from 11,33 to 63,41 µM. The most active α- glucosidase inhibitors were compound **IIIB2** and **IIIB4** with IC_{50} values of 103,35 and 89,59 µM respectively. Compound **IIIA1, IIIA2, IIIA5, IIIB1** showed antityrosinase activity with IC_{50} values of 69,40; 58,42; 62,08 and 45,70 µM respectively. The enzyme kinetic studies revealed that the tested compounds were competitive inhibitors of α-glucosidase and tyrosinase enzyme.

Key Words: Antioxidant, antityrosinase, α-glucosidase, 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole-5-thione.

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Nörodejeneratif hastalıklar; merkezi sinir sisteminin çeşitli bölgelerindki sinir hücrelerinin geri dönüşümsüz kaybı ile kendini gösterir. Bu bozukluklar içinde Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalığı görülme sıklığı en fazla olanlardır. Özellikle yaşlı hastalarda görülen bu tip bozukluklar, hastanın yaşam kalitesini oldukça düşürmektedir.

Parkinson hastalığı ilk defa 1817 yılında James Parkinson tarafından tanımlanmıştır. Dünya çapında yaklaşık her 1000 bireyden 1-2'sinde bu hastalığa rastlanılmaktadır (Campenhausena ve ark., 2005).

Parkinson hastalığı ana nedeni beyindeki dopaminerjik yolakta bulunan nöronların sayısının azalması dolayısı ile bazal gangliyonlardaki dopamin miktarının düşmesidir. Ayrıca oksidatif stresinde bu hastalığın patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Tedavide bu duruma bağlı olarak beyindeki dopamin miktarını arttırabilecek ilaçlar kullanılır. Levodopa (*L*-dihidroksifenilalanin) 1960'ların başından beri tedavide kullanılan bir ilaçtır.

Tirozinaz enzimi, mikroorganizmalar, hayvanlar ve bitkilerde yayılım gösteren bakır içeren monooksijenazdır. Melanin pigmentinin biyosentezinde anahtar rol oynamaktadır. Tirozinaz enzimi, dopamini yükseltgeyerek melanine dönüşümünü sağlar.

Günümüzde yapılan yeni çalışmalar tirozinaz inhibitörlerinin Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılabileceğini öngörmektedir (Arslan ve ark., 2018; Pan ve ark., 2011).

Tiyosemikarbazit; 1,2,4-triazol-3-tiyon; ve 1,3,4-oksadiazol yapısı taşıyan bileşiklerin birçok biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Literatürde bazı tiyoüre, tiyosemikarbazit ve tiyosemikarbazon türevlerinin tirozinaz inhibisyonu yaptığı bilgisi yer almaktadır (Dong ve ark., 2017; Song ve ark., 2017; You ve ark., 2015; Liu ve ark., 2008). 1,2,4-Triazol ve 1,3,4-oksadiazol halkası taşıyan bileşiklerin de tirozinaz enzimini inhibe ettiği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Ghani ve ark., 2010; Rafiq ve ark., 2016; Xie ve ark., 2015).

Etken madde sentezinde başlangıç maddeleri olarak kullanılabilen 1-naftol ve 2-naftol bileşiklerinin de tirozinaz inhibisyonu yaptığı bilgisi literatürde yer almaktadır (Lina ve ark., 2012).

Diabetes mellitus; glukoz, lipid ve protein metabolizmasının bozukluğu ile karakterize kısmi veya mutlak insülin eksikliğinin neden olduğu endokrin bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2014 yılında 422 milyon yetişkin diyabet hastası bulunmaktadır. Tedavide Tip 1 diyabette insülin destek tedavisi gerekirken, Tip 2 diyabette oluşan insülin direncini kırmak veya azalan insülin reseptör etkinliği düzeltmek için oral antidiyabetik ilaçlar kullanılır.

Diğer bir tedavi yaklaşımı glukozidaz inhibitörleridir. Alfa-glukozidaz enzimi besinlerle alınan polisakaridleri, disakaridleri ve monosakaridleri hidroliz ederek parçalar. Bu enzimin inhibe edilmesi, kompleks şekerlerin parçalanmasını önleyerek diyetle alınan karbonhidrat miktarını azaltır.

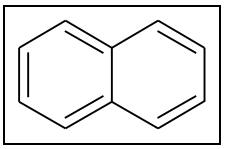
Literatürde yapılan bazı çalışmalar ile tiyosemikarbazit; 1,3,4-oksadiazol ve 1,2,4-triazol yapısı taşıyan bileşiklerin α-glukozidaz enzimini inhibe ettiği tespit edilmiştir (Taha ve ark., 2016; Javid ve ark., 2018; Balba ve ark., 2011; Wos ve ark., 2017).

Literatürde yer alan bu bilgilere dayanılarak bazı yeni tiyosemikarbazit, 1,3,4-oksadiazol ve 1,2,4-triazol-3-tiyon yapısı taşıyan bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin tirozinaz ve α-glukozidaz inhibisyonu ile antioksidan aktivitesi araştırılmış, en yüksek aktivite gösteren bileşiklerin enzim kinetiği çalışmaları yapılmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Naftalen ve Naftol Hakkında Genel Bilgiler

4.1.1. Özellikleri



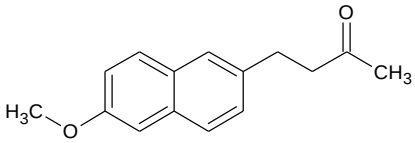
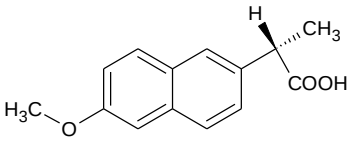
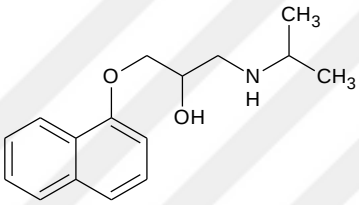
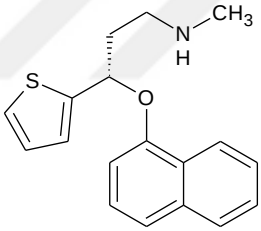
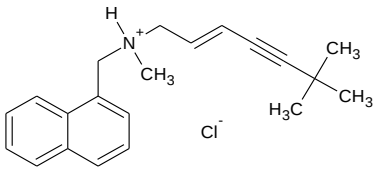
1866 yılında Erlenmeyer, naftalenin simetrik formülünü öngörmüş; 1869 yılında Graebe, iki benzen halkasının *o*-konumundan kaynaşmasıyla oluştuğunu kanıtlamıştır.

Erime noktası 80°C olan naftalenin karakteristik bir kokusu vardır ve oldukça uçucudur. İnsektisit olarak kullanılabileceği gibi ftalik anhidritlerin ve boyaların hazırlanmasında da naftalenden yararlanılır.

Benzenden daha düşük aromatik karaktere sahip olan naftalen halkası bu nedenle daha reaktiftir. Çeşitli nitrolama, sülfolama, Friedel-Crafts, yükseltgenme tepkimeleriyle sübstitüe türevlerine dönüştürülebilir. Bu reaksiyonlardan sonucunda elde edilen bileşiklerden biri de naftol türevleridir.

Kömür katranında doğal olarak bulunan naftalen, 1-naftol ve 2-naftol bileşikleri, birçok ilaç etken maddesinin yapısında görülebilir (**Tablo 1**).

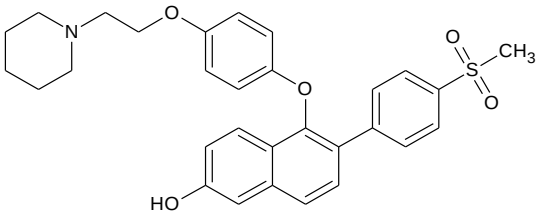
Tablo 1 Naftalen ve naftol halkası içeren bazı ilaç molekülleri

Bileşik	**Molekül Şekli**	**Biyolojik Aktivitesi**
Nabumeton		Non-steroidal antienflamatuvar
Naproksen		Non-steroidal antienflamatuvar
Propranolol		Beta-blokör
Duloksetin		Selektif serotonin geri-alım inhibitörü
Terbinafin Hidroklorür		Antifungal

Ayrıca literatülerde biyolojik aktivitelere sahip yeni bileşiklerin sentezinde de naftalen halkasına rastlanılabilir.

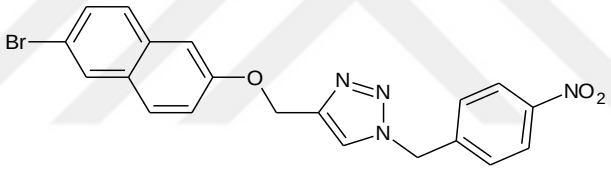
Gherezghiher ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (Gherezghhiher ve ark., 2012) 6-metoksi-2-naftol'den başlayarak LY2066948 kodlu bileşiği sentezlemişler ve antiöstrojenik aktivitesini incelemişlerdir. Standart olarak kullanılan 4-

hidroksitamoksifen bileşiğinin IC_{50} değeri (%50 inhibisyon yapan konsantrasyon) 9,0 ± 1,9 nM, LY2066948 kodlu bileşiğin IC_{50} değeri 1,8 ± 0,5 nM olarak bulunmuştur.



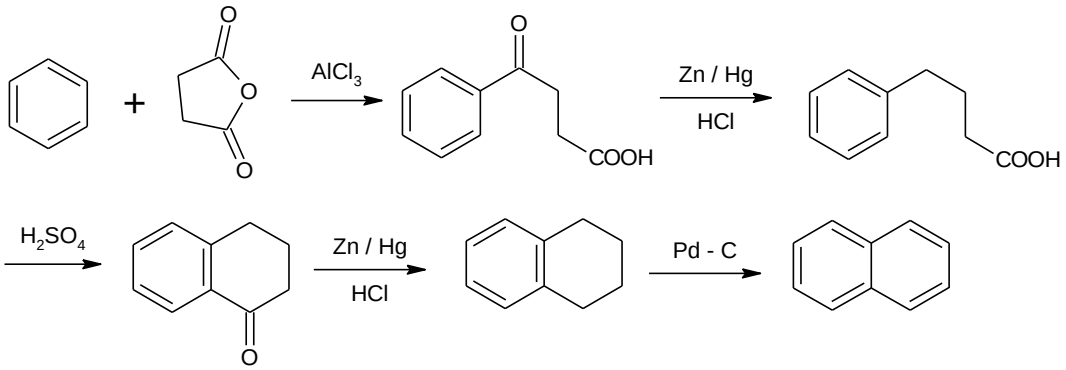
LY2066948

Balabadra ve arkadaşları (Balabadra ve ark., 2017), naftalen halkası taşıyan 1,2,3-triazol türevleri sentezleyerek antiplazmodiyal ve sitotoksik aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşikler ilk olarak pirimetamine duyarlı *Plasmodium falciparum 3D7* üzerinde test edilmiştir. Hiçbir bileşik sitotoksik etki göstermemiştir. En aktif çıkan altı bileşiğin pirimetamine dirençli *P. falciparum Dd2* üzerindeki etkileri incelenmiş ve 13,6-41,65 µM aralığında IC_{50} değerine sahip oldukları görülmüştür (pirimetamin IC_{50} 33,95 µM).

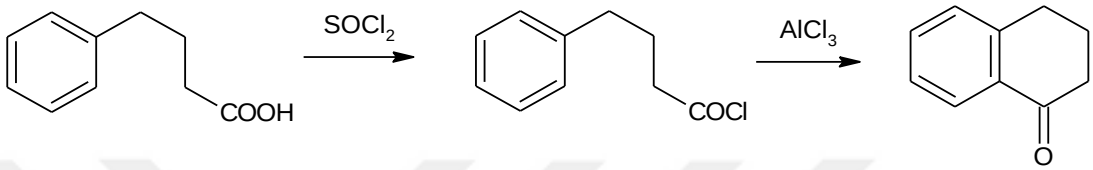


4.1.2. Sentezi

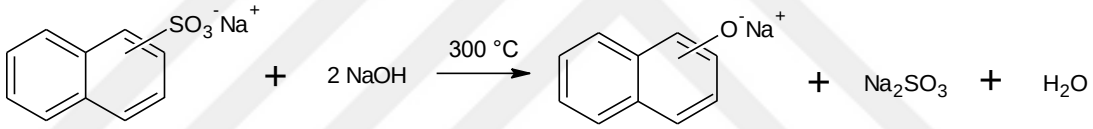
Doğal kaynaklardan izole edilebilen naftalen, sentetik olarak olarak da elde edilebilir. Haworth yöntemine göre (1932); benzen, alüminyum klorür varlığında süksinik anhidritle muamele edilerek ketonik asit elde edilir. Keton grubu Clemmensen yöntemiyle indirgenerek metilen grubuna dönüştürülür. Daha sonra konsantre sülfürik asitli ortamda halka kapatılarak elde edilen α-tetralon, Clemmensen yöntemiyle tetrahidronaftalene indirgenir. Son basamakta palladyum-karbon ile ısıtılarak naftalen elde edilir.



Halka kapatma tepkimesi Friedel-Crafts reaksiyonu ile gerçekleşebilir.



Naftol türevleri; ilgili naftalensülfonik asitin sodyum hidroksitle ısıtılmasıyla elde edilirler.

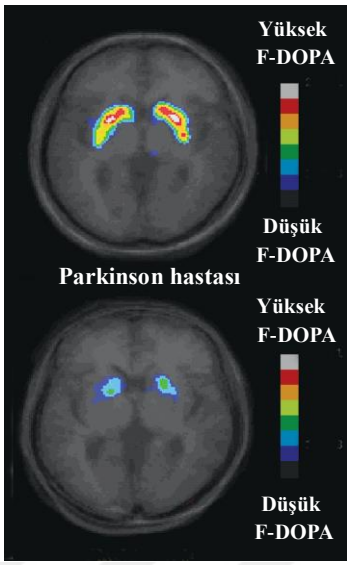


4.2 Parkinson Hakkında Genel Bilgiler

Nörodejeneratif hastalıklar; merkezi sinir sisteminin çeşitli bölgelerdeki nöronların, ilerleyici ve geri dönüşümsüz kaybı ile kendini gösterir. Artan ortalama yaşam süresi ile birlikte bu hastalıkların görülme sıklığı da artmıştır. Alzheimer hastalığından sonra en sık gözlenen nörodejeneratif bozukluk Parkinson hastalığıdır. Altmış yaş üzeri bireylerin ortalama %1'inde gözlenirken, 85 yaş üzeri bireylerde bu oran %4'e çıkar (Deng ve ark., 2018).

Parkinson hastalığı (PH) ilk kez 1817 yılında James Parkinson tarafından 'titremeli felç' olarak tanımlanmıştır. Parkinsonizm kas hareketlerini etkileyen geri dönüşümü olmayan bir hastalıktır. Klinik belirtileri dört ana başlık altındadır; bradikinezi (harekete başlamada zorluk, yavaş hareket), çizgili kaslarda rijidite, istirahat halinde tremor ve postüral denge bozulması. Kaslarda meydana gelen bu belirtiler, motor kontrolün sağlanmasında rol oynayan beyindeki corpus striatum ve substantia nigra bölgesi ile ilgilidir. PH bu bölgelerde dopamin azlığına yol açar, bu

durum dopamin analoğu olan fluorodopa ile pozitron emisyon tomografisinde gözlenebilir (**Şekil 1**).



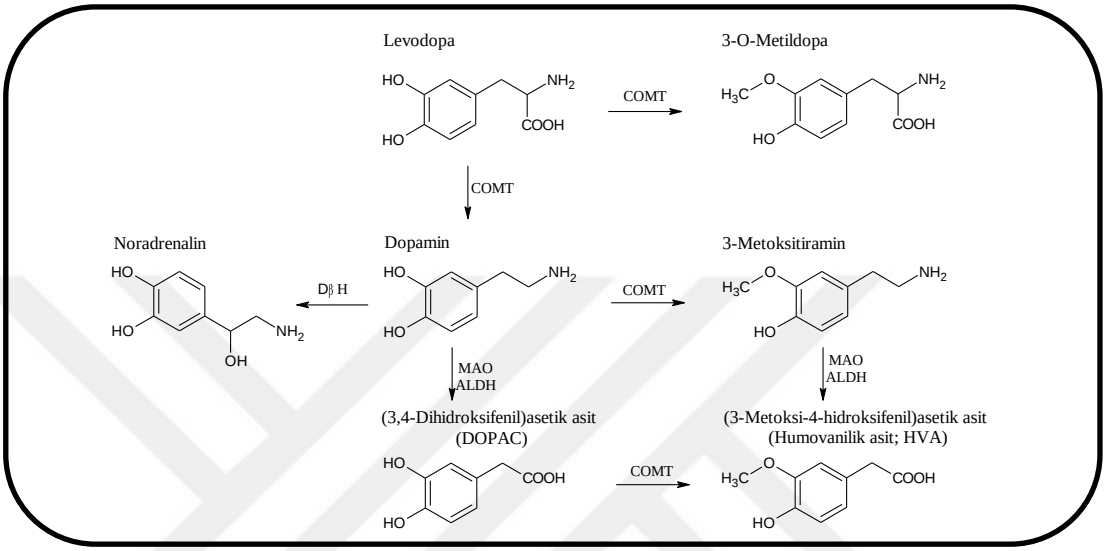
Şekil 1 Pozitron emisyon tomografisi ile Parkinson hastası ve normal bireydeki fluorodopa (F-DOPA) düzeyleri (Clark MA, 2012)

Corpus striatum, çizgili kasların normal tonus ve kasılmalarında rol oynar ve bu bölgede dopamin ve asetilkolin beynin diğer bölgelerine göre daha yoğun bulunur. Bu iki endojen molekül birbirine ters yönde etkiye sahiptir. Dopaminerjik nöronlar bu bölgedeki kolinerjik nöronları inhibitör baskı altında tutarlar. Parkinson hastalarında ölüm sonrası yapılan incelemelerde corpus striatum'daki dopamin içeriğinin oldukça azaldığı gözlenmiştir.

Substantia nigra ise striatumda dopaminerjik nöronların kaynağıdır. Striatumdaki dopaminerjik nöronlar, çok sayıda nöron bağlantısı ile bu bölgedeki hücrelerin aktivitesini belirler. Substantia nigra'dan çıkan dopaminerjik yanıt, belirli kas veya duyu hareketlerine değil, tonik olarak etki gösterir.

Substantia nigra, neostriatum'da sonlanan nöronlarından inhibitör transmiter dopamin salıverir. Benzer şekilde neostriatum da substantia nigra'ya bağlı bulunduğu nöronlardan inhibitör transmiter γ-aminobütirik asit (GABA) salıverir. Normal bireylerde bu iki yolak arasında denge vardır fakat Parkinson hastalarında substantia nigra'daki nöronların dejenere olmasıyla beraber neostriatum'da salıverilen dopamin miktarında düşüş gözlenir. Dopaminin inhibitör etkisi ortadan kalkınca neostriatum'da artan bir kolinerjik aktivite başlar ve buna bağlı olarak aşırı miktarda asetilkolin ortaya çıkar. Artan asetilkolin olağandışı bir sinyal üretimini tetikleyerek kas hareketlerinde düzensizliğe neden olur (Lang ve Lozano, 1998).

Parkinsonizmin temel nedeni dopaminerjik aktivideki azalma olmakla beraber nöron yıkımının kesin nedeni belli değildir. İdiyopatik, ailevi olabileceği gibi ilaç kullanımı (klorpromazin, metoklopramid) gibi dış etmenler, oksidatif stres (oksijen radikalleri ve hidrojen peroksit miktarında artış), nöronlarda lipid peroksidasyonunun artması, demir metabolizmasının bozulması gibi olaylar da hastalığa neden olabilmektedir (Lang ve Lozano, 1998).



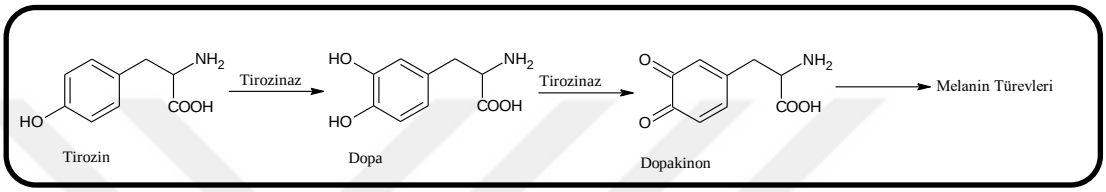
Şekil 2 Levodopa metabolizması. AADC, aromatik *L*-amino asit dekarboksilaz; ALDH, aldehit dehidrojenaz; COMT, katekol-O-metiltransferaz; DβH, dopamin-β-hidroksilaz; MAO, monoamin oksidaz (Hilal-Dandan, 2017).

Hastalığın radikal bir tedavisi yoktur, palyatif tedavi kullanılır. Tedavide dopaminerjik aktiviteyi arttıran veya aşırı artmış kolinerjik aktiviteyi azaltan antikolinerjik ilaçlar kullanılır. Temel prensip dopamin yıkımını önlemek veya dopamin reseptörlerinin etkinliğini arttırmaktadır. Bu amaçla dopamini metabolize eden enzimlerin (**Şekil 2**) inhibe eden bileşikler kullanılır. Ayrıca oksidatif stresi azaltmak için hastalığın erken evrelerinde antioksidan kullanımının da yararlı olabileceği öne sürülmektedir (Lau ve Breteler, 2006).

4.3 Tirozinaz Enzimi Hakkında Genel Bilgiler

Bitkilerde, hayvanlarda ve mikroorganizmalarda geniş yayılım gösteren tirozinaz enzimi; monofenollerin *o*-hidroksil türevlerine ve difenollerinin *o*-kinonlara dönüşümünü katalizleyen, yapısında bakır bulunan bir oksidazdır (Solomon ve ark., 1996).

Tirozinaz enzimi, tirozinden başlayarak bir dizi metabolik olayla deriye rengini veren melanin pigmentlerinin sentezinde önemli rol oynar (**Şekil 3**). İlk basamakta *L*-tirozin hidroksillenerek, *L*-3-(3,4-dihidroksifenil)-alanin'e (*L*-Dopa) dönüşür (monofenolaz aktivite). Daha sonra *L*-Dopa yülseltgenerek dopakinon meydana gelir (difenolaz aktivite). Dopakinon oldukça reaktiftir ve kendiliğinden gelişen birtakım reaksiyonlar sonucu polimerleşerek melanin pigmentine dönüşür (Zhao ve ark., 2016). Melanin miktarı ne kadar artarsa cildin rengi o ölçüde koyulaşır. Bu nedenle tirozinaz inhibitörleri hiperpigmentasyonda ve kozmetik sanayinde uygulama alanları bulmaktadır (Saeed ve ark., 2017).



Şekil 3 Tirozinaz enziminin katalizlediği melanin sentezi (Prota, 1988)

Ayrıca meyve ve sebzelerde meydana gelen kararma durumu da tirozinaz enzimi ile ilişkilidir. Meyvelerin kararması ile görünümleri daha az dikkat çekici olur ve tatları kötüleşir. Ayrıca bu süreç ile birlikte esansiyel aminoasit miktarının azaldığı, beslenme değerinin düştüğü ve daha zor sindirime uğradığı bildirilmiştir (Dong ve ark., 2016).

Yeni bir yaklaşım ile tirozinaz inhibitörlerinin Parkinson hastalığı tedavisinde yararlı olabileceği öne sürülmüştür. Enzimi inhibe ederek *L*-Dopa'nın metabolize olmasının önüne geçilmesi, böylelikle beyindeki dopamin miktarının arttırılması amaçlanmıştır (Hu ve ark., 1997).

Doğal ve sentetik kaynaklı birçok bileşik; tirozinaz enzimini bloke edebilmekte veya oluşturduğu etkiyi geri çevirebilmektedir. Bu durum 6 farklı yol üzerinden gerçekleşebilir:

- Askorbik asit gibi indirgeyici bileşikler, oluşan *o*-dopakinon'u indirgeyerek dopa'ya çevirir.
- Çeşitli kükürt içeren bileşikler *o*-dopakinon ile etkileşerek melanin yerine bazı renksiz bileşikler oluştururlar.
- Fenolik bileşikler gibi çeşitli substrat türevleri kullanılarak dopakrom oluşumu azaltılır.

- Spesifik olmayan bileşikler tirozinaz enziminine bağlanarak denatürasyonuna neden olur.
- Spesifik tirozinaz inaktivatörleri, enzime geri dönüşümsüz bağlanarak işlevini yitirmesine neden olur.
- Spesifik tirozinaz inhibitörleri ise enzime geri dönüşümlü bağlanarak kapasitesini düşürürler (Chang, 2009).

Kozmetik, farmasötik ve zirai alandaki geniş kullanım alanı; yeni tirozinaz inhibitörlerinin geliştirilmesi yönündeki çalışmalara hız vermiştir.

4.4. Diyabet Hakkında Genel Bilgiler

Diabetes Melitus (DM), pankreasın yeterli miktarda insülin üretemediği veya vücudun üretilen insüline yeterli cevabı verememesiyle kendini gösteren kronik bir hastalıktır.

Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılı diyabet raporuna göre; 2014 yılında dünya çapında 422 milyon yetişkin birey diyabet hastasıdır. 2012 yılında doğrudan diyabetle ilişkilendirilen 1,5 milyon ölüm vakası bildirilmiştir. Yüksek kan glukoz seviyesinin yol açtığı kardiyovasküler hastalıklar, böbrek rahatsızlıkları ve tüberküloza bağlı ölümler de dâhil edildiğinde ölüm oranı 3,7 milyona yükselmektedir. Yüksek kan glukoz seviyesine bağlı ölümlerin %43'ü yetmiş yaşından önce gerçekleşmektedir.

Diyabet, sadece görece veya mutlak insülin eksikliği nedeniyle meydana gelen kan glukoz seviyesinin yükselmesiyle karakterize değildir, aynı zamanda lipit ve protein metabolizması da bozulmuştur. Meydana gelen bu bozukluklar, çeşitli kardiyovasküler hastalığa, böbrek yetmezliğine ve körlüğe neden olabilir.

Diabetes Mellitus başlıca 2 alt gruba ayrılabilir: Tip 1 ve tip 2 diyabet. Tip 1 diyabet (insüline bağımlı diyabet), özelliklerde çocuklarda ve gençlerde görülür. Dünyadaki tüm DM hastalarının yaklaşık %10'una karşılık gelmektedir. Hastalığın nedeni, pankreasta insülin salgılayan β hücrelerin ileri derecede harabiyetidir. Bu harabiyetin nedeni çoğunlukla otoimmün kaynaklıdır. Kanda artan glukoz seviyesine karşı β hücreleri nekroze olmuş pankreas, yeterli insülin salgılayamaz. Kontrol altına alınamayan kan glukoz seviyesi; nöropati, nefropati, retinopati, ölümcül hiperglisemi

ve ketoasidoza neden olur. Hastalığın tedavisi için mutlaka subkutan insülin takviyesi yapılır. Uygulanacak insülin rejimi, hastanın beslenme alışkanlıklarına ve insülin preparatının özelliklerine göre değişmektedir.

Tip 2 DM (insüline bağımlı olmayan diyabet) en yaygın görülen diyabet şeklidir. Tüm hastaların yaklaşık %90'ında gözlenir. Tip 2 DM'de β hücrelerinin bir kısmı işlev görmeye devam eder fakat salgılanan insülin miktarında azalma görülür. Ayrıca hedef dokuda salgılanan insüline karşı duyarlılık azalmıştır. Tip 2 diyabet hastalarının çoğu obezdir, buradan artan yağ kitlesinin insülin direncinde rol oynadığı çıkarımı yapılmaktadır. Adipoz doku sadece depo görevi yapmamakta aynı zamanda leptin ve adiponektin gibi birtakım düzenleyici maddeler de salgılamaktadır. Obeziteye bağlı gelişen insülin direnci ile bu salgılar arasında bağlantı olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci gelişmesi tek başına Tip 2 DM teşhisi için yeterli değildir, β hücrelerinde de hasar gözlenmesi gerekir. Tip 2 diyabette insülin az miktar da olsa salgılandığı için ketoasidoz görülme olasılığı düşüktür.

Tip 2 diyabet tedavisi için öncelikle egzersiz ve kilo kaybı önerilir. Daha sonra oral hipoglisemik ilaçlar kullanılır. Tedavide kullanılan ilaçlar aşağıda özetlenmiştir:

- Birinci kuşak sülfonilüreler (İnsülin salgılanmasını uyarırlar)
  - Tolbutamid, Klorpropamid
- İkinci kuşak sülfonilüreler (İnsülin salgılanmasını uyarırlar)
  - Glipizid, Glimeprid, Gliburid
- Meglitinid analogları (İnsülin salgılanmasını uyarırlar)
  - Repaglinid, Nateglinid
- Biguanidler (İnsüline duyarlaştırırlar)
  - Metformin
- Tiyazolidindionlar (İnsüline duyarlaştırırlar)
  - Rosiglitazon, Pioglitazon
- İnkretin-mimetikler (İnsülin salgılanmasını arttırırlar)
  - Eksenatid, Liraglutid, Sitagliptin, Vildagliptin, Saksagliptin
- α-Glukozidaz inhibitörleri
  - Akarboz, Miglitol

4.5. α-Glukozidaz İnhibitörleri Hakkında Genel Bilgiler

İnce bağırsak epitel hücrelerinde bulunan α-glukozidaz enzimi; oligosakkaritleri (disakkaritleri ve polisakkaritleri) ve diğer kompleks karbonhidratları monosakkaritlere (glukoz) parçalar. Açığa çıkan glukoz, bağırsak lümeninden emilerek kan şekerinin yükselmesine neden olur.

Bağırsakta disakkaritlerin emiliminin azaltılması ve pankreatik α-amilazın inhibisyonu ile karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesi ve insüline bağımlı olmayan Tip 2 diyabetin tedavi edilebileceği fikri 1970'li yıllarda öne sürülmüştür. Peşinden, *Actinoplanes* bakterisinden elde edilen akarboz isimli bileşiğin, domuz intestinal sükraz enzimini yüksek oranda inhibe ettiği tespit edilmiştir (Asano, 2003).

Klasik glukozidaz inhibitörü nojirimisin, yaklaşık 50 yıl önce *Streptomyces* türlerinden izole edilmiştir. Bugün bitkisel ve mikroorganizma kaynaklı yüzden fazla glukozidaz inhibitörü olduğu bilinmektedir (Asano, 2003).

Oligosakkarit analoğu olan akarboz ve monosakkarit analoğu olan miglitol; α-glukozidaz enzimine, substratı olan şekerlerden 1000 kat daha fazla afinite ile bağlanır. Bu bağlanma, yarışmalı ve geri dönüşümlü olarak gerçekleşir. Sindirilemeyen karbonhidratlar emilmeden bağırsaklardan atılır. Dolayısıyla kandaki glukoz seviyesi görece azalır.

Yemeklerin başında kullanıldıklarında posprandiyal kan glukoz seviyesini %30-50 civarında azaltırlar. Tek başına kullanıldıklarında hipoglisemiye neden olmazken, diğer oral antidiyabetiklerle kombine kullanıldıklarında hipoglisemi riski oluşabilir.

Bu sınıftaki ilaçların en büyük yan etkisi, bağırsakta oluşan karın ağrısı, diyare ve şişkinliktir. Bu etkiye, ince bağırsakta emilmeyen karbonhidratların, kalın bağırsağa ulaştıklarında burada bulunan bakteriler tarafından parçalanmasıyla açığa çıkan gaz neden olur. Hastaların büyük bir kısımda bu yan etki, ilacı bırakmaya iten sebeptir.

Glukozidaz enzimlerinin en büyük kullanım alanı tip 2 diyabet tedavisi iken, viral enfeksiyonlarda, kanserde ve genetik hastalıklarda da kullanılabileceği öne sürülmektedir (Asano, 2003).

4.6. Antioksidan Aktivite Hakkında Bilgiler

Serbest radikaller; hücrenin rutin oksijen kullanımı sırasında sürekli açığa çıkmaktadır. Belirli bir düzeyin altında, çeşitli metabolik olaylarda, kanser, enfeksiyon gibi durumlarda rol alırken; hücrede belli seviyenin üstünde birikmesi çeşitli hasarlara yol açmaktadır. Artan serbest radikal miktarı, oksidatif strese (lipit peroksidasyonu, protein metabolizmasının bozulmasına ve DNA hasarı) sebep olabilmektedir.

Serbest radikallerin dış orbitallerinde ortaklanmamış elektron bulunur ve bu nedenle oldukça reaktiftirler. Kısa ömürlü ve oldukça kararsız yapıdadırlar. Mitokondride kullanılan oksijenin yaklaşık %1-3'lük bölümü suya dönüşmeyip, çeşitli indirgenme basamaklarıyla serbest radikallere dönüşür. Oksijen; bir elektron alarak süperoksit radikaline (O_2^-), iki elektron alarak hidrojen peroksite (H_2O_2), üç elektron alarak hidroksil radikaline (OH^-), dördüncü elektron ile suya dönüşür. Oluşan bu serbest radikaller, reaktif oksijen türleri (ROS) olarak adlandırılır. Hidroksil radikali oldukça reaktiftir (Valko ve ark., 2007).

Oksidatif stresin birçok fizyolojik bozuklukla ve hastalıkla olan ilişkisi dikkat çekmektedir. Özellikle kanser, diyabet gibi metabolik bozukluklar, yaşlanma ile serbest radikaller arasında bağ olduğu gösteren çalışmalar literatürde yer almaktadır (Baynes ve Thorpe, 1999; Finkel ve Holbrook, 2000).

Alzheimer, Parkinson, Huntington ve amyotrofik lateral skleroz gibi bazı nörodejeneratif hastalıkların da oksidatif stresle ilişkili olduğu öne sürülmektedir (Coyle ve ark., 1993; Barnham ve ark., 2004; Halliwell, 2006).

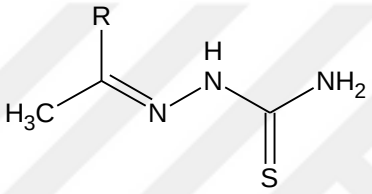
Oluşan oksidatif stresle baş edebilmek için çeşitli enzimatik veya non-enzimatik yollar bulunmaktadır. Organizmada; katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile A, C, E vitaminleri, glutatyon, koenzim Q_{10} ve bazı mineraller (bakır, çinko, selenyum) antioksidan aktivite gösterir (Maritim ve ark., 2003).

Antioksidanlar; serbest radikalleri bağlayıp tepkime zincirini önleyerek, onlarla etkileşip aktivitelerini düşürerek, serbest radikalleri tutarak veya onları daha zayıf hale getirerek ya da verdikleri hasarları onararak etkilerini gösterirler.

4.7 Tiyosemikarbazit Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri

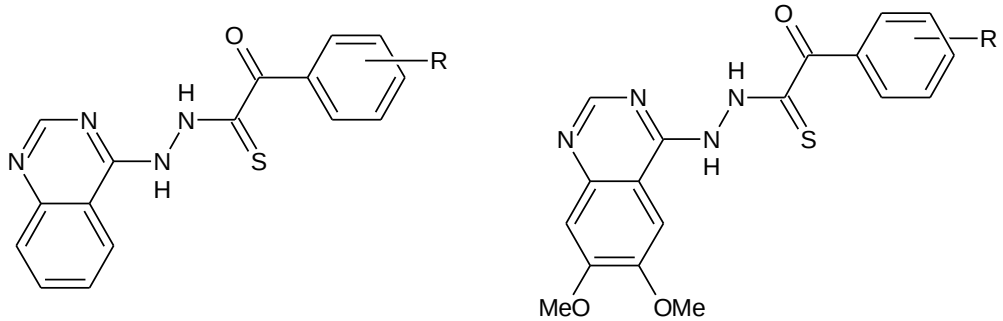
Çeşitli heterosiklik bileşiklerin sentezinde kullanılan tiyosemikarbazit türevlerinin birçok biyolojik aktiviteye sahip olduğu literatürdeki çalışmalarla ortaya konmuştur.

Liu ve arkadaşları literatürde yer alan fenil/alkil tiyoürelerin tirozinaz inhibitörü aktivitesine sahip olduğu bilgisinden yola çıkarak bazı yeni 1-(1-ariletiliden)tiyosemikarbazit bileşikleri sentezlemişlerdir. Yedi bileşik standarta oranla daha yüksek aktivite gösterirken; dört bileşiğin standartla aynı IC_{50} değerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Molekülde aktiviteyi sağlayan yapının tiyosemikarbazon grubu olduğu bildirilmiştir (Liu ve ark., 2008).



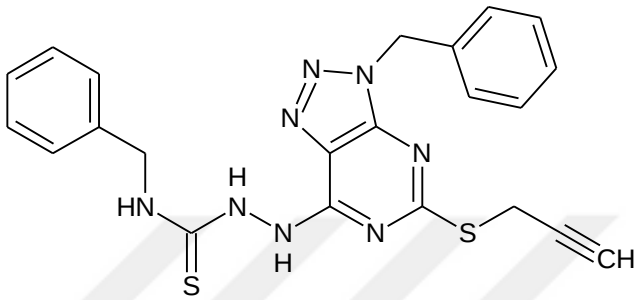
R = Fenil; 4-metilfenil; 4-hidroksifenil; 2,4-dihidroksifenil; 2,4,6-trihidroksifenil; 4-fluorofenil; 4-bromofenil; 4-isopropilfenil; 4-metoksifenil; 2-pirazinil; 2-tiyofenil; 3-piridinil; (4-metoksifenil)fenil; 2-(4-hidroksifenil)etil

He ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; tiyosemikarbazit yapısı taşıyan kinazolin türevleri sentezlemişler ve beş farklı kanser hücre hattı üzerinde *in vitro* antitümoral aktivitelerini incelemişlerdir. KB (oral karsinoma hücre hattı), CNE2 (nazofaringeal karsinoma hücre hattı); MGC-803 (gastrik karsinoma hücre hattı); MCF-7 (göğüs adenokarsinoma hücre hattı) ve GLC-82'ye (insan akciğer hücre hattı) karşı yapılan sitotoksisite çalışmalarında; birçok bileşiğin IC_{50} değeri standart olarak kullanılan 5-fluorourasilden daha düşük bulunmuşlardır (He ve ark., 2012).

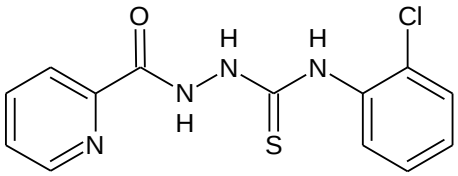


R = H; 2-Cl; 3-Cl; 4-Cl; 2-F; 4-F; 4-CF_3; 2-CH_3O; 2-CH_3; 4-CH_3

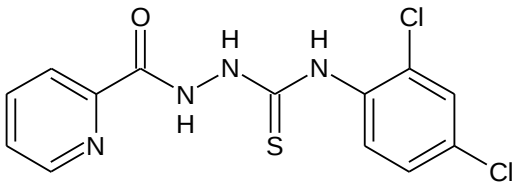
Antikanser aktivitesi taranan bir çalışmada Geng ve arkadaşları [1,2,3]triazolo-[4,5-d]piridin ana iskletine sahip tiyosemikarbazit türevleri sentezlemişlerdir. Elde edilen bileşiklerden aşağıda formülü verilen **29** numaralı türevin; en etkili antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiş, ayrıca bu bileşiğin normal ve kanserli hücreler arasında iyi seçiciliğe sahip olduğu gözlenmiştir. Yapılan ileri çalışmalarda MGC-803 hücre hattında koloni oluşumunu inhibe ettiği ve apoptozisi indüklediği saptanmıştır (Geng ve ark., 2018).



Pitucha ve arkadaşları bazı yeni 1-piridinkarbonil4-sübstitüe tiyosemikarbazit bileşikleri sentezlemişler ve biyolojik aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşiklerin; çeşitli Gram(+) ve Gram(-) bakterilere karşı minimum inhibitör konsantrasyonları ve inhibisyon alanları ile antiproliferatif etkileri araştırılmıştır. Piridin halkasına çeşitli konumlardan sübstitüe edilen tiyosemikarbazitlerden özellikle 2-sübstitüe olan **2** ve **4** numaralı bileşiklerin insan meme adenokarsinoma ve insan hepatoselüler karsinoma hücre hattına karşı antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir (Pitucha ve ark., 2016).



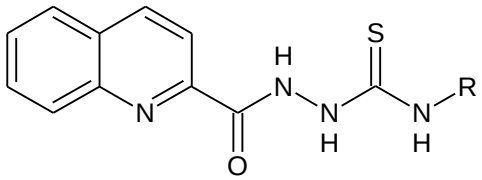
2



4

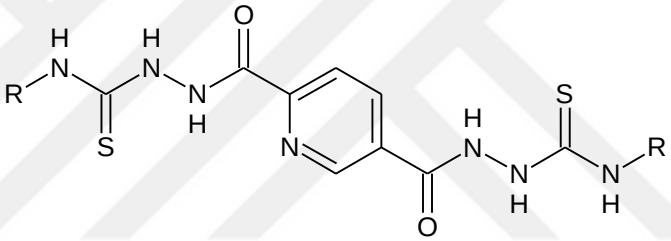
Keshk ve arkadaşları antimikrobiyal aktivitelerini incelemek üzere kinolin halkası üzerinden çeşitli tiyosemikarbazit türevleri sentezlemişler. Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri spektrofotometrik olarak yapılan ölçümle belirlenmiş, Gram(+) bakteri olarak *Staphylococcus aureus*, Gram(-) bakteri *Escherichia coli* ve mantar olarak *Candida albicans* kullanılmış, referans olarak ise ketokonazol ve tetrasiklin bileşikleri kullanılmıştır. Tiyosemikarbazitlerden **4d** bileşiği *E.coli*'ye

karşı en yüksek aktiviteyi gösterirken; **4b** bileşiğinin *S. aureus*, *E.coli* ve *Candida*'ya karşı en aktif türev olduğu tespit edilmiştir (Keshk ve ark., 2008).



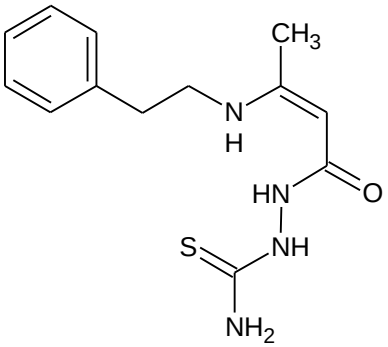
R = a:C_6H_5; b:$CH_2C_6H_5$; c:$CH_2CH{=}CH_2$; d:CH_2CH_3; e:C_6H_{11}

Bazı yeni 1,2,4-triazol/tiyosemikarbazit bileşikleri sentezleyen Bulut ve arkadaşları bu bileşiklerin antioksidan aktivitesini, asetilkolinesteraz ve karbonik anhidraz enzim inhibisyonlarını araştırmışlardır. Tiyosemikarbazit türevleri; 200 µg/ml konsantrasyonda %12,51-50,63 arasında antioksidan aktivite gösterirken, bütün bileşikler nanomolar düzeyde asetilkolinesteraz ve karbonik anhidraz enzimini inhibe etmiştir (Bulut ve ark., 2017).

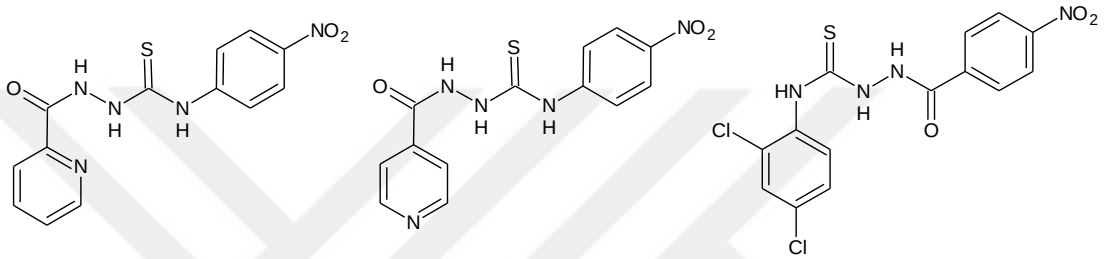


R = etil; fenil; 3-metoksifenil; 1-naftil; 3-(4-morfolinopropil)

Chaves ve arkadaşları iki yeni β-enamino tiyosemikarbazit bileşiği sentezleyerek tirozinaz inhibisyonunu incelemişler, doking çalışmalarıyla enzim-bileşikler arasındaki etkileşimi araştırmışlardır. Bileşiklerden aşağıda formülü görülen türev; tirozinaz enzimini, %89 oranında yarışmasız bir mekanizmayla inhibe etmiş, IC_{50} değeri 49 µM olarak bulunmuştur. Yapılan doking çalışmalarında enzimdeki Cu^{2+} iyonlarıyla moleküldeki kükürt atomunun etkileştiği tespit edilmiştir (Chaves ve ark., 2018).

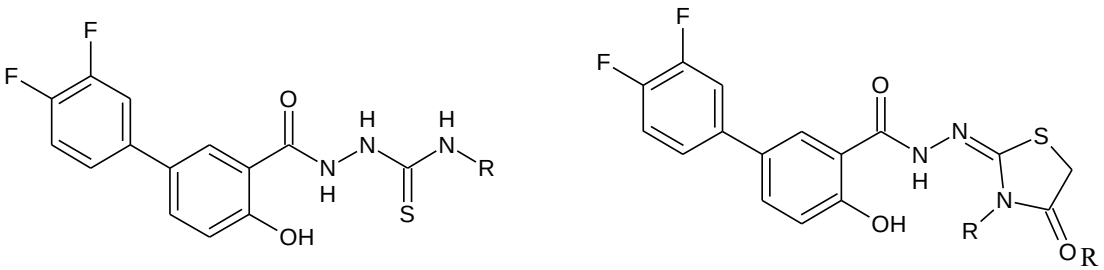


Wos ve arkadaşları 4-nitrofenil yapısı taşıyan tiyosemikarbazitlerin antibakteriyel, antiproliferatif aktivitesini ve α-glukozidaz inhibisyonunu araştırmışlardır. Bütün bileşikler test edilen mikroorganizmalara karşı bakteriyostatik etkiliyken, 4-(4-nitrofenil)-1-(piridin-2-il)karboniltiyosemikarbazit bileşiği, standart olarak kullanılan sisplatinden daha yüksek antiproliferatif aktivite göstermiştir. Yapılan *in siliko* modelleme çalışmalarında, sentezlenen bileşiklerin α-glukozidaz enzimini inhibe ettiği görülmüş, bu durum üzerine *in vitro* inhibisyon çalışması yapılmıştır. Bileşik **1**, **3** ve **8**, akarboz ile benzer inhibisyon profili sergilediği saptanmıştır (Wos ve ark., 2017).



1 3 8

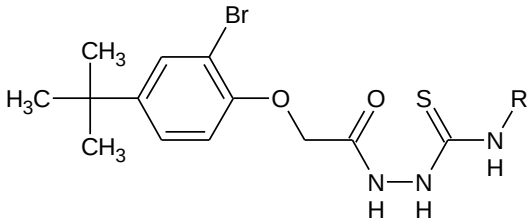
Diflunisal üzerinden türevlendirme çalışmaları yapan Küçükgüzel ve arkadaşları çeşitli tiyosemikarbazit ve 4-tiyazolidinon bileşikleri sentezlemişlerdir. Elde edilen 1-(2′,4′-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-etiltiyosemikarbazit bileşiği, *M. tuberculosis H37Rv*'nin mikobakteriyel büyümesini 6,25 µg/ml konsantrasyonda %25 oranında inhibe etmiştir. Ayrıca farklı virüs türleri üzerinde yapılan aktivite çalışmalarında tiyosemikarbazitlerin 4-tiyazolidinonlara göre daha yüksek antiviral etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Küçükgüzel ve ark., 2006).



= CH_3, C_2H_5, $CH_2CH{=}CH_2$, 4-CH_3-C_6H_4, 4-OCH_3-C_6H_4

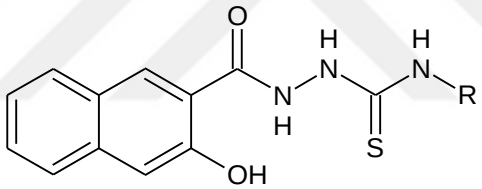
Singh ve arkadaşları antikonvülsan aktivitelerini incelemek üzere çeşitli tiyosemikarbazit ve 1,3,4-oksadiazol bileşikleri sentezlemişlerdir. Aktivite çalışması fare beyin homojenatları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen 4-aril-1-(4-tert-

bütil-2-bromofenoksiasetil)tiyosemikarbazit bileşikleri konvülsiyonları %30-90 arasında değişen oranda inhibe etmiştir (Singh ve ark., 1974).



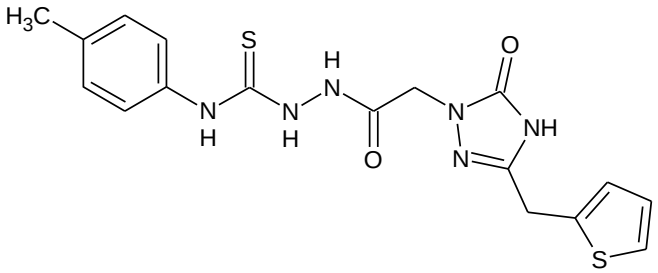
R = C_6H_5, 2-CH_3-C_6H_4, 3-CH_3-C_6H_4, 4-CH_3-C_6H_4, 4-OCH_3-C_6H_4, 4-OCH_3-C_6H_4, 4-Cl-C_6H_4, 4-Br-C_6H_4, 4-I-C_6H_4

Doğan arkadaşları 3-hidroksi-2-naftoik asit hidrazit türevleri sentezlemiş ve antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmiştir. Triazol ve tiyadiazol halkalarının yanı sıra tiyosemikarbazit bileşikleri de *Staphylococcus aureus, Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya ve *Candida albicans*'a karşı test edilmiştir. Üç tiyosemikarbazit türevi, *S. aureus*'a karşı başlangıç bileşiğine göre daha yüksek aktivite göstermiştir (Doğan ve ark., 1998).

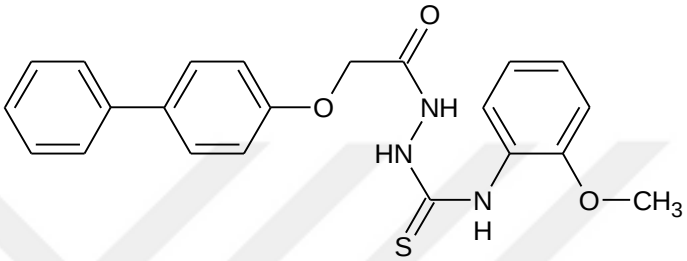


R = C_2H_5, C_6H_{11}, CH_2-C_6H_4, 4-F-C_6H_4

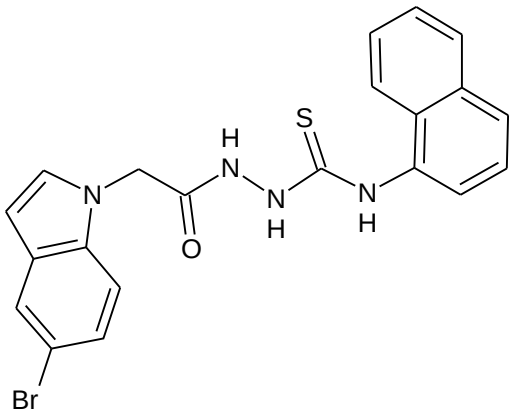
Ünver ve arkadaşları bazı yeni tiyosemikarbazit ve triazol bileşikleri sentezlemişler ve antioksidan aktivitelerini incelemişlerdir. Antioksidan aktivite iki farklı yöntemle tayin edilerek karşılaştırma yapılmıştır. Tiyosemikarbazit türevlerinden aşağıda formülü gösterilen **4d** bileşiği en aktif bileşik olup, halkanın kapatılmasıyla aktivitede büyük düşüş gözlendiği bildirilmiştir (Ünver ve ark., 2014).



Tiyosemikarbazitlerin ve onlardan elde edilen bazı oksadiazollerin antienflamatuvar aktivitesi Raman ve arkadaşları tarafından incelenmiştir. Sentezlenen 1-(4-bifenoksiasetil)-4-sübstitüe ariltiyosemikarbazitlerin ve onların siklizasyonuyla elde edilen 2-(4-bifenoksimetil)-5-aril-1,3,4-oksadiazollerin farelerde karagenin ile oluşturulan ödem üzerindeki inflamasyon giderici etkileri araştırılmıştır. En yüksek aktiviteyi 1-(4-bifenoksiasetil)-4-(bromofenil)tiyosemikarbazit bileşiği göstermiş, %68 koruma sağlamıştır (Raman ve ark., 1992).



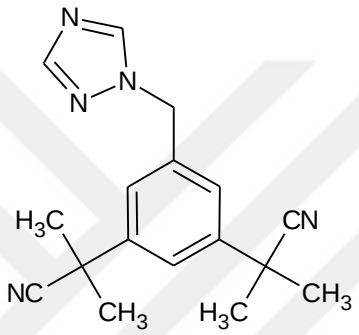
Varvaresou ve arkadaşları indol halkası üzerinden tiyosemikarbazit bileşikleri sentezlemişler, bu bileşikler üzerinden de halka kapatarak 1,2,4-triazol ve 1,3,4-oksadiazol türevleri elde etmişlerdir. Bileşikler antimikrobiyal, antifungal ve antifaj aktivite yönünden incelenmiştir. Elde edilen α-naftil-2-[2-(5-bromo-1*H*-1-indolil)asetil]-1-hidrazinkarbotiyoamit bileşiği, *S. aureus*'a karşı streptomisin ile benzer inhibisyon değerine sahip olup, *C. albicans*'a karşı da natamisin ile karşılaştırıldığında aktif bulunmuştur (Varvaresou ve ark., 2000).



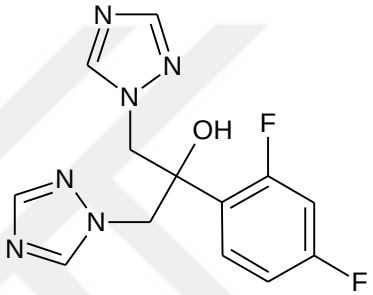
4.8. 1,2,4-Triazol Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri

Tiyosemikarbazit bileşiklerinin alkali ortamda siklizasyonuyla elde edilen 1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri elde edilmektedir (Küçükgüzel ve ark., 2007). Bu bileşiklerin çok çeşitli biyolojik aktivelere sahip olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır.

Antikanser tedavide kullanılan letrozol ve anastrazol; antifungal etkili flukanazol, itrakonazol ve vorikonazol; antidepresan etkili triazolam bileşikleri 1,2,4-triazol halkası taşımaktadır.

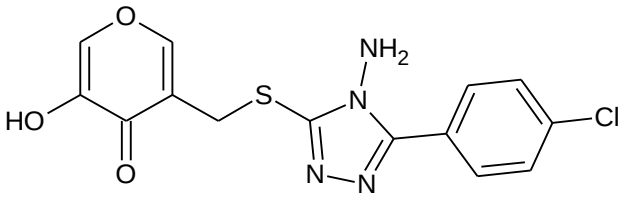


Anastrazol



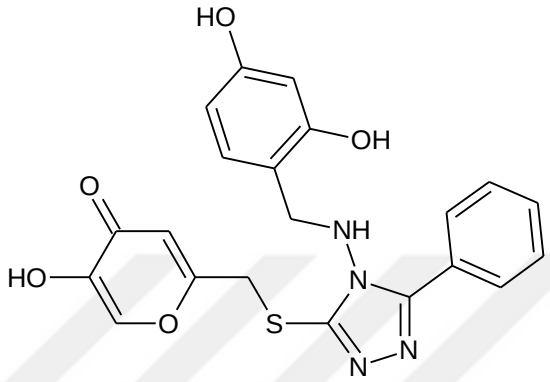
Flukanazol

Xie ve arkadaşları, antitirozinaz aktivitesi olduğu bilinen kojik asit üzerinden türevlendirme çalışması yaparak yeni 1,2,4-triazol bileşikleri sentezlemişlerdir. En yüksek aktivite gözlenen 5-(4-klorofenil)-3-[5-hidroksi-4-piron-2-il-metilmerkapto]-4-amino-1,2,4-triazol bileşiğinin IC_{50} değeri 4,50 ± 0,34 μM olarak bulunmuş (kojik asit, IC_{50} 19,00 ± 0,75 μM), bununla beraber çoğu bileşik kojik asitten daha yüksek oranda tirozinaz enzimini inhibe etmiştir. Yapılan çalışmalarla bu inhibisyonun yarışmalı olarak gerçekleştiği tespit edilmiştir (Xie ve ark., 2015).

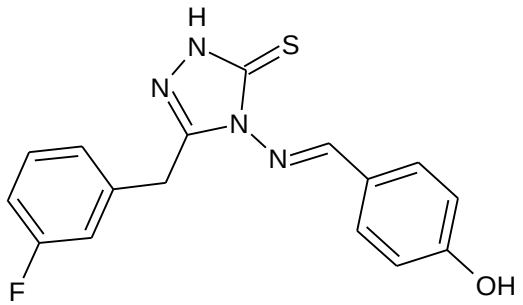


Bir antitirozinaz akvivite çalışmasında, 4-amino-1,2,4-triazol halkası, önce sübstitüe/nonsübstitüe benzaldehitlerle reaksiyona tabi tutulmuş, bu bileşikler de kojik asitle sübstitüe edilerek yeni türevler elde edilmiştir. Standart olarak kullanılan

kojik asitin IC_{50} değeri 20,00 ± 1,08 μmol/L olarak bulunmuş, sentezlenen bütün bileşikler ise kojik asitten daha yüksek aktivite göstermiştir. En aktif bileşik olan 5-fenil-3-[5-hidroksi-4-piron-2-il-metilmerkapto]-4-(2,4-dihidroksi-benzilamino)-1,2,4-triazol bileşiğinin IC_{50} değeri 1,35 ± 2,15 μmol/L olarak bulunmuştur. Yapı-aktivite değerlendirmesinde, triazol halkasına aromatik sübstitüsyonun aktiviteyi arttırdığı tespit edilmiştir (Xie ve ark., 2017).

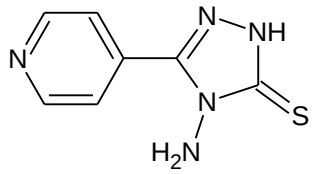


Rafiq ve arkadaşları, triazol halkası üzerinden Schiff bazları sentezleyerek mantar tirozinazı üzerine inhibitör etkisini çalışmışlardır. Triazol halkasına 3. konumundan çeşitli sübstitüe benzil grupları bağlanmış, 4. konumdaki amino grubu üzerinden farklı sübstitüe benzaldehitlerle çeşitli Schiff bazları elde edilmiştir. Hidroksil veya fluor sübstitüe fenil halkası bağlı türevlerin; tiyofen veya pirol sübstitüe olanlardan daha fazla inhibisyon yaptığı belirtilmiştir. En aktif bileşiğe ait IC_{50} değeri 6,23 ± 0,85 μM olarak bulunmuştur. Enzim kinetiği çalışmaları, inhibisyonun yarışmasız olduğunu göstermektedir (Rafiq ve ark., 2016).

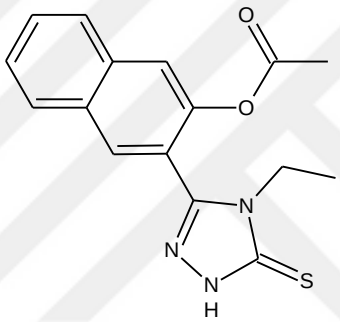


Tirozinaz enziminin aktif bölgesinde iki adet bakır atomu bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada sentezlenen 1,3,4-tiyaziazol-2(3*H*)-tiyon, 1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tiyon ve 4-amino-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin enzimdeki bakır atomlarıyla olan etkileşimi incelenmiştir. Araştırmadan elde edilen sonuçlara göre; tiyadiazol halkası, triazol halkasına göre enzimin aktif bakır bölgesi ile daha fazla

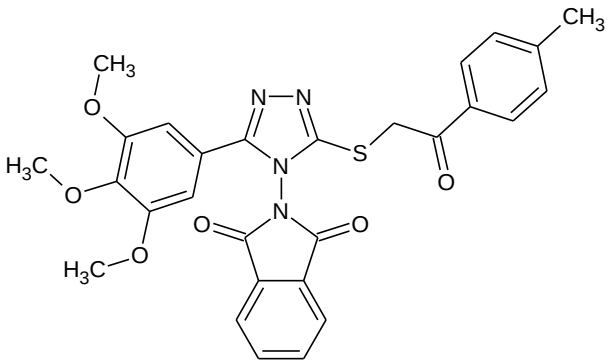
etkileşmektedir. Fakat bu durum molekülün ana iskeletine göre yorumlanmış, bağlı bulunan sübstitüentlere göre inhibisyonda değişiklik olabileceği gözlenmiştir. En aktif triazol türevi piridin sübstitüenti taşımaktadır (Ghani ve Ullah, 2010).



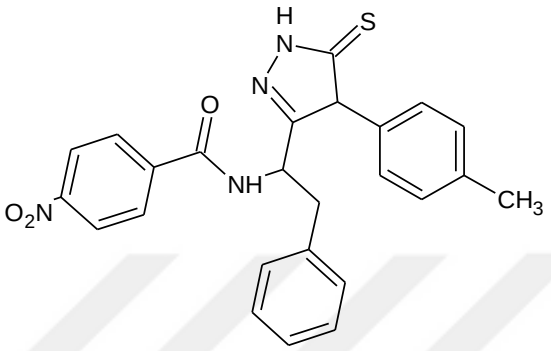
Duran ve arkadaşları bazı 1,2,4-triazol-5-tiyon bileşikleri sentezleyerek antikanser aktivitesini araştırmışlardır. Elde edilen 1,4-dihidro-3-(3-asetiloksi-2-naftil)-4-etil-5*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiği 52 farklı kanser hücre hattı üzerinde test edilmiş ve antitümoral etkili olduğu tespit edilmiştir (Duran ve ark., 2002).



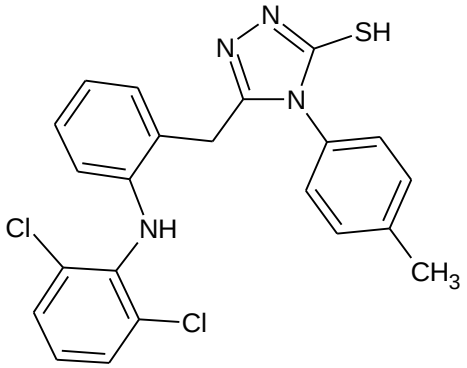
Zhao ve arkadaşları izoindolin-1,3-dion ana iskeletine sahip triazol, bileşikleri sentezleyerek biyolojik aktivitelerini incelemişlerdir. Elde edilen türevlerde 150 mg/ml dozda antimikrobiyal aktivite gözlenmiş, antikanser taramasında ise 2-(3-(2-okso-2-*p*-toliletiltiyo)-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)izoindolin-1,3-dion bileşiğinin 5-fluorourasile göre çok daha aktif olduğu tespit edilmiştir (Zhao ve ark., 2012).



Moise ve arkadaşları fenilalanin yapısı taşıyan başlangıç maddesi kullanarak tiyosemikarbazit, bu bileşiklerin siklizasyonuyla da triazol halkası taşıyan bileşikler sentezlemişlerdir. Farelerde nistatin ile oluşturulan pençe ödemi testi ile antienflamatuvar etki taramasında; 4-(*p*-metilfenil)-5-[1-(*p*-nitrobenzoilamino)-2-fenil-etil]-3-tiyo-1,2,4-triazol bileşiği, fenilbutazon ile aynı oranda (%49,03) ödem oluşumunu inhibe etmiştir (Moise ve ark., 2009).

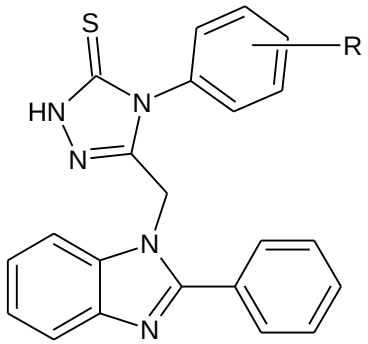


Amir ve Shikha, 2-[(2,6-dikloroanilino)fenil]asetik asit üzerinden çeşitli heterosiklik bileşikler elde etmişlerdir. Antienflamatuvar etki taramasında 1,2,4-triazol türevleri %63,46-82,69 arasında değişen oranlarda aktivite göstermişlerdir. Karagenin ile oluşturulan pençe ödemi testinde, standart olarak kullanılan diklofenak ve bileşikler 10mg/kg dozda kullanılmıştır. Ayrıca bileşiklerin antiülserojenik ve analjezik aktivite gösterdikleri de bildirilmiştir. En yüksek aktivite gözlenen triazol bileşiği sübstitüe fenil halkası taşımaktadır (Amir ve Shikha, 2004).



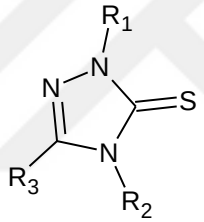
Kuş ve arkadaşları, sentezledikleri benzimidazol türevlerinin antioksidan kapasitesini incelemişlerdir. Benzimidazol halkası türevlendirilerek tiyosemikarbazit bileşikleri elde edilmiş, sonra da siklizasyon yapılarak heterosiklik türevler sentezlenmiştir. Antioksidan aktivite, fare karaciğeri üzerinde gerçekleşen lipit peroksidasyonu ile tayin edilmiştir. Triazol-tiyon yapısındaki bileşiklerden 4-

bromo/3-bromofenil türevleri sırasıyla %65 ve %62 inhibisyon yaparak, standart bütilhidroksitoluen ile benzer aktivite (%65) göstermiştir (Kuş ve ark., 2004).



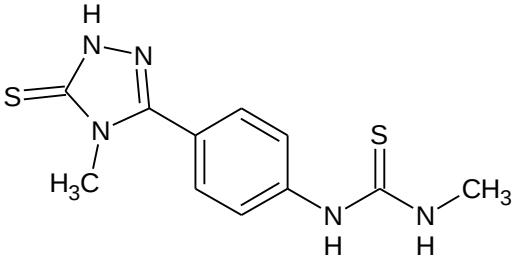
R = 3-Br, 4-Br

Triazol-tiyon yapısı taşıyan bileşiklerin antidepresan aktiviteye sahip olduğu bilgisi, Kane ve arkadaşları tarafından literatüre kazandırılmıştır (Kane ve ark., 1998).



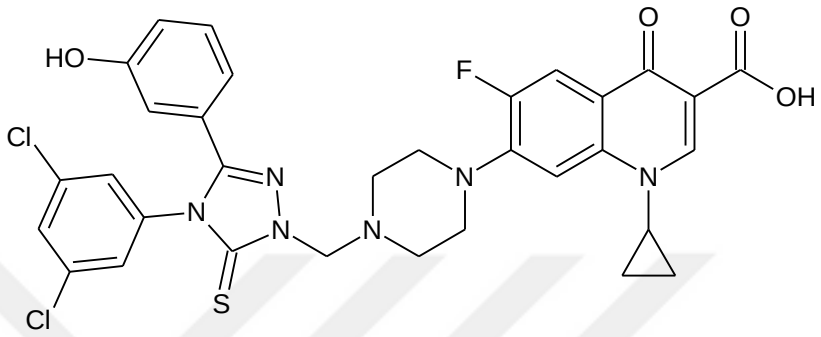
R_1 = H, CH_3; R_2 = H, CH_3, C_2H_5, C_3H_7; R_3 = Sübstitüe fenil türevleri

Küçükgüzel ve arkadaşları bazı yeni 3-tiyokso/alkiltiyo-1,2,4-triazol bileşikleri sentezleyerek antimikobakteriyel aktivitelerini taramışlardır. Elde edilen *N*-metil-*N*'-[4-(4-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenil]tiyoüre bileşiğinin %93 inhibisyon ile *M. tuberculosis H37Rv* karşı aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Küçükgüzel ve ark., 2001).

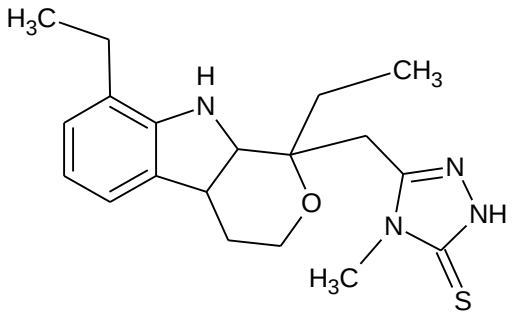


Antibakteriyel etkili siprofloksazin molekülü, Plech ve arkadaşları tarafından türevlendirilerek 1,2,4-triazol-tiyon yapısı taşıyan yeni bileşikler elde edilmiştir.

Sentezlenen 7-[4-{[4-(3,5-Diklorofenil)-3-(3-hidroksifenil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]metil}piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit bileşiği test edilen bütün bakterilere karşı siprofloksazinden çok daha yüksek aktivite göstermiştir. Yapı-aktivite değerlendirilmesinde triazol halkasının 3. konumunda fenil halkasının yer almasının gerekli olduğu sonucuna varılmıştır (Plech ve ark., 2013).



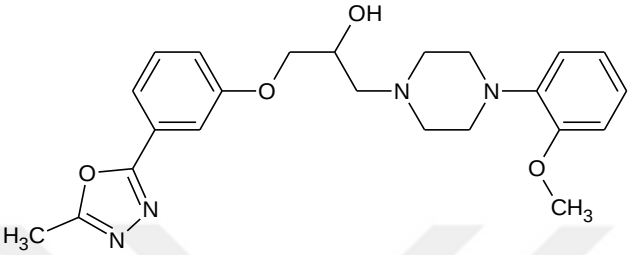
Çıkla-Süzgün ve arkadaşları, etodolaktan türevlenen 1,2,4-triazol bileşikleri sentezlemişlerdir. Elde edilen bileşiklerde antikanser ve antiviral aktivite taraması yapılmıştır. Hepatit C virüs NS5B üzerinde en yüksek RNA polimeraz inhibisyonu yapan 5-[(1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-il) metil]-4-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin IC_{50} değeri 14,8 µM bulunmuştur (Çıkla-Süzgün ve ark., 2015).



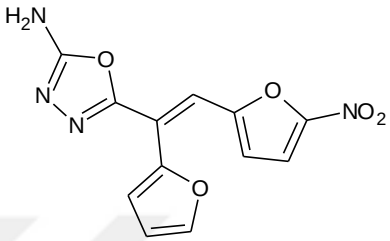
4.9. 1,3,4-Oksadiazol Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri

Tiyosemikarbazit bileşiklerinin çeşitli reaktiflerle bazik ortamda siklizasyonuyla 1,3,4-oksadiazol halkası elde edilir.

Vazodilatör etkili nisapidil ve antibakteriyel etkili furamizol bileşikleri 1,3,4-oksadiazol halkası içeren ilaç moleküllerine örnektir.



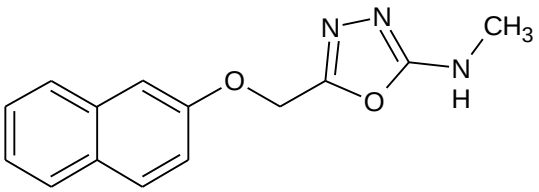
Nesapidil



Furamizol

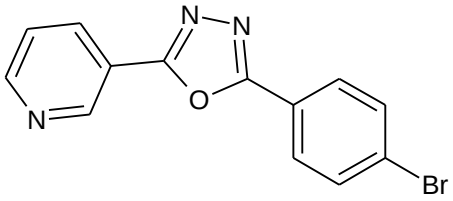
Bu yapıyı taşıyan bileşiklerin başta antienflamatuvar olmak üzere çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Ayrıca, 1,3,4-oksadiazol yapısı amitlerin ve esterlerin iyi bir biyoizosteridir. Bu sayede ilaç molekülünün reseptörle yapacağı hidrojen bağlarına katkıda bulunarak farmakolojik aktivitede artışa neden olabilmektedir.

Palaska ve arkadaşları bazı yeni 1-açiltiyosemikarbazit, 1,3,4-oksadiazol, 1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşikler sentezlemişler ve antienflamatuvar aktivitelerini araştırmışlardır. Referans olarak naproksen, fenilbutazon ve indometazin kullanılmıştır. En yüksek aktivite gözlenen 2-(2-naftiloksimetil)-5-metilamino-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin %67,32 inhibisyon yaptığı bildirilmiştir. Ayrıca daha az gastrik ülsere sebebiyet verdiği gözlenmiştir (Palaska ve ark., 2002).

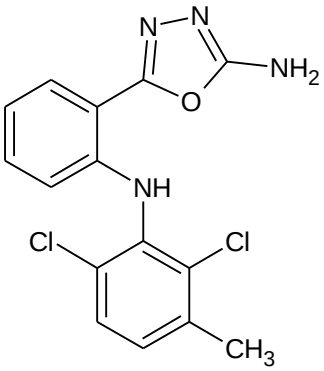


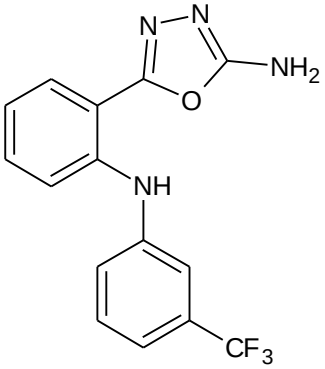
Khan ve arkadaşları mikrodalga kullanarak bazı yeni 2,5-disübsitüe-1,3,4-oksadiazol türevi bileşikler sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin tirozoinaz inhibisyonları incelenmiştir. Standart olarak kullanılan kojik asit IC_{50} değeri 16,67 ± 0,52 μM, L-mimosin IC_{50} 3,68 ± 0,02 μM değerlerine sahipken, 3' -[5-(4"-

bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il]piridin bileşiğinde IC_{50} değeri 2,18 ± 0,02 µM olarak tespit edilmiştir. Yapı-aktivite değerlendirilmesinde moleküle elektron çeken bileşiklerin sübstitüe edilmesiyle inhibitör gücün arttığı belirtilmiştir (Khan ve ark., 2005).



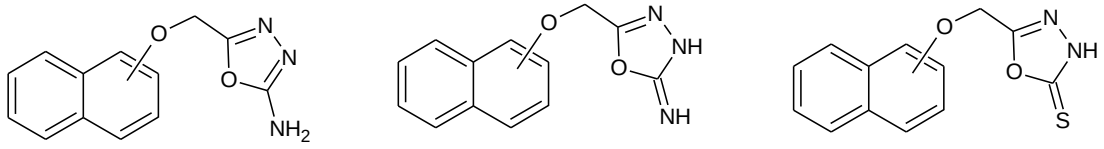
Fenamatlar olarak bilinen *N*-arilantranilik asit bileşikleri; araşidonik asit yolağında siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek antienflamatuvar etki göstermektedir. Boschelli ve arkadaşları bu bileşiklerden hareketle, 1,3,4-oksadiazol, 1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazol türevleri sentezleyerek *in vitro* siklooksijenaz (COX) ve 5-lipooksijenaz (5-LOX) inhibitör aktivitelerini araştırmışlardır. 5-[2-[(2,6-Dikloro-3-metilfenil)amino]fenil]-1,3,4-oksadiazol-2-amin bileşiğinin 10 µM dozda 5-LO ve COX üzerine inhibisyon derecesi sırasıyla %45 ve <%40'tır. 5-[2-[[3-(Trifluorometil)fenil]amino]fenil]-1,3,4-oksadiazol-2-amin bileşiğinin IC_{50} değerleri ise 5-LO için 0,62 µM, COX için 7,1 µM'dır (Boschelli ve ark., 1993).



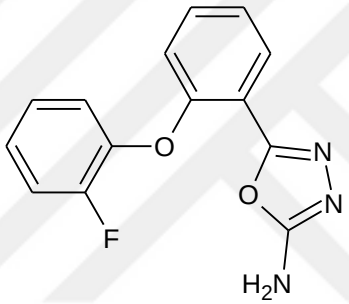


Şahin ve arkadaşları 2001 yılında yaptıkları çalışmalarında 1,3,4-oksadizol türevleri sentezleyerek antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Başlangıç maddesi olarak 1-/2-naftol kullanmışlar, daha sonra esterleştirip sonrasında hidrazit elde etmişlerdir. Hidrazit üzerinden çeşitli ajanlarla 1,3,4-oksadizol halkası kapatmışlardır. Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyal ve antifungal aktiviteleri *S. aureus (ATCC 25923), E. coli (ATCC 25922), P. aeruginosa (ATCC 27853), Candida albicans (ATCC 90028), C. krusei (ATCC 6258),* ve *C. parapsilosis (ATCC*

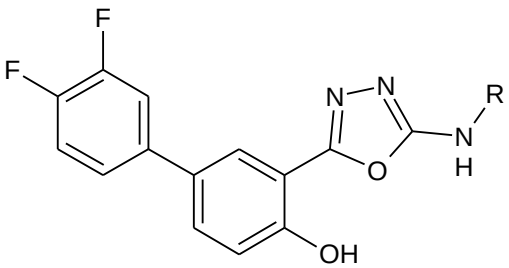
22018) üzerinde test edilmiştir. Referans olarak seftazidim ve flukanazol kullanılmıştır (Şahin ve ark., 2001).



Almasirad ve arkadaşları, sentezledikleri 2-sübstitüe-5-[2-(2-fluorofenoksi)fenil] -1,3,4-oksadiazol ve 1,2,4-triazol bileşiklerinin antikonvülsan aktivitesini araştırmışlardır. Pentilentetrazol ile oluşturulan konvülsiyon (PTZ) ve maksimal elektroşok (MES) testlerinde oksadiazol yapısı taşıyan bileşiğin aktif olduğu gözlenmiştir (Almasirad ve ark., 2004).



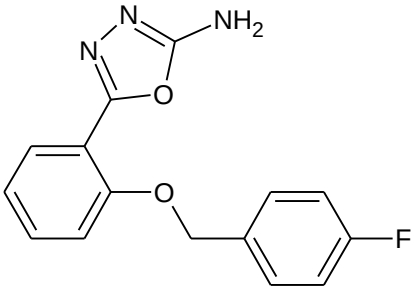
Küçükgüzel ve arkadaşları diflunisal hidrazitinden türeyen bir dizi bileşik sentezleyerek inflamasyon üzerindeki etkilerini ve antimikrobiyel özelliklerini incelemişlerdir. Oksadiazol türevleri, inflamasyon üzerinde %23,85-41,36 arasında değişen değerlerde antienflamatuvar aktivite göstermişlerdir (Küçükgüzel ve ark., 2007).



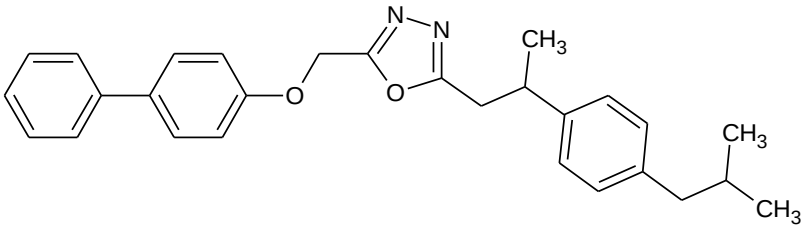
R = CH_3, C_2H_5, $CH_2CH{=}CH_2$, 4-CH_3-C_6H_4, 4-OCH_3-C_6H_4

Zarghi ve arkadaşları bazı yeni 2-sübstitüe-5-(2-benziloksifenil)-1,3,4-oksadiazol türevi bileşik sentezleyerek bu bileşiklerin antikonvülsan aktivitelerini araştırmışlardır. Sentezlenen bileşiklerin antikonvülsan aktiviteleri PTZ ve MES

testleri ile ölçülmüştür. Referans olarak diazepam kullanılmıştır. Özellikle oksadiazol halkasının 2. konumunda amino ve benziloksi grubunun para konumunda fluor bulunan türev diazepamla kıyaslanabilir oranda antikonvülsan aktiviteye göstermiştir (Zarghi ve ark., 2005).

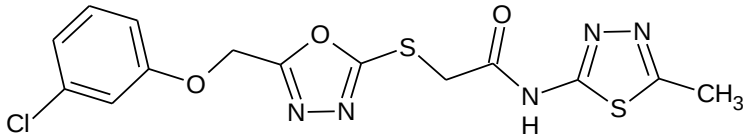


Kumar ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada bifenil-4-iloksiasetik asitten hareketle 1,3,4-oksadiazol/tiyadiazol ve 1,2,4-triazol türevlerini sentezlemişler ve biyolojik aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin flurbiprofene göre daha iyi analjezik, antienflamatuvar ve daha düşük ülserojenik aktivite göstermesi amaçlanmıştır. Çalışmalarında *in vivo* model kullanarak antienflamatuvar etkiyi farelerde pençe ödemi oluşturmak suretiyle araştırmışlardır. Standart olarak kullanılan flurbiprofenin antienflamatuvar aktivitesi %79,54 iken, sentezlenen 1,3,4-oksadiazol türevi bileşiklerde bu aktivite %15,90 - %79,54 aralığındadır. 2-(4-İzobütilfenil)etil sübstitüe oksadiazol bileşiği, flurbiprofen ile aynı oranda aktivite göstermektedir. Aynı zamanda bu bileşik, sentezlenen bileşikler içinde en yüksek analjezik aktiviteye sahiptir. Bu yüksek aktivitesi nedeniyle bileşik üzerinde hepatoksik etkisi araştırılmış, karaciğer nekrozu veya dejenerasyonu yapmadığı tespit edilmiştir (Kumar ve ark., 2008).

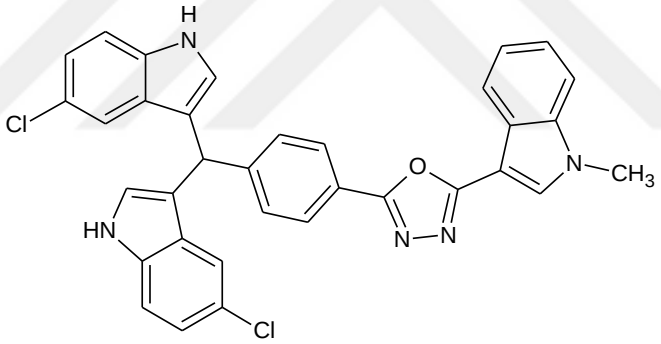


Misra 1,3,4-oksadiazol türevleri sentezleyerek; insektisidal, antibakteriyel ve antiasetilkolin esteraz aktivite taraması yapmıştır. 5-(4-Kloro-fenoksimetil)-2-[*N*-(2-metil-1,3,4-tiyadiazol-5-il)-karbamoilmetiltiyo]-1,3,4-oksadiazol en yüksek aktiviteye sahip bileşik olarak göze çarpmaktadır. Bileşik; tetrasiklin ile çok benzer

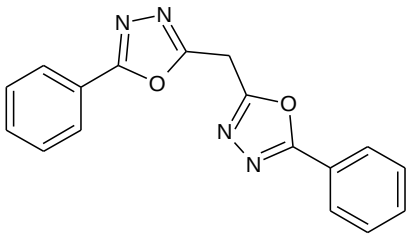
antimikrobiyel etki göstermiştir. İnsektisit aktivite için paratiyon ile karşılaştırma yapılmıştır. İnsektlerin ölüm süresi; %0,5'lik çözeltide 8,5 saat, %0,1'lik çözeltide 10 saat olarak gözlenmiştir. Paratiyonda ise bu süre sırasıyla 4,5 ve 5,5 saattir. Ayrıca belirtilen bileşik asetilkolinesteraz inhibitörü aktivite de göstermiştir (Misra, 1983).

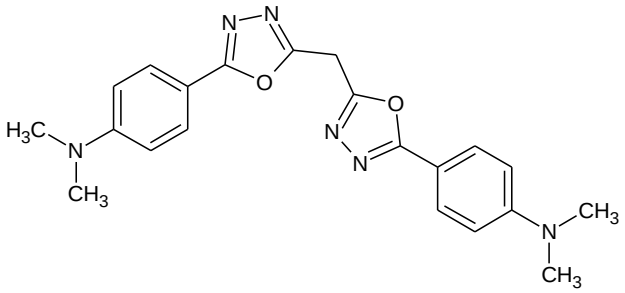


Taha ve arkadaşları tris-indol oksadiazol yapısı taşıyan bileşiklerin α-glukozidaz inhibisyon çalışmalarını yapmışlardır. Tedavide kullanılan akarbozun IC_{50} değeri 895,09 ± 2,04 µM iken sentezlenen bileşiklerde 2,00 ± 0,01- 292,40 ± 3,16 µM aralığındadır. Doking çalışmalarıyla, molekül-enzim arasındaki hidrojen bağı, hidrofobik ve π-π etkileşimleri incelenmiştir. Yapılan in silico çalışmalarda; α-glukozidaz ile en yüksek etkileşim gösteren bileşik, in vitro inhibitör etkisi en iyi olan türevdir (Taha ve ark., 2017).

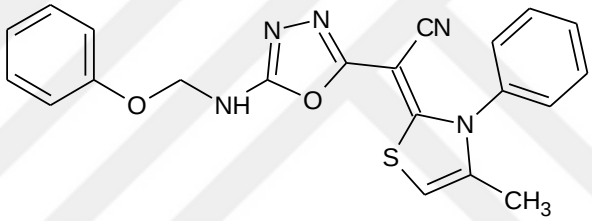


Musad ve arkadaşları bis(1,3,4-oksadiazol) türevleri sentezleyerek antibakteriyel ve antioksidan etkilerini araştırmışlardır. Antioksidan aktivitede; DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikal süpürücü etkisi değerlendirilmiş, 10 µg/ml konsantrasyonda C vitamini % 93,2 ± 0,8 oranında etkiliyken, sübstitüent taşımayan en aktif oksadizaol türevinde % 41,3 ± 2,5 olarak bulunmuştur. Test edilen 4 farklı bakteri türüne karşı (*Staphylococcus aureus, Bacillus subtillis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa*) 100 µg/ml konsantrasyonda antimikrobiyel aktivite gösterirken; oksadizaol grupları içinde en yüksek inhibisyon çapı dimetilamino sübstitüentli bileşiğe aittir (Musad ve ark., 2011).

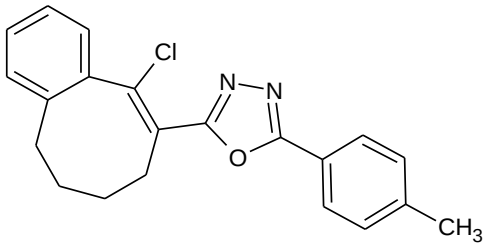




Bondock ve arkadaşları, bazı yeni 1,3,4-oksadiazol halkası taşıyan heterosiklik bileşikler sentezleyerek dört farklı kanser hücresi üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Yapı-aktivite değerlendirilmesinde 1,3,4-oksadizol halkasının sitotoksik etki için gerekli olduğu görülmüştür. En yüksek aktivite gözlenen *N*-(5-(siyano(4-metil-3-feniltiyazol-2(3*H*)-iliden)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)benzamit bileşiği, 5-fluorourasil ile kıyaslabilir düzeyde etkiye sahiptir (Bondock ve ark., 2012).



Yadagiri ve arkadaşları antikanser aktiviteye sahip bazı doğal bileşiklerin ortak olarak benzosuberon yapısını içerdiği bilgisinden yola çıkarak bazı yeni potansiyel antineoplastik bileşikler sentezlemeyi amaçlamışlardır. Sentezlenen bileşikler benzosuberon iskeleti taşıyan, 1,3,4-oksadiazol, 1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazol türevleridir. Bileşiklerin antiproliferatif aktiviteleri *in vitro* insan kanser hücre hatları (servikal, meme, pankreatik ve alveolar) üzerinde test edilmiştir. Bileşiklerin GI_{50} (hücre büyümesini %50 oranında inhibe eden konsantrasyon) değerleri 0,079-8,284 μM aralığındadır. Aşağıda formülü görülen en aktif bileşik, servikal hücre hattı üzerinde kolşisin ile kıyaslanabilir düzeyde inhibisyon yapmaktadır (Yadagiri ve ark., 2015).



5. DENEYSEL BÖLÜM (GEREÇ ve YÖNTEM)

5.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

5.1.1 Kimyasal maddeler

Etanol (Sigma-Aldrich), metanol (Sigma-Aldrich), aseton (Sigma-Aldrich), kloroform (Sigma-Aldrich), benzen (Sigma-Aldrich), hidrazin hidrat (Sigma-Aldrich), etil bromoasetat (Sigma-Aldrich), NaOH (Sigma-Aldrich), HCl (Sigma-Aldrich), iyot (Sigma-Aldrich), potasyum iyodür (Sigma-Aldrich), potasyum karbonat (Sigma-Aldrich), 6-metoksi-2-naftol (Sigma-Aldrich), 7-metoksi-2-naftol (Sigma-Aldrich), 4-klorofenil izotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 3-klorofenil izotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 4-bromofenil izotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 3-bromofenil izotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 4-metilfenil izotiyosiyanat (Sigma-Aldrich).

5.1.2 Elektronik cihazlar

Infrared Spektrofotometre	Schimadzu FTIR-1S C
Elementel Analiz Cihazı*	CHNS-932 (LECO)
Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*	Varian Mercury 400 MHz NMR
Kütle Spektrometresi*	Waters Alliance and Micromass ZQ
Manyetik Karıştırıcı	Heidolph
Erime Noktası Tayin Cihazı	Thermoscientific 9200
UV Spektrofotometre	Multikan Go Spektrofotometre
Terazi	Ohaus PA 2140
Vorteks	Wisemix WM-10 WİSD
Saf Su Cihazı	Biotech 61316

* : Bileşiklerin analizi Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda yaptırılmıştır.

5.2. Genel Sentez Yöntemleri

5.2.1 Etil [(6/7-metoksi-naftalen-2-il)oksi)]asetat [IA; IB]

10 mmol 6/7-Metoksi-2-naftol bileşiği 50 ml susuz asetonda çözülür. 20 mmol K_2CO_3 ve 10 mmol etil bromoasetat ilave edilerek manyetik karıştırıcıda geri çeviren soğutucu altında 4-5 saat ısıtılır. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırılır. Potasyum karbonat artığı süzülerek uzaklaştırılır ve reaksiyon ortamındaki fazla çözücü alçak basınç altında uzaklaştırılır. Elde edilen katı kütle etanolden kristallendirilir.

5.2.2 2-[(6/7-Metoksi-naftalen-2-il)oksi]asetohidrazit [IIA; IIB]

10 mmol Ester türevi üzerine 50 ml etanol ve 30 mmol hidrazin hidrat ilave edilerek manyetik karıştırıcıda geri çeviren soğutucu altında 4-5 saat ısıtılır. İTK ile takip edilerek reaksiyon sonlandırılır. Reaksiyon ortamı soğutularak bir gece buzdolabında bekletilir. Çökelti etanolden kaynatılarak süzülür, kurutulur, suyla yıkanarak açık havada kurumaya bırakılır.

5.2.3 1-(2-(6/7-Metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(sübstitüefenil)-tiyosemikarbazit [IIIA1; IIIA2; IIIA3; IIIA4; IIIA5; IIIB1; IIIB2; IIIB3; IIIB4; IIIB5]

Elde edilen hidrazit türevi (0,007 mol) üzerine 50 ml etanol ve eş molar sübstitüe fenilizotiyosiyanatlar ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında 4-8 saat ısıtılır. Reaksiyon İTK ile takip edilerek sonlandırılır. Reaksiyon ortamı soğumaya bırakılır ve oluşan çökelti süzülerek kurumaya bırakılır. Uygun çözücüler kullanılarak kristallendirilir.

5.2.4 3-((6/7-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(sübstitüefenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVA1; IVA2; IVA3; IVA4; IVA5; IVB1; IVB2; IVB3; IVB4; IVB5]

Açiltiyosemikarbazit türevi (0,001 mol) üzerine 25 ml 2N sodyum hidroksit çözeltisi ilave edilir. Manyetik karıştırıcıda geri çeviren soğutucu altında yaklaşık 8 saat ısıtılır. İTK ile takip edilerek reaksiyon sonlandırılır. Derişik hidroklorik asitle reaksiyon ortamı nötralleştirilir. Elde edilen katı ürün süzülerek kurumaya bırakılır. Uygun çözücüden kristallendirilir.

5.2.5 2-(2-(6/7-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((sübstitüfenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VA1; VA2; VA3; VA4; VA5; VB1; VB2; VB3; VB4; VB5]

Açiltiyosemikarbazit bileşiği (0,001 mol) üzerine 10 ml etanol ilave edilir. Oluşan süspansiyon 5 ml 2N NaOH çözeltisi ilavesiyle berrak hale gelir. Oda sıcaklığında, sürekli karıştırılarak damla damla %5 I_2 çözeltisi eklenir. İyotun rengi kalıcı olduğunda reaksiyon sonlandırılır. Oluşan katı ürün süzülür. Uygun çözücüden kristallendirilir.

5.3. İnce Tabaka Kromatografisi Çalışmaları

Sentezlenen bileşiklerin reaksiyon takibi ve saflık kontrolü için ince tabaka kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır. Adsorban olarak silika jel 60 GF_{254} plaklar kullanılmıştır.

Kromatografi tanklarına uygun mobil faz sistemi yaklaşık olarak 10 ml ilave edilerek tankın doygunluğa ulaşması beklenmiştir. Reaksiyon ortamından alınan örnekler ve başlangıç maddeleri uygun çözücüler ile seyreltilerek plaklara tatbik edilmiş, oda sıcaklığında sürüklenmesi sağlanmıştır. Bileşiklere ait lekeler, dalga boyu 254 nm olan UV ışık altında incelenmiş, verdikleri mor renkli lekeler işaretlenmiştir.

Kullanılan çeşitli mobil faz sistemleri:

S_1 : $CHCl_3$: Aseton [70:30] (h/h)

S_2 : Petrol eteri: Etil asetat [40:60] (h/h)

S_3 : Etil asetat: MeOH: H_2O [90:10:1] (h/h)

5.4. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Biyolojik aktivite çalışmaları, Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

5.4.1 DPPH radikal süpürme aktivitesinin belirlenmesi

Bileşiklerin antioksidan aktivitesi DPPH kullanılarak tayin edilmiştir. DPPH radikal süpürme aktivitesi, Blois yöntemine göre gerçekleştirilmiştir (Blois, 1958). DPPH radikali kararlı bir radikaldir ve tek bir elektron varlığı nedeniyle 517 nm'de

güçlü absorpsiyon bandı gösterir. Bu absorpsiyon, radikal süpürücülerin hidrojen atomu veya elektron verebilme yatkınlıkları etkisiyle DPPH'ın metanoldeki çözeltisinin mor renginin açılmasıyla azalır. 0,4 mM DPPH'ın metanoldeki çözeltisi üzerine farklı konsantrasyonlarda bileşikler ilave edilerek karanlıkta ve oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyonun ardından 517 nm'de absorbans ölçülmüştür ($A_{bileşik}$). 0,4 mM 300 µL DPPH'ın metanoldeki çözeltisinin 517 nm'deki absorbansı ölçülmüştür ($A_{kontrol}$). Standart olarak gallik asit kullanılmıştır. Bileşiklerin SC_{50} değerleri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\%I = ((A_{kontrol}-A_{örnek})100/A_{kontrol}$$

5.4.2 Tirosinaz inhibisyonu çalışmaları

20 µl bileşik 0,1 M pH 6,8 sodyum fosfat tamponu içinde farklı konsantrasyonlarda mikroplate kuyucuklarına koyulmuştur. 20 µl 0,5 U tirosinaz ve 100 µL fosfat tamponu koyulmuş ve 10 dakikalık inkübasyona bırakılmıştır. 20 µl 3 mM substrat (*L*-Dopa) ilave edilmiştir. 475 nm absorbansta mikroplate okuyucusunda absorbans değerleri okunarak aktivite belirlenmiştir. Kojik asit pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Tirosinaz aktivitesinin % inhibisyonu aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır (Masuda ve ark., 2005).

$$\%I = ((A_{kontrol}-A_{örnek})100/A_{kontrol}$$

5.4.3 α-Glukozidaz inhibisyonu çalışmaları

Bileşiklerin α-glukozidaz inhibisyon çalışmaları da Silva Pinto ve arkadaşları tarafından geliştirilen yönteme göre gerçekleştirilmiştir (Salva Pinto ve ark., 2008). 50 µl farklı konsantrasyonlardaki bileşik ve 100 µl 0,5 U/ml α-glukozidaz mikroplate ilave edildikten sonra 10 dakika oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında, 50 µL 5 mM 4-pNPG ilave edildikten sonra reaksiyon başlamıştır. Reaksiyon karışımı 10 dakikalık inkübasyon sonrasında 405 nm'de ölçüm alınmıştır. Akarboz pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. α-Glukozidaz aktivitesinin % inhibisyonu aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\%I = ((A_{kontrol}-A_{örnek})100/A_{kontrol}$$

5.4.4 Kinetik Çalışmalar

Numunelerin tirosinaz ve α-glukozidaz enzimlerinin inhibisyon kinetik analizleri Lineweaver-Burk grafiği kullanarak gerçekleştirilmiştir. Sabit inhibitör konsantrasyonlarının artan substrat konsantrasyonlarına karşı grafikleri çizilerek inhibisyon tipi belirlenmiştir (Lineweaver ve Burk, 1934).

Numunelerin inhibisyon sabiti (K_i) değerleri ise Dixon grafikleri çizilerek belirlenmiştir. Bu çalışmada artan inhibitör konsantrasyonlarına karşılık artan substrat konsantrasyonları kullanılmıştır ve K_i değerleri hesaplanmıştır (Butterworth, 1972).

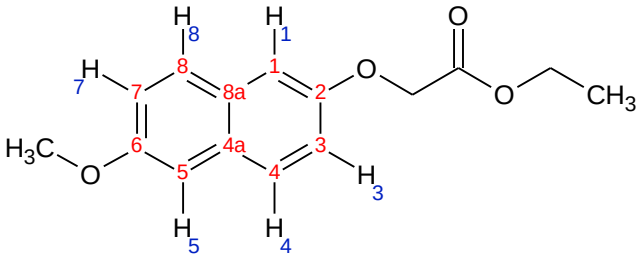
5.4.5 İstatistiksel analiz

Tüm veriler, Microsoft Excel Windows 10 ve GraphPad Prism 5.0 kullanılarak analiz edilmiştir. Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir (n = 3). Bileşikler arasındaki farklılıklar tek yönlü varyans analizi (ANOVA), Tukey testi uygulanarak gerçekleştirilmiştir. $p < 0.0001$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Fiziksel, Kimyasal ve Spektroskopik Bulgular

6.1.1 Etil [(6-metoksi-naftalen-2-il)oksi)]asetat [IA] [Lab Kodu: 6N-E]



10 mmol 6-metoksi-2-naftol bileşiği üzerine 50 ml susuz aseton, 20 mmol K_2CO_3 ve 10 mmol etil bromoasetat ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Reaksiyon sonunda, genel sentez yöntemlerinde belirtildiği gibi potasyum karbonat ve aseton uzaklaştırılarak katı ürün elde edilir. Etanolden kristallendirilir.

- Görünüm : Krem rengi toz
- E.n. : 94,7-95,5 °C
- Verim : % 89,13
- Çözünürlük : Aseton, DMSO ve sıcak etanolde çözünür; su ve kloroformda çözünmez.
- Elemental analiz $C_{15}H_{16}O_4$ (M.A.: 260,29 g/mol);

	% C	% H
Hesaplanan	69,22	6,20
Bulunan	67,20	5,95

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,764

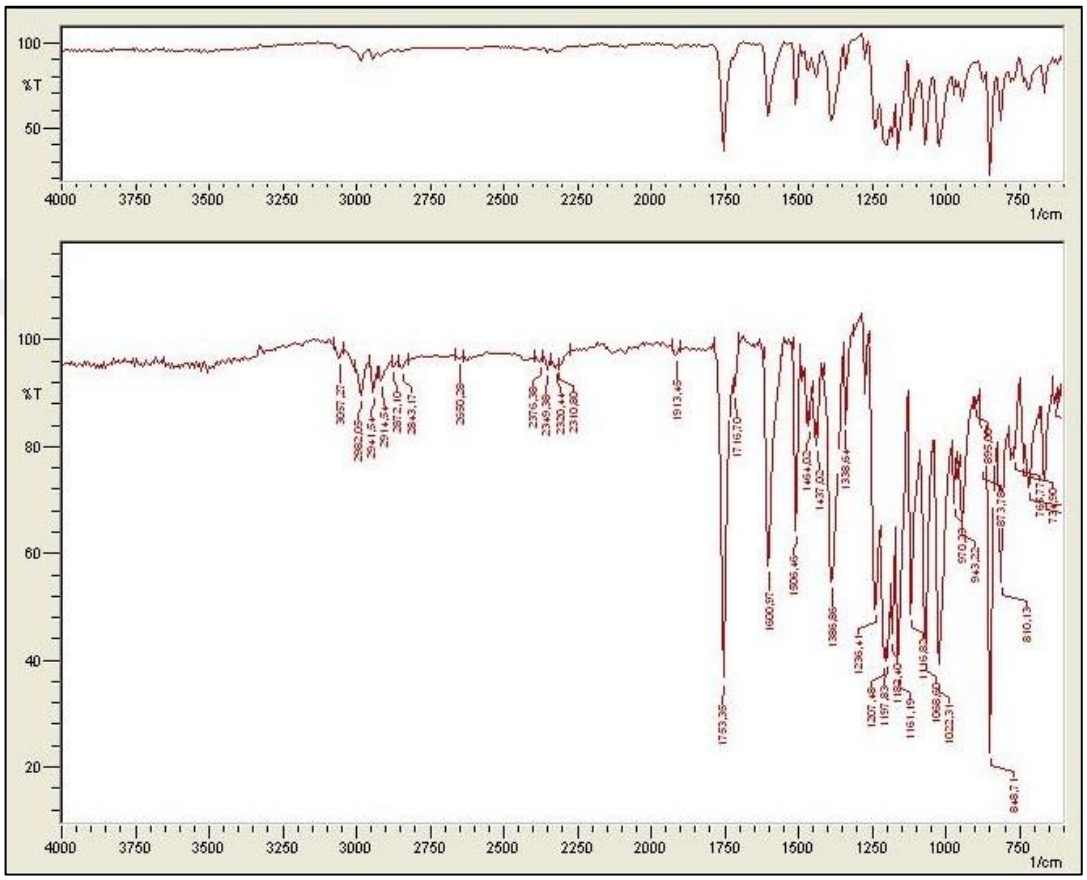
S_2: 0,678

S_3: 0,899

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

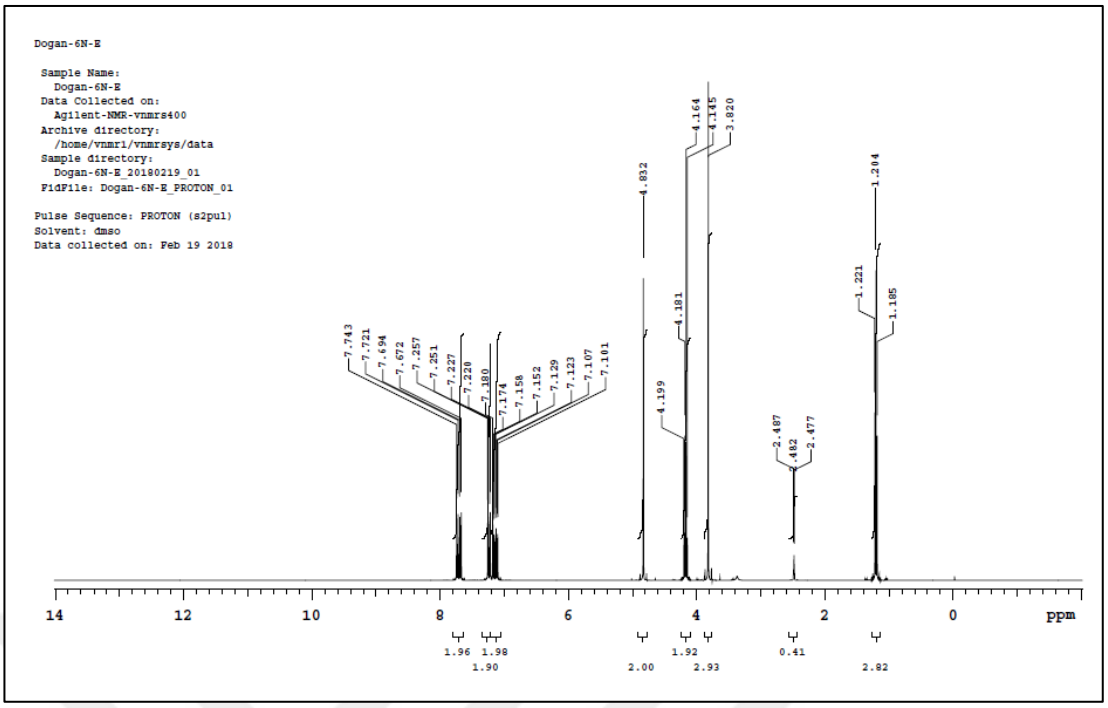
υ maks. (cm^{-1}): 3057 (aromatik =C-H g.b.); 2962 (alifatik C-H g.b.); 1753 (ester C=O g.b.); 1600, 1506 (aromatik C=C g.b.); 1437 (alifatik C-H as. e.b.); 1386 (alifatik C-H sim. e.b.); 1236 (=C-O g.b.); 1207 (O=C-O g.b.) 810 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 4**).



Şekil 4 IA bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

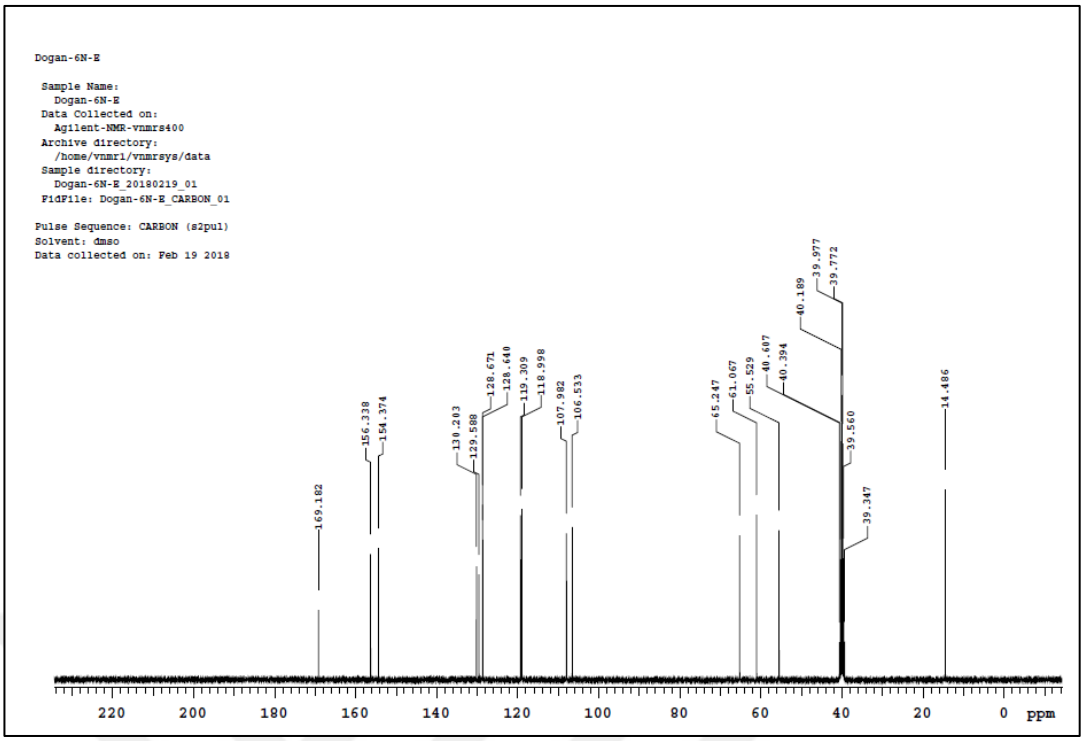
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 1,20 (3H; t; -OCH_2-CH_3); 2,50 (çözücü piki); 3,82 (3H; s; Ar-OC$\underline{H}_3$); 4,16 (2H; q; -OCH_2-CH_3) 4,83 (2H; s; Ar-O-C$\underline{H}_2$-); 7,10-7,12 (1H; H_8; J_1=8,8 Hz; J_2=2,8 Hz); 7,15-7,18 (1H; H_4; J_1=8,8 Hz; J_2=2,8 Hz); 7,22 (1H; H_5; J=2,4 Hz); 7,25 (1H; H_1; J=2,4 Hz); 7,67-7,74 (2H; H_3 ve H_7; J_1=8,8 Hz; J_2=8,8 Hz) (**Şekil 5**).



Şekil 5 IA bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

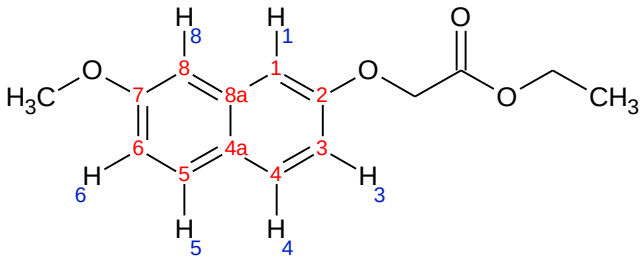
^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 14,48 (-CH$_2$-*C*H$_3$); 55,53 (-Ar-O<u>C</u>H$_3$); 61,06 (-*C*H$_2$-CH$_3$); 65,24 (-O<u>C</u>H$_2$-CO); 106,53 (C$_5$); 107,98 (C$_1$); 118,99 (C$_3$); 119,30 (C$_7$); 128,64 (C$_4$); 128,67 (C$_8$); 129,58 (C$_{4a}$); 130,20 (C$_{8a}$); 154,37 (C$_2$); 156,33 (C$_6$); 169,18 (C=O) (**Şekil 6**).



Şekil 6 IA bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

6.1.2 Etil [(7-metoksi-naftalen-2-il)oksi)]asetat [IB] [Lab Kodu: 7N-E]



10 mmol 7-metoksi-2-naftol bileşiği üzerine 50 ml susuz aseton, 20 mmol K_2CO_3 ve 10 mmol etil bromoasetat ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Reaksiyon sonunda, genel sentez yöntemlerinde belirtildiği gibi potasyum karbonat ve aseton uzaklaştırılarak katı ürün elde edilir. Etanolden kristallendirilir.

- Görünüm : Beyaz-krem renkli toz
- E.n. : 82,0-82,8 °C
- Verim : % 92,32
- Çözünürlük : Aseton, DMSO ve sıcak etanolde çözünür; su ve kloroformda çözünmez.
- Elemental analiz $C_{15}H_{16}O_4$ (M.A.: 260,29 g/mol);

	% C	% H
Hesaplanan	69,22	6,20
Bulunan	69,87	6,15

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,753

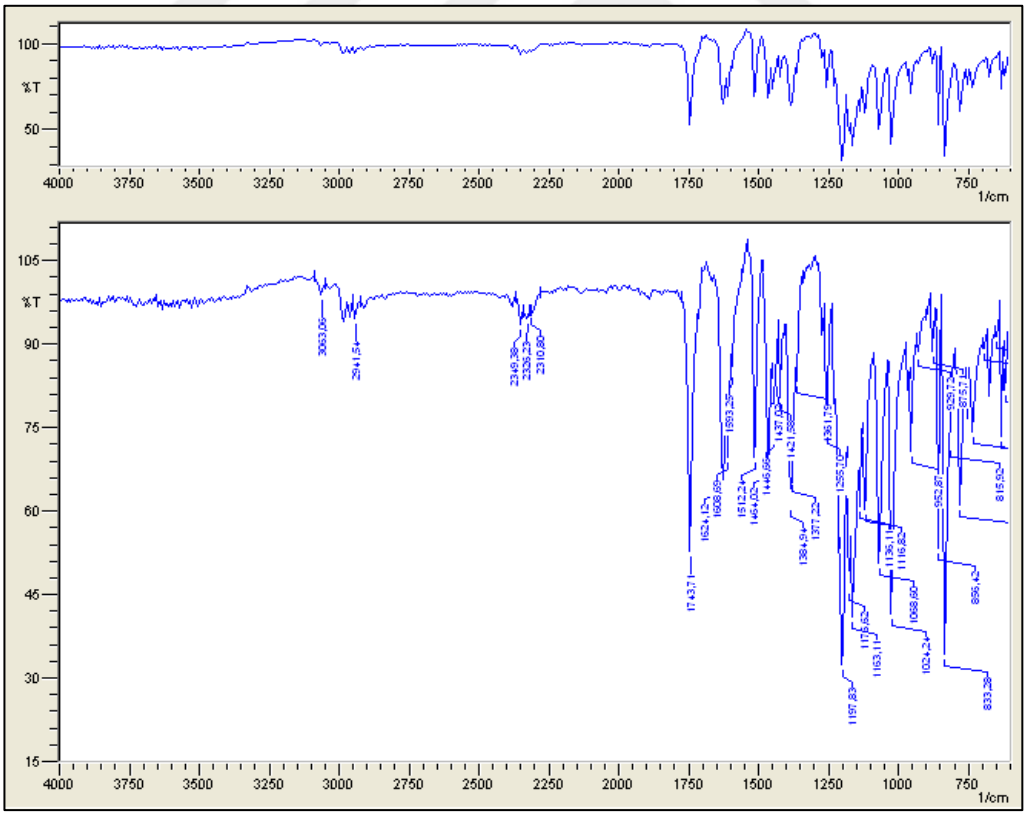
S_2: 0,874

S_3: 0,904

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

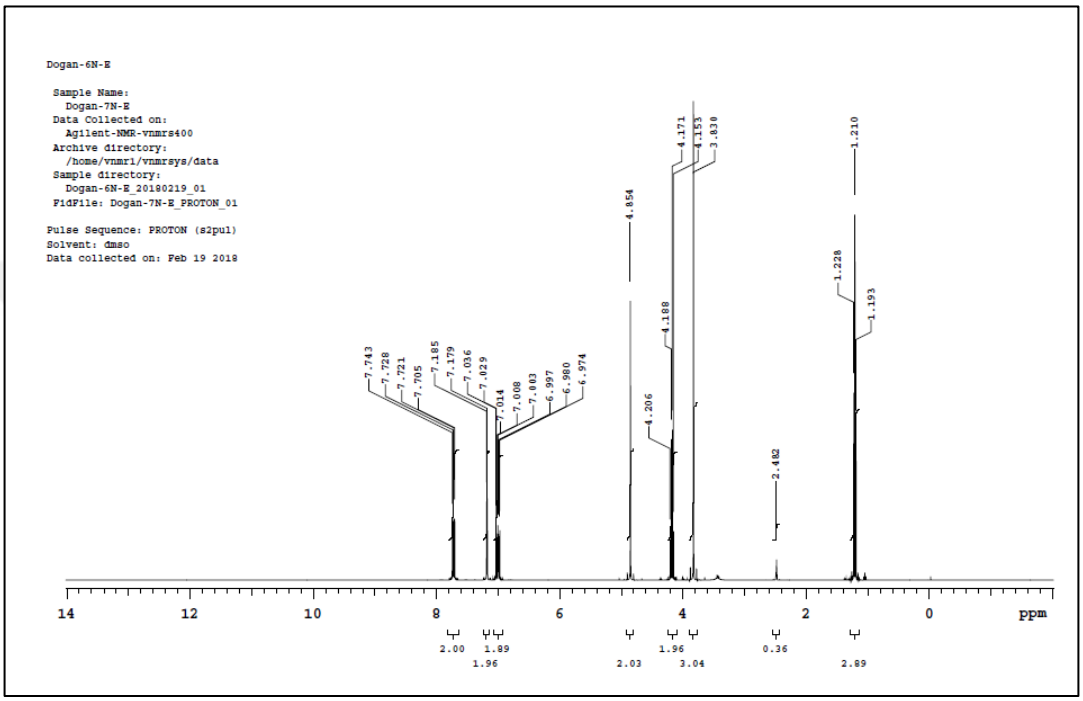
υ maks. (cm^{-1}): 3063 (aromatik =C-H g.b.); 2941 (alifatik C-H g.b.); 1743 (ester C=O g.b.); 1624, 1608, 1593, 1512 (aromatik C=C g.b.); 1446 (Alifatik C-H as. e.b.); 1384 (alifatik C-H sim. e.b.); 1255 (=C-O g.b.); 1197 (O=C-O g.b.) 833 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 7**).



Şekil 7 IB bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

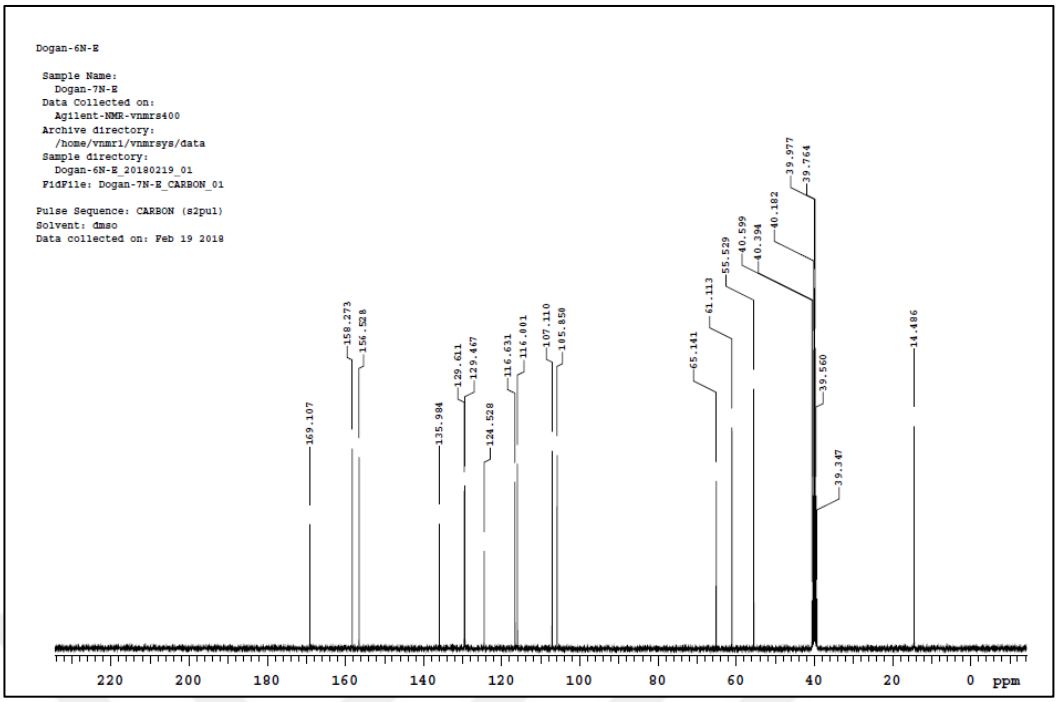
(400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 1,21 (3H; t; -OCH$_2$-C*H$_3$*); 2,50 (çözücü piki); 3,83 (3H; s; Ar-OC<u>H</u>$_3$); 4,18 (2H; q; -OC*H$_2$*-CH$_3$) 4,85 (2H; s; Ar-O-C<u>H</u>$_2$-); 6,97-7,00 (1H; H$_5$; J$_1$=8,8 Hz; J$_2$=2,4 Hz); 7,00-7,03 (1H; H$_4$; J$_1$=8,8 Hz; J$_2$=2,4 Hz); 7,17-7,18 (2H; H$_1$ ve H$_8$; J=2,4 Hz); 7,70-7,74 (2H; H$_3$ ve H$_6$; J$_1$=8,8 Hz; J$_2$=9,2 Hz) (**Şekil 8**).



Şekil 8 IB bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

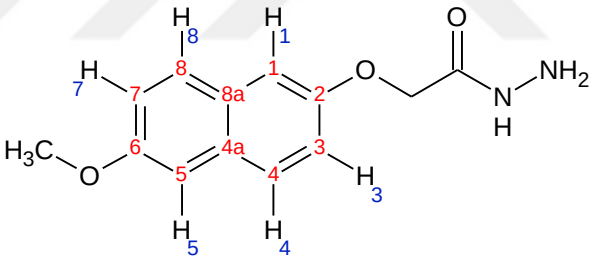
^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 14,48 (-CH$_2$-*C*H$_3$); 55,52 (-Ar-O<u>C</u>H$_3$); 61,11 (-*C*H$_2$-CH$_3$); 65,14 (-O<u>C</u>H$_2$-CO); 105,85 (C$_1$); 107,11 (C$_8$); 116,00 (C$_6$); 116,63 (C$_3$); 124,52 (C$_{4a}$); 129,46 (C$_5$); 129,61 (C$_4$); 135,98 (C$_{8a}$); 156,52 (C$_2$); 158,27 (C$_7$); 169,10 (C=O) (**Şekil 9**).



Şekil 9 IB bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

6.1.3 2-[(6-Metoksi-naftalen-2-il)oksi]asetohidrazit [IIA] [Lab Kodu: 6N-H]



Bileşik [**IA**] (10 mmol) üzerine 50 ml etanol ve 30 mmol hidrazin hidrat ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Genel sentez yöntemlerinde belirtildiği gibi bir gece bekletilerek süzülür. Elde edilen katı etanolden kaynatılarak süzülür ve kurumaya bırakılır.

- Görünüm : Beyaz-krem renkli toz
- E.n. : 208,3-209,5 °C
- Verim : % 90,58
- Çözünürlük : DMSO'de çözünür; aseton, su ve kloroformda çözünmez.
- Elemental analiz $C_{13}H_{14}N_2O$ (M.A.: 246,26 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	63,40	5,73	11,38
Bulunan	63,98	5,77	11,38

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,460

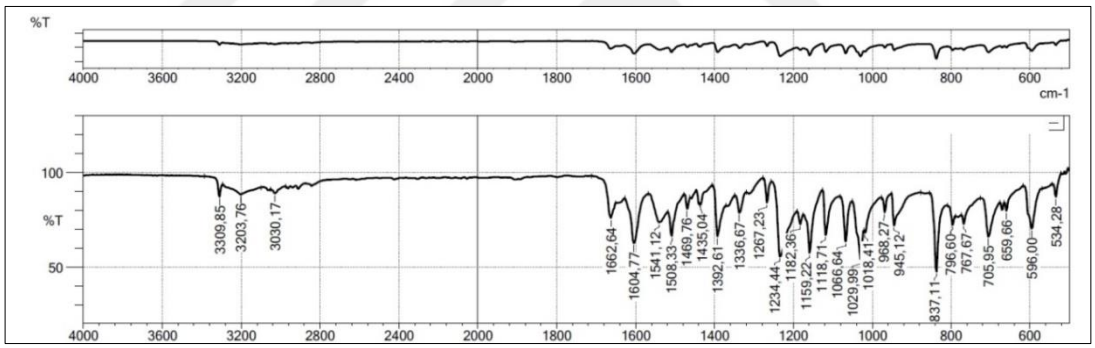
S_2: 0,068

S_3: 0,584

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

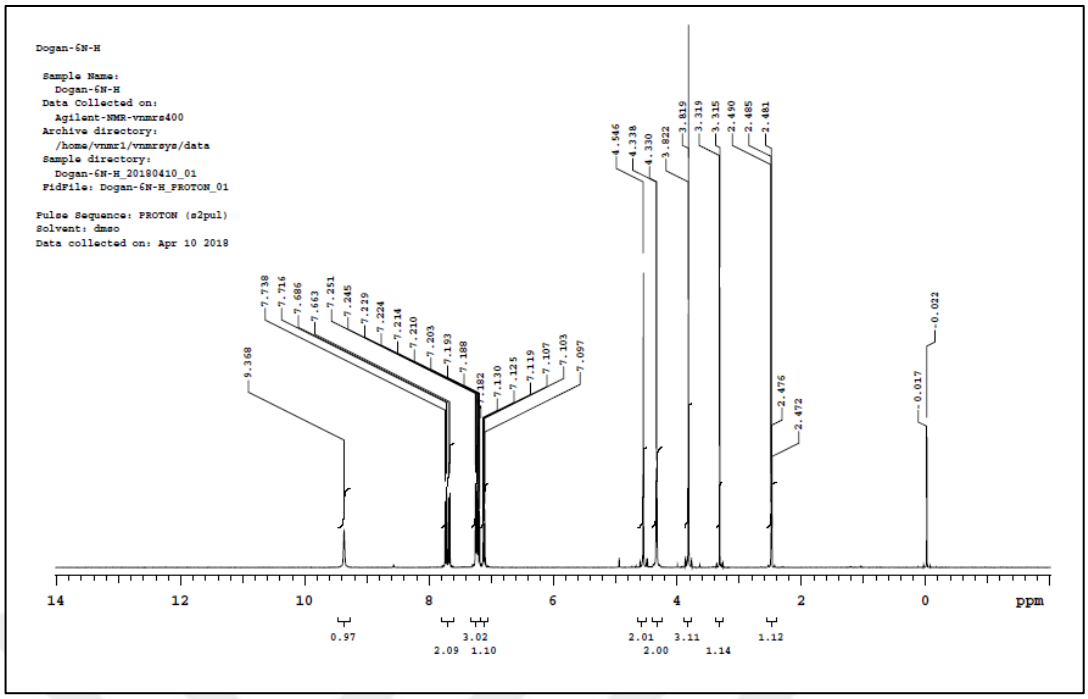
υ maks. (cm^{-1}): 3309 (asimetrik N-H g.b.); 3203 (simetrik N-H g.b.); 3030 (aromatik =C-H g.b.); 1662 (hidrazit C=O g.b.); 1604, 1541, 1508, 1469 (N-H e.b., aromatik C=C g.b.,); 1435 (alifatik C-H e.b.), 1182 (=C-O g.b.); 837 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 10**).



Şekil 10 IIA bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

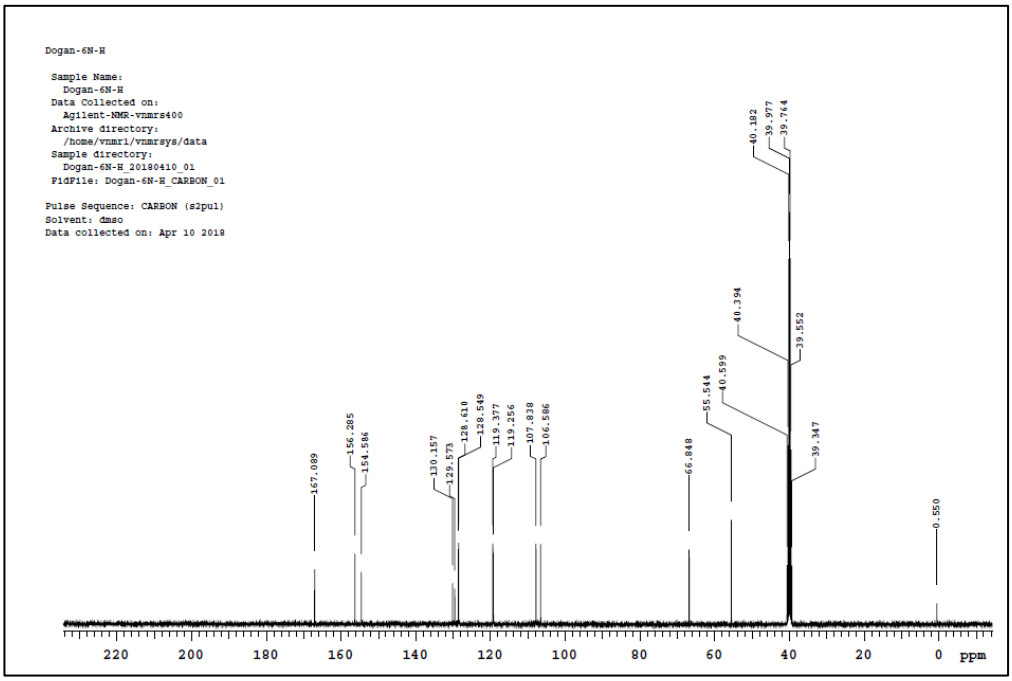
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,47 (çözücü piki); 3,31 (çözücü içindeki su piki); 3,82 (3H; s; Ar-OC$\underline{H}_3$); 4,33 (2H; s; -NH_2);4,54 (2H; s; Ar-O-C$\underline{H}_2$-); 7,09-7,13 (1H; H_8; J_1=8,8 Hz; J_2=2,4 Hz); 7,19-7,25 (3H; H_1, H_4 ve H_5); 7,66-7,73 (2H; H_3 ve H_7; J_1=8,8 Hz; J_2=9,2 Hz); 9,36 (1H; s; -NH-) (**Şekil 11**).



Şekil 11 IIA bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

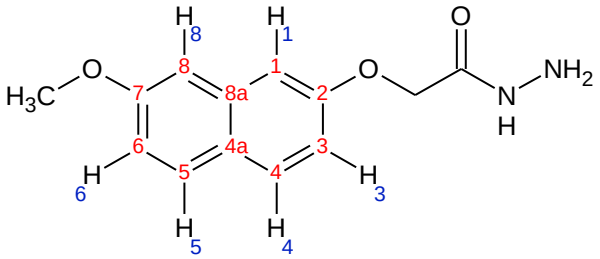
^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 55,54 (-Ar-O*C*H$_3$); 66,84 (-O*C*H$_2$-CO); 106,58 (C$_5$); 107,83 (C$_1$); 119,25 (C$_3$); 119,37 (C$_7$); 128,54 (C$_8$); 128,61 (C$_4$); 129,57 (C$_{4a}$); 130,15 (C$_{8a}$); 154,58 (C$_2$); 156,28 (C$_6$); 167,08 (C=O) (**Şekil 12**).



Şekil 12 IIA bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

6.1.4 2-[(7-Metoksi-naftalen-2-il)oksi]asetohidrazit [IIB] [Lab Kodu: 7N-H]



Bileşik [**IB**] (10 mmol) üzerine 50 ml etanol ve 30 mmol hidrazin hidrat ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Genel sentez yöntemlerinde belirtildiği gibi bir gece bekletilerek süzülür. Elde edilen katı etanolden kaynatılarak süzülür ve kurumaya bırakılır.

- Görünüm : Beyaz-krem renkli toz
- E.n. : 205,8-206,6 °C
- Verim : % 94,38
- Çözünürlük : DMSO'de çözünür; aseton, su ve kloroformda çözünmez.
- Elemental analiz $C_{13}H_{14}N_2O$ (M.A.: 246,26 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	63,40	5,73	11,38
Bulunan	63,28	5,70	11,26

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,461

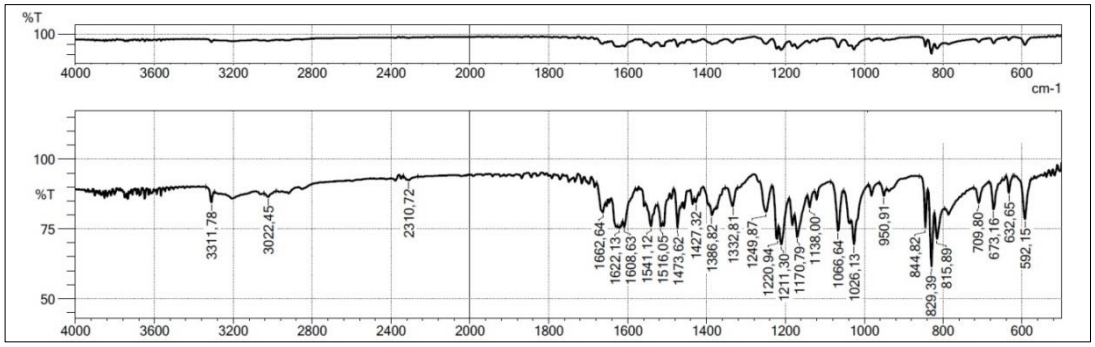
S_2: 0,069

S_3: 0,633

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

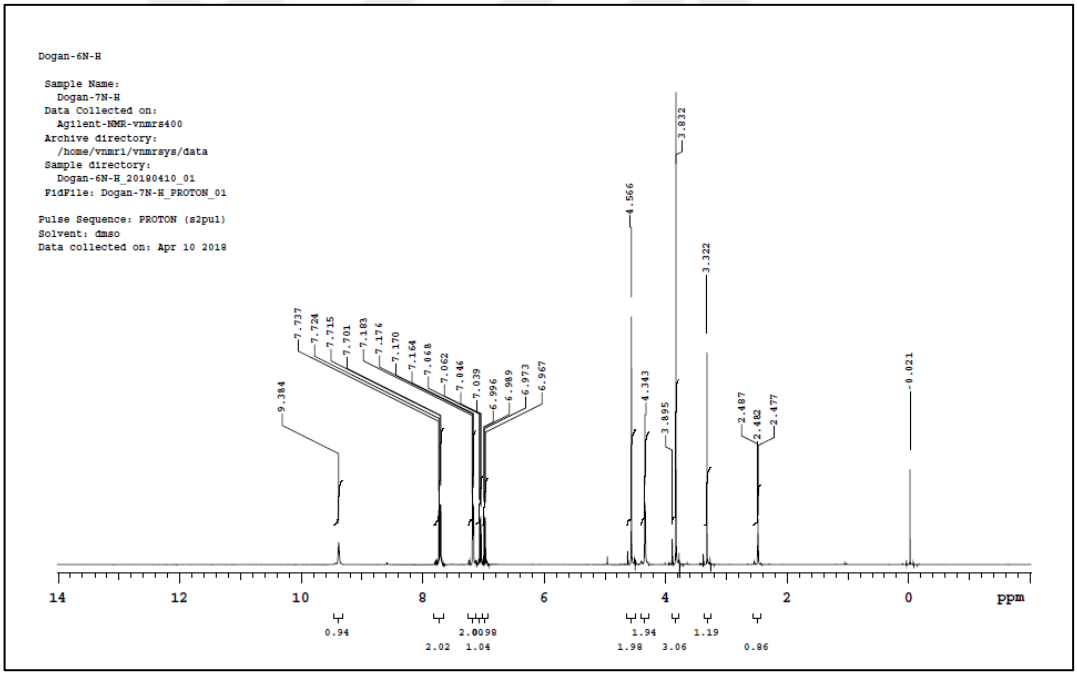
υ maks. (cm^{-1}): 3331 (asimetrik N-H g.b.); 3200 (simetrik N-H g.b.); 3022 (aromatik =C-H g.b.); 1662 (hidrazit C=O g.b.); 1608, 1541, 1516, 1473 (N-H e.b., aromatik C=C g.b.,); 1427 (alifatik C-H e.b.), 1170 (=C-O g.b.); 829 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 13**).



Şekil 13 IIB bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

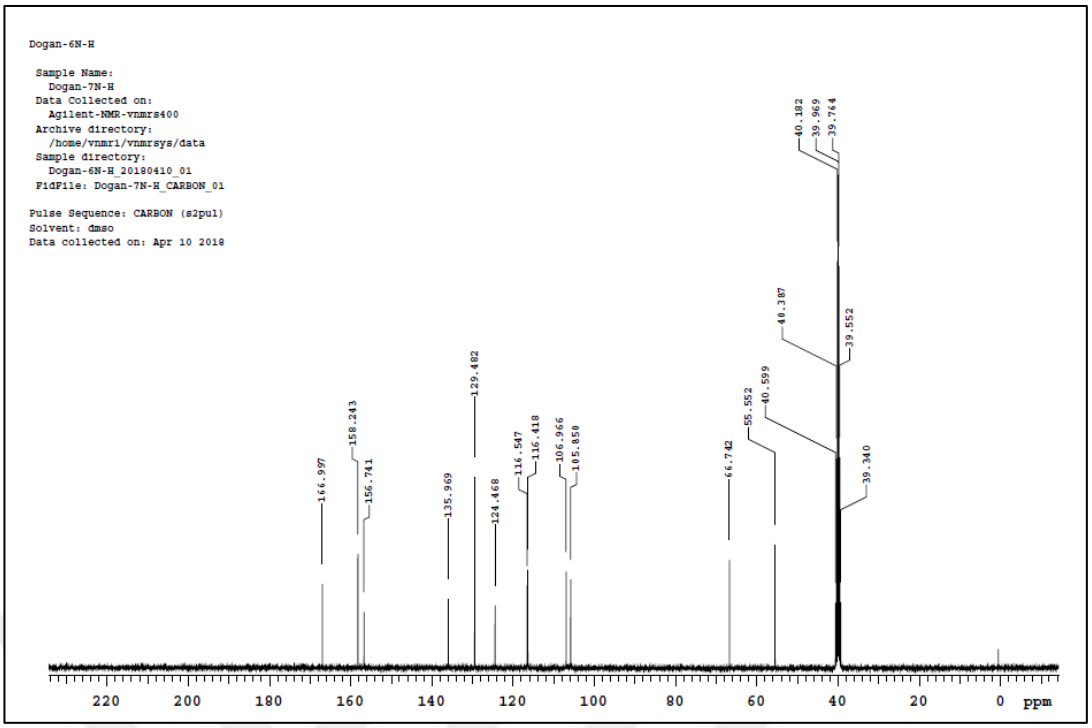
(400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,83 (3H; s; Ar-OC<u>H</u>$_3$); 4,34 (2H; s; -NH$_2$);4,56 (2H; s; Ar-O-C<u>H</u>$_2$-); 6,97-7,00 (1H; H$_5$; J$_1$=8,8 Hz; J$_2$=2,4 Hz); 7,00-7,03 (1H; H$_4$; J$_1$=8,8 Hz; J$_2$=2,4 Hz); 7,17-7,18 (2H; H$_1$ ve H$_8$; J=2,4 Hz); 7,70-7,74 (2H; H$_3$ ve H$_6$; J$_1$=8,8 Hz; J$_2$=9,2 Hz); 9,38 (1H; s; -NH-) (**Şekil 14**).



Şekil 14 IIB bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

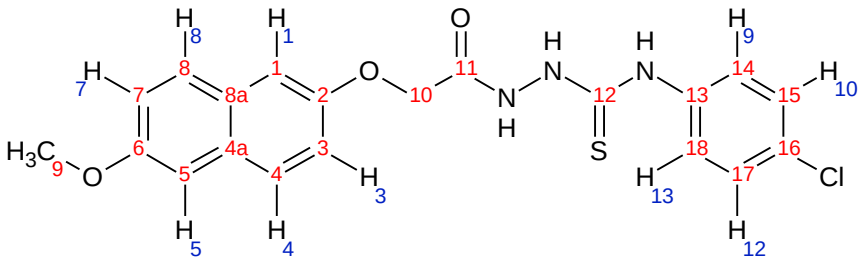
^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 55,52 (-Ar-O*C*H$_3$); 66,74 (-O*C*H$_2$-CO); 105,85 (C$_1$); 156,74 (C$_2$); 116,41 (C$_3$); 129,61 (C$_4$); 124,46 (C$_{4a}$) 129,48 (C$_5$); 116,54 (C$_6$); 158,24 (C$_7$); 106,96 (C$_8$); 135,96 (C$_{8a}$); 166,97 (C=O) (**Şekil 15**).



Şekil 15 IIB bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

6.1.5 1-(2-(6-Metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(4-klorofenil)-tiyosemikarbazit [IIIA1] [Lab Kodu: 6N-4K-TS]



Bileşik [**IIA**] (0,007 mol) ve 4-klorofenil izotiyosiyanat (0,007 mol) üzerine etil alkol (50 ml) ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve aseton-su karışımından kristallendirilir.

- ❖ Görünüm : Beyaz-krem renkli iğne şeklinde kristal
- ❖ E.n. : 179,0-181,0 °C
- ❖ Verim : % 87,30
- ❖ Çözünürlük : Aseton, DMSO'de çözünür; su ve kloroformda çözünmez.
- ❖ Elemental analiz $C_{20}H_{18}ClN_3O_3S$ (M.A.: 415,8932 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	57,76	4,36	10,10
Bulunan	57,60	4,37	9,95

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,184

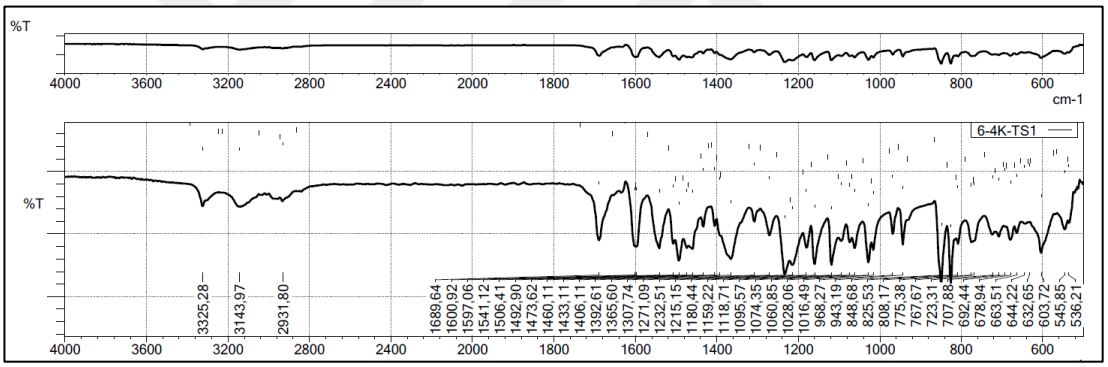
S_2: 0,028

S_3: 0,921

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

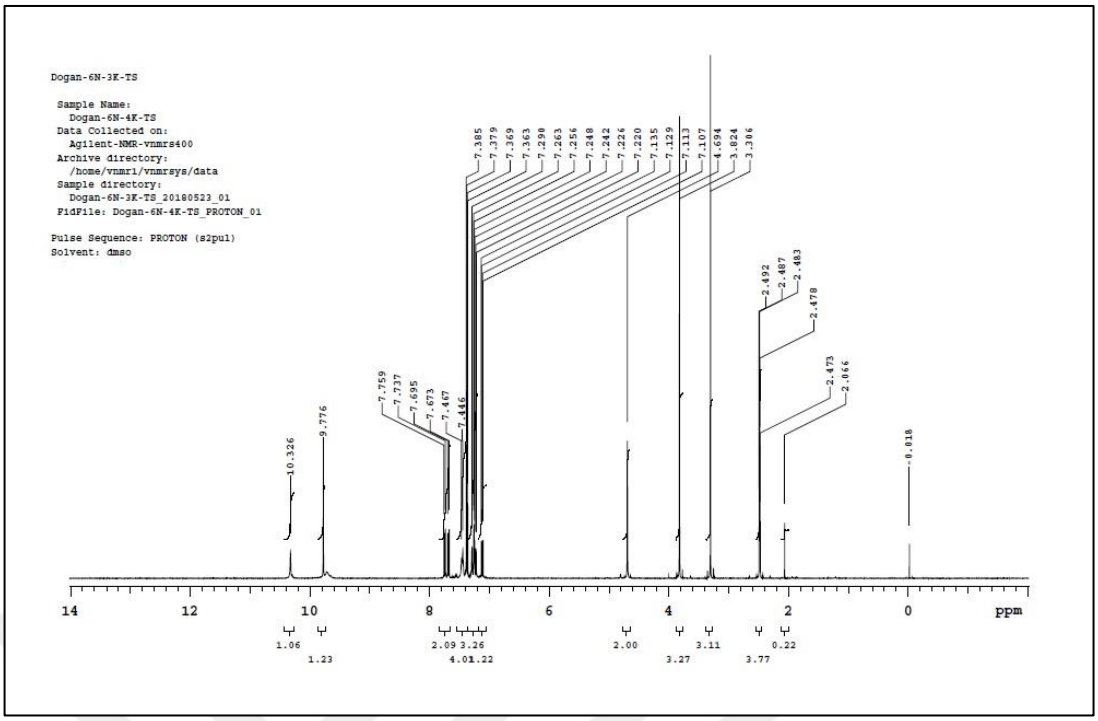
υ maks. (cm^{-1}): 3325 (N-H g.b.); 2931 (alifatik C-H g.b.); 1689 (C=O g.b.); 1600, 1597, 1541 (N-H e.b., aromatik C=C g.b.); 1232 (C=S g.b.) 1180 (=C-O g.b.); 825 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 16**).



Şekil 16 IIIA1 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

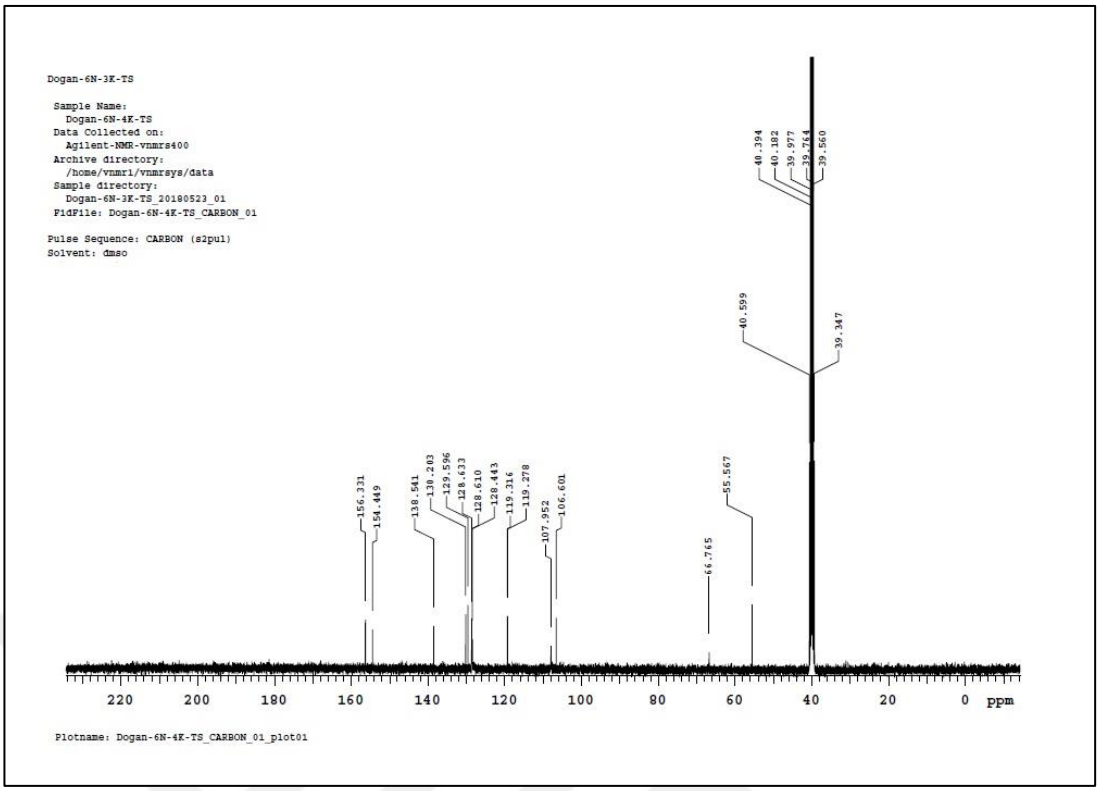
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,82 (3H; s; Ar-OC<u>H</u>$_3$); 4,69 (2H; s; Ar-O-C<u>H</u>$_2$-); 7,10-7,13 (1H; H_8; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,22-7,24 (1H; H_4; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,24 (1H; H_5; J=2,4 Hz); 7,29 (1H; H_1); 7,36-7,38 (2H; H_9 ve H_{13}; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,44-7,46 (2H; H_{10} ve H_{12}; J=8,8 Hz); 7,67-7,75 (2H; H_3 ve H_7; J=8,8 Hz); 9,78 (1H; s; -CS-N<u>H</u>-Ar); 10,32 (1H; s; -CO-N<u>H</u>-) (**Şekil 17**).



Şekil 17 IIIA1 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 55,56 (C_9); 66,76 (C_{10}); 106,60 (C_5); 107,95 (C_1); 119,27 (C_3); 119,31 (C_7); 128,44 (C_{15}); 128,44 (C_{17}); 128,61 (C_8); 128,63 (C_4); 129,59 (C_{4a}); 130,20 (C_{8a}); 138,54 (C_{14}); 138,54 (C_{18}); 154,44 (C_2); 156,33 (C_6) (**Şekil 18**).

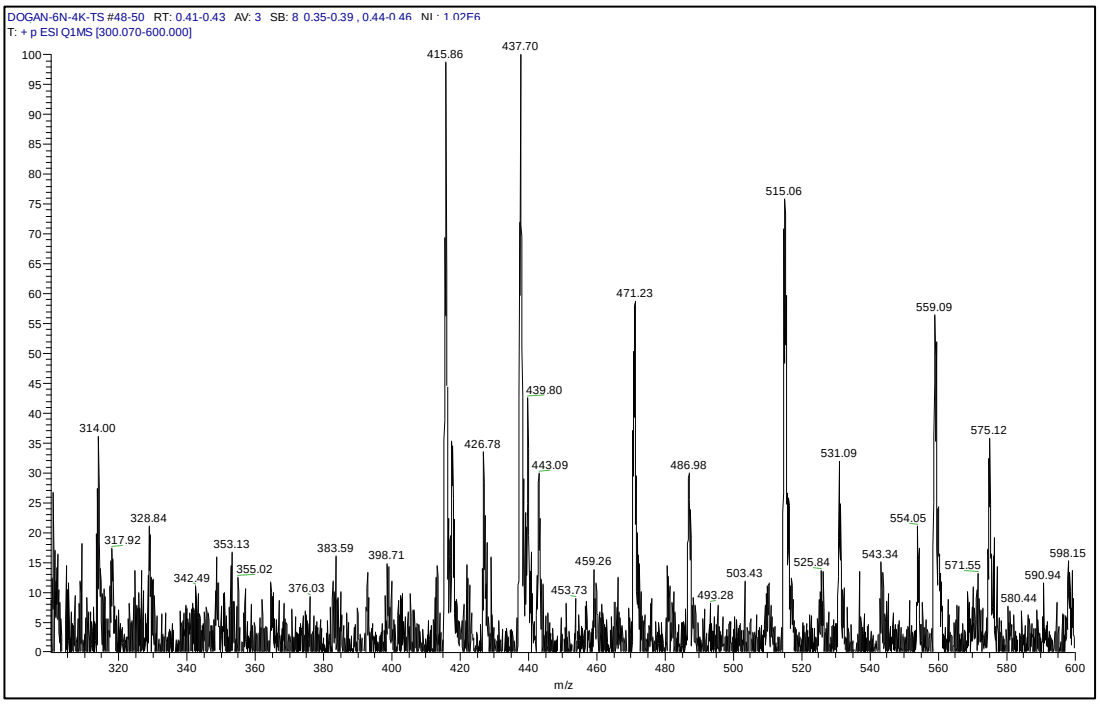


Şekil 18 IIIA1 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

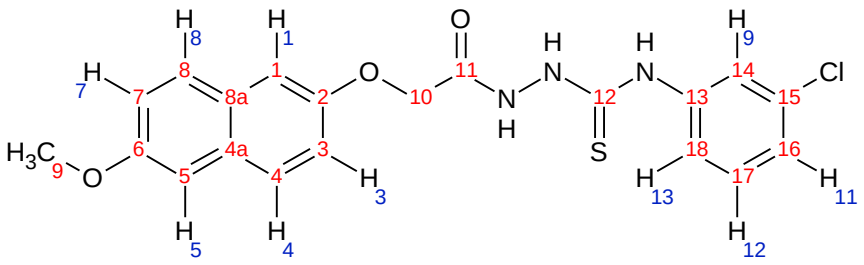
MS (ESI, m/z): $C_{20}H_{18}ClN_3O_3S$ için monoizotopik kütle (hesaplanan): 415,0757

ESI-MS m/z: 417 $[M+2]^+$; 415 $[M]^+$ (**Şekil 19**).



Şekil 19 IIIA1 bileşiğinin MS spektrumu

6.1.6 1-(2-(6-Metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(3-klorofenil)-tiyosemikarbazit [IIIA2] [Lab Kodu: 6N-3K-TS]



Bileşik [**IIA**] (0,007 mol) ve 3-klorofenil izotiyosiyanat (0,007 mol) üzerine etil alkol (50 ml) ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve aseton-su karışımından kristallendirilir.

- Görünüm : Beyaz-krem renkli iğne şeklinde kristal
- E.n. : 183,0-184,0 °C
- Verim : % 82,70
- Çözünürlük : Aseton, DMSO'de çözünür; su ve kloroformda çözünmez.
- Elemental analiz $C_{20}H_{18}ClN_3O_3S$ (M.A.: 415,8932 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	57,76	4,36	10,10
Bulunan	56,71	4,28	9,88

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,184

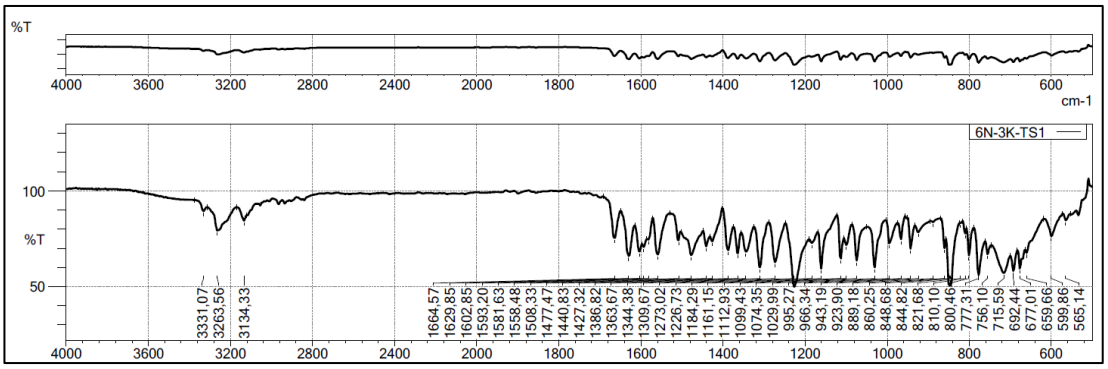
S_2: 0,068

S_3: 0,843

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

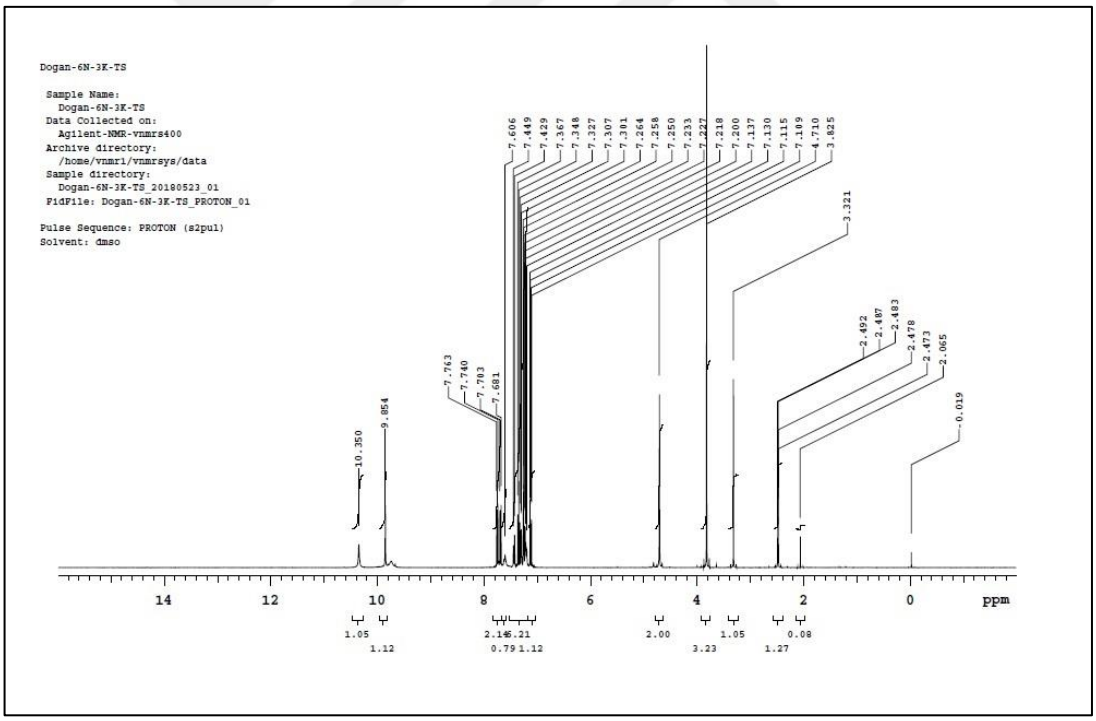
υ maks. (cm^{-1}): 3331 (N-H g.b.); 1664 (C=O g.b.); 1602, 1593, 1581 (N-H e.b., aromatik C=C g.b.); 1226 (C=S g.b.) 1184 (=C-O g.b.); 821 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 20**).



Şekil 20 IIIA2 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

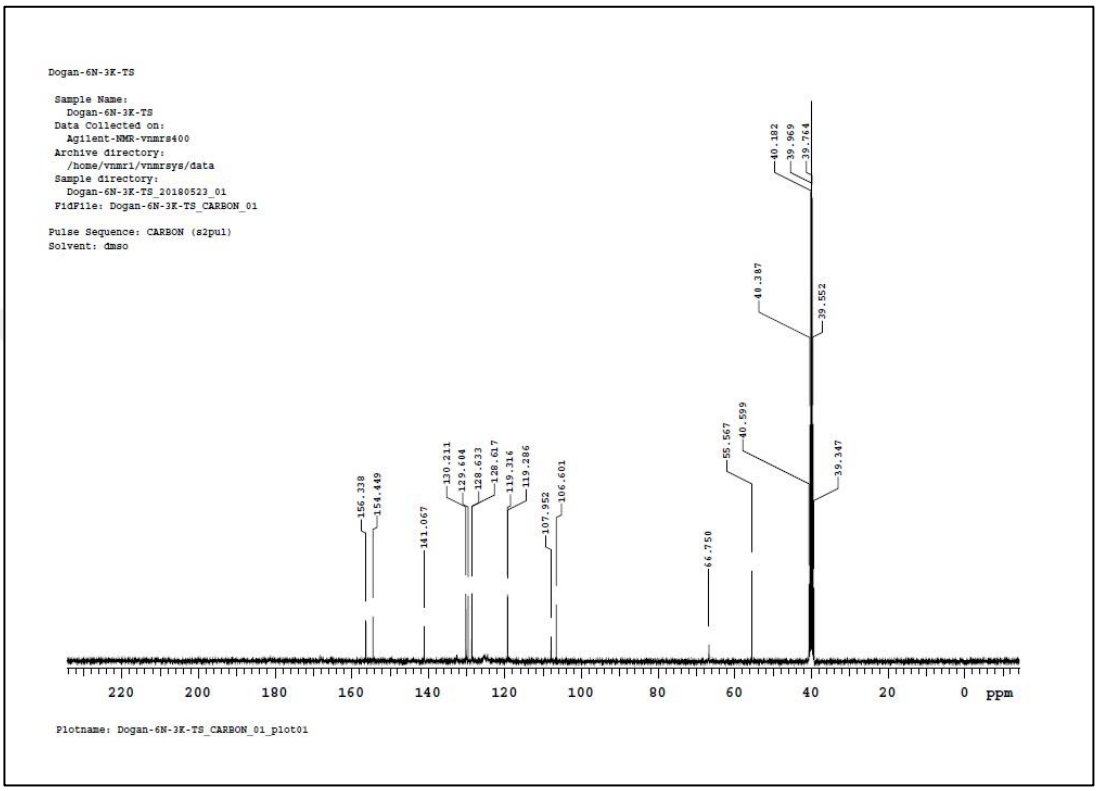
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,82 (3H; s; Ar-OC<u>H</u>$_3$); 4,71 (2H; s; Ar-O-C<u>H</u>$_2$-); 7,22-7,23 (1H; H_4; J_1=2,4 Hz); 7,25-7,36 (5H; H_5; H_9; H_{10}; H_{12} ve H_{13}); 7,33-7,35 (1H; H_1; J=8,0 Hz); 7,42-7,44 (1H; H_8; J=8,0 Hz); 7,68-7,76 (2H; H_3 ve H_7; J=8,8 Hz); 9,85 (1H; s; -CS-N<u>H</u>-Ar); 10,35 (1H; s; -CO-N<u>H</u>-) (**Şekil 21**).



Şekil 21 IIIA2 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 55,56 (C_9); 66,75 (C_{10}); 106,60 (C_5); 107,95 (C_1); 119,28 (C_3); 119,28 (C_7); 128,61 (C_{17}); 128,63 (C_4); 128,63 (C_8); 129,60 (C_{4a}); 130,21 (C_{8a}); 141,06 (C_{13}); 154,44 (C_2); 156,33 (C_6) (**Şekil 22**).

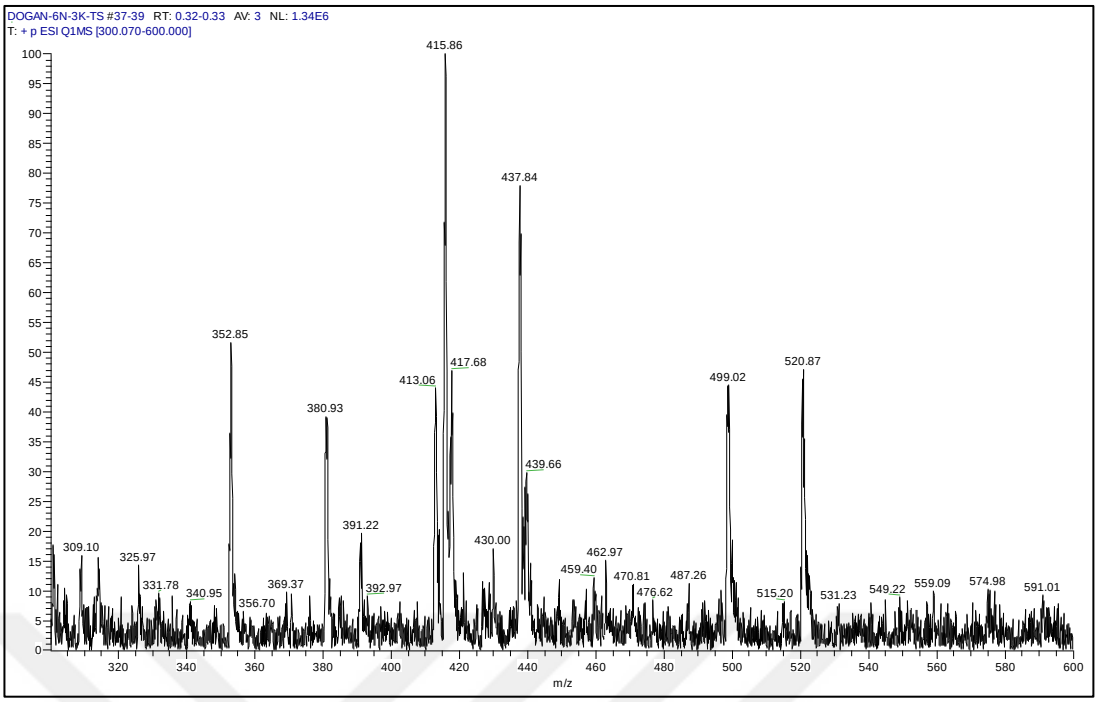


Şekil 22 IIIA2 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

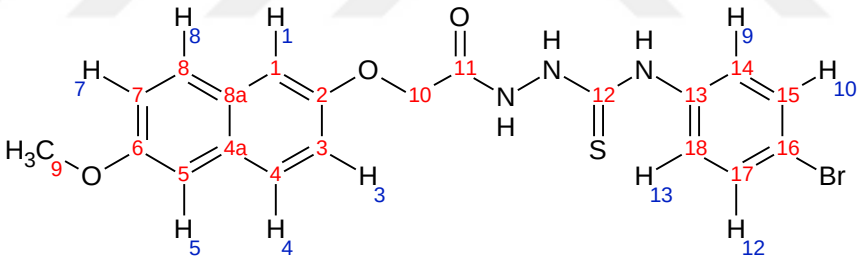
MS (ESI, m/z): $C_{20}H_{18}ClN_3O_3S$ için monoizotopik kütle (hesaplanan): 415,0757

ESI-MS m/z: 417 $[M+2]^+$; 415 $[M]^+$ (**Şekil 23**).



Şekil 23 IIIA2 bileşiğinin MS spektrumu

6.1.7 1-(2-(6-Metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(4-bromofenil)-tiyosemikarbazit [IIIA3] [Lab Kodu: 6N-4B-TS]



Bileşik [**IIA**] (0,007 mol) ve 4-bromofenil izotiyosiyanat (0,007 mol) üzerine etil alkol (50 ml) ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve aseton-su karışımından kristallendirilir.

- ❖ Görünüm : Beyaz-krem renkli iğne şeklinde kristal
- ❖ E.n. : 201,0-203,0 °C
- ❖ Verim : % 90,62
- ❖ Çözünürlük : Aseton, DMSO'de çözünür; su ve kloroformda çözünmez.
- ❖ Elemental analiz $C_{20}H_{18}BrN_3O_3S$ (M.A.: 460,344 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	52,18	3,94	9,13
Bulunan	52,81	4,03	9,13

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,161

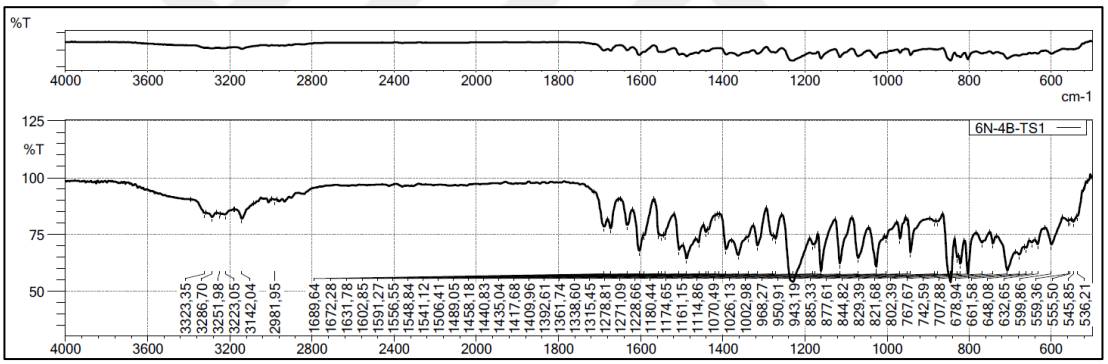
S_2: 0,057

S_3: 0,843

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

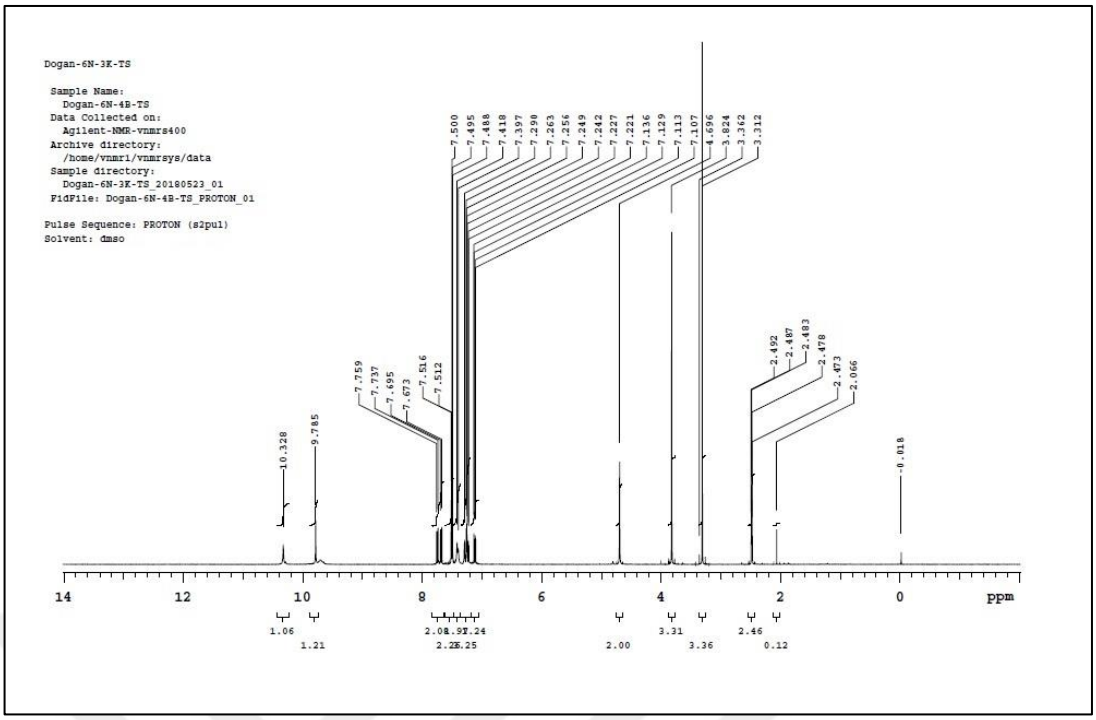
υ maks. (cm^{-1}): 3323 (N-H g.b.); 2981 (alifatik C-H g.b.) 1689 (C=O g.b.); 1602, 1591, 1556 (N-H e.b., aromatik C=C g.b.); 1228 (C=S g.b.) 1180 (=C-O g.b.); 821 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 24**).



Şekil 24 IIIA3 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

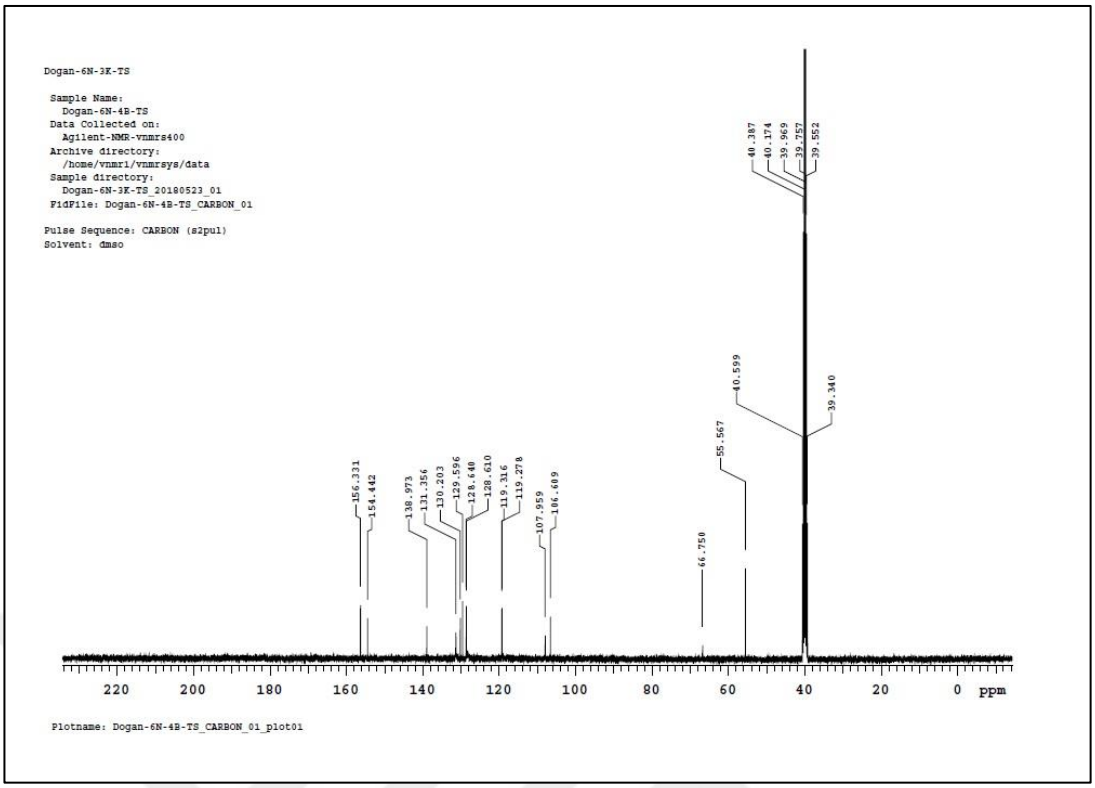
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,82 (3H; s; Ar-OC$\underline{H}_3$); 4,69 (2H; s; Ar-O-C$\underline{H}_2$-); 7,10-7,13 (1H; H_8; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz); 7,22-7,26 (2H; H_4 ve H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,29 (1H; H_1); 7,39-7,41 (2H; H_9 ve H_{13}; J=8,4 Hz); 7,49-7,51 (2H; H_{10} ve H_{12}; J=8,4 Hz); 7,67-7,69 (1H; H_3; J=8,8 Hz); 7,73-7,75 (1H; H_7; J=8,8 Hz); 9,78 (1H; s; -CS-N$\underline{H}$-Ar); 10,32 (1H; s; -CO-N$\underline{H}$-) (**Şekil 25**).



Şekil 25 IIIA3 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 55,56 (C_9); 66,75 (C_{10}); 106,60 (C_5); 107,95 (C_1); 119,27 (C_3); 119,31 (C_7); 128,61 (C_8); 128,64 (C_4); 129,59 (C_{4a}); 130,20 (C_{8a}); 131,35 (C_{15}); 131,35 (C_{17}); 138,97 (C_{14}); 138,97 (C_{18}); 154,44 (C_2); 156,33 (C_6) (**Şekil 26**).

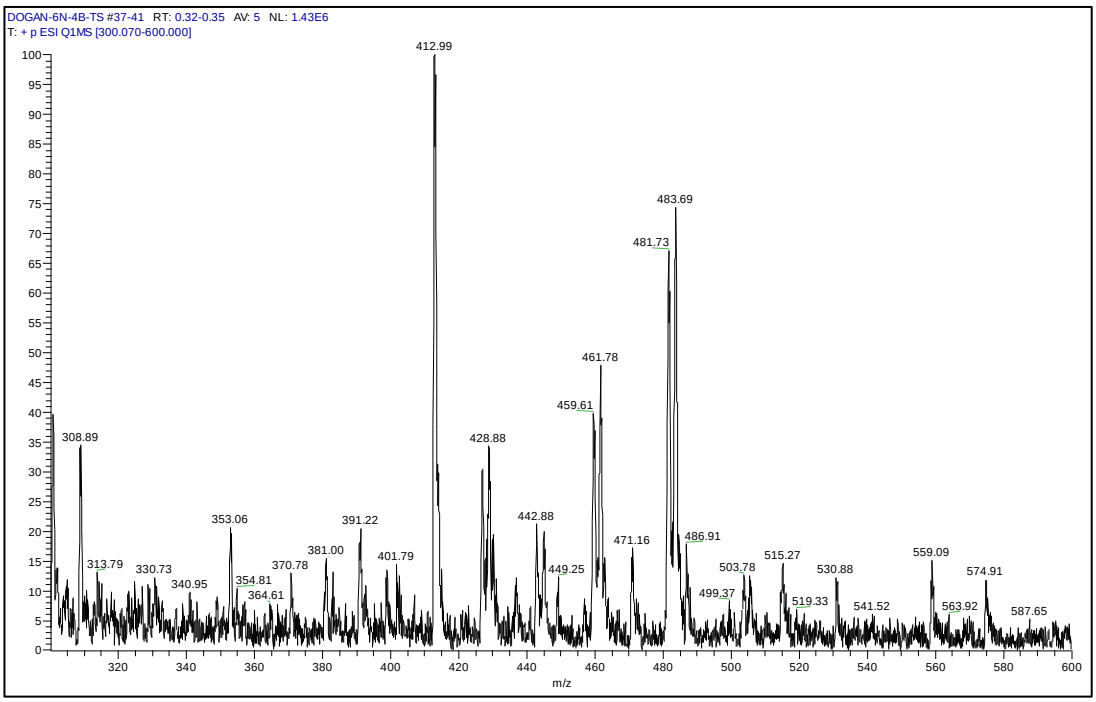


Şekil 26 IIIA3 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

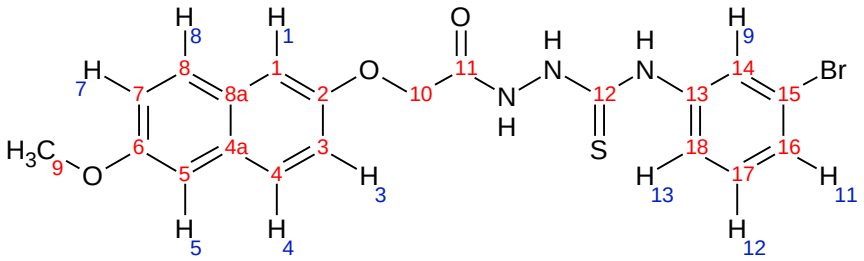
MS (ESI, m/z): $C_{20}H_{18}BrN_3O_3S$ için monoizotopik kütle (hesaplanan): 459,0252

ESI-MS m/z: 461 $[M+2]^+$; 459 $[M]^+$ (**Şekil 27**).



Şekil 27 IIIA3 bileşiğinin MS spektrumu

6.1.8 1-(2-(6-Metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(3-bromofenil)-tiyosemikarbazit [IIIA4] [Lab Kodu: 6N-3B-TS]



Bileşik [**IIA**] (0,007 mol) ve 3-bromofenil izotiyosiyanat (0,007 mol) üzerine etil alkol (50 ml) ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve aseton-su karışımından kristallendirilir.

- ❖ Görünüm : Beyaz-krem renkli iğne şeklinde kristal
- ❖ E.n. : 197,0-198,0 °C
- ❖ Verim : % 89,70
- ❖ Çözünürlük : Aseton, DMSO'de çözünür; su ve kloroformda çözünmez.
- ❖ Elemental analiz $C_{20}H_{18}BrN_3O_3S$ (M.A.: 460,344 g/mol)

	% C	% H	% N
Hesaplanan	52,18	3,94	9,13
Bulunan	52,72	3,97	9,10

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,115

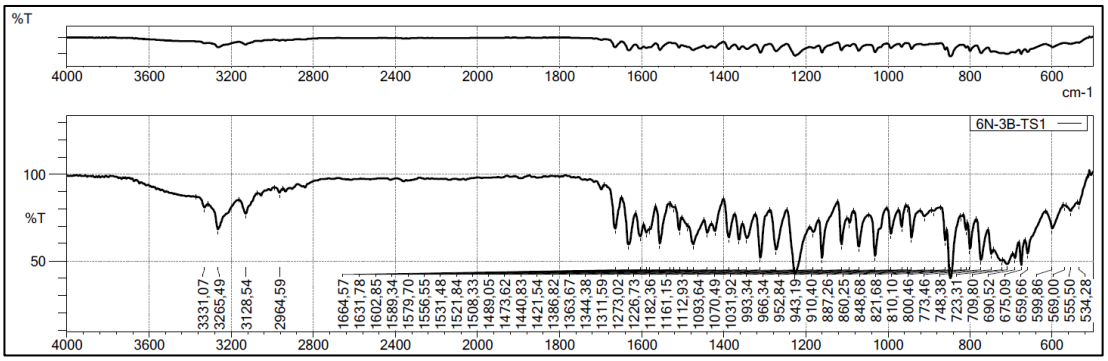
S_2: 0,034

S_3: 0,910

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

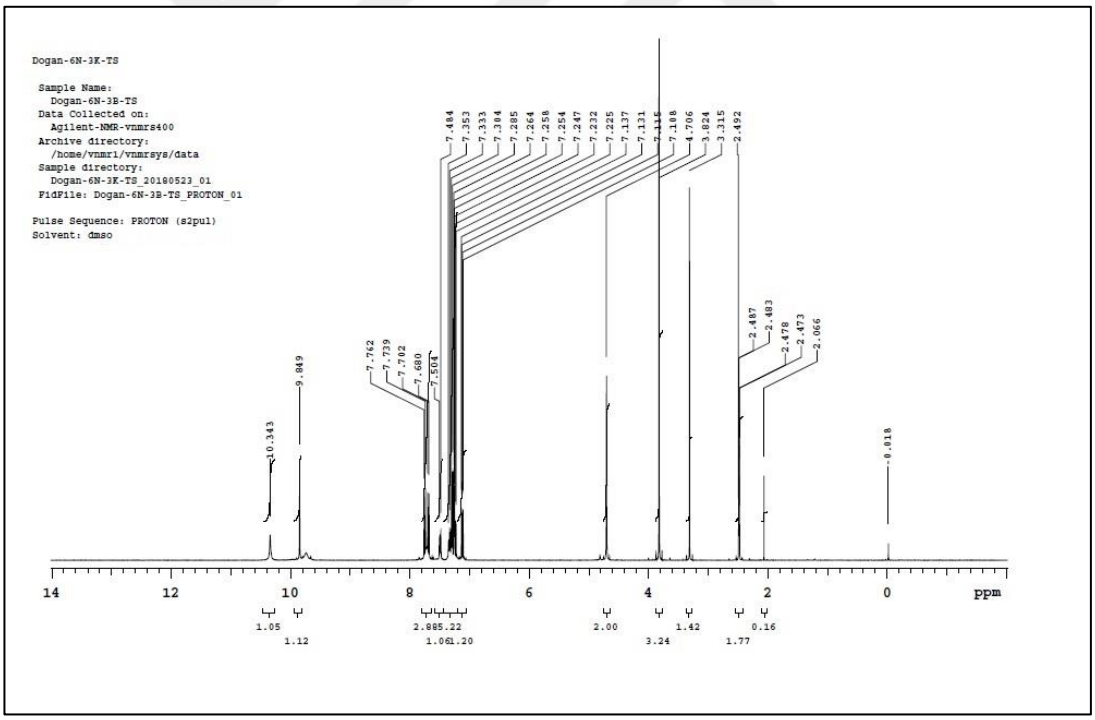
υ maks. (cm^{-1}): 3325 (N-H g.b.); 2931 (alifatik C-H g.b.) 1689 (C=O g.b.); 1600, 1597, 1541 (N-H e.b., aromatik C=C g.b.); 1232 (C=S g.b.) 1180 (=C-O g.b.); 825 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 28**).



Şekil 28 IIIA4 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

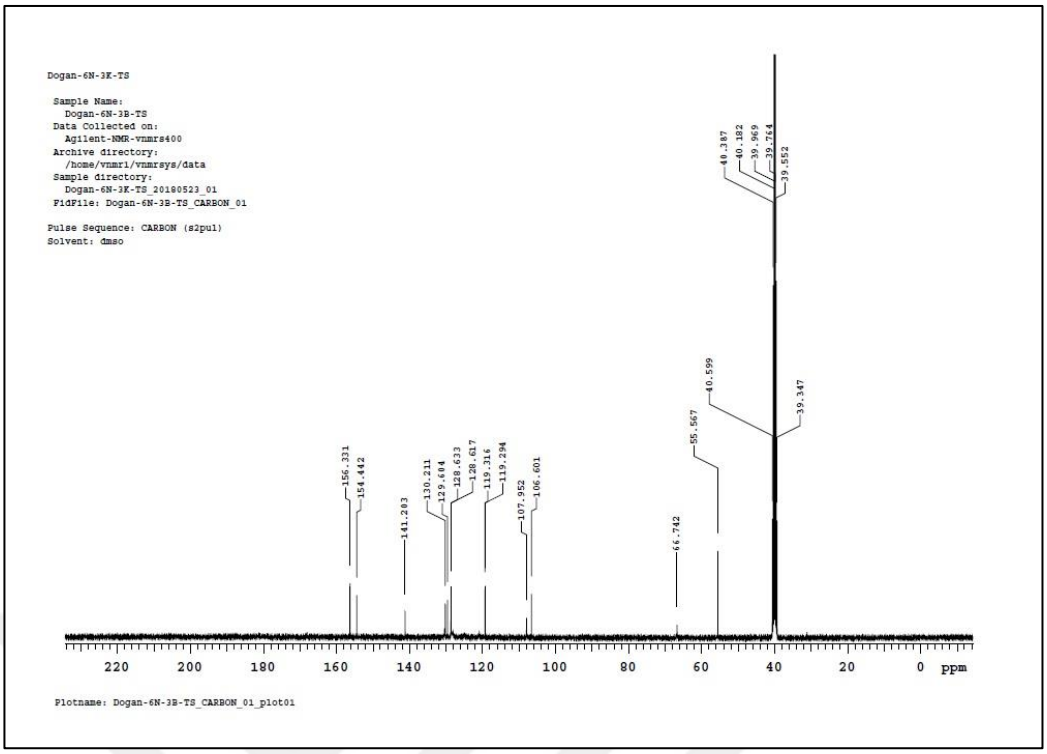
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,82 (3H; s; Ar-OC<u>H</u>$_3$); 4,70 (2H; s; Ar-O-C<u>H</u>$_2$-); 7,10-7,13 (1H; H_8; J_1=2,8 Hz); 7,22-7,25 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,25-7,30 (4H; H_5; H_{10}; H_{12} ve H_{13}); 7,33-7,35 (1H; H_1; J=8,0 Hz); 7,48-7,50 (1H; H_9; J=8,0 Hz); 7,68-7,76 (2H; H_3 ve H_7; J=8,8 Hz); 9,84 (1H; s; -CS-N<u>H</u>-Ar); 10,34 (1H; s; -CO-N<u>H</u>-) (**Şekil 29**).



Şekil 29 IIIA4 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 55,56 (C_9); 66,74 (C_{10}); 106,60 (C_5); 107,95 (C_1); 119,29 (C_3); 119,31 (C_7); 128,61 (C_8); 128,63 (C_4); 129,60 (C_{4a}); 130,21 (C_{8a}); 141,20 (C_{13}); 154,44 (C_2); 156,33 (C_6) (**Şekil 30**).

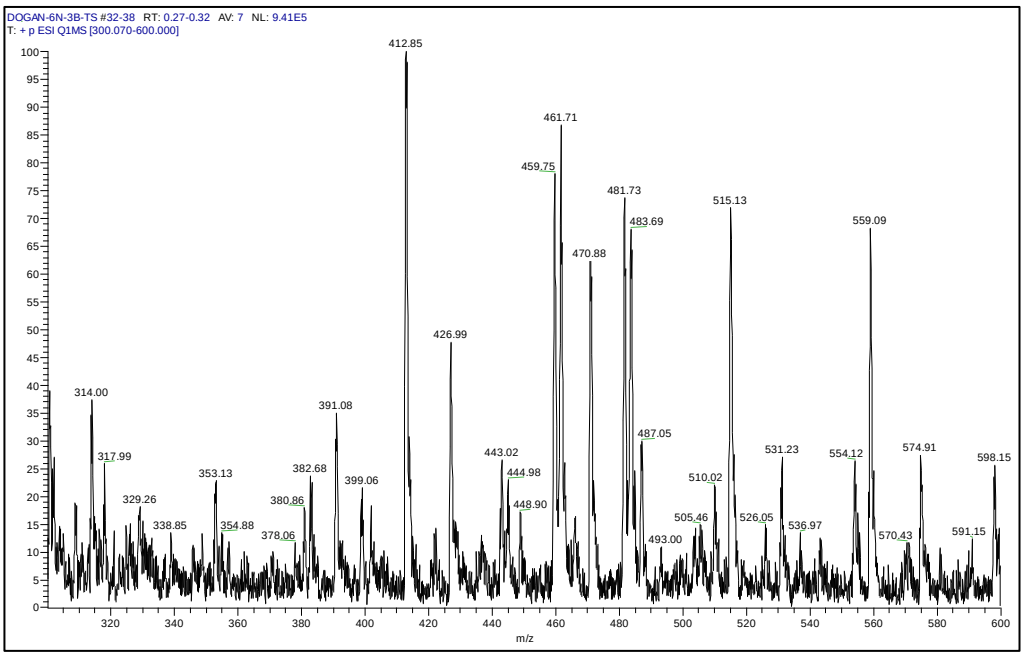


Şekil 30 IIIA4 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

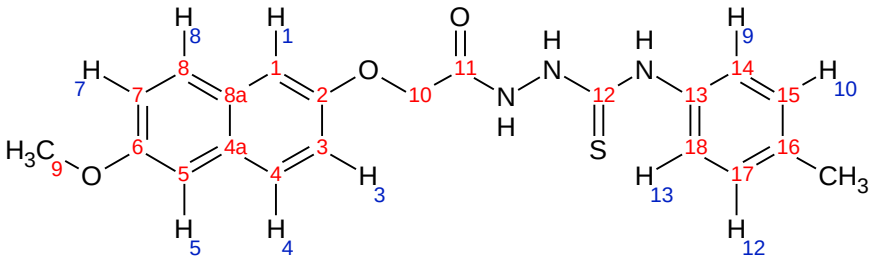
MS (ESI, m/z): $C_{20}H_{18}BrN_3O_3S$ için monoizotopik kütle (hesaplanan): 459,0252

ESI-MS m/z: 461 $[M+2]^+$;459 $[M]^+$ (**Şekil 31**).



Şekil 31 IIIA4 bileşiğinin MS spektrumu

6.1.9 1-(2-(6-Metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(4-metilfenil)-tiyosemikarbazit [IIIA5] [Lab Kodu: 6N-4M-TS]



Bileşik [**IIA**] (0,007 mol) ve 4-metilfenil izotiyosiyanat (0,007 mol) üzerine etil alkol (50 ml) ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve aseton-su karışımından kristallendirilir.

- ❖ Görünüm : Beyaz-krem renkli iğne şeklinde kristal
- ❖ E.n. : 182,2-182,4 °C
- ❖ Verim : % 73,62
- ❖ Çözünürlük : Aseton, DMSO'de çözünür; su ve kloroformda çözünmez.
- ❖ Elemental analiz $C_{21}H_{21}N_3O_3S$ (M.A.: 395,475 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	63,78	5,35	10,63
Bulunan	61,41	5,13	10,02

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,138

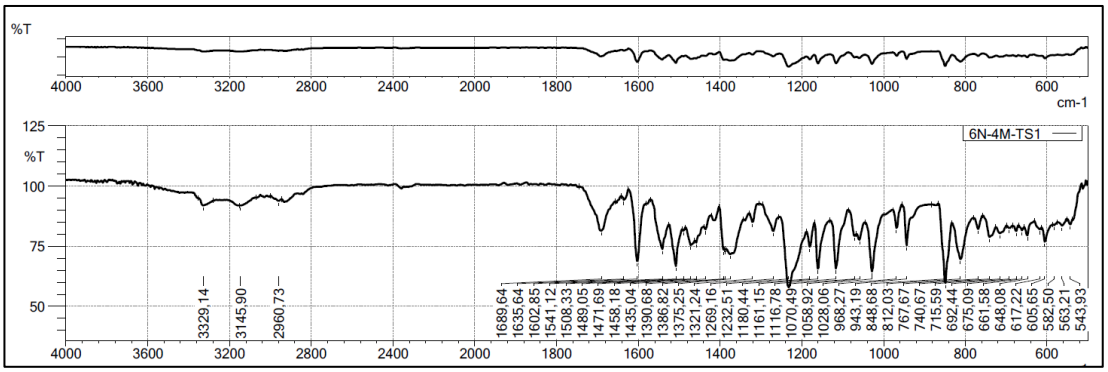
S_2: 0,057

S_3: 0,888

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

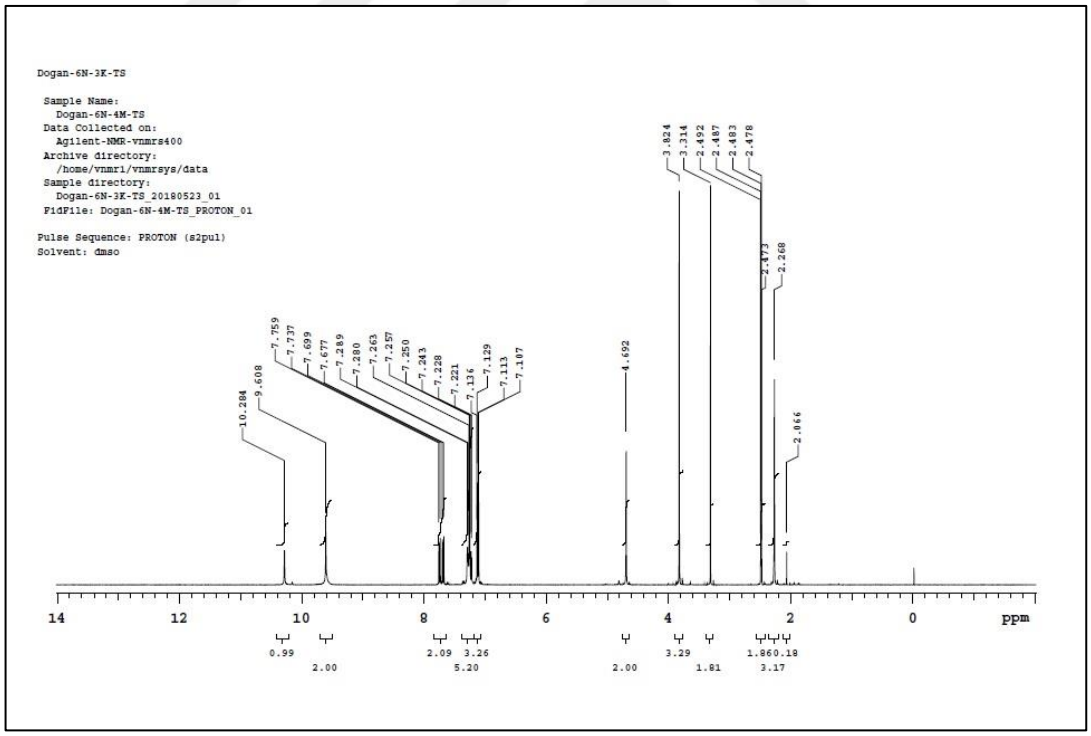
υ maks (cm^{-1}): 3329 (N-H g.b.); 2960 (alifatik C-H g.b.) 1689 (C=O g.b.); 1602, 1541, 1508 (N-H e.b., aromatik C=C g.b.); 1232 (C=S g.b.) 1180 (=C-O g.b.); 812 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 32**).



Şekil 32 IIIA5 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

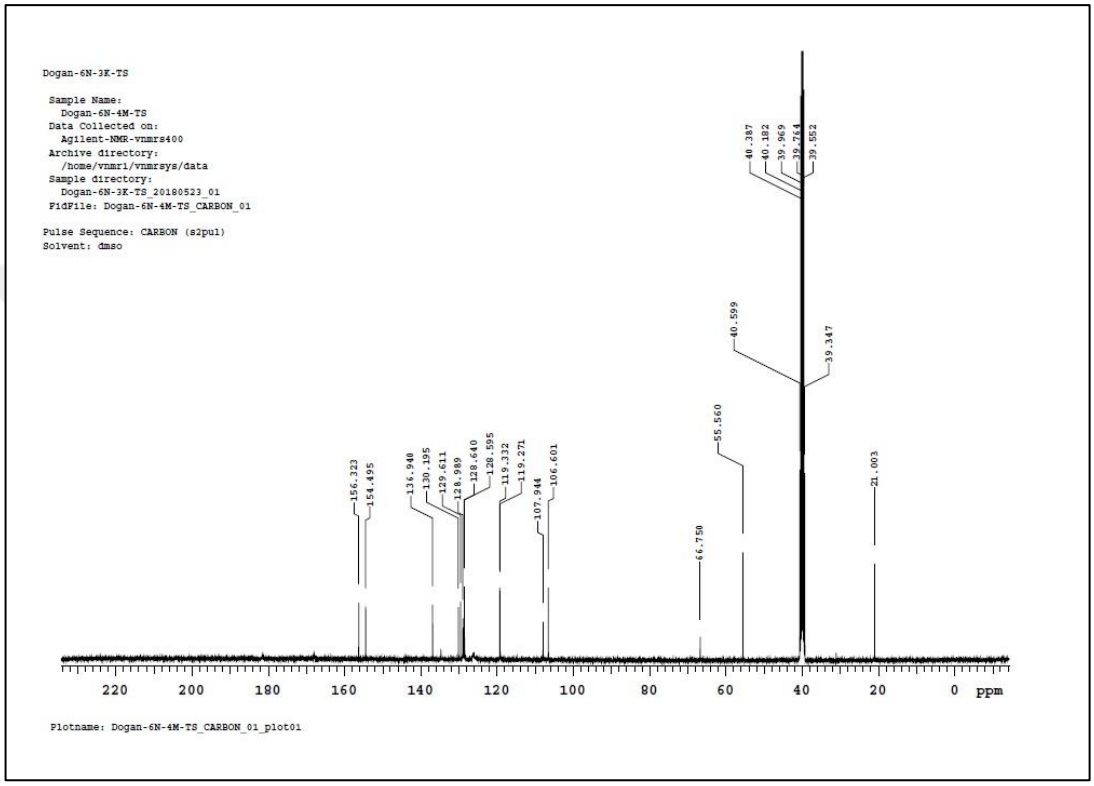
(400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 2,26 (3H; s; -Ar-C<u>H</u>$_3$); 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,82 (3H; s; Ar-OC<u>H</u>$_3$); 4,69 (2H; s; Ar-O-C<u>H</u>$_2$-); 7,10-7,13 (3H; H$_8$; H$_{10}$ ve H$_{12}$; J=2,8 Hz); 7,22-7,25 (1H; H$_4$; J$_1$=2,8 Hz; J$_2$=8,8 Hz); 7,25-7,28 (4H; H$_1$; H$_5$; H$_9$ ve H$_{13}$); 7,67-7,75 (2H; H$_3$ ve H$_7$; J=8,8 Hz); 9,60 (1H; s; -CS-N<u>H</u>-Ar); 10,28 (1H; s; -CO-N<u>H</u>-) (**Şekil 33**).



Şekil 33 IIIA5 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 21,00 (Ar-CH_3); 55,56 (C_9); 66,75 (C_{10}); 106,60 (C_5); 107,94 (C_1); 119,27 (C_3); 119,33 (C_7); 128,59 (C_8); 128,64 (C_4); 128,98 (C_{15}); 128,98 (C_{17}); 129,61 (C_{4a}); 130,19 (C_{8a}); 136,94 (C_{14}); 136,94 (C_{18}); 154,49 (C_2); 156,32 (C_6) (**Şekil 34**).

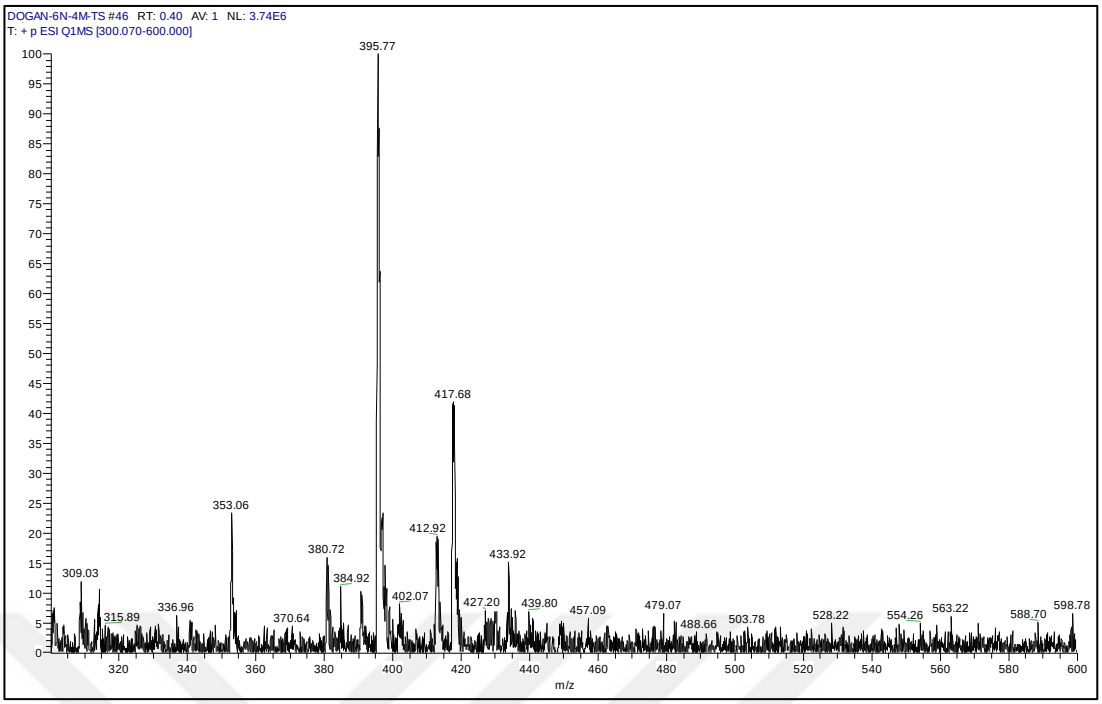


Şekil 34 IIIA5 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

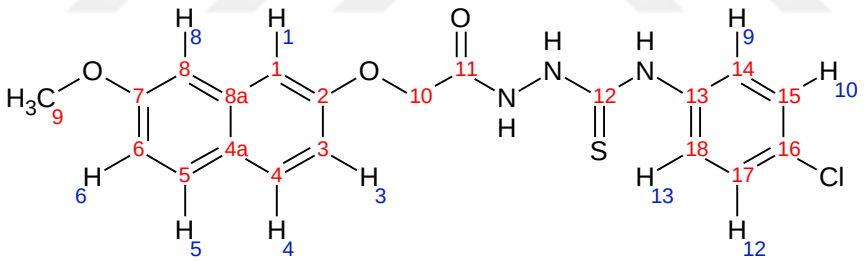
MS (ESI, m/z): $C_{21}H_{21}N_3O_3S$ için monoizotopik kütle (hesaplanan): 395,1303

ESI-MS m/z: 395 $[M]^+$ (**Şekil 35**).



Şekil 35 IIIA5 bileşiğinin MS spektrumu

6.1.10 1-(2-(7-Metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(4-klorofenil)-tiyosemikarbazit [IIIB1] [Lab Kodu: 7N-4K-TS]



Bileşik [**IIB**] (0,007 mol) ve 4-klorofenil izotiyosiyanat (0,007 mol) üzerine etil alkol (50 ml) ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve aseton-su karışımından kristallendirilir.

- ❖ Görünüm : Beyaz-krem renkli iğne şeklinde kristal
- ❖ E.n. : 162,0-163,0 °C
- ❖ Verim : % 71,90
- ❖ Çözünürlük : Aseton, DMSO'de çözünür; su ve kloroformda çözünmez.
- ❖ Elemental analiz $C_{20}H_{18}ClN_3O_3S$ (M.A.: 415,8932 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	57,76	4,36	10,10
Bulunan	58,01	4,44	9,89

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,112

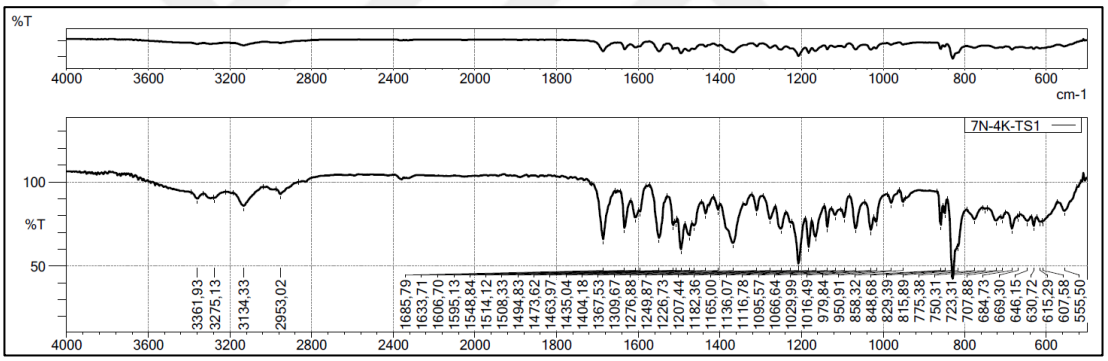
S_2: 0,184

S_3: 0,960

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

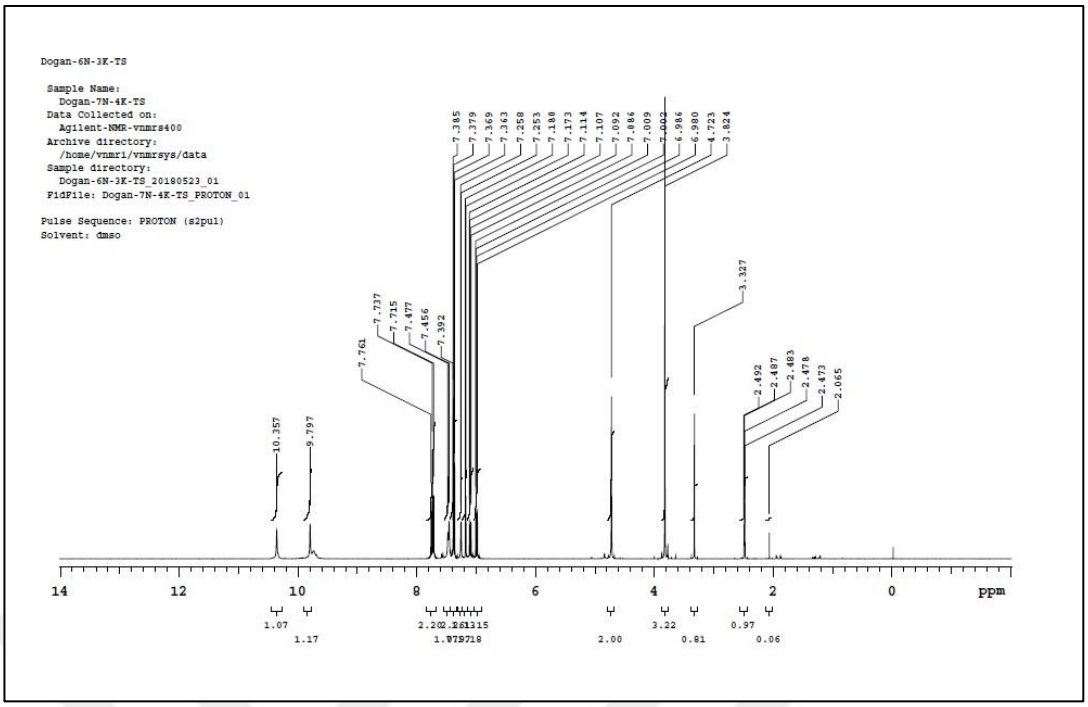
υ maks. (cm^{-1}): 3361 (N-H g.b.); 2953 (alifatik C-H g.b.) 1685 (C=O g.b.); 1606, 1595, 1548 (N-H e.b., aromatik C=C g.b.); 1226 (C=S g.b.) 1182 (=C-O g.b.); 829 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 36**).



Şekil 36 IIIB1 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

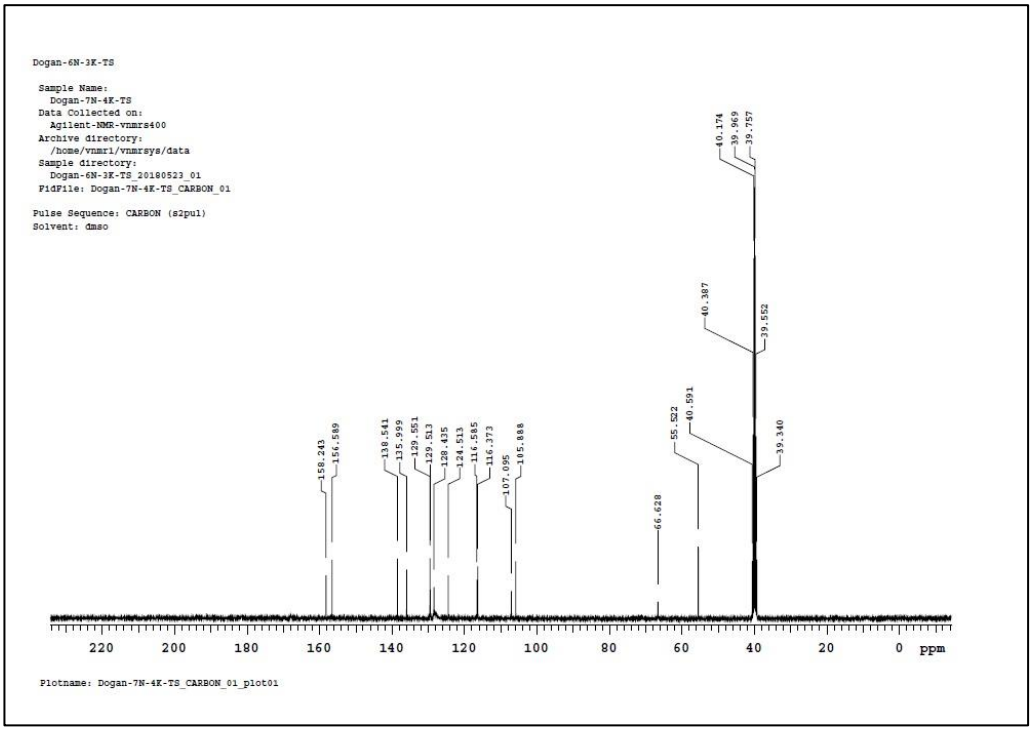
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,82 (3H; s; Ar-OC$\underline{H}_3$); 4,72 (2H; s; Ar-O-C$\underline{H}_2$-); 6,98-7,00 (1H; H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz); 7,08-7,11 (1H; H_4; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,17-7,18 (1H; H_8; J=2,8 Hz); 7,25 (1H; H_1; J=2,0 Hz); 7,36-7,38 (2H; H_{10} ve H_{12}; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,45-7,47 (2H; H_9 ve H_{13}; J=8,4 Hz); 7,71-7,76 (2H; H_3 ve H_6; J=8,8 Hz); 9,79 (1H; s; -CS-N$\underline{H}$-Ar); 10,35 (1H; s; -CO-N$\underline{H}$-) (**Şekil 37**).



Şekil 37 IIIB1 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 55,52 (C_9); 66,62 (C_{10}); 105,88 (C_1); 107,09 (C_8); 116,37 (C_6); 116,58 (C_3); 124,51 (C_{4a}); 128,43 (C_{15}); 128,43 (C_{17}); 129,51 (C_5); 129,55 (C_4); 135,99 (C_{8a}); 138,54 (C_{14}); 138,54 (C_{18}); 156,58 (C_2); 158,24 (C_7) (**Şekil 38**).

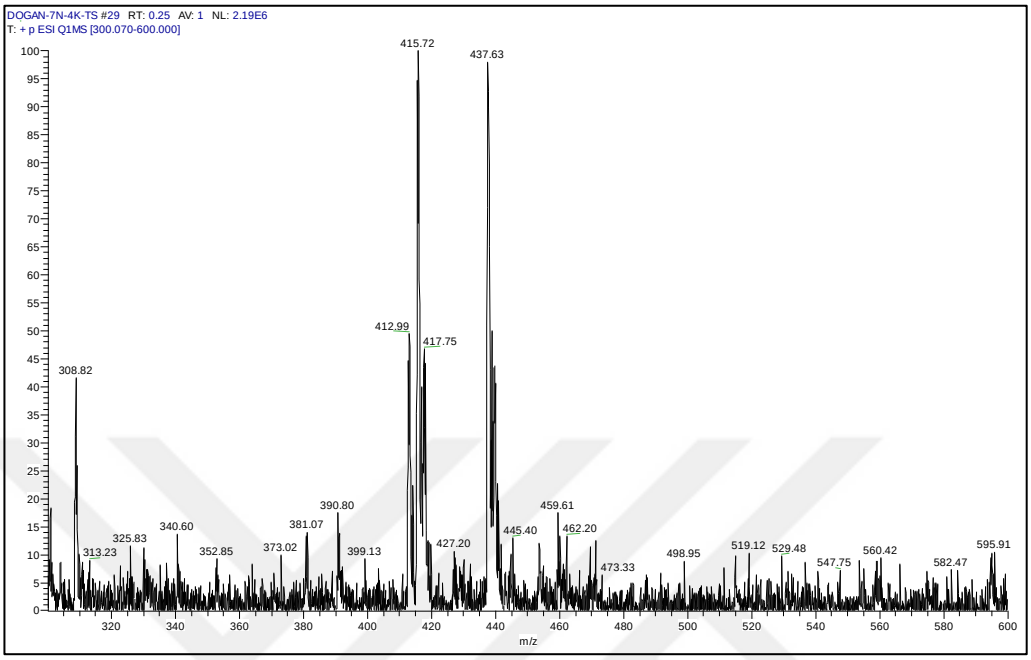


Şekil 38 IIIB1 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

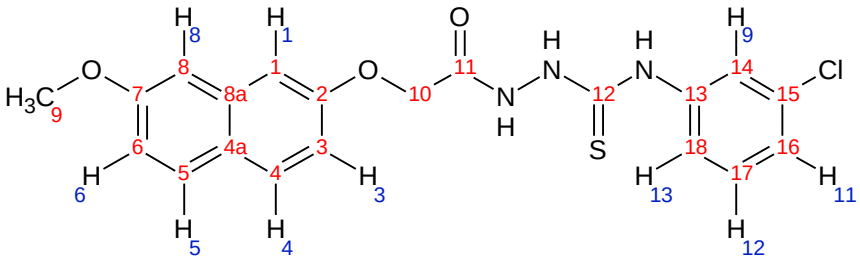
MS (ESI, m/z): $C_{20}H_{18}ClN_3O_3S$ için monoizotopik kütle (hesaplanan): 415,0757

ESI-MS m/z: 417 $[M+2]^+$; 415 $[M]^+$ (**Şekil 39**).



Şekil 39 IIIB1 bileşiğinin MS spektrumu

6.1.11 1-(2-(7-Metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(3-klorofenil)-tiyosemikarbazit [IIIB2] [Lab Kodu: 7N-3K-TS]



Bileşik [**IIB**] (0,007 mol) ve 3-klorofenil izotiyosiyanat (0,007 mol) üzerine etil alkol (50 ml) ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve aseton-su karışımından kristallendirilir.

- ❖ Görünüm : Beyaz-krem renkli iğne şeklinde kristal
- ❖ E.n. : 170,0-172,0 °C
- ❖ Verim : % 76,75

- Çözünürlük : Aseton, DMSO'de çözünür; su, kloroformda çözünmez.
- Elemental analiz $C_{20}H_{18}ClN_3O_3S$ (M.A.: 415,8932 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	57,76	4,36	10,10
Bulunan	56,77	4,55	9,39

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,303

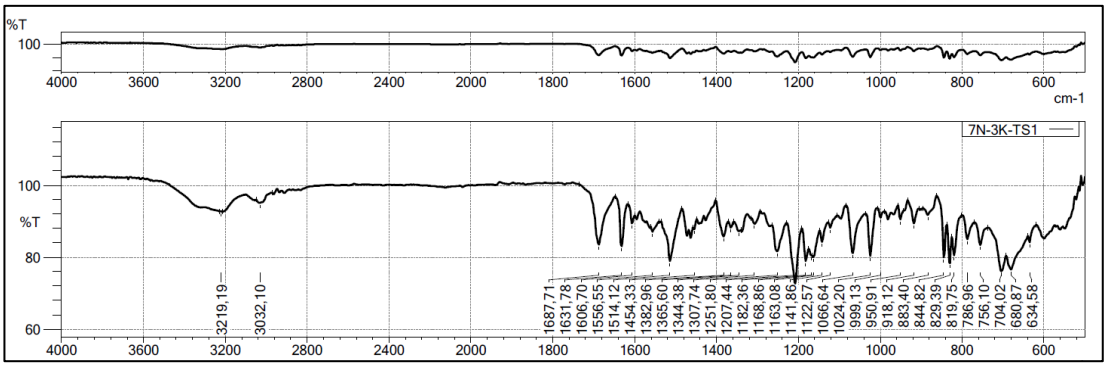
S_2: 0,230

S_3: 0,876

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

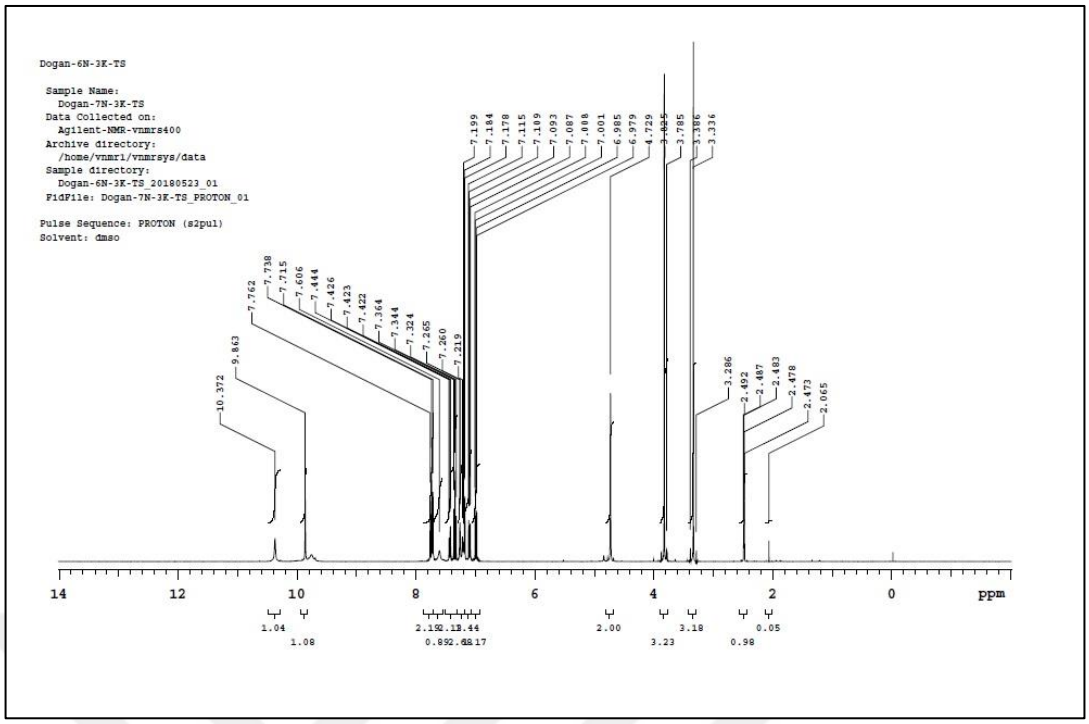
υ maks. (cm^{-1}): 3219 (N-H g.b.); 3032 (aromatik =C-H g.b.); 1687 (C=O g.b.); 1606, 1556, 1514 (N-H e.b., aromatik C=C g.b.); 1207 (C=S g.b.) 1182 (=C-O g.b.); 829 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 40**).



Şekil 40 IIIB2 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

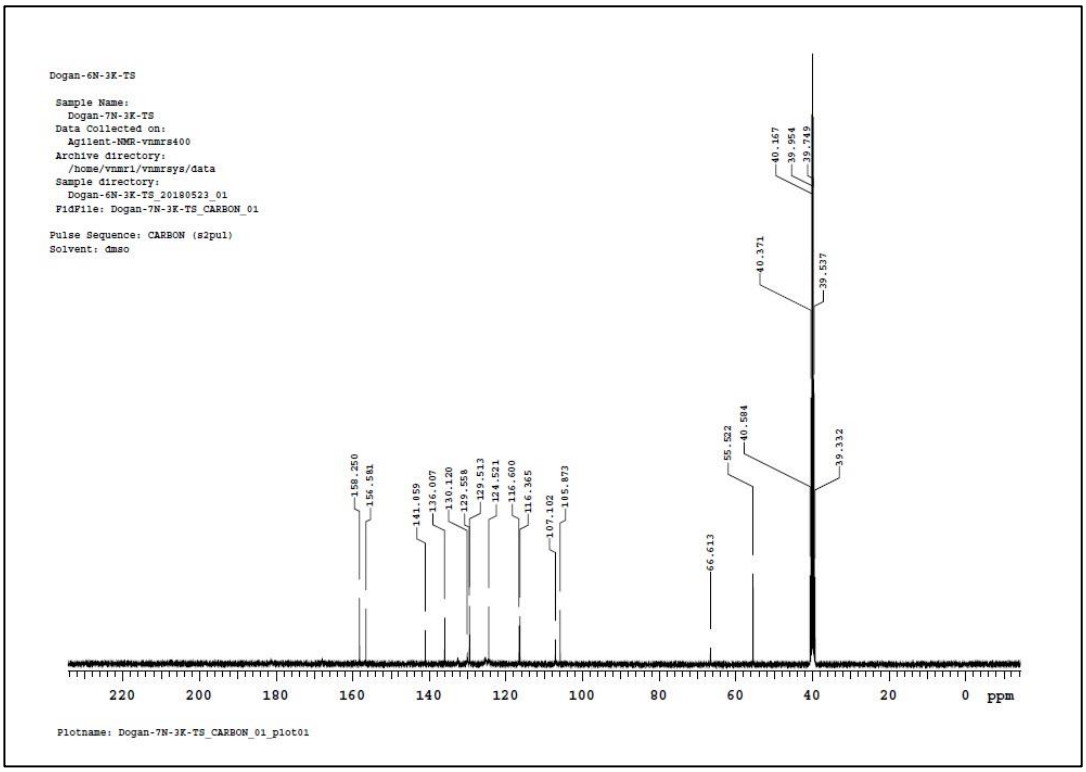
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,82 (3H; s; Ar-OC<u>H</u>$_3$); 4,72 (2H; s; Ar-O-C<u>H</u>$_2$-); 6,97-7,00 (1H; H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,08-7,11 (1H; H_4; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,17-7,18 (1H; H_8; J=2,4 Hz); 7,19-7,26 (2H; H_1 ve H_{13}); 7,32-7,36 (1H; H_{12}; J=8,0 Hz); 7,42-7,44 (1H; H_{11}; J=8,8 Hz); 7,60 (1H; H_9); 7,71-7,76 (2H; H_3 ve H_6; J=9,6 Hz); 9,86 (1H; s; -CS-N<u>H</u>-Ar); 10,37 (1H; s; -CO-N<u>H</u>-) (**Şekil 41**).



Şekil 41 IIIB2 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 55,52 (C_9); 66,61 (C_{10}); 105,87 (C_1); 107,10 (C_8); 116,36 (C_6); 116,60 (C_3); 124,52 (C_{4a}); 129,51 (C_5); 129,55 (C_4); 130,12 (C_{15}); 136,00 (C_{8a}); 141,05 (C_{13}); 156,58 (C_2); 158,25 (C_7) (**Şekil 42**).

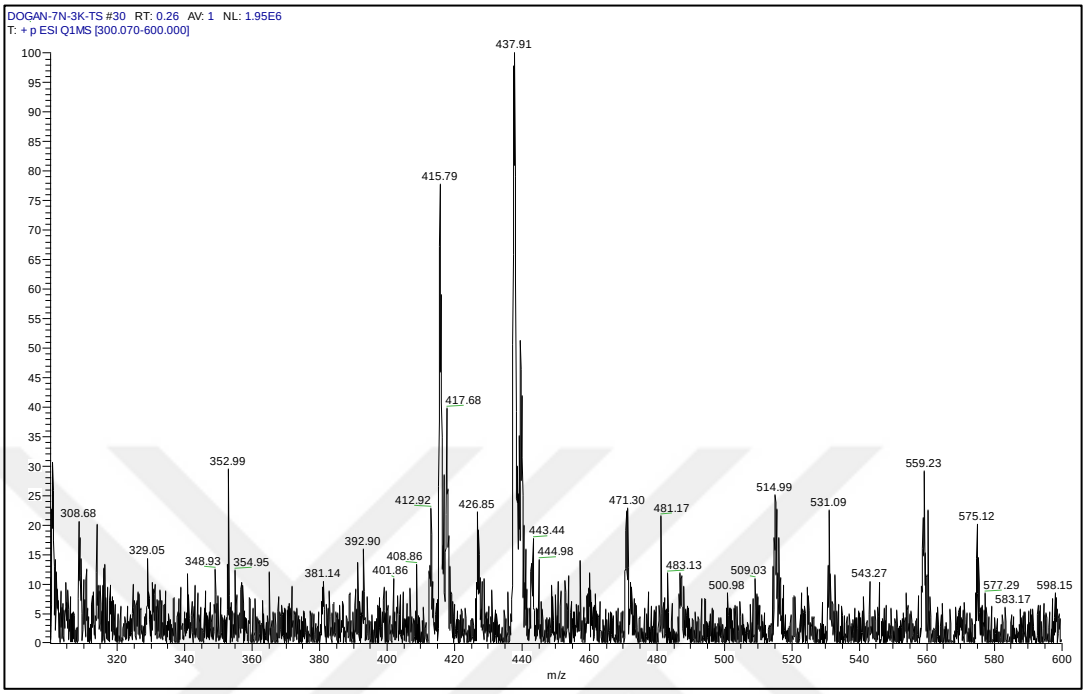


Şekil 42 IIIB2 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

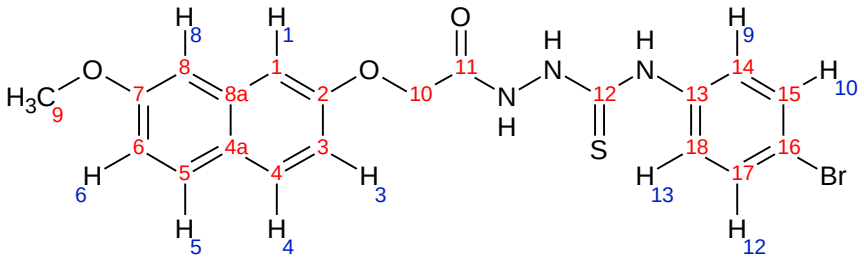
MS (ESI, m/z): $C_{20}H_{18}ClN_3O_3S$ için monoizotopik kütle (hesaplanan): 415,0757

ESI-MS m/z: 417 $[M+2]^+$; 415 $[M]^+$ (**Şekil 43**).



Şekil 43 IIIB2 bileşiğinin MS spektrumu

6.1.12 1-(2-(7-Metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(4-bromofenil)-tiyosemikarbazit [IIIB3] [Lab Kodu: 7N-4B-TS]



Bileşik [**IIB**] (0,007 mol) ve 4-bromofenil izotiyosiyanat (0,007 mol) üzerine etil alkol (50 ml) ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve aseton-su karışımından kristallendirilir.

- ❖ Görünüm : Beyaz renkli toz
- ❖ E.n. : 180,0-181,0 °C
- ❖ Verim : % 92,47
- ❖ Çözünürlük : Aseton, DMSO'de çözünür; su ve kloroformda çözünmez.

❖ Elemental analiz $C_{20}H_{18}BrN_3O_3S$ (M.A.: 460,344 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	52,18	3,94	9,13
Bulunan	52,74	4,02	9,10

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,090

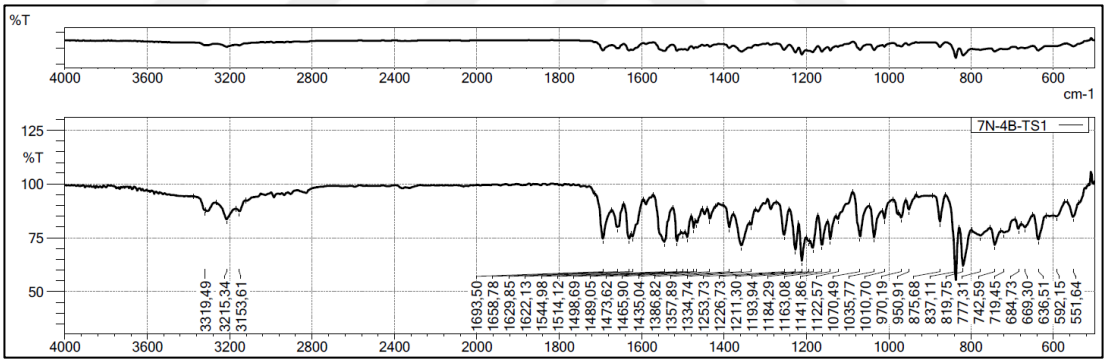
S_2: 0,092

S_3: 0,887

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

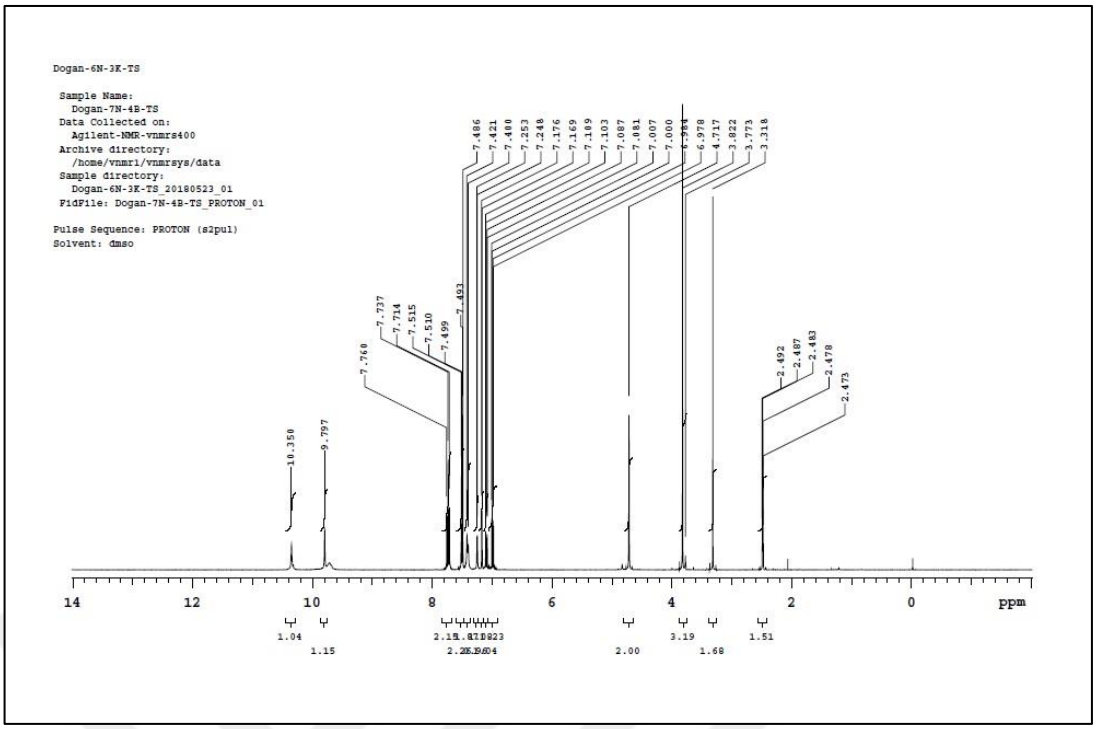
υ maks. (cm^{-1}): 3319 (N-H g.b.); 1693 (C=O g.b.); 1622, 1544, 1514 (N-H e.b., aromatik C=C g.b.); 1226 (C=S g.b.) 1184 (=C-O g.b.); 837 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 44**).



Şekil 44 IIIB3 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

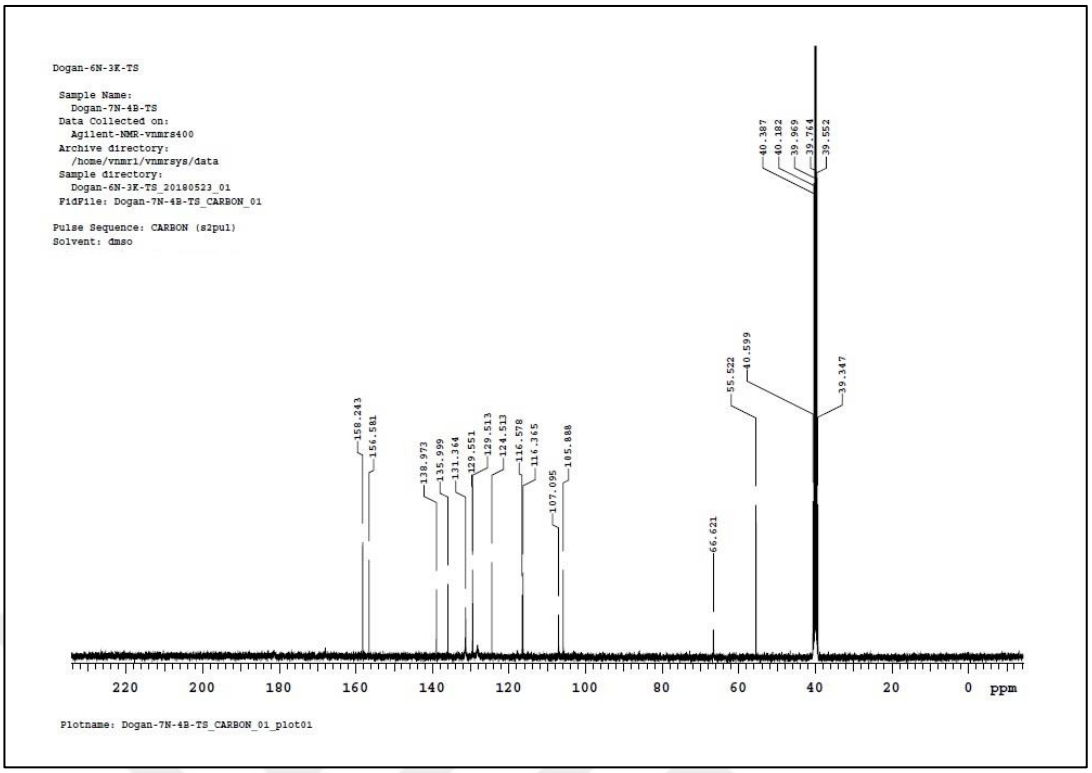
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,82 (3H; s; Ar-OC<u>H</u>$_3$); 4,71 (2H; s; Ar-O-C<u>H</u>$_2$-); 6,97-7,00 (1H; H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz); 7,08-7,10 (1H; H_4; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,16-7,17 (1H; H_8; J=2,8 Hz); 7,24-7,25 (1H; H_1; J=2,0 Hz); 7,40-7,48 (2H; H_9 ve H_{13}; J=8,4 Hz); 7,48-7,51 (2H; H_{10} ve H_{12}; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,71-7,76 (2H; H_3 ve H_6; J=9,2 Hz); 9,79 (1H; s; -CS-N<u>H</u>-Ar); 10,35 (1H; s; -CO-N<u>H</u>-) (**Şekil 45**).



Şekil 45 IIIB3 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 55,52 (C_9); 66,62 (C_{10}); 105,88 (C_1); 107,09 (C_8); 116,36 (C_6); 116,57 (C_3); 124,51 (C_{4a}); 129,51 (C_5); 129,55 (C_4); 131,36 (C_{15}); 131,36 (C_{17}); 135,99 (C_{8a}); 138,97 (C_{14}); 138,97 (C_{18}); 156,58 (C_2); 158,24 (C_7) (**Şekil 46**).

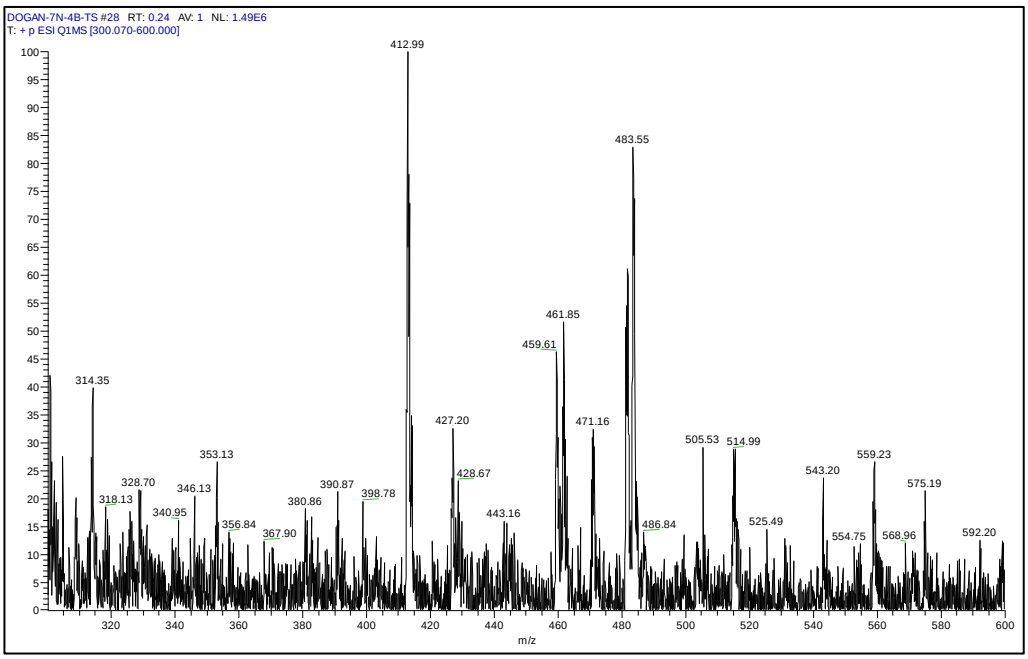


Şekil 46 IIIB3 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

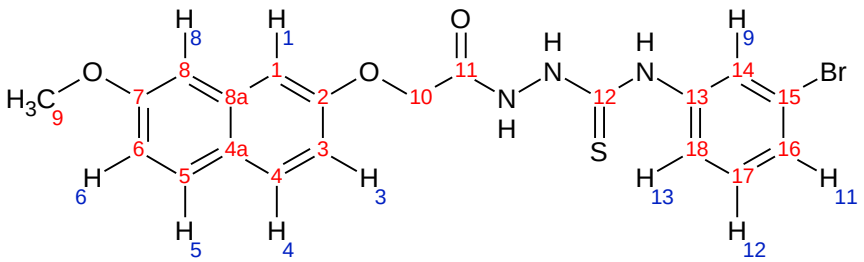
MS (ESI, m/z): $C_{20}H_{18}BrN_3O_3S$ için monoizotopik kütle (hesaplanan): 459,0252

ESI-MS m/z: 461 $[M+2]^+$; 459 $[M]^+$ (**Şekil 47**).



Şekil 47 IIIB3 bileşiğinin MS spektrumu

6.1.13 1-(2-(7-Metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(3-bromofenil)-tiyosemikarbazit [IIIB4] [Lab Kodu: 7N-3B-TS]



Bileşik [**IIB**] (0,007 mol) ve 3-bromofenil izotiyosiyanat (0,007 mol) üzerine etil alkol (50 ml) ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve aseton-su karışımından kristallendirilir.

- ❖ Görünüm : Beyaz-krem renkli iğne şeklinde kristal
- ❖ E.n. : 185,0-186,0 °C
- ❖ Verim : % 91,02
- ❖ Çözünürlük : Aseton, DMSO'de çözünür; su ve kloroformda çözünmez.
- ❖ Elemental analiz $C_{20}H_{18}BrN_3O_3S$ (M.A.: 460,344 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	52,18	3,94	9,13
Bulunan	53,81	4,15	9,39

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,236

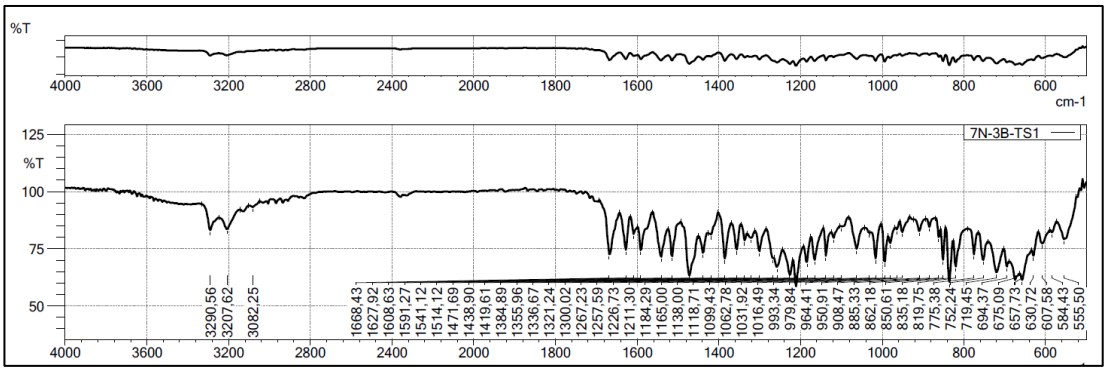
S_2: 0,230

S_3: 0,915

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

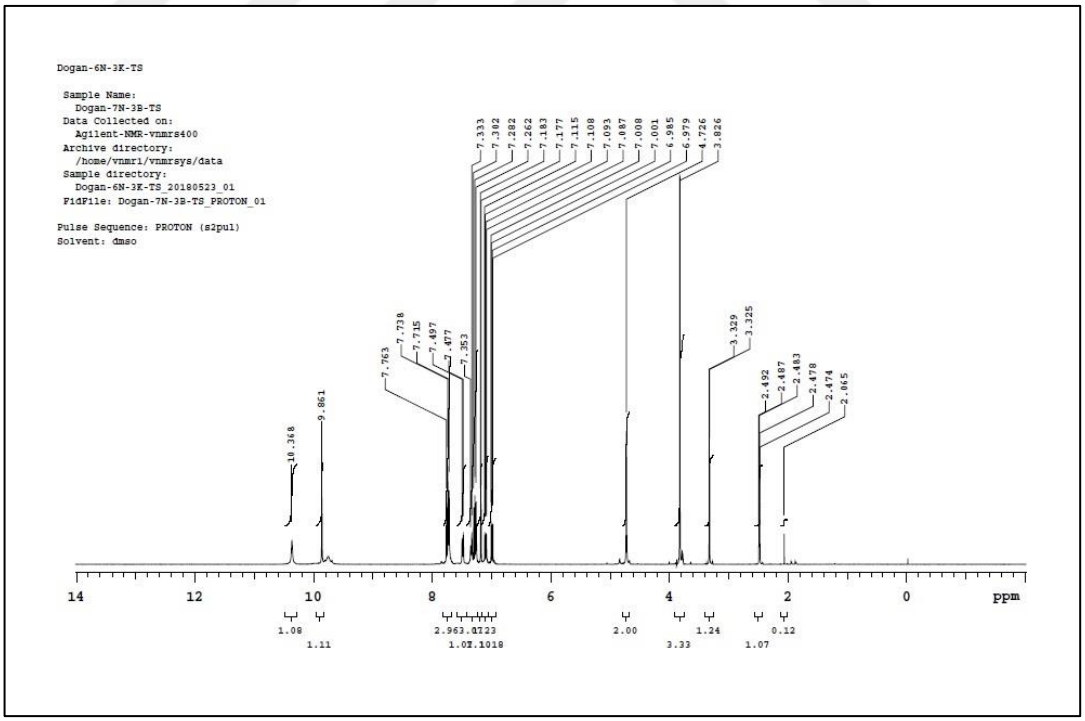
υ maks. (cm^{-1}): 3290 (N-H g.b.); 3082 (aromatik =C-H g.b.); 1668 (C=O g.b.); 1608, 1591, 1541 (N-H e.b., aromatik C=C g.b.); 1226 (C=S g.b.) 1184 (=C-O g.b.); 835 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 48**).



Şekil 48 IIIB4 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

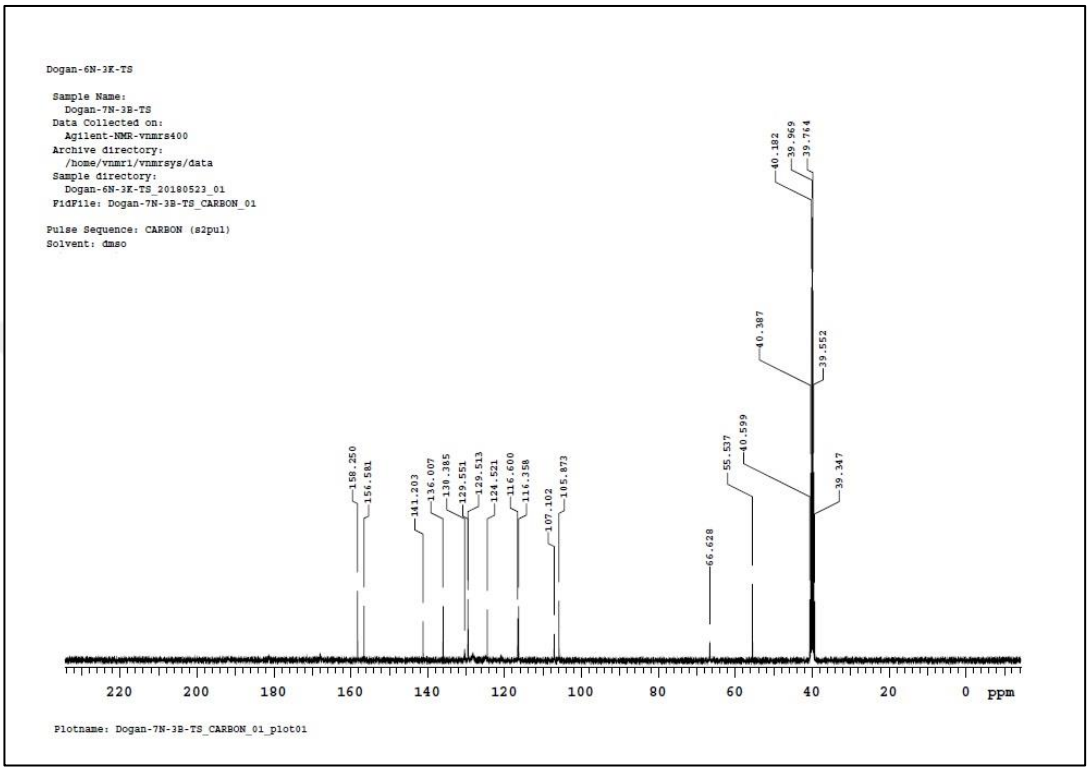
(100 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,82 (3H; s; Ar-OC<u>H</u>$_3$); 4,72 (2H; s; Ar-O-C<u>H</u>$_2$-); 6,97-7,00 (1H; H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz); 7,08-7,11 (1H; H_4; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,17-7,18 (1H; H_8; J=2,4 Hz); 7,26-7,35 (3H; H_1; H_{11} ve H_{12}; J=8,0 Hz); 7,40-7,48 (1H; H_{13}; J=8,0 Hz); 7,71-7,76 (3H; H_3; H_6 ve H_9; J=9,2 Hz); 9,86 (1H; s; -CS-N<u>H</u>-Ar); 10,36 (1H; s; -CO-N<u>H</u>-) (**Şekil 49**).



Şekil 49 IIIB4 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 55,53 (C_9); 66,62 (C_{10}); 105,87 (C_1); 107,10 (C_8); 116,35 (C_6); 116,60 (C_3); 124,52 (C_{4a}); 129,51 (C_5); 129,55 (C_4); 130,38 (C_{15}); 136,00 (C_{8a}); 141,20 (C_{13}); 156,58 (C_2); 158,25 (C_7) (**Şekil 50**).

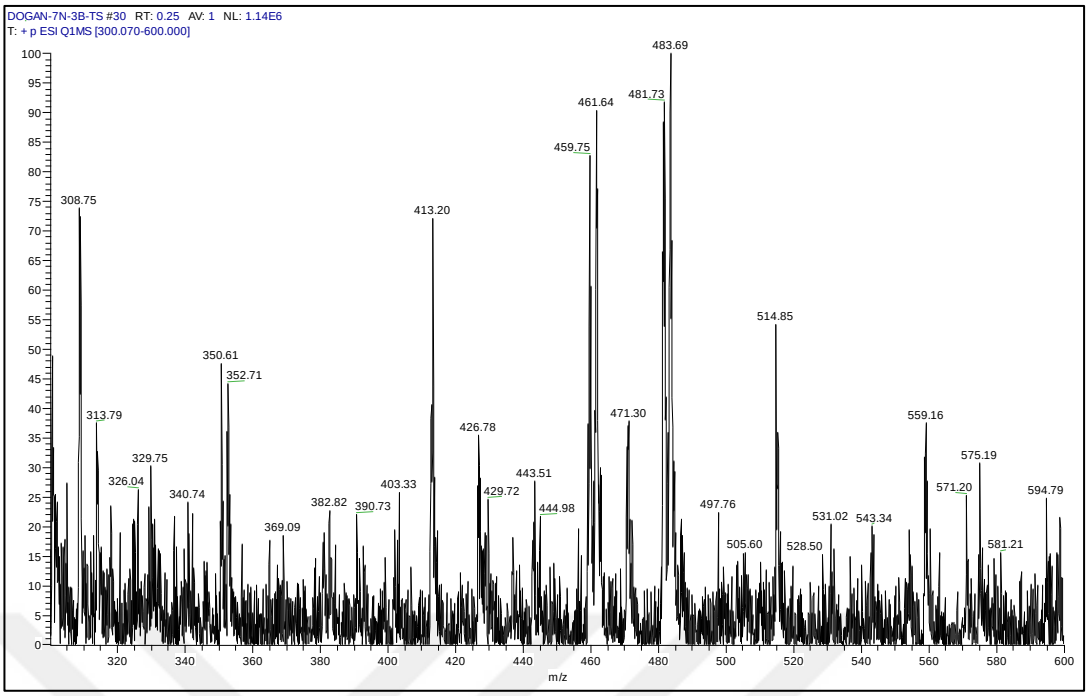


Şekil 50 IIIB4 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

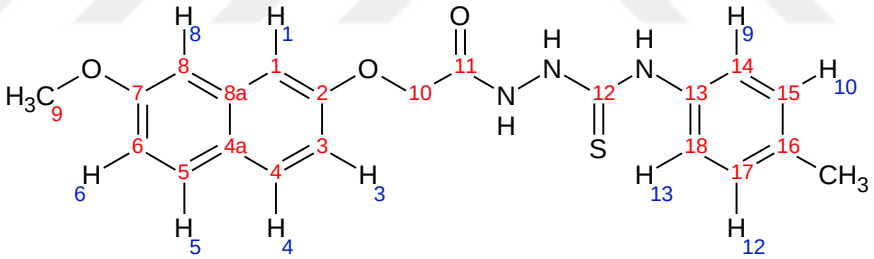
MS (ESI, m/z): $C_{20}H_{18}BrN_3O_3S$ için monoizotopik kütle (hesaplanan): 459,0252

ESI-MS m/z: 461 $[M+2]^+$; 459 $[M]^+$ (**Şekil 51**).



Şekil 51 IIIB4 bileşiğinin MS spektrumu

6.1.14 1-(2-(7-Metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(4-metilfenil)-tiyosemikarbazit [IIIB5] [Lab Kodu: 7N-4M-TS]



Bileşik [**IIB**] (0,007 mol) ve 4-metilfenil izotiyosiyanat (0,007 mol) üzerine etil alkol (50 ml) ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve aseton-su karışımından kristallendirilir.

- ❖ Görünüm : Beyaz-krem renkli iğne şeklinde kristal
- ❖ E.n. : 173,0-174,0 °C
- ❖ Verim : % 73,40
- ❖ Çözünürlük : Aseton, DMSO'de çözünür; su ve kloroformda çözünmez.
- ❖ Elemental analiz $C_{21}H_{21}N_3O_3S$ (M.A.: 395,475 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	63,78	5,35	10,63
Bulunan	61,35	5,48	10,00

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,323

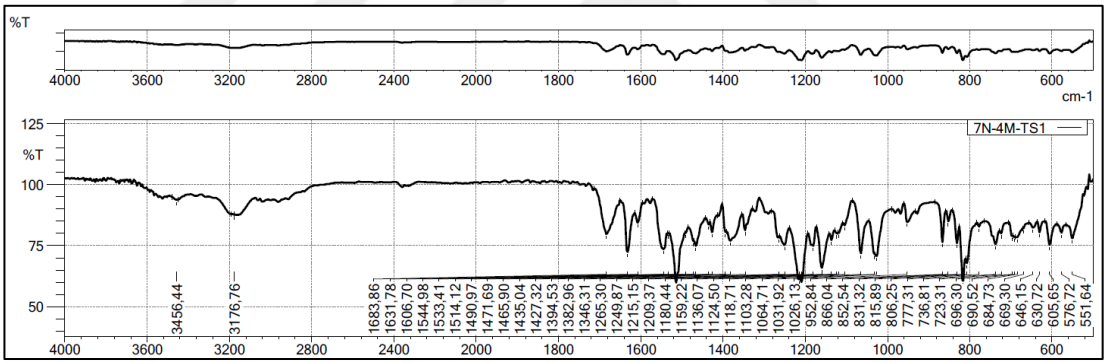
S_2: 0,184

S_3: 0,927

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

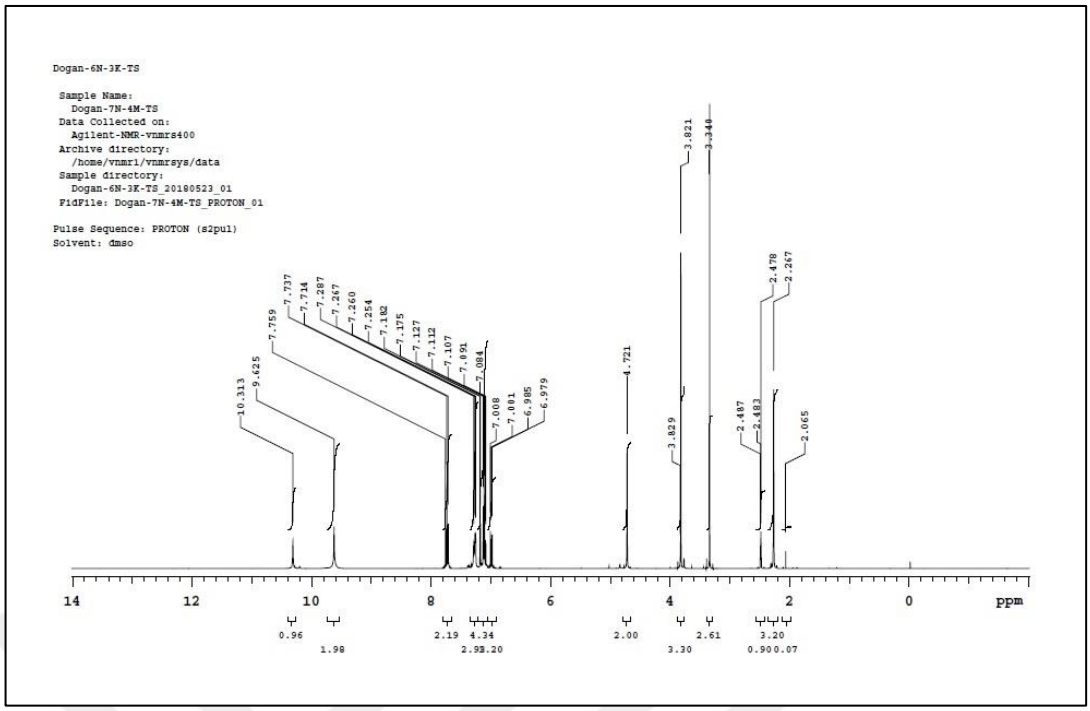
υ maks. (cm^{-1}): 3456 (N-H g.b.); 1683 (C=O g.b.); 1606, 1544, 1533 (N-H e.b., aromatik C=C g.b.); 1215 (C=S g.b.) 1180 (=C-O g.b.); 815 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 52**).



Şekil 52 IIIB5 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

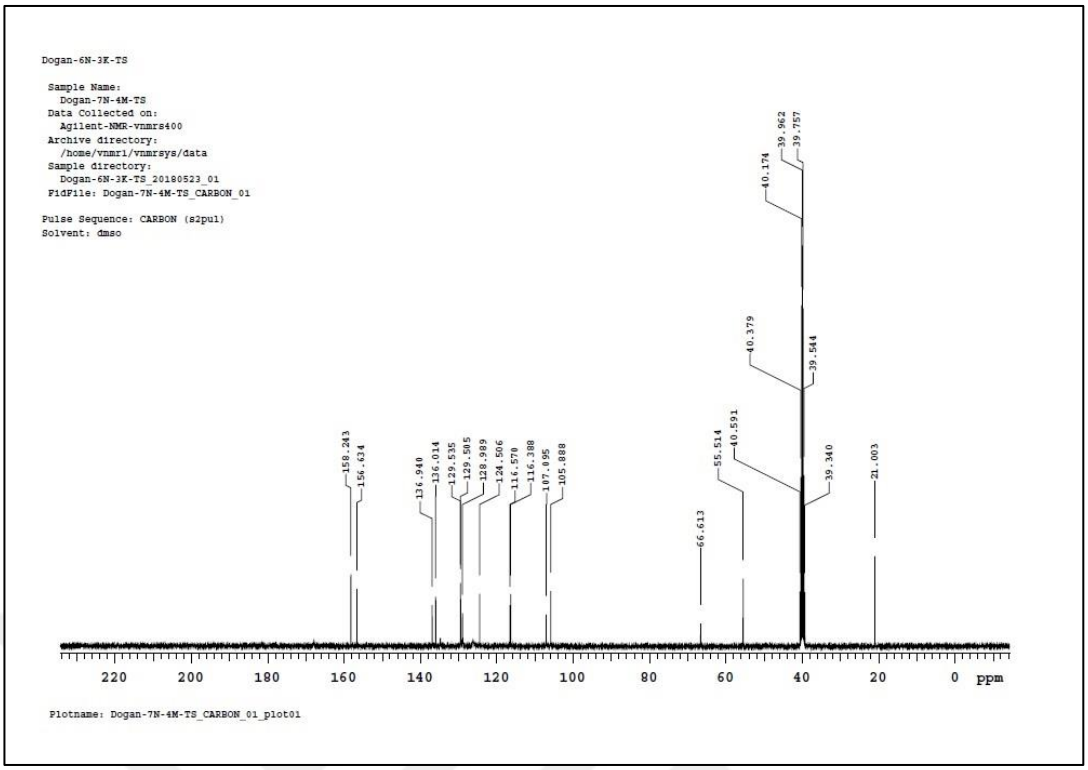
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,26 (3H; s; -Ar-C<u>H</u>$_3$); 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,82 (3H; s; Ar-OC<u>H</u>$_3$); 4,72 (2H; s; Ar-O-C<u>H</u>$_2$-); 6,97-7,00 (1H; H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz); 7,08-7,11 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,4 Hz); 7,10-7,12 (2H; H_{10} ve H_{12}; J=8,0 Hz); 7,17-7,18 (1H; H_8; J=2,8 Hz); 7,25-7,28 (3H; H_1; H_9 ve H_{13}; J_1=2,4 Hz; J_2=8,0 Hz); 7,71-7,75 (2H; H_3 ve H_6 J=9,2 Hz); 9,62 (1H; s; -CS-N<u>H</u>-Ar); 10,31 (1H; s; -CO-N<u>H</u>-) (**Şekil 53**).



Şekil 53 IIIB5 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 21,00 (Ar-CH$_3$); 55,51 (C$_9$); 66,61 (C$_{10}$); 105,88 (C$_1$); 107,09 (C$_8$); 116,38 (C$_6$); 116,57 (C$_3$); 124,50 (C$_{4a}$); 128,98 (C$_{15}$); 128,98 (C$_{17}$); 129,50 (C$_5$); 129,53 (C$_4$); 136,01 (C$_{8a}$); 136,94 (C$_{14}$); 136,94 (C$_{18}$); 156,63 (C$_2$); 158,24 (C$_7$) (**Şekil 54**).

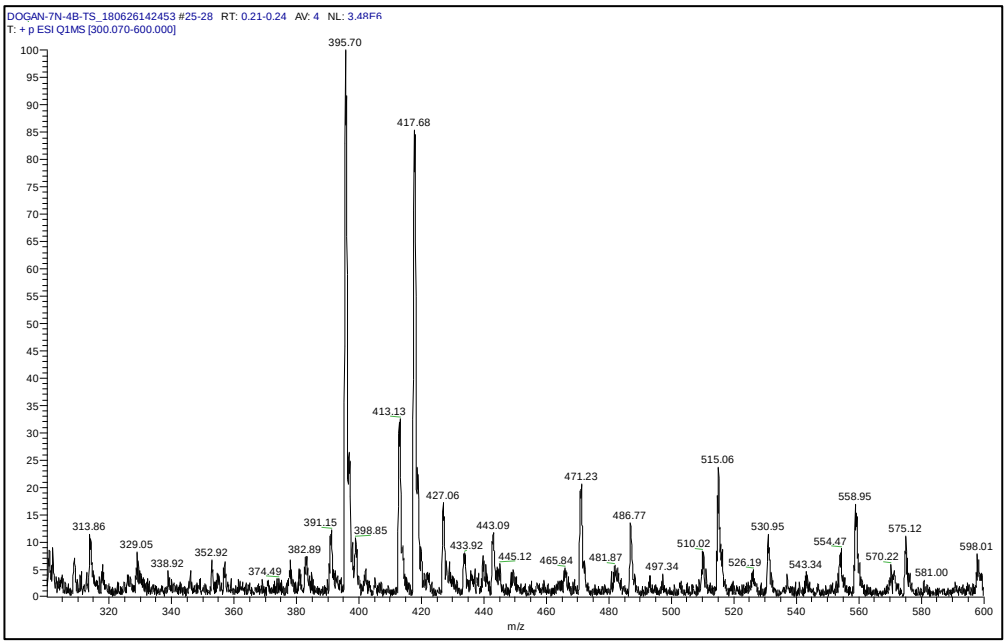


Şekil 54 IIIB5 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

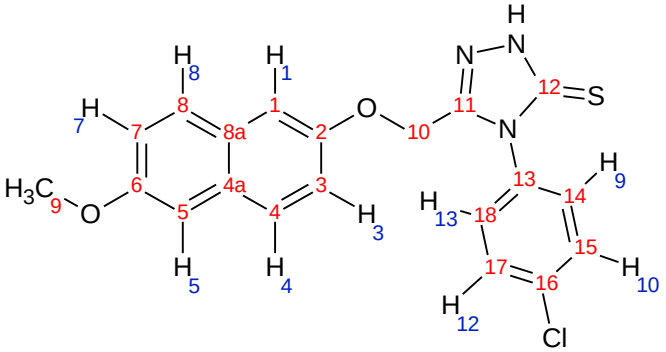
MS (ESI, m/z): $C_{21}H_{21}N_3O_3S$ için monoizotopik kütle (hesaplanan): 395,1303

ESI-MS m/z: 395 $[M]^+$(**Şekil 55**).



Şekil 55 IIIB5 bileşiğinin MS spektrumu

6.1.15 3-((6-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(4-klorofenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVA1] [Lab Kodu: 6N-4K-TR]



Bileşik [**IIIA1**] (0,001 mol) üzerine 2N NaOH (25 ml) ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve aseton-su karışımından kristallendirilir.

- Görünüm : Krem renkli iğne şeklinde kristal
- E.n. : 199-200 °C
- Verim : % 94,90
- Çözünürlük : Aseton, DMSO'de çözünür; su, etanol ve kloroformda çözünmez.
- Elemental analiz $C_{20}H_{16}ClN_3O_2S$ (M.A.: 397,8779 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	60,37	4,05	10,56
Bulunan	60,34	4,07	10,41

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,566

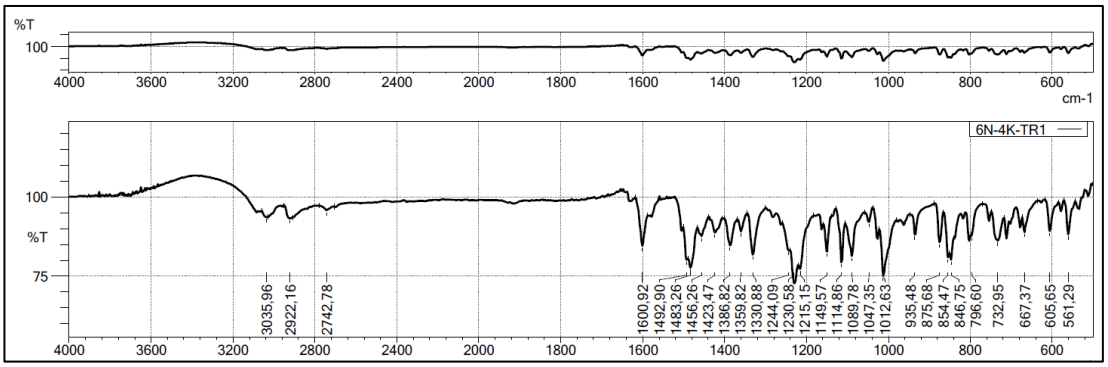
S_2: 0,736

S_3: 0,876

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

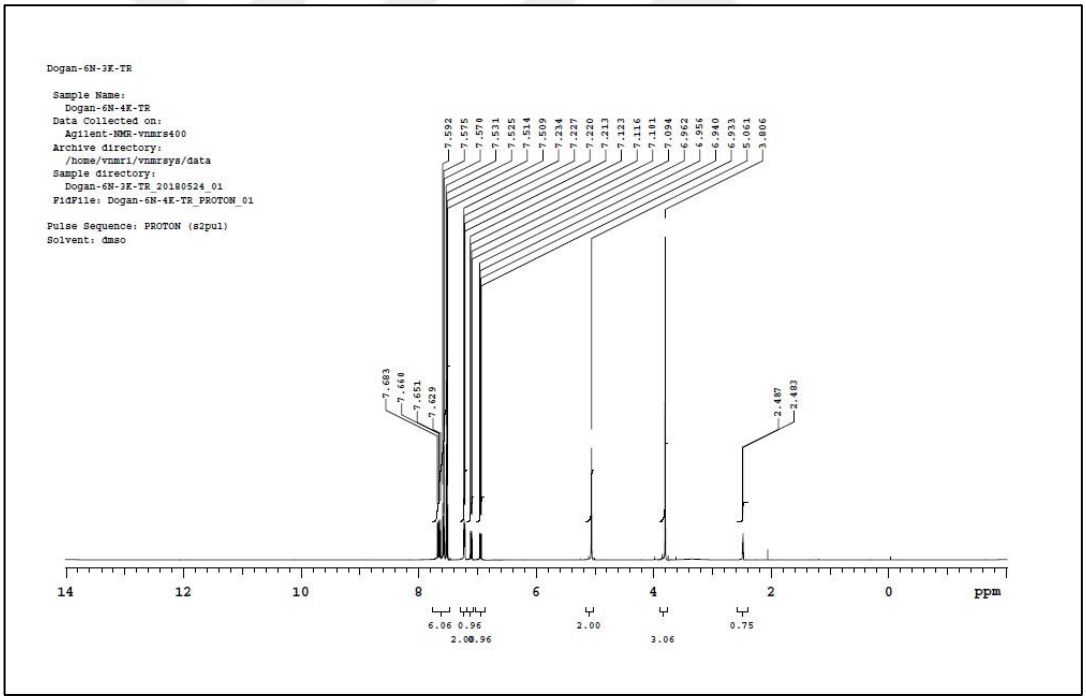
υ maks. (cm^{-1}): 3035 (aromatik =C-H g.b.); 2922 (alifatik C-H g.b.); 1600 (triazol C=N g.b.); 1492, 1483, 1456 (aromatik C=C g.b., N-H e.b., C-N g.b.); 1230 (C=S g.b.) 1149 (=C-O g.b.); 846 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 56**).



Şekil 56 IVA1 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

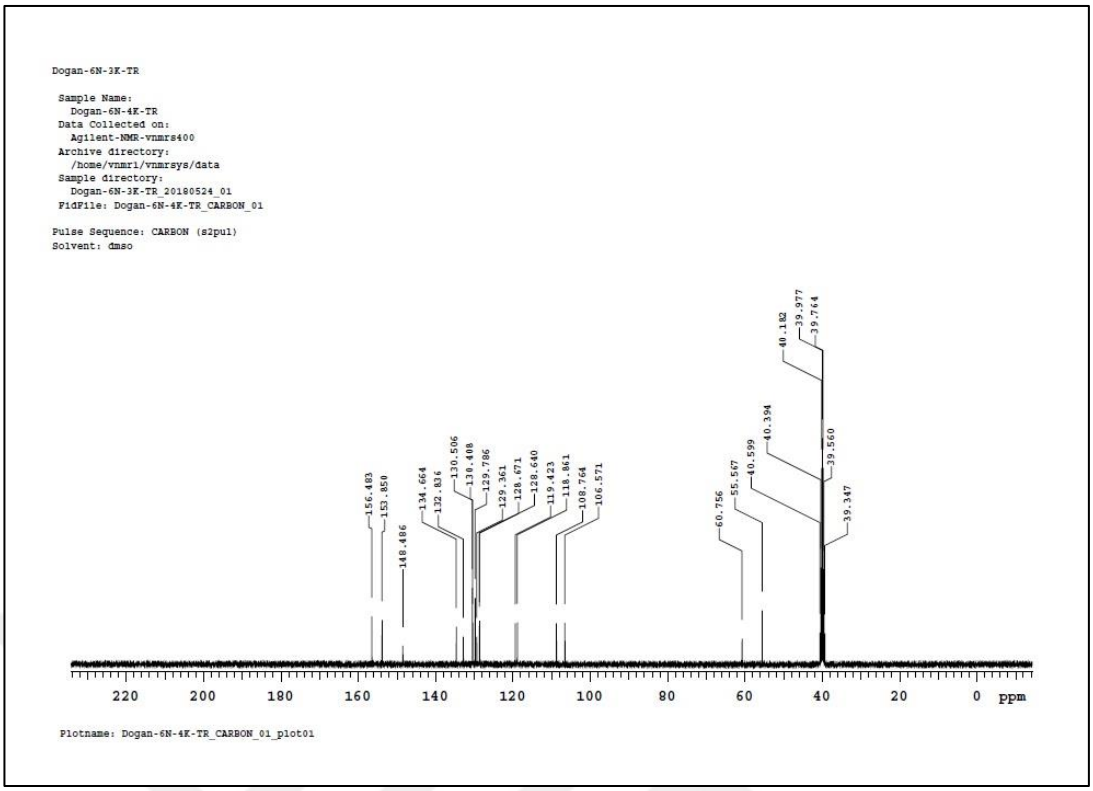
(400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,80 (3H; s; Ar-OC<u>H</u>$_3$); 5,06 (2H; s; Ar-O-C<u>H</u>$_2$-); 6,93-6,96 (1H; H$_8$; J$_1$=2,4 Hz; J$_2$=8,8 Hz); 7,09-7,12 (1H; H$_4$; J$_1$=2,8 Hz; J$_2$=8,8 Hz); 7,21-7,23 (2H; H$_1$ ve H$_5$; J$_1$=2,8 Hz; J$_2$=5,6 Hz); 7,50-7,59 (4H; H$_9$; H$_{10}$; H$_{12}$ ve H$_{13}$); 7,62-7,68 (2H; H$_3$ ve H$_7$; J$_1$=9,2 Hz; J$_2$=8,8 Hz) (**Şekil 57**).



Şekil 57 IVA1 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 55,16 (C$_9$); 60,75 (C$_{10}$); 106,57 (C$_5$); 108,76 (C$_1$); 118,86 (C$_3$); 119,42 (C$_7$); 128,64 (C$_4$); 128,64 (C$_{14}$); 128,64 (C$_{18}$); 128,67 (C$_8$); 129,36 (C$_{4a}$); 130,40 (C$_{16}$); 130,50 (C$_{8a}$); 132,83 (C$_{15}$); 132,83 (C$_{17}$); 134,66 (C$_{13}$); 148,48 (C$_{11}$); 153,85 (C$_2$); 156,48 (C$_6$); 169,02 (C$_{12}$) (**Şekil 58**).

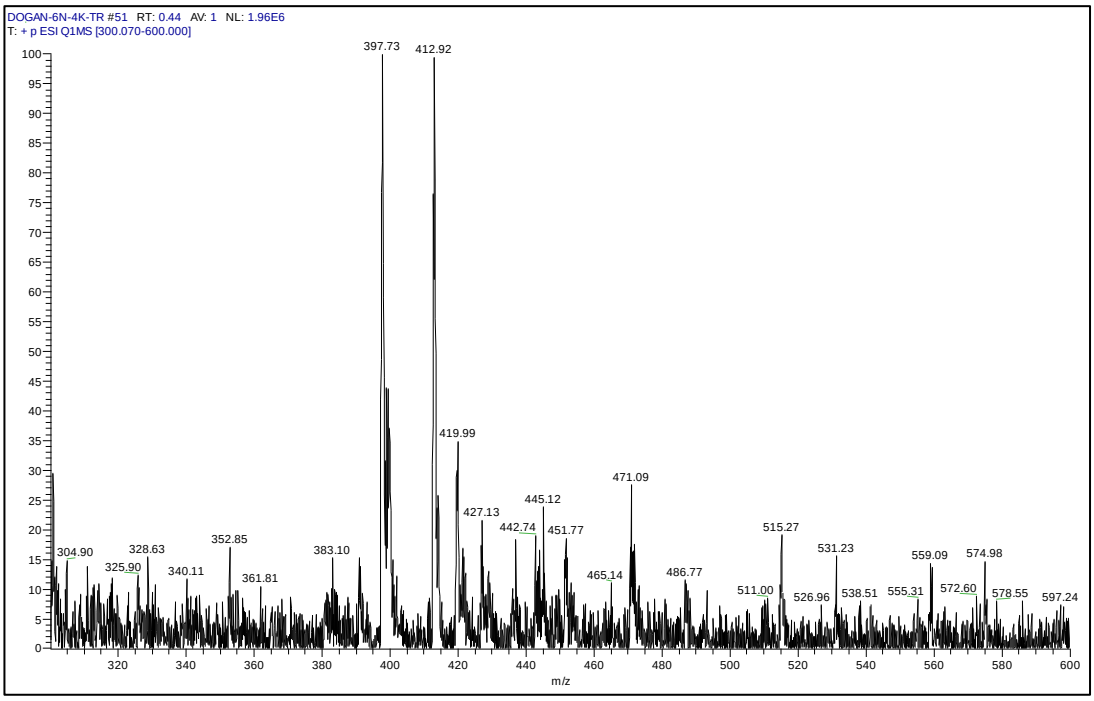


Şekil 58 IVA1 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

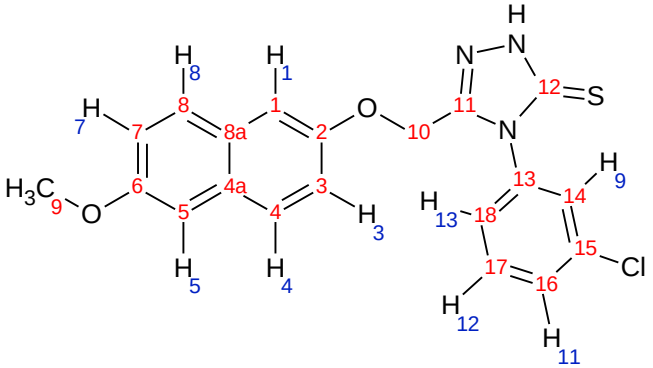
MS (ESI, m/z): $C_{20}H_{16}ClN_3O_2S$ için monoizotopik kütle (hesaplanan): 397,0652

ESI-MS m/z: 397 $[M]^+$ (**Şekil 59**).



Şekil 59 IVA1 bileşiğinin MS spektrumu

6.1.16 3-((6-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(3-klorofenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVA2] [Lab Kodu: 6N-3K-TR]



Bileşik [**IIIA2**] (0,001 mol) üzerine 2N NaOH (25 ml) ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve aseton-su karışımından kristallendirilir.

- Görünüm : Krem renkli iğne şeklinde kristal
- E.n. : 195-197°C
- Verim : % 89,50
- Çözünürlük : Aseton, DMSO'de çözünür; su, etanol ve kloroformda çözünmez.
- Elemental analiz $C_{20}H_{16}ClN_3O_2S$ (M.A.: 397,8779 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	60,37	4,05	10,56
Bulunan	60,14	4,09	10,37

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,559

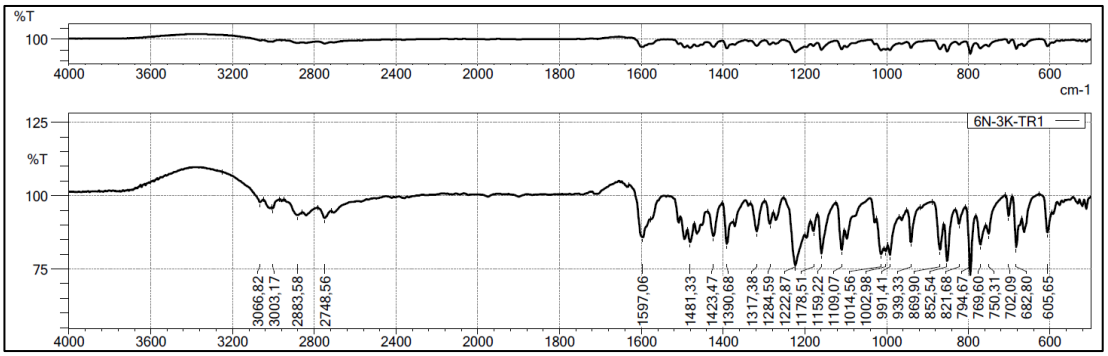
S_2: 0,747

S_3: 0,876

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

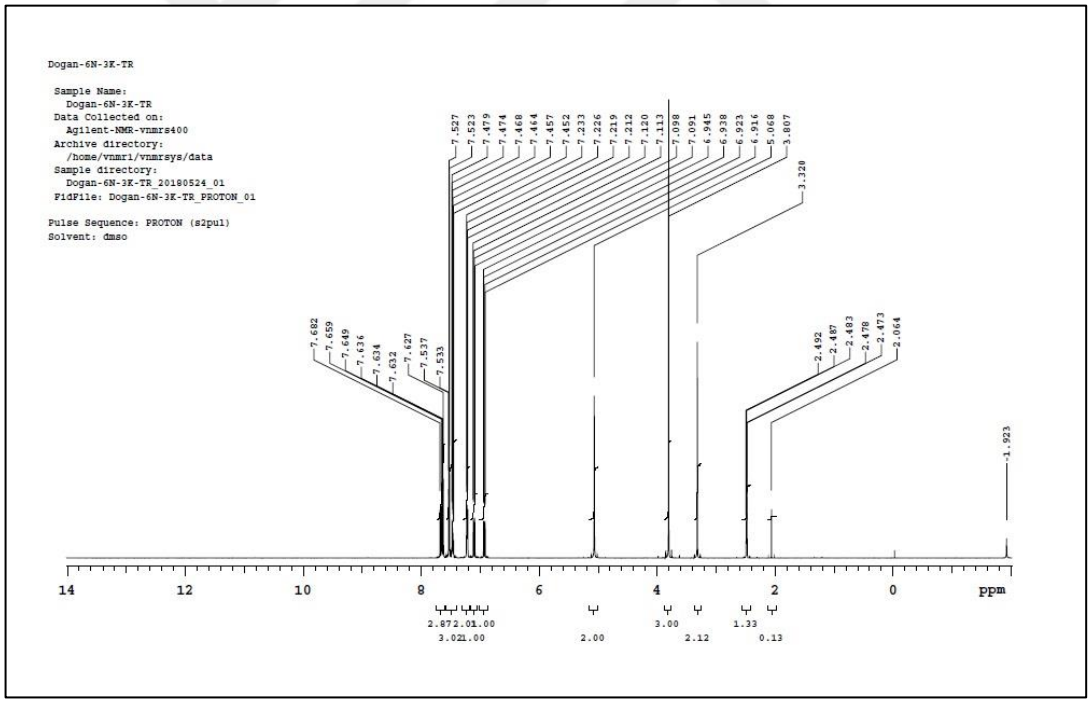
υ maks. (cm^{-1}): 3066 (aromatik =C-H g.b.); 2883 (alifatik C-H g.b.); 1597 (triazol C=N g.b.); 1481, 1423 (aromatik C=C g.b., N-H e.b., C-N g.b.); 1222 (C=S g.b.) 1159 (=C-O g.b.); 852 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 60**).



Şekil 60 IVA2 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

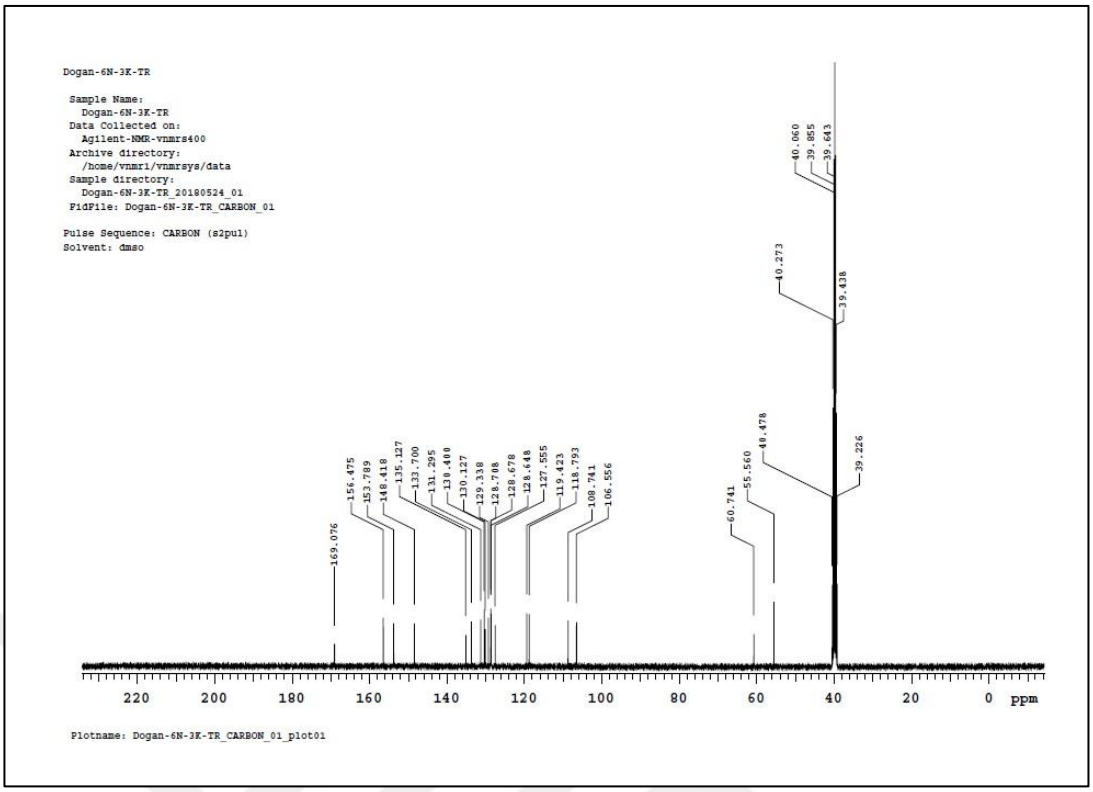
(400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,80 (3H; s; Ar-OC<u>H</u>$_3$); 5,06 (2H; s; Ar-O-C<u>H</u>$_2$-); 6,91-6,94 (1H; H$_8$; J$_1$=2,8 Hz; J$_2$=8,8 Hz); 7,09-7,12 (1H; H$_4$; J$_1$=2,8 Hz; J$_2$=8,8 Hz); 7,21-7,23 (2H; H$_1$ ve H$_5$; J$_1$=2,8 Hz; J$_2$=8,4 Hz); 7,45-7,53 (3H; H$_{11}$; H$_{12}$ ve H$_{13}$); 7,62-7,68 (3H; H$_3$; H$_9$ ve H$_7$; J=9,2 Hz) (**Şekil 61**).



Şekil 61 IVA2 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 55,56 (C$_9$); 60,74 (C$_{10}$); 106,55 (C$_5$); 108,74 (C$_1$); 118,79 (C$_3$); 119,42 (C$_7$); 127,55 (C$_{18}$); 128,64 (C$_4$); 128,67 (C$_8$); 128,70 (C$_{16}$); 129,33 (C$_{4a}$); 130,12 (C$_{14}$); 130,40 (C$_{8a}$); 131,29 (C$_{17}$); 133,70 (C$_{15}$); 135,12 (C$_{13}$); 148,41 (C$_{11}$); 153,78 (C$_2$); 156,47 (C$_6$); 169,07 (C$_{12}$) (**Şekil 62**).

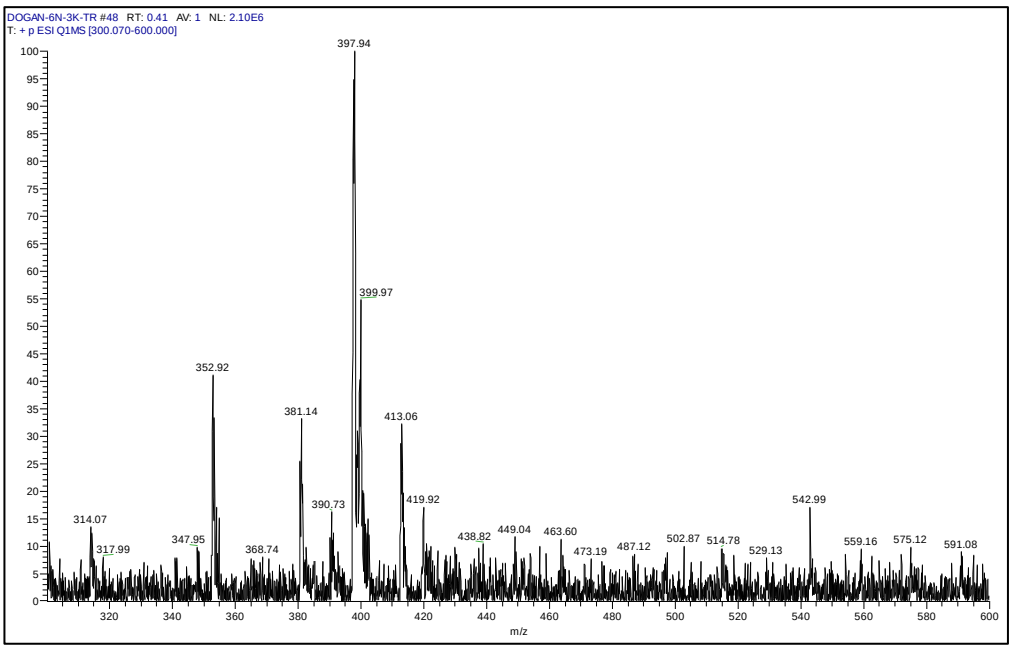


Şekil 62 IVA2 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

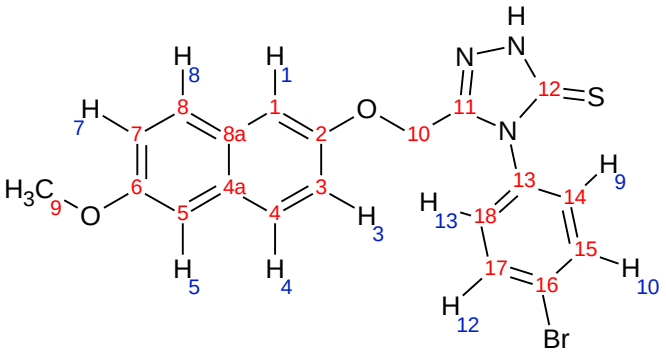
MS (ESI, m/z): $C_{20}H_{16}ClN_3O_2S$ için monoizotopik kütle (hesaplanan): 397,0652

ESI-MS m/z: 399 $[M+2]^+$; 397 $[M]^+$ (**Şekil 63**).



Şekil 63 IVA2 bileşiğinin MS spektrumu

6.1.17 3-((6-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(4-bromofenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVA3] [Lab Kodu: 6N-4B-TR]



Bileşik [**IIIA3**] (0,001 mol) üzerine 2N NaOH (25 ml) ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve aseton-su karışımından kristallendirilir.

- Görünüm : Krem renkli iğne şeklinde kristal
- E.n. : 202-203 °C
- Verim : % 81,30
- Çözünürlük : Aseton, DMSO'de çözünür; su, etanol ve kloroformda çözünmez.
- Elemental Analiz $C_{20}H_{16}BrN_3O_2S$ (M.A.: 442,3289 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	54,31	3,65	9,51
Bulunan	55,44	3,78	9,53

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,571

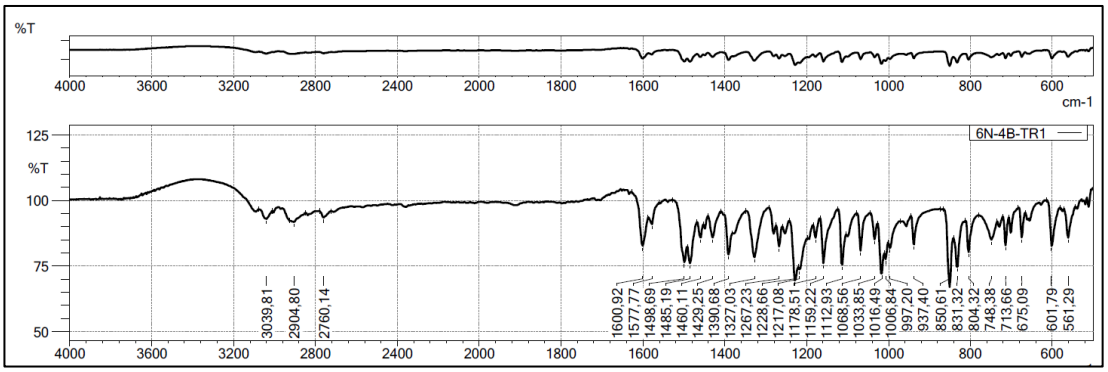
S_2: 0,736

S_3: 0,876

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

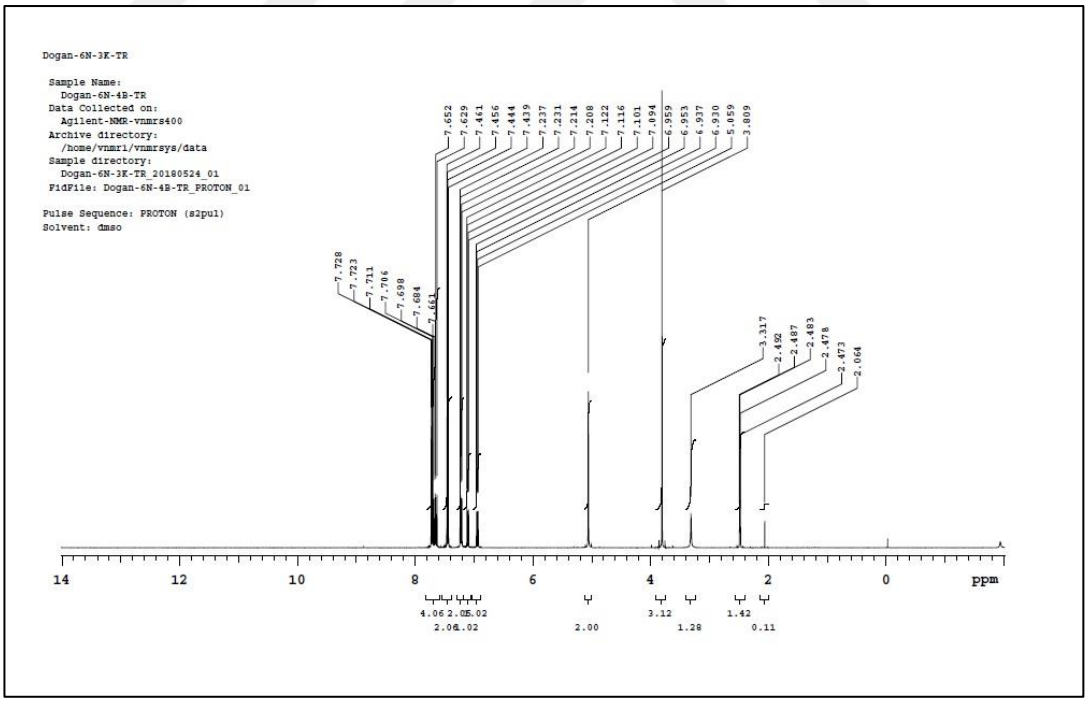
υ maks. (cm^{-1}): 3039 (aromatik =C-H g.b.); 2904 (alifatik C-H g.b.); 1600 (triazol C=N g.b.); 1577, 1498, 1485 (aromatik C=C g.b., N-H e.b., C-N g.b.); 1228 (C=S g.b.) 1159 (=C-O g.b.); 850 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 64**).



Şekil 64 IVA3 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

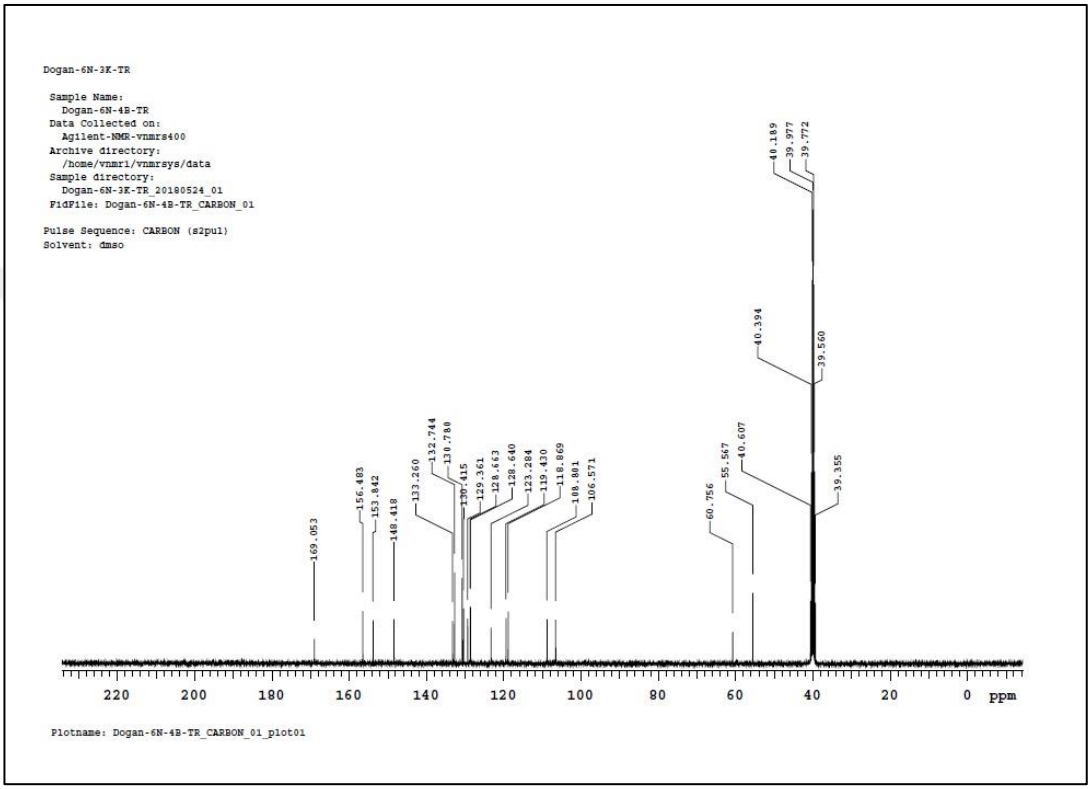
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,80 (3H; s; Ar-OC$\underline{H}_3$); 5,05 (2H; s; Ar-O-C$\underline{H}_2$-); 6,93-6,96 (1H; H_8; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,09-7,11 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,20-7,23 (2H; H_1 ve H_5; J_1=2,4 Hz; J_2=9,2 Hz); 7,43-7,46 (2H; H_9 ve H_{13}; J_1=2,0 Hz; J_2=9,2 Hz); 7,62-7,68 (2H; H_3 ve H_7; J=9,2 Hz); 7,69-7,72 (2H; H_{10} ve H_{12}; J_1=2,0 Hz; J_2=8,8 Hz) (**Şekil 65**).



Şekil 65 IVA3 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR Spektrumu:

(100 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 55,56 (C_9); 60,75 (C_{10}); 106,57 (C_5); 108,80 (C_1); 118,86 (C_3); 119,43 (C_7); 123,28 (C_{16}); 128,64 (C_4); 128,66 (C_8); 129,36 (C_{4a}); 130,42 (C_{8a}); 130,78 (C_{14}); 130,78 (C_{18}); 132,74 (C_{15}); 132,74 (C_{17}); 133,26 (C_{13}); 148,41 (C_{11}); 153,84 (C_2); 156,48 (C_6); 169,05 (C_{12}) (**Şekil 66**).

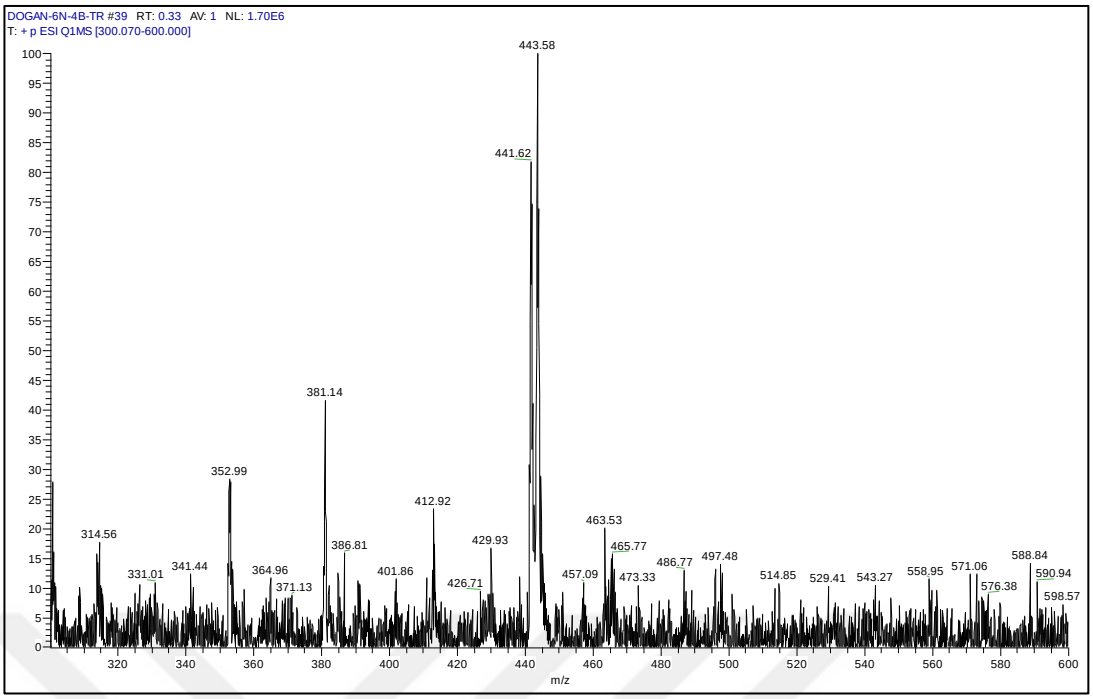


Şekil 66 IVA3 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

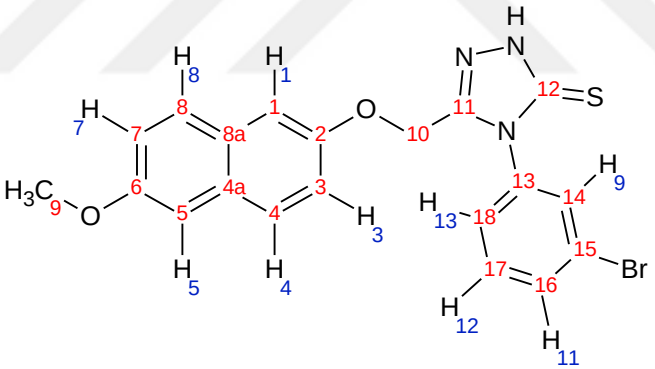
MS (ESI, m/z): $C_{20}H_{16}BrN_3O_2S$ için monoizotopik kütle (hesaplanan): 441,0146

ESI-MS m/z: 443 $[M+2]^+$; 441 $[M]^+$ (**Şekil 67**).



Şekil 67 IVA3 bileşiğinin MS spektrumu

6.1.18 3-((6-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(3-bromofenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVA4] [Lab Kodu: 6N-3B-TR]



Bileşik [**IIIA4**] (0,001 mol) üzerine 2N NaOH (25 ml) ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve aseton-su karışımından kristallendirilir.

- ❖ Görünüm : Krem renkli iğne şeklinde kristal
- ❖ E.n. : 205-206 °C
- ❖ Verim : % 78,30
- ❖ Çözünürlük : Aseton, DMSO'de çözünür; su, etanol ve kloroformda çözünmez.
- ❖ Elemental Analiz $C_{20}H_{16}BrN_3O_2S$. (M.A.: 442,3289 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	54,31	3,65	9,50
Bulunan	54,67	3,73	9,41

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,559

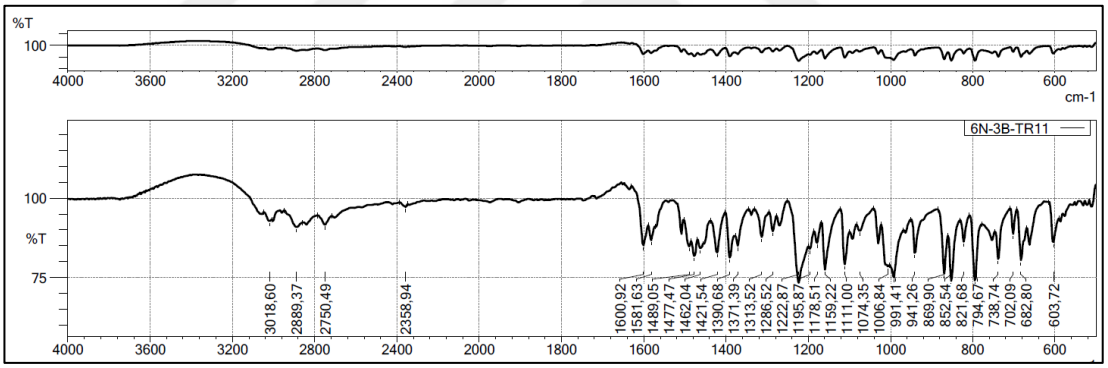
S_2: 0,730

S_3: 0,865

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

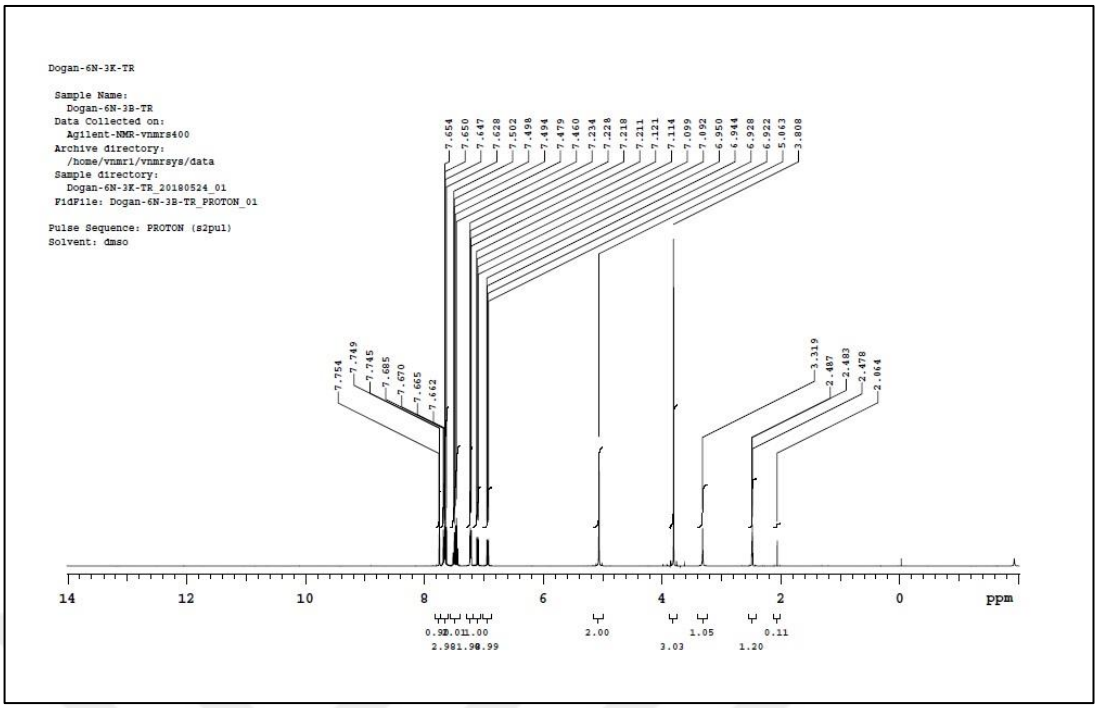
υ maks. (cm^{-1}): 3018 (aromatik =C-H g.b.); 2889 (alifatik C-H g.b.); 1600 (triazol C=N g.b.); 1581, 1489, 1477 (aromatik C=C g.b., N-H e.b., C-N g.b.); 1222 (C=S g.b.) 1159 (=C-O g.b.); 852 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 68**).



Şekil 68 IVA4 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

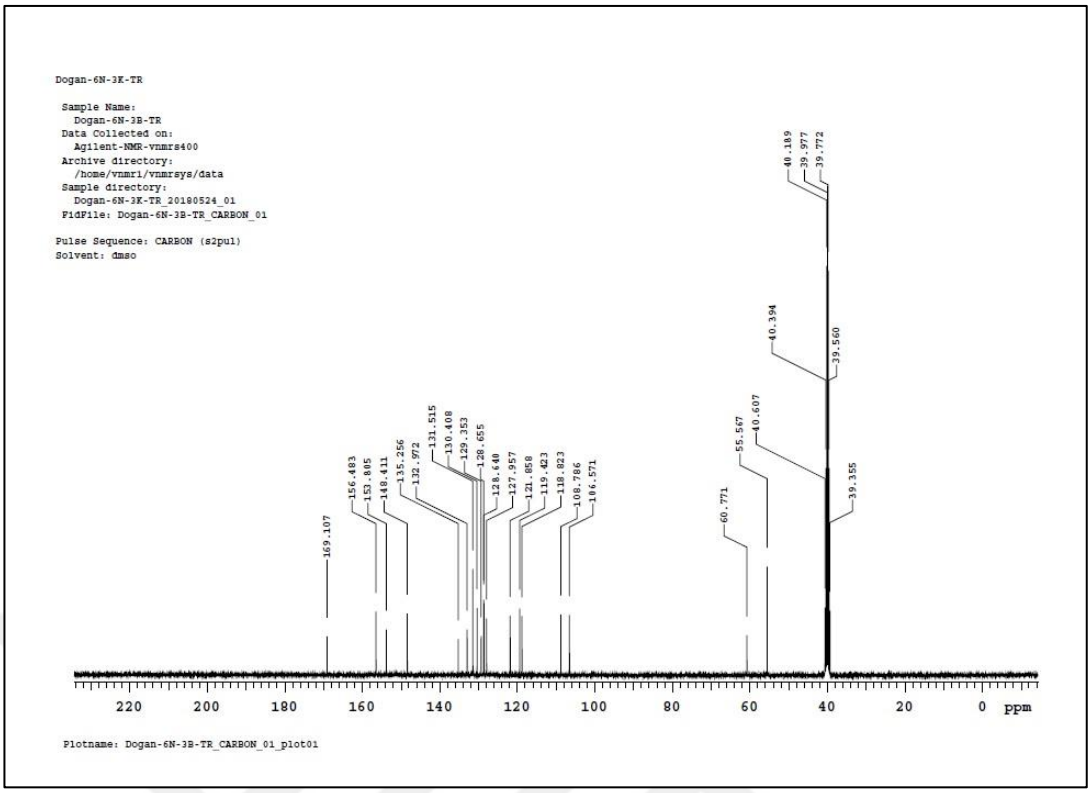
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,80 (3H; s; Ar-OC$\underline{H}_3$); 5,06 (2H; s; Ar-O-C$\underline{H}_2$-); 6,92-6,95 (1H; H_8; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,09-7,12 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,21-7,23 (2H; H_1 ve H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz); 7,46-7,50 (2H; H_{12} ve H_{13}); 7,62-7,68 (3H; H_3; H_7 ve H_9); 7,74-7,75 (1H; H_{11}) (**Şekil 69**).



Şekil 69 IVA4 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 55,56 (C_9); 60,77 (C_{10}); 106,57 (C_5); 108,78 (C_1); 118,82 (C_3); 119,42 (C_7); 121,85 (C_{18}); 127,95 (C_{16}); 128,64 (C_4); 128,65 (C_8); 128,65 (C_{14}); 129,35 (C_{4a}); 130,40 (C_{8a}); 131,51 (C_{17}); 132,97 (C_{15}); 135,25 (C_{13}); 148,41 (C_{11}); 153,80 (C_2); 156,48 (C_6); 169,10 (C_{12}) (**Şekil 70**).

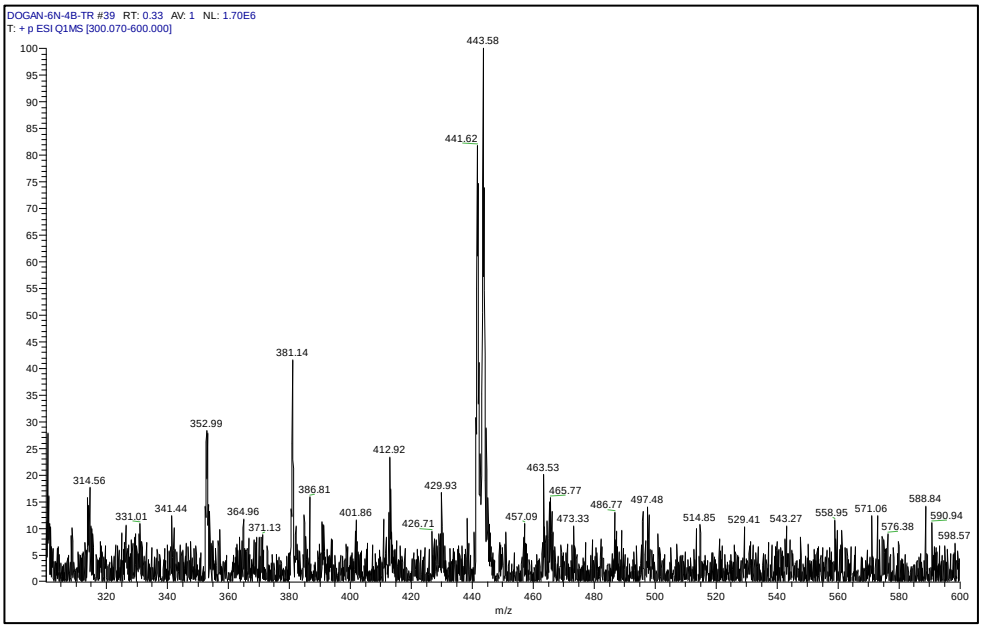


Şekil 70 IVA4 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

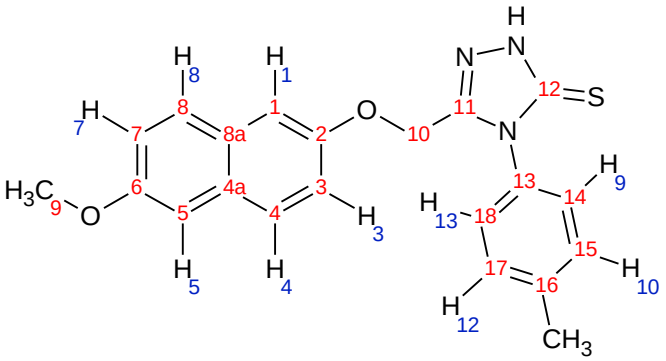
MS (ESI, m/z): $C_{20}H_{16}BrN_3O_2S$ için monoizotopik kütle (hesaplanan): 441,0146

ESI-MS m/z: 443 $[M+2]^+$; 441 $[M]^+$ (**Şekil 71**).



Şekil 71 IVA4 bileşiğinin MS spektrumu

6.1.19 3-((6-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(4-metilfenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVA5] [Lab Kodu: 6N-4M-TR]



Bileşik [**IIIA5**] (0,001 mol) üzerine 2N NaOH (25 ml) ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve aseton-su karışımından kristallendirilir.

- Görünüm : Krem renkli iğne şeklinde kristal
- E.n. : 193-194 °C
- Verim : % 95,70
- Çözünürlük : Aseton, DMSO'de çözünür; su, etanol ve kloroformda çözünmez.
- Elemental analiz $C_{21}H_{19}N_3O_2S$ (M.A.: 377,4595 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	66,82	5,07	11,13
Bulunan	66,42	5,00	10,98

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,583

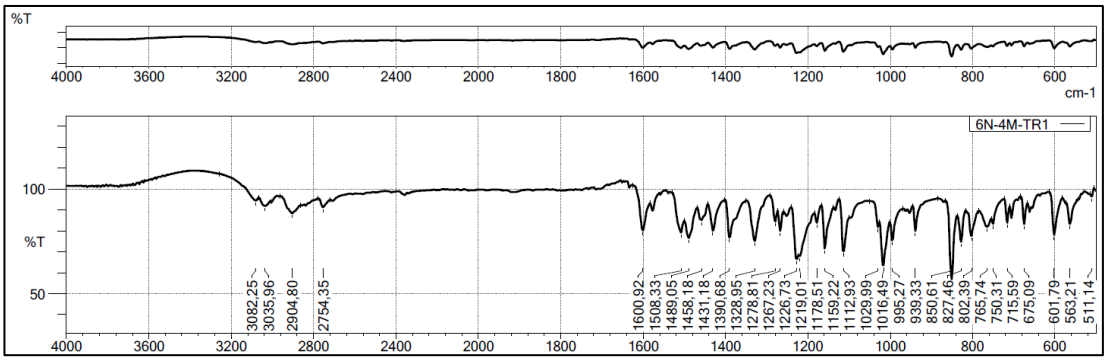
S_2: 0,730

S_3: 0,865

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

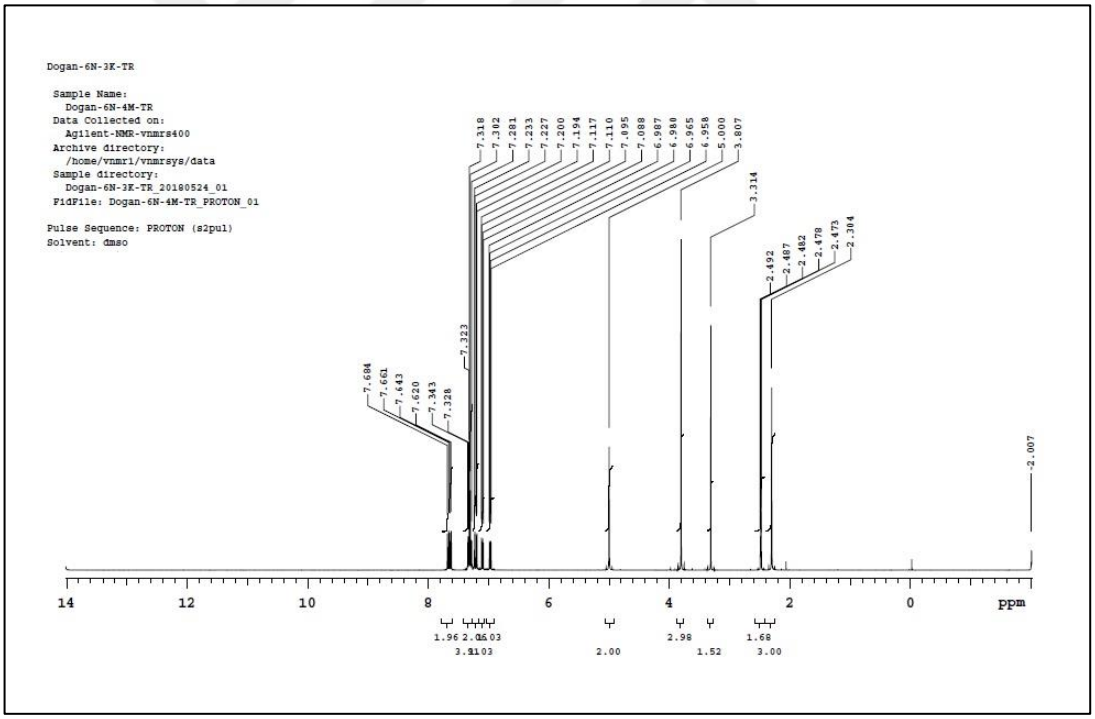
υ maks. (cm^{-1}): 3082 (aromatik =C-H g.b.); 2904 (alifatik C-H g.b.); 1600 (triazol C=N g.b.); 1508, 1489, 1458 (aromatik C=C g.b., N-H e.b., C-N g.b.); 1226 (C=S g.b.) 1159 (=C-O g.b.); 850 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 72**).



Şekil 72 IVA5 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

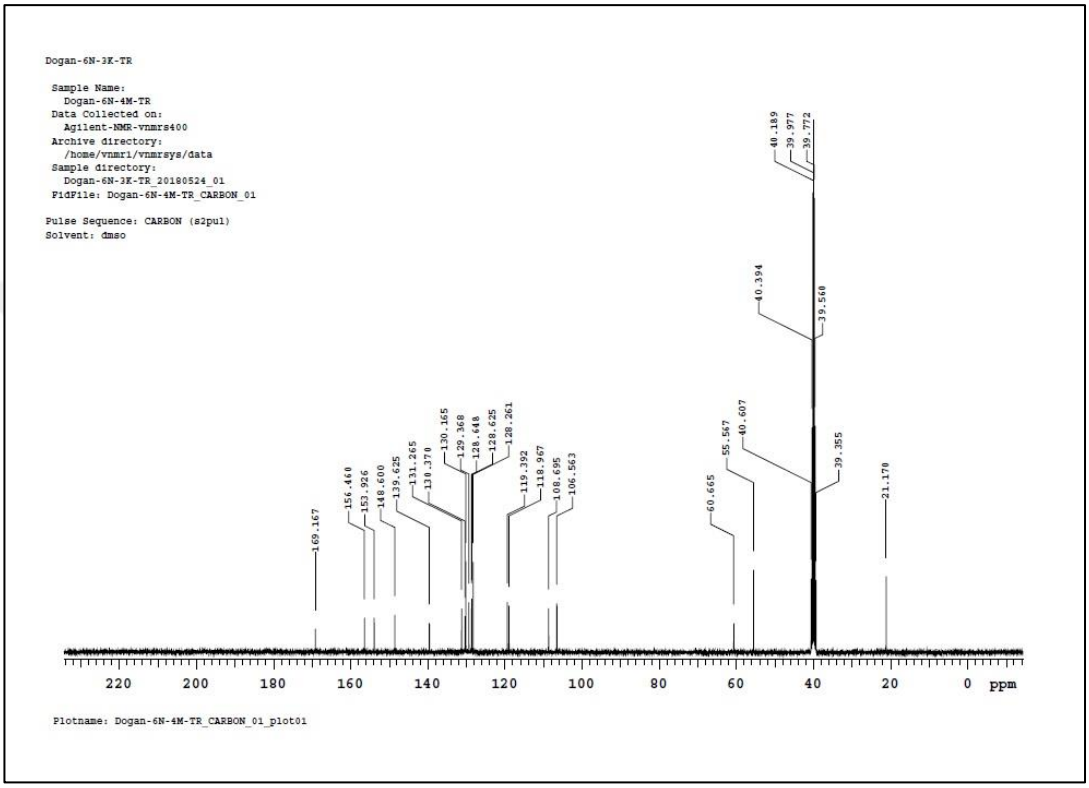
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,30 (3H; s; Ar-C<u>H</u>$_3$); 2,49 (çözücü piki); 3,31 (çözücü içindeki su piki); 3,82 (3H; s; Ar-OC<u>H</u>$_3$); 5,00 (2H; s; Ar-O-C<u>H</u>$_2$-); 6,95-6,98 (1H; H_8; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,08-7,11 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,19-7,23 (2H; H_1 ve H_5; J=2,4 Hz); 7,28-7,30 (2H; H_{10} ve H_{12}; J=8,4 Hz); 7,32-7,34 (2H; H_9 ve H_{13}; J=8,0 Hz); 7,62-7,68 (2H; H_3 ve H_7; J=9,2 Hz) (**Şekil 73**).



Şekil 73 IVA5 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 21,17 (Ar-CH_3); 55,56 (C_9); 60,66 (C_{10}); 106,56 (C_5); 108,69 (C_1); 118,96 (C_3); 119,39 (C_7); 128,26 (C_{14}); 128,26 (C_{17}); 128,62 (C_8); 128,64 (C_4); 129,36 (C_{4a}); 130,16 (C_{15}); 130,16 (C_{18}); 130,37 (C_{8a}); 131,26 (C_{13}); 139,62 (C_{16}); 148,60 (C_{11}); 153,92 (C_2); 156,46 (C_6); 169,16 (C_{12}) (**Şekil 74**).

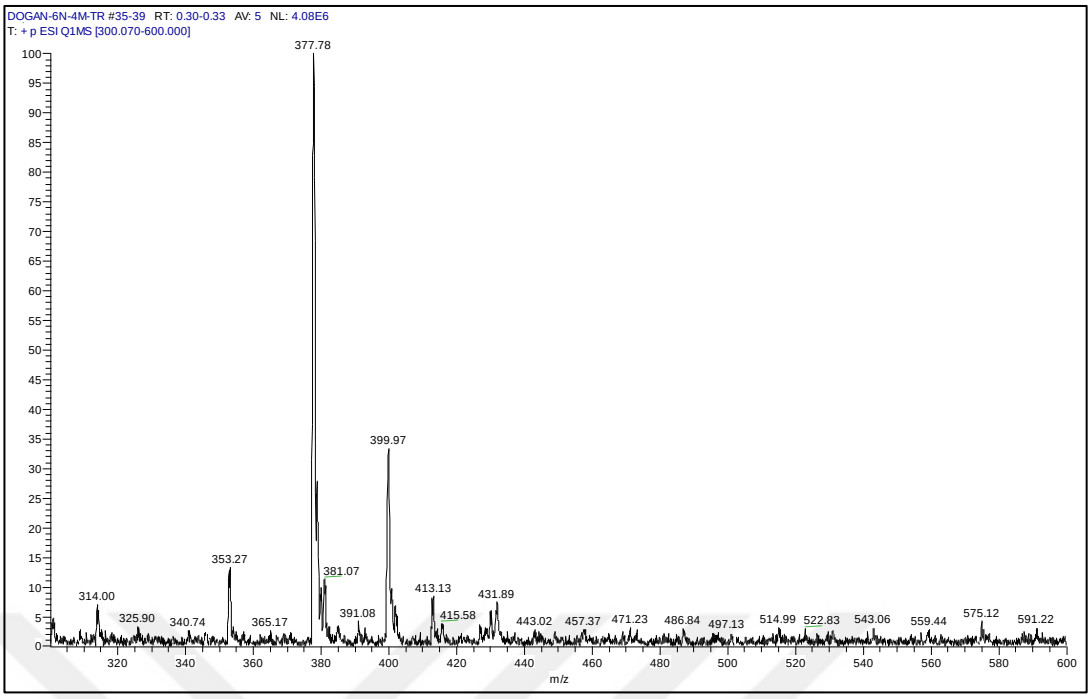


Şekil 74 IVA5 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

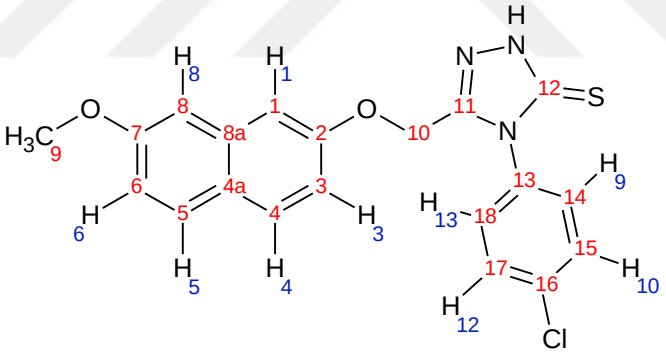
MS (ESI, m/z): $C_{21}H_{19}N_3O_2S$ için monoizotopik kütle (hesaplanan): 377,1197

ESI-MS m/z: 379 $[M+2]^+$; 377 $[M]^+$ (**Şekil 75**).



Şekil 75 IVA5 bileşiğinin MS spektrumu

6.1.20 3-((7-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(4-klorofenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVB1] [Lab Kodu: 7N-4K-TR]



Bileşik [**IIIB1**] (0,001 mol) üzerine 2N NaOH (25 ml) ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve aseton-su karışımından kristallendirilir.

- ❖ Görünüm : Krem renkli iğne şeklinde kristal
- ❖ E.n. : 203-205 °C
- ❖ Verim : % 88,30
- ❖ Çözünürlük : Aseton, DMSO'de çözünür; su, etanol ve kloroformda çözünmez.
- ❖ Elemental analiz $C_{20}H_{16}ClN_3O_2S$ (M.A.: 397,8779 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	60,37	4,05	10,56
Bulunan	60,66	4,20	10,77

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,563

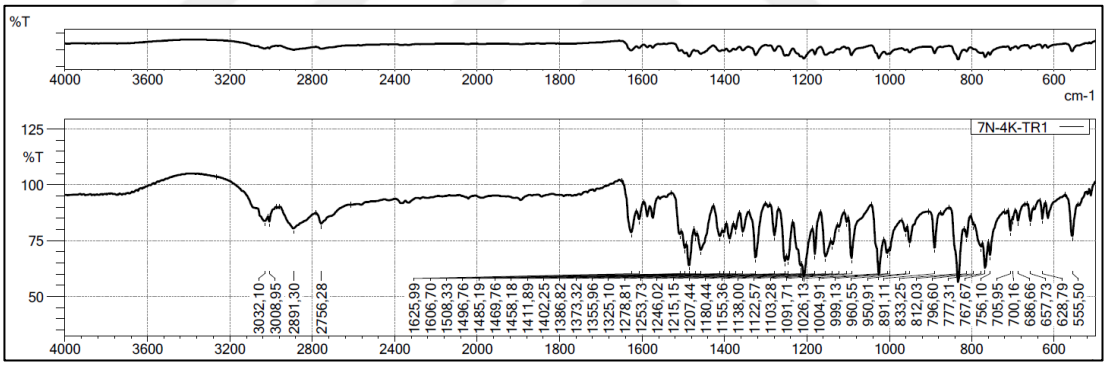
S_2: 0,648

S_3: 0,882

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

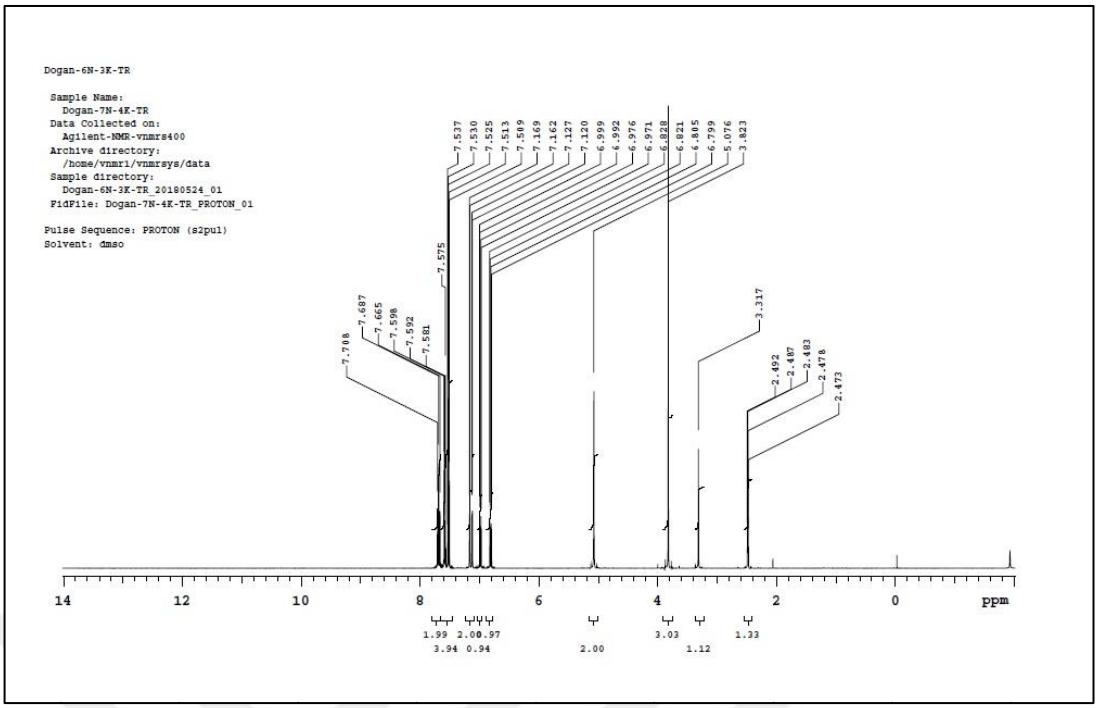
υ maks. (cm^{-1}): 3032 (aromatik =C-H g.b.); 2891 (alifatik C-H g.b.); 1625 (triazol C=N g.b.); 1606, 1508, 1496, 1485 (aromatik C=C g.b., N-H e.b., C-N g.b.); 1253 (C=S g.b.) 1155 (=C-O g.b.); 833 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 76**).



Şekil 76 IVB1 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

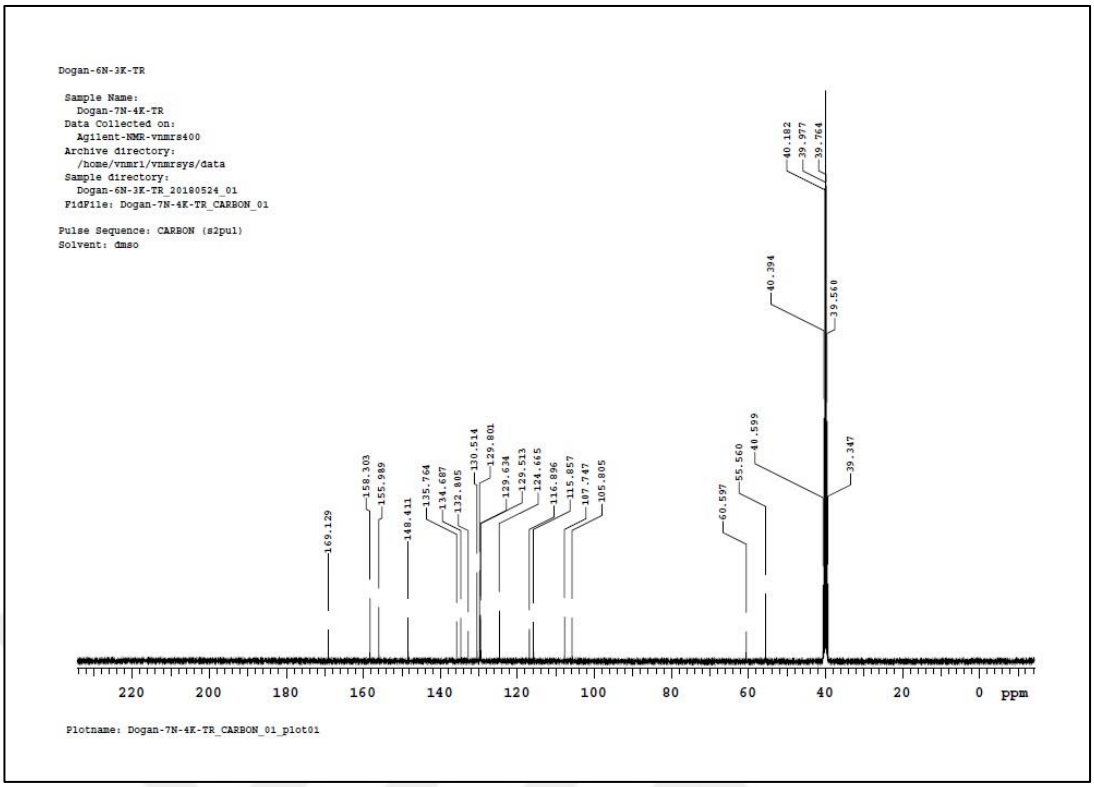
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,47 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,82 (3H; s; Ar-OC$\underline{H}_3$); 5,07 (2H; s; Ar-O-C$\underline{H}_2$-); 6,79-6,82 (1H; H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz); 6,91-6,99 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz); 7,12-7,16 (2H; H_1 ve H_8; J=2,8 Hz); 7,50-7,59 (4H; H_9; H_{11}; H_{12} ve H_{13}; J=8,4 Hz); 7,66-7,70 (2H; H_3 ve H_6; J=8,8 Hz) (**Şekil 77**).



Şekil 77 IVB1 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 55,56 (C_9); 60,59 (C_{10}); 105,80 (C_1); 107,74 (C_8); 115,85 (C_6); 116,89 (C_3); 124,66 (C_{4a}); 129,51 (C_5); 129,63 (C_4); 129,80 (C_{15}); 129,80 (C_{17}); 130,51 (C_{16}); 132,80 (C_{14}); 132,80 (C_{18}); 134,68 (C_{13}); 135,76 (C_{8a}); 148,41 (C_{11}); 155,98 (C_2); 158,30 (C_7); 169,12 (C_{12}) (**Şekil 78**).

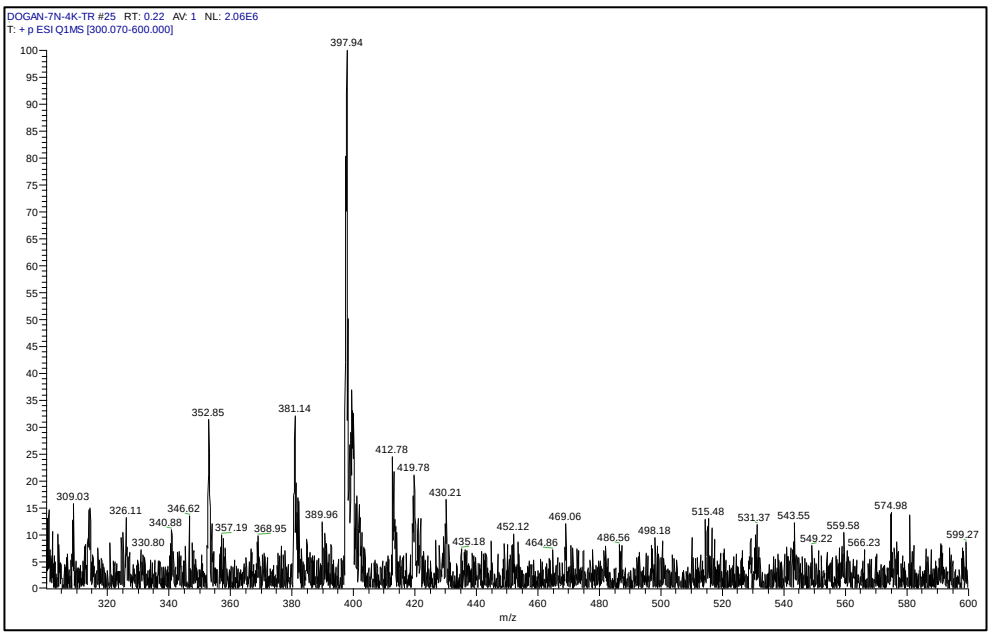


Şekil 78 IVB1 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

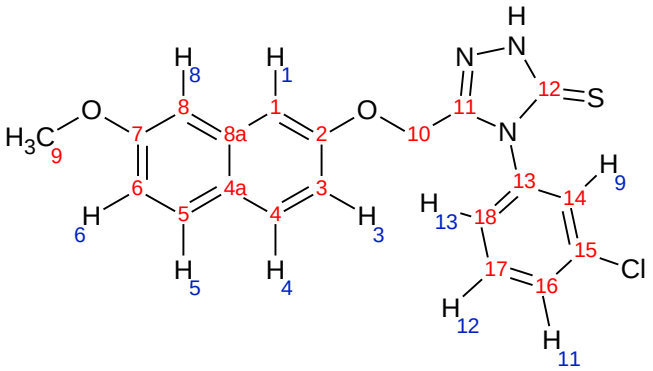
MS (ESI, m/z): $C_{20}H_{16}ClN_3O_2S$ için monoizotopik kütle (hesaplanan): 397,0652

ESI-MS m/z: 397 $[M]^+$ (**Şekil 79**).



Şekil 79 IVB1 bileşiğinin MS spektrumu

6.1.21 3-((7-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(3-klorofenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVB2] [Lab Kodu: 7N-3K-TR]



Bileşik [**IIIB2**] (0,001 mol) üzerine 2N NaOH (25 ml) ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve aseton-su karışımından kristallendirilir.

- Görünüm : Krem renkli iğne şeklinde kristal
- E.n. : 207-209 °C
- Verim : % 90,40
- Çözünürlük : Aseton, DMSO'de çözünür; su, etanol ve kloroformda çözünmez.
- Elemental analiz $C_{20}H_{16}ClN_3O_2S$ (M.A.: 397,8779 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	60,37	4,05	10,56
Bulunan	61,11	4,18	10,61

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,569

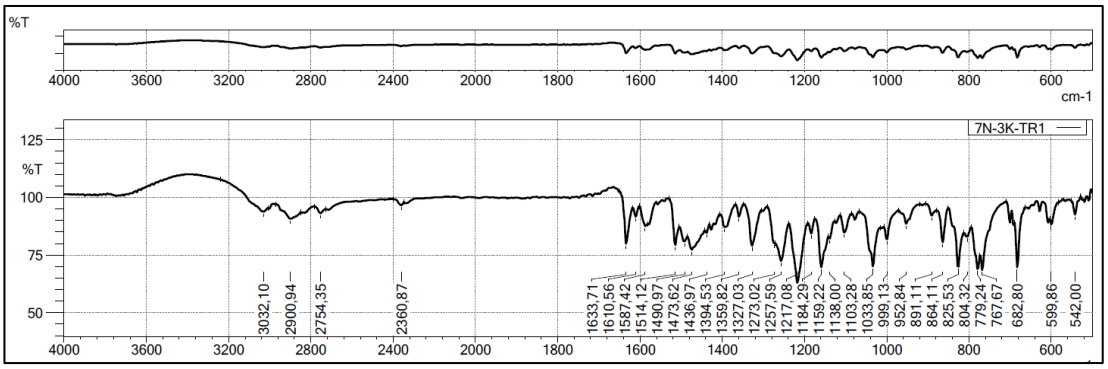
S_2: 0,659

S_3: 0,882

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

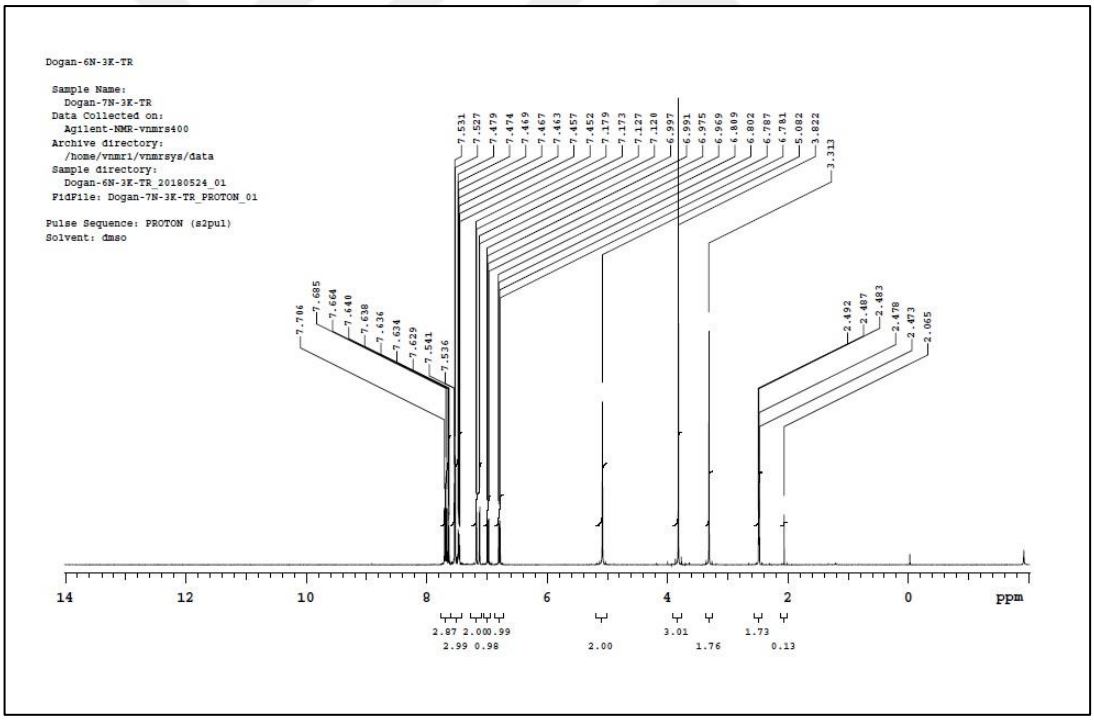
υ maks. (cm^{-1}): 3032 (aromatik =C-H g.b.); 2900 (alifatik C-H g.b.); 1633 (triazol C=N g.b.); 1610, 1587, 1514 (aromatik C=C g.b., N-H e.b., C-N g.b.); 1257 (C=S g.b.) 1138 (=C-O g.b.); 825 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 80**).



Şekil 80 IVB2 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

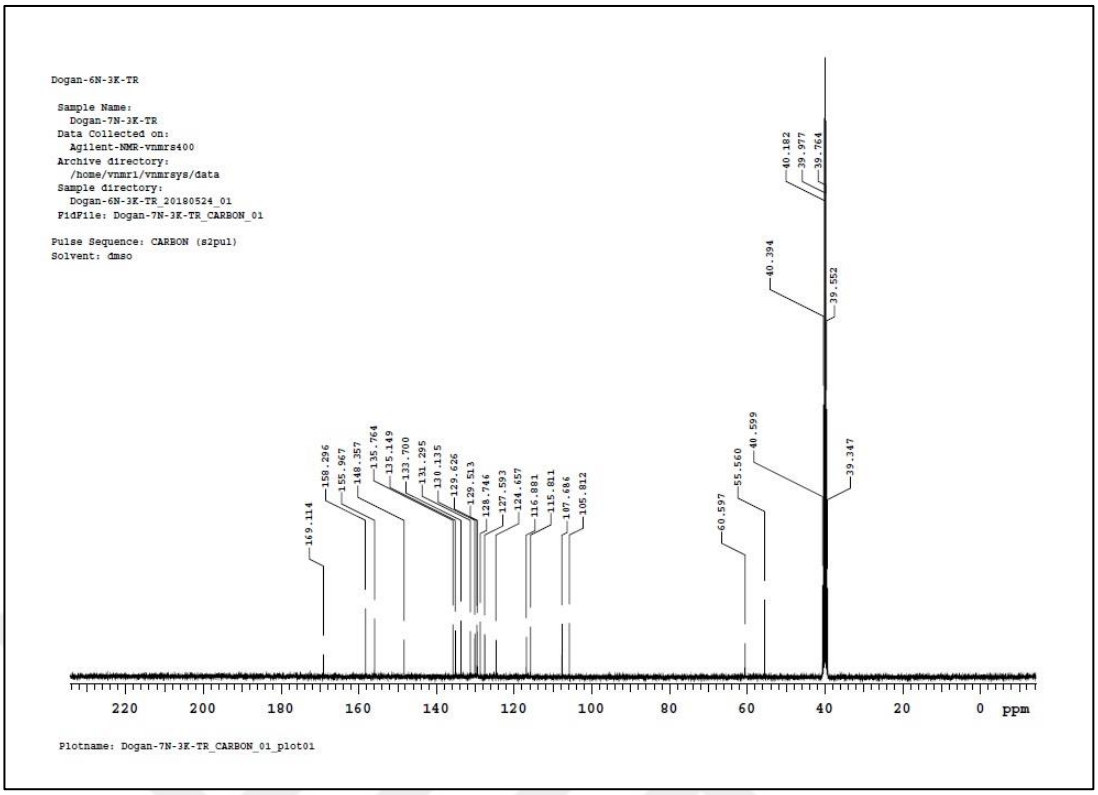
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,31 (çözücü içindeki su piki); 3,82 (3H; s; Ar-OC$\underline{H}_3$); 5,08 (2H; s; Ar-O-C$\underline{H}_2$-); 7,12 (1H; H_8; J=2,8 Hz); 7,17 (1H; H_1; J=2,4 Hz); 7,45-7,54 (3H; H_{11}; H_{12} ve H_{13}); 7,63 (1H; H_9); 7,66-7,70 (2H; H_3 ve H_6; J=8,8 Hz) (**Şekil 81**).



Şekil 81 IVB2 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR Spektrumu:

(100 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 55,56 (C_9); 60,59 (C_{10}); 105,81 (C_1); 107,68 (C_8); 115,81 (C_6); 116,88 (C_3); 124,65 (C_{4a}); 127,59 (C_{18}); 128,74 (C_{16}); 129,51 (C_5); 129,62 (C_4); 130,13 (C_{14}); 131,29 (C_{17}); 133,70 (C_{15}); 135,14 (C_{13}); 135,76 (C_{8a}); 148,35 (C_{11}); 155,96 (C_2); 158,29 (C_7); 169,11 (C_{12}) (**Şekil 82**).

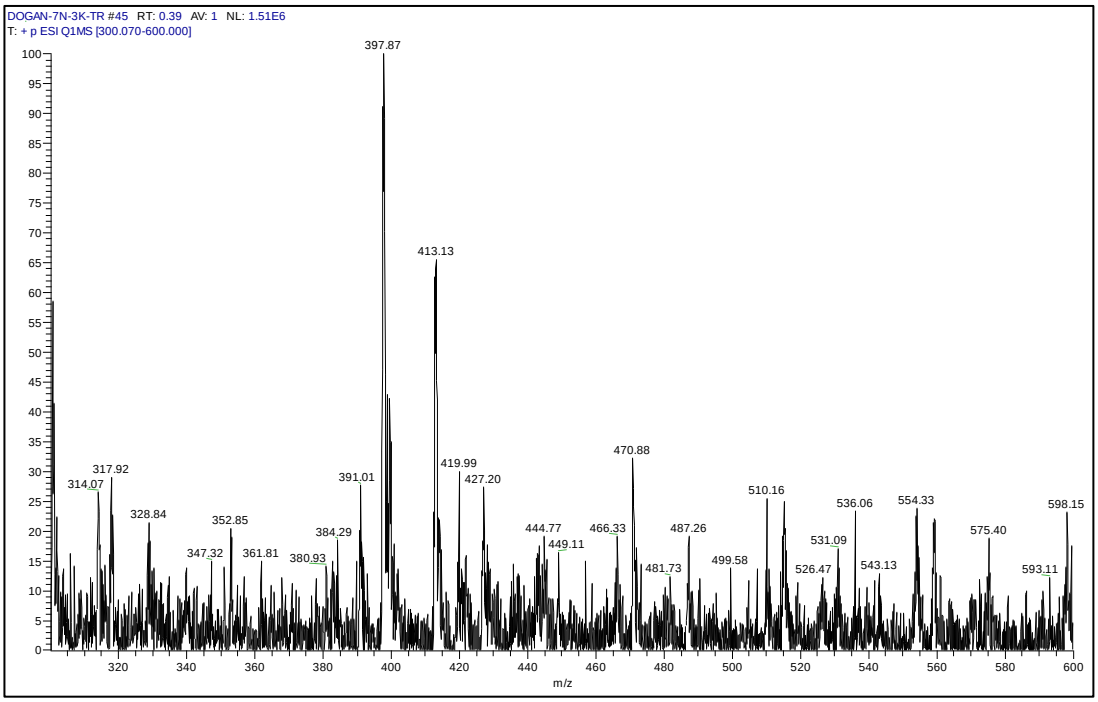


Şekil 82 IVB2 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

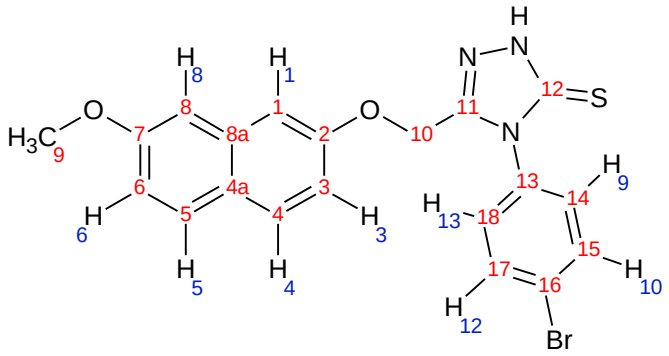
MS (ESI, m/z): $C_{20}H_{16}ClN_3O_2S$ için monoizotopik kütle (hesaplanan): 397,0652

ESI-MS m/z: 397 $[M]^+$ (**Şekil 83**).



Şekil 83 IVB2 bileşiğinin MS spektrumu

6.1.22 3-((7-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(4-bromofenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVB3] [Lab Kodu: 7N-4B-TR]



Bileşik [**IIIB3**] (0,001 mol) üzerine 2N NaOH (25 ml) ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve aseton-su karışımından kristallendirilir.

- ❖ Görünüm : Krem renkli iğne şeklinde kristal
- ❖ E.n. : 201-202 °C
- ❖ Verim : % 86,50
- ❖ Çözünürlük : Aseton, DMSO'de çözünür; su, etanol ve kloroformda çözünmez.
- ❖ Elemental Analiz $C_{20}H_{16}BrN_3O_2S$ (M.A.: 442,3289 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	54,31	3,65	9,50
Bulunan	54,38	3,70	9,40

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,569

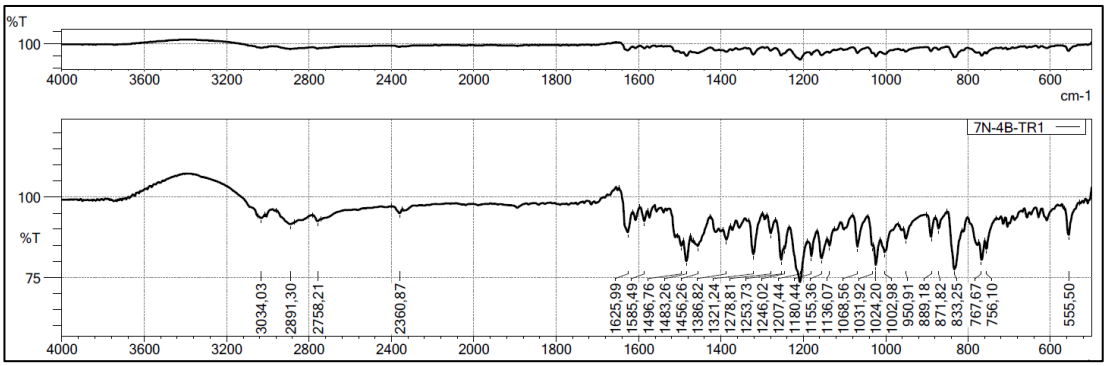
S_2: 0,648

S_3: 0,882

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

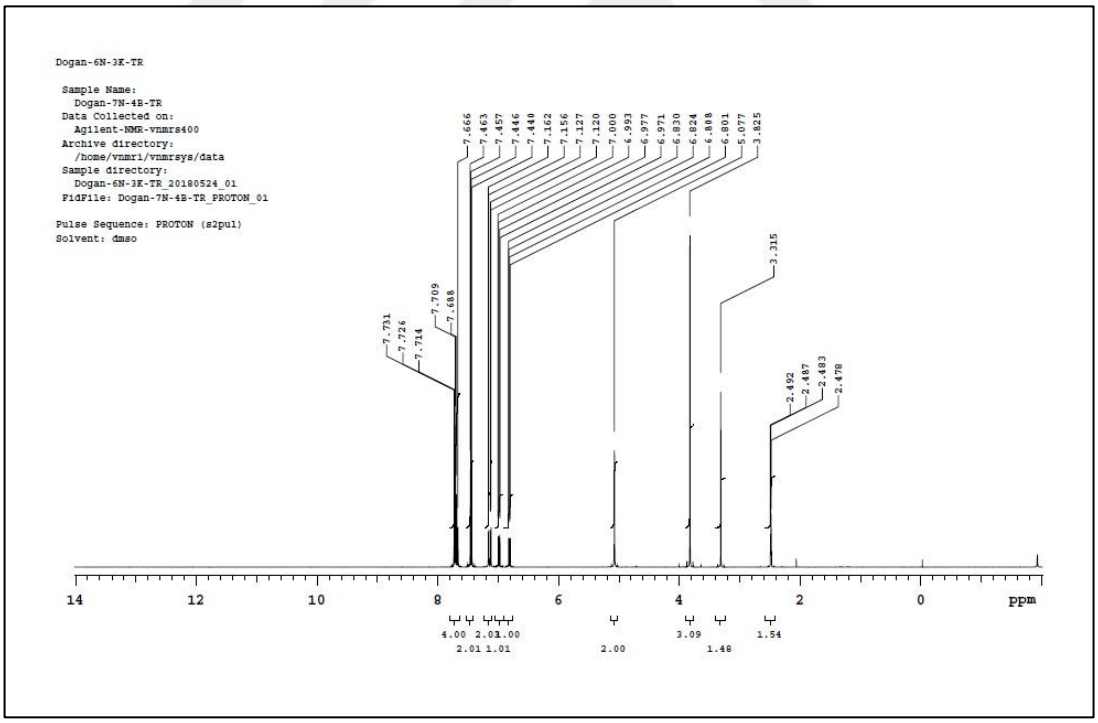
υ maks. (cm^{-1}): 3034 (aromatik =C-H g.b.); 2891 (alifatik C-H g.b.); 1625 (triazol C=N g.b.); 1585, 1496, 1483 (aromatik C=C g.b., N-H e.b., C-N g.b.); 1253 (C=S g.b.) 1155 (=C-O g.b.); 833 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 84**).



Şekil 84 IVB3 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

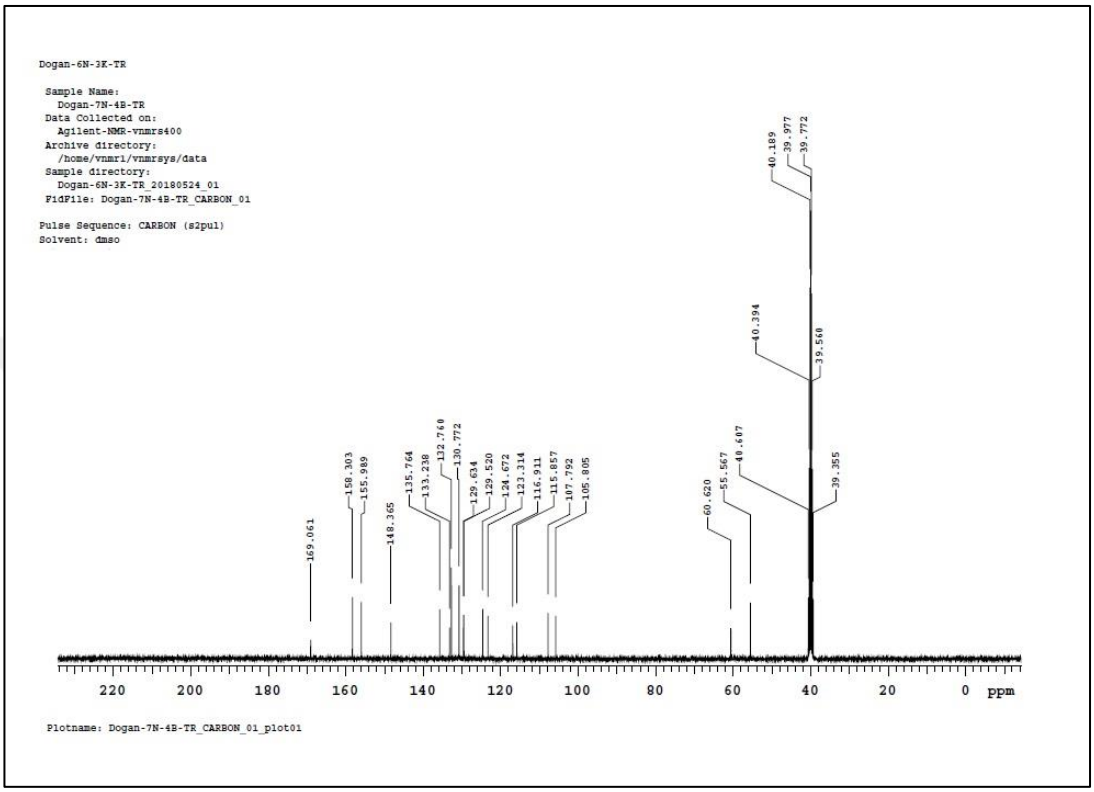
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,82 (3H; s; Ar-OC$\underline{H}_3$); 5,07 (2H; s; Ar-O-C$\underline{H}_2$-); 6,80-6,83 (1H; H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz); 6,97-6,99 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz); 7,12-7,16 (2H; H_1 ve H_8; J=2,8 Hz); 7,44-7,46 (2H; H_9 ve $H_{13;}$ J_1=2,4 Hz; J_2=9,2 Hz); 7,66-7,00 (4H; H_3; $H_{6;}$ H_{10} ve H_{12}) (**Şekil 85**).



Şekil 85 IVB3 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 55,56 (C_9); 60,62 (C_{10}); 105,80 (C_1); 107,79 (C_8); 115,85 (C_6); 116,91 (C_3); 123,31 (C_{15}); 123,31 (C_{17}); 124,67 (C_{4a}); 129,52 (C_5); 129,63 (C_4); 130,77 (C_{16}); 132,76 (C_{14}); 132,76 (C_{18}); 133,23 (C_{13}); 135,76 (C_{8a}); 148,36 (C_{11}); 155,98 (C_2); 158,30 (C_7); 169,06 (C_{12}) (**Şekil 86**).

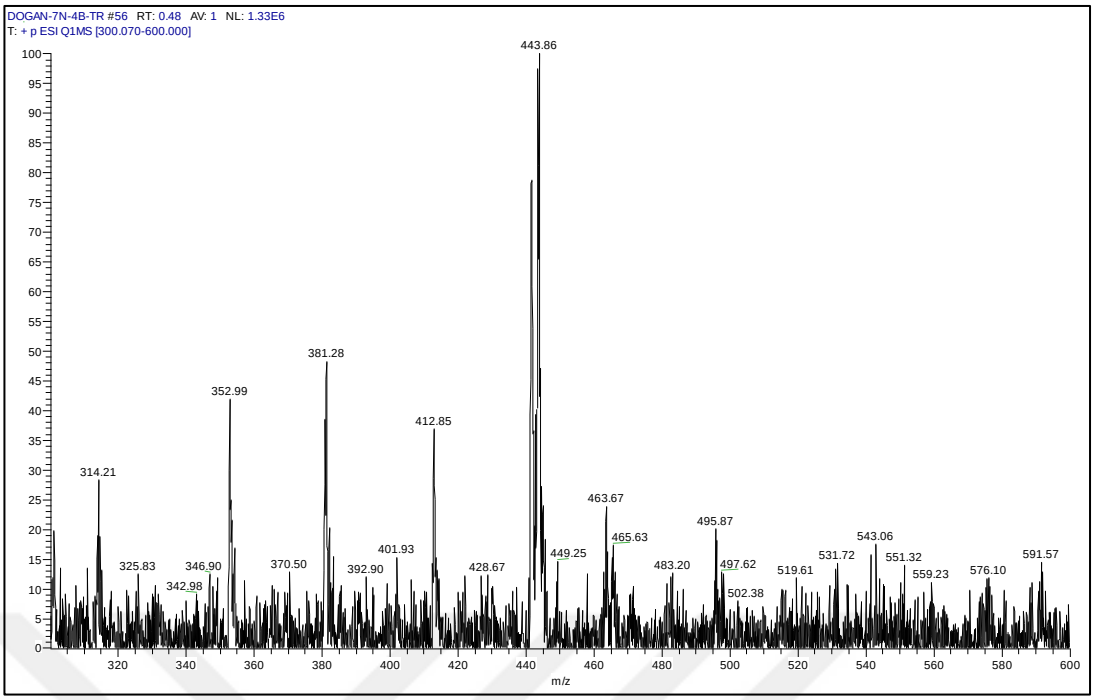


Şekil 86 IVB3 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

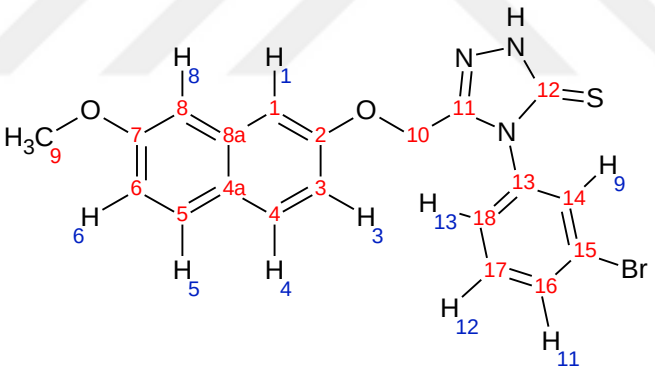
MS (ESI, m/z): $C_{20}H_{16}BrN_3O_2S$ için monoizotopik kütle (hesaplanan): 441,0146

ESI-MS m/z: 443 $[M+2]^+$; 441 $[M]^+$ (**Şekil 87**).



Şekil 87 IVB3 bileşiğinin MS spektrumu

6.1.23 3-((7-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(3-bromofenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVB4] [Lab Kodu: 7N-3B-TR]



Bileşik [**IIIB4**] (0,001 mol) üzerine 2N NaOH (25 ml) ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve aseton-su karışımından kristallendirilir.

- ❖ Görünüm : Krem renkli iğne şeklinde kristal
- ❖ E.n. : 197-198 °C
- ❖ Verim : % 77,70
- ❖ Çözünürlük : Aseton, DMSO'de çözünür; su, etanol ve kloroformda çözünmez.
- ❖ Elemental Analiz $C_{20}H_{16}BrN_3O_2S$ (M.A.: 442,3289 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	54,31	3,65	9,50
Bulunan	54,59	3,77	9,42

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,581

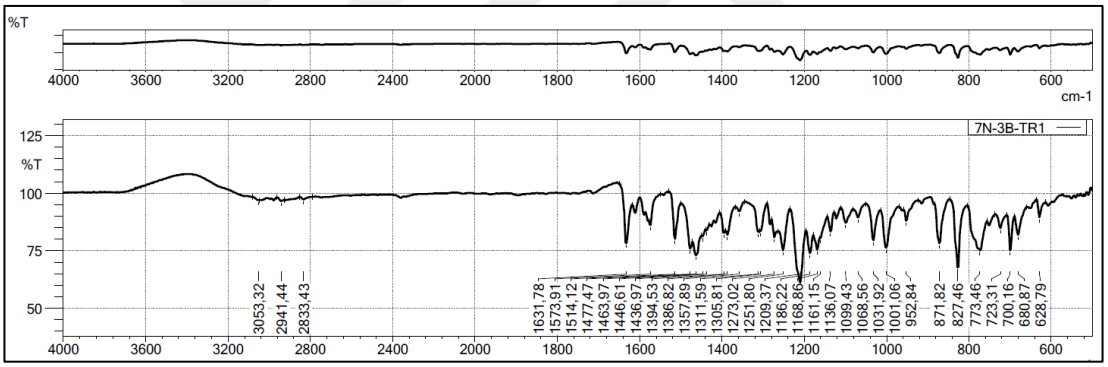
S_2: 0,665

S_3: 0,888

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

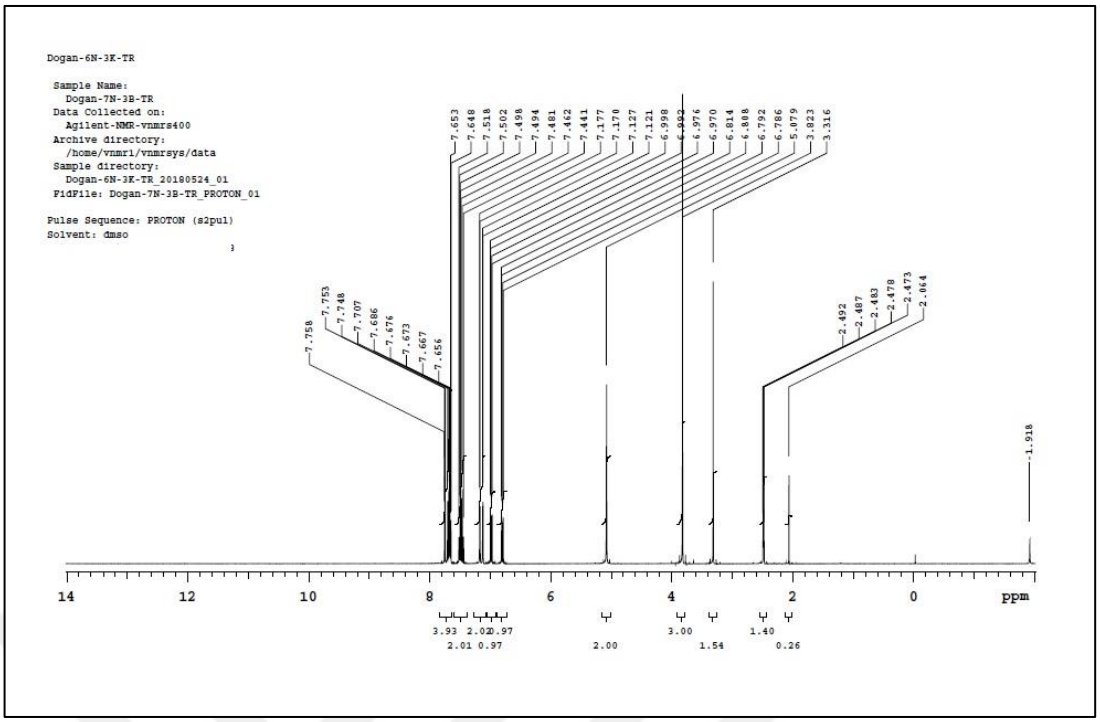
υ maks. (cm^{-1}): 3053 (aromatik =C-H g.b.); 2941 (alifatik C-H g.b.); 1631 (triazol C=N g.b.); 1573, 1514, 1477 (aromatik C=C g.b., N-H e.b., C-N g.b.); 1251 (C=S g.b.) 1136 (=C-O g.b.); 842 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 88**).



Şekil 88 IVB4 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

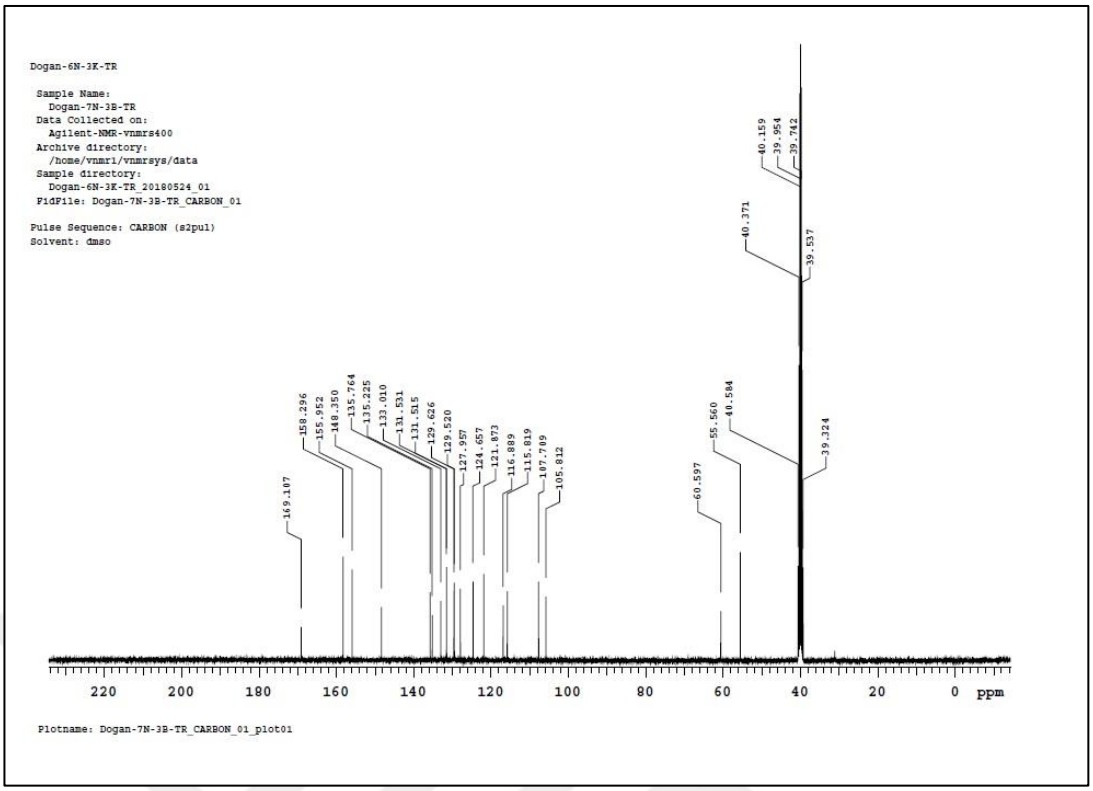
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,82 (3H; s; Ar-OC<u>H</u>$_3$); 5,07 (2H; s; Ar-O-C<u>H</u>$_2$-); 6,78-6,81 (1H; H_5; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 6,97-6,99 (1H; H_4; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,12 (1H; H_8; J=2,8 Hz); 7,17 (1H; H_1; J=2,8 Hz); 7,44-7,51 (2H; H_{11} ve H_{12}); 7,64-7,75 (4H; H_3; H_6; H_9 ve H_{13}) (**Şekil 89**).



Şekil 89 IVB4 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR Spektrumu:

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 55,56 (C_9); 60,59 (C_{10}); 105,81 (C_1); 107,70 (C_8); 115,81 (C_6); 116,88 (C_3); 121,87 (C_{18}); 124,65 (C_{4a}); 127,95 (C_{16}); 129,52 (C_5); 129,62 (C_4); 131,51 (C_{14}); 131,53 (C_{17}); 133,01 (C_{15}); 135,22 (C_{13}); 135,76 (C_{8a}); 148,35 (C_{11}); 155,95 (C_2); 158,29 (C_7); 169,10 (C_{12}) (**Şekil 90**).

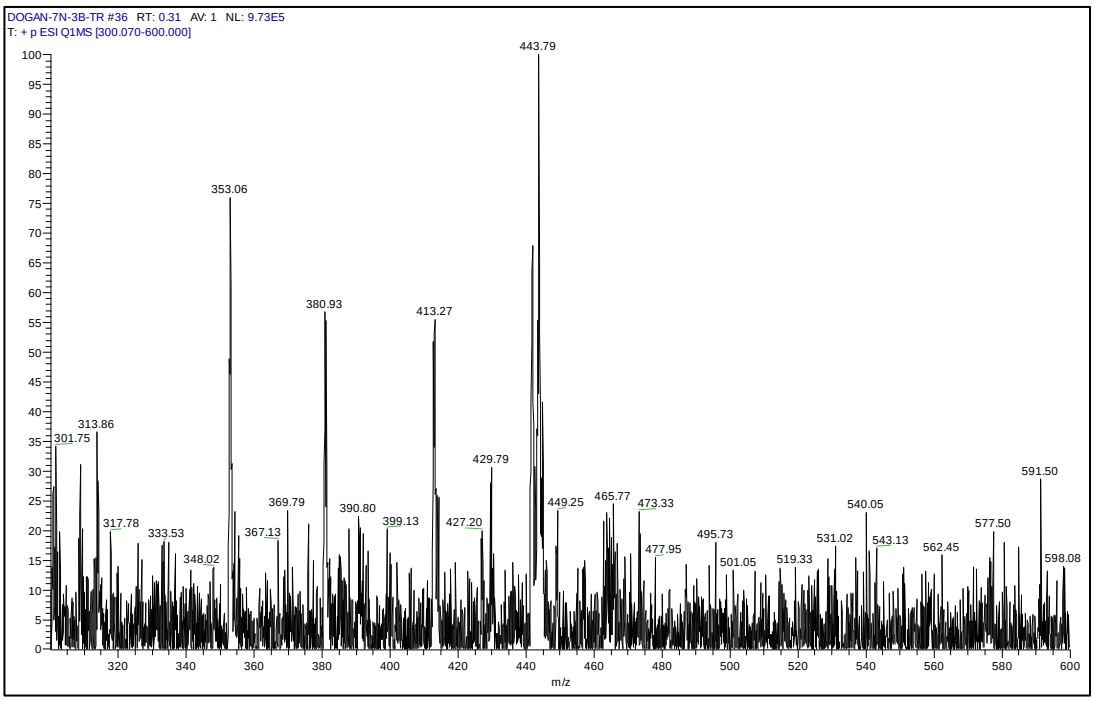


Şekil 90 IVB4 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

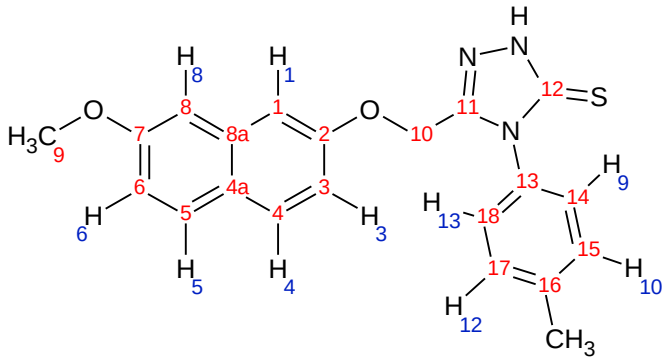
MS (ESI, m/z): $C_{20}H_{16}BrN_3O_2S$ için monoizotopik kütle (hesaplanan): 441,0146

ESI-MS m/z: 443 $[M+2]^+$; 441 $[M]^+$ (**Şekil 91**).



Şekil 91 IVB4 bileşiğinin MS spektrumu

6.1.24 3-((7-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(4-metilfenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVB5] [Lab Kodu: 7N-4M-TR]



Bileşik [**IIIB5**] (0,001 mol) üzerine 2N NaOH (25 ml) ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve aseton-su karışımından kristallendirilir.

- Görünüm : Krem renkli iğne şeklinde kristal
- E.n. : 192-193 °C
- Verim : % 95,10
- Çözünürlük : Aseton, DMSO'de çözünür; su, etanol ve kloroformda çözünmez.
- Elemental analiz $C_{21}H_{19}N_3O_2S$ (M.A.: 377,4595 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	66,82	5,07	11,13
Bulunan	66,67	5,16	11,08

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,598

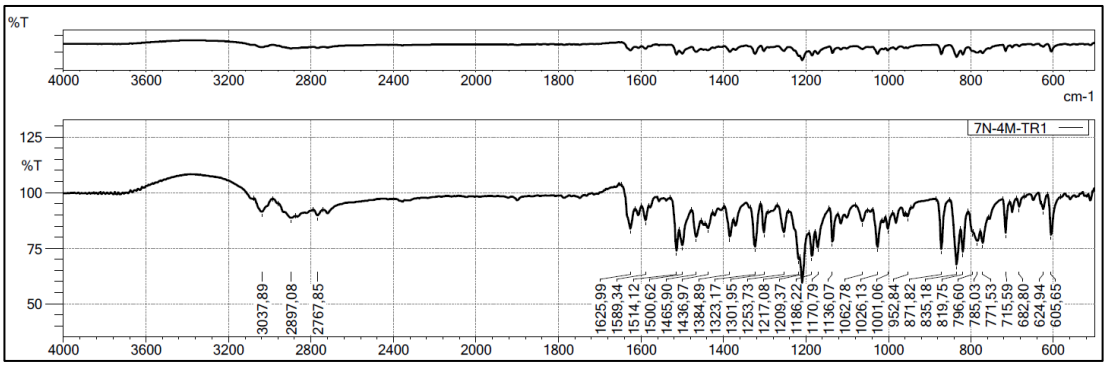
S_2: 0,670

S_3: 0,885

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

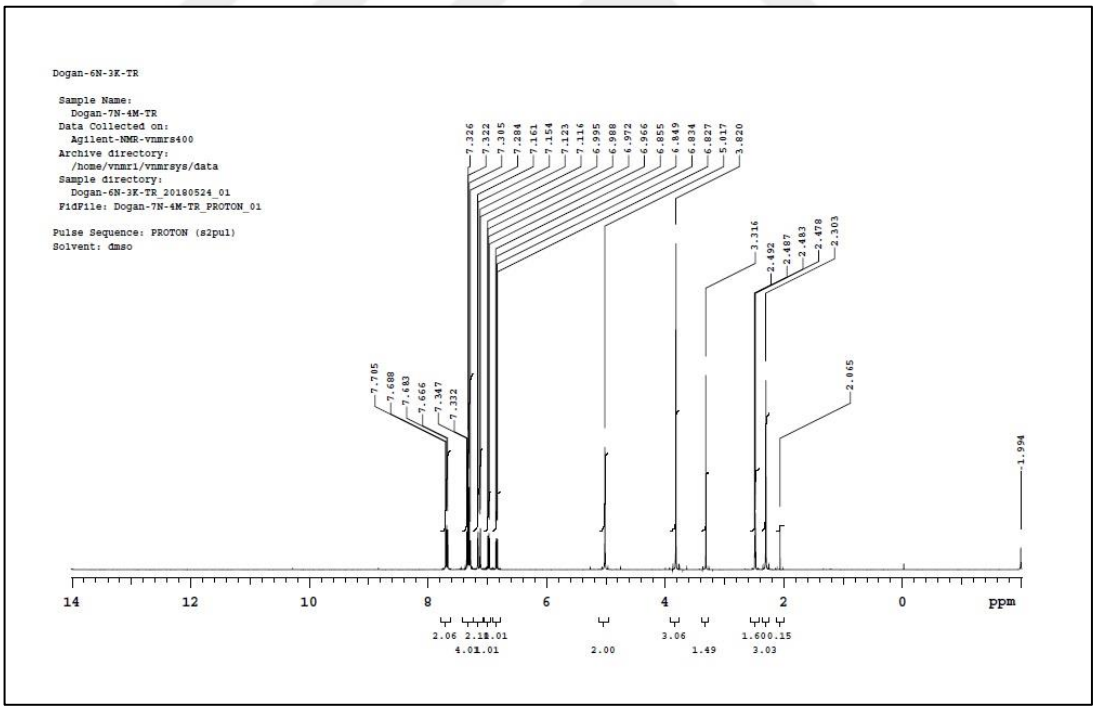
υ maks. (cm^{-1}): 3037 (aromatik =C-H g.b.); 2897 (alifatik C-H g.b.); 1625 (triazol C=N g.b.); 1589, 1514, 1500 (aromatik C=C g.b., N-H e.b., C-N g.b.); 1253 (C=S g.b.) 1136 (=C-O g.b.); 835 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 92**).



Şekil 92 IVB5 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

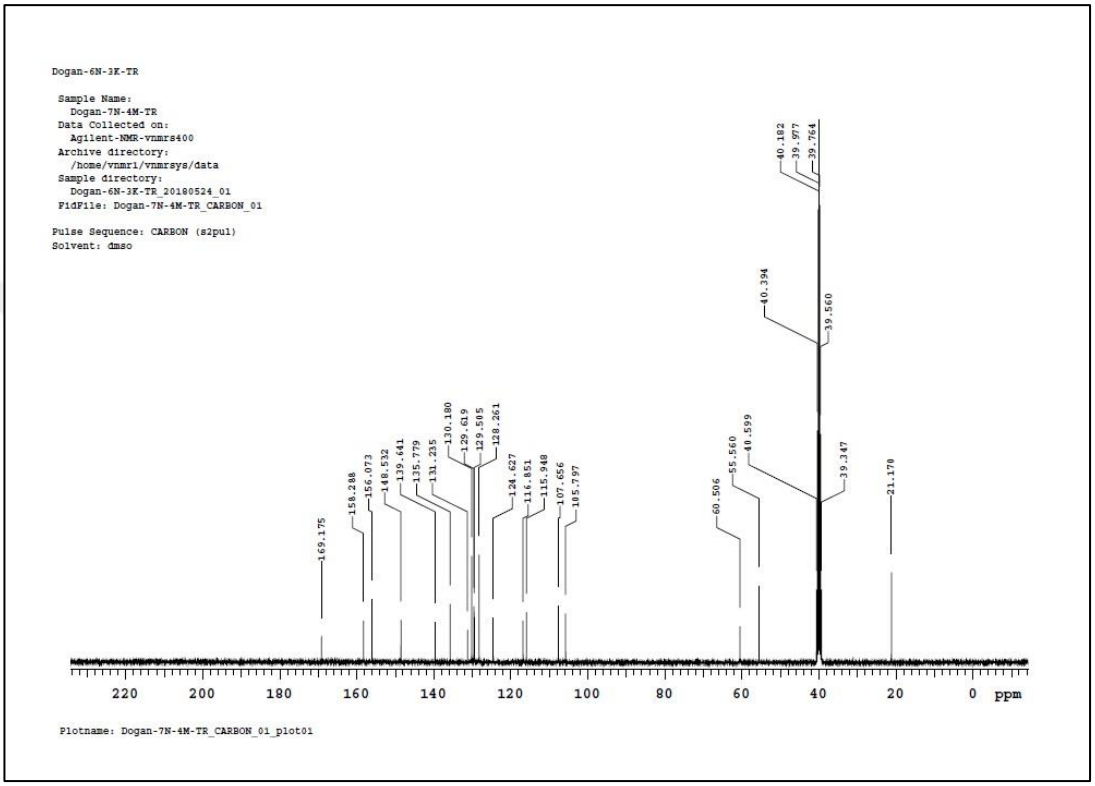
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,30 (3H; s; Ar-C$\underline{H}_3$); 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,82 (3H; s; Ar-OC$\underline{H}_3$); 5,02 (2H; s; Ar-O-C$\underline{H}_2$-); 6,82-6,85 (1H; H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=8,4 Hz); 6,96-6,99 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz); 7,11-7,15 (2H; H_1 ve H_8; J=2,8 Hz); 7,28-7,30 (2H; H_{10} ve $H_{12;}$ J=8,4 Hz); 7,32-7,34 (2H; H_9 ve H_{13}; J=8,4 Hz); 7,66-7,70 (2H; H_3 ve H_6; J=8,8 Hz) (**Şekil 93**).



Şekil 93 IVB5 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 21,17 (Ar-CH_3); 55,56 (C_9); 60,50 (C_{10}); 105,79 (C_1); 107,65 (C_8); 115,94 (C_6); 116,85 (C_3); 124,62 (C_{4a}); 128,26 (C_{15}); 128,26 (C_{17}); 129,50 (C_5); 129,61 (C_4); 130,18 (C_{14}); 130,18 (C_{18}); 131,23 (C_{13}); 135,77 (C_{8a}); 139,64 (C_{16}); 148,53 (C_{11}); 156,07 (C_2); 158,28 (C_7); 169,17 (C_{12}) (**Şekil 94**).

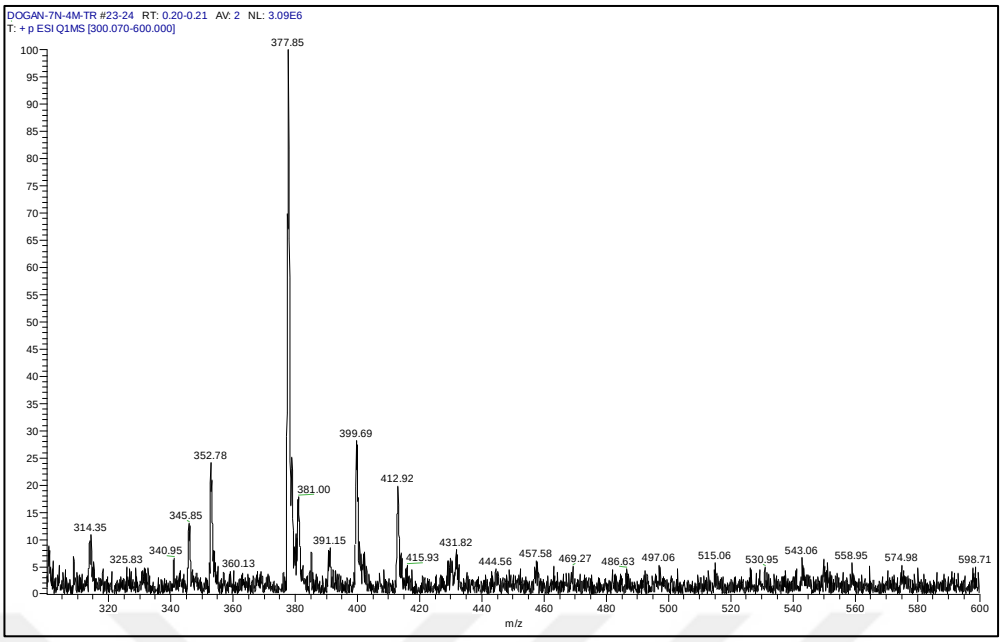


Şekil 94 IVB5 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

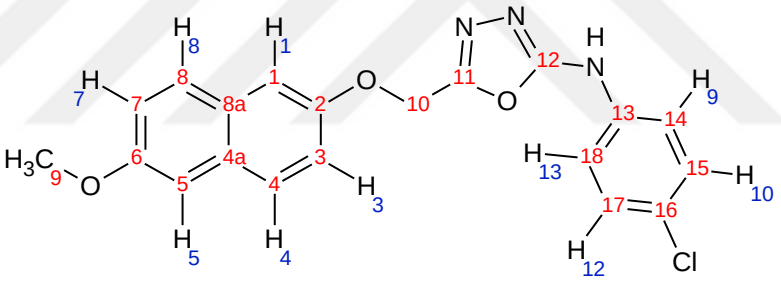
MS (ESI, m/z): $C_{21}H_{19}N_3O_2S$ için monoizotopik kütle (hesaplanan): 377,1197

ESI-MS m/z: 377 $[M]^+$ (**Şekil 95**).



Şekil 95 IVB5 bileşiğinin MS spektrumu

6.1.25 2-(2-(6-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((4-klorofenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VA1] [Lab Kodu: 6N-4K-OD]



Bileşik [**IIIA1**] (0,001 mol) üzerine etanol (10 ml), 2N NaOH (5 ml) ve %5'lik iyot çözeltisi ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir.

- Görünüm : Turuncu-sarı renkli toz
- E.n. : 162-165 °C
- Verim : % 79,40
- Çözünürlük : DMSO'de çözünür; su, etanol ve kloroformda çözünmez.
- Elemental analiz $C_{20}H_{16}ClN_3O_3$ (M.A.: 381,8123 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	62,91	4,22	11,01
Bulunan	33,78	3,99	10,36

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,614

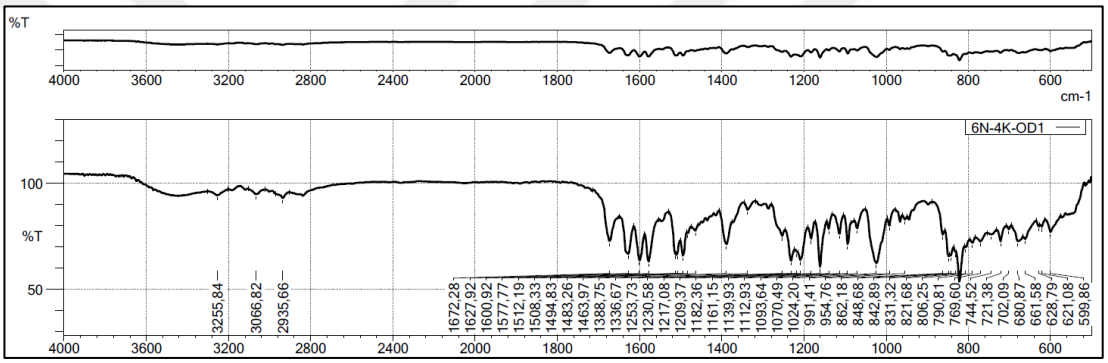
S_2: 0,787

S_3: 0,886

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

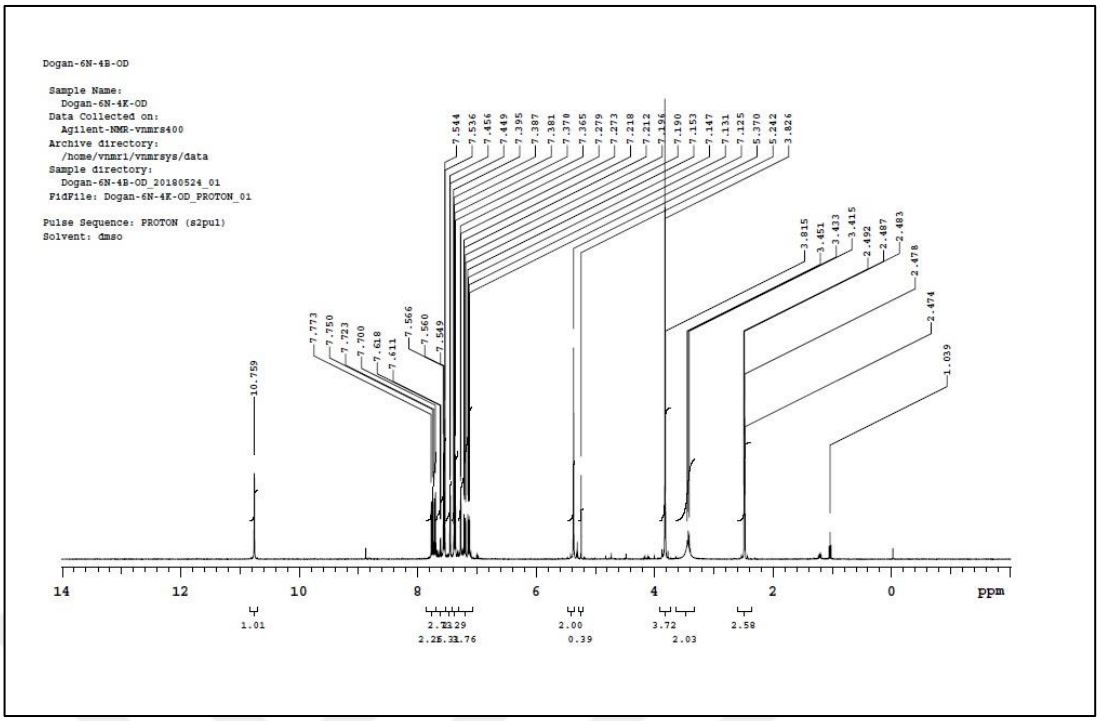
υ maks. (cm^{-1}): 3255 (N-H g.b.); 3066 (aromatik =C-H g.b.); 2935 (alifatik C-H g.b.); 1627 (oksadiazol C=N g.b.); 1600, 1577, 1512 (aromatik C=C g.b., N-H e.b., C-N g.b.); 1161 (=C-O g.b.); 848 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 96**).



Şekil 96 VA1 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

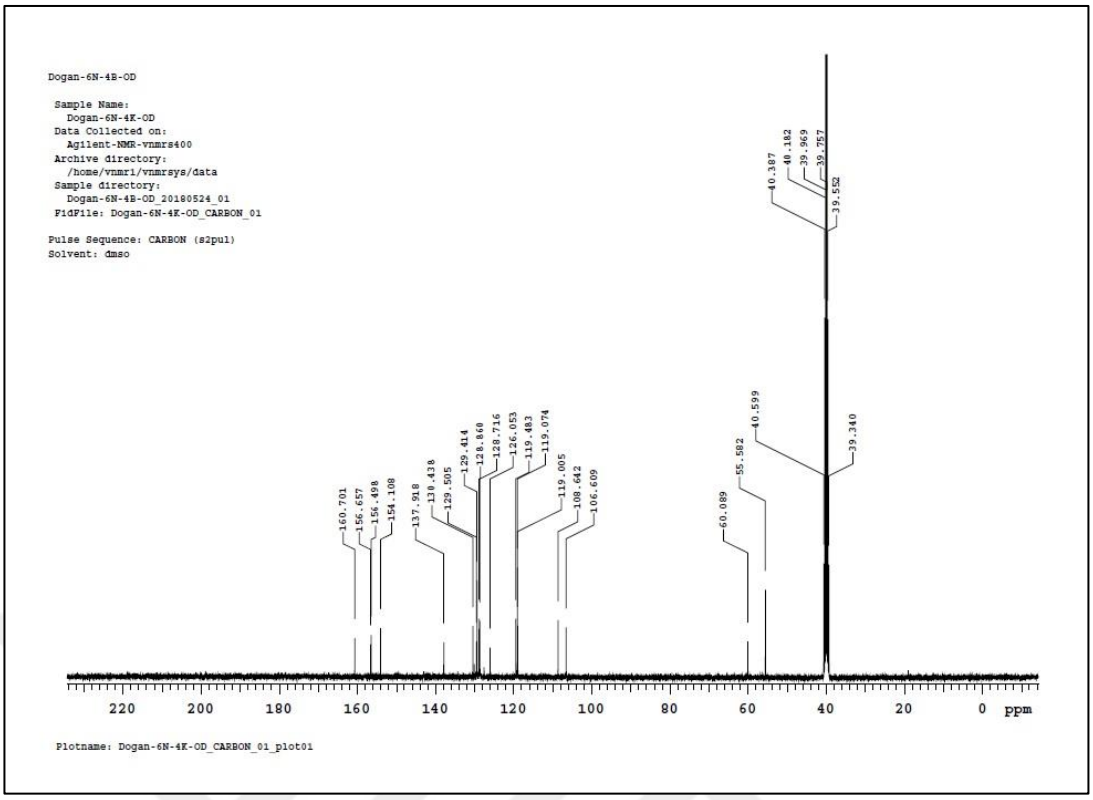
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,82 (3H; s; Ar-OC$\underline{H}_3$); 5,37 (2H; s; Ar-O-C$\underline{H}_2$-); 7,12-7,19 (1H; H_8; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,19-7,21 (1H; H_4; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,27 (1H; H_5; J=2,4 Hz); 7,36-7,38 (2H; H_{10} ve H_{12}; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,44-7,45 (1H; H_1; J=2,8 Hz); 7,54-7,56 (2H; H_9 ve H_{13}; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,70-7,77 (2H; H_3 ve H_7; J=9,2 Hz); 10,75 (1H; s; -N$\underline{H}$-) (**Şekil 97**).



Şekil 97 VA1 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

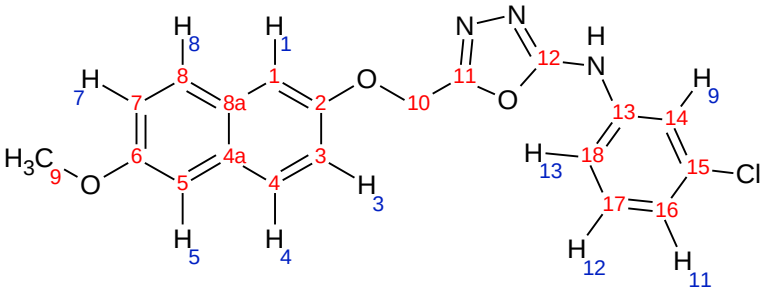
^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 55,58 (C_9); 60,08 (C_{10}); 106,60 (C_5); 108,64 (C_1); 119,00 (C_3); 119,07 (C_{14}); 119,07 (C_{18}); 119,48 (C_7); 126,05 (C_{15}); 126,05 (C_{17}); 128,71 (C_4); 128,86 (C_8); 129,41 (C_{4a}); 129,50 (C_{16}); 130,43 (C_{8a}); 137,91 (C_{13}); 154,10 (C_2); 156,49 (C_6); 156,65 (C_{11}); 160,70 (C_{12}) (**Şekil 98**).



Şekil 98 VA1 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

6.1.26 2-(2-(6-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((3-klorofenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VA2] [Lab Kodu: 6N-3K-OD]



Bileşik [**IIIA2**] (0,001 mol) üzerine etanol (10 ml), 2N NaOH (5 ml) ve %5'lik iyot çözeltisi ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir.

- ❖ Görünüm : Turuncu-sarı renkli toz
- ❖ E.n. : 155-158 °C
- ❖ Verim : % 95,60
- ❖ Çözünürlük : DMSO'de çözünür; su, etanol ve kloroformda çözünmez.
- ❖ Elemental analiz $C_{20}H_{16}ClN_3O_3$. (M.A.: 381,8123 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	62,91	4,22	11,01
Bulunan	62,80	4,39	10,32

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,619

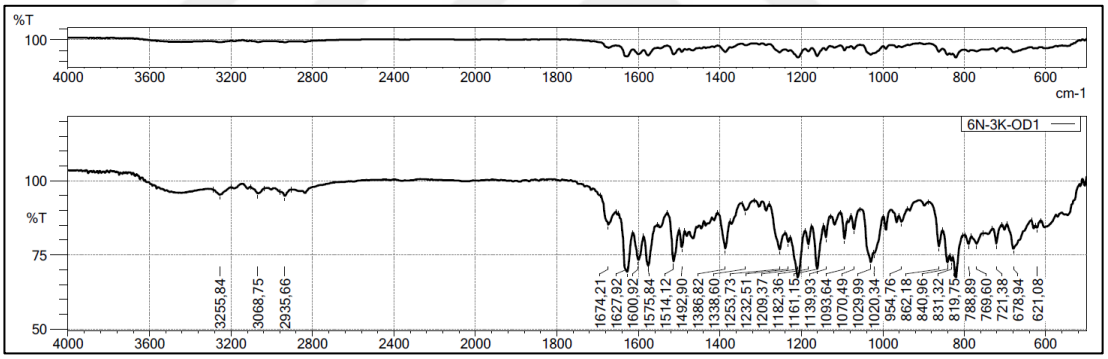
S_2: 0,803

S_3: 0,886

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

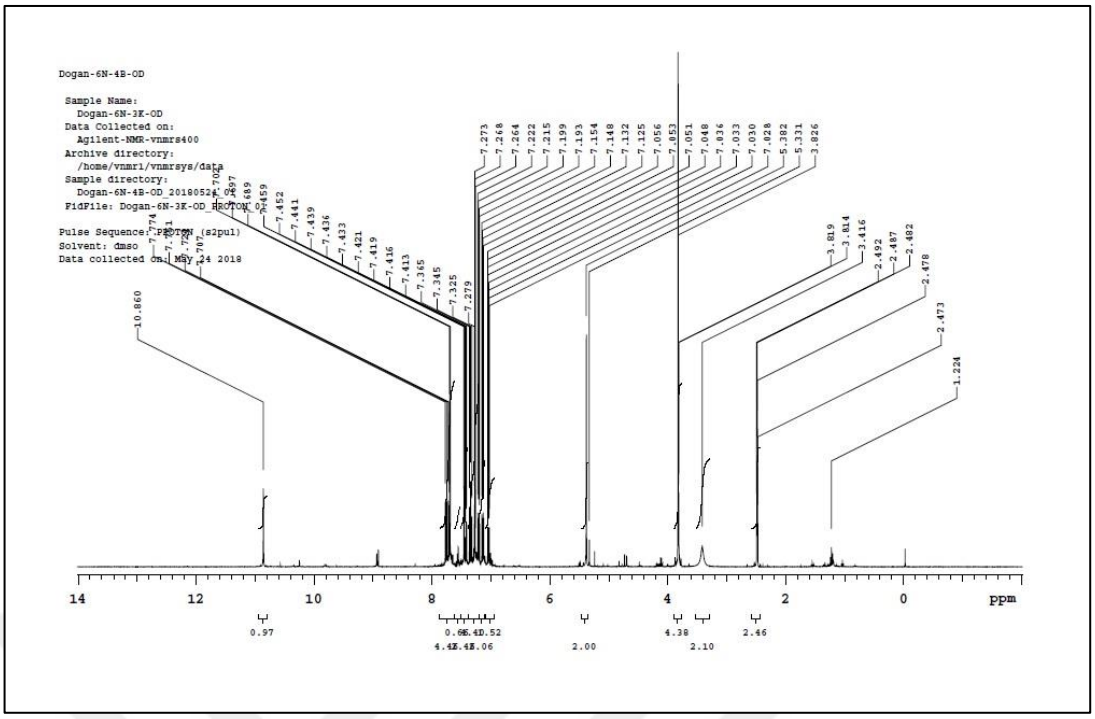
υ maks. (cm^{-1}): 3255 (N-H g.b.); 3068 (aromatik =C-H g.b.); 2935 (alifatik C-H g.b.); 1627 (oksadiazol C=N g.b.); 1600, 1575, 1514 (aromatik C=C g.b., N-H e.b., C-N g.b.); 1161 (=C-O g.b.); 840 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 99**).



Şekil 99 VA2 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

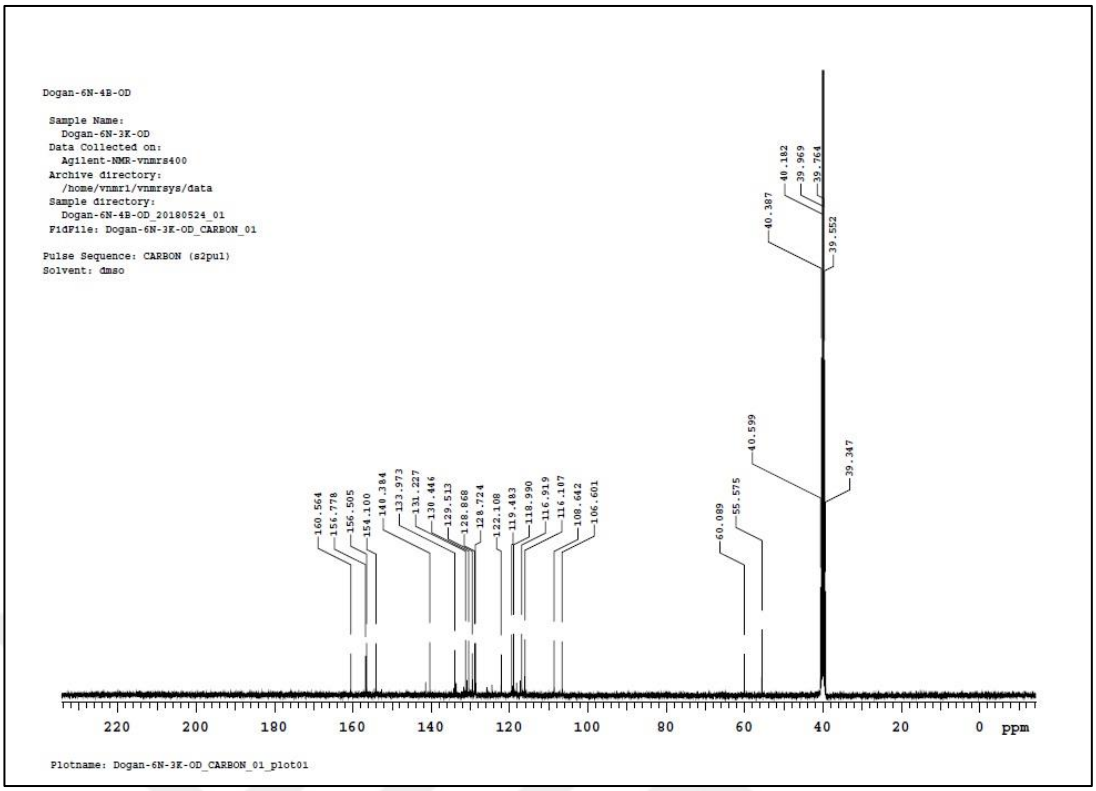
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,81 (3H; s; Ar-OC$\underline{H}_3$); 5,33 (2H; s; -O-C$\underline{H}_2$-); 7,03-7,05 (1H; H_8; J_1=2,4 Hz; J_2=8,4 Hz); 7,12-7,15 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,19-7,22 (1H; H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz); 7,32-7,36 (1H; H_{12}; J=8,0 Hz); 7,41-7,45 (3H; H_1; H_{11} ve H_{13}; J=2,8 Hz); 7,70-7,77 (2H; H_3 ve H_7; J=9,2 Hz); 10,86 (1H; s; -N$\underline{H}$-) (**Şekil 100**).



Şekil 100 VA2 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

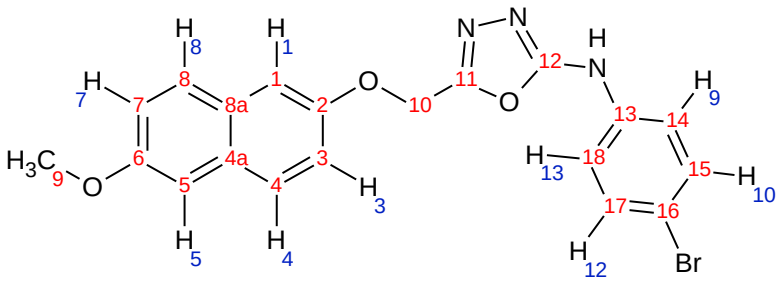
^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 55,57 (C_9); 60,08 (C_{10}); 106,56 (C_5); 108,64 (C_1); 116,10 (C_{18});116,91 (C_{16}); 118,99 (C_3); 119,48 (C_7); 122,10 (C_{14}); 128,72 (C_4); 128,86 (C_8); 129,51 (C_{4a}); 130,44 (C_{8a}); 131,02 (C_{17}); 133,97 (C_{15}); 140,38 (C_{13}); 154,10 (C_2); 156,50 (C_6); 156,77 (C_{11}); 160,56 (C_{12}) (**Şekil 101**).



Şekil 101 VA2 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

6.1.27 2-(2-(6-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((4-bromofenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VA3] [Lab Kodu: 6N-4B-OD]



Bileşik [**IIIA3**] (0,001 mol) üzerine etanol (10 ml), 2N NaOH (5 ml) ve %5'lik iyot çözeltisi ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir.

- ❖ Görünüm : Turuncu-sarı renkli toz
- ❖ E.n. : 143-146 °C
- ❖ Verim : % 91,20
- ❖ Çözünürlük : DMSO'de çözünür; su, etanol ve kloroformda çözünmez.
- ❖ Elemental analiz $C_{20}H_{16}BrN_3O_3$ (M.A.: 426,2633 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	56,35	3,78	9,86
Bulunan	56,36	3,65	8,98

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,608

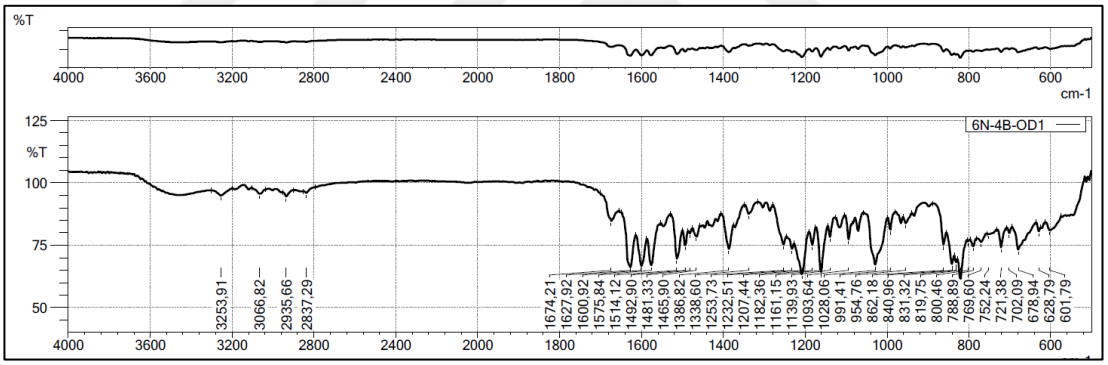
S_2: 0,798

S_3: 0,892

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

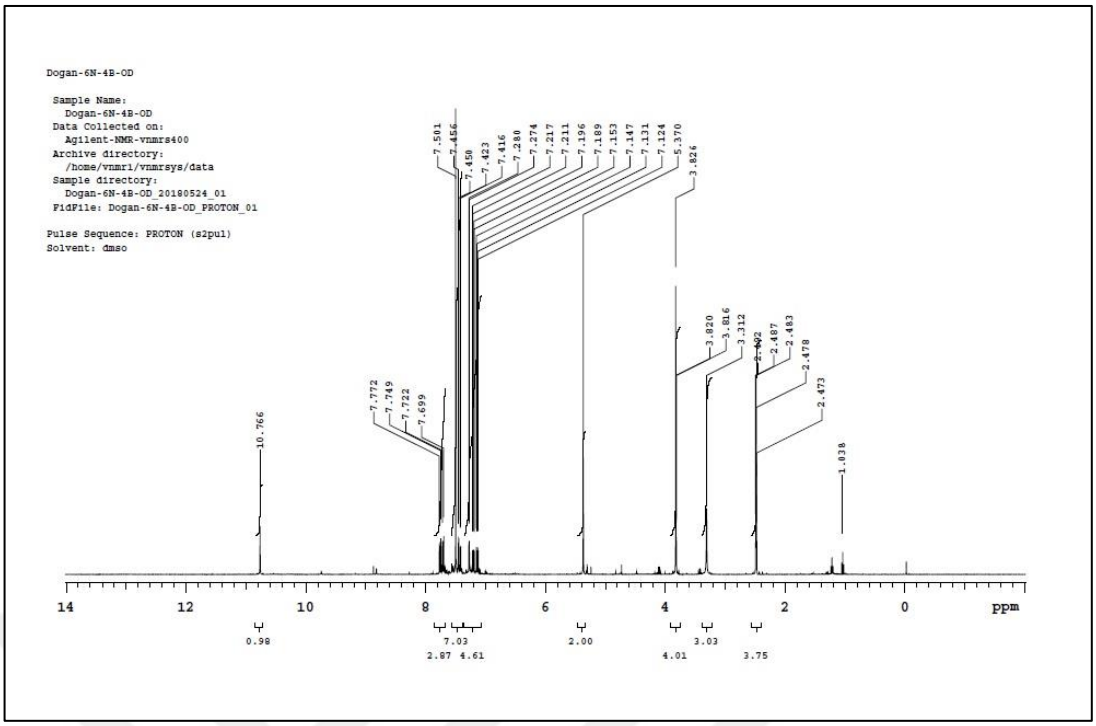
υ maks. (cm^{-1}): 3253 (N-H g.b.); 3066 (aromatik =C-H g.b.); 2935 (alifatik C-H g.b.); 1627 (oksadiazol C=N g.b.); 1600, 1575, 1514 (aromatik C=C g.b., N-H e.b., C-N g.b.); 1161 (=C-O g.b.); 840 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 102**).



Şekil 102 VA3 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

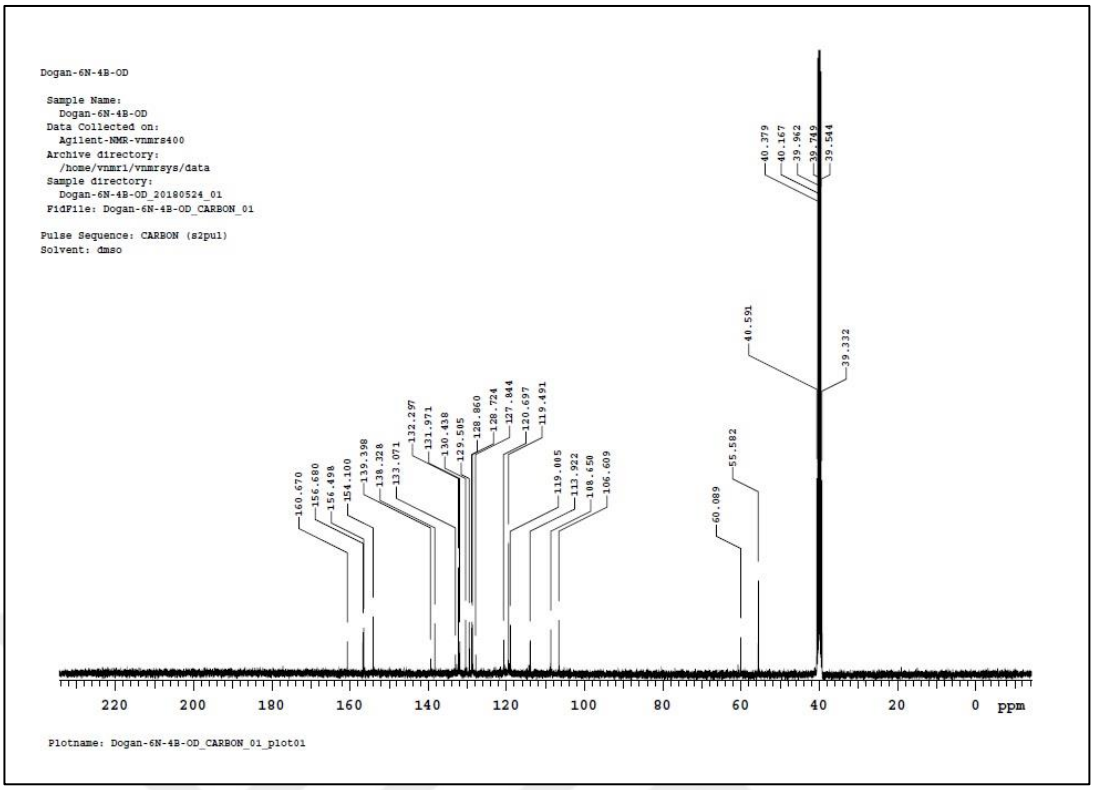
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,82 (3H; s; Ar-OC$\underline{H}_3$); 5,37 (2H; s; -O-C$\underline{H}_2$-); 7,12-7,15 (1H; H_8; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,18-7,21 (1H; H_4; J_1=2,4 Hz; J_2=8,4 Hz); 7,27-7,28 (1H; H_5; J=2,4 Hz); 7,41-7,42 (1H; H_1; J=2,8 Hz); 7,45-7,50 (4H; H_9; H_{10}; H_{12} ve H_{13}; J=2,4 Hz); 7,69-7,77 (2H; H_3 ve H_7; J=9,2 Hz); 10,7 (1H; s; -N$\underline{H}$-) (**Şekil 103**).



Şekil 103 VA3 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

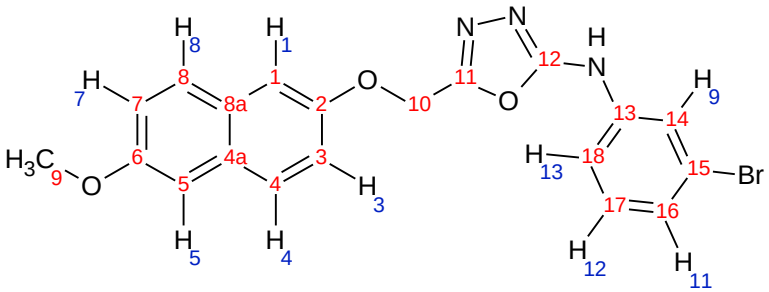
^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 55,58 (C_9); 60,08 (C_{10}); 106,60 (C_5); 108,65 (C_1); 119,00 (C_3); 119,49 (C_7); 120,69 (C_{14}); 120,69 (C_{18}); 127,84 (C_{15}); 127,84 (C_{17}); 128,72 (C_4); 128,86 (C_8); 129,50 (C_{4a}); 130,43 (C_{8a}); 132,29 (C_{16}); 138,32 (C_{13}); 154,10 (C_2); 156,49 (C_6); 156,68 (C_{11}); 160,67 (C_{12}) (**Şekil 104**).



Şekil 104 VA3 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

6.1.28 2-(2-(6-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((3-bromofenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VA4] [Lab Kodu: 6N-3B-OD]



Bileşik [**IIIA4**] (0,001 mol) üzerine etanol (10 ml), 2N NaOH (5 ml) ve %5'lik iyot çözeltisi ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir.

- ❖ Görünüm : Turuncu-sarı renkli toz
- ❖ E.n. : 161-162 °C
- ❖ Verim : % 95,30
- ❖ Çözünürlük : DMSO'de çözünür; su, etanol ve kloroformda çözünmez.
- ❖ Elemental analiz $C_{20}H_{16}BrN_3O_3$ (M.A.: 426,2633 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	56,35	3,78	9,86
Bulunan	59,79	3,57	9,65

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,625

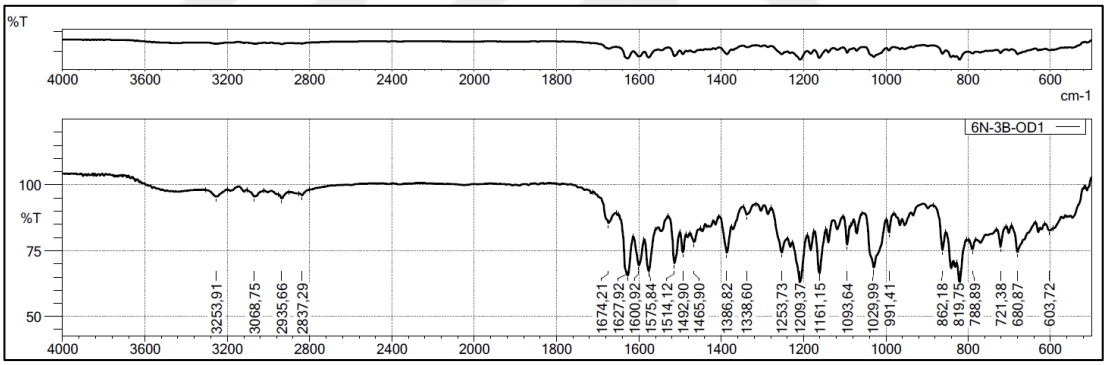
S_2: 0,809

S_3: 0,892

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

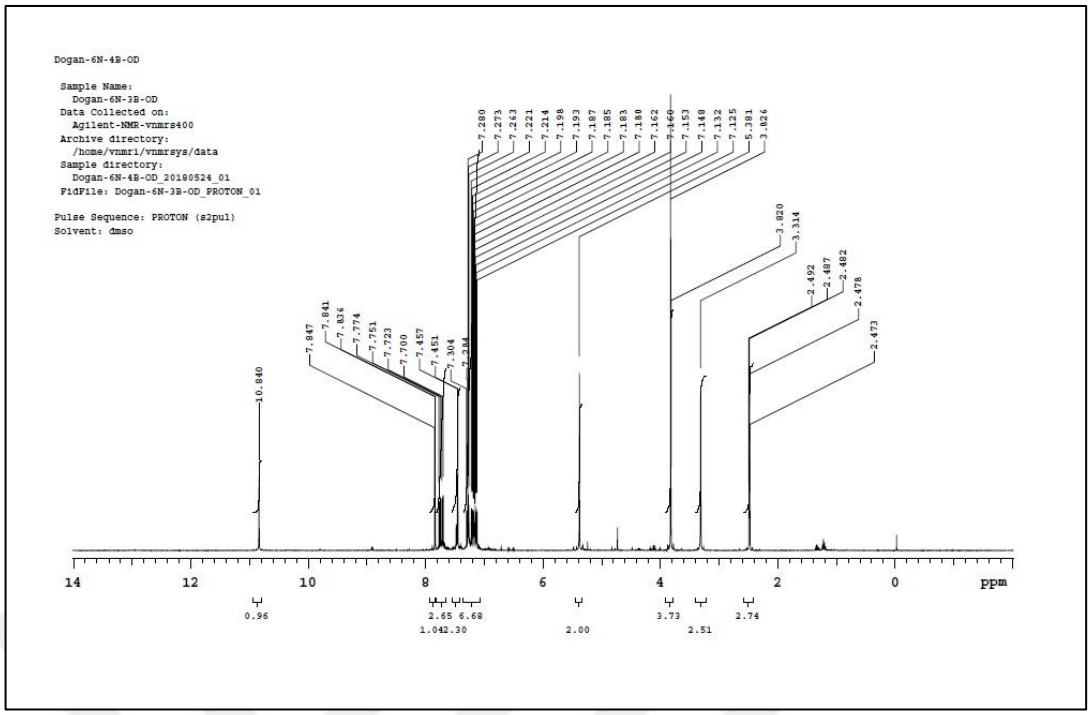
υ maks. (cm^{-1}): 3253 (N-H g.b.); 3068 (aromatik =C-H g.b.); 2935 (alifatik C-H g.b.); 1627 (oksadiazol C=N g.b.); 1600, 1575, 1514 (aromatik C=C g.b., N-H e.b., C-N g.b.); 1161 (=C-O g.b.); 862 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 105**).



Şekil 105 VA4 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

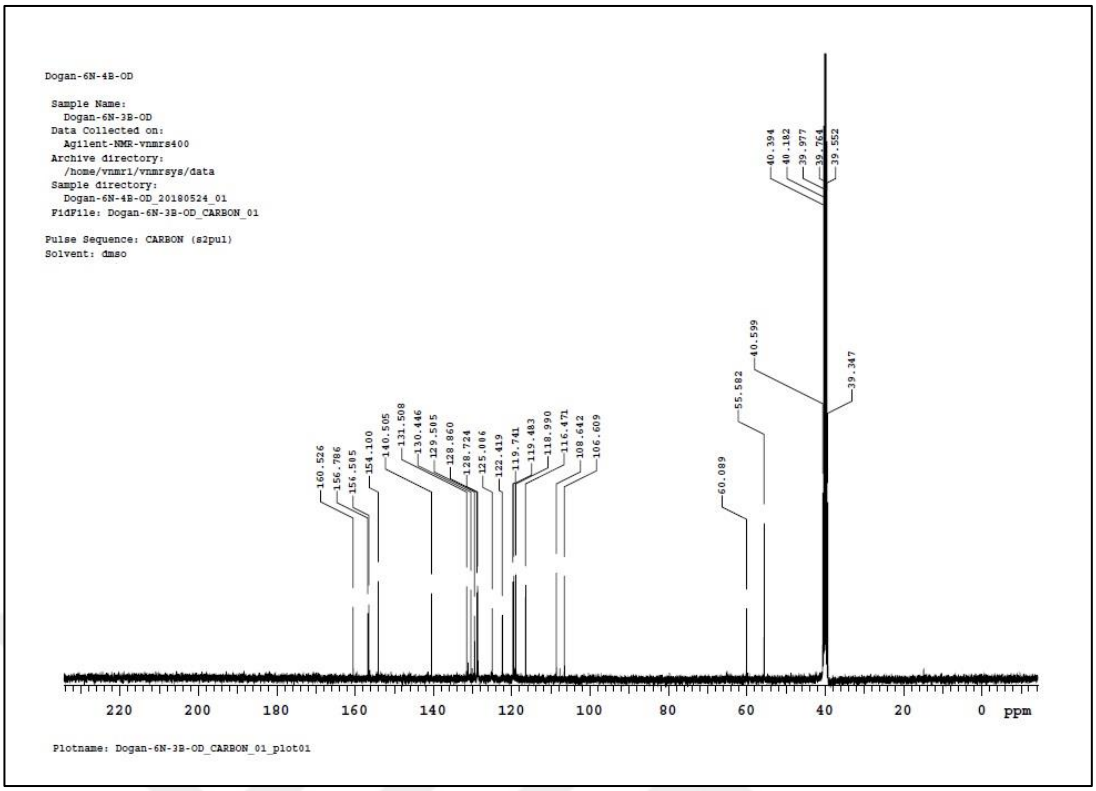
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,82 (3H; s; Ar-OC$\underline{H}_3$); 5,38 (2H; s; -O-C$\underline{H}_2$-); 7,12-7,15 (1H; H_8; J_1=2,8 Hz; J_2=8,4 Hz); 7,18-7,22 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,4 Hz); 7,26-7,27/7,28-7,30 (2H; H_1 ve H_{12}; J=2,4 Hz); 7,27-7,28 (1H; H_5; J_1=2,8 Hz); 7,45 (2H; H_{11} ve H_{13}); 7,70-7,77 (2H; H_3 ve H_7; J=9,2 Hz); 7,83-7,84 (1H; H_9); 10,84 (1H; s; -N$\underline{H}$-) (**Şekil 106**).



Şekil 106 VA4 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

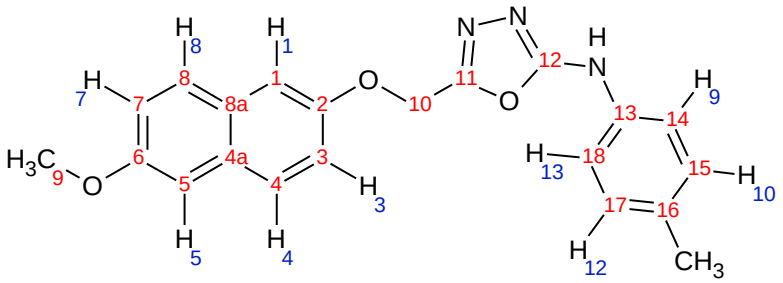
^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 55,58 (C_9); 60,08 (C_{10}); 106,60 (C_5); 108,64 (C_1); 116,47 (C_{18}); 118,99 (C_3); 119,48 (C_7); 119,74 (C_{16}); 122,41 (C_{14}); 125,00 (C_{17}); 128,72 (C_4); 128,86 (C_8); 129,50 (C_{4a}); 130,44 (C_{8a}); 131,50 (C_{15}); 140,50 (C_{13}); 154,10 (C_2); 156,50 (C_6); 156,78 (C_{11}); 160,52 (C_{12}) (**Şekil 107**).



Şekil 107 VA4 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

6.1.29 2-(2-(6-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((4-metilfenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VA5] [Lab Kodu: 6N-4M-OD]



Bileşik [**IIIA5**] (0,001 mol) üzerine etanol (10 ml), 2N NaOH (5 ml) ve %5'lik iyot çözeltisi ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir.

- ❖ Görünüm : Turuncu-sarı renkli toz
- ❖ E.n. : 139-141 °C
- ❖ Verim : % 91,60
- ❖ Çözünürlük : DMSO'de çözünür; su, etanol ve kloroformda çözünmez.
- ❖ Elemental analiz $C_{21}H_{19}N_3O_3$ (M.A.: 361,3939 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	69,79	5,30	11,63
Bulunan	69,52	5,01	10,85

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,591

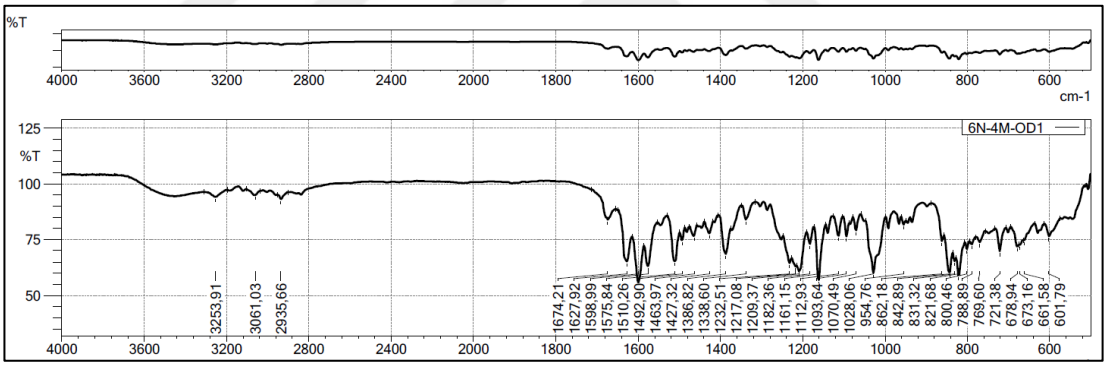
S_2: 0,769

S_3: 0,886

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

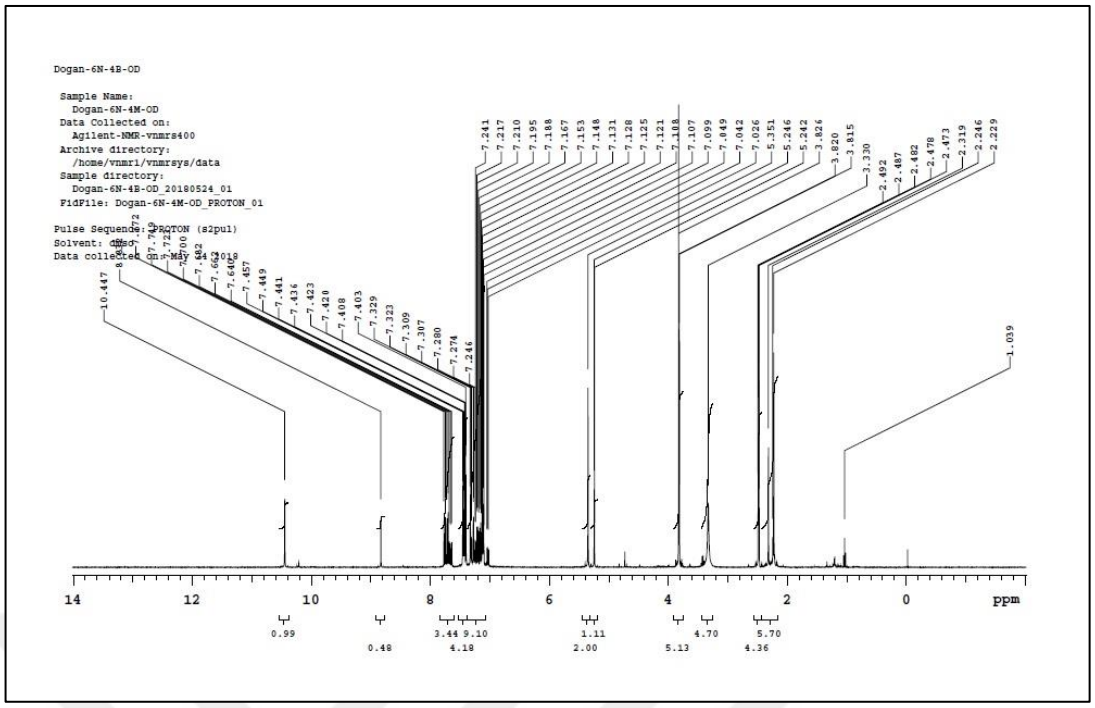
υ maks. (cm^{-1}): 3253 (N-H g.b.); 3061 (aromatik =C-H g.b.); 2935 (alifatik C-H g.b.); 1627 (oksadiazol C=N g.b.); 1598, 1575, 1510 (aromatik C=C g.b., N-H e.b., C-N g.b.); 1161 (=C-O g.b.); 842 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 108**).



Şekil 108 VA5 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

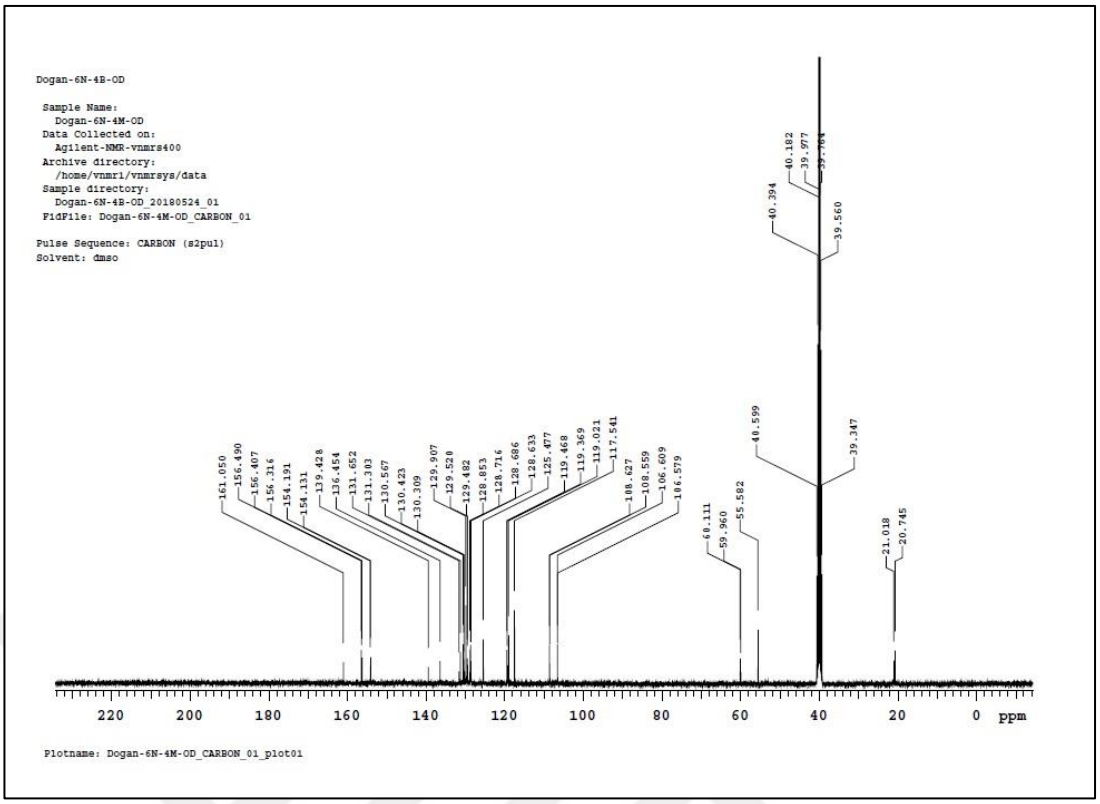
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,31 (3H; s; Ar-C<u>H</u>$_3$); 2,48 (çözücü piki); 3,82 (3H; s; Ar-OC<u>H</u>$_3$); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 5,35 (2H; s; Ar-O-C<u>H</u>$_2$-); 7,10-7,19 (1H; H_8; J_1=2,8 Hz; J_2=8,0 Hz); 7,18-7,21 (1H; H_4; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,27-7,28 (1H; H_5; J=2,8 Hz); 7,32 (1H; H_1; J=2,4 Hz); 7,36-7,38 (4H; H_9; H_{10}; H_{12} ve H_{13}); 7,40-7,45 (2H; H_9 ve H_{13}; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,70-7,77 (2H; H_3 ve H_7; J=9,2 Hz); 10,44 (1H; s; -N<u>H</u>-) (**Şekil 109**).



Şekil 109 VA5 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

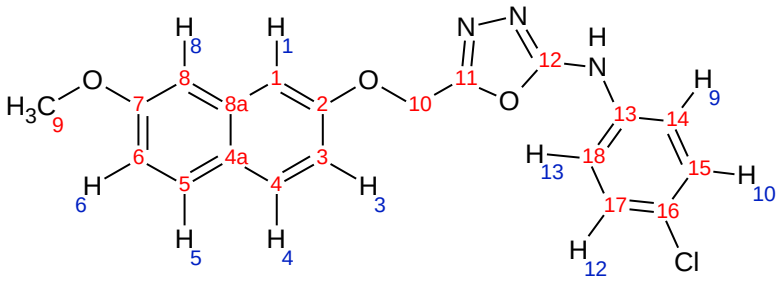
^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 20,74 (Ar-CH$_3$); 55,58 (C_9); 60,11 (C_{10}); 106,60 (C_5); 108,62 (C_1); 119,02 (C_3); 119,46 (C_7); 125,47 (C_{14}); 125,47 (C_{18}); 128,71 (C_4); 128,85 (C_8); 129,52 (C_{4a}); 130,42 (C_{8a}); 130,56 (C_{15}); 130,56 (C_{17}); 136,45 (C_{16}); 139,42 (C_{13}); 154,13 (C_2); 156,40 (C_{11}); 156,49 (C_6); 161,05 (C_{12}) (**Şekil 110**).



Şekil 110 VA5 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

6.1.30 2-(2-(7-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((4-klorofenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VB1] [Lab Kodu: 7N-4K-OD]



Bileşik [**IIIB1**] (0,001 mol) üzerine etanol (10 ml), 2N NaOH (5 ml) ve %5'lik iyot çözeltisi ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir.

- ❖ Görünüm : Turuncu-sarı renkli toz
- ❖ E.n. : 153-154 °C
- ❖ Verim : % 73,30
- ❖ Çözünürlük : DMSO'de çözünür; su, etanol ve kloroformda çözünmez.
- ❖ Elemental analiz $C_{20}H_{16}ClN_3O_3$ (M.A.: 381,8123 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	62,91	4,22	11,01
Bulunan	32,16	4,25	10,66

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,621

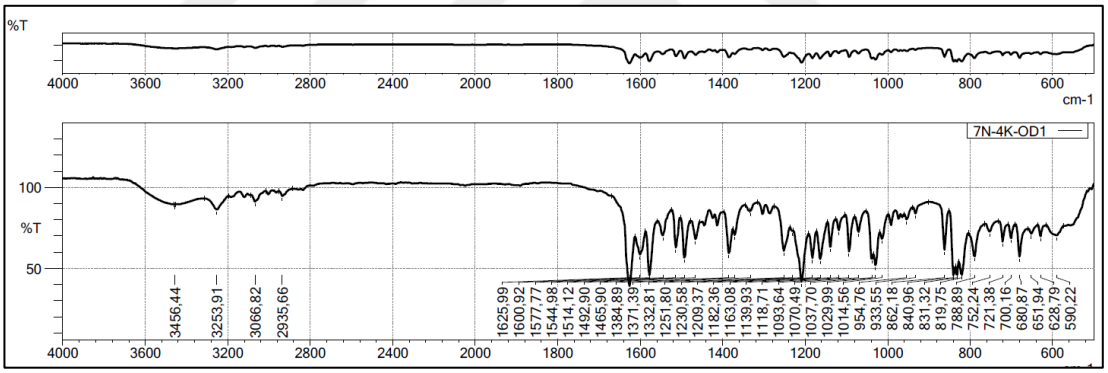
S_2: 0,730

S_3: 0,876

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

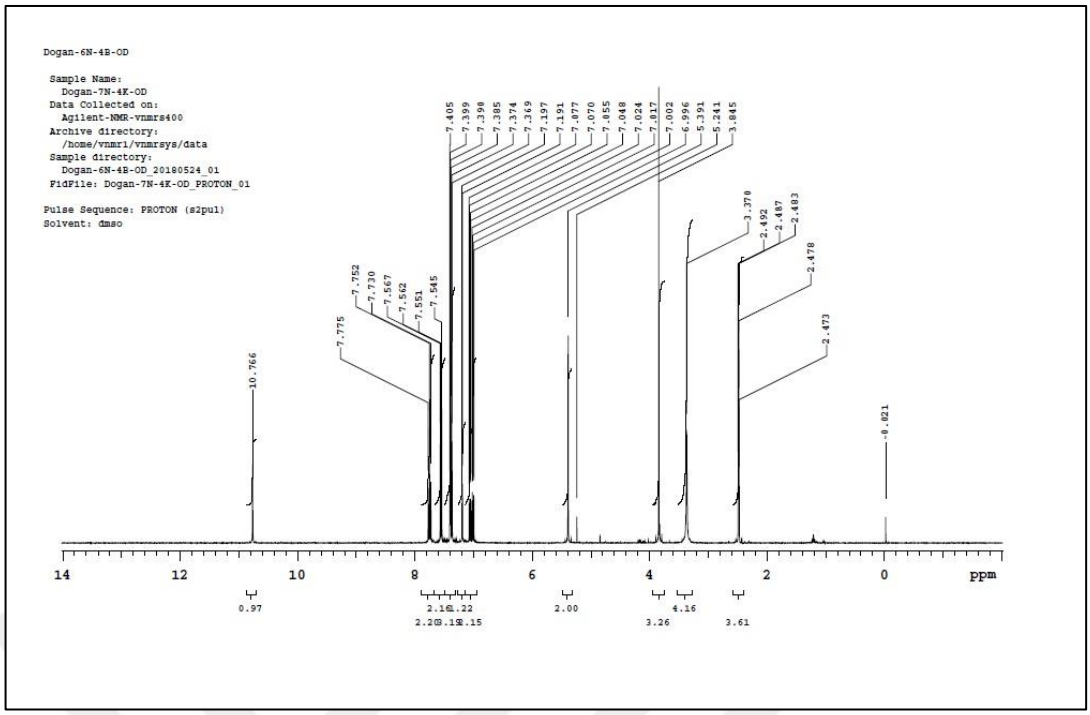
υ maks. (cm^{-1}): 3255 (N-H g.b.); 3068 (aromatik =C-H g.b.); 2935 (alifatik C-H g.b.); 1627 (oksadiazol C=N g.b.); 1598, 1575, 1514 (aromatik C=C g.b., N-H e.b., C-N g.b.); 1161 (=C-O g.b.); 840 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 111**).



Şekil 111 VB1 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

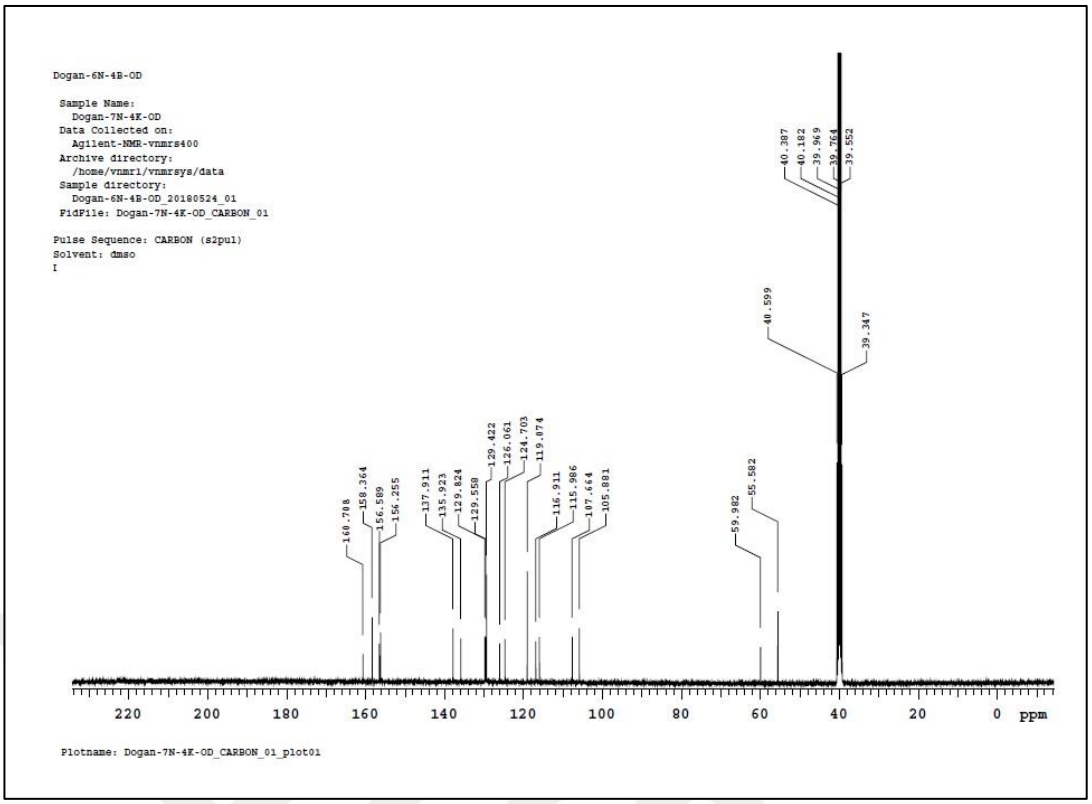
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,84 (3H; s; Ar-OC<u>H</u>$_3$); 5,39 (2H; s; Ar-O-C<u>H</u>$_2$-); 6,99-7,02 (1H; H_5; J_1=2,4 Hz; J_2=8,4 Hz); 7,04-7,07 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,19 (1H; H_8; J=2,4 Hz); 7,36-7,39 (2H; H_{10} ve H_{12}; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,39-7,40 (1H; H_1; J=2,4 Hz); 7,54-7,56 (2H; H_9 ve H_{13}; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,73-7,77 (2H; H_3 ve H_6; J=9,2 Hz); 10,76 (1H; s; -N<u>H</u>-) (**Şekil 112**).



Şekil 112 VB1 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

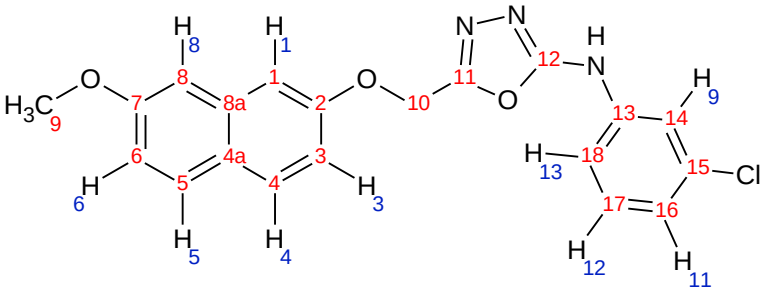
^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 55,58 (C_9); 59,98 (C_{10}); 105,88 (C_1); 107,66 (C_8); 115,98 (C_6); 116,91 (C_3); 119,07 (C_{14}); 119,07 (C_{18}); 124,70 (C_{4a}); 126,06 (C_{16}); 129,42 (C_{15}); 129,42 (C_{17}); 129,55 (C_5); 129,82 (C_4); 135,92 (C_{8a}); 137,91 (C_{13}); 156,25 (C_7); 156,58 (C_{11}); 158,36 (C_2); 160,70 (C_{12}) (**Şekil 113**).



Şekil 113 VB1 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

6.1.31 2-(2-(7-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((3-klorofenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VB2] [Lab Kodu: 7N-3K-OD]



Bileşik [**IIIB2**] (0,001 mol) üzerine etanol (10 ml), 2N NaOH (5 ml) ve %5'lik iyot çözeltisi ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir.

- ❖ Görünüm : Turuncu-sarı renkli toz
- ❖ E.n. : 145-147 °C
- ❖ Verim : % 95,10
- ❖ Çözünürlük : DMSO'de çözünür; su, etanol ve kloroformda çözünmez.
- ❖ Elemental analiz $C_{20}H_{16}ClN_3O_3$. (M.A.: 381,8123 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	62,91	4,22	11,01
Bulunan	63,27	4,13	11,27

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,644

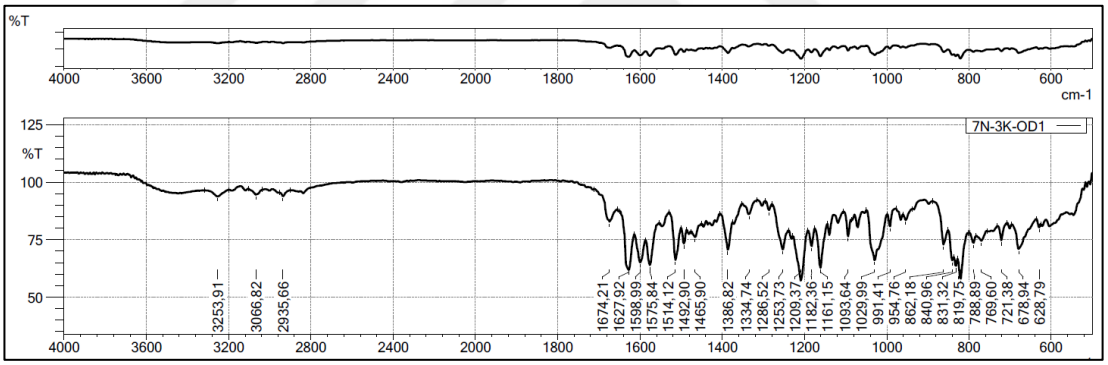
S_2: 0,758

S_3: 0,876

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

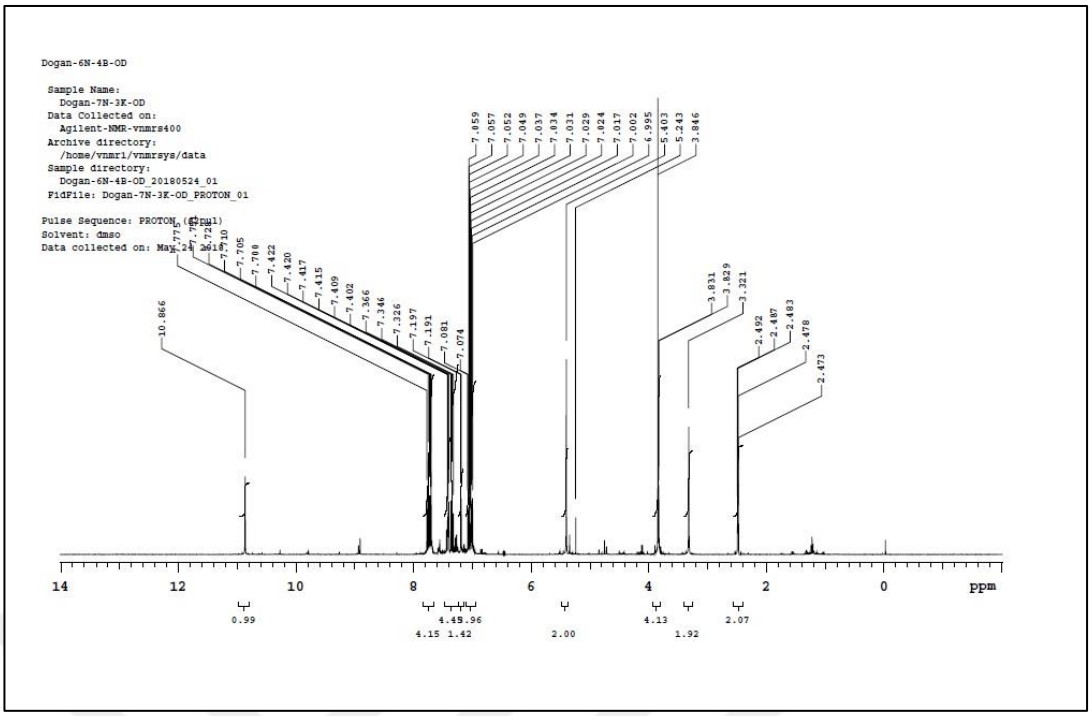
υ maks. (cm^{-1}): 3253 (N-H g.b.); 3066 (aromatik =C-H g.b.); 2935 (alifatik C-H g.b.); 1627 (oksadiazol C=N g.b.); 1598, 1575, 1514 (aromatik C=C g.b., N-H e.b., C-N g.b.); 1161 (=C-O g.b.); 840 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 114**).



Şekil 114 VB2 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

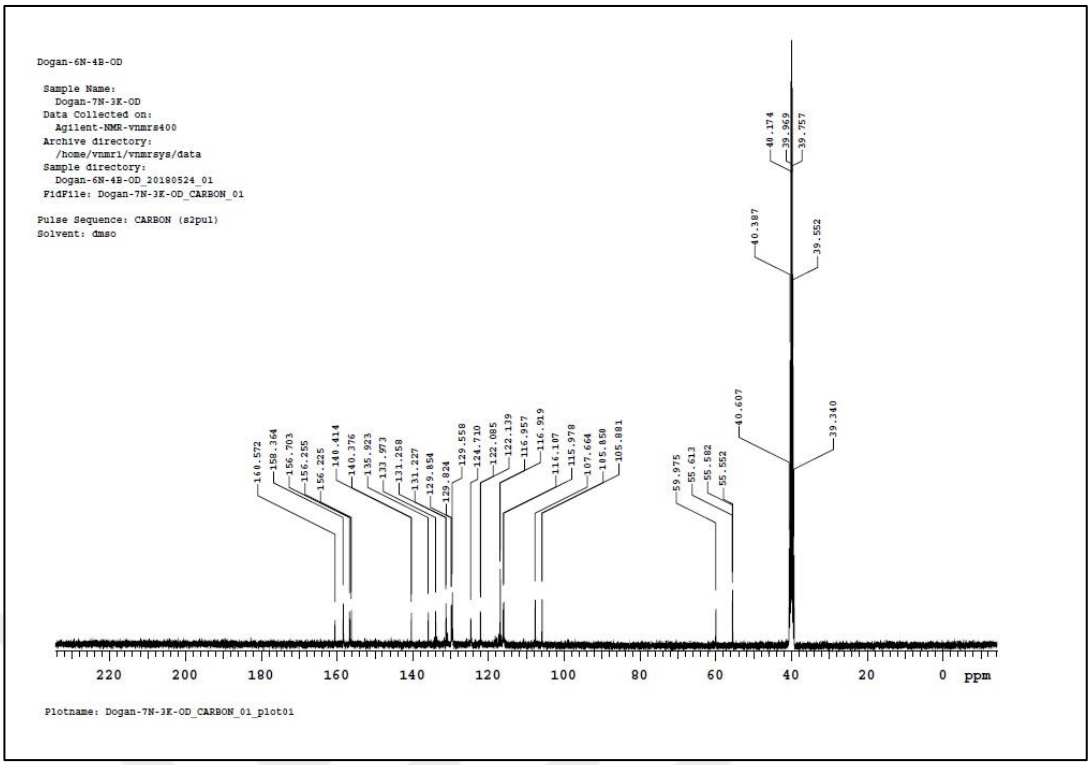
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,82 (3H; s; Ar-OC<u>H</u>$_3$); 5,40 (2H; s; Ar-O-C<u>H</u>$_2$-); 6,99-7,02 (1H; H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,02-7,08 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,12-7,15 (1H; H_8; J=2,8 Hz); 7,32-7,42 (4H; H_1; H_{11}; H_{12} ve H_{13}); 7,70-7,75 (3H; H_3; H_6 ve H_9; J=9,2 Hz); 10,86 (1H; s; -N<u>H</u>-) (**Şekil 115**).



Şekil 115 VB2 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

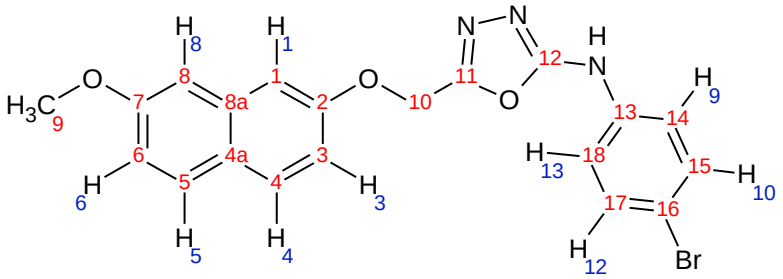
^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 55,58 (C_9); 59,97 (C_{10}); 105,88 (C_1); 107,66 (C_8); 115,97 (C_6); 116,10 (C_{18}); 116,91 (C_3); 116,95 (C_{16}); 122,08 (C_{14}); 124,71 (C_{4a}); 129,55 (C_5); 129,82 (C_4); 131,22 (C_{17}); 133,97 (C_{15}); 135,92 (C_{8a}); 140,37 (C_{13}); 156,25 (C_7); 156,70 (C_{11}); 158,36 (C_2); 160,57 (C_{12}) (**Şekil 116**).



Şekil 116 VB2 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

6.1.32 2-(2-(7-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((4-bromofenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VB3] [Lab Kodu: 7N-4B-OD]



Bileşik [**IIIB3**] (0,001 mol) üzerine etanol (10 ml), 2N NaOH (5 ml) ve %5'lik iyot çözeltisi ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir.

- ❖ Görünüm : Turuncu-sarı renkli toz
- ❖ E.n. : 157-158 °C
- ❖ Verim : % 97,30
- ❖ Çözünürlük : DMSO'de çözünür; su, etanol ve kloroformda çözünmez.
- ❖ Elemental analiz $C_{20}H_{16}BrN_3O_3$. (M.A.: 426,2633 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	56,35	3,78	9,86
Bulunan	56,17	3,59	9,49

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,632

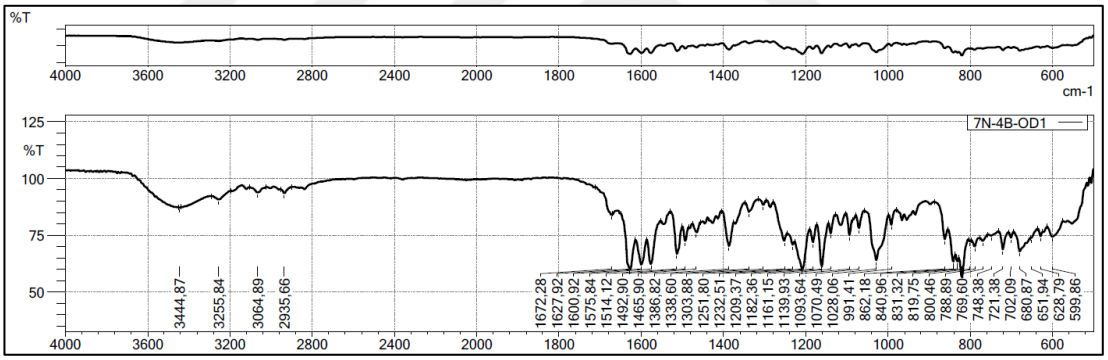
S_2: 0,742

S_3: 0,876

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

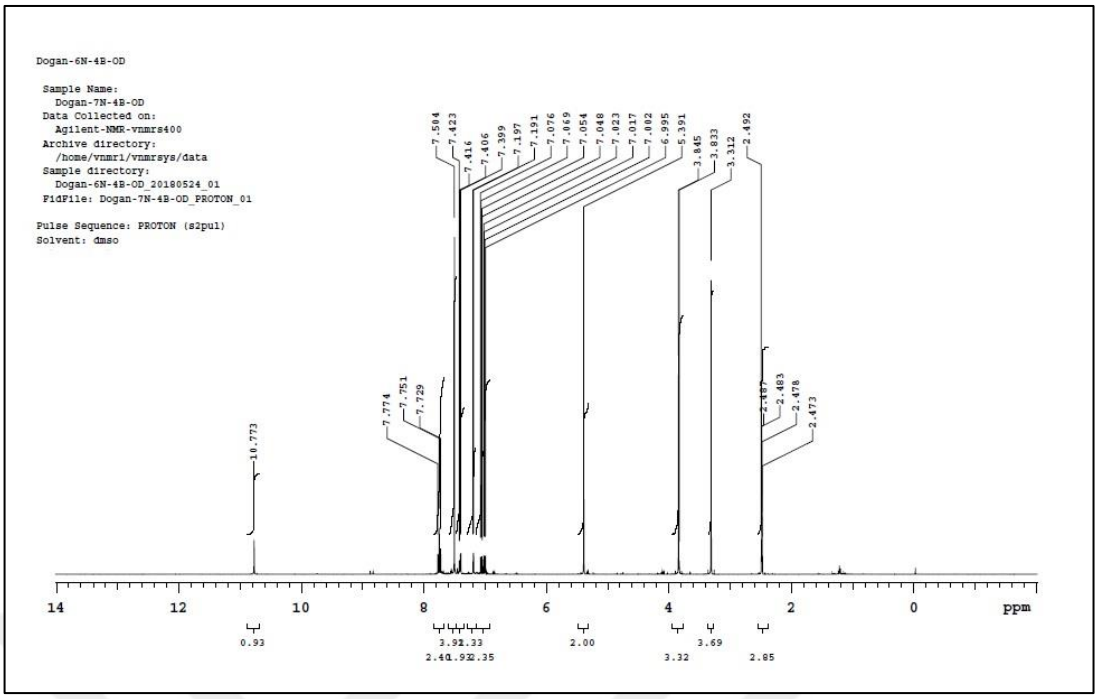
υ maks. (cm^{-1}): 3255 (N-H g.b.); 3064 (aromatik =C-H g.b.); 2935 (alifatik C-H g.b.); 1627 (oksadiazol C=N g.b.); 1600, 1575, 1514 (aromatik C=C g.b., N-H e.b., C-N g.b.); 1161 (=C-O g.b.); 840 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 117**).



Şekil 117 VB3 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

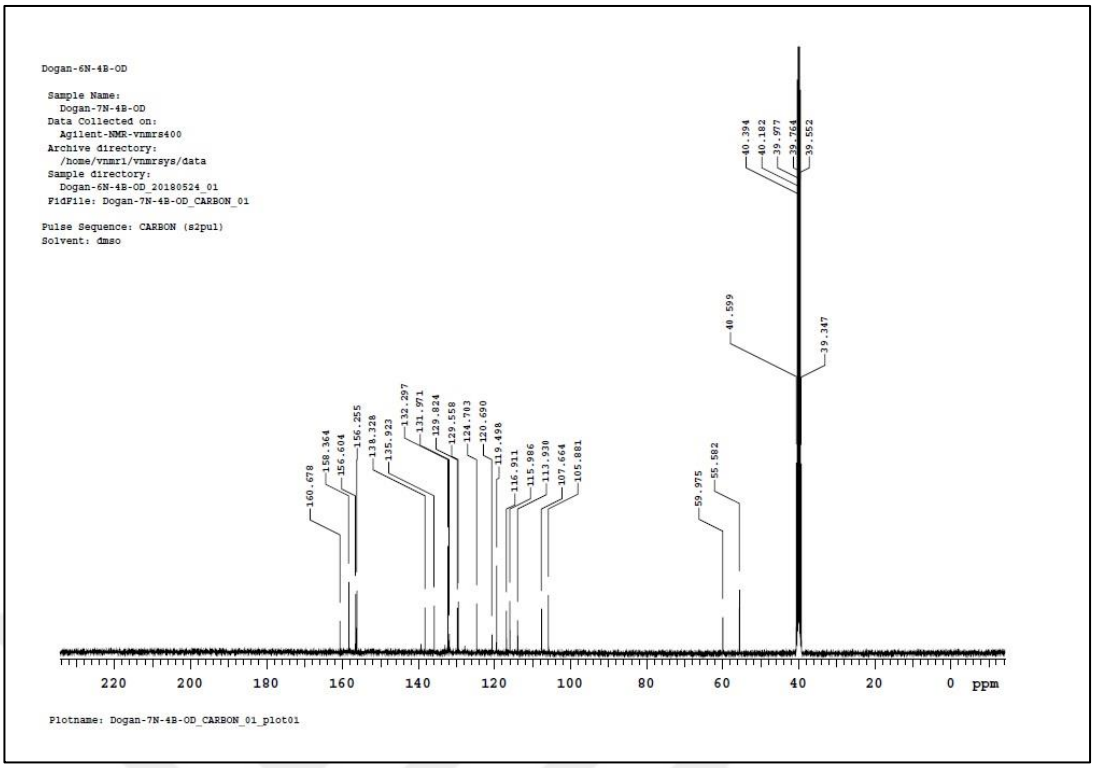
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,84 (3H; s; Ar-OC<u>H</u>$_3$); 5,39 (2H; s; Ar-O-C<u>H</u>$_2$-); 6,99-7,02 (1H; H_5; J_1=2,4 Hz; J_2=8,4 Hz); 7,04-7,07 (1H; H_4; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,19 (1H; H_8; J=2,4 Hz); 7,39-7,42 (1H; H_1; J=2,8 Hz); 7,50 (4H; H_9; H_{10}; H_{12} ve H_{13}); 7,72-7,77 (2H; H_3 ve H_6; J=9,2 Hz); 10,77 (1H; s; -N<u>H</u>-) (**Şekil 118**).



Şekil 118 VB3 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

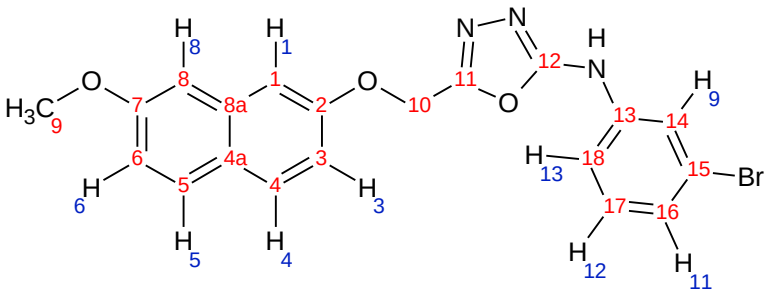
^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 55,58 (C_9); 59,97 (C_{10}); 105,88 (C_1); 107,66 (C_8); 113,93 (C_{16}); 113,93 (C_{18}); 115,98 (C_6); 116,91 (C_3); 120,69 (C_{14}); 124,70 (C_{4a}); 129,55 (C_5); 129,82 (C_4); 132,29 (C_{15}); 132,29 (C_{17}); 135,92 (C_{8a}); 138,32 (C_{13}); 156,25 (C_7); 156,60 (C_{11}); 158,36 (C_2); 160,67 (C_{12}) (**Şekil 119**).



Şekil 119 VB3 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

6.1.33 2-(2-(7-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((3-bromofenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VB4] [Lab Kodu: 7N-3B-OD]



Bileşik [**IIIB4**] (0,001 mol) üzerine etanol (10 ml), 2N NaOH (5 ml) ve %5'lik iyot çözeltisi ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir.

- ❖ Görünüm : Turuncu-sarı renkli toz
- ❖ E.n. : 160-162 °C
- ❖ Verim : % 50,20
- ❖ Çözünürlük : DMSO'de çözünür; su, etanol ve kloroformda çözünmez.
- ❖ Elemental analiz $C_{20}H_{16}BrN_3O_3$. (M.A.: 426,2633 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	56,35	3,78	9,86
Bulunan	56,28	3,44	9,61

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,649

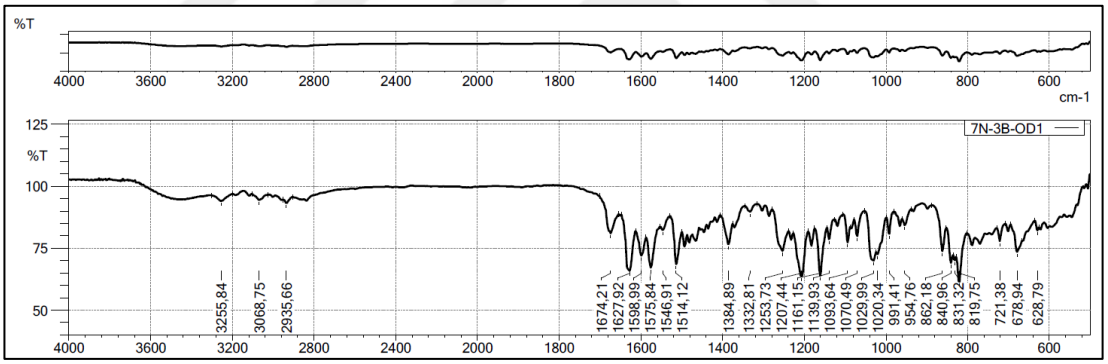
S_2: 0,753

S_3: 0,876

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

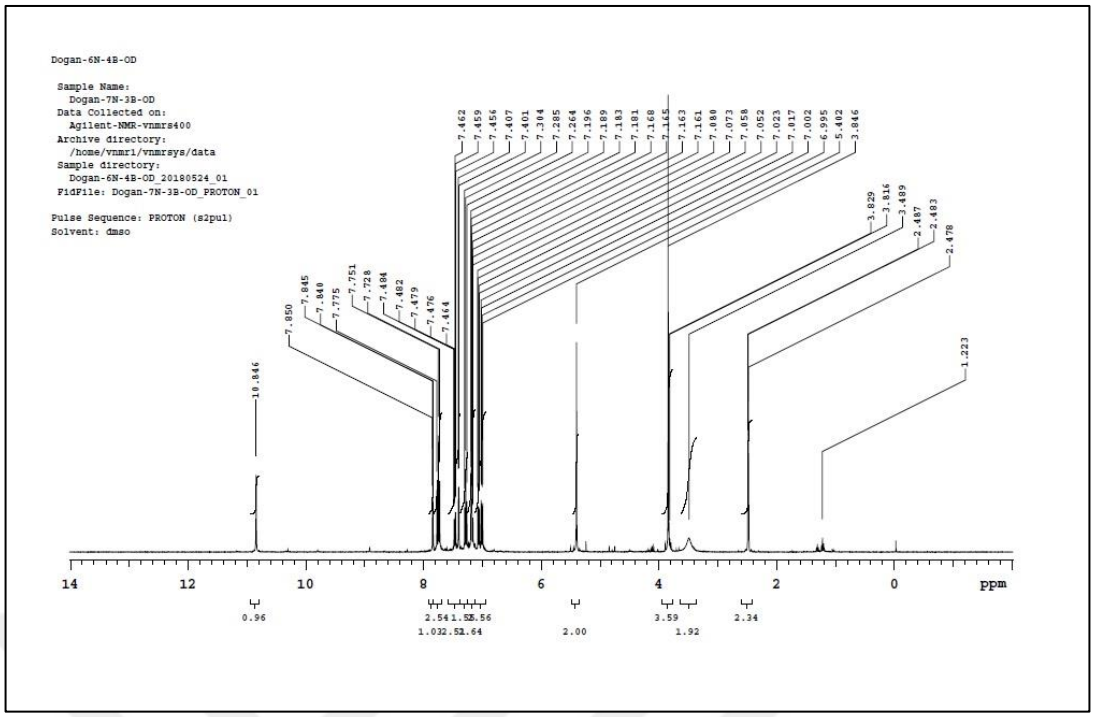
υ maks. (cm^{-1}): 3253 (N-H g.b.); 3066 (aromatik =C-H g.b.); 2935 (alifatik C-H g.b.); 1625 (oksadiazol C=N g.b.); 1600, 1577, 1544 (aromatik C=C g.b., N-H e.b., C-N g.b.); 1163 (=C-O g.b.); 840 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 120**).



Şekil 120 VB4 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

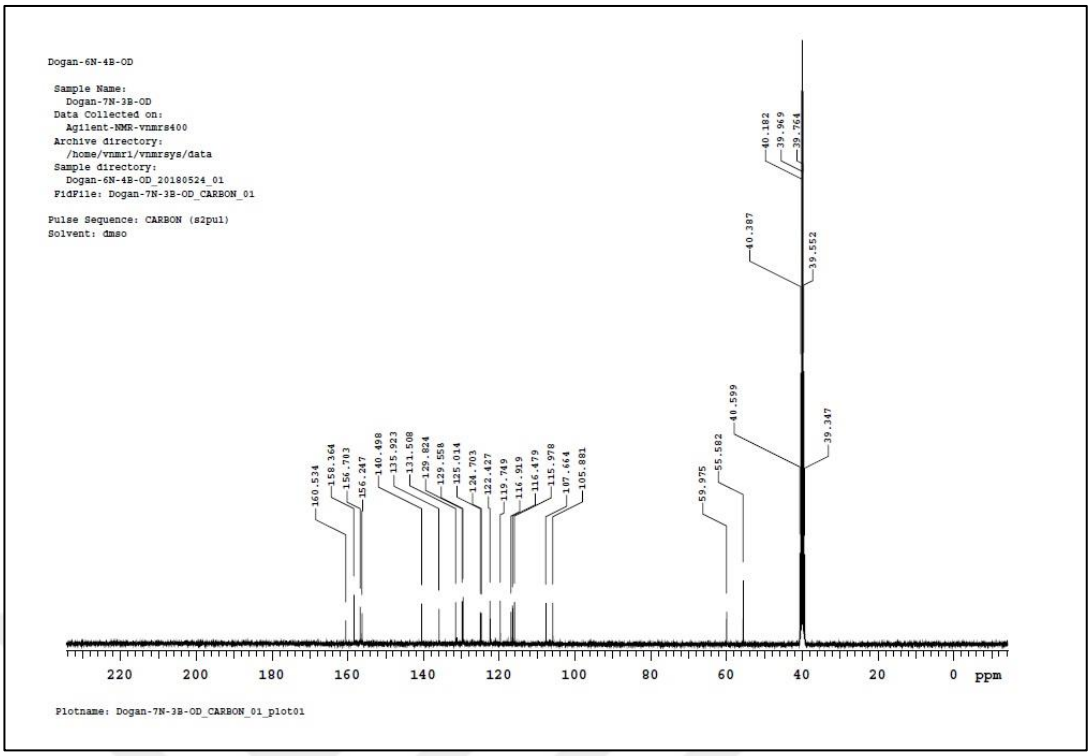
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,84 (3H; s; Ar-OC<u>H</u>$_3$); 5,40 (2H; s; Ar-O-C<u>H</u>$_2$-); 6,99-7,02 (1H; H_5; J_1=2,4 Hz; J_2=8,4 Hz); 7,05-7,07 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,19 (1H; H_8; J=2,4 Hz); 7,26-7,30 (1H; H_{12}); 7,40 (1H; H_1; J=2,4 Hz); 7,40-7,48 (2H; H_{11} ve H_{13}); 7,72-7,75 (2H; H_3 ve H_6; J=9,6 Hz); 7,84-7,85 (1H; H_9); 10,84 (1H; s; -N<u>H</u>-) (**Şekil 121**).



Şekil 121 VB4 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

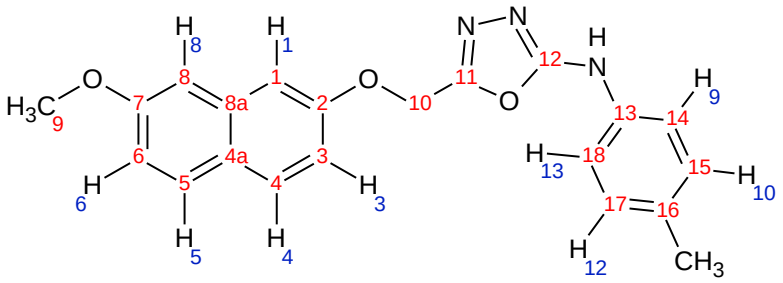
^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 55,58 (C_9); 59,97 (C_{10}); 105,88 (C_1); 107,66 (C_8); 115,97 (C_6); 116,47 (C_{18}); 116,91 (C_3); 119,74 (C_{16}); 122,42 (C_{14}); 124,70 (C_{4a}); 125,01 (C_{17}); 129,55 (C_5); 129,82 (C_4); 131,50 (C_{15}); 135,92 (C_{8a}); 140,49 (C_{13}); 156,24 (C_7); 156,70 (C_{11}); 158,36 (C_2); 160,53 (C_{12}) (**Şekil 122**).



Şekil 122 VB4 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

6.1.34.2-(2-(7-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((4-metilfenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VB5] [Lab Kodu: 7N-4M-OD]



Bileşik [**IIIB5**] (0,001 mol) üzerine etanol (10 ml), 2N NaOH (5 ml) ve %5'lik iyot çözeltisi ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde elde edilir. Reaksiyon sonunda katı madde süzülür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir.

- ❖ Görünüm : Turuncu-sarı renkli toz
- ❖ E.n. : 150-152 °C
- ❖ Verim : % 59,20
- ❖ Çözünürlük : DMSO'de çözünür; su, etanol ve kloroformda çözünmez.
- ❖ Elemental analiz $C_{21}H_{19}N_3O_3$. (M.A.: 361,3939 g/mol);

	% C	% H	% N
Hesaplanan	69,79	5,30	11,63
Bulunan	69,44	4,99	10,96

Kromotografik Bulgular

Rf değeri: (t: 25 ºC)

S_1: 0,609

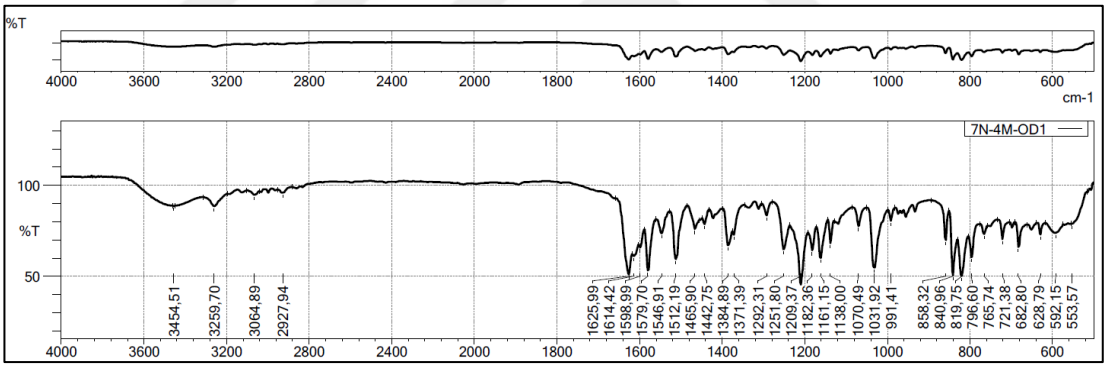
S_2: 0,708

S_3: 0,865

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

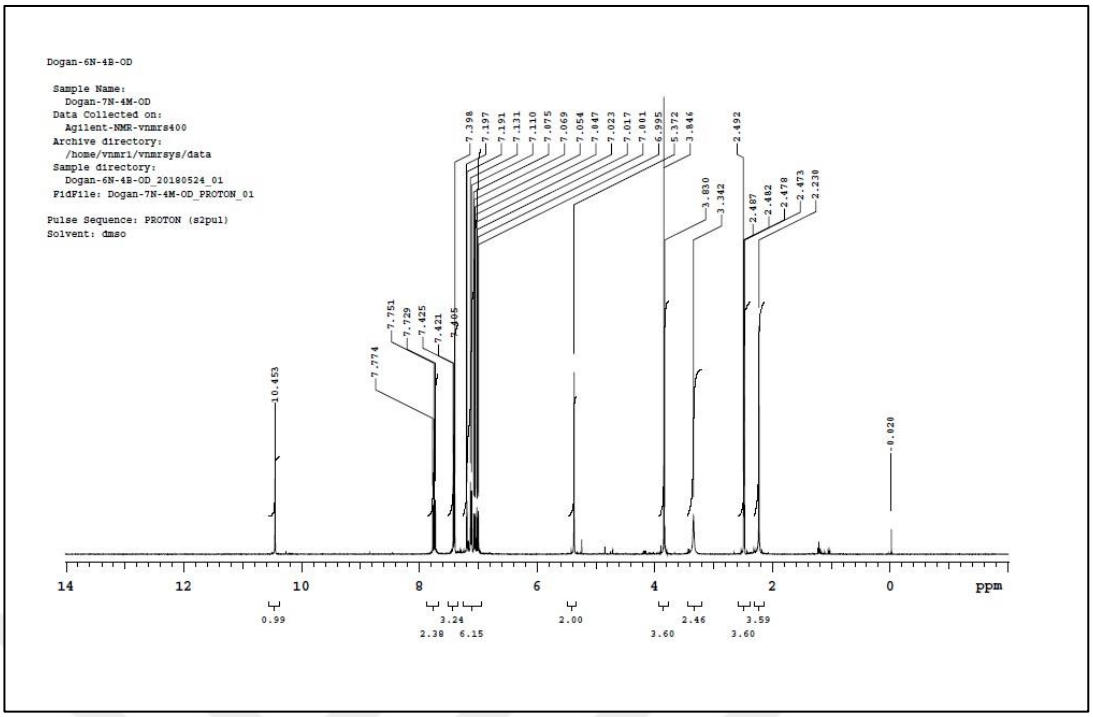
υ maks. (cm^{-1}): 3259 (N-H g.b.); 3064 (aromatik =C-H g.b.); 2927 (alifatik C-H g.b.); 1625 (oksadiazol C=N g.b.); 1614, 1598, 1579 (aromatik C=C g.b., N-H e.b., C-N g.b.); 1161 (=C-O g.b.); 840 (aromatik C-H e.b.) (**Şekil 123**).



Şekil 123 VB5 bileşiğinin FT-IR spektrumu

^{1}H-NMR Spektrumu:

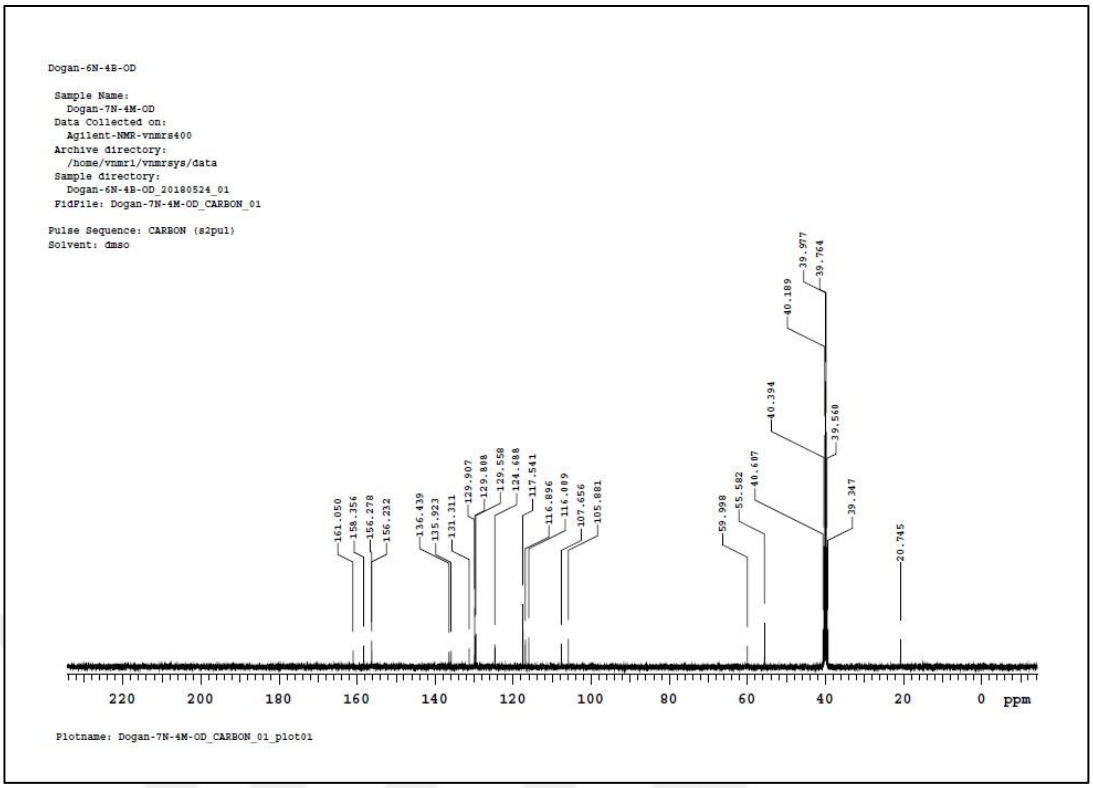
(400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ ppm: 2,23 (3H; s; Ar-C<u>H</u>$_3$); 2,48 (çözücü piki); 3,32 (çözücü içindeki su piki); 3,83 (3H; s; Ar-OC<u>H</u>$_3$); 5,37 (2H; s; Ar-O-C<u>H</u>$_2$-); 6,99-7,02 (1H; H_5; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz); 7,04-7,07 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,4 Hz); 7,11-7,13 (2H; H_9 ve H_{13}; J=8,8 Hz); 7,19 (1H; H_8; J=2,4 Hz); 7,39-7,42 (3H; H_1; H_{10} ve H_{12}; J_1=2,8 Hz; J_2=8,0 Hz); 7,72-7,77 (2H; H_3 ve H_6; J=9,2 Hz); 10,45 (1H; s; -N<u>H</u>-) (**Şekil 124**).



Şekil 124 VB5 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR Spektrumu

(100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ ppm: 20,74 (Ar-CH$_3$); 55,58 (C$_9$); 59,99 (C$_{10}$); 105,88 (C$_1$); 107,65 (C$_8$); 116,00 (C$_6$); 116,89 (C$_3$); 117,54 (C$_{14}$); 117,54 (C$_{18}$); 124,68 (C$_{4a}$); 124,68 (C$_{17}$); 129,55 (C$_5$); 129,80 (C$_4$); 129,90 (C$_{15}$); 131,31 (C$_{16}$); 135,92 (C$_{8a}$); 136,43 (C$_{13}$); 156,23 (C$_{11}$); 156,27 (C$_7$); 158,35 (C$_2$); 161,05 (C$_{12}$) (**Şekil 125**).



Şekil 125 VB5 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

6.2. Biyolojik Aktivite Bulguları

6.2.1 Tirozinaz enzimi inhibisyon sonuçları

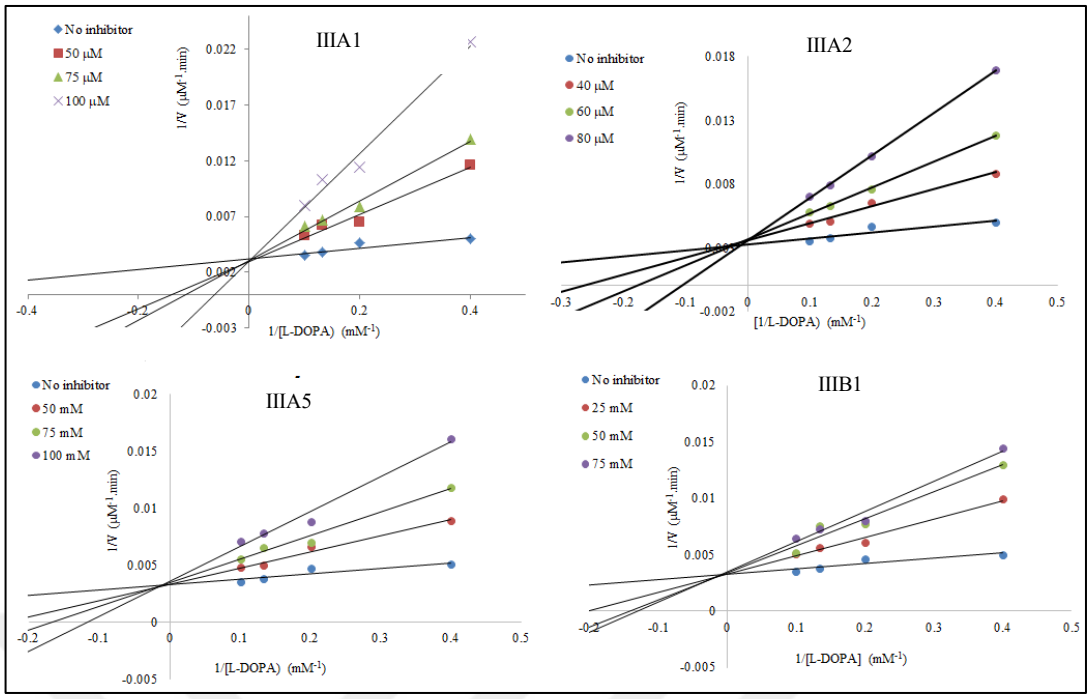
Sentezlenen bileşiklerin; mantar tirozinazı kullanılarak inhibisyon dereceleri incelenmiştir. En aktif çıkan dört bileşiğin inhibisyon tipi araştırılmış ve K_i değerleri hesaplanmıştır. En yüksek aktiviteye sahip **IIIA1, IIIA2, IIIA5, IIIB1** bileşiklerinin IC_{50} değerleri sırasıyla 69,40 ± 1,05; 58,42 ± 2,04; 62,08 ± 2,95; 45,70 ± 2,93 µM olarak tespit edilmiştir (**Tablo 2**).

Aktif bileşiklerin inhibisyon tipinin belirlenmesi ve K_i değerinin hesaplanmasına ait veri ve grafikler **Şekil 126, Şekil 127, Tablo 3**'te verilmiştir.

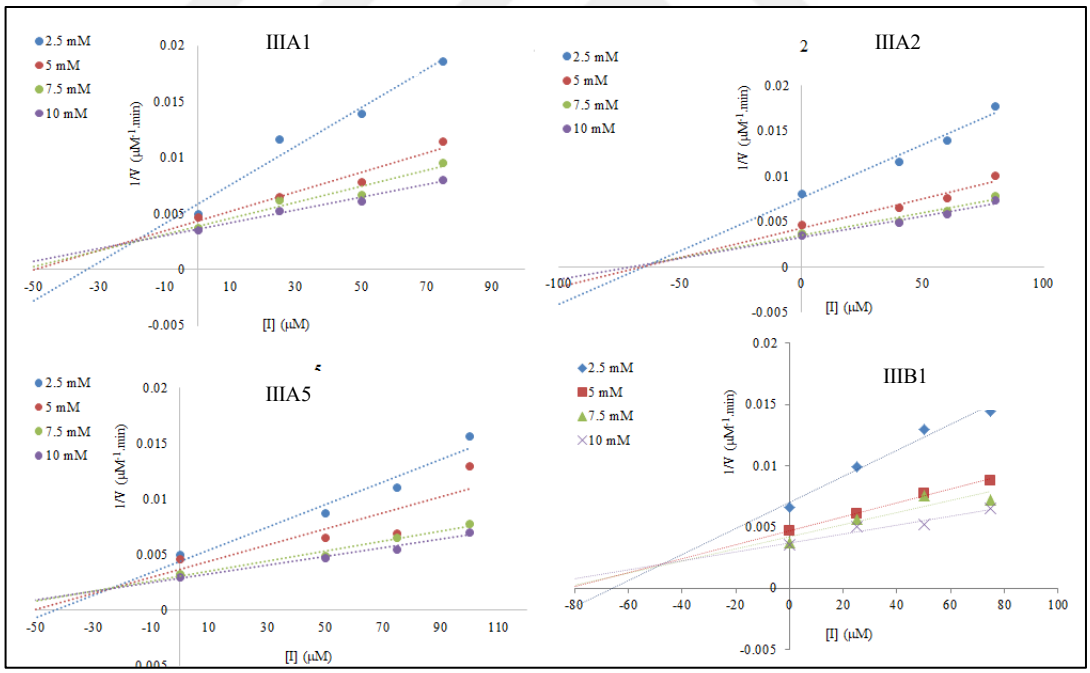
Tablo 2 Bileşiklerin tirozinaz inhibisyonu (IC_{50}) değerleri

Bileşik	**IC_{50}** (µM)
IIIA1	69,40 ± 1,05***
IIIA2	58,42 ± 2,04*
IIIA3	70,84 ± 2,45***
IIIA4	78,47 ± 0,94***
IIIA5	62,08 ± 2,95***
IIIB1	45,70 ± 2,93*
IIIB2	111,60 ± 4,92***
IIIB3	126,53 ± 5,52***
IIIB4	111,76 ± 2,65***
IIIB5	161,29 ± 6,93***
IVA1	173,42 ± 7,49***
IVA2	142,19 ± 4,22***
IVA3	120,09 ± 4,99***
IVA4	Nd
IVA5	95,93 ± 3,02***
IVB1	125,00 ± 2,94***
IVB2	175,03 ± 2,40***
IVB3	125,93 ± 4,78***
IVB4	Nd
IVB5	Nd
VA1	Nd
VA2	Nd
VA3	Nd
VA4	Nd
VA5	Nd
VB1	Nd
VB2	Nd
VB3	129,51 ± 3,00***
VB4	128,27 ± 2,71***
VB5	93,91 ± 1,92***
Kojik asit	45,69 ± 1,65***

*p < 0,05, **p < 0,001; ***p < 0,0001, Nd: Tespit edilemedi



Şekil 126 IIIA1, IIIA2, IIIA5, IIIB1 kodlu bileşiklerin tirozinaz enzimi üzerinde inhibisyon tipi



Şekil 127 IIIA1, IIIA2, IIIA5, IIIB1 kodlu bileşiklerin tirozinaz enzim üzerinde K_i değerlerinin belirlenmesi

Tablo 3 Bileşiklerin tirozinaz enzimine karşı inhibisyon tipi

Bileşikler	**Tip**	**Ki** (μM)
IIIA1	Yarışmalı	19,15 ± 0,35
IIIA2	Yarışmalı	66,25 ± 0,60
IIIA5	Yarışmalı	16,10 ± 0,50
IIIB1	Yarışmalı	47,30 ± 0,25

6.2.2 α-Glukozidaz enzimi inhibisyon sonuçları

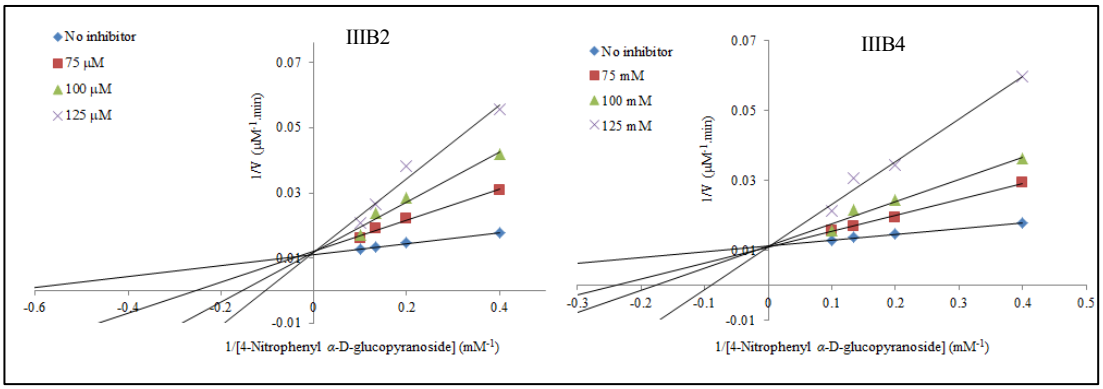
Sentezlenen bileşiklerin α-glukozidaz enzimine karşı inhibisyon potansiyelleri araştırılmıştır. Bütün bileşiklerin farklı derecelerde aktiveteye sahip olduğu görülmüştür. En yüksek aktivite gösteren **IIIB2** ve **IIIB4** kodlu bileşiklerin IC_{50} değerleri sırasıyla 103,35 ± 1,25 ve 89,59 ± 0,81 μM olarak tespit edilmiştir (**Tablo 4**). Çalışmada akarboz (IC_{50} değeri 60,22 ± 0,55μM) pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

IIIB2 ve **IIIB4** kodlu bileşiklere ait inhibisyon tipinin belirlenmesi ve K_i değerinin hesaplanmasına ait veri ve grafikler **Şekil 128, Şekil 129, Tablo 5**'te verilmiştir.

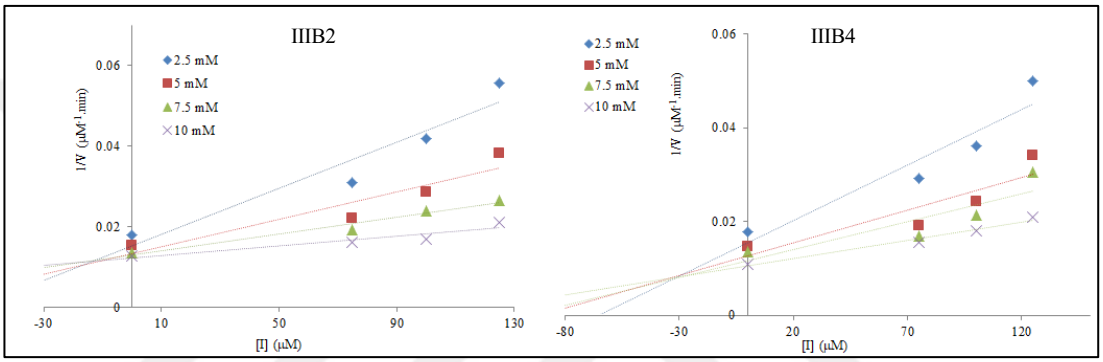
Tablo 4 Bileşiklerin α-glukozidaz inhibisyonu (IC_{50}) değerleri

Bileşik	**IC_{50}** (μM)
IIIA1	235,44 ± 3,55***
IIIA2	186,21 ± 1,36***
IIIA3	263,70 ± 2,40***
IIIA4	265,51 ± 4,77***
IIIA5	351,05 ± 5,99***
IIIB1	207,34 ± 2,94***
IIIB2	103,35 ± 1,25***
IIIB3	206,96 ± 4,56***
IIIB4	89,59 ± 0,81***
IIIB5	216,95 ± 2,48***
IVA1	397,51 ± 5,30***
IVA2	195,22 ± 2,00***
IVA3	370,91 ± 1,99***
IVA4	309,73 ± 4,50***
IVA5	278,20 ± 2,44***
IVB1	249,28 ± 2,77***
IVB2	152,47 ± 0,84***
IVB3	359,80 ± 2,98***
IVB4	265,63 ± 2,68***
IVB5	178,34 ± 1,93***
VA1	198,18 ± 3,85***
VA2	235,09 ± 5,03***
VA3	397,57 ± 6,00***
VA4	295,95 ± 2,63***
VA5	260,53 ± 2,24***
VB1	218,21 ± 3,52***
VB2	317,60 ± 2,40***
VB3	191,66 ± 2,88***
VB4	418,59 ± 7,93***
VB5	252,76 ± 2,66***
Akarboz	60,22 ± 0,55***

*p < 0,05; **p < 0,001; ***p < 0,0001



Şekil 128 IIIB2 ve IIIB4 kodlu bileşiklerin α-glukozidaz enzimi üzerinde inhibisyon tipi



Şekil 129 IIIB2 ve IIIB4 kodlu bileşiklerin α-glukozidaz enzim üzerinde K_i değerlerinin belirlenmesi

Tablo 5 Bileşiklerin glukozidaz enzimine karşı inhibisyon tipi

Bileşikler	Tip	Ki (µM)
IIIB2	Yarışmalı	13,25 ± 0,25
IIIB4	Yarışmalı	32,50 ± 0,75

6.2.3 Antioksidan aktivite sonuçları

Test edilen bütün bileşiklerde farklı oranlarda antioksidan aktivite gözlenmiştir. Pozitif kontrol olarak kullanılan gallik asitin kullanıldığı çalışmada, özellikle tiyosemikarbazit türevlerinin yüksek DPPH radikal süpürücü aktiviteye olduğu tespit edilmiştir (**Tablo 6**). Bu bileşiklerin SC_{50} değerleri 11,33 ± 0,25 - 53,04 ± 2,39 µM arasında değişmektedir.

Tablo 6 Bileşiklerin DPPH (SC_{50}) değerleri

Bileşik	**SC_{50}** (µM)
IIIA1	11,33 ± 0,25***
IIIA2	25,88 ± 0,57***
IIIA3	18,27 ± 0,31***
IIIA4	29,27 ± 0,74***
IIIA5	25,43 ± 0,66***
IIIB1	28,56 ± 0,35***
IIIB2	63,41 ± 1,46***
IIIB3	28,64 ± 0,47***
IIIB4	28,80 ± 1,36***
IIIB5	53,04 ± 2,39***
IVA1	264,73 ± 3,65***
IVA2	255,12 ± 4,88***
IVA3	135,29 ± 2,73***
IVA4	199,03 ± 3,55***
IVA5	84,35 ± 0,38***
IVB1	131,11 ± 2,77***
IVB2	171,46 ± 3,81***
IVB3	154,43 ± 2,03***
IVB4	172,51 ± 2,33***
IVB5	178,07 ± 2,11***
VA1	268,27 ± 3,60***
VA2	279,16 ± 2,55***
VA3	487,75 ± 6,92***
VA4	364,01 ± 2,75***
VA5	295,60 ± 3,82***
VB1	307,79 ± 2,38***
VB2	314,64 ± 4,20***
VB3	440,61 ± 5,03***
VB4	305,14 ± 6,44***
VB5	293,20 ± 2,02***
Gallik Asit	70,03 ± 0,50***

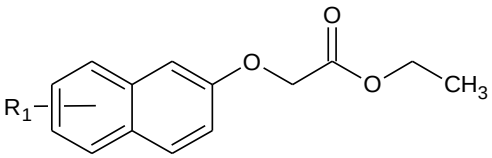
*p < 0,05; **p < 0,001; ***p < 0,000

7. TARTIŞMA

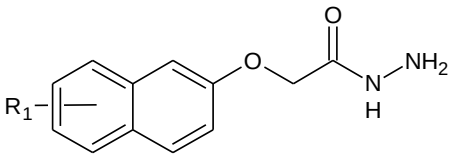
Bu çalışmada metoksi sübstitüenti taşıyan 2-naftolden hareketle çeşitli tiyosemikarbazit, 1,2,4-triazol-5-tiyon ve 1,3,4-oksadiazol bileşikleri sentezlenmiştir (**Tablo 7**).

Başlangıç bileşiği olan 6/7-metoksi-2-naftol türevleri asetonda çözülerek K_2CO_3 varlığında etil bromoasetat ile ısıtılarak etil [(6/7-metoksi-naftalen-2-il)oksi)]asetat bileşikleri [**IA; IB**] sentezlenmiş, bu bileşiklerin hidrazin hidratla gerçekleşen reaksiyonuyla 2-[(6/7-metoksi-naftalen-2-il)oksi]asetohidrazit bileşikleri [**IIA; IIB**] elde edilmiştir. Hidrazit bileşikleri [**IIA; IIB**] karşılık gelen sübstitüye fenilisotiyosiyanatlarla ısıtılarak tiyosemikarbazit türevleri olan 1-(2-(6/7-metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(sübstitüefenil)tiyosemikarbazitler [**IIIA1; IIIA2; IIIA3; IIIA4; IIIA5; IIIB1; IIIB2; IIIB3; IIIB4; IIIB5**] bileşikleri sentezlenmiştir. Tiyosemikarbazitlerin 2 N NaOH ile ısıtılmasıyla 3-((6/7-metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(sübstitüefenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşikleri [**IVA1; IVA2; IVA3; IVA4; IVA5; IVB1; IVB2; IVB3; IVB4; IVB5**]; alkali ortamda iyot varlığında gerçekleştirilen siklizasyon reaksiyonuyla ise 2-(2-(6/7-metoksi-2-naftil)oksi)asetil]-5-((sübstitüfenil)amino)-1,3,4-oksadiazol bileşikleri [**VA1; VA2; VA3; VA4; VA5; VB1; VB2; VB3; VB4; VB5**] sentezlenmiştir. Sentez yöntemi genel sentez şemasında gösterilmiştir (**Şekil 130**).

Tablo 7 Sentezlenen Bileşikler

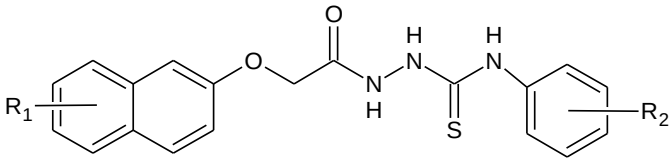


Bileşik	Laboratuvar Kodu	R_1
IA*	**6N-E**	-6-OCH_3
IB*	**7N-E**	-7-OCH_3

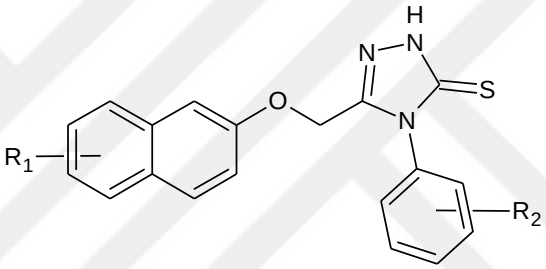


Bileşik	Laboratuvar Kodu	R_1
IIA*	**6N-H**	-6-OCH_3
IIB*	**7N-H**	-7-OCH_3

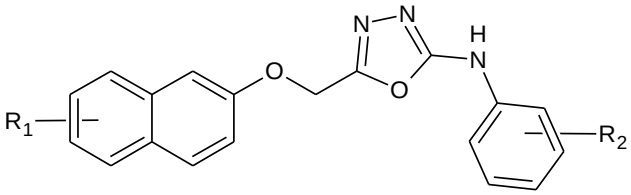
Tablo 7 Sentezlenen bileşikler (Devamı)



Bileşik	Laboratuvar Kodu	R_1	R_2
IIIA1*	**6N-4K-TS**	-6-OCH_3	-4-Cl
IIIA2*	**6N-3K-TS**	-6-OCH_3	-3-Cl
IIIA3*	**6N-4B-TS**	-6-OCH_3	-4-Br
IIIA4	**6N-3B-TS**	-6-OCH_3	-3-Br
IIIA5*	**6N-4M-TS**	-6-OCH_3	-4-CH_3
IIIB1	**7N-4K-TS**	-7-OCH_3	-4-Cl
IIIB2	**7N-3K-TS**	-7-OCH_3	-3-Cl
IIIB3	**7N-4B-TS**	-7-OCH_3	-4-Br
IIIB4	**7N-3B-TS**	-7-OCH_3	-3-Br
IIIB5	**7N-4M-TS**	-7-OCH_3	-4-CH_3

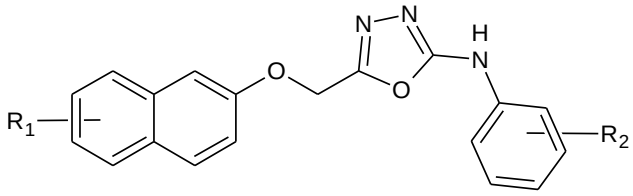


Bileşik	Laboratuvar Kodu	R_1	R_2
IVA1	**6N-4K-TR**	6-OCH_3	4-Cl
IVA2	**6N-3K-TR**	6-OCH_3	3-Cl
IVA3	**6N-4B-TR**	6-OCH_3	4-Br
IVA4	**6N-3B-TR**	6-OCH_3	3-Br
IVA5	**6N-4M-TR**	6-OCH_3	4-CH_3
IVB1	**7N-4K-TR**	7-OCH_3	4-Cl
IVB2	**7N-3K-TR**	7-OCH_3	3-Cl
IVB3	**7N-4B-TR**	7-OCH_3	4-Br
IVB4	**7N-3B-TR**	7-OCH_3	3-Br
IVB5	**7N-4M-TR**	7-OCH_3	4-CH_3



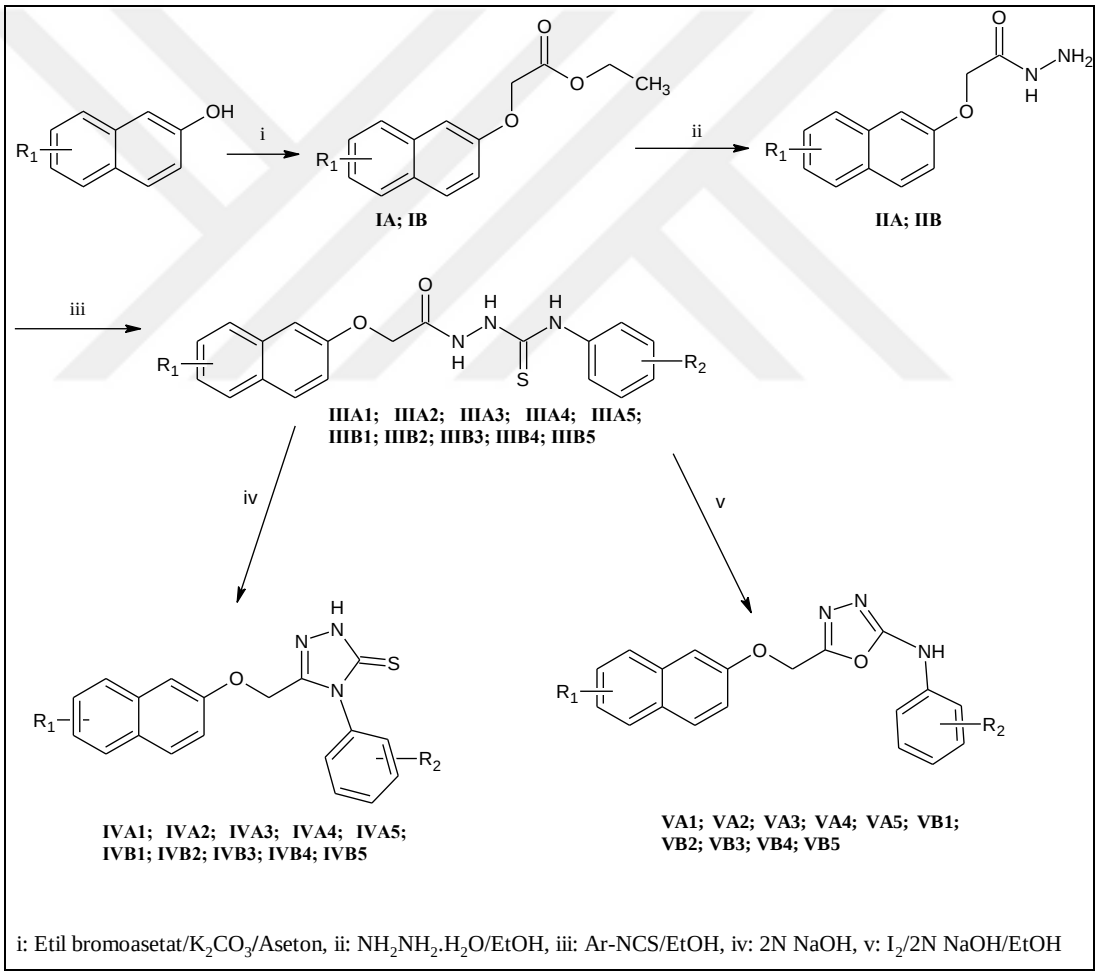
Bileşik	Laboratuvar Kodu	R_1	R_2
VA1	**6N-4K-OD**	6-OCH_3	4-Cl
VA2	**6N-3K- OD**	6-OCH_3	3-Cl
VA3	**6N-4B- OD**	6-OCH_3	4-Br
VA4	**6N-3B- OD**	6-OCH_3	3-Br
VA5	**6N-4M- OD**	6-OCH_3	4-CH_3
VB1	**7N-4K- OD**	7-OCH_3	4-Cl

Tablo 7 Sentezlenen bileşikler (Devamı)



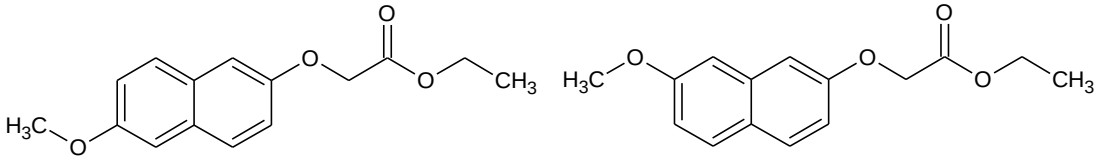
Bileşik	Laboratuvar Kodu	R_1	R_2
VB2	**7N-3K- OD**	7-OCH_3	3-Cl
VB3	**7N-4B- OD**	7-OCH_3	4-Br
VB4	**7N-3B- OD**	7-OCH_3	3-Br
VB5	**7N-4M- OD**	7-OCH_3	4-CH_3

*Bileşikler literatüre kayıtlıdır.



Şekil 130 Genel sentez şeması

7.1. Etil [(6/7-metoksi-naftalen-2-il)oksi)]asetat [IA, IB]



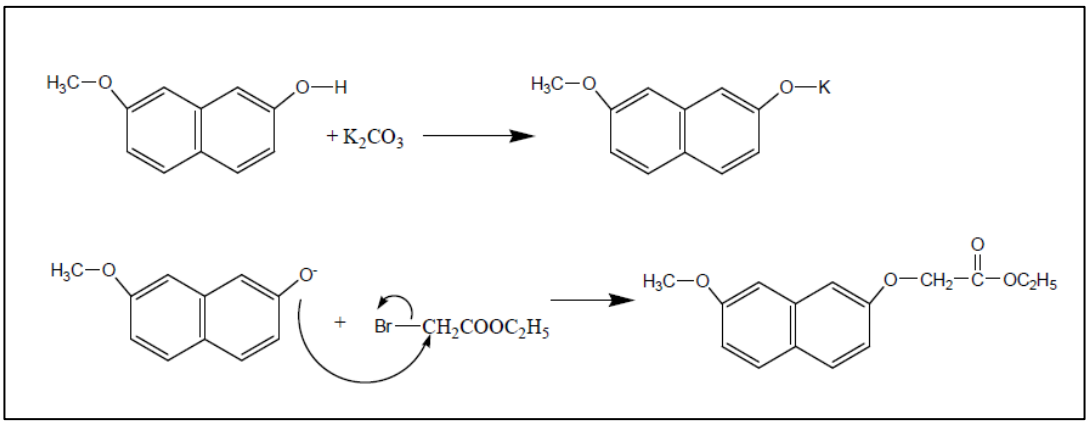
IA IB

Etil [(6/7-metoksi-naftalen-2-il)oksi)]asetat, 6/7-Metoksi-2-naftolün potasyum karbonat varlığında aseton içinde etil bromoasetat ile ısıtılmasıyla sentezlenir.

Bileşik	M.A. (g/mol)	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
IA	260,29	94,7-95,5	89,13
IB	260,29	82,0-82,8	92,32

Fenol grubunun bazik ortamda etil bromoasetat ile alkillenmesi bir nükleofilik katım reaksiyonudur. Reaksiyon mekanizması **Şekil 131**'de açıklanmıştır (Shirzad MM, 2013).

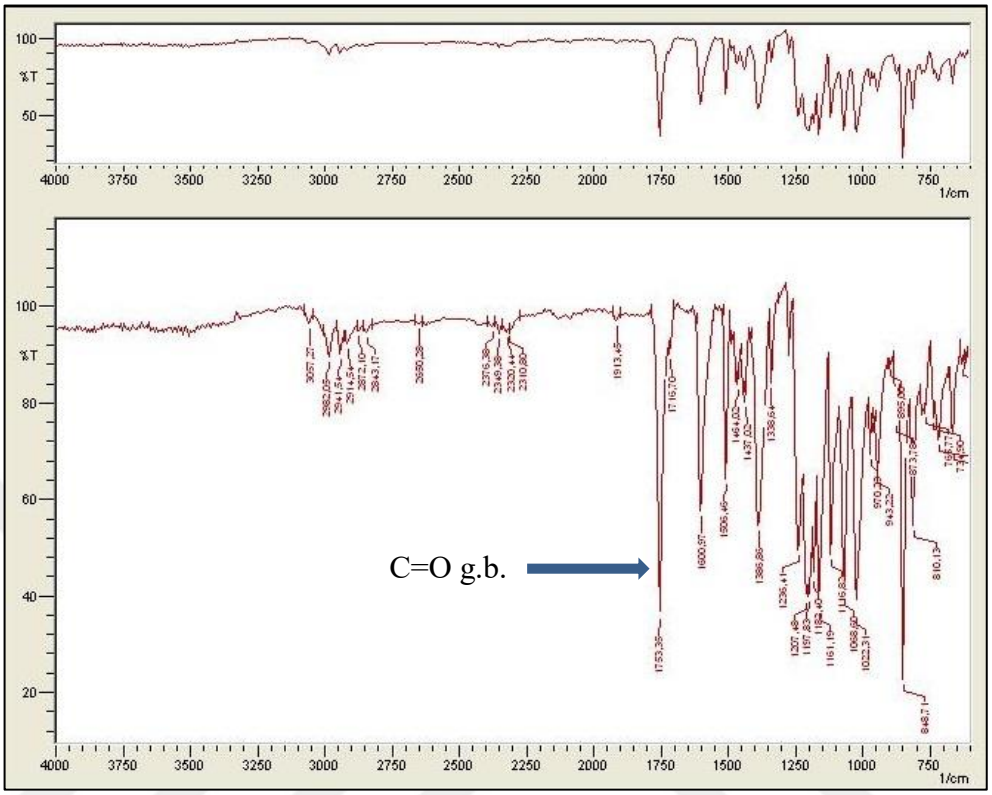
IA ve IB bileşiği literatüre kayıtlıdır fakat spektroskopik yöntemlerle yapı aydınlatılmasına dair bir bilgiye rastlanılmamıştır (Jacques ve ark., 1985; Shirzad MM, 2013).



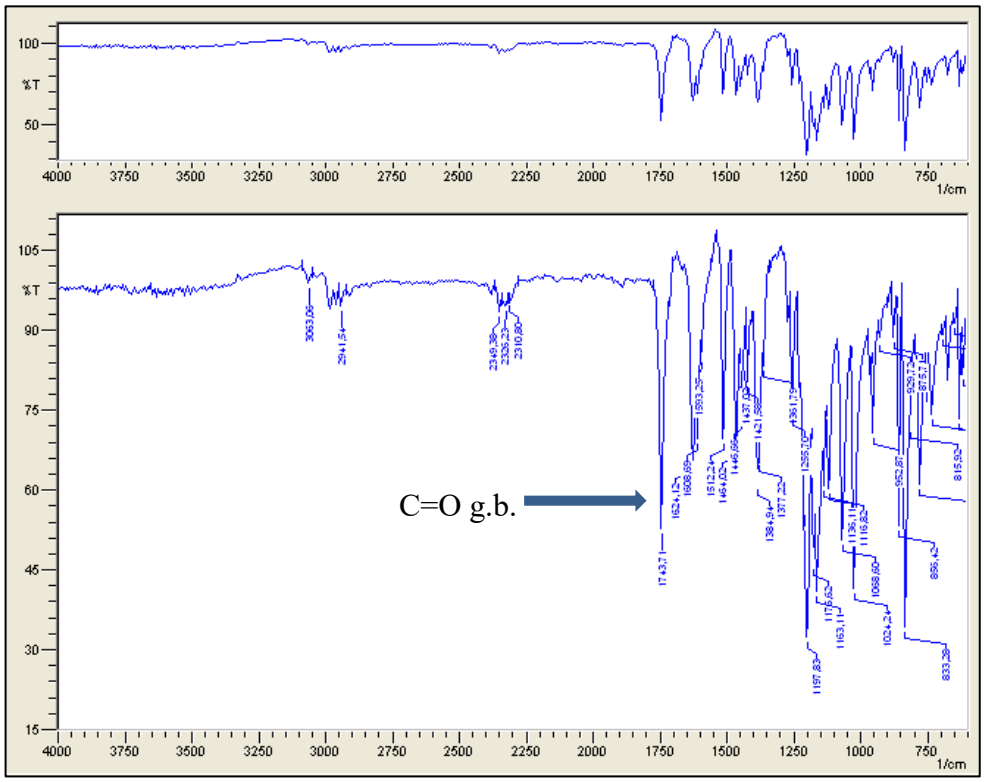
Şekil 131 Shirzad tarafından önerilen reaksiyon mekanizması

Bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde yapıdaki fenol grubuna ait geniş bandın kaybolması ve 1753 ve 1743 cm^{-1}'de ester C=O grubuna ait bandın gözlenmesi reaksiyonun gerçekleştiğini göstermektedir (**Şekil 132-133**).

Ayrıca başlangıç bileşiği olan sübstitüe 2-naftole ait hidroksi bantlarının spektrumda 3400-3200 cm^{-1}'de gözlenmemesi yapının sentezlendiği desteklemektedir.

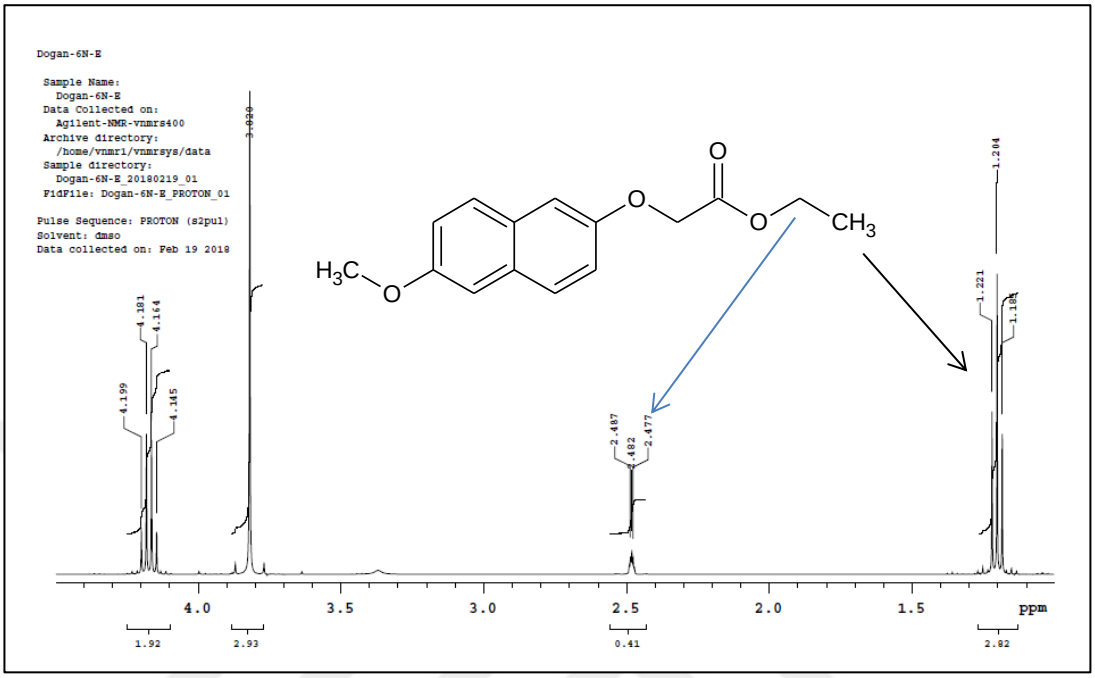


Şekil 132 IA bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 133 IB bileşiğinin FT-IR spektrumu

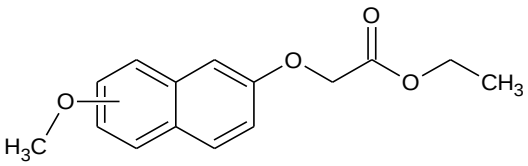
Bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumu incelendiğinde ester grubuna ait alkil protonlarından $–CH_3$ grubu 1,20 ppm'de triplet olarak, $-CH_2-$ grubu 4,16 ppm'de quartet olarak sinyal vermektedir (**Şekil 134**).



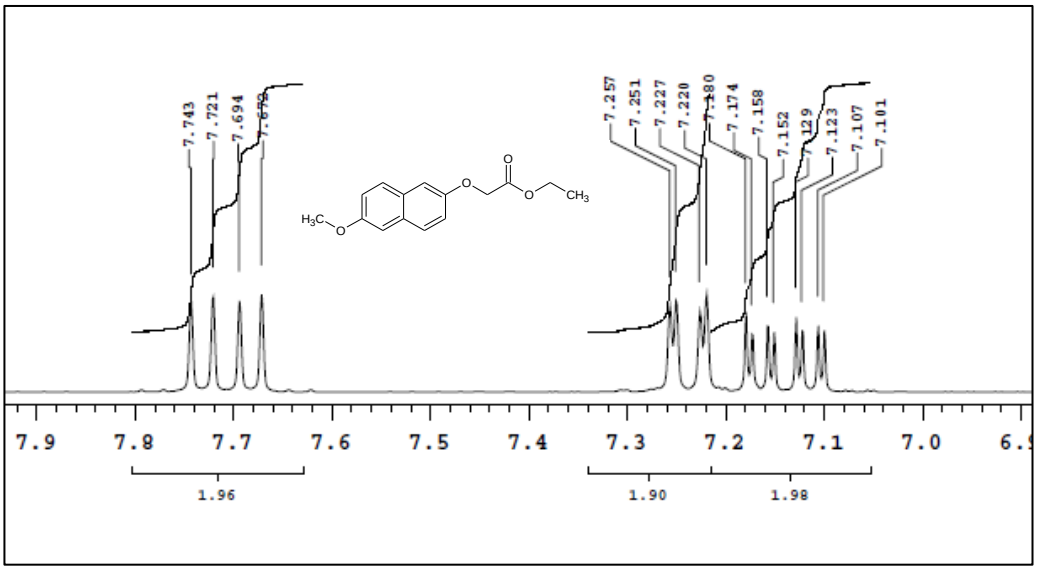
Şekil 134 IA bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

Ester bileşiklerinin ^{1}H-NMR spektrumunda protonların kimyasal kayma verileri aşağıdaki tabloda verilmiştir (**Tablo 8**).

Tablo 8 IA ve IB bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrum verileri



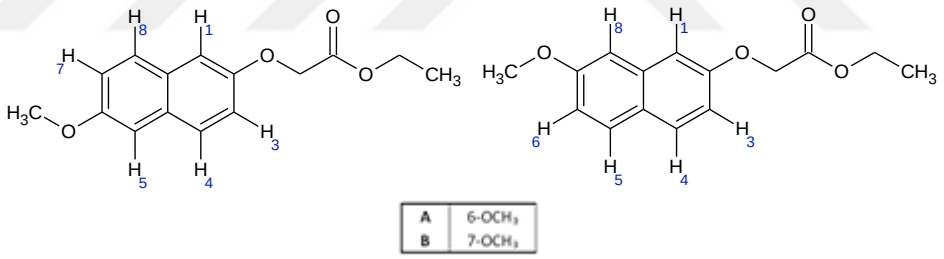
Bileşik	$-CH_2-CH_3$	CH_2-CH_3	Ar-OCH_3	Ar-OCH_2	Ar-H
IA	1,20 (3H; t)	4,16 (2H; q)	3,82 (3H; s)	4,83 (2H; s)	7,10-7,74 (6H)
IB	1,21 (3H; t)	4,18 (2H; q)	3,83 (3H; s)	4,85 (2H; s)	6,97-7,74 (6H)



Şekil 135 IA bileşiğinin aromatik saha ^{1}H-NMR spektrumu

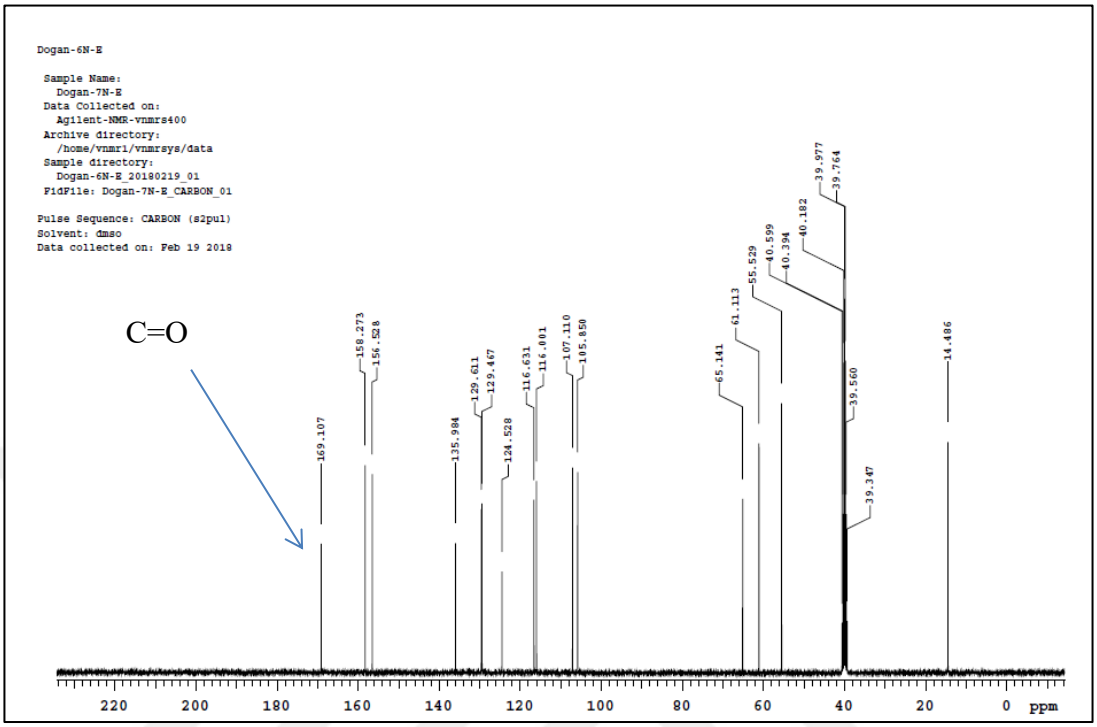
Naftalen halkasında komşu protonlar nedeniyle dublet ve double dublet şeklinde yarılmalar gözlemektedir. Etkileşim sabiti J_{meta} = 2,4-2,8 Hz; J_{orto} = 8,2-9,6 Hz aralığında hesaplanmıştır.

Tablo 9 IA ve IB bileşiklerin aromatik protonlarına ait ^{1}H-NMR spektrum verileri



Bileşik	Ar-H
IA	7,10-7,12 (1H; H_8; J_1=8,8 Hz; J_2=2,8 Hz) 7,15-7,18 (1H; H_4; J_1=8,8 Hz; J_2=2,8 Hz) 7,22 (1H; H_5; J=2,4 Hz) 7,25 (1H; H_1; J=2,4 Hz) 7,67-7,74 (2H; H_3 ve H_7; J_1=8,8 Hz; J_2=8,8 Hz)
IB	6,97-7,00 (1H; H_5; J_1=8,8 Hz; J_2=2,4 Hz) 7,00-7,03 (1H; H_4; J_1=8,8 Hz; J_2=2,4 Hz) 7,17-7,18 (2H; H_1 ve H_8; J=2,4 Hz) 7,70-7,74 (2H; H_3 ve H_6; J_1=8,8 Hz; J_2=9,2 Hz)

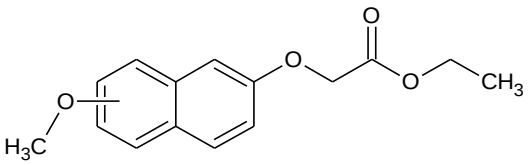
^{13}C-NMR spektrumunda ise 169,10 ppm'de gözlenen pikin ester C=O grubuna ait olduğu belirlenmiştir (**Şekil 136**). Böylelikle reaksiyon sonucunda molekülün sentezlendiği desteklenmiş olmaktadır.



Şekil 136 IB bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

Ester bileşiklerinin ^{13}C-NMR spektrumunda karbonların kimyasal kayma verileri aşağıdaki tabloda verilmiştir (**Tablo 10**).

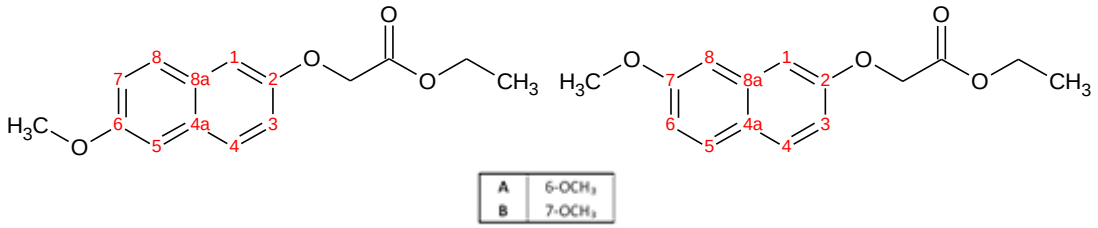
Tablo 10 IA ve IB bileşiklerin ^{13}C-NMR spektrum verileri (ppm)



Bileşik	$-CH_2-CH_3$	Ar-OCH_3	CH_2-CH_3	Ar-OCH_2	Ar-C	C=O
IA	14,48	55,53	61,06	65,24	106,53-156,33	169,18
IB	14,48	55,52	61,11	65,14	105,85-158,27	169,10

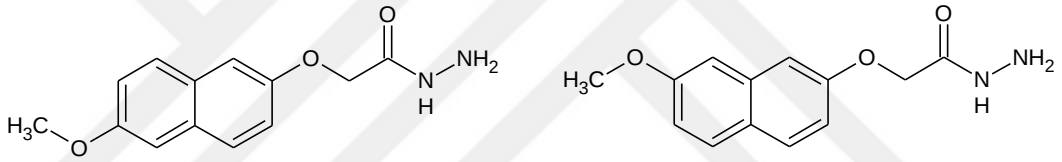
Karbonların verdikleri sinyaller bileşik üzerinde tek tek eşleştirildiğinde aşağıdaki tablo ortaya çıkmaktadır (**Tablo 11**).

Tablo 11 IA ve IB bileşiklerin aromatik saha ^{13}C-NMR spektrum verileri (ppm)



Bileşik	C_1	C_2	C_3	C_4	C_{4a}	C_5	C_6	C_7	C_8	C_{8a}
IA	107,98	154,37	118,99	128,64	129,58	106,53	156,33	119,30	128,67	130,20
IB	105,85	156,52	116,63	129,61	124,52	129,46	116,00	158,27	107,11	135,98

7.2. 2-[(6/7-Metoksi-naftalen-2-il)oksi]asetohidrazit [IIA, IIB]



IIA IIB

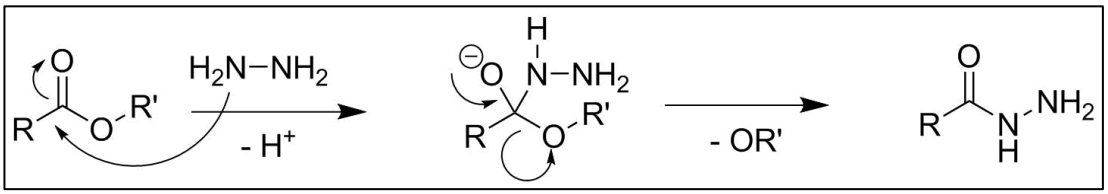
Bileşik **IA** ve **IB** hidrazin hidrat ile ısıtılarak 2-[(6/7-metoksi-naftalen-2-il)oksi]asetohidrazit bileşikleri [**IIA, IIB**] elde edilir.

Bileşik	M.A. (g/mol)	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
IIA	246,26	208,3-209,5	90,58
IIB	246,26	205,8-206,6	94,38

Hidrazit bileşiklerinin eldesi için literatürde en sık kullanılan yöntem ester türevlerinin hidrazin hidrat ile ısıtılmasıdır. Çözücü olarak çoğunlukla ester yapısını oluşturan alkol kullanılır.

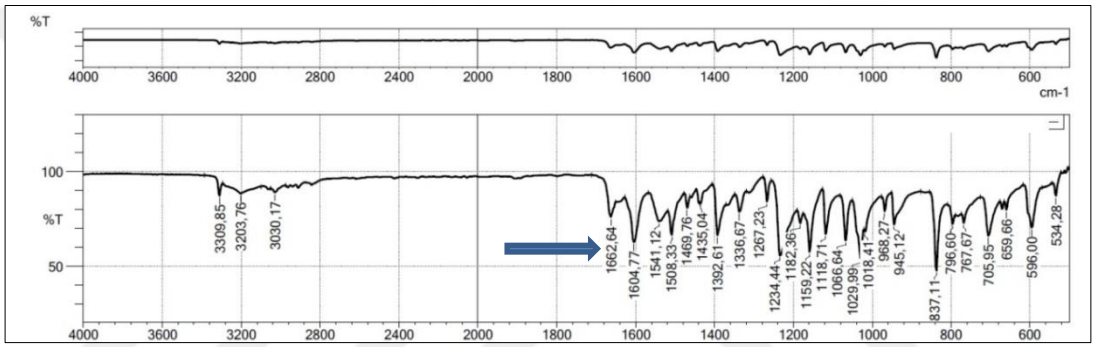
Reaksiyon mekanizması incelendiğinde karbonil grubunda yer alan çifte bağın açılarak oksijenin atomunun kısmi negatif, karbon atomunun kısmi pozitif yüklendiği gözlenir. Hidrazin hidrat azotu üzerinde yer alan ortaklanmamış elektronlar kısmi pozitif yüklü karbon atomuna nükleofilik atak yapar. Daha sonra kısmi negatif yüklü

oksijen atomu üzerindeki elektronlar bir çifte bağ oluşturur ve aynı anda alkoksi grubu ayrılarak hidrazit türevi elde edilir (**Şekil 137**).



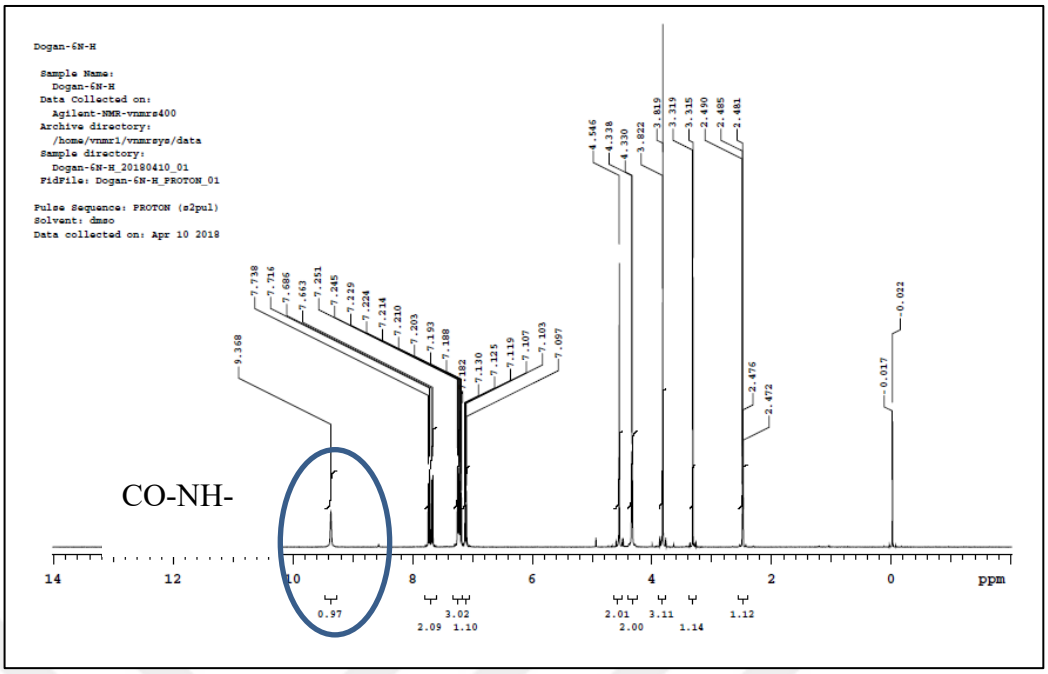
Şekil 137 Hidrazit oluşum mekanizması

Hidrazit türevlerine ait IR spektrumları incelendiğinde C=O grubuna ait bantın estere göre daha düşük frekansa kaydığı gözlenir. Ester bileşinde 1723 cm^{-1}'de gözlenen bant, hidrazit türevinde 1662 cm^{-1}'de gözlenir (**Şekil 138**).



Şekil 138 IIA bileşiğinin FT-IR spektrumu

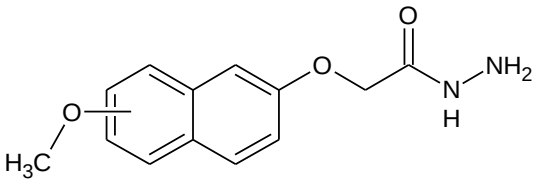
Bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumu incelendiğinde ester grubuna ait alkil protonlarının kaybolduğu ve hidrazit yapısına ait hidrazit protonlarının 4,33 ($-NH_2$) ve 9,36 (-NH-) ppm'de gözlendiği tespit edilmiştir. (**Şekil 139**).



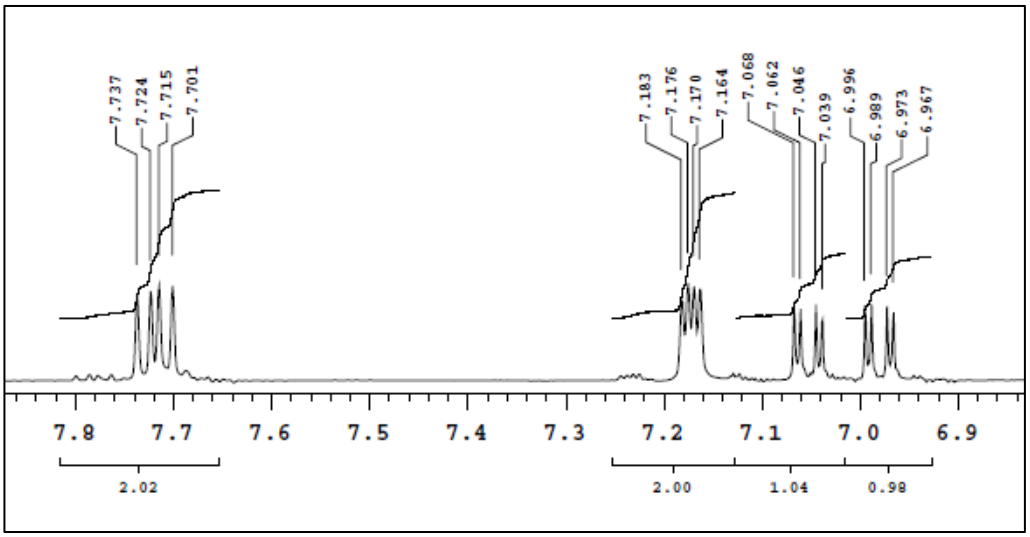
Şekil 139 IIA bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

Sentezlenen iki hidrazit bileşiğine ait ^{1}H-NMR spektrumunda kimyasal kayma değerleri **Tablo 12 ve 13'te** verilmiştir.

Tablo 12 IIA ve IIB bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrum verileri



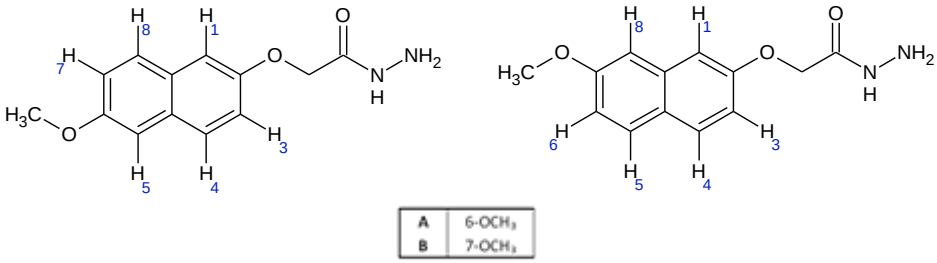
Bileşik	Ar-OC**H**$_3$	-N**H**$_2$	Ar-OC**H**$_2$	Ar-**H**	-N**H**-
IIA	3,82 (3H; s)	4,33 (2H; s)	4,54 (2H; s)	7,09-7,73 (6H)	9,36 (1H; s)
IIB	3,83 (3H; s)	4,34 (2H; s)	4,56 (2H; s)	6,96-7,73 (6H)	9,38 (1H; s)



Şekil 140 IIB bileşiğinin aromatik saha ^{1}H-NMR spektrumu

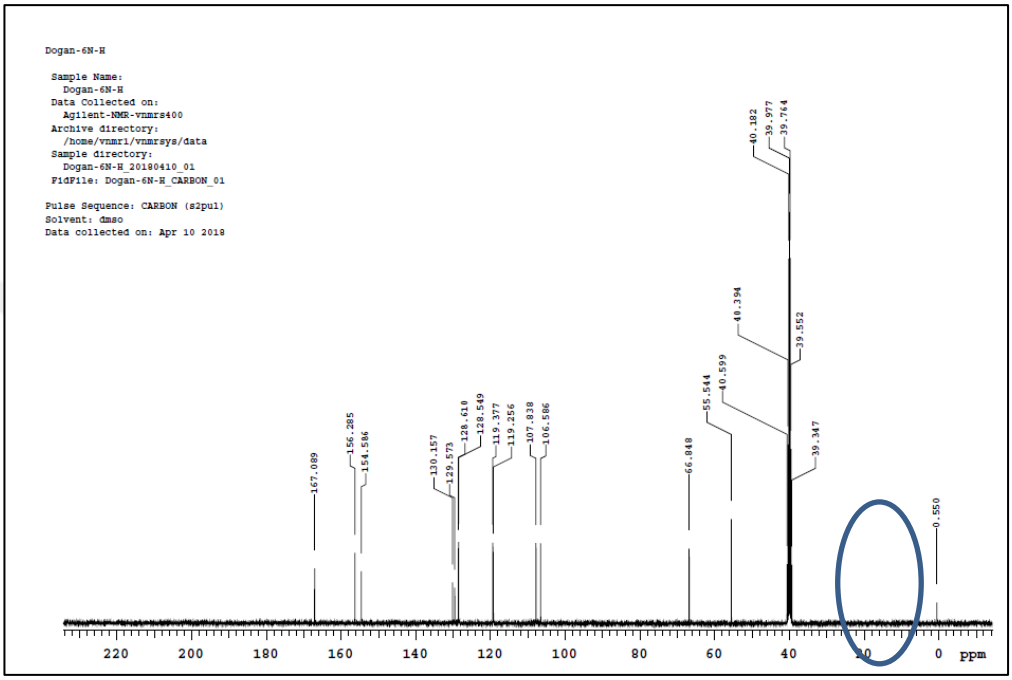
Bileşiklerin ayrıntılı proton spektrumu incelendiği zaman J değerleri yardımıyla rezonans değerleri belirlenebilmektedir (**Tablo 13**). Molekülde oksijen atomuna komşu olan H_3 ile H_6/H_7 protonları diğerlerine göre daha düşük alanda sinyal vermektedir.

Tablo 13 IIA ve IIB bileşiklerin aromatik saha ^{1}H-NMR spektrum verileri



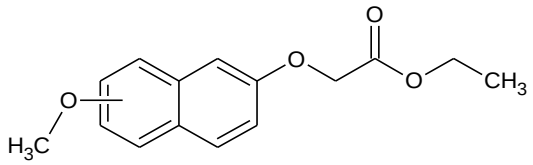
Bileşik	Ar-**H**
IIA	7,09-7,13 (1H; H_8; J_1=8,8 Hz; J_2=2,4 Hz) 7,19-7,25 (3H; H_1, H_4 ve H_5) 7,66-7,73 (2H; H_3 ve H_7; J_1=8,8 Hz; J_2=9,2 Hz)
IIB	6,97-7,00 (1H; H_5; J_1=8,8 Hz; J_2=2,4 Hz) 7,00-7,03 (1H; H_4; J_1=8,8 Hz; J_2=2,4 Hz) 7,17-7,18 (2H; H_1 ve H_8; J=2,4 Hz) 7,70-7,74 (2H; H_3 ve H_6; J_1=8,8 Hz; J_2=9,2 Hz)

Eşleşmemiş (Decoupled) ^{13}C-NMR spektrumunda alkil grubuna ait alifatik karbonların pikleri gözlenmemesi hidrazit türevlerinin sentezlendiğini desteklemektedir (**Şekil 141**). Hidrazit bileşiklerinde C=O sinyali 167 ppm'de gözlenmektedir. Karbonil grubu spektrumda ester türevine göre yaklaşık 2 ppm daha yüksek alanda sinyal vermiştir. Aromatik karbonlar 105,85-158,24 ppm aralığında rezonansa uğramışlardır (**Şekil 142**).

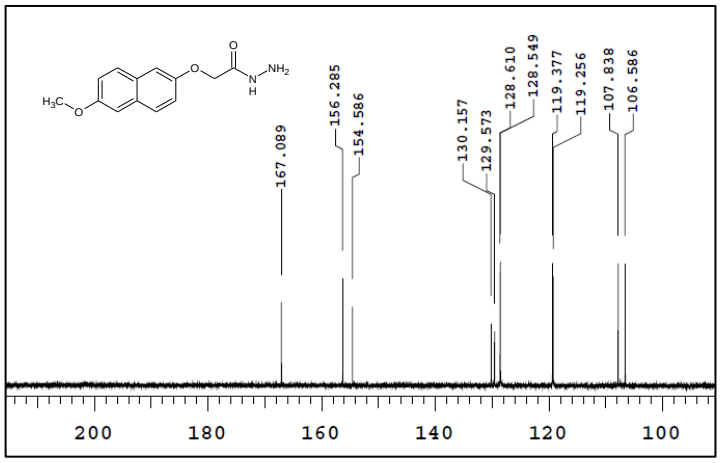


Şekil 141 IIA bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

Tablo 14 IIA ve IIB bileşiklerin ^{13}C-NMR spektrum verileri (ppm)



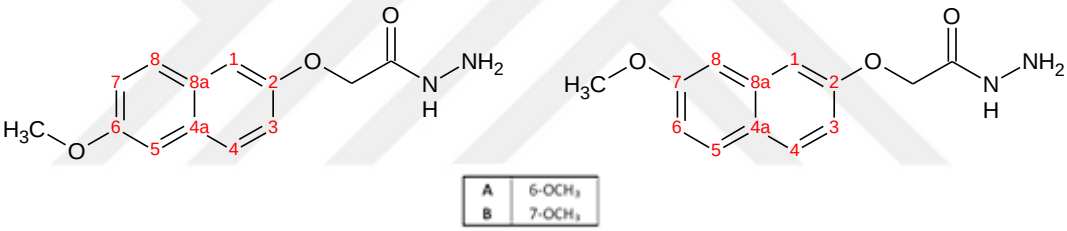
Bileşik	Ar-O**C**H_3	Ar-O**C**H_2	Ar-**C**	**C**=O
IIA	55,54	66,84	106,58-156,28	167,08
IIB	55,62	66,74	105,85-158,24	166,97



Şekil 142 IIA bileşiğinin aromatik saha ^{13}C-NMR spektrumu

Aromatik sahadaki karbonlar, verdikleri kimyasal kayma değerleri ile **Tablo 15'te** eşleştirilmiştir.

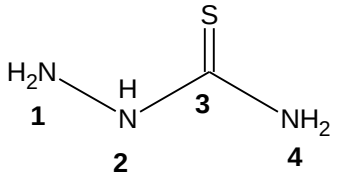
Tablo 15 IIA ve IIB bileşiklerin aromatik saha ^{13}C-NMR spektrum verileri (ppm)



Bileşik	C_1	C_2	C_3	C_4	C_{4a}	C_5	C_6	C_7	C_8	C_{8a}
IIA	107,83	154,58	119,25	128,61	129,57	106,58	156,28	119,37	128,54	130,15
IIB	105,85	156,74	116,41	129,61	124,46	129,48	116,54	158,24	106,96	135,96

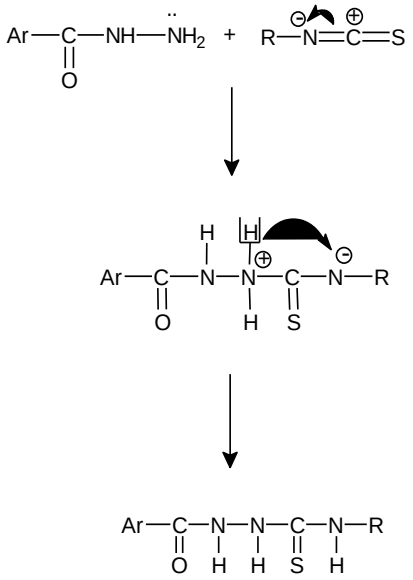
7.3. 1-(2-(6/7-metoksi-2-naftiloksi)asetil)-4-(sübstitüefenil)tiyosemikarbazit [IIIA1; IIIA2; IIIA3; IIIA4; IIIA5; IIIB1; IIIB2; IIIB3; IIIB4; IIIB5]

Tiyosemikarbazitlerde sübstitüentlerin konumunun belirtilebilmesi için hidrazin tarafındaki azot atomundan başlanarak numaralandırma yapılır.



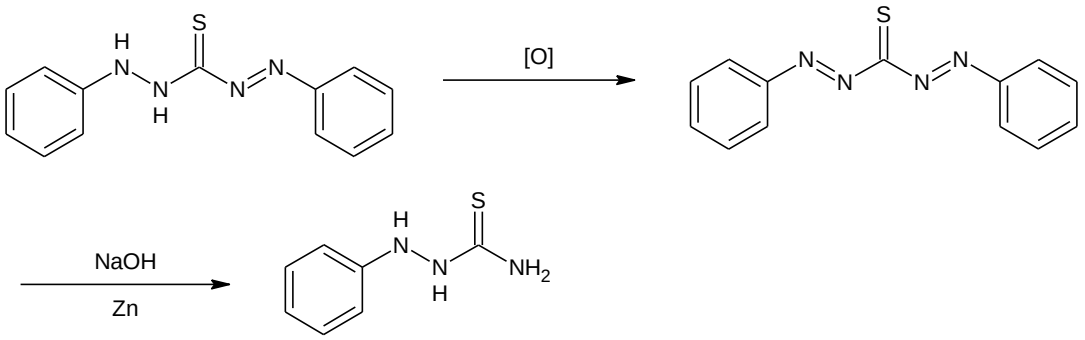
Tiyosemikarbazitlerin en yaygın sentez yöntemi hidrazitlerin sübstitüe izotiyosiyanatlarla çeşitli çözücüler içinde ısıtılmasıdır. En sık kullanılan çözücü etanol (Habib ve ark., 1986) olmakla beraber, metanol (Mishra ve ark., 1991), kuru benzen (Bahadur ve ark., 1982), tetrahidrofuran (Boschelli ve ark., 1993), asetonitril (Mır ve ark., 1991), dioksan (Rollas ve ark., 1983) kullanılan çeşitli reaksiyonlar literatürde yer almaktadır.

Hidrazit yapısı üzerindeki nükleofilik amin grubu, ortamda yer alan izotiyosiyanat yapısında dipol oluşturur. Karbon atomu kısmi pozitif yüklenir ve amin grubu bu karbona nükleofilik atak yapar. İzotiyosiyanat üzerindeki azot da kısmi negatif yüklendiğinden hidrazite ait protonun buraya atağı sonucu tiyosemikarbazit bileşikleri elde edilir (**Şekil 143**).

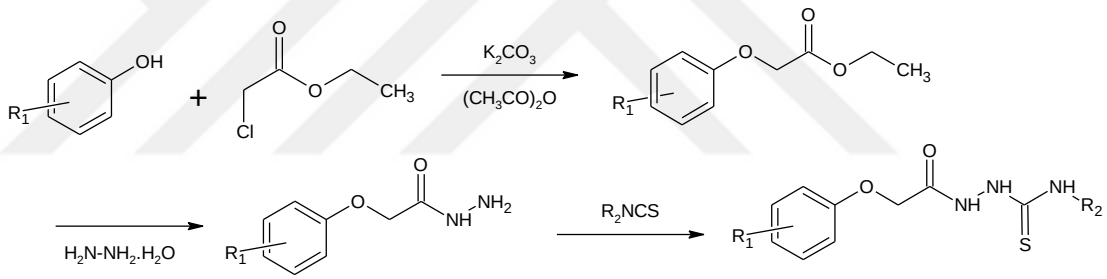


Şekil 143 Tiyosemikarbazit oluşum mekanizması

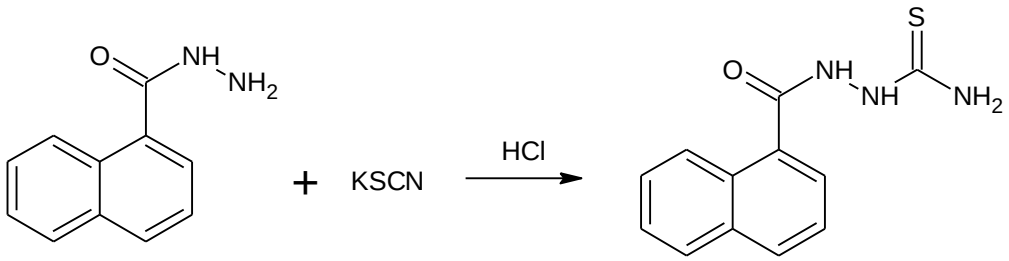
Fisher ve Besthom, 1-fenil-3-tiyosemikarbazit sentezi için önce difenilsülfokarbazonu yükseltgeyerek difenil sülfokarbodiazon elde etmişler, daha sonra bazik ortamda çinko tozu ilavesiyle tiyosemikarbazit bileşiğini kazanmışlardır (Fisher ve Besthom, 1882).



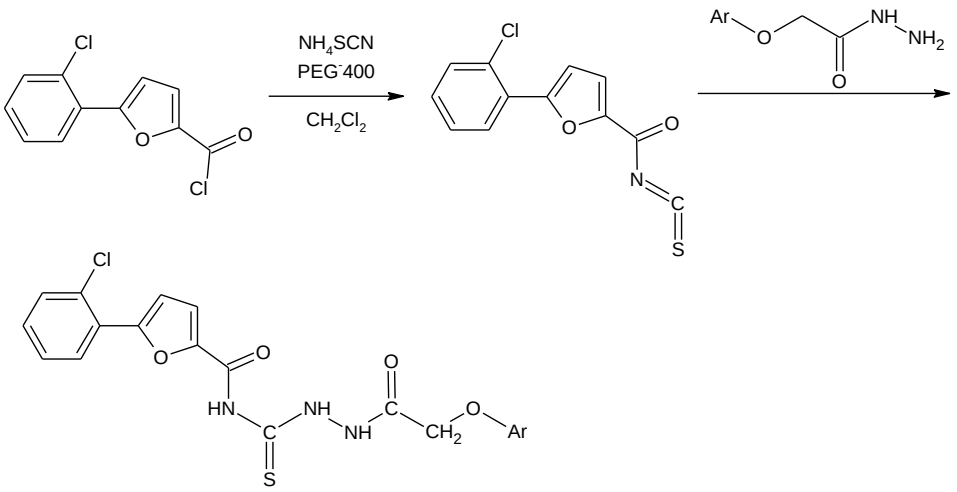
Singh ve arkadaşları sübstitüe fenol türevlerini etil kloroasetat ile muamele ederek ester türevini, takiben hidrazin hidratla reaksiyona sokarak hidrazit bileşiğini elde etmişlerdir. Bu türevlerin sübstitüe aril/alkil izotiyosiyanatlarla reaksiyonundan tiyosemikarbazit bileşikleri kazanılmıştır (Singh ve ark., 1973).



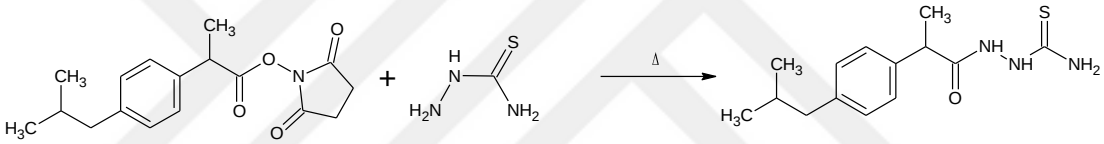
Mohan ve arkadaşları, naftalen halkası taşıyan açil hidrazit bileşiğini, asidik ortamda potasyum izotiyosiyanatla reaksiyona sokarak tiyosemikarbazit türevini kazanmışlardır (Mohan ve ark., 1990).



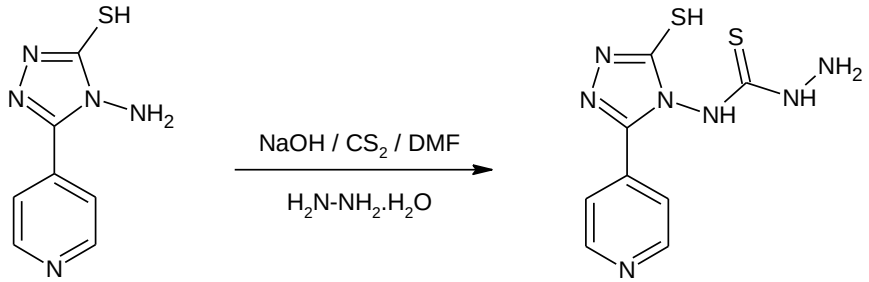
Li ve arkadaşları tiyosemikarbazitlerin sentezi için açil klorür türevi bileşikleri amonyum tiyosiyanatla reaksiyona sokarak 5-(2-klorofenil)-2-furoiltiyosiyanat bileşiklerini elde etmiş, daha sonra bu bileşikleri de ariloksiasetik asit hidrazitleriyle muamele ederek ürün bileşiklerini kazanmışlardır (Li ve ark., 2001).



Tozkoparan ve arkadaşları, ibuprofenin *N*-hidroksisüksinimit esterini hazırlamışlardır. Oluşan ester bileşiği tiyosemikarbazitle reaksiyona sokularak ürün bileşiği olan 4-açiltiyosemikarbazit bileşiği elde edilmiştir (Tozkoparan ve ark., 2000).



Sachdeva ve arkadaşları bazik ortamda karbondisülfür ve hidrazin hidrat varlığında 5-merkapto-3-(4-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il-tiyosemikarbazit türevleri sentezlemişlerdir (Sachdeva ve ark., 2013).



Hidrazit bileşiklerinin [**IIA, IIB**] sübstitüe fenilisotiyosiyanatlarla etanollü ortamda manyetik karıştırıcıda 6-8 saat arasında geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla tiyosemikarbazit türevleri [**IIIA1; IIIA2; IIIA3; IIIA4; IIIA5; IIIB1; IIIB2; IIIB3; IIIB4; IIIB5**] elde edilir. Bileşiklerin fiziksel bulguları aşağıda verilmiştir (**Tablo 16-17).**

Tablo 16 Tiyosemikarbazit bileşiklerinin fizikokimyasal verileri-1

Bileşik	Erime Noktası (°C)	Verim (%)	Rf		
			S_1	S_2	S_3
IIIA1	179,0-181,0	87,30	0,184	0,028	0,921
IIIA2	183,0-184,0	82,70	0,184	0,068	0,843
IIIA3	201,0-203,0	90,62	0,161	0,057	0,843
IIIA4	197,0-198,0	89,70	0,115	0,034	0,910
IIIA5	182,2-182,4	73,62	0,138	0,057	0,888
IIIB1	162,0-163,0	71,90	0,112	0,184	0,960
IIIB2	170,0-172,0	76,75	0,303	0,230	0,876
IIIB3	180,0-181,0	92,47	0,090	0,092	0,887
IIIB4	185,0-186,0	91,02	0,236	0,230	0,915
IIIB5	173,0-174,0	73,40	0,323	0,184	0,927

Tablo 17 Tiyosemikarbazit bileşiklerinin fizikokimyasal verileri-2

Bileşik	Molekül Formülü	Molekül ağırlığı (g/mol)	Elemental analiz (Hesaplanan/Bulunan)		
			% C	% H	% N
IIIA1	$C_{20}H_{18}ClN_3O_3S$	415,89	57,76 57,60	4,36 4,37	10,10 9,95
IIIA2	$C_{20}H_{18}ClN_3O_3S$	415,89	57,76 56,71	4,36 4,28	10,10 9,88
IIIA3	$C_{20}H_{18}BrN_3O_3S$	460,34	52,18 52,81	3,94 4,03	9,13 9,13
IIIA4	$C_{20}H_{18}BrN_3O_3S$	460,34	52,18 52,72	3,94 3,97	9,13 9,10
IIIA5	$C_{21}H_{21}N_3O_3S$	395,47	63,78 62,41	5,35 5,13	10,63 10,02
IIIB1	$C_{20}H_{18}ClN_3O_3S$	415,89	57,76 58,01	4,36 4,44	10,10 9,89

Tablo 17 Tiyosemikarbazit bileşiklerinin fizikokimyasal verileri-2 (Devamı)

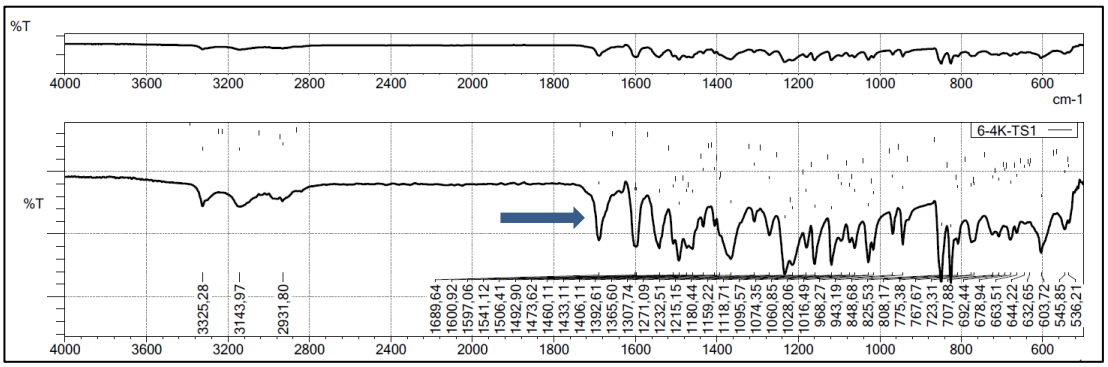
IIIB2	$C_{20}H_{18}ClN_3O_3S$	415,89	57,76 54,77	4,36 4,55	10,10 9,39
IIIB3	$C_{20}H_{18}BrN_3O_3S$	460,34	52,18 52,74	3,94 4,02	9,13 9,10
IIIB4	$C_{20}H_{18}BrN_3O_3S$	460,34	52,18 53,81	3,94 4,15	9,13 9,39
IIIB5	$C_{21}H_{21}N_3O_3S$	395,47	63,78 62,35	5,35 5,48	10,63 10,00

7.3.1 FT-IR bulguları

Tiyosemikarbazit bileşiklerinin FT-IR spektrumları incelendiğinde; 3219-3456 cm^{-1} arasında N-H gerilme bantları, 1664-1693 cm^{-1} arasında C=O gerilme bantları gözlenmektedir. Hidrazit bileşiklerinden farklı olarak tiyosemikarbazit yapısındaki C=S gerilme bandı ise 1207-1232 cm^{-1} değerleri arasında tespit edilmiştir.

Bileşik IIIA FT-IR spektrumunda görüldüğü üzere tek bir C=O bandı gözlenmesi, hidrazit türevinin sentezlendiğini desteklemektedir (**Şekil 144**).

Sentezlenen tiyosemikarbazit bileşiklerine ait FT-IR bulguları **Tablo 17**'de verilmiştir.

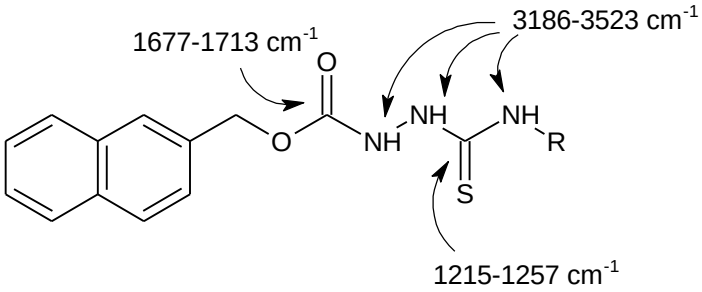


Şekil 144 IIIA1 bileşiğinin FT-IR spektrumu

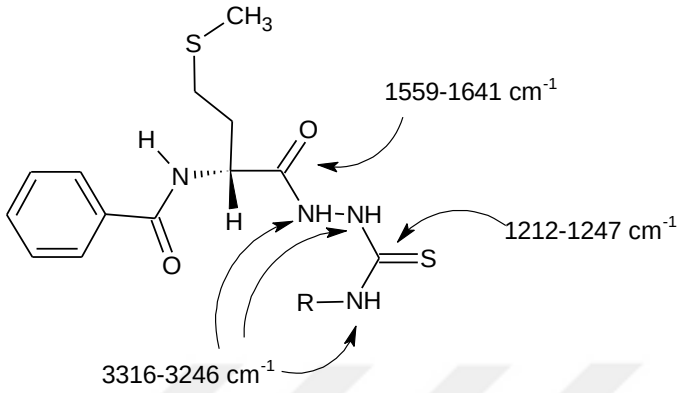
Tablo 18 Tiyosemikarbazit bileşiklerinin FT-IR verileri (cm^{-1})

Bileşik	N-H g.b	C=O g.b	N-H e.b., aromatik C=C g.b	C=S g.b.	=C-O g.b.
IIIA1	3325	1689	1600, 1597, 1541	1232	1180
IIIA2	3331	1664	1602, 1593, 1581	1226	1184
IIIA3	3323	1689	1602, 1591, 1556	1228	1180
IIIA4	3325	1689	1600, 1597, 1541	1232	1180
IIIA5	3329	1689	1602, 1541, 1508	1232	1180
IIIB1	3361	1685	1606, 1595, 1548	1226	1182
IIIB2	3219	1687	1606, 1556, 1514	1207	1182
IIIB3	3319	1693	1622, 1544, 1514	1226	1184
IIIB4	3290	1668	1608, 1591, 1541	1226	1184
IIIB5	3456	1683	1606, 1544, 1533	1215	1180

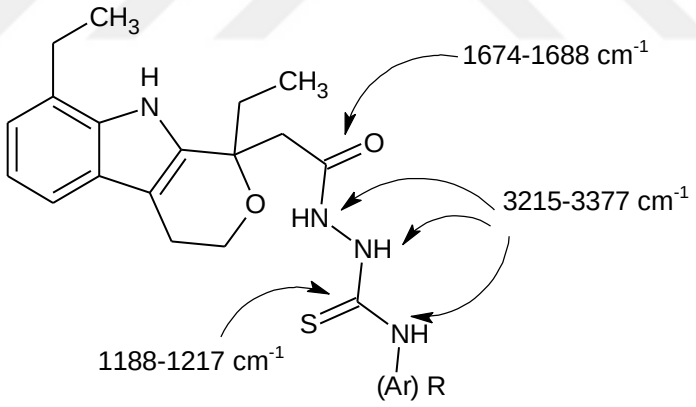
Palaska ve arkadaşları (Palaska ve ark., 2002) sentezledikleri bazı yeni 2-naftiloksi-asetil-4-sübstitüe tiyosemikarbazit bileşiklerinin yapı aydınlatma çalışmalarında IR spektrumunda bileşiklerin N-H, C=O ve C=S gerilme bantlarını sırası ile 3523-3186, 1713-1677 ve 1257-1215 cm^{-1} aralığında gözlemişlerdir.



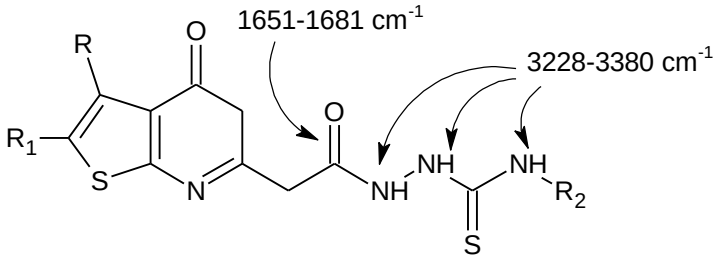
Tatar ve arkadaşları (Tatar ve ark., 2008) sentezledikleri 1-[2-(benzoilamino)-4-(metiltiyo)bütiril]-4-sübstitüe tiyosemikarbazit türevlerinin N-H, C=O ve C=S gerilme bantlarını sırası ile 3316-3246, 1559-1641 ve 1212-1247 cm^{-1}' aralığında gözlemlemişlerdir.



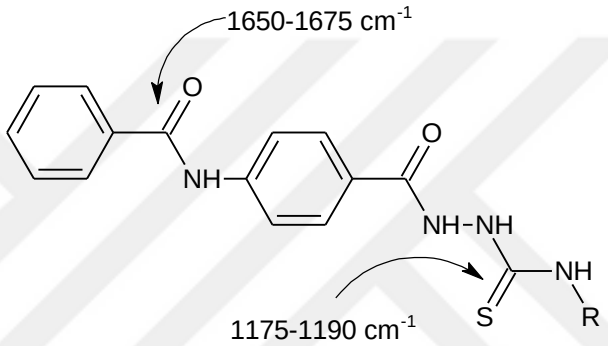
Çıkla ve arkadaşları tarafından bazı yeni 1-[2-(1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-il)asetil]-4-alkil/aril tiyosemikarbazit bileşikleri sentezlenmiş ve bu yapılara ait N-H, C=O ve C=S gerilme bandları sırası ile 3377-3215, 1688-1674 ve 1217-1188 cm^{-1}'de tespit edilmiştir (Çıkla ve ark., 2013).



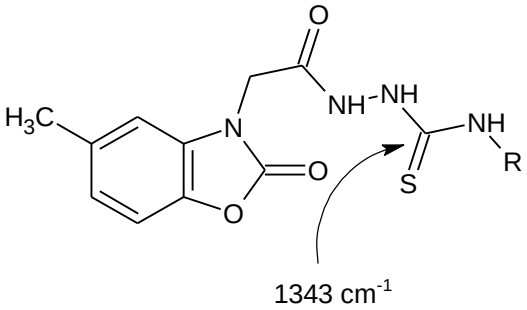
Mavrova ve arkadaşları 2-[(5,6-Disübstitüe-4-okso-3,4-dihidrotiyeno[2,3-b]pirimidin-2-il)asetil]-*N*-sübstitüehidrazinden hareketle bazı yeni tiyosemikarbazit bileşikleri sentezlemişlerdir. Bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde tiyosemikarbazit yapısına ait N-H ve C=O gerilme bantlarının sırası ile 3380-3228 ve 1681-1651 cm^{-1}'de olduğu bildirilmiştir (Mavrova ve ark., 2014).



Kalyoncuoğlu ve arkadaşları 1-[*p*-(benzoilamino)benzoil]-4-alkil/ariltiyosemikarbazitlerin sentezlelemişlerdir. IR spektrumları incelendiğinde C=O ve C=S gerilme bandlarının sırasıyla 1675-1650 ve 1190-1175 cm^{-1}'lerde olduğu ifade edilmiştir. (Kalyoncuoğlu ve ark., 1992).

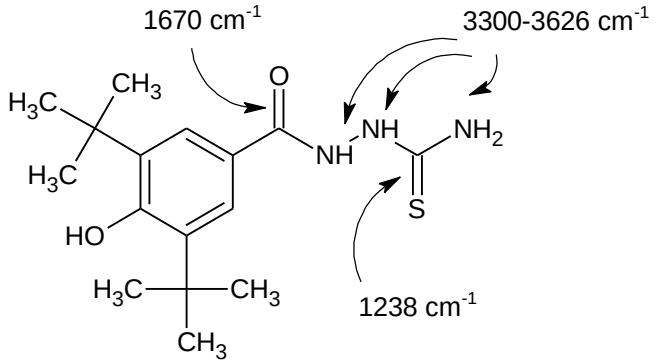


Salgın-Gökçen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 5-metil-2-benzoksazolinon türevlendirilerek bir dizi açiltiyosemikarbazit; 1,2,4-triazol-5-tiyon ve 1,3,4-tiyadiazol bileşiği sentezlenmiştir. IR spektrumları incelendiğinde tiyosemikarbazit yapısına ait karakteristik C=S gerilme bandının 1343 cm^{-1}'de olduğu bildirilmiştir (Salgın-Gökçen ve ark., 1999).

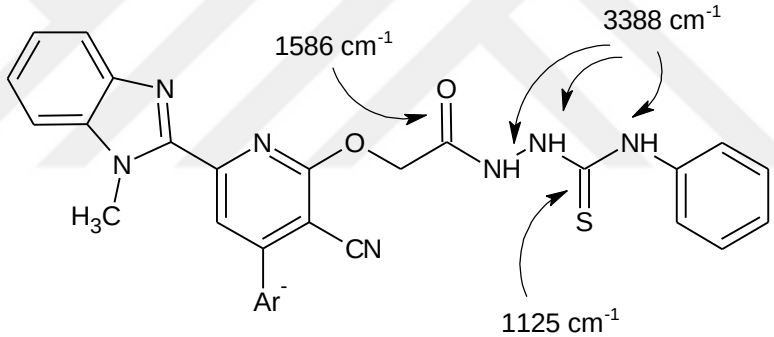


Mullican ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 2-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroksibenzoil]hidrazinotiyosemikarbazitler sentezlenmiştir. Yapılan

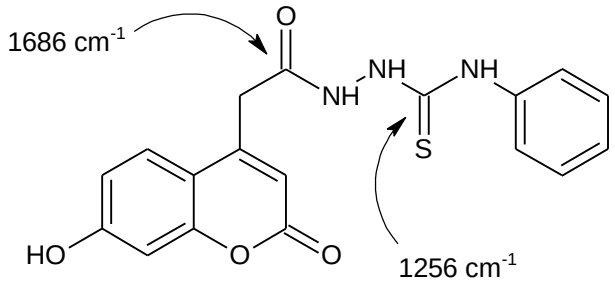
IR çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait N-H, C=O ve C=S gerime bantları sırasıyla 3626-3300, 1670 ve 1238 cm^{-1}'lerde gözlenmiştir (Mullican ve ark., 1993).



Nofal ve arkadaşları sentezledikleri 2-(3-siyano-4-(3,4,5-trimetoksifenil)-6-(1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piridin-2-il-oksi)asetil)-4-feniltiyosemikarbazit bileşiğinin IR spektrumunda N-H, C=O ve C=S gerilme bantlarının sırası ile 3388, 1586 ve 1125 cm^{-1}'de olduğunu ifade etmişlerdir. (Nofal ve ark., 2011).

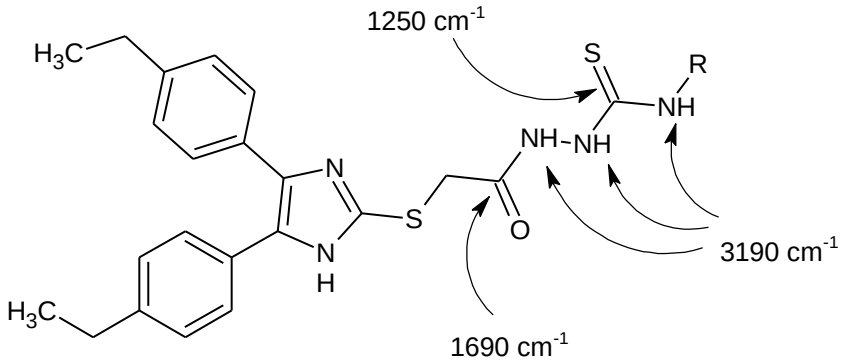


Başka bir çalışmada 4-fenil-1-(7-hidroksi-2-okso-2*H*-kromen-4-il)-asetik asit türevi bileşikleri sentezlenmiştir. Açiltiyosemikarbazit yapısında C=O ve C=S gerilme bantları sırasıyla 1686 ile 1256 cm^{-1}'de gözlenmiştir (Cacic ve ark., 2006).

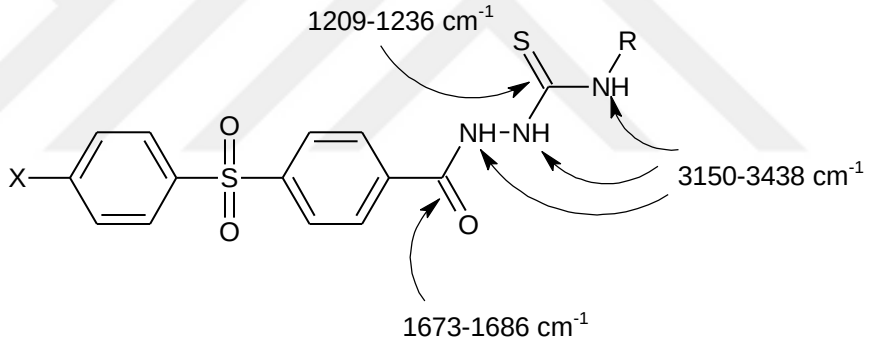


Gürsoy ve arkadaşları bir dizi hidrazit-hidrazon, tiyosemikarbazit ve tiyazolidinon sentezleyerek antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan IR

spektrum çalışmasında tiyosemikarbazit yapısına ait N-H, C=O ve C=S gerilme bantları sırasıyla 3190, 1690 ve 1250 cm^{-1}'de gözlenmiştir (Gürsoy ve ark., 1997).



Barbuceanu ve arkadaşları difenilsülfon yapısı taşıyan bir dizi bileşik sentezlemişlerdir. Tiyosemikarbazit türevlerinin IR çalışmalarında yapıya karakteristik N-H, C=O ve C=S gerilme bantları sırasıyla 3150-3438, 1673-1686 ve 1209-1236 cm^{-1}'de gözlenmiştir (Barbuceanu ve ark., 2012).

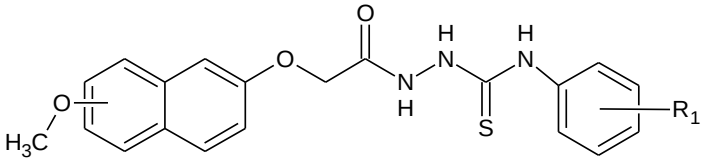


7.3.2 ^{1}H-NMR bulguları

Tiyosemikarbazit bileşiklerinin ^{1}H-NMR spektrumları incelendiğinde yapıya ait karakteristik NH protonlarının integral ve kimyasal kayma değerleri bileşiklerin elde edildiğini kanıtlamaktadır.

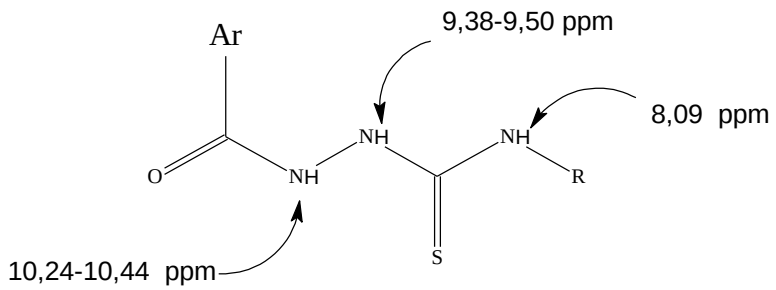
Sentezlenen bileşiklere ait kimyasal kayma değerleri **Tablo 19**'da verilmiştir.

Tablo 19 Tiyosemikarbazit bileşiklerine ait protonların kimyasal kayma değerleri (ppm)

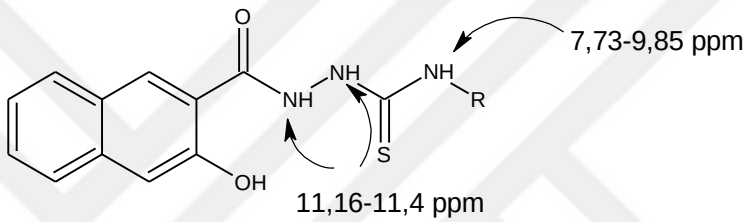


Bileşik	Ar-CH_3	Ar-OCH_3	Ar-O-CH_2-	Ar-H	-CS-N*H*-NH	-CO-NH-
IIIA1	-	3,82 (3H; s)	4,69 (2H; s)	7,10-7,75 (10H; m)	9,78 (1H; s)	10,32 (1H; s)
IIIA2	-	3,82 (3H; s)	4,71 (2H; s)	7,10-7,76 (10H; m)	9,85 (1H; s)	10,35 (1H; s)
IIIA3	-	3,82 (3H; s)	4,69 (2H; s)	7,10-7,75 (10H; m)	9,78 (1H; s)	10,32 (1H; s)
IIIA4	-	3,82 (3H; s)	4,70 (2H; s)	7,10-7,76 (10H; m)	9,84 (1H; s)	10,34 (1H; s)
IIIA5	2,26 (3H; s)	3,82 (3H; s)	4,69 (2H; s)	7,10-7,76 (10H; m)	9,60 (1H; s)	10,28 (1H; s)
IIIB1	-	3,82 (3H; s)	4,72 (2H; s)	6,98-7,73 (10H; m)	9,79 (1H; s)	10,35 (1H; s)
IIIB2	-	3,82 (3H; s)	4,72 (2H; s)	6,97-7,76 (10H; m)	9,86 (1H; s)	10,37 (1H; s)
IIIB3	-	3,82 (3H; s)	4,71 (2H; s)	6,97-7,73 (10H; m)	9,79 (1H; s)	10,35 (1H; s)
IIIB4	-	3,82 (3H; s)	4,72 (2H; s)	6,97-7,76 (10H; m)	9,86 (1H; s)	10,36 (1H; s)
IIIB5	2,26 (3H; s)	3,82 (3H; s)	4,72 (2H; s)	6,97-7,75 (10H; m)	9,62 (1H; s)	10,31 (1H; s)

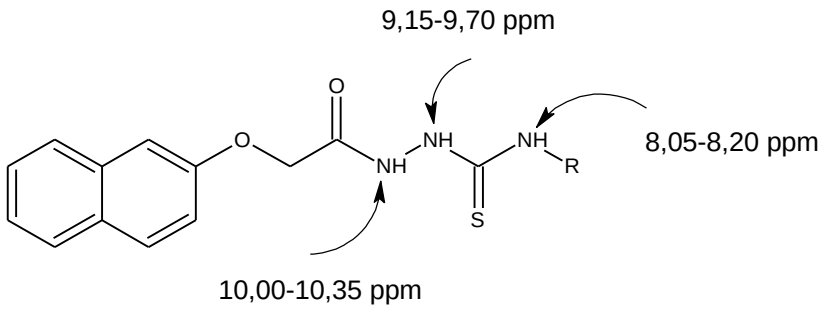
Kane ve arkadaşları (Kane ve ark., 1994) sentezledikleri 1-(sübstitüebenzoil)-4-metiltiyosemikarbazit bileşiklerinde tiyosemikarbazit yapısına ait protonların 10,24-10,44 ppm, 9,38-9,50 ppm ve 8,09 ppm'de sinyal verdiğini bildirmişlerdir.



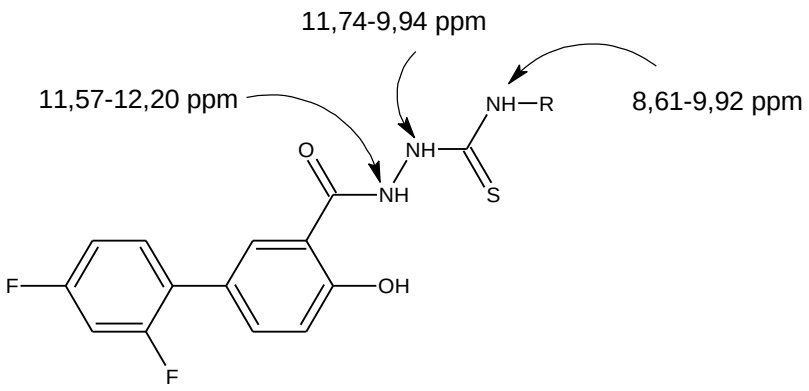
Doğan ve arkadaşları tarafından 1-(3-hidroksi-2-naftoil)-4-sübstitüe tiyosemikarbazit türevleri sentezlenmiştir. ^{1}H-NMR çalışmaları sonucunda tiyosemikarbazit yapısına ait protonlar 11,16-11,44 ve 7,73-9,85 ppm'de gözlenmiştir (Doğan ve ark., 1998).



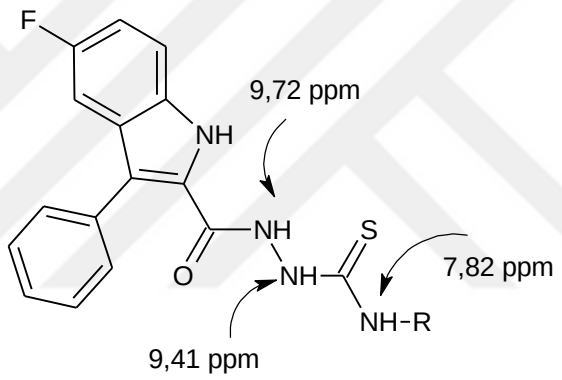
Palaska ve arkadaşları 1-(2-naftiloksiasetil)-4-sübstitüe tiyosemikarbazit bileşikleri sentezlenmişlerdir. Elde edilen bileşiklerin yapıları çeşitli spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. ^{1}H-NMR çalışmaları sonucunda tiyosemikarbazit yapısına ait protonlar 10,00-10,35; 9,15-9,70 ve 8,05-8,20 ppm'de aralığında tespit edilmiştir (Palaska ve ark., 2002).



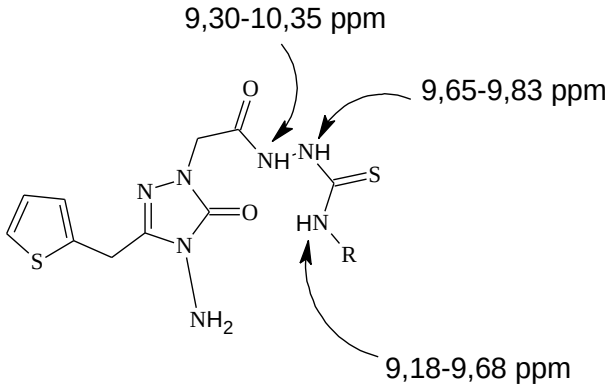
Bazı 1-(2′,4′-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-alkil/ariltiyosemikarbazit bileşikleri Küçükgüzel ve arkadaşları tarafından sentezlenerek molekül yapıları aydınlatılmıştır. Yapılan ^{1}H-NMR çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait protonlar 11,57-12,20; 11,74-9,94 ve 8,61-9,92 ppm aralığında gözlenmiştir. (Küçükgüzel ve ark., 2006).



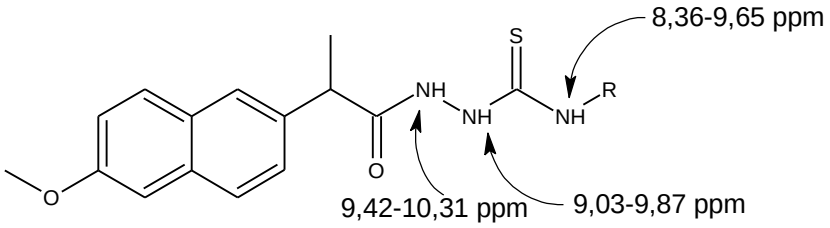
Cihan-Üstündağ ve arkadaşları indol halkası üzerinden tiyosemikarbazit ve 4-tiyazolidinon türevleri sentezlemişlerdir. ^{1}H-NMR spektrumları incelendiğinde tiyosemikarbazite ait N-H protonlarının 7,82-9,72 ppm aralığında sinyal verdiği gözlemlenmiştir (Cihan-Üstündağ ve ark., 2016).



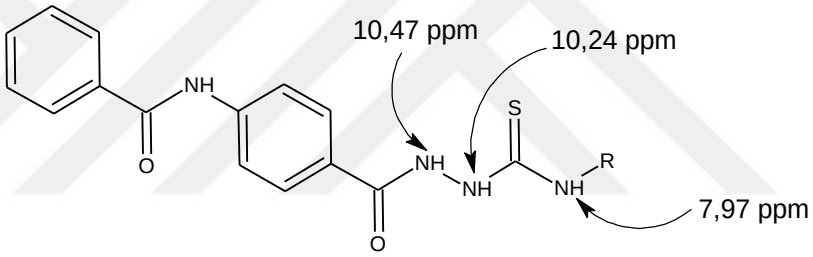
Ünver ve arkadaşları tarafından sentezlenen 1,2,4-triazol yapısı taşıyan tiyosemikarbazit türevlerinin ^{1}H-NMR spektrumlarında N_1 protonlarının 9,30-10,35 ppm'de, N_2 protonlarının 9,65-9,83 ppm'de ve N_4 protonlarının ise 9,18-9,68 ppm'de sinyal verdiği bildirilmiştir (Ünver ve ark., 2014).



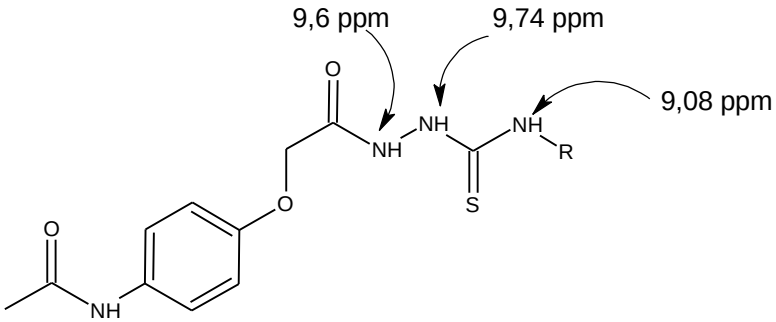
Amir ve arkadaşları (Amir ve ark., 2007) tarafından bazı yeni N^1-[2-(6-metoksi-2-naftil)propanoil]-N^4-alkil/aril-tiyosemikarbazit bileşikleri sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapılan ^{1}H-NMR çalışmalarında tiyosemikarbazit protonları 9,42-10,31; 9,03-9,87 ve 8,36-9,65 ppm aralığında bildirilmiştir.



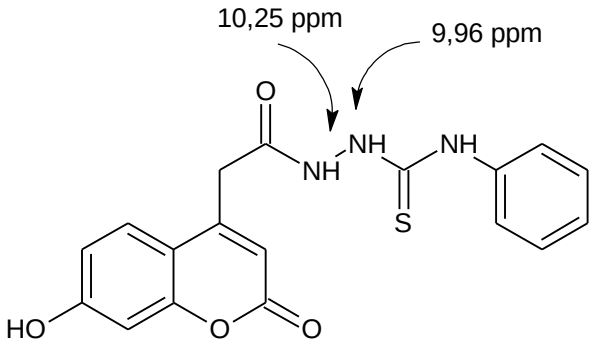
Bir dizi 1-[*p*-(benzoilamino)benzoil]-4-sübstitüe tiyosemikarbazit bileşikleri sentezleyen Kalyoncuoğlu ve arkadaşları, bu bileşiklerin N_1 protonlarını 10,47; N_2 protonlarını 10,24; N_4 protonlarını ise 7,97 ppm'de tespit etmişlerdir (Kalyoncuoğlu ve ark., 1992).



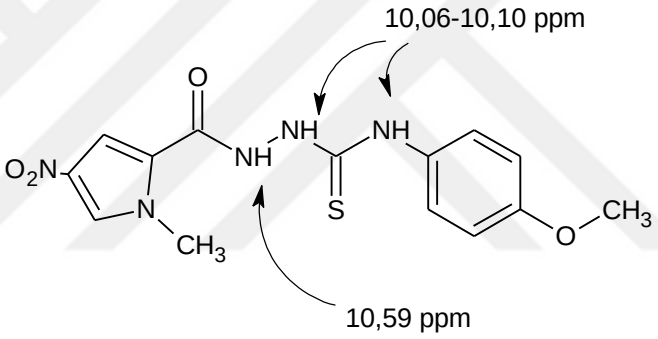
Nargund ve arkadaşları tarafından sentezlenen N^1-[[(asetamidofen-4-il)oksi]asetil]-N^4-(*p*-tolil)-3-tiyosemikarbazit bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumunda, N_1 protonları 9,60 ppm, N_2 protonlarını 9,74 ppm ve N_4 protonları ise 9,08 ppm'de sinyal vermiştir (Nargund ve ark., 1994).



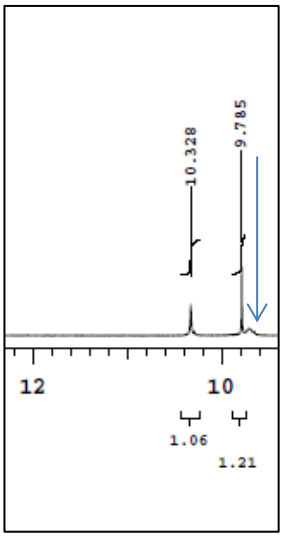
Cacic ve arkadaşları tarafından sentezlenen ve formülü aşağıda verilen bileşik incelendiğinde N_1 protonlarının 10,25 ppm, N_2 protonlarının da 9,96 ppm'de kimyasal kaymaya uğradığı görülmektedir (Cacic ve ark., 2006).



Rane ve arkadaşlarının sentezlediği bir dizi bileşikten biri olan N-(4-metoksifenil)-2-(1-metil-4-nitro-1H-pirol-2-karbonil)hidrazin karbotiyoamit bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumunda –CON***H***NH protonu 10,59 ppm'de, -N***H***CSN***H*** protonlarının ise 10,06-10,10 ppm aralığında sinyal vermektedir (Rane ve ark., 2014).

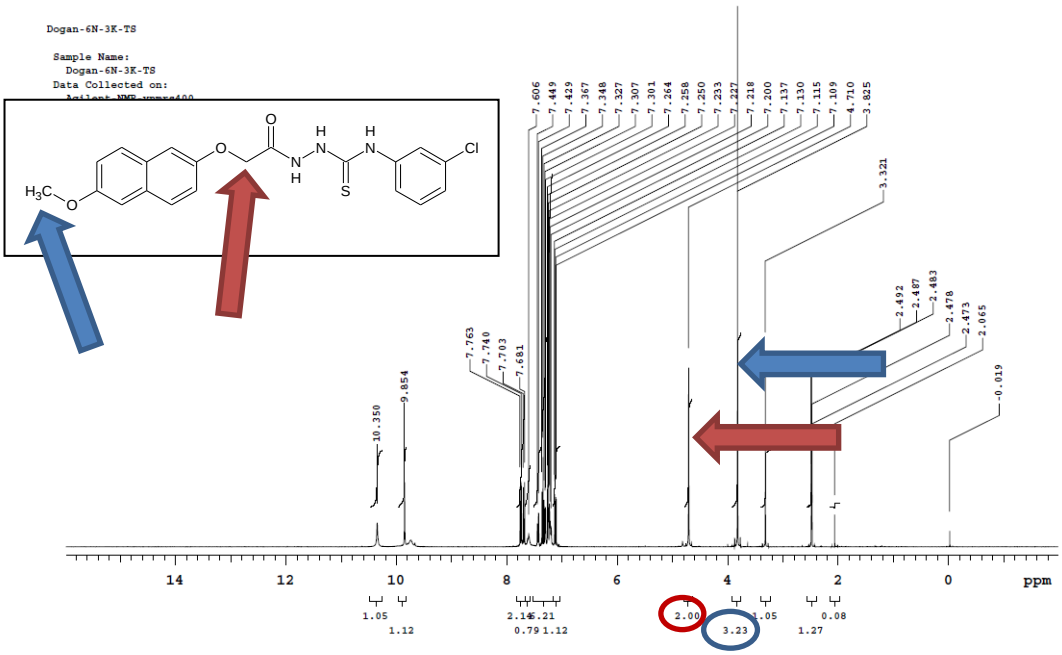


Heteroatomlara bağlı protonlar bazı durumlarda dötero çözücüdeki döteryum ile yer değiştirirler ve spektrumda sinyal vermezler. Tiyosemikarbazit yapısındaki azota bağlı protonlarda da bu durum gözlenmektedir. Spektrum incelendiğinde -CS-NH-Ar protonuna ait sinyal kesin olarak tespit edilememektedir. Bununla beraber **IIIA3** bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumunda 9,75 ppm civarında gözlenen yayvan pikin bu yapıya ait olduğu düşünülmektedir (**Şekil 145**).



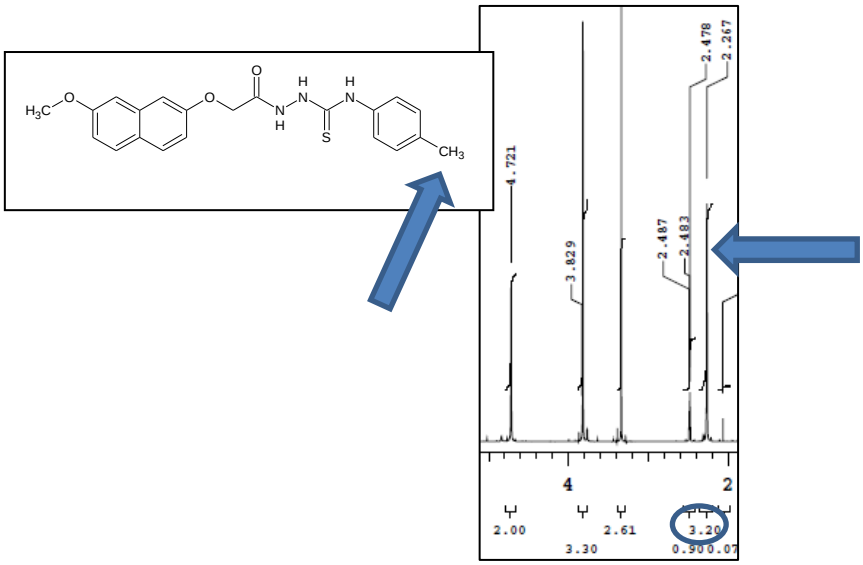
Şekil 145 IIIA3 bileşiğinin oynak protonlarını gösteren ^{1}H-NMR spektrumu

Bileşiklerde naftalen halkasına bağlı metoksi grubu 3,82 ppm'de singlet olarak sinyal verirken Ar-O-CH_2- grubu 4,69-4,72 ppm aralığında sinyal vermektedir. Piklerin integralleri proton sayılarıyla uyumludur.



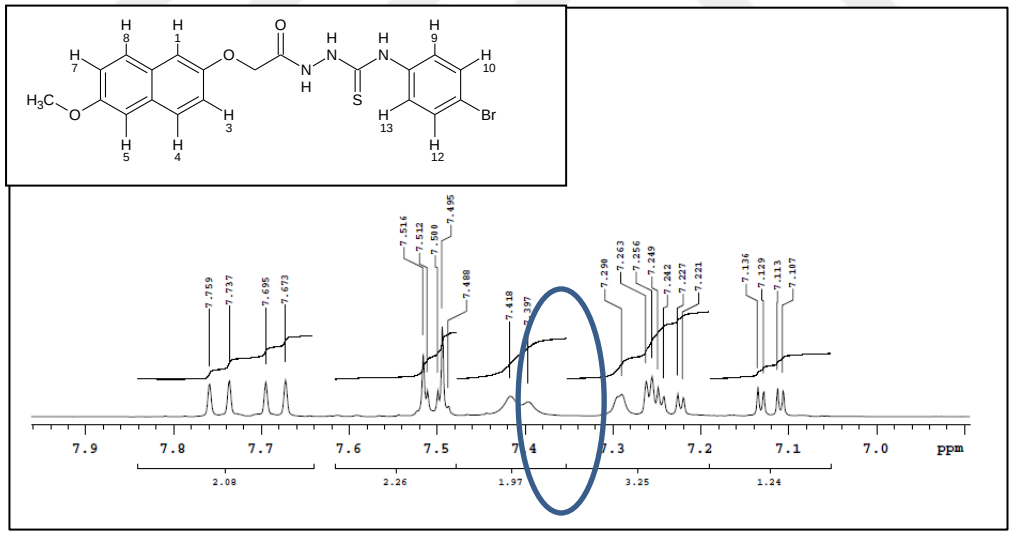
Şekil 146 IIIA2 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

IIIA5 ve IIIB5 bileşikleri fenil halkasında 4. konumda metil grubu taşımaktadır. Bu nedenle ^{1}H-NMR spekturumunda alkil sahasında 2,26 ppm'de singlet sinyal vermektedirler (**Şekil 147**).



Şekil 147 IIIB5 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu alkil sahası

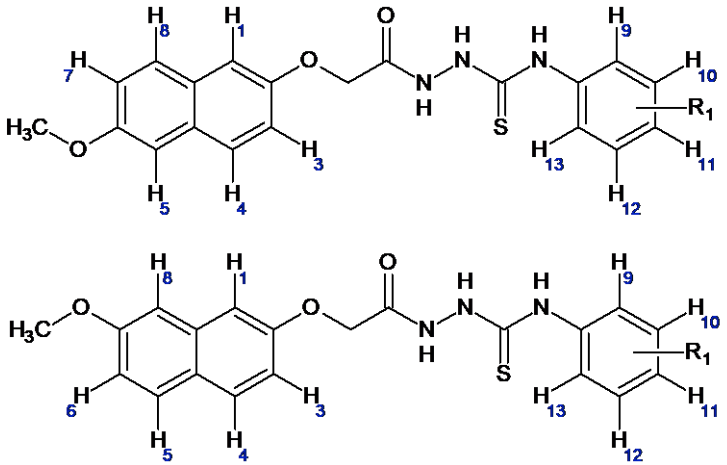
Bileşiklerin proton spektrumları incelendiğinde; aromatik sahada naftalen iskeletinin protonları karakteristik olarak izlenirken, yapıya katılan fenil halkası protonları da 7,4 ppm civarında gözlenmektedir (**Şekil 148**).



Şekil 148 IIIA3 bileşiğinin aromatik saha ^{1}H-NMR spektrumu

Tiyosemikarbazit bileşiklerine ait ^{1}H-NMR spektrumunda aromatik sahadaki naftalen ve fenil protonlarına ait kimyasal kayma değerleri ve etkileşim sabitleri **Tablo 20'de** verilmiştir.

Tablo 20 Tiyosemikarbazit bileşiklerinin aromatik saha ^{1}H-NMR spektrum verileri (ppm)



	R_1
1	4-Cl
2	3-Cl
3	4-Br
4	3-Br
5	4-CH_3

A	6-OCH_3
B	7-OCH_3

Bileşik	Ar-**H**
IIIA1	7,10-7,13 (1H; H_8; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,22-7,24 (1H; H_4; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,24 (1H; H_5; J=2,4 Hz) 7,29 (1H; H_1) 7,36-7,38 (2H; H_9 ve H_{13}; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,44-7,46 (2H; H_{10} ve H_{12}; J=8,8 Hz) 7,67-7,75 (2H; H_3 ve H_7; J=8,8 Hz)
IIIA2	7,22-7,23 (1H; H_4; J_1=2,4 Hz) 7,25-7,36 (5H; H_5; H_9; H_{10}; H_{12} ve H_{13}) 7,33-7,35 (1H; H_1; J=8,0 Hz) 7,42-7,44 (1H; H_8; J=8,0 Hz) 7,68-7,76 (2H; H_3 ve H_7; J=8,8 Hz)
IIIA3	7,10-7,13 (1H; H_8; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz) 7,22-7,26 (2H; H_4 ve H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,29 (1H; H_1) 7,39-7,41 (2H; H_9 ve H_{13}; J=8,4 Hz) 7,49-7,51 (2H; H_{10} ve H_{12}; J=8,4 Hz) 7,67-7,69 (1H; H_3; J=8,8 Hz) 7,73-7,75 (1H; H_7; J=8,8 Hz)
IIIA4	7,10-7,13 (1H; H_8; J_1=2,8 Hz) 7,22-7,25 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,25-7,30 (4H; H_5; H_{10}; H_{12} ve H_{13}) 7,33-7,35 (1H; H_1; J=8,0 Hz) 7,48-7,50 (1H; H_9; J=8,0 Hz) 7,68-7,76 (2H; H_3 ve H_7; J=8,8 Hz)
IIIA5	7,10-7,13 (3H; H_8; H_{10} ve H_{12}; J=2,8 Hz) 7,22-7,25 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,25-7,28 (4H; H_1; H_5; H_9 ve H_{13}) 7,67-7,75 (2H; H_3 ve H_7; J=8,8 Hz)

Tablo 20 Tiyosemikarbazit bileşiklerinin aromatik saha ^{1}H-NMR spektrum verileri (Devamı)

IIIB1	6,98-7,00 (1H; H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz) 7,08-7,11 (1H; H_4; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,17-7,18 (1H; H_8; J=2,8 Hz) 7,25 (1H; H_1; J=2,0 Hz) 7,36-7,38 (2H; H_{10} ve H_{12}; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,45-7,47 (2H; H_9 ve H_{13}; J=8,4 Hz) 7,71-7,76 (2H; H_3 ve H_6; J=8,8 Hz)
IIIB2	6,97-7,00 (1H; H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,08-7,11 (1H; H_4; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,17-7,18 (1H; H_8; J=2,4 Hz) 7,19-7,26 (2H; H_1 ve H_{13}) 7,32-7,36 (1H; H_{12}; J=8,0 Hz) 7,42-7,44 (1H; H_{11}; J=8,8 Hz) 7,60 (1H; H_9) 7,71-7,76 (2H; H_3 ve H_6; J=9,6 Hz)
IIIB3	6,97-7,00 (1H; H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz) 7,08-7,10 (1H; H_4; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,16-7,17 (1H; H_8; J=2,8 Hz) 7,24-7,25 (1H; H_1; J=2,0 Hz) 7,40-7,48 (2H; H_9 ve H_{13}; J=8,4 Hz) 7,48-7,51 (2H; H_{10} ve H_{12}; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,71-7,76 (2H; H_3 ve H_6; J=9,2 Hz)
IIIB4	6,97-7,00 (1H; H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz) 7,08-7,11 (1H; H_4; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,17-7,18 (1H; H_8; J=2,4 Hz) 7,26-7,35 (3H; H_1; H_{11} ve H_{12}; J=8,0 Hz) 7,40-7,48 (1H; H_{13}; J=8,0 Hz) 7,71-7,76 (3H; H_3; H_6 ve H_9; J=9,2 Hz)
IIIB5	6,97-7,00 (1H; H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz) 7,08-7,11 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,4 Hz) 7,10-7,12 (2H; H_{10} ve H_{12}; J=8,0 Hz) 7,17-7,18 (1H; H_8; J=2,8 Hz) 7,25-7,28 (3H; H_1; H_9 ve H_{13}; J_1=2,4 Hz; J_2=8,0 Hz) 7,71-7,75 (2H; H_3 ve H_6 J=9,2 Hz)

Kimyasal kayma değerleri literatür verileriyle uyumlu olup bileşiklerin sentezlendiğini desteklemektedir.

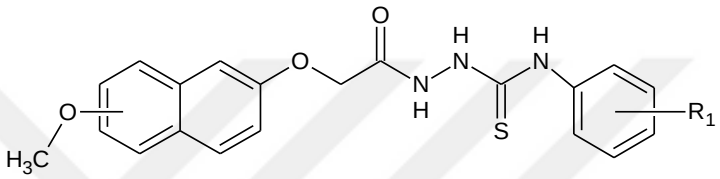
7.3.3 ^{13}C-NMR bulguları

Bileşiklerin ^{13}C-NMR spektrumu eşleşmemiş ^{13}C-NMR yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir.

Tiyosemikarbazitlerin alifatik karbon atomları (Ar-OCH_3 ve Ar-O-CH_2-) 55-66 ppm aralığında yakın değerlerde gözlenmiştir. Fenil ve naftalen yapısına ait aromatik karbonlar ise 105,87-158,25 ppm arasında sinyal vermiştir.

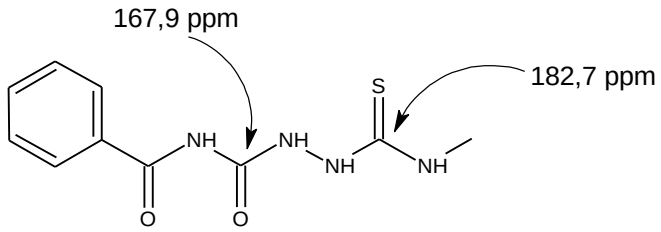
Bileşiklerin kimyasal kayma değerleri **Tablo 21**'de verilmiştir.

Tablo 21 Tiyosemikarbazit bileşiklerinin ^{13}C-NMR verileri-1 (ppm)

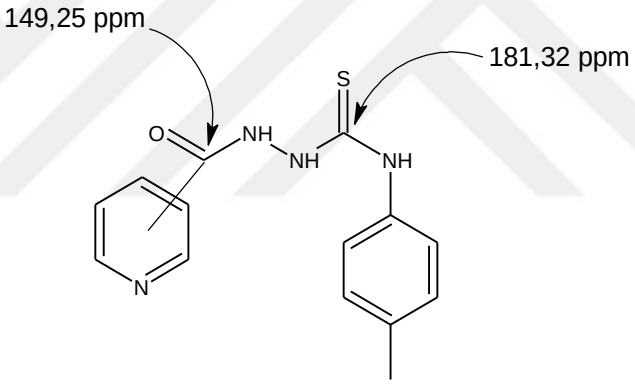


Bileşik	Ar-CH_3	Ar-OCH_3	Ar-O-CH_2-	Aromatik C
IIIA1	-	55,56	66,76	106,60-156,33
IIIA2	-	55,56	66,75	106,60-156,33
IIIA3	-	55,56	66,75	106,60-156,33
IIIA4	-	55,56	66,74	106,60-156,33
IIIA5	21,00	55,56	66,75	106,60-156,32
IIIB1	-	55,52	66,62	105,88-158,24
IIIB2	-	55,52	66,61	105,87-158,25
IIIB3	-	55,52	66,62	105,88-158,24
IIIB4	-	55,53	66,62	105,87-158,25
IIIB5	21,00	55,51	66,61	105,88-158,24

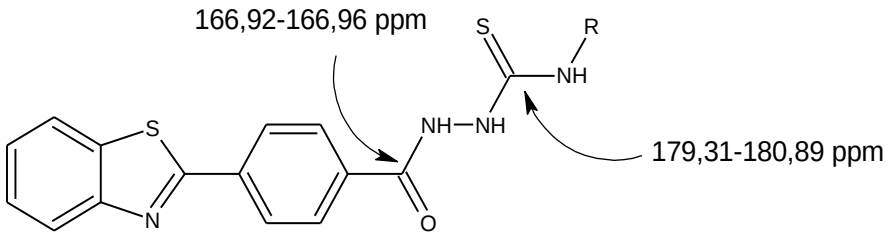
1-[2-(Benzoilamino)4-(metiltiyo)bütiril]-4-metiltiyosemikarbazit bileşiğine ait yapılan ^{13}C-NMR çalışmalarında yapıdaki tiyosemikarbazit kısmına ait karbonil karbonu 167,9 ppm'de tespit edilirken, tiyon karbonu ise 182,7 ppm'de tespit edilmiştir (Tatar ve ark., 2008).



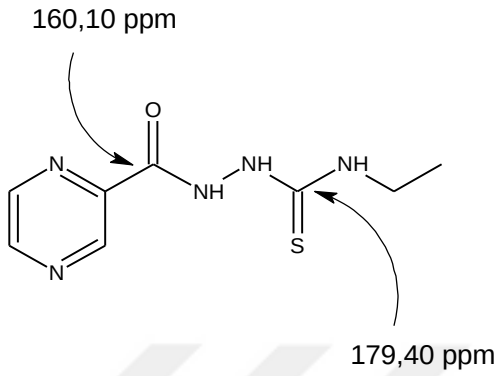
Sübstitüe piridin karboksilik asit üzerinden sentezlenen tiyosemikarbazit bileşiklerinin (Zamani ve ark., 2003) ^{13}C-NMR çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait karbonil karbonu 149,25 ppm'de, tiyon karbonu ise 181,32 ppm'de tespit edilmiştir.



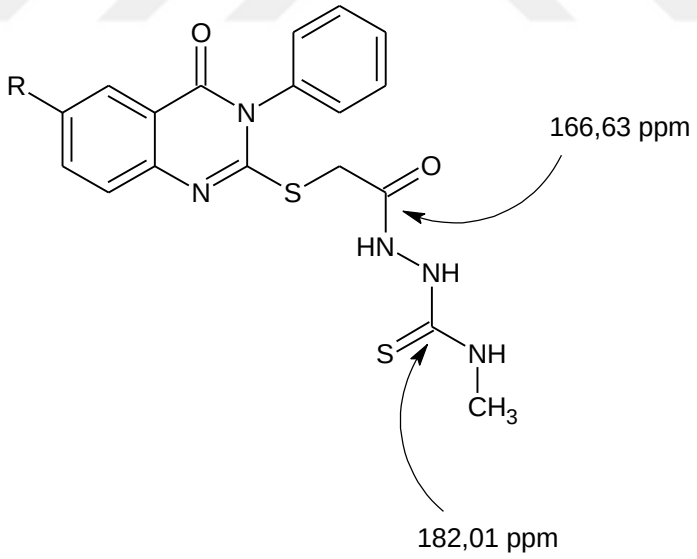
Taha ve arkadaşlarının (Taha ve ark., 2016) benzotiyazol bileşikleri üzerinden sentezledikleri 2-(4-(benzo[d]tiyazol-2-il)benzoil)-*N*-(sübstitüe) hidrazino karbotiyoamit bileşiklerinin ^{13}C-NMR çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait C=O ve C=S karbonlarını sırası ile 166,92-166,96 ile 179,31-180,89 ppm aralığında bildirmişlerdir.



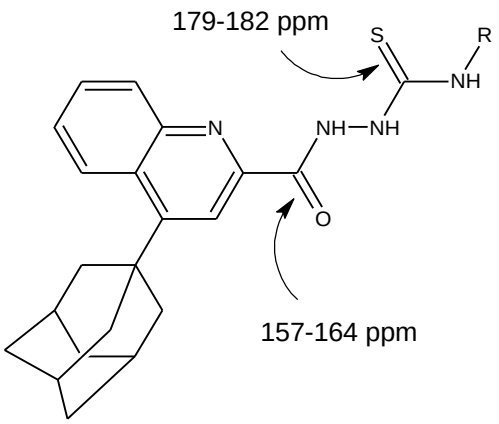
N-Etil-N′-(pirazin-2-karbonil)tiyosemikarbazit bileşiğinin döterokloroform içinde alınan ^{13}C-NMR spektrumunda (Abdel-Aziz ve ark., 2010) tiyosemikarbazit kısmına ait karbonil karbonu 160,10 ppm'de, tiyon karbonu 179,40 ppm'de bildirilmiştir.



1-(3-Fenil-4(3*H*)-kinazolinon-2-il-merkaptoasetil)-4-metiltiyosemikarbazit bileşiğinin yapılan ^{13}C-NMR çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait karbonlardan C=O karbonu 166,63 ppm'de ve C=S karbonunu ise 182,01 ppm'de tespit edilmiştir (Gürsoy ve ark., 1995).

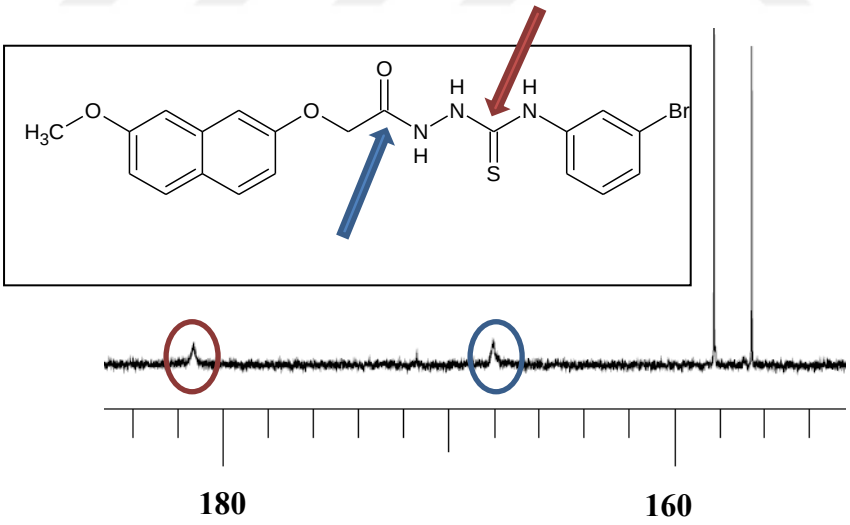


Patel ve arkadaşları (Patel ve ark., 2014) antitüberküler etkilerini araştırmak üzere adamantan halkası üzerinden bir dizi yeni tiyosemikarbazit türevi bileşikler sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin yapılan ^{13}C-NMR çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait C=O ve C=S karbonlarını sırası ile 157-164 ve 179-182 ppm aralığında tespit etmişlerdir.



Tiyosemikarbazit bileşiklerindeki karbonların kimyasal kayma değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bileşiklerde yapıya özgü C=O (C_{11}) ve C=S (C_{12}) sinyalleri zayıf olmaları nedeniyle sayısal değer olarak verilememiştir. Numune ölçümü sırasında seyreltik çözelti hazırlanması veya dinlenme zamanının düzgün ayarlanamaması bu duruma neden olabilmektedir.

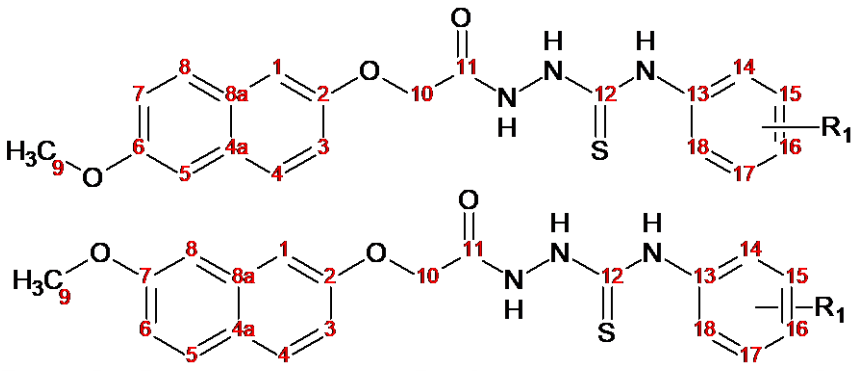
Spektrum büyütülerek incelendiği zaman 4-metilfenil sübstitüe tiyosemikarbazitlerde C=O (C_{11}) piki yaklaşık 168 ppm'de, C=S (C_{12}) piki ise yaklaşık 182 ppm'de gözlenebilmektedir (**Şekil 149**).



Şekil 149 IIIB4 bileşiğinin 160-185 ppm aralığı ^{13}C-NMR spektrumu

Tiyosemikarbazit türevlerindeki karbonların sinyalleri aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir (**Tablo 22**).

Tablo 22 Tiyosemikarbazit bileşiklerinin ^{13}C-NMR verileri-2 (ppm)



	R_1
1	4-Cl
2	3-Cl
3	4-Br
4	3-Br
5	4-CH_3

A	6-OCH_3
B	7-OCH_3

Bileşik	IIIA1	IIIA2	IIIA3	IIIA4	IIIA5	IIIB1	IIIB2	IIIB3	IIIB4	IIIB5
C_1	107,95	107,95	107,95	107,95	107,94	105,88	105,87	105,88	105,87	105,88
C_2	154,44	154,44	154,44	154,44	154,49	156,58	156,58	156,58	156,58	156,63
C_3	119,27	119,28	119,27	119,29	119,27	116,58	116,60	116,57	116,60	116,57
C_4	128,63	128,63	128,64	128,63	128,64	129,55	129,55	129,55	129,55	129,53
C_{4a}	129,59	129,60	129,59	129,60	129,61	124,51	124,52	124,51	124,52	124,50
C_5	106,60	106,60	106,60	106,60	106,60	129,51	129,51	129,51	129,51	129,50
C_6	156,33	156,33	156,33	156,33	156,32	116,37	116,36	116,36	116,35	116,38
C_7	119,31	119,28	119,31	119,31	119,33	158,24	158,25	158,24	158,25	158,24
C_8	128,61	128,63	128,61	128,61	128,59	107,09	107,10	107,09	107,10	107,09
C_{8a}	130,20	130,21	130,20	130,21	130,19	135,99	136,00	135,99	136,00	136,01
C_9	55,56	55,56	55,56	55,56	55,56	55,52	55,52	55,52	55,53	55,51
C_{10}	66,76	66,75	66,75	66,74	66,75	66,62	66,61	66,62	66,62	66,61

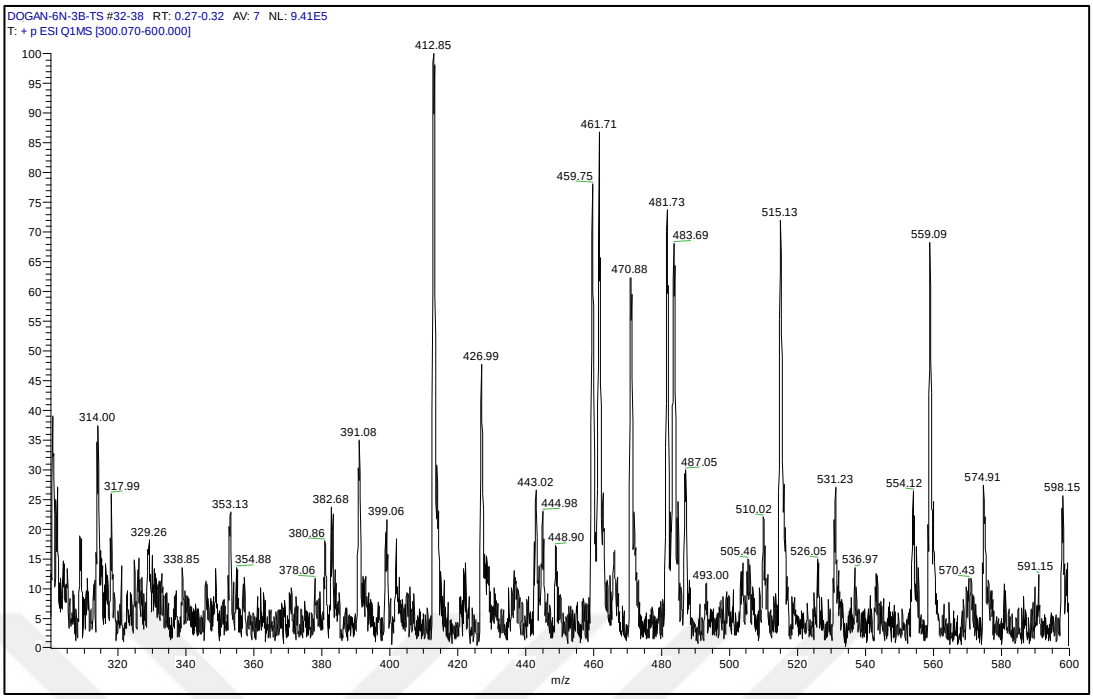
Tablo 22 Tiyosemikarbazit bileşiklerinin ^{13}C-NMR verileri-2 (ppm) (Devamı)

C_{11}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C_{12}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C_{13}	-	141,06	-	141,20	-	-	141,05	-	141,20	-
C_{14}	138,54	-	138,97	-	136,94	138,54	-	138,97	-	136,94
C_{15}	128,44	-	131,35	-	128,98	128,43	130,12	131,36	130,38	128,98
C_{16}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C_{17}	128,44	128,61	131,35	-	128,98	128,43	-	131,36	-	128,98
C_{18}	138,54	-	138,97	-	136,94	138,54	-	138,97	-	136,94
Ar-CH_3	-	-	-	-	21,00	-	-	-	-	21,00

7.3.5 Kütle bulguları

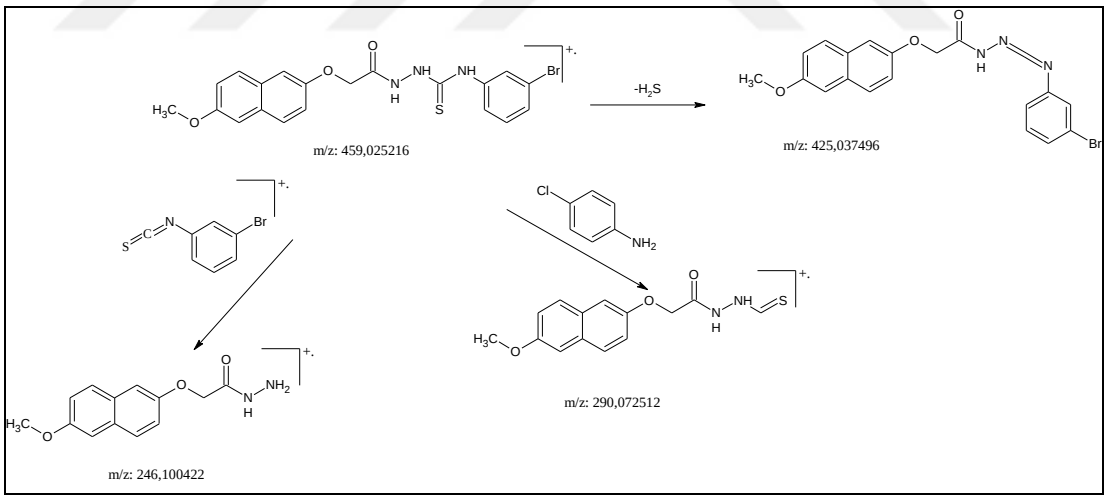
Tiyosemikarbazit bileşiklerinin Elektrosprey İyonizasyon (pozitif iyon modu, ESI+) yöntemiyle kütle spektrumları alınmıştır Bileşiklerin moleküler iyon pikleri $[M^+]$ hesaplanan monoizotopik kütle değerleri ile uyumlu bulunmuştur.

Yapısında brom atomu taşıyan IIIA4 bileşiğinin kütle spektrumu incelendiğinde 459 parçacığının moleküler iyon piki olduğu, 461 parçacığının ise $[M+2]^+$ piki olduğu tespit edilmiştir (**Şekil 150**). Ayrıca molekül bir protonlanarak $[M+H]^+$ 462 parçacığını, sodyum yakalayarak $[M+Na]^+$ *m/z* 483 parçacığını oluşturmaktadır. Temel pik değeri ise 412 olarak bulunmuştur.



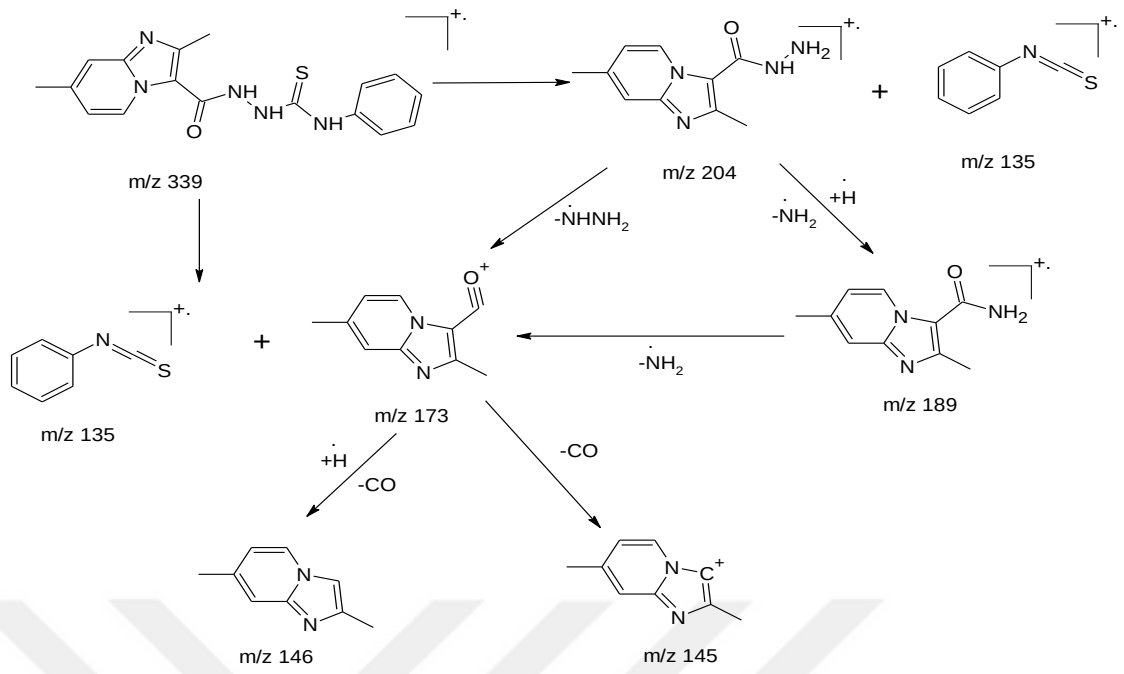
Şekil 150 IIIA4 bileşiğinin MS spektrumu

Aşağıda bileşiğinin IIIA4 bileşiğinin olası parçalanma yollları ve m/z değerleri verilmiştir (**Şekil 151**).



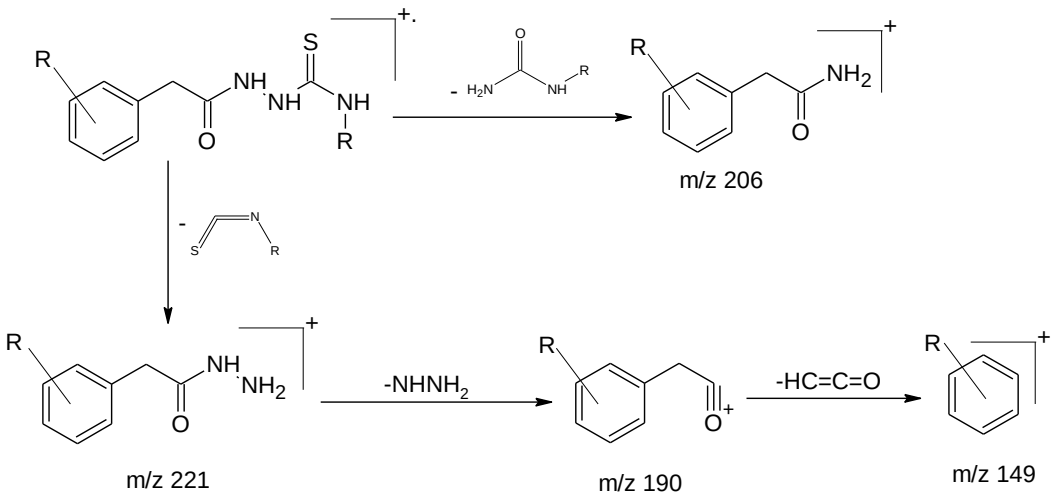
Şekil 151 IIIA4 bileşiği için öngörülen parçalanma yolu

Cesur ve arkadaşları (Cesur ve ark., 2002), sentezledikleri imidazo[1,2-a]piridin türevi tiyosemikarbazitlere yaptıkları kütle çalışmalarında tiyosemikarbazit bileşiklerinin NH-CO ve CO-NH bağından kırılarak parçalanma gösterdiğini bildirmişlerdir. Yapıdaki tiyosemikarbazidi oluşturan izotiyosiyanat kısmı ana parçalanma yolunu oluşturmaktadır (**Şekil 152**).



Şekil 152 İmidazo[1,2-a]piridin türevi tiyosemikarbazitlerinin parçalanma yolları

Salgın-Gökşen ve arkadaşlarının (Salgın-Gökşen ve ark., 2007) 2-(5-metil-2-benzoksazolin-3- il)asetilhidrazin bileşiği üzerinden sentezledikleri tiyosemikarbazit yapısındaki bileşiklerin kütle spektrumlarında; ana molekülden -NHC(=S)-NHR ve S=C=N-R yapılarının ayrılarak, aşağıdaki parçalanma yolunu izlediklerini bildirmişlerdir (**Şekil 153**).

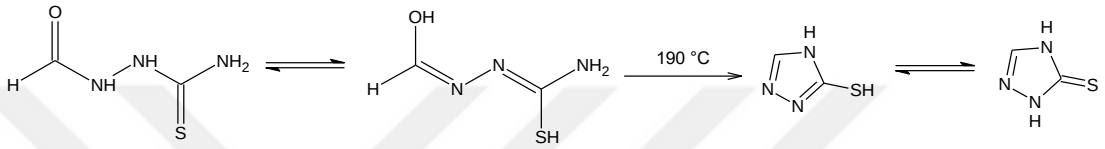


Şekil 153 Benzoksazolin türevi tiyosemikarbazitlerinin parçalanma yolları

7.4 3-((6/7-Metoksi-2-naftiloksi)metil)-4-(sübstitüefenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon [IVA1; IVA2; IVA3; IVA4; IVA5; IVB1; IVB2; IVB3; IVB4; IVB5]

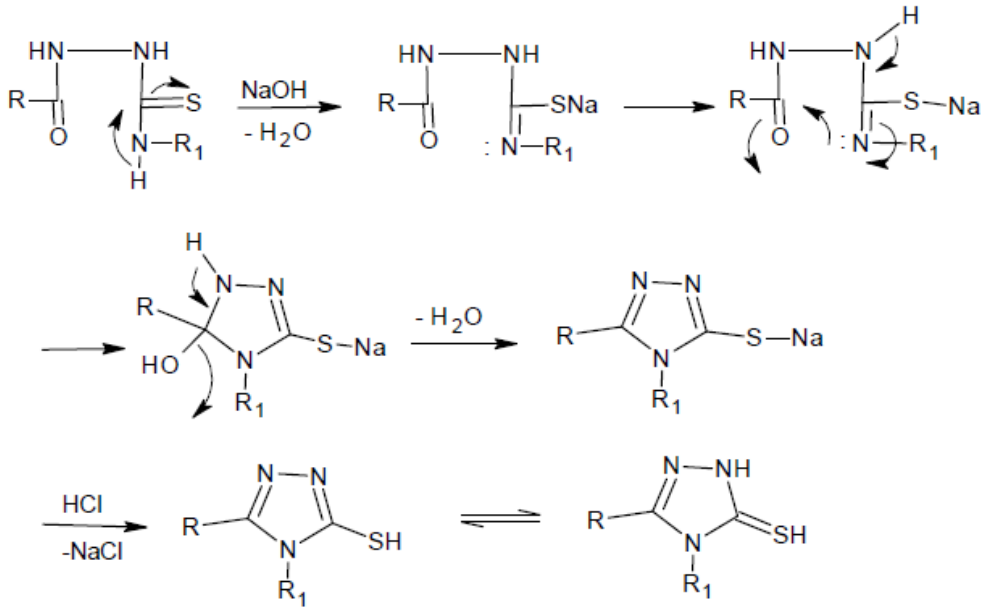
1,2,4-Triazol-tiyon heterosiklik halkası taşıyan bileşiklerin, literatürde birçok farklı biyolojik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Düşük toksisite göstermesi, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin iyi olması, araştırmacıların bu halka yapısı taşıyan bileşikler üzerinde çalışmasının nedenleri arasındadır.

1,2,4-triazol-tiyon yapısı ilk kez 1896 yılında Freund tarafından 1-formil-tiyosemikarbazitin yüksek sıcaklıkta kuru kuruya ısıtılmasıyla sentezlenmiştir (Freund, 1896).



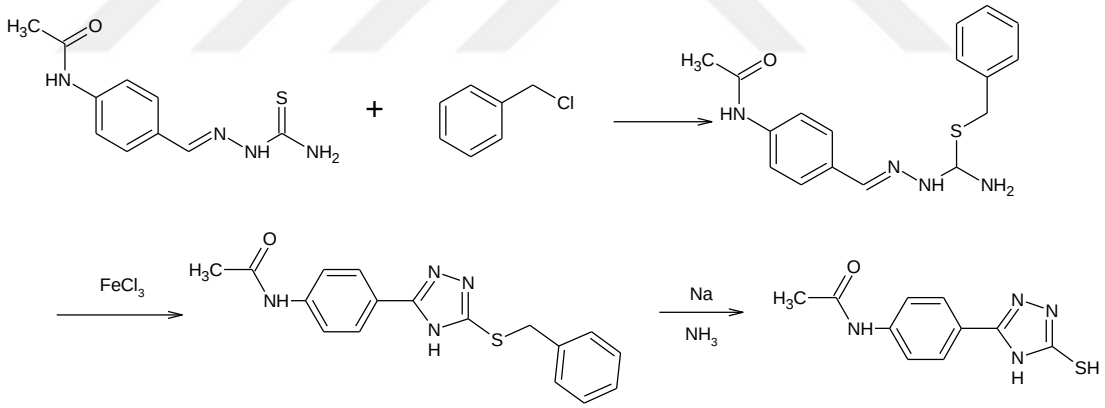
Tiyosemikarbazit bileşiklerinin 2N NaOH ile ısıtılmasıyla siklik türevler olan 1,2,4-triazol-5-tiyon bileşikleri elde edilir. Literatürde KOH, trietilamin, Na_2CO_3 gibi değişik bazların kullanıldığı halka kapatma yöntemleri de bulunmaktadır (Farghaly ve ark., 2006; Salgın-Gökşen ve ark., 2007; Önkol ve ark., 2010).

Rollas ve arkadaşları tarafından önerilen reaksiyon mekanizmasına göre CS-NH-R yapısındaki azot atomu alkali ortamda nükleofilik özellik kazanır (Rollas ve ark., 1981). Böylelikle azot atomu üzerindeki proton ayrılarak ortaklanmamış serbest elektron çifti taşır hale gelir. Bu elektronlar karbonil grubuna atak yaparak C-N bağının oluşmasını sağlar. Sulu ortamda protonize olan oksijen atomundan su çıkışını takiben halka kapanır (**Şekil 154**).

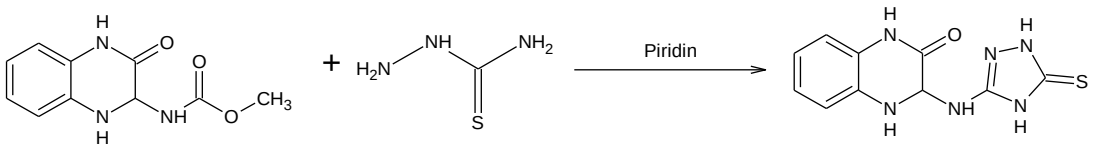


Şekil 154 Rollas ve arkadaşları tarafından önerilen 1,2,4-triazol-5-tiyon oluşum mekanizması

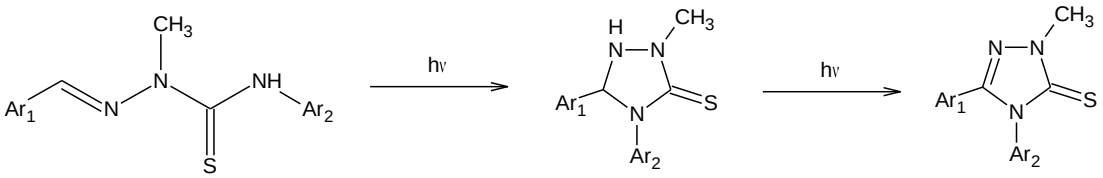
Duschinsky ve Gainer tiyosemikarbazon türevini önce benzil klorür ile muamele etmiş, oluşan bileşik de ferri klorür ile yükseltgenerek triazol türevi elde edilmiştir (Duschinsky ve Gainer, 1951).



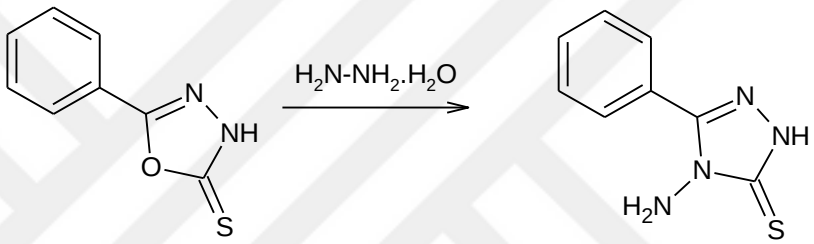
Moustafa tarafından yapılan bir çalışmada 3-metoksikarbonilamino-kinoksalin-2(1*H*)-on bileşiği piridin içerisinde ısıtılarak 3-(amino-3'-tiyo-1',2',4'-triazolo-5'-il)kinoksalin-2(1H)-on bileşiği elde edilmiştir (Moustafa, 2000).



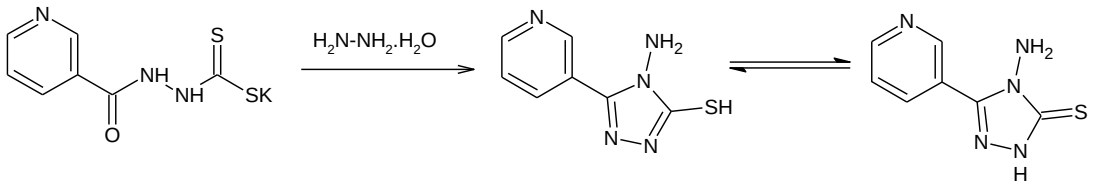
Buscemi ve Gruttadauria klasik yöntemlerden farklı olarak fotosiklizasyon yöntemiyle triazol türevleri sentezlemişlerdir. Aldehit tiyosemikarbazonları 366 nm'de ışınlanarak 1,3,4-trisübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşikleri elde edilmiştir (Buscemi ve Gruttadauria, 2000).



Li ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 1,3,4-oksadiazol-5-tiyon halkası taşıyan bileşik, hidrazin hidrat ile ısıtılarak 1,2,4-triazol-5-tiyon türevi elde edilmiştir (Li ve ark., 2009).



Khalil yaptığı bir çalışmada potasyum 3-nikotinoilditiyokarbazat bileşiğini hidrazin hidratla 12 saat ısıtarak sonuç ürün olan 4-amino-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-[1,2,4]-triazol-3-tiyon bileşiğini sentezlemişlerdir. (Khalil, 2006).



1,2,4-Triazol-5-tiyon yapısındaki bileşiklerde tautomeri söz konusudur. Bu bileşikler tiyon veya tiyol formunda olabilirler. Bu durum çözücü ortamı ile ilişkilidir. Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin tiyon yapısında olduğu belirlenmiştir.

Sentezlenen 1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiklerine ait fizikokimyasal bulgular **Tablo 23-24**'te verilmiştir.

Tablo 23 1,2,4-Triazol-5-tiyon bileşiklerinin fizikokimyasal verileri-1

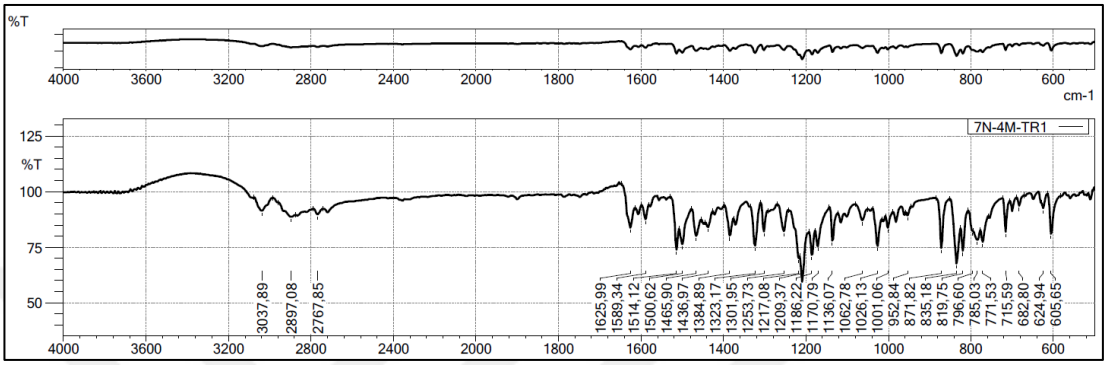
Bileşik	Erime Noktası (°C)	Verim (%)	Rf		
			S_1	S_2	S_3
IVA1	199-200	94,90	0,566	0,736	0,876
IVA2	195-197	89,50	0,559	0,747	0,876
IVA3	202-203	81,30	0,571	0,736	0,876
IVA4	205-206	78,30	0,559	0,730	0,865
IVA5	193-194	95,70	0,583	0,730	0,865
IVB1	203-205	88,30	0,563	0,648	0,882
IVB2	207-209	90,40	0,569	0,659	0,882
IVB3	201-202	86,50	0,569	0,648	0,882
IVB4	197-198	77,70	0,581	0,665	0,888
IVB5	192-193	95,10	0,598	0,670	0,885

Tablo 24 1,2,4-Triazol-5-tiyon bileşiklerinin fizikokimyasal verileri-2

Bileşik	Molekül Formülü	Molekül ağırlığı (g/mol)	Elemental analiz (Hesaplanan/Bulunan)		
			% C	% H	% N
IVA1	$C_{20}H_{16}ClN_3O_2S$	397,88	60,37 60,34	4,05 4,07	10,56 10,41
IVA2	$C_{20}H_{16}ClN_3O_2S$	397,88	60,37 60,14	4,05 4,09	10,56 10,37
IVA3	$C_{20}H_{16}BrN_3O_2S$	442,33	54,31 55,44	3,65 3,78	9,50 9,53
IVA4	$C_{20}H_{16}BrN_3O_2S$	442,33	54,31 54,67	3,65 3,73	9,50 9,41
IVA5	$C_{21}H_{19}N_3O_2S$	377,46	66,82 66,42	5,07 5,00	11,13 10,98
IVB1	$C_{20}H_{16}ClN_3O_2S$	397,88	60,37 61,66	4,05 4,20	10,56 10,77
IVB2	$C_{20}H_{16}ClN_3O_2S$	397,88	60,37 61,11	4,05 4,18	10,56 10,61
IVB3	$C_{20}H_{16}BrN_3O_2S$	442,33	54,31 54,38	3,65 3,70	9,50 9,40
IVB4	$C_{20}H_{16}BrN_3O_2S$	442,33	54,31 54,59	3,65 3,77	9,50 9,42
IVB5	$C_{21}H_{19}N_3O_2S$	377,46	66,82 66,67	5,07 5,16	11,13 11,08

7.4.1 FT-IR bulguları

Triazol halkasının kapandığının en önemli ispatı tiyosemikarbazit karbonil grubuna ait 1685 cm^{-1} dolaylarında gözlenen bandın FT-IR spektrumunda kaybolmasıdır (**Şekil 155**). Bunun yerine C=N gerilme bandı gözlenir. Sentezlenen bileşiklerde C=N gerilme bandı 1597-1633 cm^{-1} arasında gözlenmiştir.



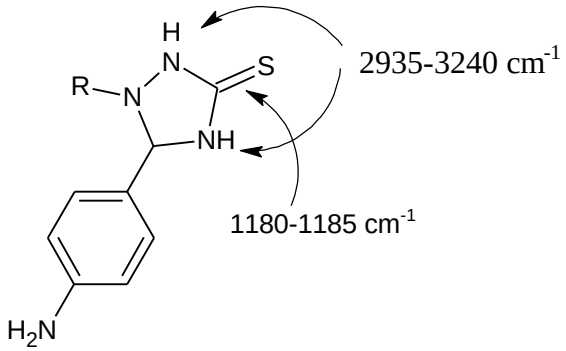
Şekil 155 IVB5 bileşiğinin FT-IR spektrumu

Sentezlenen 1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiklerine ait FT-IR bulguları aşağıda verilmiştir (**Tablo 25**).

Tablo 25 1,2,4-Triazol-5-tiyon bileşiklerinin FT-IR verileri (cm^{-1})

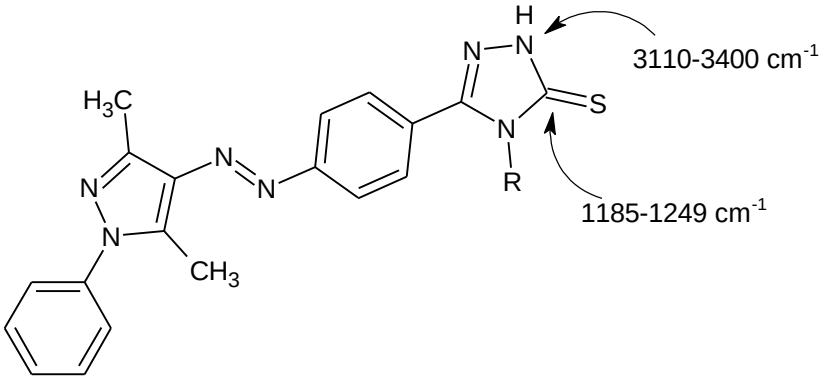
Bileşik	aromatik =C-H g.b	alifatik C-H g.b	triazol C=N g.b	N-H e.b., aromatik C=C g.b., C-N g.b.	C=S g.b.	=C-O g.b.
IVA1	3035	2922	1600	1492, 1483, 1456	1230	1149
IVA2	3066	2883	1597	1481, 1423	1222	1159
IVA3	3039	2904	1600	1577, 1498, 1485	1228	1159
IVA4	3018	2889	1600	1581, 1489, 1477	1222	1159
IVA5	3082	2904	1600	1508, 1489, 1458	1226	1159
IVB1	3032	2891	1625	1606, 1508, 1496	1253	1155
IVB2	3032	2900	1633	1610, 1587, 1514	1257	1138
IVB3	3034	2891	1625	1585, 1496, 1483	1253	1155
IVB4	3053	2941	1631	1573, 1514, 1477	1251	1136
IVB5	3037	2897	1625	1589, 1514, 1500	1253	1136

Rollas ve arkadaşları (Rollas ve ark., 1986) bazı yeni 2,4-dihidro-5-(*p*-aminofenil)-4-alkil/aril-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşikleri sentezlemişlerdir. Yapılan IR çalışmalarında N-H bandının 2935-3240 cm^{-1} ve C=S bandının ise 1180-1185 cm^{-1} aralığında gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

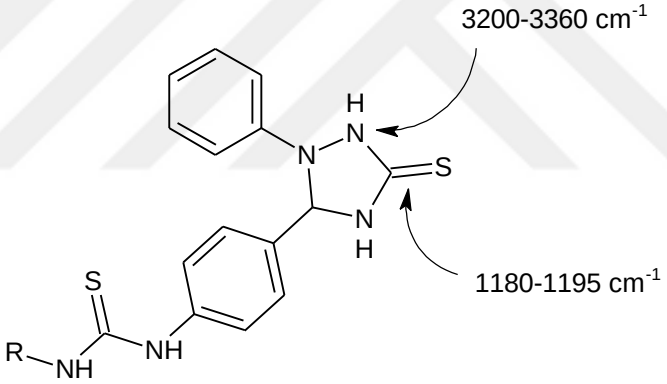


3-[*p*-(1-Fenil-3,5-dimetil-4-pirazolilazo)fenil]-4-alkil/aril-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiğinin yapılan IR çalışmalarında (Rollas ve ark., 1981) N-H gerilme bandları

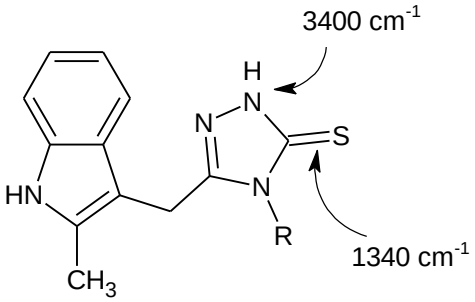
3110-3400 cm^{-1}'de tespit edilmiş ve C=S gerilme bantları ise 1185-1249 cm^{-1}'de bildirilmiştir.



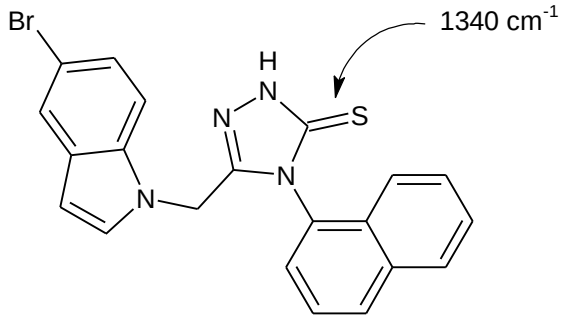
1,2,4-Triazol-3-tiyon türevi *N*-alkil/aril-*N′*-[4-(4-metil/fenil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenil]tiyoüre bileşiklerinin IR çalışmalarında triazol yapısına ait N-H gerilme bandı 3200-3360 cm^{-1}'de, C=S gerilme bantları ise 1180-1195 cm^{-1}'de tespit edilmiştir (Küçükgüzel ve ark., 1994).



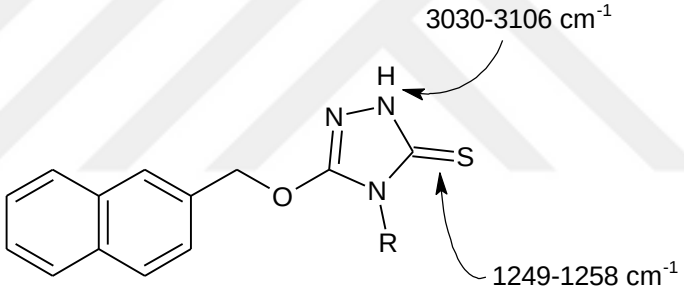
Varvaresou ve arkadaşları (Varvaresou ve ark., 1998) bir dizi 3-[2-metil-1H-3-indolil)metil]-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon türevi sentezlemişlerdir. Yapılan IR çalışmalarında N-H gerilme bandı 3400 cm^{-1}'de ve C=S gerilme bandı ise 1340 cm^{-1}'de gözlemlenmiştir.



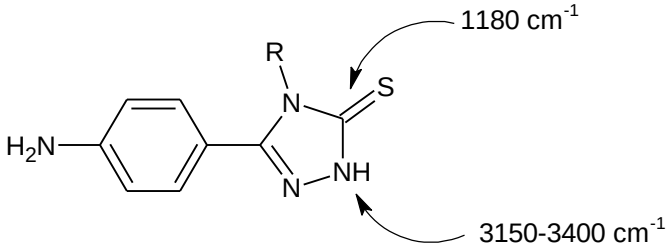
Aynı araştırmacıların benzer bir çalışmasında ise 3-[(5-bromo-1*H*-1-indolil)metil]-4-naftil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiğinin IR verilerinde C=S gerilme bandını 1340 cm^{-1}'de tespit etmişlerdir (Varvaresou ve ark., 2000).



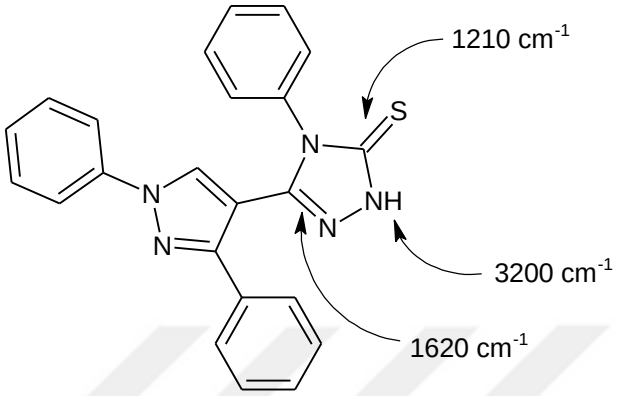
Palaska ve arkadaşları tiyosemikarbazitlerden hareketle sentezledikleri 5-(2-naftiloksimetil)-4-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiklerine ait IR çalışmalarında N-H gerilme bandlarını 3030-3106 cm^{-1}'de, C=S gerilme bandlarını ise 1249-1258 cm^{-1}'de gözlemlemişlerdir (Palaska ve ark., 2002).



Küçükgüzel ve arkadaşları (Küçükgüzel ŞG ve ark., 1999) sentezledikleri triazol türevi etil 2-[4-(2,4-dihidro-4-sübstitüe-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenilhidrazono]-3-oksobütirat bileşiğinin IR çalışmalarında triazol yapısına ait N-H ve C=S gerilme bantlarını sırası ile 3150-3400 cm^{-1}'de ve 1180 cm^{-1}'de tespit etmişlerdir.



Pirazol-4-karboksilik asit üzerinden sentezlenen triazol türevi 5-(1,3-difenil-1*H*-pirazol-4-il)-4-fenil-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin (Farghaly ve ark., 2006) yapılan IR çalışmalarında triazol yapısına ait N-H gerilme bandlarını 3200 cm^{-1}, C=N gerilme bantlarını 1620 cm^{-1} ve C=S gerilme bantlarını ise 1210 cm^{-1}'de tespit etmişlerdir.

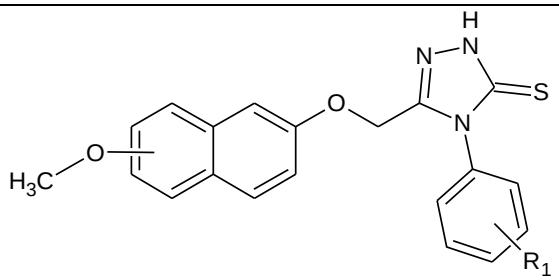


7.4.3 ^{1}H-NMR bulguları

1,2,4-Triazol-5-tiyon bileşiklerinin proton NMR spektrumunda bir önceki basamak olan tiyosemikarbazitlere ait azot protonlarının gözlenmemesi bileşiklerin sentezinin gerçekleştiğini desteklemektedir.

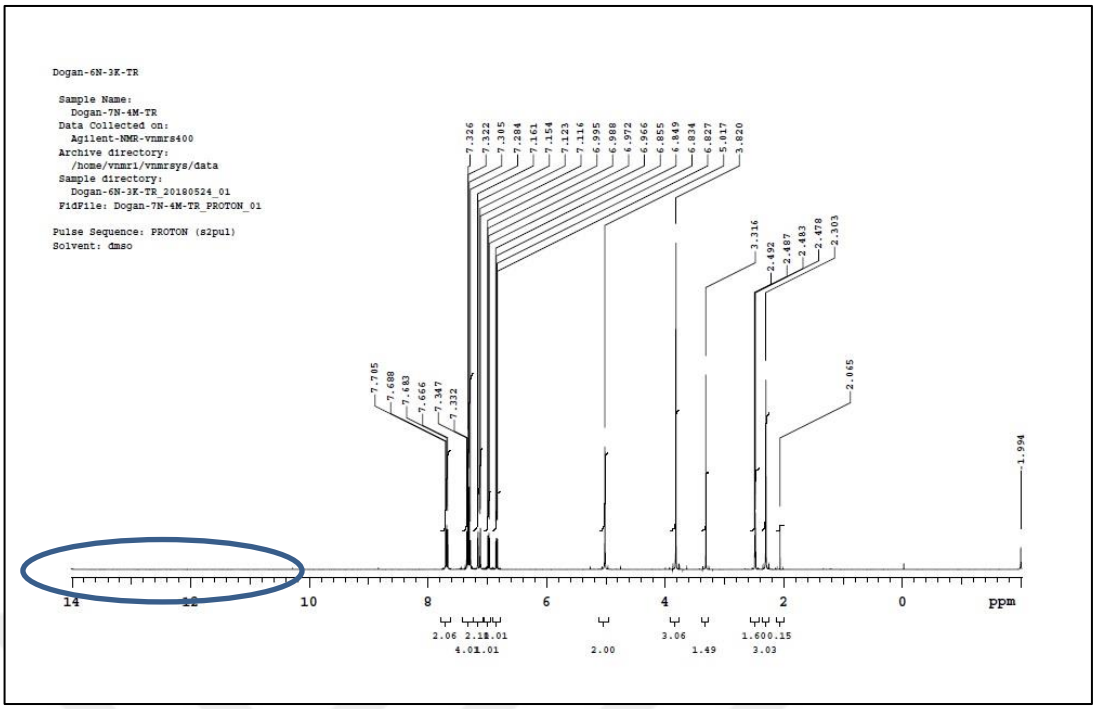
Sentezlenen bileşiklere ait ^{1}H-NMR spektrumu kimyasal kayma değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (**Tablo 26**).

Tablo 26 1,2,4-Triazol-5-tiyon bileşiklerine ait protonların kimyasal kayma değerleri (ppm)



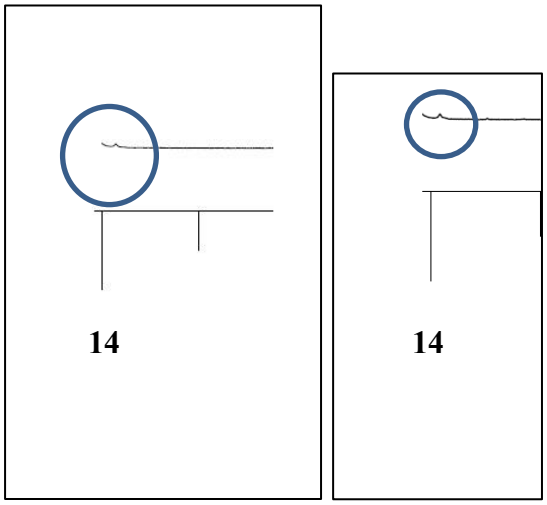
Bileşik	Ar-CH_3	Ar-OCH_3	Ar-O-CH_2-	Ar-H
IVA1	-	3,80 (3H; s)	5,06 (2H; s)	6,93-7,68 (10H; m)
IVA2	-	3,80 (3H; s)	5,06 (2H; s)	6,91-7,68 (10H; m)
IVA3	-	3,80 (3H; s)	5,05 (2H; s)	6,93-7,72 (10H; m)
IVA4	-	3,80 (3H; s)	5,06 (2H; s)	6,92-7,75 (10H; m)
IVA5	2,30 (3H; s)	3,82 (3H; s)	5,00 (2H; s)	6,95-7,34 (10H; m)
IVB1	-	3,82 (3H; s)	5,07 (2H; s)	6,79-7,70 (10H; m)
IVB2	-	3,82 (3H; s)	5,08 (2H; s)	6,78-7,70 (10H; m)
IVB3	-	3,82 (3H; s)	5,07 (2H; s)	6,80-7,73 (10H; m)
IVB4	-	3,82 (3H; s)	5,07 (2H; s)	6,78-7,75 (10H; m)
IVB5	2,30 (3H; s)	3,82 (3H; s)	5,02 (2H; s)	6,82-7,70 (10H; m)

^{1}H-NMR spektrumunda 1,2,4-triazol halkasında yer alan N-H protonuna ait sinyal gözlenememektedir. Heteroatoma bağlı bulunan bu protonun DMSO-d_6 çözücüsünün döteryumu ile yer değiştirdiği düşünülmektedir. Bileşik **IVB5** ^{1}H-NMR spektrumunda bu N-H protonuna ait sinyal olmadığı görülmektedir (**Şekil 156**).



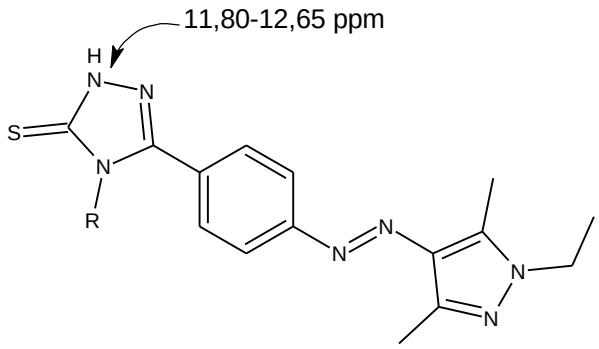
Şekil 156 IVB5 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

Bununla beraber 4-metilfenil sübstitüenti taşıyan **IVA5** ve **IVB5** bileşiklerinin spektrumları incelendiğinde 14 ppm civarında triazol N-H protonuna ait zayıf bir sinyal olduğu görülmektedir (**Şekil 157**).

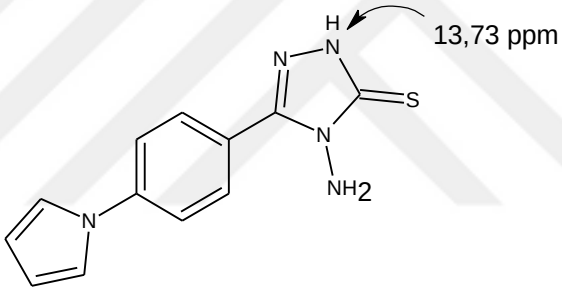


Şekil 157 IVA5 ve IVB5 bileşiklerinin^{1}H-NMR spektrumunda 14 ppm sinyalleri

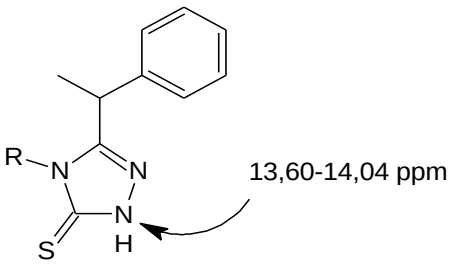
Rollas ve arkadaşları bazı yeni 3-[*p*-(1-fenil-3,5-dimetil-4-pirazolilazo)fenil]-4-alkil/aril-1,2,4-triazol-5-tiyon yapısında bileşikler sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin yapılan ^{1}H-NMR analizlerinde triazol halkası N-H protonu 11,80-12,65 ppm aralığında tespit edilmiştir (Rollas ve ark., 1981).



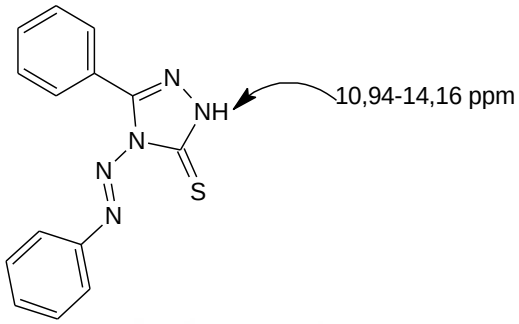
Joshi ve arkadaşları (Joshi ve ark., 2008) sentezledikleri 4-amino-5-(4-pirol-1-il fenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin triazol yapısına ait N-H protonu 13.73 ppm'de tespit edilmiştir.



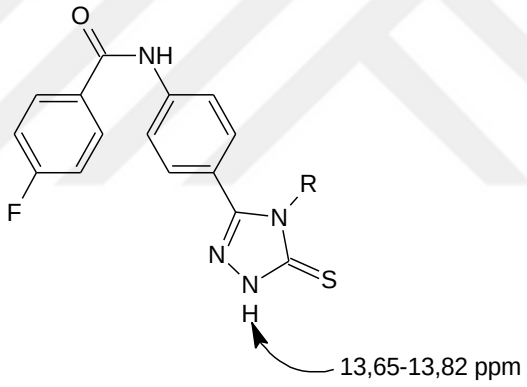
4-Amino-5-(1-feniletil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğine ait (Çalışır ve ark., 2010) ^{1}H-NMR çalışmalarında triazol yapısına ait N-H protonu 13,60 ppm'de tespit edilmiştir. Daha sonra aynı bileşiklerin sübstitüe aldehitlerle reaksiyonu sonucu elde edilen 4-[[(4-aril)metiliden]amino]-5-(1-fenetil)-2,4- dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinde triazol yapısına ait N-H protonu 13,70-14,04 ppm arasında saptamışlardır.



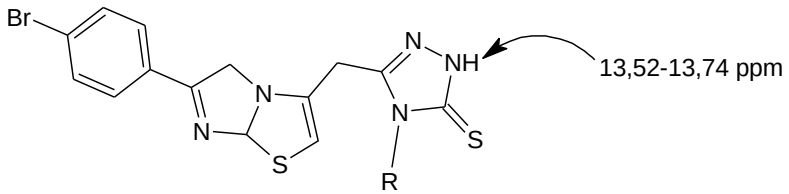
4-Amino-5-fenil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon bileşiğinin (Li ve ark., 2009) triazol yapısına ait N-H protonu 11.17 ppm'de tespit edilmiştir. Aynı çalışmada bu bileşikleri üzerinden sentezlenen 4-(arilmetilidenamino)-5-fenil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon bileşiklerinin triazol yapısına ait N-H protonları ise 10.94-14.16 ppm arasında bildirilmiştir.



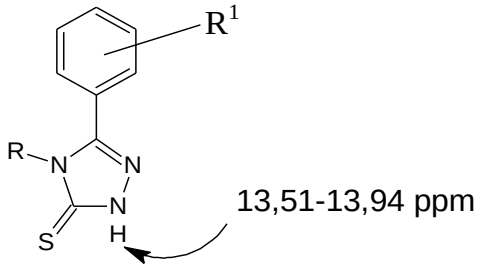
5-[4-(4-Fluorobenzoilamino)fenil]-2-sübstitüe amino-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin (Karakuş ve ark., 2010) yapılan ^{1}H-NMR çalışmalarında bileşiklerin triazol yapısına ait N-H protonları 13.65-13.82 ppm arasında tespit edilmiştir.



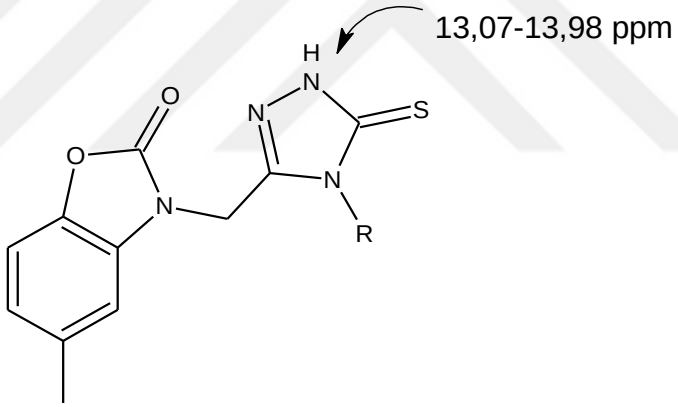
Ulusoy-Güzeldemirci ve arkadaşları (Ulusoy-Güzeldemirci ve ark., 2010) sentezledikleri 4-alkil/aril-2,4-dihidro-5-((6-4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)metil-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşiklerin yapılan ^{1}H-NMR çalışmalarında triazol yapısına ait N-H protonlarının 13,52-13,74 ppm aralığında tespit edildiğini bildirmişlerdir.



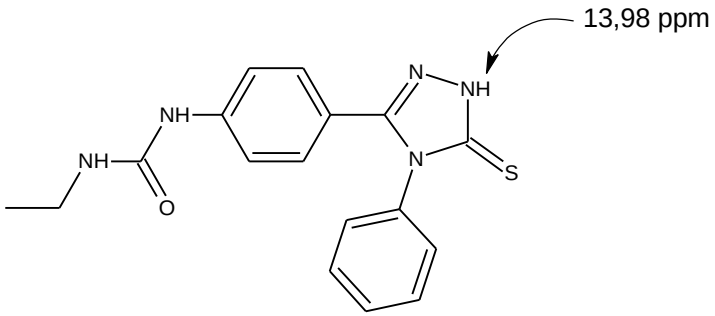
Gobis ve arkadaşlarının (Gobis ve ark., 2010) sentezledikleri 4-*N,N*-dimetilamino ve 4-sikloamino-5-fenil-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşiklerin triazol yapısına ait N-H protonunu 13.51-13.94 ppm'de tespit etmişlerdir. Aynı grubun bu bileşikler için 1,0-3,07 ppm'de tespit ettikleri pikin SH protonuna ait olması bu bileşiklerin tiyon-tiyol tautomerisi yaptığını göstermiştir.



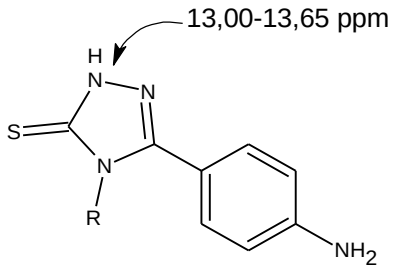
Trietilaminli ortamda sentezlenen ve 5-metil-2-benzoksazolin yapısı içeren 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin (Salgın-Gökşen ve ark., 2007) triazol N-H protonları 13.70-13.98 ppm'de bildirilmiştir.



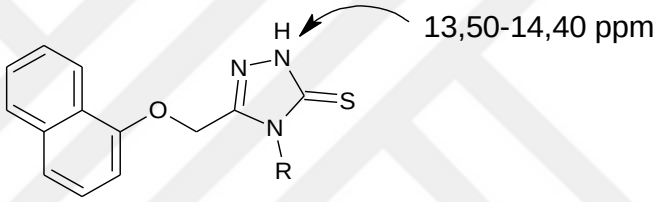
Küçükgüzel ve arkadaşları (Küçükgüzel ve ark., 1994) tarafından sentezlenen *N*-etil-*N*-[4-(4-fenil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenil]tiyoüre bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu incelendiğinde triazol halkasına ait N-H protonunun 13,98 ppm'de sinyal verdiği görülmektedir.



Rollas ve arkadaşlarının (Rollas ve ark., 1986) aynı çalışmanın devamında sentezledikleri 2,4-dihidro-5-(p-aminofenil)-4-alkil/aril-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinde ise triazol N-H protonu 13,00-13,56 ppm aralığında tespit edilmiştir.

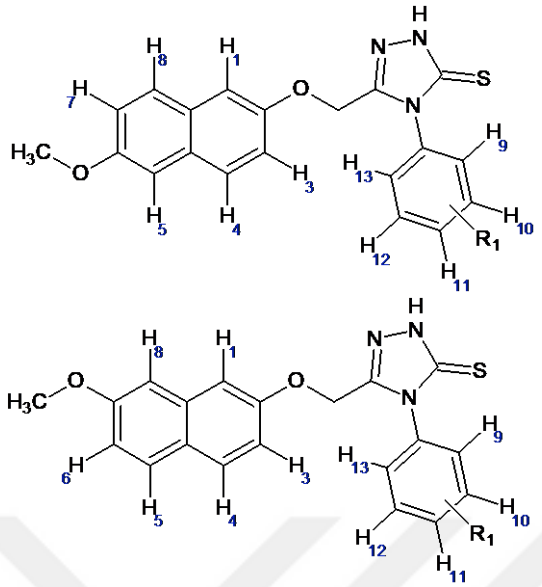


Şahin ve arkadaşları tarafından (Şahin ve ark., 2001) 2- naftolden hareketle bir dizi 5-naftiloksimetil-4-sübstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri sentezlenmiştir. Proton NMR spektrumunda triazol halkasına ait N-H protonunun 13,50-14,40 ppm'de sinyal verdiği bildirilmiştir.



Sentezlenen bileşiklerin aromatik protonlarına ait kimyasal kayma ve J değerleri **Tablo 27**'de verilmiştir.

Tablo 27 1,2,4-Triazol-5-tiyon bileşiklerinin ^{1}H-NMR verileri-2 (ppm)



	R_1
1	4-Cl
2	3-Cl
3	4-Br
4	3-Br
5	4-CH_3

A	6-OCH_3
B	7-OCH_3

Bileşik	Ar-H
IVA1	6,93-6,96 (1H; H_8; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,09-7,12 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,21-7,23 (2H; H_1 ve H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=5,6 Hz) 7,50-7,59 (4H; H_9; H_{10}; H_{12} ve H_{13}) 7,62-7,68 (2H; H_3 ve H_7; J_1=9,2 Hz; J_2=8,8 Hz)
IVA2	6,91-6,94 (1H; H_8; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,09-7,12 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,21-7,23 (2H; H_1 ve H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=8,4 Hz) 7,45-7,53 (3H; H_{11}; H_{12} ve H_{13}) 7,62-7,68 (3H; H_3; H_9 ve H_7; J=9,2 Hz)
IVA3	6,93-6,96 (1H; H_8; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,09-7,11 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,20-7,23 (2H; H_1 ve H_5; J_1=2,4 Hz; J_2=9,2 Hz) 7,43-7,46 (2H; H_9 ve H_{13}; J_1=2,0 Hz; J_2=9,2 Hz) 7,62-7,68 (2H; H_3 ve H_7; J=9,2 Hz) 7,69-7,72 (2H; H_{10} ve H_{12}; J_1=2,0 Hz; J_2=8,8 Hz)
IVA4	6,92-6,95 (1H; H_8; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,09-7,12 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,21-7,23 (2H; H_1 ve H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz) 7,46-7,50 (2H; H_{12} ve H_{13}) 7,62-7,68 (3H; H_3; H_7 ve H_9) 7,74-7,75 (1H; H_{11})
IVA5	6,95-6,98 (1H; H_8; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,08-7,11 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,19-7,23 (2H; H_1 ve H_5; J=2,4 Hz) 7,28-7,30 (2H; H_{10} ve H_{12}; J=8,4 Hz) 7,32-7,34 (2H; H_9 ve H_{13}; J=8,0 Hz) 7,62-7,68 (2H; H_3 ve H_7; J=9,2 Hz)

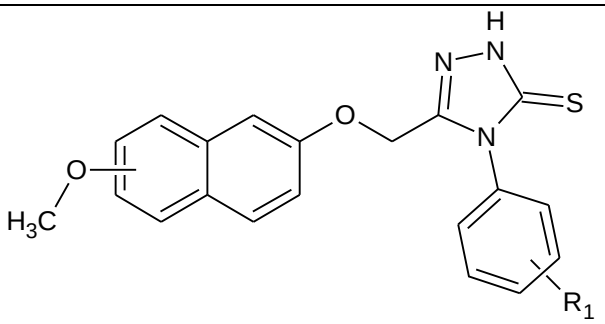
Tablo 27 1,2,4-Triazol-5-tiyon bileşiklerinin ^{1}H-NMR verileri-2 (ppm) (Devamı)

IVB1	6,79-6,82 (1H; H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz) 6,91-6,99 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz) 7,12-7,16 (2H; H_1 ve H_8; J=2,8 Hz) 7,50-7,59 (4H; H_9; H_{11}; H_{12} ve H_{13}; J=8,4 Hz) 7,66-7,70 (2H; H_3 ve H_6; J=8,8 Hz)
IVB2	7,12 (1H; H_8; J=2,8 Hz) 7,17 (1H; H_1; J=2,4 Hz) 7,45-7,54 (3H; H_{11}; H_{12} ve H_{13}) 7,63 (1H; H_9) 7,66-7,70 (2H; H_3 ve H_6; J=8,8 Hz)
IVB3	6,80-6,83 (1H; H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz) 6,97-6,99 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz) 7,12-7,16 (2H; H_1 ve H_8; J=2,8 Hz) 7,44-7,46 (2H; H_9 ve $H_{13;}$ J_1=2,4 Hz; J_2=9,2 Hz) 7,66-7,00 (4H; H_3; $H_{6;}$ H_{10} ve H_{12})
IVB4	6,78-6,81 (1H; H_5; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 6,97-6,99 (1H; H_4; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,12 (1H; H_8; J=2,8 Hz) 7,17 (1H; H_1; J=2,8 Hz) 7,44-7,51 (2H; H_{11} ve H_{12}) 7,64-7,75 (4H; H_3; H_6; H_9 ve H_{13})
IVB5	6,82-6,85 (1H; H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=8,4 Hz) 6,96-6,99 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz) 7,11-7,15 (2H; H_1 ve H_8; J=2,8 Hz) 7,28-7,30 (2H; H_{10} ve $H_{12;}$ J=8,4 Hz) 7,32-7,34 (2H; H_9 ve H_{13}; J=8,4 Hz) 7,66-7,70 (2H; H_3 ve H_6; J=8,8 Hz)

7.4.4 ^{13}C-NMR bulguları

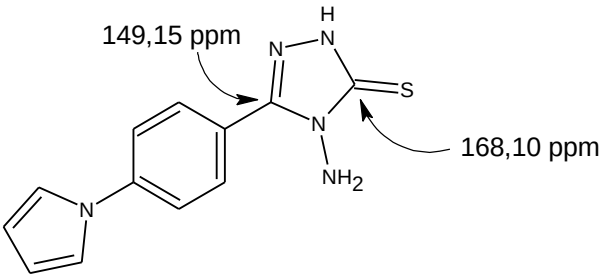
Sentezlenen 1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiklerinin ^{13}C-NMR spektrumları alınarak yapı karakterizasyonu desteklenmiştir. Halka yapısına ait C=S karbonu 169,06-169,75 ppm, naftalen halkasına bağlı metoksi grubu 55,56 ppm, Ar-O-CH_2 grubu 60,50-60,77 ppm, aromatik karbonlar ise 106,56-158,30 ppm aralığında tespit edilmiştir (**Tablo 28**).

Tablo 28 1,2,4-Triazol-5-tiyon bileşiklerinin ^{13}C-NMR verileri-1 (ppm)

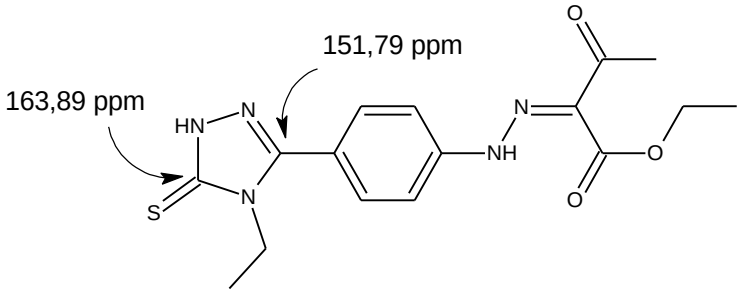


Bileşik	Ar-CH_3	Ar-OCH_3	Ar-O-CH_2-	Aromatik C	Triazol C=S
IVA1	-	55,56	60,75	106,57-156,48	169,16
IVA2	-	55,56	60,54	106,57-156,47	169,07
IVA3	-	55,56	60,75	106,57-156,48	169,16
IVA4	-	55,56	60,77	106,57-156,48	169,10
IVA5	21,17	55,56	66,66	106,56-156,46	169,16
IVB1	-	55,56	60,59	105,80-158,30	169,12
IVB2	-	55,56	60,59	105,81-158,29	169,11
IVB3	-	55,56	60,62	105,80-158,30	169,06
IVB4	-	55,56	60,59	105,81-158,29	169,10
IVB5	21,17	55,56	60,50	105,79-158,28	169,75

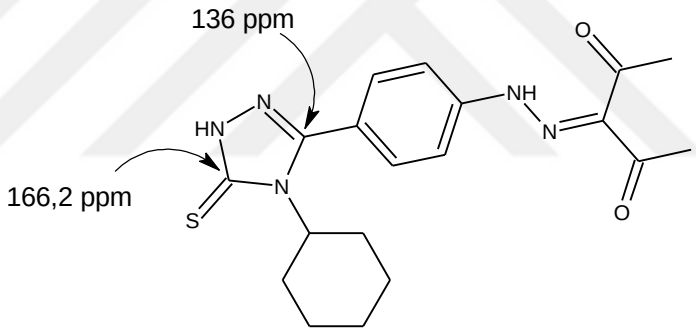
4-Amino-5-(4-pirol-1-il-fenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiği Joshi ve arkadaşları (Joshi ve ark., 2008) tarafından sentezlenmiş ve bileşiğin yapılan ^{13}C-NMR çalışmalarında C=S ve C=N karbonları sırası ile 168,10 ve 149,15 ppm'de saptanmıştır.



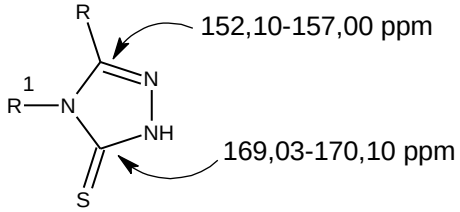
Küçükgüzel ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılan bir çalışmada sentezlenen etil 2-[4-(2,4-dihidro-4-etil-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenilhidrazono]-3-oksobütirat bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu incelendiğinde triazol yapısına ait C=S ve C=N karbonlarının sırası ile 163,89 ve 151,79 ppm'de sinyal verdiği gözlenmiştir (Küçükgüzel ve ark., 1999).



Pabuçcuoğlu ve arkadaşları tarafından sentezlenen 2,3,4-pentantrion-3-[4-(2,4-dihidro-4-siklohegzil-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenil]hidrazon bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda triazol halkasındaki C=N ve C=S karbonları sırası ile 136 ve 166,2 ppm'de sinyal vermiştir (Pabuçcuoğlu ve ark., 1991).

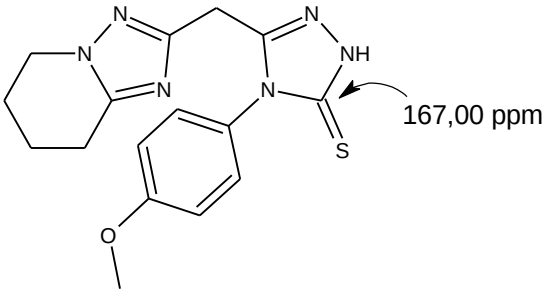


4,5-Diaril-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşikleri Senthilvelan ve arkadaşları tarafından sentezlenmiş ve bileşiklerin dötero kloroformda alınan ^{13}C-NMR spektrumunda triazol yapısına ait C=N ve C=S karbonları sırası ile 152,10-157,00 ve 169,03-170,10 ppm aralığında saptanmıştır (Senthilvelan ve ark., 2003).

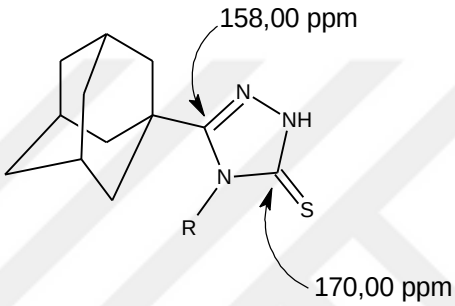


Al-Soud ve arkadaşları tarafından bir dizi 1,2,4-triazol halkası taşıyan bileşik sentezlenmiştir. Bu türevlerden biri olan 4-(4-metoksifenil)-1*H*-[1,2,4-]triazolo[1,5-a]-piridin-2-ilmetilen)-(1,2,4)-triazol-3-tiyon bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda

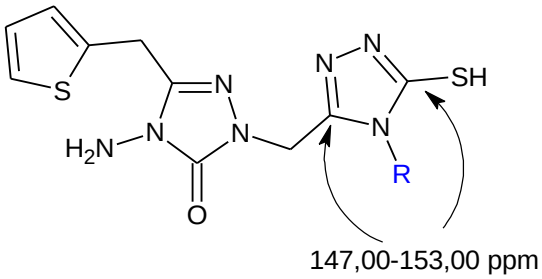
triazol yapısına ait C=S karbonu 167,00 ppm'de gözlenmiştir (Al-Soud ve ark., 2004).



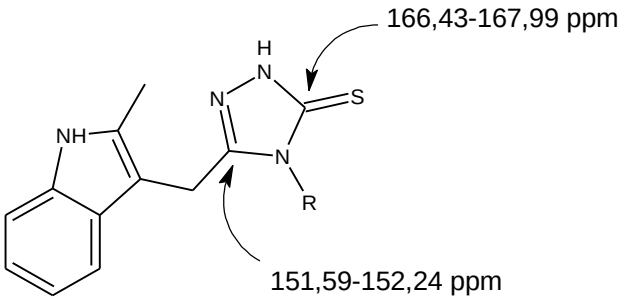
1,2,4-Triazol-3-tiyon bileşiklerinin C=N ve C=S karbonlarını Al-Deeb ve arkadaşları (Al-Deeb ve ark., 2006) 158 ve 170 ppm arasında rapor etmişlerdir.



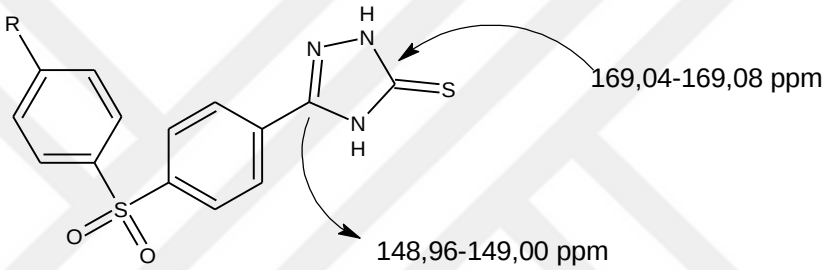
Ünver ve arkadaşları (Ünver ve ark., 2014) 4-amino-5-(tiyofen-2-ilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on üzerinden sentezledikleri triazol bileşiklerinin yapılan karbon NMR çalışmalarında triazol C=N karbonunu 147-153 ppm aralığında tespit etmişlerdir.



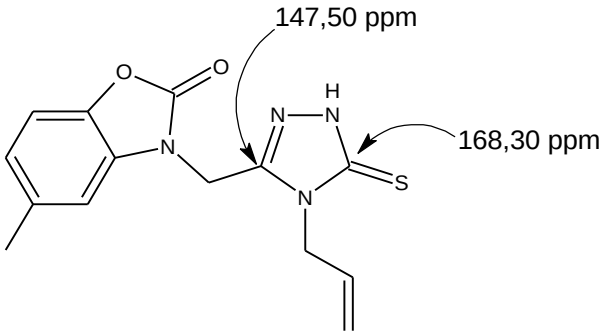
Varvaresou ve arkadaşları (Varvaresou ve ark., 1998), indol halkası içeren 1,2,4-triazol türevi 3-[2-metil-1*H*-3-indolil)metil]-4-aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda C=N karbonunu 151,59-152,24 ppm, C=S karbonunu ise 166,43-167,99 ppm aralığında tespit etmişlerdir.



Cretu ve arkadaşlarının (Cretu ve ark., 2010) sentezledikleri 5-(4-(4-X-fenilsülfonil)fenil)-4-(4-iyodofenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin C=N ve C=S karbonları sırasıyla 148,96-149,00 ppm ve 169,04-169,08 ppm aralığında gözlenmiştir.

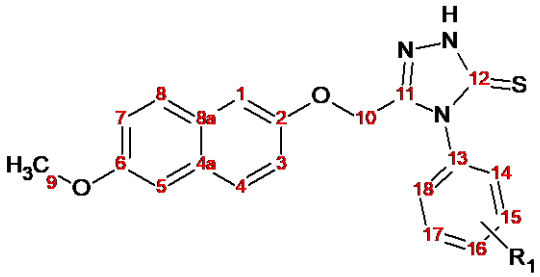


Salgın-Gökşen ve arkadaşlarının (Salgın-Gökşen ve ark., 2007) sentezledikleri 3-[(5-metil-2-benzoksazolin-3-il)metil]-4-allil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon bileşiğinin ^{13}C-NMR çalışmalarında bileşiğe ait C=N ve C=S karbonları sırası ile 147,50 ppm ve 168,30 ppm'de tespit edilmiştir.



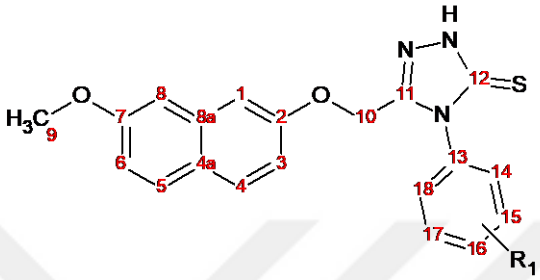
Moleküllerdeki her bir karbon atomun detaylı kimyasal kayma değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (**Tablo 29**).

Tablo 29 1,2,4-Triazol-5-tiyon bileşiklerinin ^{13}C-NMR verileri-2 (ppm)



	R_1
1	4-Cl
2	3-Cl
3	4-Br
4	3-Br
5	4-CH_3

A	6-OCH_3
B	7-OCH_3



Bileşik	IVA1	IVA2	IVA3	IVA4	IVA5	IVB1	IVB2	IVB3	IVB4	IVB5
C_1	108,76	108,74	108,80	108,78	108,69	105,80	105,81	105,80	105,81	105,79
C_2	153,85	153,78	153,84	153,80	153,92	155,98	155,96	155,98	155,95	156,07
C_3	118,86	118,79	118,86	118,82	118,96	116,89	116,88	116,91	116,88	116,85
C_4	128,64	128,64	128,64	128,64	128,64	129,63	129,62	129,63	129,62	129,61
C_{4a}	129,36	129,33	129,36	129,35	129,36	124,66	124,65	124,67	124,65	124,62
C_5	106,57	106,55	106,57	106,57	106,56	129,51	129,51	129,52	129,52	129,50
C_6	156,48	156,47	156,48	156,48	156,46	115,85	115,81	115,85	115,81	115,94
C_7	119,42	119,42	119,43	119,42	119,39	158,30	158,29	158,30	158,29	158,28
C_8	128,67	128,67	128,66	128,65	128,62	107,74	107,68	107,79	107,70	107,65
C_{8a}	130,50	130,40	130,42	130,40	130,37	135,76	135,76	135,76	135,76	135,77
C_9	55,16	55,56	55,56	55,56	55,56	55,56	55,56	55,56	55,56	55,56
C_{10}	60,75	60,74	60,75	60,77	60,66	60,59	60,59	60,62	60,59	60,50
C_{11}	148,48	148,41	148,41	148,41	148,60	148,41	148,35	148,36	148,35	148,53

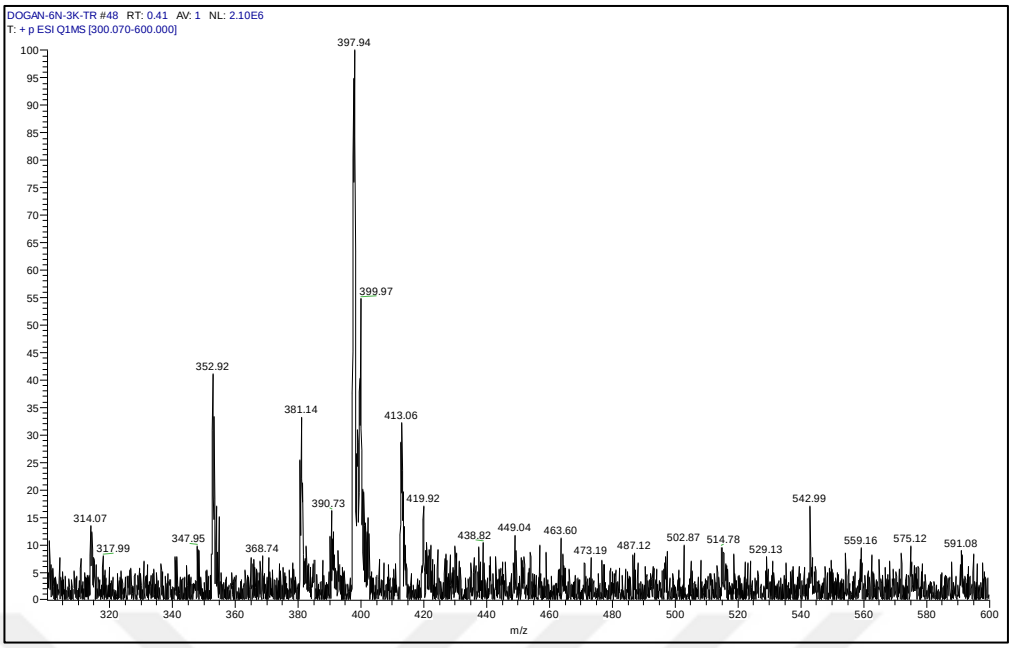
Tablo 29 1,2,4-Triazol-5-tiyon bileşiklerinin ^{13}C-NMR verileri-2 (ppm) (Devamı)

C_{12}	169,02	169,07	169,05	169,10	169,16	169,12	169,11	169,06	169,10	169,17
C_{13}	134,66	135,12	133,26	135,25	131,26	134,68	135,14	133,23	135,22	131,23
C_{14}	128,64	130,12	130,78	128,65	128,26	132,80	130,13	132,76	131,51	130,18
C_{15}	132,83	133,70	132,74	132,97	130,16	129,80	133,70	123,31	133,01	128,26
C_{16}	130,40	128,70	123,28	127,95	139,62	130,51	128,74	130,77	127,95	139,64
C_{17}	132,83	131,29	132,74	131,51	128,26	129,80	131,29	123,31	131,53	128,26
C_{18}	128,64	127,55	130,78	121,85	130,16	132,80	127,59	132,76	121,87	130,18
Ar-CH_3					21,17					21,17

7.4.5 Kütle bulguları

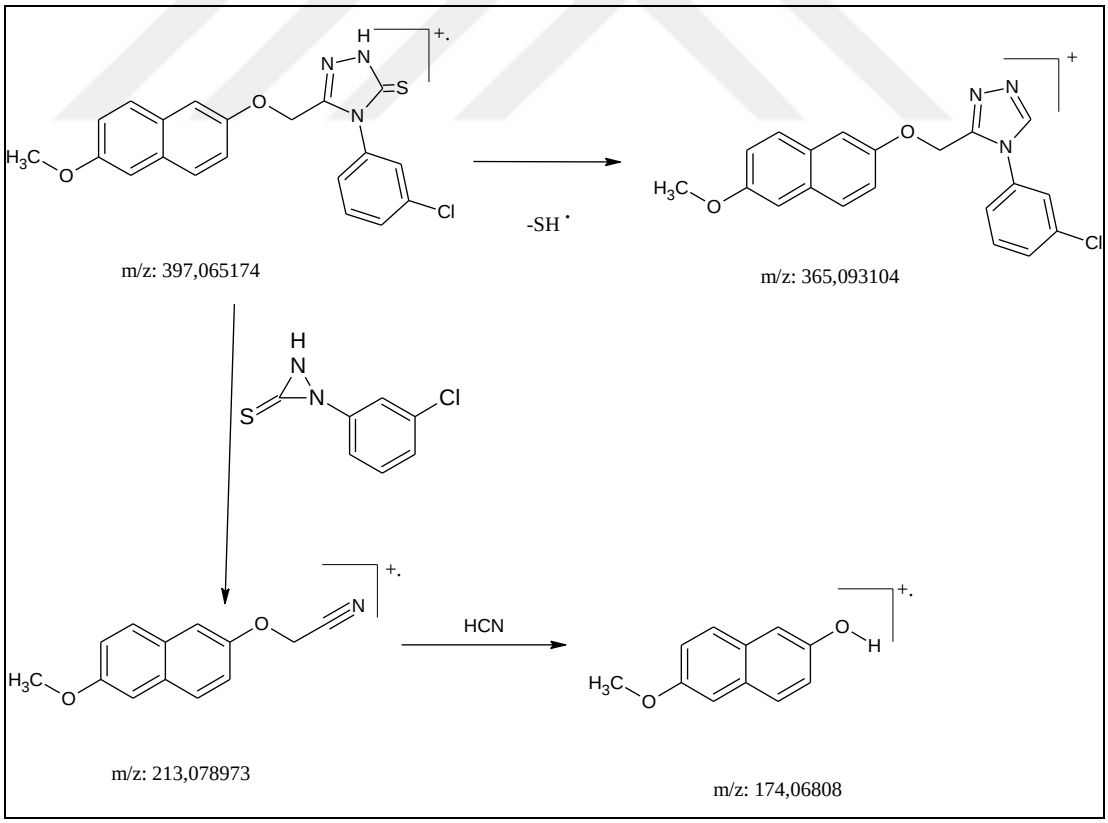
1,2,4-Triazol-5-tiyon bileşiklerinin ESI+ yöntemiyle kütle spektrumları alınmıştır. Bileşiklerin moleküler iyon pikleri [M^+] hesaplanan monoizotopik kütle değerleri ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Yapısında klor atomu taşıyan **IVA2** bileşiğinin kütle spektrumu incelendiğinde 397 parçacığının moleküler iyon piki olduğu, 399 parçacığının ise $[M+2]^+$ piki olduğu tespit edilmiştir (**Şekil 158**).



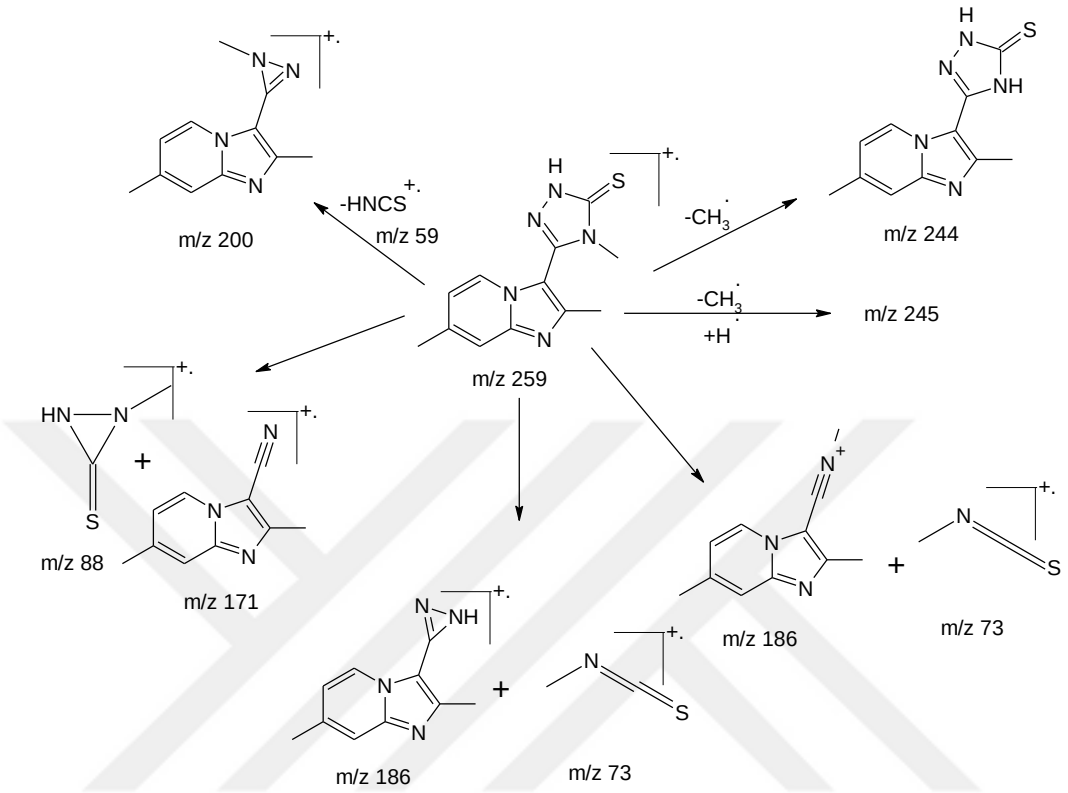
Şekil 158 IVA2 bileşiğinin MS spektrumu

Aşağıda IVA2 bileşiği için olası parçalanma yolu gösterilmiştir (**Şekil 159**).



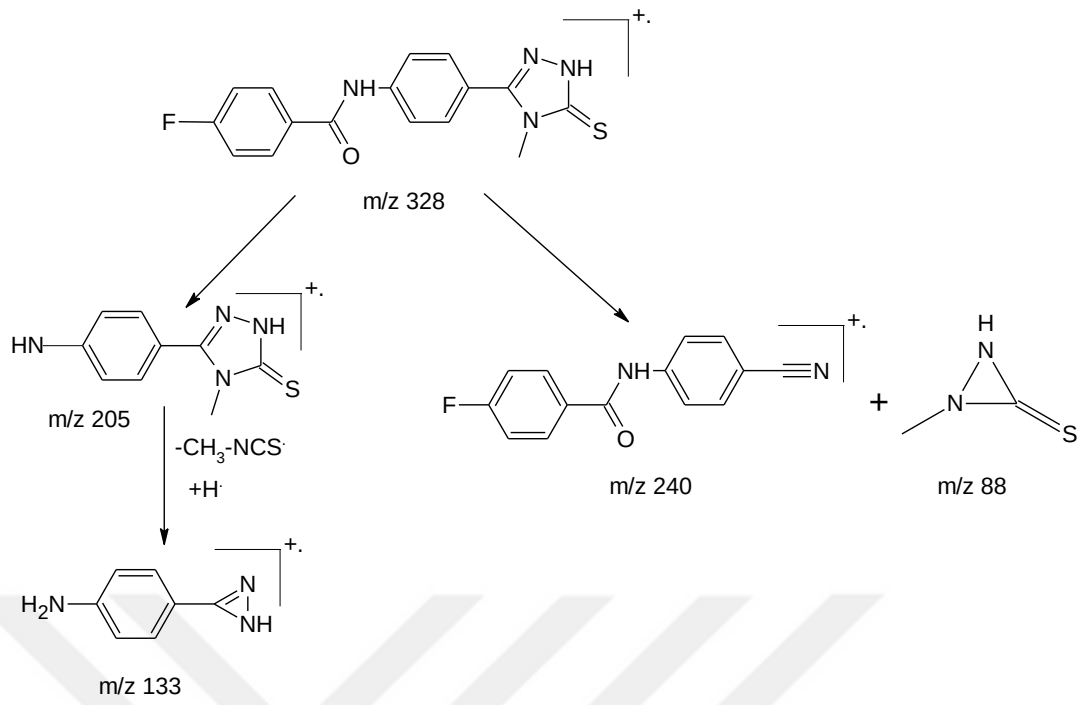
Şekil 159 IVA2 bileşiği için olası parçalanma yolu

Cesur ve arkadaşlarının (Cesur, 2002) sentezledikleri bazı yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerine ait kütle parçalanma yollarının aşağıda gösterildiği şekilde olduğunu bildirmişlerdir (**Şekil 160**).



Şekil 160 İmidazo[1,2-a]piridin türevi 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin parçalanma yolları

Karakuş ve arkadaşları (Karakuş ve ark., 2010) sentezledikleri 5-[4-(4-fluorobenzoilamino)fenil]-4-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin elektron çarpma tekniği (EI) ile yapılan kütle spektrumunda, triazol halkasındaki metil sübstitüenti ile birlikte m/z değeri 88 olan parçanın koptuğunu ve $–CH_3$-NCS parçasının radikal olarak atıldığını saptamışlardır (**Şekil 161**).

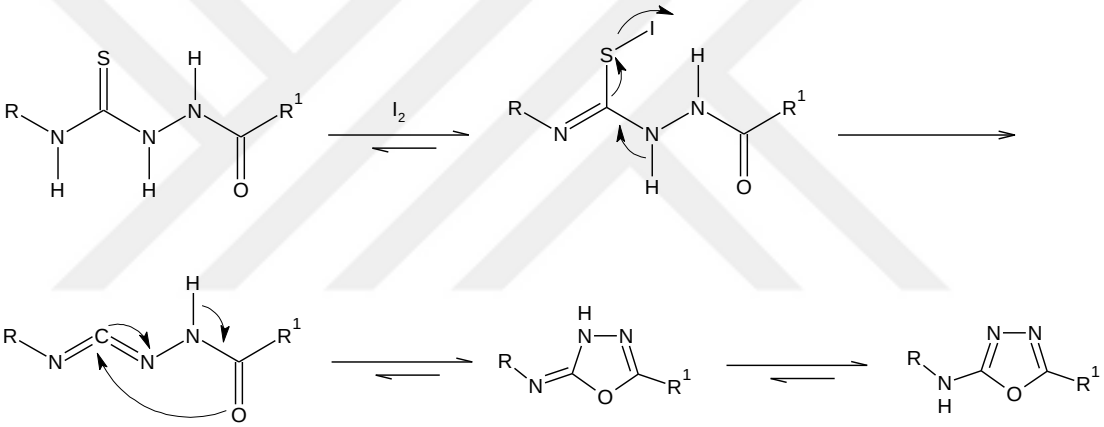


Şekil 161 Karakuş ve arkadaşlarının sentezledikleri bileşiğe ait kütle parçalanma yolları

7.5 2-(2-(6/7-Metoksi-2-naftil)oksi)metil]-5-((sübstitüfenil)amino)-1,3,4-oksadiazol [VA1; VA2; VA3; VA4; VA5; VB1; VB2; VB3; VB4; VB5]

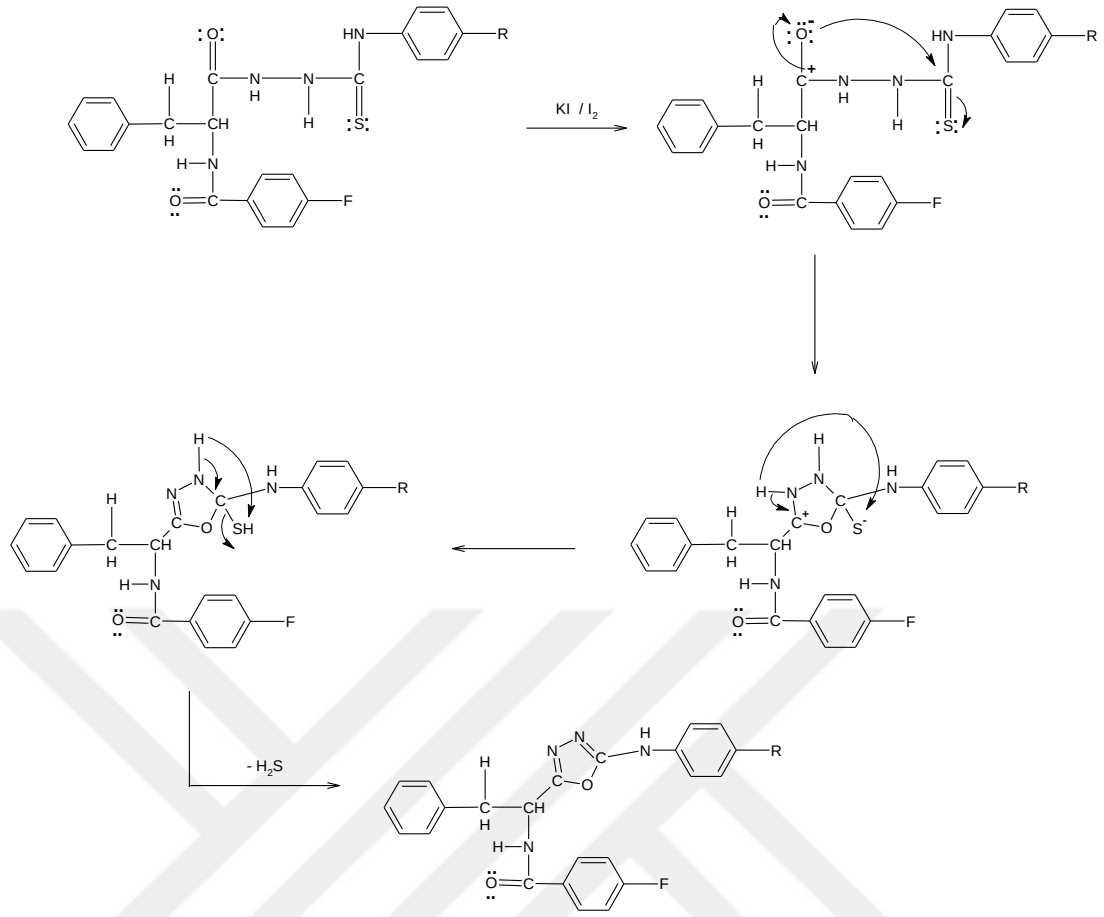
Tiyosemikarbazit türevlerinin alkali ortamda iyot varlığında gerçekleşen desülfürasyon reaksiyonuyla 1,3,4-oksadiazol bileşikleri elde edilir.

Guin ve arkadaşları (Guin ve ark., 2012) tarafından önerilen reaksiyon mekanizmasına göre kuvvetli bazik ortamda tiyosemikarbazit yapısında gerçekleşen tautomeri sonucu N=C-SH yapısı oluşur. Reaksiyon ortamına ilave edilen iyot redüklenerek kükürt atomuna bağlanır. Kükürt atomu elektron çiftini alarak elemental kükürt olarak ayrılır. Kısmi pozitif yüklenen karbonil oksijeninin N=C=N karbonuna hücüm etmesiyle C-O bağı kurulur ve yapı siklik hale gelir. Son basamakta elektronların çifte bağ oluşturması ve bir proton göçüyle 1,3,4-oksadiazol türevleri elde edilir. (**Şekil 162**).



Şekil 162 Guin ve arkadaşları tarafından önerilen 1,3,4-oksadiazol oluşum mekanizması

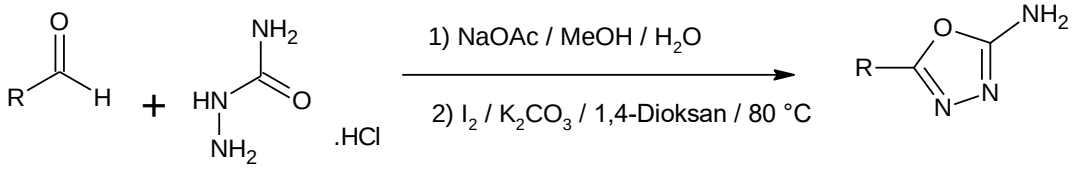
Bir diğer önerilen reaksiyon mekanizmasına (**Şekil 163**) göre KI/I_2 varlığında tiyosemikarbazit karbonili üzerindeki çifte bağ açılarak oluşan kısmi negatif oksijen atomu tiyon grubuna saldırır. Böylelikle yapı siklik hale gelir. Azot üzerindeki kurulur. Daha sonra halkadaki diğer azot atomunun da proton kaybetmesiyle H_2S çıkışıyla beraber ikinci çifte bağ kurulur ve1,3,4-oksadiazol halkası elde edilir (Başaran, 2011).protonun kükürte göçmesiyle tiyol yapısı oluşur ve karbonyum iyonu ile C=N bağı



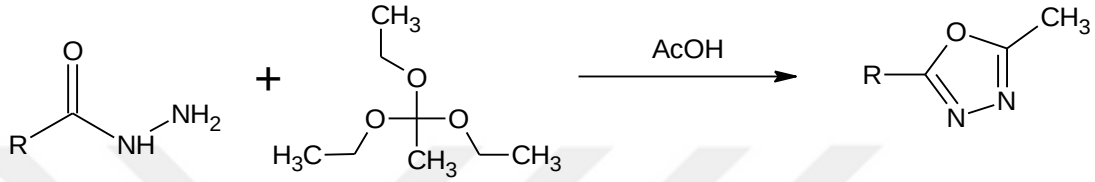
Şekil 163 Başaran tarafından önerilen 1,3,4-oksadiazol oluşum mekanizması

Literatürde kayıtlı birçok 1,3,4-oksadiazol halkası sentez yöntemi bulunmaktadır. Bu yöntemlerden bazıları açiltiyosemikarbazitlerin siklodesülfürasyonu (Dolman ve ark., 2006; Chaudhari ve ark., 2012; Abdel-Aziz ve ark., 2014), diaçilhidrazinlerin siklodehidratasyonu (Rauf ve ark., 2007; Pouliot ve ark., 2011;), *N*-açilhidrazonların oksidatif siklizasyonu (Rajak ve ark., 2008; Prakash ve ark., 2010), siklodeselenizasyon (Xie ve ark., 2011), hidrazitlerin trifluorometil grubu taşıyan bileşiklerle reaksiyonu (Paraschivescu ve ark., 2013), hidrazitlerin aldehitlerle olan reaksiyonu (Sangshetti ve ark., 2011), elektro-organik siklizasyon (Sharma ve ark., 2010; Lotfi ve ark., 2011) şeklinde sıralanabilir.

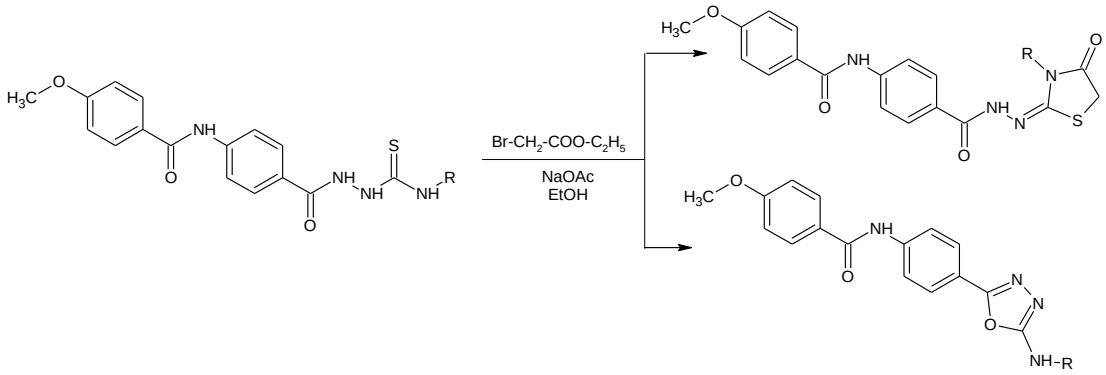
Niu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada aldehit bileşikleri tiyosemikarbazit hidroklorür ile muamele edilmiş, daha sonra reaksiyon ortamına potasyum karbonat ve iyot ilave edilerek 1,3,4-oksadiazol halkası kapatılmıştır (Niu ve ark., 2015).



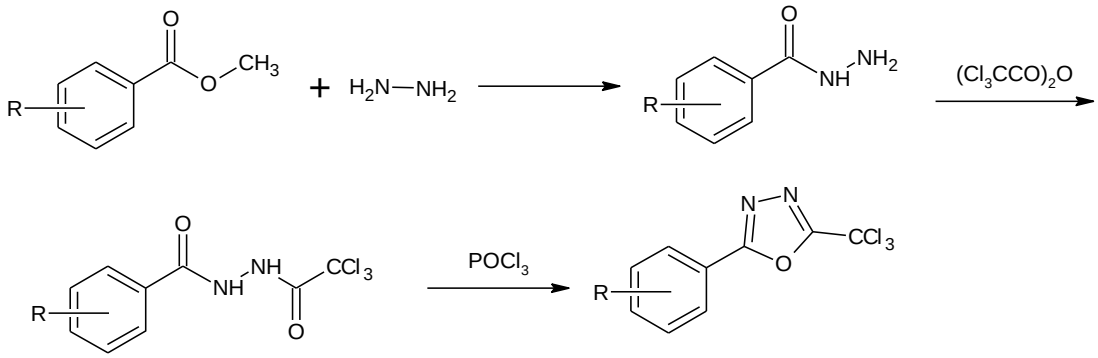
Laskar ve arkadaşları iki farklı yöntem kullanarak yağ asitlerinin 1,3,4-oksadiazol türevlerini sentezlemişlerdir. Yağ asitlerinin hidrazit türevleri, asetik asit içerisinde trietil ortoasetat ile muamele edilmiştir. Klasik yöntemde (ısıtma) reaksiyon süresi 15-20 saat iken, mikrodalga ışıması kullanıldığı zaman bu sürenin 10 dakikaya düştüğü bildirilmiştir (Laskar ve ark., 2016).



Küçükgüzel ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tiyosemikarbazit türevleri, etanollü ortamda etil bromoasetat ve sodyum asetat kullanılarak siklik hale getirilmiştir. Beklenen sonuç ürün 4-tiyazolidinon türevlerinin yanında 1,3,4-oksadiazol halkasının da kapandığı bildirilmiştir (Küçükgüzel ve ark., 2002).



Hutt ve arkadaşları bazı yeni 2-fenil-5-(triklorometil)-1,3,4-oksadiazol bileşikleri sentezleyerek antimalaryal aktivitesini incelemişlerdir. Sonuç bileşiklerin eldesi için öncelikle metil benzoat türevlerinin hidrazitleri sentezlenmiş, trikloroasetik anhidrit ve fosfor oksiklorür kullanılarak halka kapatılmıştır (Hutt ve ark., 1970).



Sentezlenen 1,3,4-oksadiazol bileşiklerine ait fizikokimyasal bulgular **Tablo 30-31**'de verilmiştir.

Tablo 30 1,3,4-Oksadiazol bileşiklerinin fizikokimyasal verileri-1

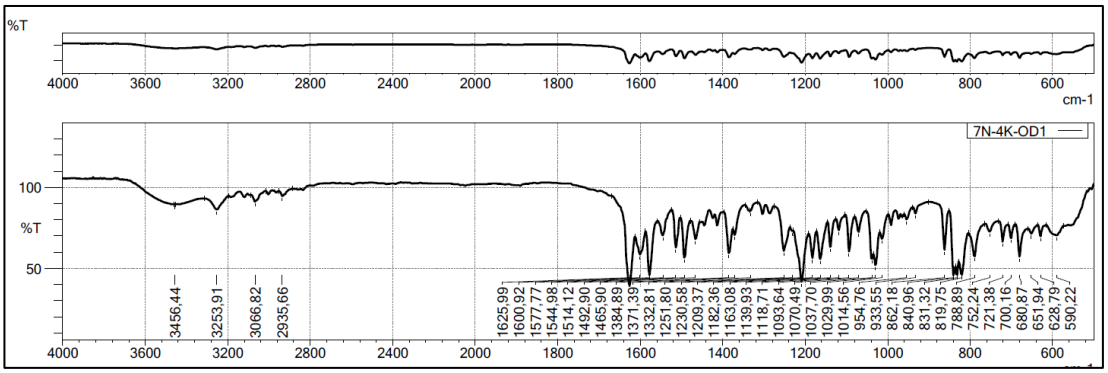
Bileşik	Erime Noktası (°C)	Verim (%)	Rf		
			S_1	S_2	S_3
VA1	162-165	79,40	0,614	0,787	0,886
VA2	155-158	95,60	0,619	0,803	0,886
VA3	143-146	91,20	0,608	0,798	0,892
VA4	161-162	95,30	0,625	0,809	0,892
VA5	139-141	91,60	0,591	0,769	0,886
VB1	153-154	73,30	0,621	0,730	0,876
VB2	145-147	95,10	0,644	0,758	0,876
VB3	157-158	97,30	0,632	0,742	0,876
VB4	160-162	50,20	0,649	0,753	0,876
VB5	150-152	59,20	0,609	0,708	0,865

Tablo 31 1,3,4-Oksadiazol bileşiklerinin fizikokimyasal verileri-2

Bileşik	Molekül Formülü	Molekül ağırlığı (g/mol)	Elemental analiz (Hesaplanan/Bulunan)		
			% C	% H	% N
VA1	$C_{20}H_{16}ClN_3O_3$	381,81	62,91 63,78	4,22 3,99	11,01 10,36
VA2	$C_{20}H_{16}ClN_3O_3$	381,81	62,91 62,80	4,22 4,39	11,01 10,32
VA3	$C_{20}H_{16}BrN_3O_3$	426,26	56,35 56,36	3,78 3,65	9,86 8,98
VA4	$C_{20}H_{16}BrN_3O_3$	426,26	56,35 56,79	3,78 3,57	9,86 9,65
VA5	$C_{21}H_{19}N_3O_3$	361,39	69,79 69,52	5,30 5,01	11,63 10,85
VB1	$C_{20}H_{16}ClN_3O_3$	381,81	62,91 62,16	4,22 4,25	11,01 10,66
VB2	$C_{20}H_{16}ClN_3O_3$	381,81	62,91 63,27	4,22 4,13	11,01 11,27
VB3	$C_{20}H_{16}BrN_3O_3$	426,26	56,35 56,17	3,78 3,59	9,86 9,49
VB4	$C_{20}H_{16}BrN_3O_3$	426,26	56,35 56,28	3,78 3,44	9,86 9,61
VB5	$C_{21}H_{19}N_3O_3$	361,39	69,79 69,44	5,30 4,99	11,63 10,96

7.5.1 FT-IR bulguları

Oksadiazol halkasının kapandığının en önemli kanıtı tiyosemikarbazit karbonil grubuna ait 1685 cm^{-1} dolaylarında gözlenen bandın FT-IR spektrumunda kaybolmasıdır (**Şekil 164**). Bunun yerine oksadiazol halkasına ait C=N gerilme bandı gözlenir. Sentezlenen bileşiklerde C=N gerilme bandı 1625-1627 cm^{-1} arasında gözlenmiştir.



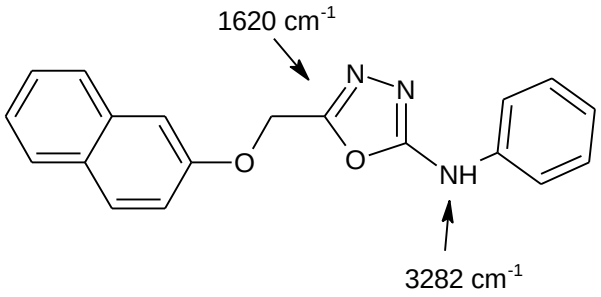
Şekil 164 VB1 bileşiğinin FT-IR spektrumu

Sentezlenen 1,3,4-oksadiazol bileşiklerine ait FT-IR bulguları aşağıda verilmiştir (**Tablo 32**).

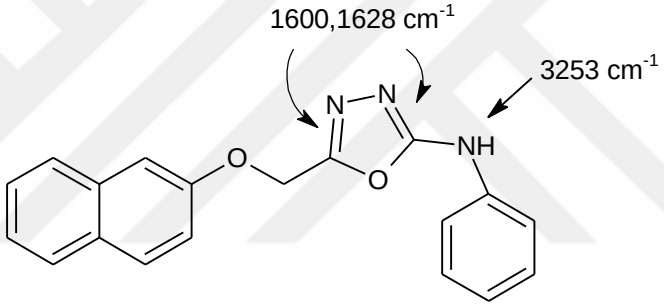
Tablo 32 1,3,4-Oksadiazol bileşiklerinin FT-IR verileri (cm^{-1})

Bileşik	N-H g.b	aromatik =C-H g.b	alifatik C-H g.b	oksadiazol C=N g.b	N-H e.b., aromatik C=C g.b., C-N g.b.	=C-O g.b.
VA1	3255	3066	2935	1627	1600, 1577, 1512	1161
VA2	3255	3068	2935	1627	1600, 1575, 1514	1161
VA3	3253	3066	2935	1627	1600, 1575, 1514	1161
VA4	3253	3068	2935	1627	1600, 1575, 1514	1161
VA5	3253	3061	2935	1627	1598, 1575, 1510	1161
VB1	3255	3068	2935	1627	1598, 1575, 1514	1161
VB2	3253	3066	2935	1627	1598, 1575, 1514	1161
VB3	3255	3064	2935	1627	1600, 1575, 1514	1161
VB4	3253	3066	2935	1625	1600, 1577, 1544	1163
VB5	3259	3064	2927	1625	1614, 1598, 1579	1161

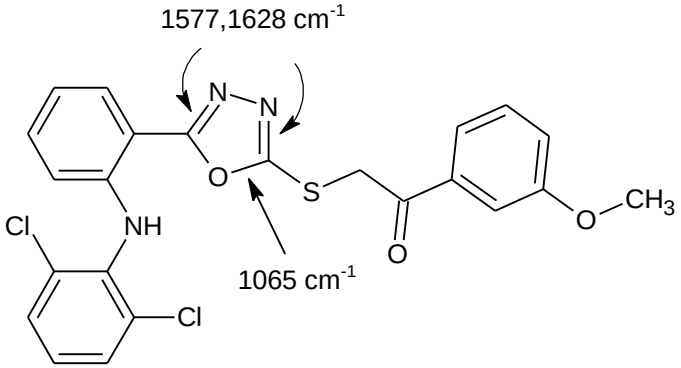
El-Sayed ve arkadaşları sentezledikleri 5-[(naftalen-6-iloksi)metil]-*N*-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-amin bileşiğinde NH ve C=N gerilme bantlarının 3282 ve 1620 cm^{-1}'de olduğu bildirmişlerdir (El-Sayed ve ark., 2012).



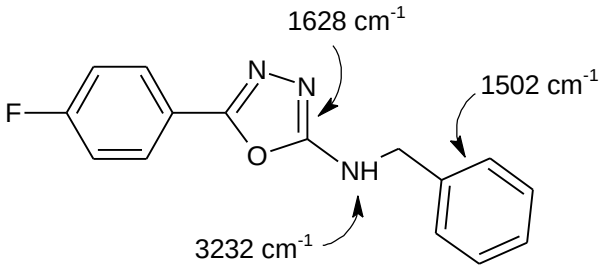
Palaska ve arkadaşları (Palaska ve ark., 2002) yaptığı bir çalışmada açiltiyosemikarbazit bileşikleri üzerinden 1,3,4-oksadiazol halkası kapatmışlardır. IR spektrumları incelendiğinde N-H gerilme bandı 3253 cm^{-1}, C=N gerilme bandları ise 1628 ve 1600 cm^{-1}'de gözlemlenmiştir.



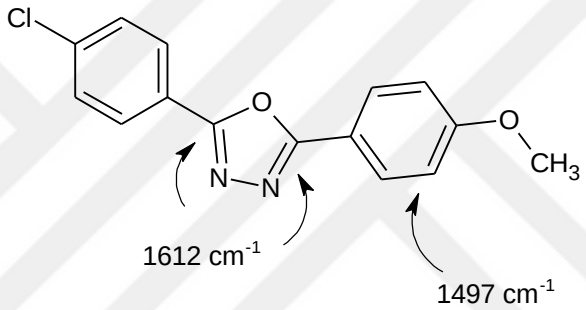
Bhandari ve arkadaşları diklofenak üzerinden bazı yeni S-sübstitüe-fenaçil-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol bileşikleri sentezlemişlerdir. Yapılan FT-IR çalışmasında 5-[2-(2,6-dikloroanilino)benzil]-S-(3-metoksifenaçil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinde oksadiazol halkasına ait C=N gerilme bantları 1577, 1504 cm^{-1}'de, C-O bandı ise 1065 cm^{-1}'de tespit edilmiştir (Bhandari ve ark., 2008).



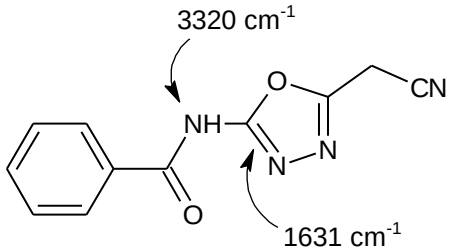
Dolman ve arkadaşları sentezledikleri *N*-benzil-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-amin bileşiğinde NH, C=N, C=C gerilme bantlarının sırasıyla 3232, 1628 ve 1502 cm^{-1}'de olduğunu bildirmişlerdir (Dolman ve ark., 2006).



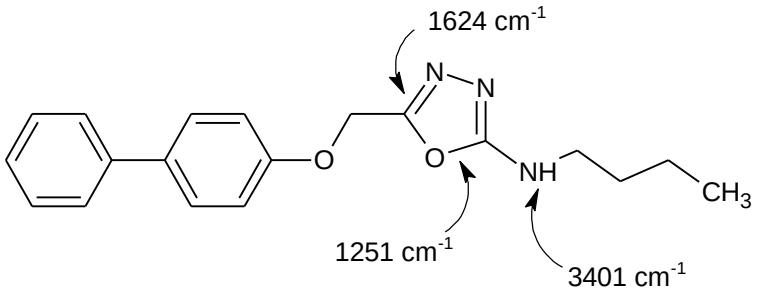
Simetrik olmayan 1,3,4-oksadiazol türevleri sentezleyen Dabiri ve arkadaşları aşağıda kimyasal formülü verilen bileşikte C=N ve C=C gerilme bantlarını 1612 ile 1497 cm^{-1}'de tespit etmişlerdir (Dabiri ve ark., 2006).



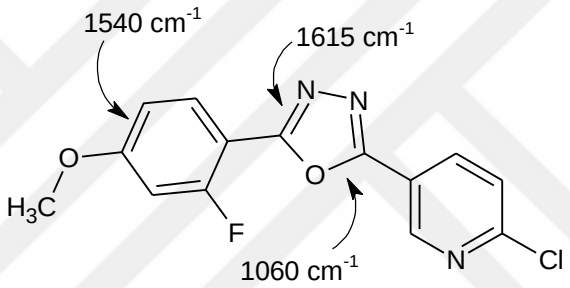
Bondock ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 1,3,4-oksadiazol halkası taşıyan bazı yeni heterosiklik bileşikler sentezlenmiştir. Yapılan FT-IR çalışmasında *N*-(5-(siyanometil)1,3,4-oksadiazol-2-il)benzamit bileşiğinde NH ve C=N gerilme bantları sırasıyla 3320 ve 1631 cm^{-1}'de tespit edilmiştir (Bondock ve ark., 2012).



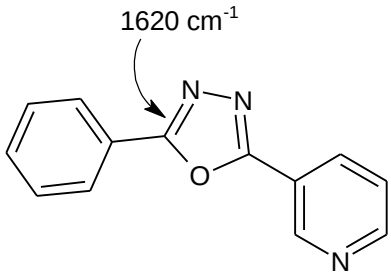
Kumar ve arkadaşları sentezledikleri 5-[(bifenil-4-iloksi)metil]-2-*n*-bütilamino-1,3,4-oksadiazol bileşiğinde NH, C=N, C-O-C gerilme bantlarının 3401, 1624 ve 1251 cm^{-1}'de olduğu bildirmişlerdir (Kumar ve ark., 2008).



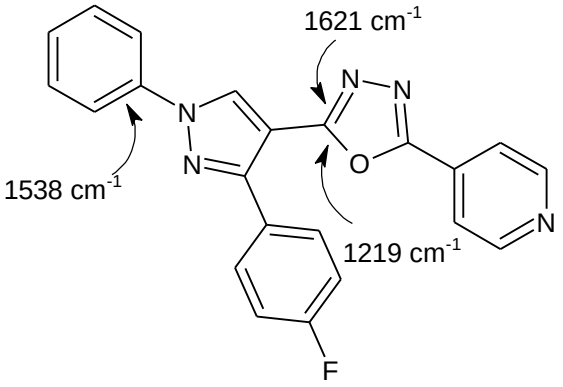
2-Fluoro-4-metoksibenzoik asitten hareketle bazı yeni 1,3,4-oksadiazol türevi bileşikler Chandrakantha ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir. Yapılan FT-IR çalışması sonucunda aşağıda kimyasal yapısı verilen bileşikte C=N, C=C ve C-O gerilme bantları sırasıyla 1615, 1540 ve 1060 cm^{-1}'de tespit edilmiştir (Chandrakantha ve ark., 2010).



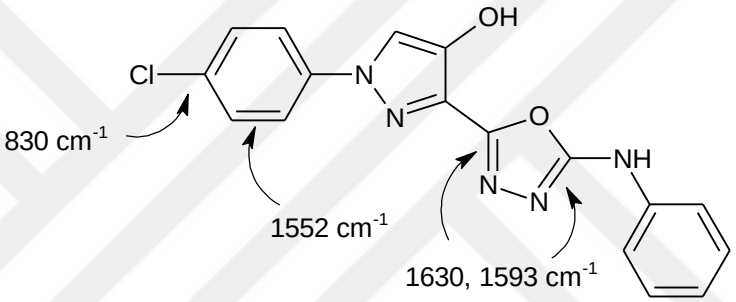
Jha ve arkadaşları tarafından sentezlenen 3-(5-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)piridin bileşiğinde oksadiazol halkasına ait C=N gerilme bandı 1620 cm^{-1}'de saptanmıştır (Jha ve ark., 2010).



Bansal ve arkadaşları bazı yeni 2-fenil-5-(1,3-difenil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4-oksadiazol türevi sentezleyerek antienflamatuvar aktivitesini incelemişlerdir. 2-(3-(4-fluorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinde C=N, C=C ve C-O-C gerilme bantlarının sırasıyla 1621, 1538, 1219 cm^{-1}'de gözlendiği belirtilmiştir (Bansal ve ark., 2014).



Rostom ve arkadaşları sentezledikleri 5-(1-(4-klorofenil)-4-hidroksi-1*H*-pirazol-3-il)-2-fenilamino-1,3,4-oksadiazol bileşiğinde C=N, C=C ve C-Cl gerilme bantlarının 1630 ile 1593, 1552 ve 830 cm^{-1}'de olduğunu bildirmişlerdir (Rostom ve ark., 2003).

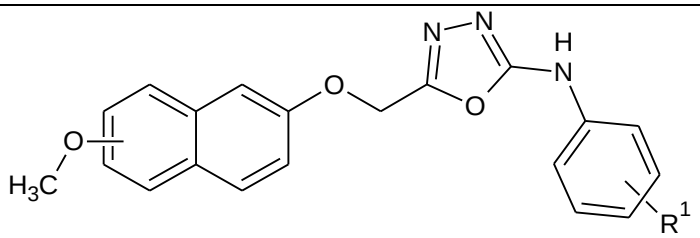


7.5.2 ^{1}H-NMR bulguları

1,3,4-Oksdiazol bileşiklerinin proton NMR spektrumunda bir önceki basamak olan tiyosemikarbazitlere ait azot protonları yerine daha düşük alanda oksadiazol halkasına bağlı Ar-NH protonları gözlenmektedir.

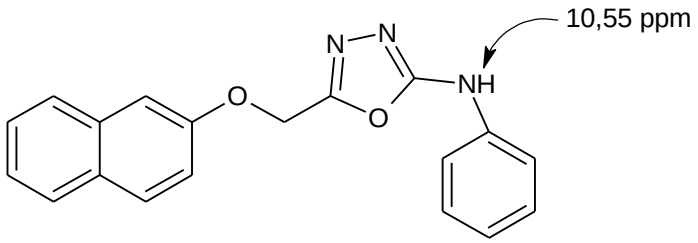
Sentezlenen bileşiklere ait proton NMR spektrumu kimyasal kayma değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (**Tablo 33**).

Tablo 33 1,3,4-Oksadiazol bileşiklerine ait protonların kimyasal kayma değerleri (ppm)

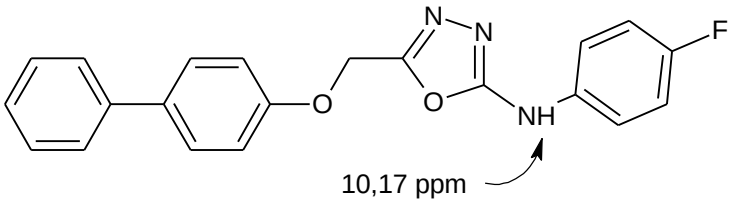


Bileşik	Ar-CH_3	Ar-OCH_3	Ar-O-CH_2-	Ar-H	N-H
VA1	-	3,82 (3H; s)	5,37 (2H; s)	7,12-7,77 (10H; m)	10,75 (1H; s)
VA2	-	3,81 (3H; s)	5,33 (2H; s)	7,02-7,74 (10H; m)	10,86 (1H; s)
VA3	-	3,82 (3H; s)	5,37 (2H; s)	7,12-7,77 (10H; m)	10,70 (1H; s)
VA4	-	3,82 (3H; s)	5,38 (2H; s)	7,12-7,77 (10H; m)	10,84 (1H; s)
VA5	2,31 (3H; s)	3,82 (3H; s)	5,35 (2H; s)	7,01-7,77 (10H; m)	10,44 (1H; s)
VB1	-	3,84 (3H; s)	5,39 (2H; s)	6,99-7,77 (10H; m)	10,76 (1H; s)
VB2	-	3,82 (3H; s)	5,40 (2H; s)	6,99-7,77 (10H; m)	10,86 (1H; s)
VB3	-	3,84 (3H; s)	5,39 (2H; s)	6,92-7,74 (10H; m)	10,77 (1H; s)
VB4	-	3,84 (3H; s)	5,40 (2H; s)	6,99-7,85 (10H; m)	10,84 (1H; s)
VB5	2,23 (3H; s)	3,83 (3H; s)	5,37 (2H; s)	6,99-7,77 (10H; m)	10,45 (1H; s)

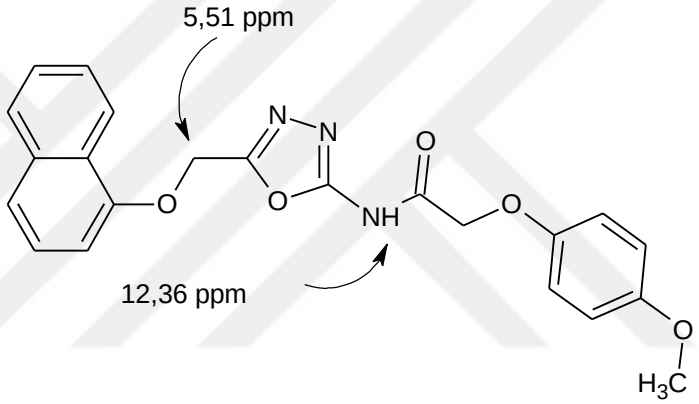
Palaska ve arkadaşları (Palaska ve ark., 2002) yaptıkları bir çalışmada açiltiyosemikarbazit bileşikleri üzerinden 1,3,4-oksadiazol halkası kapatmışlardır. Yapılan ^{1}H-NMR çalışmasında N*H*-C_6H_5 protonuna ait sinyal 10,55 ppm'de tespit edilmiştir.



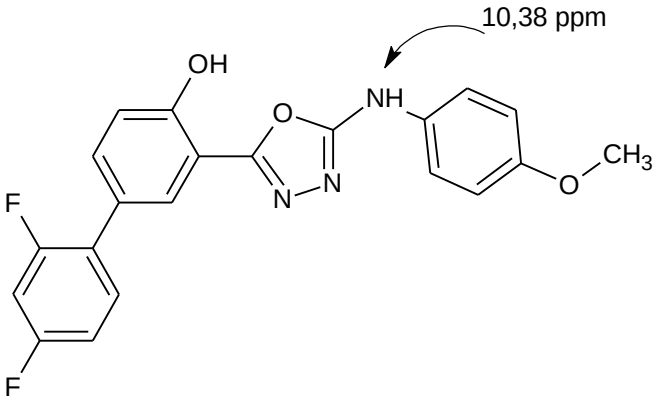
Kumar ve arkadaşları (Kumar ve ark., 2008) yaptıkları çalışmada 1,3,4-oksadiazol yapısı taşıyan bir seri yeni bileşikler sentezlemişlerdir. ^{1}H-NMR spektrumunda N-H protonu 10,17 ppm'de tespit etmişlerdir.



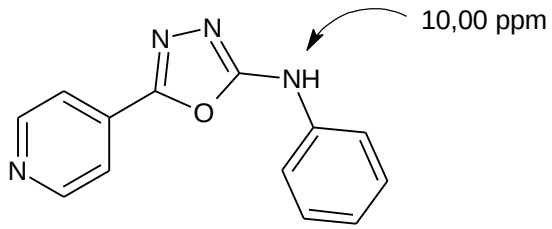
Wang ve arkadaşları mikrodalga kullanarak bazı yeni 2-(4-metoksifeniloksiasetamido)5-ariloksimetil-1,3,4-oksadiazol bileşikleri sentezlemişlerdir. Aşağıda kimyasal yapısı verilen bileşikte Ar-NH- protonu 12,36 ppm'de, Ar-O-CH_2 ise 5,51 ppm'de saptanmıştır (Wang ve ark., 2006).



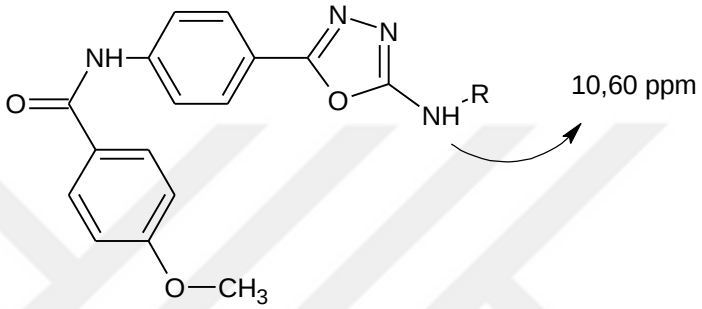
Diflunisal hidraziti üzerinden 1,3,4-oksadiazol türevi bileşikler sentezleyen Küçükgüzel ve arkadaşları, aşağıda formüle edilen bileşikteki N-H protonunun 10,38 ppm'de tespit edildiğini bildirmişlerdir (Küçükgüzel ve ark., 2007).



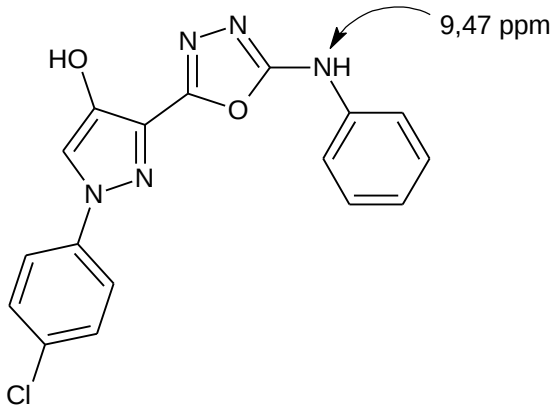
Dolman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 2-amino-1,3,4-oksadiazol türevleri sentezlenmiştir. Yapılan ^{1}H-NMR çalışmasında Ar-NH protonu 10,00 ppm'de tespit edilmiştir (Dolman ve ark., 2006).



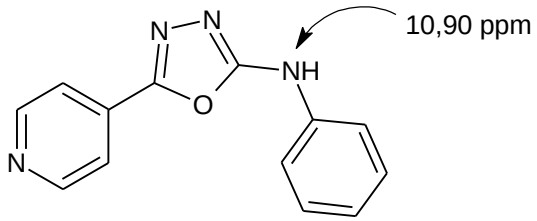
2-[4-(4-Metoksibenzoilamino)fenil]-5-(sübstitüefenil)amino-1,3,4-oksadiazol türevleri Küçükgüzel ve arkadaşları tarafından sentezlenmiş olup ^{1}H-NMR spektrumu incelendiğinde oksadiazol halkasına bağlı N-H protonunun 10,60 ppm'de sinyal verdiği bildirilmiştir (Küçükgüzel ve ark., 2002).



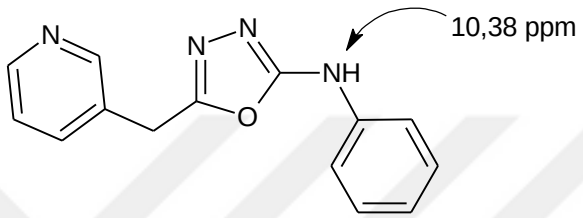
Rostom ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 1-(4-klorofenil)-4-hidroksi-1*H*-pirazol-3-karboksilik asit hidrazi üzerinden tiyosemikarbazit ve 1,3,4-triazol bileşikleri sentezlenmiştir. Aşağıda formülü verilen bileşiğe ait spektrumda N-H protonunun 9,47 ppm'de kimyasal kaymaya uğradığı bildirilmiştir (Rostom ve ark., 2003).



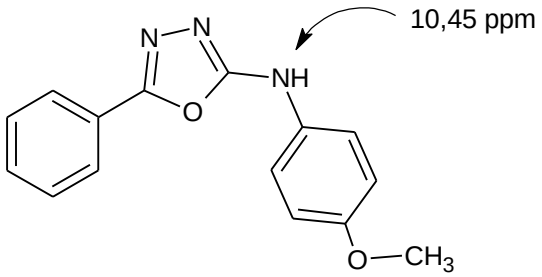
Omar ve arkadaşları tarafından sentezlenen 1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin ^{1}H-NMR çalışmasında N-H protonunun 10,90 ppm'de sinyal verdiği bildirilmiştir (Omar ve ark., 1996).



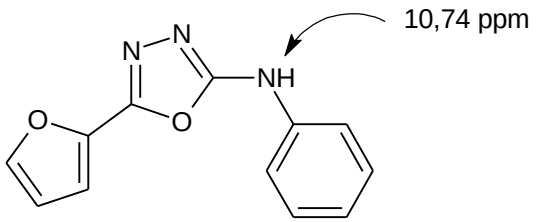
Coppo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada polimer destekli ajanlar kullanılarak açilhidrazin ve isotiyosiyanatlardan 1,3,4-oksadiazol halkası taşıyan bileşikler sentezlenmiştir. Yapılan ^{1}H-NMR çalışması sonucunda aşağıda formülü verilen bileşikte N-H sinyali 10,38 ppm'de tespi edilmiştir (Coppo ve ark., 2004).



Yang ve arkadaşları tarafından tiyosemikarbazitlerden hareketle bir dizi 2-amino-sübstitüe-1,3,4-oksadiazol ve 1,3,4-tiyadiazol bileşiği sentezlenmiştir. Yapılan ^{1}H-NMR çalışmasında bu türevlerden biri olan *N*-(4-metoksifenil)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-amin bileşiğinde N-H sinyalinin 10,45 ppm'de olduğu bildirilmiştir (Yang ve ark., 2013).

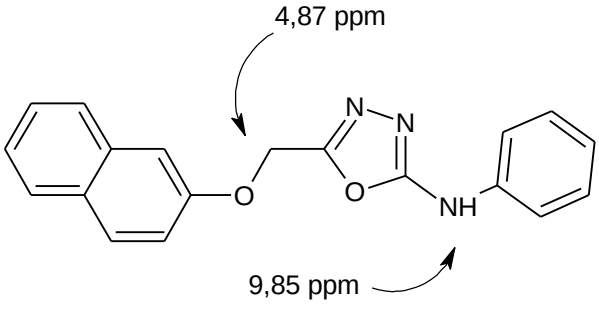


Bao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sentezlenen 5-(furan-2-il)-*N*-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-amin bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu incelendiğinde N-H protonunun 10,74 ppm'de sinyal verdiği gözlemlenmiştir (Bao ve ark., 2017).

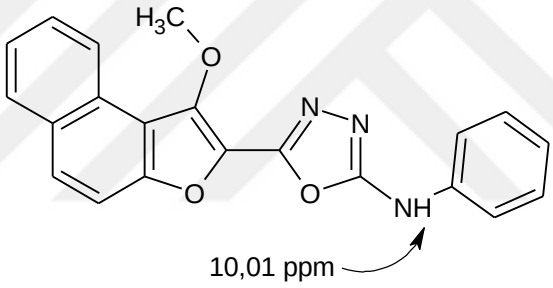


El-Sayed ve arkadaşları bazı yeni 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazol ve 1,2,4-triazol bileşikleri ve bunların şeker bağlı türevlerini sentezlemişlerdir. Yapılan ^{1}H-

NMR çalışması sonucunda aşağıda kimyasal yapısı verilen 5-[(naftalen-6-iloksi)metil]-*N*-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-amin bileşiğinde Ar-O-CH_2 ve Ar-N*H*-protonları sırasıyla 4,87 ile 9,85 ppm'de tespit edilmiştir (El-Sayed ve ark., 2012).

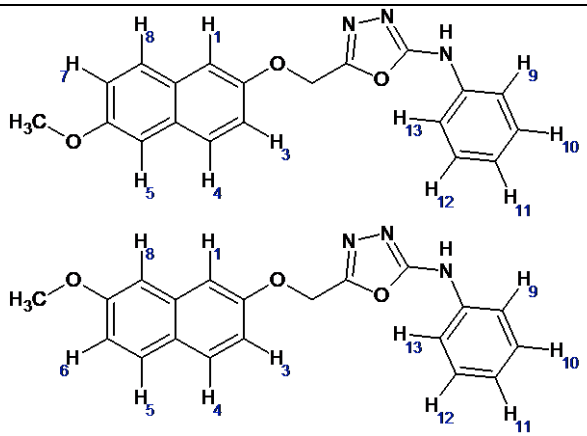


Giri ve Basavaraja tarafından bir çalışmada 3-metoksi-2-(1,3,4-oksadiazolil/1,3,4-tiyadiazolil/1,2,4-triazolil)nafto[2,1-b]furan türevi bileşikler sentezlenmiştir. 3-Metoksi-2-(5'-fenilamino-1',3'4'-oksadiazol-2'-il)nafto[2,1-b]furan bileşiğine ait ^{1}H-NMR spektrumunda N-H piki 10,01 ppm'de gözlenmiştir (Giri ve Basavaraja, 2012).



Sentezlenen 1,3,4-oksadiazol türevlerinin aromatik sahadaki protonlarına ait kimyasal kayma değerleri ve etkileşim sabitleri ayrıntılı olarak aşağıda tabloda sunulmuştur (**Tablo 34**).

Tablo 34 1,3,4-Oksadiazol bileşiklerinin ^{1}H-NMR verileri (ppm)



	R_1
1	4-Cl
2	3-Cl
3	4-Br
4	3-Br
5	4-CH_3

A	6-OCH_3
B	7-OCH_3

Bileşik	Ar-**H**
VA1	7,12-7,19 (1H; H_8; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,19-7,21 (1H; H_4; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,27 (1H; H_5; J=2,4 Hz) 7,36-7,38 (2H; H_{10} ve H_{12}; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,44-7,45 (1H; H_1; J=2,8 Hz) 7,54-7,56 (2H; H_9 ve H_{13}; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,70-7,77 (2H; H_3 ve H_7; J=9,2 Hz)
VA2	7,03-7,05 (1H; H_8; J_1=2,4 Hz; J_2=8,4 Hz) 7,12-7,15 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,19-7,22 (1H; H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=9,2 Hz) 7,32-7,36 (1H; H_{12}; J=8,0 Hz) 7,41-7,45 (3H; H_1; H_{11} ve H_{13}; J=2,8 Hz) 7,70-7,77 (2H; H_3 ve H_7; J=9,2 Hz)
VA3	7,12-7,15 (1H; H_8; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,18-7,21 (1H; H_4; J_1=2,4 Hz; J_2=8,4 Hz) 7,27-7,28 (1H; H_5; J=2,4 Hz) 7,41-7,42 (1H; H_1; J=2,8 Hz) 7,45-7,50 (4H; H_9; H_{10}; H_{12} ve H_{13}; J=2,4 Hz) 7,69-7,77 (2H; H_3 ve H_7; J=9,2 Hz)
VA4	7,12-7,15 (1H; H_8; J_1=2,8 Hz; J_2=8,4 Hz) 7,18-7,22 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,4 Hz) 7,26-7,27/7,28-7,30 (2H; H_1 ve H_{12}; J=2,4 Hz) 7,27-7,28 (1H; H_5; J_1=2,8 Hz) 7,45 (2H; H_{11} ve H_{13}) 7,70-7,77 (2H; H_3 ve H_7; J=9,2 Hz) 7,83-7,84 (1H; H_9)
VA5	7,10-7,19 (1H; H_8; J_1=2,8 Hz; J_2=8,0 Hz) 7,18-7,21 (1H; H_4; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,27-7,28 (1H; H_5; J=2,8 Hz) 7,32 (1H; H_1; J=2,4 Hz) 7,36-7,38 (4H; H_9; H_{10}; H_{12} ve H_{13}) 7,40-7,45 (2H; H_9 ve H_{13}; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,70-7,77 (2H; H_3 ve H_7; J=9,2 Hz)

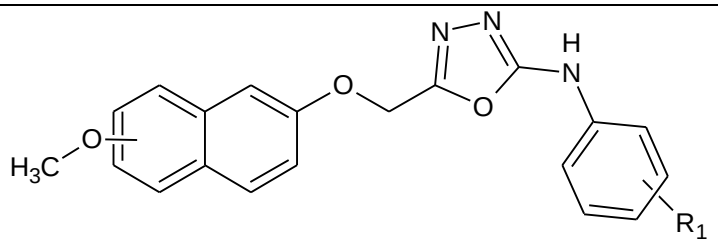
Tablo 33 1,3,4-Oksadiazol bileşiklerinin ^{1}H-NMR verileri (ppm) (Devamı)

VB1	6,99-7,02 (1H; H_5; J_1=2,4 Hz; J_2=8,4 Hz) 7,04-7,07 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,19 (1H; H_8; J=2,4 Hz) 7,36-7,39 (2H; H_{10} ve H_{12}; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,39-7,40 (1H; H_1; J=2,4 Hz) 7,54-7,56 (2H; H_9 ve H_{13}; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,73-7,77 (2H; H_3 ve H_6; J=9,2 Hz)
VB2	6,99-7,02 (1H; H_5; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,02-7,08 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,12-7,15 (1H; H_8; J=2,8 Hz) 7,32-7,42 (4H; H_1; H_{11}; H_{12} ve H_{13}) 7,70-7,75 (3H; H_3; H_6 ve H_9; J=9,2 Hz)
VB3	6,99-7,02 (1H; H_5; J_1=2,4 Hz; J_2=8,4 Hz) 7,04-7,07 (1H; H_4; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,19 (1H; H_8; J=2,4 Hz) 7,39-7,42 (1H; H_1; J=2,8 Hz) 7,50 (4H; H_9; H_{10}; H_{12} ve H_{13}) 7,72-7,77 (2H; H_3 ve H_6; J=9,2 Hz)
VB4	6,99-7,02 (1H; H_5; J_1=2,4 Hz; J_2=8,4 Hz) 7,05-7,07 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,19 (1H; H_8; J=2,4 Hz) 7,26-7,30 (1H; H_{12}) 7,40 (1H; H_1; J=2,4 Hz) 7,40-7,48 (2H; H_{11} ve H_{13}) 7,72-7,75 (2H; H_3 ve H_6; J=9,6 Hz) 7,84-7,85 (1H; H_9)
VB5	6,99-7,02 (1H; H_5; J_1=2,4 Hz; J_2=8,8 Hz) 7,04-7,07 (1H; H_4; J_1=2,8 Hz; J_2=8,4 Hz) 7,11-7,13 (2H; H_9 ve H_{13}; J=8,8 Hz) 7,19 (1H; $H_{8;}$ J=2,4 Hz) 7,39-7,42 (3H; H_1; H_{10} ve H_{12}; J_1=2,8 Hz; J_2=8,0 Hz) 7,72-7,77 (2H; H_3 ve H_6; J=9,2 Hz)

7.5.3 ^{13}C-NMR bulguları

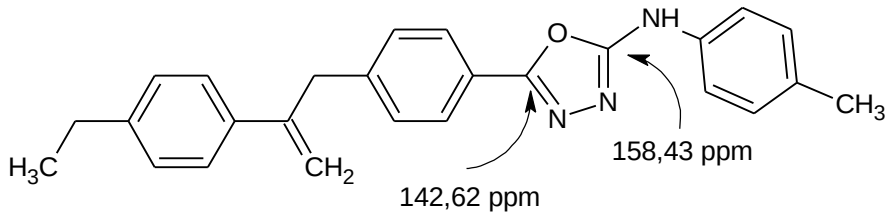
Sentezlenen 1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin ^{13}C-NMR spektrumları alınarak yapı karakterizasyonu desteklenmiştir (**Tablo 35**).

Tablo 35 1,3,4-Oksadiazol bileşiklerinin ^{13}C-NMR verileri-1 (ppm)



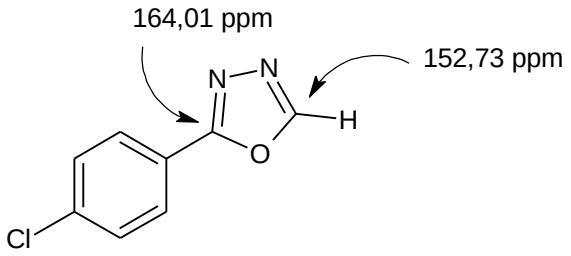
Bileşik	Ar-CH_3	Ar-OCH_3	Ar-O-CH_2-	Aromatik C
VA1	-	55,58	60,08	106,60-160,70
VA2	-	55,57	60,08	106,60-160,56
VA3	-	55,58	60,08	106,60-160,67
VA4	-	55,58	60,08	105,60-160,52
VA5	21,01	55,58	60,11	106,60-161,05
VB1	-	55,58	59,98	105,88-160,70
VB2	-	55,58	59,97	105,88-160,57
VB3	-	55,58	59,97	105,88-160,67
VB4	-	55,58	59,97	105,88-160,53
VB5	20,74	55,58	59,98	105,88-161,05

Küçükgüzel ve arkadaşları sentezledikleri 1,3,4-oksadiazol türevlerinin ^{13}C-NMR spektrumunu incelediklerinde oksadiazol halkasına ait aromatik karbonların sinyallerini 142,62 ve 158,43 ppm'de tespit etmişlerdir (Küçükgüzel ve ark., 2002).

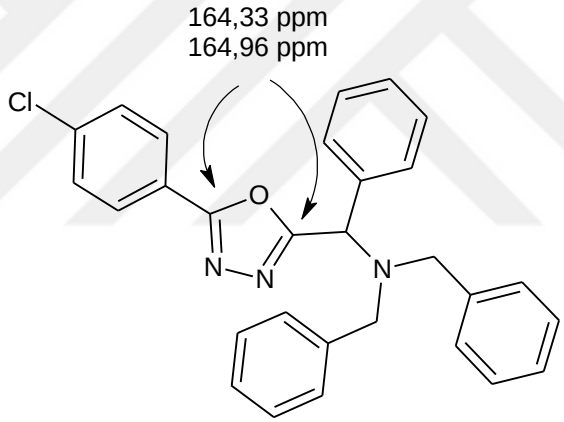


Souldozi ve Ramani benzoik asit türevlerinden başlayarak bir dizi 2-aril-1,3,4-oksadiazol bileşiği sentezlemişlerdir. Yapılan ^{13}C-NMR çalışmasında 2-(4-

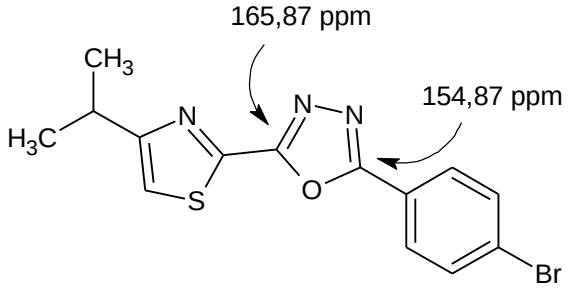
klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğine ait oksadiazol karbonlarının sinyalleri 152,73 ve 164,01 ppm'de gözlenmiştir (Souldozi ve Ramani, 2007).



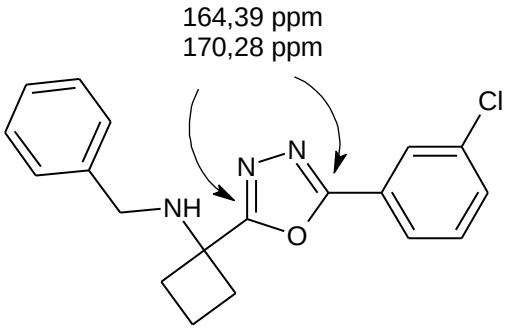
Ramazani ve Rezaei yaptıkları çalışmayla bir dizi 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazol türevi sentezlemişlerdir. Aşağıda formüle edilen *N,N*-dibenzil-1-(5-(4-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-1-fenilmetanamin bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda oksadiazol karbonları 164,33 ve 164,96 ppm'de kimyasal kaymaya uğramıştır (Ramazani ve Rezaei, 2010).



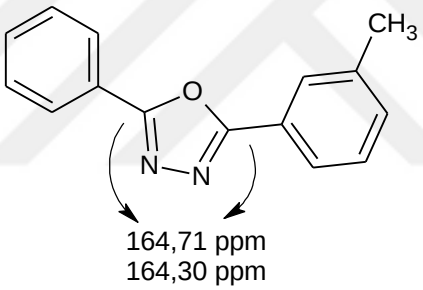
Kumar ve arkadaşları sentezledikleri 1,3,4-oksadiazol türevlerinin ^{13}C-NMR spektrumlarını incelediklerinde oksadiazol halkasında tiyazol halkasına bağlı karbonun 165,87 ppm, fenil halkasına bağlı karbonun 154,87 ppm'de pik verdiğini tespit etmişlerdir (Kumar ve ark, 2010).



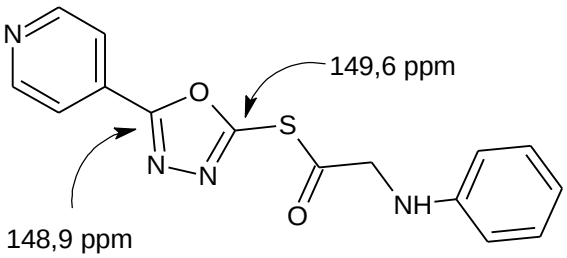
Ramani ve arkadaşları bir dizi 1,3,4-oksadiazol türevi sentezlemişlerdir. *N*-Benzil-*N*-{1-[5-(3-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il]siklobutil}amin bileşiğine ait ^{13}C-NMR spektrumund halkadaki C=N karbonlarının 164,39 ve 170,28 ppm'de sinyal verdiği tespit edilmiştir (Ramani ve ark., 2011).



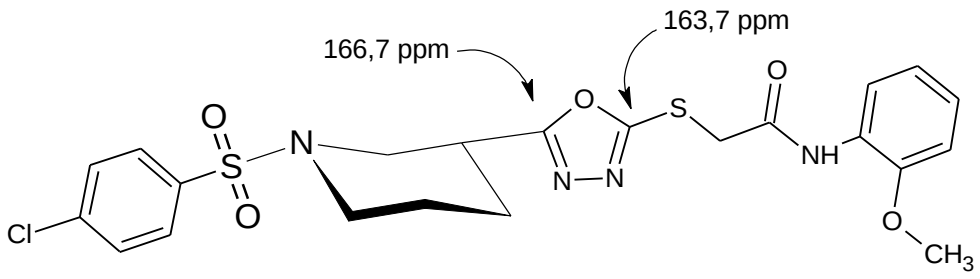
Diao ve arkadaşları yaptıkları bir çalışma kapsamında sentezlenen 2-(*p*-tolil)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinde oksadiazol halkası karbonlarını 164,71 ve 164,30 ppm'de tespit etmişlerdir (Diao ve ark., 2018).



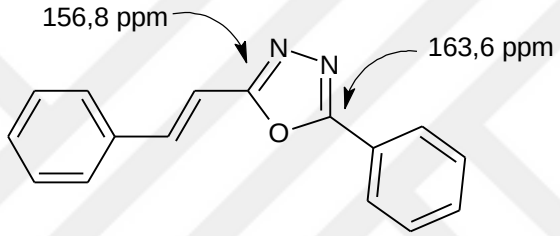
Raval ve arkadaşları bazı yeni oksoetiltiyo-1,3,4-oksadiazol türevi bileşikler sentezlemişlerdir. Aşağıda kimyasal yapısı verilen bileşikte C=N karbonlarının 148,9 ve 149,6 ppm'de sinyal verdiği tespit edilmiştir (Paval ve ark., 2014).



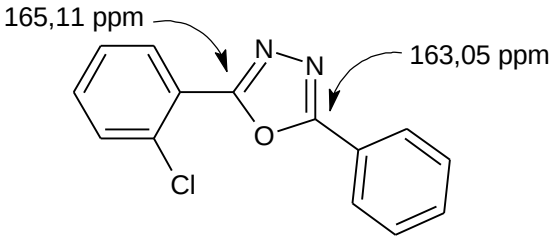
Nafeesa ve arkadaşları sentezledikleri 2-[(5-{1-[(4-klorofenil)sulfonil]-3-piperidinil}-1,3,4- oksadiazol-2-il)sulfanil]-*N*-(2-etoksifenil)asetamit bileşiğinde C=N karbonlarının 163,7 ve 166,7 ppm'de sinyal verdiğini bildirmişlerdir (Nafeesa ve ark., 2017).



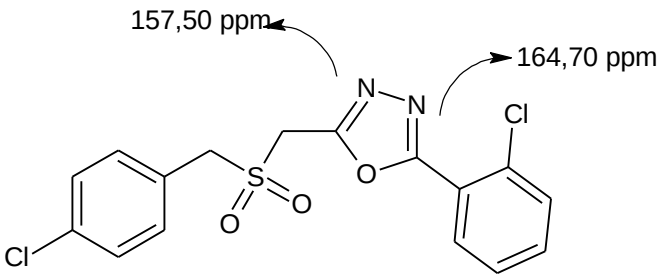
Jasiak ve Kudelko *N*-aroilhidrazon bileşiklerinden bazı yeni 2-(2-ariletenil)-1,3,4-oksadiazol bileşikleri sentezlemişlerdir. Aşağıda kimyasal yapısı verilen bileşikte oksadiazol halkasına ait karbonların sinyalleri 156,80 ve 163,80 ppm'de tespit edilmiştir (Jasiak ve Kudelko, 2015).



2-(2-Klorofenil)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiği Stabile ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma kapsamında sentezlenmiş olup C=N karbonlarının 165,11 ve 163,05 ppm'de sinyal verdiği bildirilmiştir (Stabile ve ark., 2010).

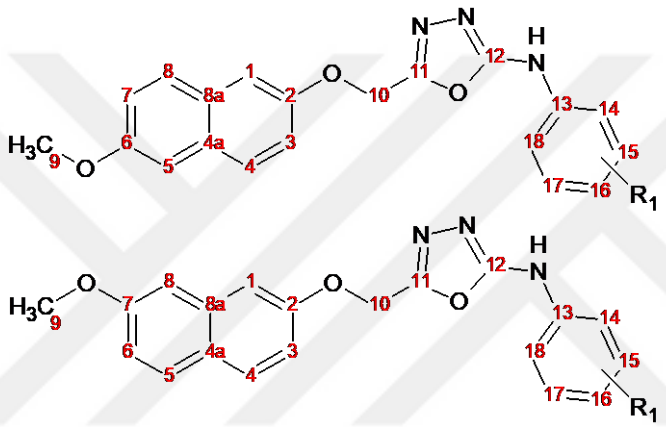


Padmavathi ve arkadaşları tarafından sentezlenen 2-(4-klorofenilsulfonilmetil)-5-(2-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda C=N karbonları 157,50 ve 164,70 ppm'de tespit edilmiştir (Padmavathi ve ark., 2009).



1,3,4-Oksadiazol türevlerindeki karbonların sinyalleri aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir (**Tablo 36**).

Tablo 36 1,3,4-Oksadiazol bileşiklerinin ^{13}C-NMR verileri-2 (ppm)



	R1
1	4-Cl
2	3-Cl
3	4-Br
4	3-Br
5	4-CH3

Bileşik	VA1	VA2	VA3	VA4	VA5	VB1	VB2	VB3	VB4	VB5
C_1	108,64	108,64	108,65	108,64	108,62	105,88	105,88	105,88	105,88	105,88
C_2	154,10	154,10	154,10	154,10	154,13	158,36	158,36	158,36	158,36	158,35
C_3	119,00	118,99	119,00	118,99	119,02	116,91	116,91	116,91	116,91	116,89
C_4	128,71	128,72	128,72	128,72	128,71	129,82	129,82	129,82	129,82	129,80
C_{4a}	129,41	129,51	129,50	129,50	129,52	124,70	124,71	124,70	124,70	124,68
C_5	106,60	106,56	106,60	106,60	106,60	129,55	129,55	129,55	129,55	129,55
C_6	156,49	156,50	156,49	156,50	156,49	115,98	115,97	115,98	115,97	116,00
C_7	119,48	119,48	119,49	119,48	119,46	156,25	156,25	156,25	156,24	156,27
C_8	128,86	128,86	128,86	128,86	128,85	107,66	107,66	107,66	107,66	107,65

Tablo 36 1,3,4-Oksadiazol bileşiklerinin ^{13}C-NMR verileri-2 (ppm) (Devamı)

C_{8a}	130,43	130,44	130,43	130,44	130,42	135,92	135,92	135,92	135,92	135,92
C_9	55,58	55,57	55,58	55,58	55,58	55,58	55,58	55,58	55,58	55,58
C_{10}	60,08	60,08	60,08	60,08	60,11	59,98	59,97	59,97	59,97	59,99
C_{11}	156,65	156,77	156,68	156,78	156,40	156,58	156,70	156,60	156,70	156,23
C_{12}	160,70	160,56	160,67	160,52	161,05	160,70	160,57	160,67	160,53	161,05
C_{13}	137,91	140,38	138,32	140,50	139,42	137,91	140,37	138,32	140,49	136,43
C_{14}	119,07	122,10	120,69	122,41	125,47	119,07	122,08	120,69	122,42	117,54
C_{15}	126,05	133,97	127,84	131,50	130,56	129,42	133,97	132,29	131,50	129,90
C_{16}	129,50	116,91	132,29	119,74	136,45	126,06	116,95	113,93	119,74	131,31
C_{17}	126,05	131,22	127,84	125,00	130,56	129,42	131,22	132,29	125,01	124,68
C_{18}	119,07	116,10	120,69	116,47	125,47	119,07	116,10	113,93	116,47	117,54
Ar-CH_3					20,74					20,74

7.6 Biyolojik Aktiviteler

7.6.1 Tirozinaz enzim inhibisyonu

Tirozinaz enzim inhibitörleri zirai, kozmetik ve farmasötik gibi çok farklı alanlarda kullanılabilme özelliğine sahiptirler. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda Parkinson hastalığının tedavisinde de potansiyel olarak kullanılabilecekleri bildirilmektedir.

Bileşiklerin tirozinaz inhibisyonu IC_{50} değerleri **Tablo 37**'de verilmiştir.

Tablo 37 Bileşiklerin tirozinaz inhibisyonu IC_{50} değerleri

Bileşik	IC_{50} (µM)
IIIA1	69,40 ± 1,05***
IIIA2	58,42 ± 2,04*
IIIA3	70,84 ± 2,45***
IIIA4	78,47 ± 0,94***
IIIA5	62,08 ± 2,95***
IIIB1	45,70 ± 2,93*
IIIB2	111,60 ± 4,92***
IIIB3	126,53 ± 5,52***
IIIB4	111,76 ± 2,65***
IIIB5	161,29 ± 6,93***
IVA1	173,42 ± 7,49***
IVA2	142,19 ± 4,22***
IVA3	120,09 ± 4,99***
IVA4	Nd
IVA5	95,93 ± 3,02***
IVB1	125,00 ± 2,94***
IVB2	175,03 ± 2,40***
IVB3	125,93 ± 4,78***
IVB4	Nd
IVB5	Nd
VA1	Nd
VA2	Nd
VA3	Nd
VA4	Nd
VA5	Nd
VB1	Nd
VB2	Nd
VB3	129,51 ± 3,00***
VB4	128,27 ± 2,71***
VB5	93,91 ± 1,92***
Kojik asit	45,69 ± 1,65***

*p < 0,05, **p < 0,001; ***p < 0,0001, Nd: Tespit edilemedi

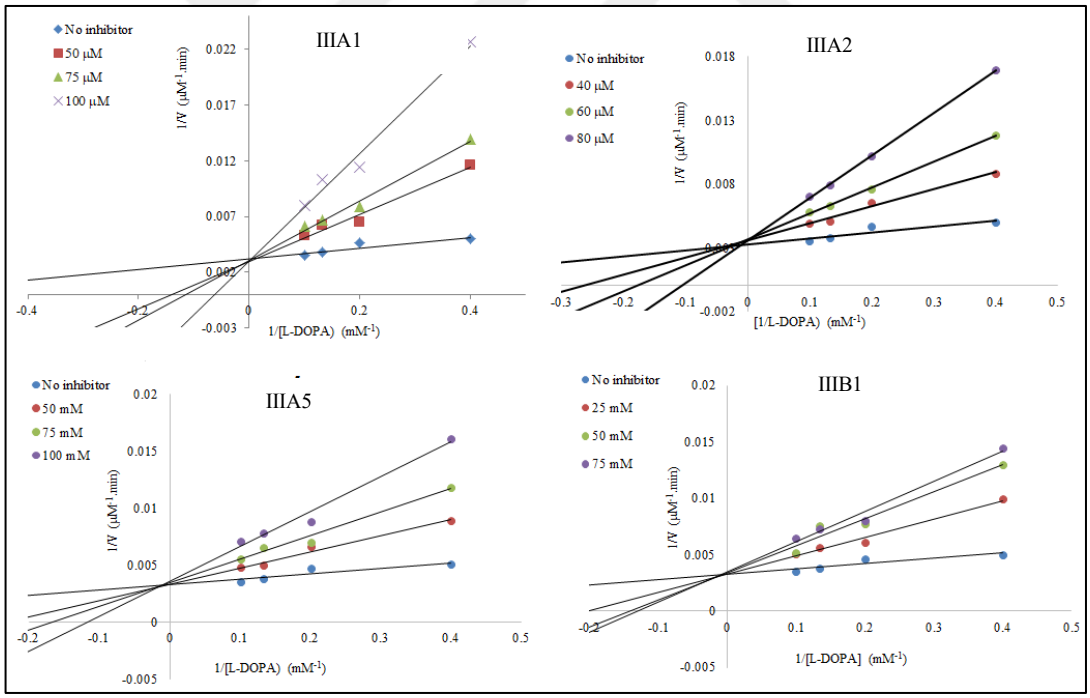
Tiyosemikarbazit bileşiklerinin tirozinaz inhibisyonu IC_{50} değerleri 45,70-162,29 µM arasında değişmektedir. En aktif türev 4. konumda klor sübstitüenti taşıyan IIIB1 bileşiğidir.

1,2,4-Triazol-5-tiyon türevlerinin tirozinaz inhibisyonu IC_{50} değerleri 95,93-173,42 µM arasında değişmektedir. Üç adet bileşiğin IC_{50} değeri hesaplanamamıştır. En aktif türev 4. konumda metil sübstitüenti taşıyan IVA5 bileşiğidir.

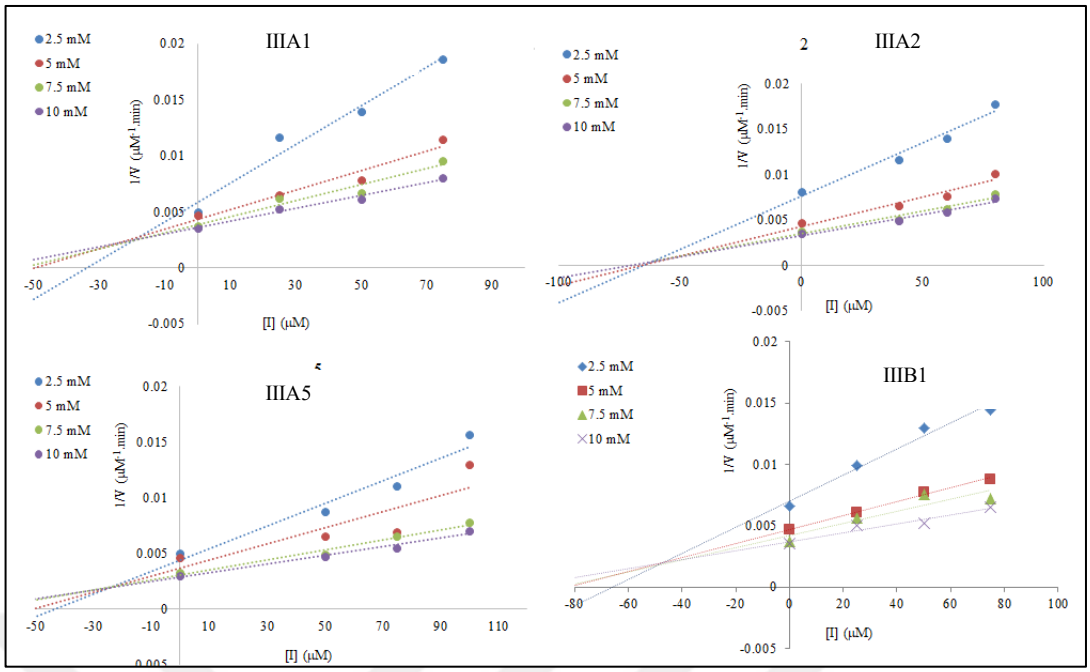
1,3,4-Oksadiazol türevlerinin tirozinaz inhibisyonu IC_{50} değerleri 93,91-129,51 µM arasında değişmektedir. Yedi adet bileşiğin IC_{50} değeri hesaplanamamıştır. En aktif türev 4. konumda metil sübstitüenti taşıyan VB5 bileşiğidir.

Tiyosemikarbazit yapısının siklik hale gelmesiyle çoğunlukla aktivitenin düştüğü veya kaybolduğu gözlenmektedir. Yapıda metil gibi elektron salan grupların olması aktiviteye doğrudan olumlu katkı sağladığı görülmüştür.

En yüksek aktiviteye sahip dört türev olan IIIA1, IIIA2, IIIA5, IIIB1 bileşikleri üzerinden kinetik çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen grafikler **Şekil 165-166**'da verilmiştir.



Şekil 165 IIIA1, IIIA2, IIIA5, IIIB1 kodlu bileşiklerin tirozinaz enzimi üzerinde inhibisyon tipi



Şekil 166 IIIA1, IIIA2, IIIA5, IIIB1 kodlu bileşiklerin tirozinaz enzim üzerinde K_i değerlerinin belirlenmesi

Hesaplanan Ki değerleri sonucunda bileşiklerin tirozinaz enzimini yarışmalı olarak inhibe ettiği sonucuna varılmıştır (**Tablo 38**).

Tablo 38 Bileşiklerin tirozinaz enzimine karşı inhibisyon tipi

Bileşikler	**Tip**	**Ki** (µM)
IIIA1	Yarışmalı	19,15 ± 0,35
IIIA2	Yarışmalı	66,25 ± 0,60
IIIA5	Yarışmalı	16,10 ± 0,50
IIIB1	Yarışmalı	47,30 ± 0,25

7.6.2 α-Glukozidaz enzimi inhibisyon sonuçları

Tip-2 diyabet tedavisinde kullanılan α-glukozidaz inhibitörlerinin sentezi günümüzde medisinal kimyacıların oldukça ilgisini çekmektedir. Birçok doğal ve sentetik bileşik bu enzimi inhibe edebilmektedir.

Sentezlenen bileşiklerin α-glukozidaz inhibisyonu IC_{50} değerleri **Tablo 39**'da verilmiştir.

Tablo 39 Bileşiklerin α-glukozidaz inhibisyonu IC_{50} değerleri

Bileşik	**IC_{50}** (μM)
IIIA1	235,44 ± 3,55***
IIIA2	186,21 ± 1,36***
IIIA3	263,70 ± 2,40***
IIIA4	265,51 ± 4,77***
IIIA5	351,05 ± 5,99***
IIIB1	207,34 ± 2,94***
IIIB2	103,35 ± 1,25***
IIIB3	206,96 ± 4,56***
IIIB4	89,59 ± 0,81***
IIIB5	216,95 ± 2,48***
IVA1	397,51 ± 5,30***
IVA2	195,22 ± 2,00***
IVA3	370,91 ± 1,99***
IVA4	309,73 ± 4,50***
IVA5	278,20 ± 2,44***
IVB1	249,28 ± 2,77***
IVB2	152,47 ± 0,84***
IVB3	359,80 ± 2,98***
IVB4	265,63 ± 2,68***
IVB5	178,34 ± 1,93***
VA1	198,18 ± 3,85***
VA2	235,09 ± 5,03***
VA3	397,57 ± 6,00***
VA4	295,95 ± 2,63***
VA5	260,53 ± 2,24***
VB1	218,21 ± 3,52***
VB2	317,60 ± 2,40***
VB3	191,66 ± 2,88***
VB4	418,59 ± 7,93***
VB5	252,76 ± 2,66***
Akarboz	60,22 ± 0,55***

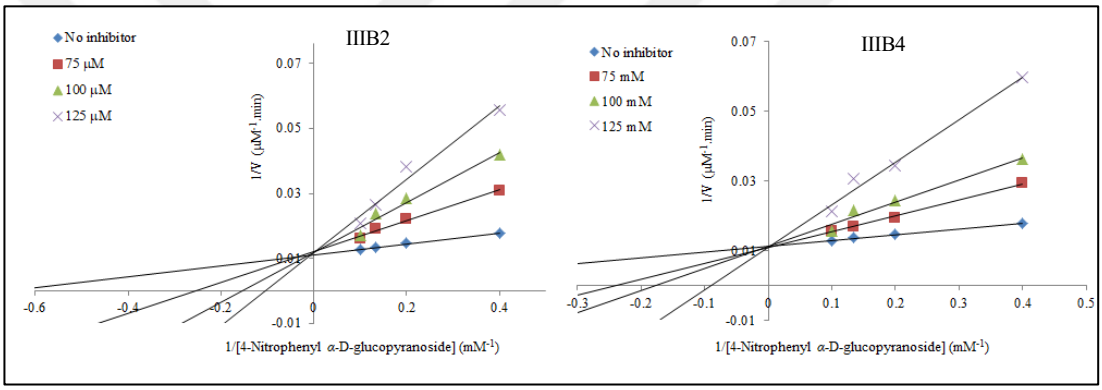
*p < 0,05; **p < 0,001; ***p < 0,0001

Tiyosemikarbazit bileşiklerinin α-glukozidaz inhibisyonu IC_{50} değerleri 89,59-351,05 µM arasında değişmektedir. En aktif türev 3. konumda brom sübstitüenti taşıyan IIIB4 bileşiğidir.

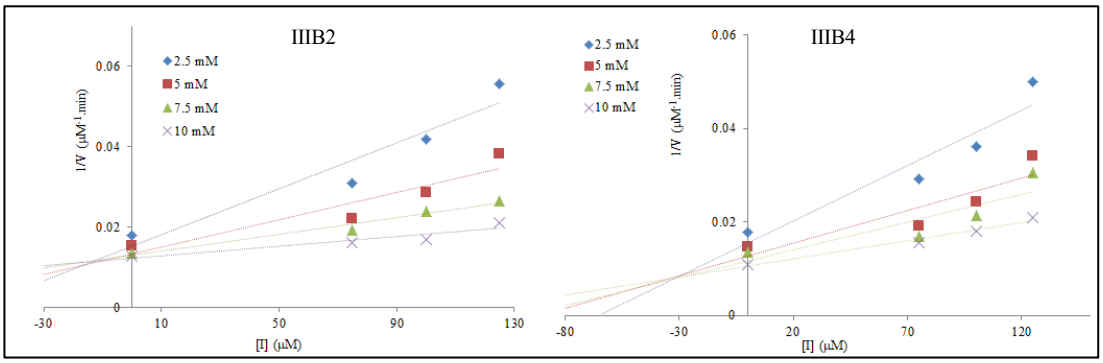
1,2,4-Triazol-5-tiyon türevlerinin α-glukozidaz inhibisyonu IC_{50} değerleri 152,47-397,51 µM arasında yer almaktadır. En aktif türev 4. konumda klor, naftalen halkasının 7. konumunda metoksi sübstitüenti taşıyan IVB2 bileşiğidir.

1,3,4-Oksadiazol türevlerinin α-glukozidaz inhibisyonu IC_{50} değerleri ise 191,66-418,59 µM arasında değişmektedir. En aktif bileşik, 4. konumda brom sübstitüenti taşıyan VB3 bileşiğidir.

En yüksek aktiviteye sahip iki türev olan IIIB2 ve IIIB4 bileşikleri üzerinden kinetik çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen grafikler **Şekil 167-168**'de verilmiştir.



Şekil 167 IIIB2 ve IIIB4 kodlu bileşiklerin α-glukozidaz enzimi üzerinde inhibisyon tipi



Şekil 168 IIIB2 ve IIIB4 kodlu bileşiklerin α-glukozidaz enzim üzerinde K_i değerlerinin belirlenmesi

Hesaplanan Ki değerleri sonucunda bileşiklerin α-glukozidaz enzimini yarışmalı olarak inhibe ettiği sonucuna varılmıştır (**Tablo 40**).

Tablo 40 Bileşiklerin glukozidaz enzimine karşı inhibisyon tipi

Bileşikler	**Tip**	**Ki** (μM)
IIIB2	Yarışmalı	13,25 ± 0,25
IIIB4	Yarışmalı	32,50 ± 0,75

7.6.3. Antioksidan aktivite sonuçları

Birçok metabolik ve nörodejeneratif hastalığın oksidatif stres ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktivitesi DPPH radikal süpürücü etkisiyle değerlendirilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin DPPH radikal süpürücü aktivitesi (SC_{50}) değerleri **Tablo 41**'de verilmiştir.

Tablo 41 Bileşiklerin DPPH SC_{50} değerleri

Bileşik	SC_{50} (µM)
IIIA1	11,33 ± 0,25***
IIIA2	25,88 ± 0,57***
IIIA3	18,27 ± 0,31***
IIIA4	29,27 ± 0,74***
IIIA5	25,43 ± 0,66***
IIIB1	28,56 ± 0,35***
IIIB2	63,41 ± 1,46***
IIIB3	28,64 ± 0,47***
IIIB4	28,80 ± 1,36***
IIIB5	53,04 ± 2,39***
IVA1	264,73 ± 3,65***
IVA2	255,12 ± 4,88***
IVA3	135,29 ± 2,73***
IVA4	199,03 ± 3,55***
IVA5	84,35 ± 0,38***
IVB1	131,11 ± 2,77***
IVB2	171,46 ± 3,81***
IVB3	154,43 ± 2,03***
IVB4	172,51 ± 2,33***
IVB5	178,07 ± 2,11***
VA1	268,27 ± 3,60***
VA2	279,16 ± 2,55***
VA3	487,75 ± 6,92***
VA4	364,01 ± 2,75***
VA5	295,60 ± 3,82***
VB1	307,79 ± 2,38***
VB2	314,64 ± 4,20***
VB3	440,61 ± 5,03***
VB4	305,14 ± 6,44***
VB5	293,20 ± 2,02***
Gallik Asit	70,03 ± 0,50***

*p < 0,05; **p < 0,001; ***p < 0,0001

Aktivitesi taranan tüm bileşikler içerisinde tiyosemikarbazit türevleri oldukça yüksek aktivite göstermiştir. Tiyosemikarbazid türevlerinin (SC_{50}) değerleri standard olarak kullanılan gallik asitten daha düşük bulunmuştur. Bileşiklerin siklik hale gelmesiyle aktivitede düşüş gözlenmiştir.

8. SONUÇ

Günümüzde Parkinson ve diyabet gibi metabolik, nörodejeneratif bozukluklar artan görülme sıklığı sahiptir. Var olan tedavi yöntemlerinin güncellenerek yeni ilaç moleküllerinin tedaviye girmesi ihtiyacı doğmuştur. Bu hastalıkların oluşum mekanizmaları incelenerek bu yolaklar üzerinde yer alan enzim gibi makromoleküllerin hedef alınması amaçlanmaktadır.

Enzim inhibisyon çalışmaları günümüzde oldukça popülerdir. Hastalık etkeni olan patojendeki çeşitli enzimleri kovalent bağlamak veya metabolik hastalıklarda sorumlu enzimi aktive veya inhibe etmek gibi konular araştırmacıların dikkatini çekmektedir.

Tez çalışmamızda bu amaca yönelik olarak bazı yeni tiyosemikarbazit ve 1,2,4-triazol-5-tiyon ve 1,3,4-oksadiazol türevleri sentezlenmiştir. Başlangıç maddesi olarak metoksisübstitüe naftol halkası seçilmiştir. Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmış olup, fizikokimyasal özellikleri belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar literatür verileriyle karşılaştırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan, antitirozinaz ve α-glukozidaz inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. Tiyosemikarbazit türevlerinin yüksek antioksidan aktivite sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bileşikler değişen oranlarda tirozinaz ve α-glukozidaz enzimini inhibe etmektedir. Yapılan enzim kinetiği çalışmasıyla bu inhibisyonun, enzimin aktif bölgesine bağlanarak yarışmalı olarak gerçekleştiği saptanmıştır.

Bu bilgiler ışığında ilerleyen çalışmalarımızda bileşiklerin türevlendirilmesi ve çalışmanın bir sonraki adımında aktif çıkan bileşiklerin doking çalışmalarının yapılması hedeflenmektedir.

9. REFERANSLAR

Abdel-Aziz M, Abdel-Rahman HM. Synthesis and anti-mycobacterial evaluation of some pyrazine-2-carboxylic acid hydrazide derivatives. Eur J Med Chem. 2010; 45(8): 3384-3388.

Abdel-Azizab HA, Bhata MA, Ghazzalic M. Cyclodesulfurization of substituted thiosemicarbazides into 1,3,4- oxadiazoles via hydrazonoyl chlorides. Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem. 2014; 189(9): 1328-1336.

Abdu Musad E, Mohamed R, Saeed BA, Vishwanath BS, Rai KM. Synthesis and evaluation of antioxidant and antibacterial activities of new substituted bis(1,3,4-oxadiazoles), 3,5-bis(substituted) pyrazoles and isoxazoles. Bioorg Med Chem Lett. 2011; 21(12): 3536-3540.

Al-Deeb OA, Al-Omar MA, El-Brollosy NR, Habib EE, Ibrahim TM, El-Emam AA. Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-[3-(1-adamantyl)-4-substituted-5-thioxo-1,2,4-triazolin-1-yl]acetic acids, 2-[3-(1-adamantyl)-4-substituted-5-thioxo-1,2,4-triazolin-1-yl]propionic acids and related derivatives. Arzneimittelforschung. 2006; 56(1): 40-47.

Almasirad A, Tabatabai SA, Faizi M, Kebriaeezadeh A, Mehrabi N, Dalvandi A, Shafiee A. Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5-[2-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles. Bioorg Med Chem Lett. 2004; 14(24): 6057-6059.

Al-Soud YA, Al-Dweri MN, Al-Masoudi NA. Synthesis, antitumor and antiviral properties of some 1,2,4-triazole derivatives. Il Farmaco. 2004; 59(10): 775-783.

Amir M, Kumar H, Javed SA. Non-carboxylic analogues of naproxen: Design, synthesis and pharmacological evaluation of some 1,3,4-oxadiazole/thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives. Arch Pharm Chem Life Sci. 2007; 340: 577-585.

Amir M, Shikha K. Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2,6-dichloroanilino)phenyl]acetic acid derivatives. Eur J Med Chem. 2004; 39(6): 535-545.

Arslan T, Keles T, Barut B, Özel A, Biyiklioglu Z. Synthesis of novel monostyryl and distyryl boron dipyrromethenesbearing 4-((2-hydroxyethyl)(methyl)amino group as cholinesterase and tyrosinase inhibitör. Inorg Chim Acta. 2018; 471: 121-125.

Asano N. Glycosidase inhibitors: update and perspectives on practical use. Glycobiology. 2003; 13(10): 93R-104R.

Bahadur S, Singh SP, Shukla MK. Synthesis of some new thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivates as potential antiviral agents. Arch Pharm (Weinheim). 1982; 315: 312-317.

Balabadra S, Kotni M, Manga V, Allanki AD, Prasad R, Sijwali PS. Synthesis and evaluation of naphthyl bearing 1,2,3-triazole analogs as antiplasmodial agents, cytotoxicity and docking studies. Bioorg Med Chem. 2017; 25(1): 221-232.

Balba M, El-Hady NA, Taha N, Rezki N, Ashry ESHE. Inhibition of α-glucosidase and α-amylase by diaryl derivatives of imidazole-thione and 1,2,4-triazole-thiol. Eur J Med Chem. 2011; 46: 2596-2601.

Bansal S, Bala M, Suthar SK, Choudhary S, Bhattacharya S, Bhardwaj V, Singla S, Joseph A. Design and synthesis of novel 2-phenyl-5-(1,3-diphenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,3,4-oxadiazoles as selective COX-2 inhibitors with potent anti-inflammatory activity. Eur J Med Chem. 2014; 80: 167-74.

Bao W, Chen C, Yi N, Jiang J, Zeng Z, Deng W, Peng Z, Xiang J. Synthesis of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles through elemental sulfur promoted cyclization of hydrazides with ısocyanides. Chin J Chem. 2017; 35(10): 1611-1618.

Barbuceanu SF, Saramet G, Almajan GL, Draghici C, Barbuceanu F, Bancescu G. New heterocyclic compounds from 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole class bearing

diphenylsulfone moieties. Synthesis, characterization and antimicrobial activity evaluation. Eur J Med Chem. 2012; 49: 417-423.

Barnham KJ, Masters CL, Bush AI. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. Nat Rev Drug Discov. 2004; 3(3): 205-214.

Başaran E. Sübstitüe Aminoasit Hidrazitinden Türeyen 1,2,4-Triazol, 1,3,4-Tiyadiazol ve 1,3,4-Oksadiazol Türevlerinin Sentezi Ve Yapı Karakterizasyonları. Gaziantep Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2011, Gaziantep (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN).

Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. Diabetes. 1999; 48(1): 1-9.

Benmekhbi L, Bencharif M, Bencharif L, Mosbah S. Electrocyclization of semicarbazone; a novel route of green synthesis of 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles. Int J Electrochem Sci. 2011; 6: 1991-2000.

Bhandari SV, Bothara KG, Raut MK, Patil AA, Sarkate AP, Mokale VJ. Design, synthesis and evaluation of antiinflammatory, analgesic and ulcerogenicity studies of novel S-substituted phenacyl-1,3,4-oxadiazole-2-thiol and Schiff bases of diclofenac acid as nonulcerogenic derivatives. Bioorg Med Chem. 2008; 16(4): 1822-1831.

Blois, MS. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. Nature. 1958; 181: 1199-1200.

Bondock S, Adel S, Etman HA, Badria FA. Synthesis and antitumor evaluation of some new 1,3,4-oxadiazole-based heterocycles. Eur J Med Chem. 2012; 48: 192-199.

Boschelli DH, Connor DT, Bornemeier DA, Dyer RD, Kennedy JA, Kuipers PJ, Okonkwo GC, Schrier DJ, Wright CD. 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, and 1,2,4 triazole analogs of the fenamates: *in vitro* inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase activities. J Med Chem. 1993; 36: 1802-1810.

Bulut N, Kocyigit UM, Gecibesler IH, Dastan T, Karci H, Taslimi P, Durna Dastan S, Gulcin I, Cetin A. Synthesis of some novel pyridine compounds containing bis-1,2,4-triazole/thiosemicarbazide moiety and investigation of their antioxidant properties, carbonic anhydrase, and acetylcholinesterase enzymes inhibition profiles. J Biochem Mol Toxicol. 2018; 32(1).

Buscemi S, Gruttadauria M. Photocyclization reaction of some 2-methyl-4-phenyl-substituted aldehyde thiosemicarbazones. Mechanistic aspects. Tetrahedron. 2000; 56(7): 999-1004.

Butterworth P. The use of dixon plots to study enzyme inhibition. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Enzymology. 1972; 289: 251-253.

Cacic M, Trkovnik M, Cacic F, Has-Schon E. Synthesis and antimicrobial activity of some derivatives of (7-hydroxy-2-oxo-2*H*-chromen-4-yl)-acetic acid hydrazide. Molecules. 2006; 11(2): 134-147.

Campenhausena S, Bornscheina B, Wickb R, Botzelf K, Sampaiod C, Poewee W, Oertelb W, Siebertg U, Bergerc K, Dodel R. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. Eur Neuropsychopharmacol. 2005; 15: 473-490.

Cesur N, Birteksöz S, Ötük G. Synthesis and biological evaluation of some new thiosemicarbazide, 4-thiazolidinone, 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole-3-thione derivates bearing imidazo[1,2-a]pyridine moiety. Acta Pharma Turcica. 2002; 44: 23-41.

Chang T. An updated review of tyrosinase ınhibitors. Int J Mol Sci 2009; 10: 2440-2475.

Chaudhari PS, Pathare SP, Akamanchi KG. *o*-Iodoxybenzoic acid mediated oxidative desulfurization initiated domino reactions for synthesis of azoles. J Org Chem. 2012; 77(8): 3716-3723.

Chaves OA, Santos MRL, de Oliveira MCC, Sant'Anna CMR, Ferreira RC, Echevarria A, Netto-Ferreira JC. Synthesis, tyrosinase inhibition and transportation behavior of novel β-enamino thiosemicarbazide derivatives by human serum albumin. J Mol Liq. 2018; 254: 280-290.

Cihan-Üstündağ G, Gürsoy E, Naesens L, Ulusoy-Güzeldemirci N, Çapan G. Synthesis and antiviral properties of novel indole-based thiosemicarbazides and 4-thiazolidinones. Bioorg Med Chem. 2016; 24(2): 240-246.

Clark MA, Finkel R, Rey JA, Whalen K, Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. 5th ed. 2012, p:102.

Coppo FT, Evans KA, Graybill TL, Burton G. Efficient one-pot preparation of 5-substituted-2-amino-1,3,4- oxadiazoles using resin-bound reagents. Tetrahedron Lett. 2004; 45(16): 3257-3260.

Coyle JT, Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. Science. 1993; 262(5134): 689-695.

Çalışır MM, Koçyiğit-Kaymakçıoğlu B, Özbek B, Ötük G. Synthesis and antimicrobial activity of some novel schiff bases containing 1,2,4-triazole-3-thione. E-J Chem. 2010; 7(S1): 458-464.

Çıkla P, Arora P, Basu A, Talele TT, Kaushik-Basu N, Küçükgüzel ŞG. Etodolac thiosemicarbazides: a novel class of hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitors. Marmara Pharm J. 2013; 17: 138-146.

Çıkla-Süzgün P, Kaushik-Basu N, Basu A, Arora P, Talele TT, Durmaz I, Çetin-Atalay R, Küçükgüzel ŞG. Anti-cancer and anti-hepatitis C virus NS5B polymerase activity of etodolac 1,2,4-triazoles. J Enzyme Inhib Med Chem. 2015; 30(5): 778-785.

Dabiri M, Salehi P, Baghbanzadeha M, Bahramnejada M. A facile procedure for the one-pot synthesis of unsymmetrical 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles. Tetrahedron Lett. 2006; 47(39): 6983-6986.

Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. Ageing Res Rev. 2018; 42: 72-85.

Diaoa P, Gea P, Zhang W, Xu C, Zhang N, Guo C. Synthesis of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles by visible-light-mediated decarboxylation–cyclization of hydrazides and diketones. Tetrahedron Lett. 2018; 59(8): 767-770.

Dogan HN, Rollas S, Erdeniz H. Synthesis, structure elucidation and antimicrobial activity of some 3-hydroxy-2-naphthoic acid hydrazide derivatives. Farmaco. 1998; 53(7): 462-467.

Dolman SJ, Gosselin F, O'Shea PD, Davies IW. Superior reactivity of thiosemicarbazides in the synthesis of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles. J Org Chem. 2006; 71(25): 9548-9551.

Dong H, Liu J, Liu X, Yu Y, Cao S. Molecular docking and QSAR analyses of aromatic heterocyclethiosemicarbazone analogues for finding novel tyrosinase inhibitors. Bioorg Chem. 2017; 75: 106-117.

Dong X, Zhang Y, He J, Zhang S, Zeng M, Chen J, Zheng Z. Preparation of tyrosinase inhibitors and antibrowning agents using green technology. Food Chem. 2016; 197: 589-596.

Duran A, Doğan HN, Rollas S. Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1,4-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-5*H*-1,2,4-triazoline-5-thiones. II Farmaco. 2002; 57(7): 559-564.

Duschinsky R, Gainer H. Oxidation and reduction of 4-acetamidobenzaldehyde thiosemicarbazone. J Chem Soc. 1951; 73(9): 4464-4466.

Einhorn J, Demerseman P, Royer R. Research on benzofurans. LXX. Synthesis of 2-nitro-3-methoxybenzofurans and the corresponding naphthofurans. J Heterocycl Chem. 1985; 22(5): 1243-1247.

El-Sayed W, Ali OM, Hendy HA, Abdel-Rahman AAH. Synthesis and antimicrobial activity of new 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles and their sugar derivatives. Chin J Chem. 2012; 30(1): 77-83.

Ergenç N, Ilhan E, Ötük G. Synthese und biologische Wirkung einiger 1,4-disubstituierter thiosemicarbazide und deren 1,2,4-triazol-5-thion-derivate. Pharmazie. 1992; 47(1): 59-60.

Farghaly AR, El-Kashef H. Synthesis of some new azoles with antiviral potential. Arkivoc. 2006; 11: 76-90.

Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. Nature. 2000; 408(6809): 239-247.

Fischer E, Besthorn E. Uber die hydrazinverbindungen. Justus Liebigs Ann Chem. 1882; 212(3): 316-339.

Freund M. Ein verfahren zur darstellung des triazols und seiner homologen. Ber Dtsch Chem Ges. 1896; 29(3): 2483-2490.

Geng PF, Liu XQ, Zhao TQ, Wang CC, Li ZH, Zhang J, Wei HM, Hu B, Ma LY, Liu HM. Design, synthesis and in vitro biological evaluation of novel [1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidine derivatives containing a thiosemicarbazide moiety. Eur J Med Chem. 2018; 146: 147-156.

Ghani U, Ullah N. New potent inhibitors of tyrosinase: Novel clues to binding of 1,3,4-thiadiazole-2(3*H*)-thiones, 1,3,4-oxadiazole-2(3*H*)-thiones, 4-amino-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones, and substituted hydrazides to the dicopper active site. Biorg Med Chem. 2010; 18: 4042-4048.

Gherezghiher TB, Michalsen B, Chandrasena REP, Qin Z, Sohn J, Thatcher GRJ, Bolton JL. The naphthol selective estrogen receptor modulator (SERM), LY2066948, is oxidized to an *o*-quinone analogous to the naphthol equine estrogen, equilenin. Chem Biol Interact. 2012; 196: 1-2.

Giri S, Basavaraja KM. Synthesis of 3-methoxy-2-(1,3,4-oxadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl and 1,2,4-triazolyl)naphtho[2,1-b]furans of biological interest. J Chem Pharm Res. 2012; 4(5): 2643-2648.

Gobis K, Foks H. Microwave-assisted synthesis of novel 4-*N*,*N*-dimethylamino and 4-cycloamino-substituted 1,2,4-triazole-3-thiones. Heteroatom Chemistry. 2010; 21(3): 188-195.

Gürsoy A, Karali N. Synthesis and anticonvulsant activity of new acylthiosemicarbazides and thiazolidones. Il Farmaco. 1995; 50(12): 857-866.

Gürsoy A, Demirayak Ş, Cesur Z, Reisch J, Ötük G. Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as possible antimicrobials. Pharmazie. 1990; 45(4): 246-250.

Gürsoy A, Terzioglu N, Ötük G. Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides and thiazolidinones as possible antimicrobials. Eur J Med Chem. 1997; 32(9): 753-757.

Güzeldemirci Ulusoy N, Küçükbasmaci Ö. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1-b]thiazole moiety. Eur J Med Chem. 2010; 45(1): 63-68.

Habib NS, Issa AS, Rida Samia M, Ashour FA, Tawil GG. Synthesis of alkyloxybenzamide derivates as potential antimicrobial agents. Pharmazie. 1986; 41(11): 761-764.

Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? J Neurochem. 2006; 97(6): 1634-1658.

He J, Wang X, Zhao X, Liang Y, He H, Fu L. Synthesis and antitumor activity of novel quinazoline derivatives containing thiosemicarbazide moiety. Eur J Med Chem. 2012; 54: 925-930.

Hilal-Dandan R, Brunton LL. Goodman&Gilman'ın Farmakoloji ve Tedavi El Kitabı. 2. Baskı 2017, p:368.

Hutt MP, Elslager EF, Werbel LM. 2-Phenyl-5-(trichloromethy1)-1,3,4-oxadiazoles, A new class of antimalarial substances (1,2). J Heterocycl Chem. 1970; 7(3): 511-518.

Jasiak K, Kudelko A. Oxidative cyclization of *N*-aroylhydrazones to 2-(2-arylethenyl)-1,3,4-oxadiazoles using DDQ as an efficient oxidant. Tetrahedron Lett. 2015; 56(43): 5878-5881.

Javid MT, Rahim F, Taha M, Rehman HU, Nawaz M, Wadood A, Imran S, Uddin I, Mosaddik A, Khan KM. Synthesis, *in vitro* α-glucosidase inhibitory potential and molecular docking study of thiadiazole analogs. Bioorg Chem. 2018; 78: 201-2019.

Jha KK, Samad A, Kumar Y, Shaharyar M, Khosa RL, Jain J, Kumar V, Singh P. Design, synthesis and biological evaluation of 1,3,4-oxadiazole derivatives. Eur J Med Chem. 2010; 45(11): 4963-4967.

Joshi SD, Vagdevi HM, Vaidya VP, Gadaginamath GS. Synthesis of new 4-pyrrol-1-yl benzoic acid hydrazide analogs and some derived oxadiazole, triazole and pyrrole ring systems: a novel class of potential antibacterial and antitubercular agents. Eur J Med Chem. 2008; 43(9): 1989-1996.

Kalyoncuoğlu N, Rollas S, Sür-Altiner D, Yeğenoğlu Y, Anğ O. 1-[*p*-(Benzoylamino)benzoyl]-4-substituted thiosemicarbazides: synthesis and antibacterial and antifungal activities. Pharmazie. 1992; 47(10): 796-797.

Kane JM, Dudley MW, Sorensen SM, Miller FP. 2,4-Dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones as potential antidepressant agents. J Med Chem. 1988; 31(6): 1253-1258.

Kane JM, Staeger MA, Dalton CR, Miller FP, Dudley MW, Ogden AML, Kehne JH, Ketteler HJ, McCloskey TC, Senyah Y, Chmielewski PA, Miller JA. 5-Aryl-3-(alkylthio)-4*H*-1,2,4-triazoles as selective antagonists of strychine-induced convulsions and potential antispastic agents. J Med Chem. 1994; 37: 125-132.

Karakuş S, Çoruh U, Barlas-Durgun B, Vázquez-López EM, Özbaş-Turan S, Akbuğa J, Rollas S. Synthesis and cytotoxic activity of some 1,2,4-triazoline-3-thione and 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazole derivatives. Marmara Pharm J. 2010; 14: 84-90.

Kashtoh H, Hussain S, Khan A, Saad SM, Khan JAJ, Khan KM, Perveen S, Choudhary MI. Oxadiazoles and thiadiazoles: Novel α-glucosidase inhibitors. Bioorg Med Chem. 2017; 22: 5454-5465.

Keshk EM, El-Desoky SI, Hammouda MAA, Abdel-Rahman AH, Hegazi AG. Synthesis and reactions of some new quinoline thiosemicarbazide derivatives of potential biological activity. Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem. 2008; 183(6): 1323-1343.

Khalil NS. Efficient synthesis, structure, and antimicrobial activity of some novel *N*- and *S*-beta-D-glucosides of 5-pyridin-3-yl-1,2,4-triazoles. Carbohydr Res. 2006; 341(13): 2187-2199.

Khan MT, Choudhary MI, Khan KM, Rani M, Atta-ur-Rahman. Structure–activity relationships of tyrosinase inhibitory combinatorial library of 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole analogues. Bioorg Med Chem. 2005; 13: 3385-3395.

Kumar H, Javed SA, Khan SA, Amir M. 1,3,4-Oxadiazole/thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives of biphenyl-4-yloxy acetic acid: Synthesis and preliminary evaluation of biological properties. Eur J Med Chem. 2008; 43: 2688-2698.

Kuş C, Ayhan-Kilcigil G, Can Eke B, Işcan M. Synthesis and antioxidant properties of some novel benzimidazole derivatives on lipid peroxidation in the rat liver. Arch Pharm Res. 2004; 27(2): 156-163.

Küçükgüzel I, Küçükgüzel SG, Rollas S, Kiraz M. Some 3-thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials. Bioorg Med Chem Lett. 2001; 11(13): 1703-1707.

Küçükgüzel İ, Rollas S, Ülgen M. Synthesis and characterizations of some thiourea derivatives from 1,2,4-triazoline-3-thiones. J Pharm Univ Mar. 1994; 10(1): 17-25.

Küçükgüzel SG, Küçükgüzel I, Tatar E, Rollas S, Sahin F, Güllüce M, De Clercq E, Kabasakal L. Synthesis of some novel heterocyclic compounds derived from diflunisal hydrazide as potential anti-infective and anti-inflammatory agents. Eur J Med Chem. 2007; 42(7): 893-901.

Küçükgüzel ŞG, Kocatepe A, De Clercq E, Şahin F, Güllüce M. Synthesis and biological activity of 4-thiazolidinones, thiosemicarbazides derived from diflunisal hydrazide. Eur J Med Chem. 2006; 4: 353-359.

Küçükgüzel ŞG, Rollas S, Erdeniz H, Kiraz M. Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of ethyl 2-arylhydrazono-3-oxobutyrates. Eur J Med Chem. 1999; 34: 153-160.

Lang AE, Lozano AM. Parkinson's Disease. N Engl J Med. 1998; 339(15): 1044-1053.

Laskar K, Alam P, Khan RH, Rauf A. Synthesis, characterization and interaction studies of 1,3,4-oxadiazole derivatives of fatty acid with human serum albumin (HSA): A combined multi-spectroscopic and molecular docking study. Eur J Med Chem. 2016; 122: 72-78.

Lau LML, Breteler MBM. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2006; 5: 525-535.

Li Z, Gu Z, Yin K, Zhang R, Deng Q, Xiang J. Synthesis of substituted-phenyl-1,2,4-triazol-3-thione analogues with modified D-glucopyranosyl residues and their antiproliferative activities. Eur J Med Chem. 2009; 44(11): 4716-4720.

Li, Z, Wang X, Yuxia D. Synthesis of 2-(5-(2-Chlorophenyl)-2-fluroylamido)-5-aryloxymethyl-1,3,4-thiadiazoles under microwave irradiation. Synth Commun. 2001; 31(12): 1829-1836.

Lina Y, Hub Y, Jia Y, Li Z, Guo Y, Chenb Q, Lina H. Inhibitory effects of naphthols on the activity of mushroom tyrosinase. Int J Biol Macromol. 2012; 51: 32-36.

Lineweaver H, Burk D. The determination of enzyme dissociation constant. J Am Chem Soc. 1934; 56: 658-661.

Liu J, Yi W, Wan Y, Ma L, Song H. 1-(1-Arylethylidene)thiosemicarbazide derivatives: A new class of tyrosinase inhibitors. Bioorg Med Chem. 2008; 16: 1096-1102.

Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. J Biochem Mol Toxicol. 2003; 17(1): 24-38.

Masuda T, Yamashita D, Takeda Y, Yonemori S. Screening for tyrosinase inhibitors among extracts of seashore plants and identification of potent inhibitors from Garcinia subelliptica. Biosci Biotech Bioch. 2005; 69: 197-201.

Mavrova AT, Wessilinova D, Tsenov JA, Lubenov LA. Synthesis and antiproliferative activity of some new thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3*H*)-ones containing 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole moiety. Eur J Med Chem. 2014; 86: 676-683.

Mır I, Sıddqui MT, Comrie AM. Antituberculosis agents. V: α-[5-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio]acethydrazide and related compounds. J Pharm Sci. 1991; 80(6): 548-550.

Misra HK. Synthesis of some new substituted 1,3,4-oxadiazoles as potential insecticidal, antibacterial and anti-acetylcholine esterase agents. Arch Pharm. 1983; 316(6): 487-493.

Mohan J, Anjaneyulu GSR, Verma P, Yamini KVS. Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atoms: Synthesis and antimicrobial activity of s-triazolo[3,4-b]-[1,3,4]thiadiazines, thiazolo-[3,2-b]-s-triazoles and isomeric thiazolo-[2,3-c]-s-triazoles. Indian J Chem, Sect B. 1990; 29(1): 88-90.

Moise M, Sunel V, Profire L, Popa M, Desbrieres J, Peptu C. Synthesis and biological activity of some new 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole compounds containing a phenylalanine moiety. Molecules. 2009; 14(7): 2621-2631.

Moustafa OS. Synthesis and some reactions of quinoxalinecarboazides. J Chin Chem Soc. 2000; 47(2): 351-357.

Mullican MD, Wilson MW, Connor DT, Kostlan CR, Schrier DJ, Dyer RD. Design of 5-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, -1,3,4-oxadiazoles, and -1,2,4-triazoles as orally-active, nonulcerogenic antiinflammatory agents. J Med Chem. 1993; 36: 1090-1099.

Nafeesa K, Aziz-ur-Rehman, Abbasi MA, Siddiqui SZ, Rasool S. Synthesis, characterization and pharmacological evaluation of different 1,3,4-oxadiazole and acetamide derivatives of ethyl nipecotate. Bull Fac Pharm Cairo Univ. 2017; 55(2): 333-343.

Nargund LVG, Reddy GRN, Hariprasad V. Anti-inflamatory activity of substituted 1,3,4-oxadiazoles. J Pharm Sci. 1994; 83(2): 246-248.

Niu P, Kang J, Tian X, Song L, Liu H, Wu J, Yu W, Chang J. Synthesis of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles and 2-amino-1,3,4-thiadiazoles via sequential condensation and I_2-mediated oxidative C–O/C–S bond formation. J Org Chem. 2015; 80(2): 1018-1024.

Nofal ZM, Soliman EA, El-Karim SSA, Elzahar MI, Srour AM, Sethumadhavan S, Maher TJ. Novel benzimidazole derivatives as expected anticancer agents. Acta Pol Pharm Drug Research. 2011; 68(4): 519-534.

Omar FA, Mahfouz NM, Rahman MA. Design, synthesis and antiinflammatory activity of some 1,3,4-oxadiazole derivatives. Eur J Med Chem. 1996; 31: 819-825.

Önkol T, Doğruer DS, Uzun L, Adak S, Özkan S, Şahin MF. Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives. J Enzyme Inhib Med Chem. 2010; 23(2): 277-284.

Padmavathi V, Sudhakar Reddy G, Padmaja A, Kondaiah P, Ali-Shazia. Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. Eur J Med Chem. 2009; 44(5): 2106-2112.

Palaska E, Şahin G, Kelicen P, Durlu NT, Altinok G. 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. 2002; 57: 101-107.

Pan T, Li X, Jankovic J. The association between Parkinson's disease and melanoma. Int J Cancer. 2011; 128: 2251-2260.

Paraschivescu CC, Matache M, Dobrotă C, Nicolescu A, Maxim C, Deleanu C, Fărcăşanu IC, Hădade ND. Unexpected formation of *N*-(1-(2-aryl-hydrazono)isoindolin-2-yl)benzamides and their conversion into 1,2-(bis-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzenes. J Org Chem. 2013; 78(6): 2670-2679.

Patel SR, Gangwal R, Sangamwar AT, Jain R. Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR study of hydrazide, semicarbazide and thiosemicarbazide derivatives of 4-(adamantan-1-yl)quinoline as anti-tuberculosis agents. Eur J Med Chem. 2014; 85: 255-267.

Pitucha M, Woś M, Miazga-Karska M, Klimek K, Mirosław B, Pachuta-Stec A, Gładysz A, Ginalska G. Synthesis, antibacterial and antiproliferative potential of some new 1-pyridinecarbonyl-4-substituted thiosemicarbazide derivatives. Med Chem Res. 2016; 25: 1666-1677.

Plech T, Wujec M, Kosikowska U, Malm A, Rajtar B, Polz-Dacewicz M. Synthesis and *in vitro* activity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids against drug-susceptible and drug-resistant bacteria. Eur J Med Chem. 2013; 60: 128-134.

Pouliot MF, Angers L, Hamel JD, Paquin JF. Synthesis of 1,3,4-oxadiazoles from 1,2-diacylhydrazines using $[Et_2NSF_2]BF_4$ as a practical cyclodehydration agent. Org Biomol Chem. 2012; 10(5): 988-993.

Prakash O, Kumar M, Kumar R, Sharma C, Aneja KR. Hypervalent iodine(III) mediated synthesis of novel unsymmetrical 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles as antibacterial and antifungal agents. Eur J Med Chem. 2010; 45(9): 4252-4257.

Prota G. Progress in the chemistry of melanins and related metabolites. Med Res Rev. 1988; 8(4): 525-556.

Rafiq M, Saleem M, Hanif M, Kang SK, Seo SY, Lee KH. Synthesis, structural elucidation and bioevaluation of 4-amino-1,2,4-triazole-3-thione's Schiff base derivatives. Arch Pharm Res. 2016; 39(2): 161-171.

Rajak H, Kharya MD, Mishra P. Synthesis and local anesthetic activity of some novel *N*-[5-(4-substituted)phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2-(substituted)-acetamides. Arch Pharm (Weinheim). 2008; 341(4): 247-261.

Raman K, Singh HK, Salzman SK, Parmar SS. Substitued thiosemicarbazides and corresponding cyclized 1,3,4-oxadiazoles and their anti-inflammatory activity. J Pharm Sci. 1993; 82(2): 167-169.

Ramazani A, Rezaei A. Novel one-pot, four-component condensation reaction: an efficient approach for the synthesis of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole derivatives by a Ugi-4CR/*aza*-Wittig sequence. Org Lett. 2010; 12(12): 2852-2855.

Ramazani A, Shajari N, Mahyari A, Ahmadi Y. A novel four-component reaction for the synthesis of disubstituted 1,3,4-oxadiazole derivatives. Mol Divers. 2011; 15(2): 521-527.

Rane RA, Naphade SS, Bangalore PK, Palkar MB, Shaikh MS, Karpoormath R. Synthesis of novel 4-nitropyrrole-based semicarbazide and thiosemicarbazide hybrids with antimicrobial and anti-tubercular activity. Bioorg Med Chem Lett. 2014; 24(14): 3079-3083.

Rauf A, Sharma S, Gangal S. One-pot synthesis, antibacterial and antifungal activities of novel 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles. Chin Chem Lett. 2008; 19(1): 5-8.

Raval JP, Akhaja TN, Jaspara DM, Myangar KN, Patel NH. Synthesis and *in vitro* antibacterial activity of new oxoethylthio-1,3,4-oxadiazole derivatives. J Saudi Chem Soc. 2014; 18(2): 101-106.

Rollas S. Bazı l-Aroil-4-alkil/ariltyosemikarbazidler. I Doğa Bilimleri Dergisi Tıp. l983; Cilt 7, 65 Ref. C.A. 99,5545k.

Rollas S. Reductive cleavage of azo compounds with hydrazine hydrate and some new 1,2,4-triazole derivatives II. M.Ü. Fen Bilimleri Dergisi. 1986; 3: 195-200.

Rollas S. Synthesis and spectrometric analysis of some 1,2,4-triazoline-5-thiones. J Fac Pharm. 1981; 17: 155-163.

Rostom SA, Shalaby MA, El-Demellawy MA. Polysubstituted pyrazoles, part 5. Synthesis of new 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid hydrazide analogs and some derived ring systems. A novel class of potential antitumor and anti-HCV agents. Eur J Med Chem. 2003; 38(11-12): 959-974.

Sachdeva H, Dwivedi D, Arya K, Khaturia S, Saroj R. Synthesis, anti-inflammatory activity, and QSAR study of some Schiff bases derived from 5-mercapto-3-(4′-pyridyl)-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl-thiosemicarbazide. Med Chem Res. 2013; 22(10): 4953-4963.

Saeed A, Mahesar PA, Channar PA, Abbas Q, Larik FA, Hassan M, Raza H, Seo S. Synthesis, molecular docking studies of coumarinyl-pyrazolinyl substituted thiazoles

as non-competitive inhibitors of mushroom tyrosinase. Bioorg Chem. 2017; 74: 187-196.

Salgın-Gökşen U, Gökhan-Kelekçi N, Göktaş Ö, Köysal Y, Kılıç E, Işik Ş, Aktay G, Özalp M. 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones, 1,3,4- thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. Bioorg Med Chem. 2007; 15: 5738-5751.

Sangshetti JN, Chabukswar AR, Shinde DB. Microwave assisted one pot synthesis of some novel 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles as antifungal agents. Bioorg Med Chem Lett. 2011; 21(1): 444-448.

Senthilvelan A, Ramakrishnan VT. Photodesulfurization of 2,4-diaryl-1,2,4-triazole-3-thiones. Heteroatom Chemistry. 2003; 14(3): 269-272.

Sharma LK, Kumar S, Singh S, Singhz RKP. Electrochemical synthesis of 5-substituted-2-amino (substituted amino)-1,3,4-oxadiazoles at the platinum electrode. Russ J Electrochem. 2010; 46(1): 34-40.

Shirzad MM. Studies On Some Aryloxymethyl Thiosemicarbazide, 1,3,4-Thiadiazole and 1,2,4-Triazole-5-Thione Derivatives. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2013, Ankara (Danışman: Prof. Dr. Erhan PALASKA).

Silva Pinto MD, Kwon YI, Apostolidis E, Lajolo FM, Genovese MI, Shetty K. Functionality of bioactive compounds in brazilian strawberry (Fragaria x Ananassa Duch.) cultivars: evaluation of hyperglycemia and hypertension potential using in vitro models. J Agr Food Chem. 2008; 56: 4386-4392.

Singh HH, Nagar S, Chaudhari A, Parmar SS. Inhibition of pyruvic acid oxidation by 2,5-substituted 1,3,4-oxadiazoles. J Pharm Sci. 1973; 62(3): 504-507.

Solomon EI, Sundaram UM, Machonkin TE. Multicopper oxidases and oxygenases. Chem Rev. 1996; 96: 2563-2605.

Song S, You A, Chen Z, Zhu G, Wen H, Song H, Yi W. Study on the design, synthesis and structure-activity relationships of new thiosemicarbazone compounds as tyrosinase inhibitors. Eur J Med Chem. 2017; 139: 815-825.

Souldozi A, Ramazani A. The reaction of (*N*-isocyanimino)triphenylphosphorane with benzoic acid derivatives: a novel synthesis of 2-aryl-1,3,4-oxadiazole derivatives. Tetrahedron Lett. 2007; 48(9): 1549-1551.

Stabile P, Lamonica A, Ribecai A, Castoldi D, Guercio G, Curcuruto O. Mild and convenient one-pot synthesis of 1,3,4-oxadiazoles. Tetrahedron Lett. 2010; 51(37): 4801-4805.

Suresh Kumar GV, Rajendraprasad Y, Mallikarjuna BP, Chandrashekar SM, Kistayya C. Synthesis of some novel 2-substituted-5-[isopropylthiazole] clubbed 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazoles as potential antimicrobial and antitubercular agents. Eur J Med Chem. 2010; 45(5): 2063-2074.

Şahin G, Palaska E, Ekizoğlu M, Özalp M. Synthesis and antimicrobial activity of some 1,3,4-oxadiazole derivatives. Il Farmaco. 2002; 57: 539-542.

Şahin G, Palaska E, Kelicen P, Demirdamar R, Altinok G. Synthesis of some new 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones and their anti-inflammatory activities. Arzneimittelforschung. 2001; 51(6): 478-484.

Taha M, Ismail NH, Imran S, Wadood A, Rahim F, Khan KM, Riaz M. Hybrid benzothiazole analogs as antiurease agent: Synthesis and molecular docking studies. Bioorg Chem. 2016; 66: 80-87.

Taha M, Ismail NH, Imran S, Wadood A, Rahim F, Saad SM, Khan KM, Nasir A. Synthesis, molecular docking and α-glucosidase inhibition of 5-aryl-2-(6'-nitrobenzofuran-20-yl)-1,3,4-oxadiazoles. Bioorg Chem. 2016; 66: 117-123.

Taha M, Rahim F, Imran S, Ismail NH, Ullah H, Selvaraj M, Javid MT, Salar U, Ali M, Khan KM. Synthesis, α-glucosidase inhibitory activity and in silico study of tris-indole hybrid scaffold with oxadiazole ring: As potential leads for the management of type-II diabetes mellitus. Bioorg Chem. 2017; 74: 30-40.

Tatar E, Küçükgüzel İ, De Clercq E, Şahin F, Güllüce M. Synthesis, characterization and screening of antimicrobial, antituberculosis, antiviral and anticancer activity of novel 1,3-thiazolidine-4-ones derived from 1-[2-(benzoylamino)-4-(methylthio)butyryl]-4-alkyl/arylalkyl thiosemicarbazides. Arkivoc. 2008; 14: 191-210.

Tozkoparan B, Gökhan N, Aktay G, Yeşilada E, Ertan M. 6-Benzylidenethiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6*H*)-ones substituted withibuprofen: synthesis, characterization and evaluation of anti-inflammatory activity. Eur J Med Chem. 2000; 35(7-8): 743-750.

Ünver Y, Sancak K, Çelik F, Birinci E, Küçük M, Soylu S, Arslan Burnaz N. New thiophene-1,2,4-triazole-5(3)-ones: Highly bioactive thiosemicarbazides, structures of Schiff bases and triazole-thiols. Eur J Med Chem. 2014; 84: 639-650.

Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol. 2007; 39(1): 44-84.

Varvaresou A, Siatra-Papastaikoudi T, Dalla Tsotinis A, Tsantili-Kakoulidou A, Vamvakides A. Synthesis, lipophilicity and biological evaluation of indolecontaining derivatives of 1,3,4-thiadiazole and 1,2, 4-triazole. Il Farmaco. 1998; 53(5): 320-326.

Varvaresou A, Tsantili-Kakoulidou A, Siatra-Papastaikoudi T, Tiligada E. Synthesis and biological evaluation of indole containing derivates of thiosemicarbazide and their cyclic 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole analogs. Arzneim Forsch Drug Res. 2000; 50(1): 48-54.

Wang X, Li Z, Wei B, Yang J. Synthesis of 2-(4-methoxylphenyloxyacetylamido)-5-aryloxymethyl-1,3,4-oxadiazoles under microwave irradiation. Synth Commun. 2002; 32(7): 1097-1103.

Wos M, Miazga-Karska M, Kaczorc AA, Klimek K, Karczmarzyk Z, Kowalczuk D, Wysocki W, Ginalska G, Urbanczyk-Lipkowska Z, Morawiak M, Pitucha M. Novel thiosemicarbazide derivatives with 4-nitrophenyl group as multi-target drugs: α-glucosidase inhibitors with antibacterial and antiproliferative activity. Biomed Pharmacother. 2017; 93: 1269-1276.

Xie W, Zhang H, He J, Zhang J, Yu Q, Luo C, Li S. Synthesis and biological evaluation of novel hydroxybenzaldehyde-based kojic acid analogues as inhibitors of mushroom tyrosinase. Bioorg Med Chem Lett. 2017; 27(3): 530-532.

Xie W, Zhang J, Ma X, Yang W, Zhou Y, Tang X, Zou Y, Li H, He J, Xie S, Zhao Y, Liu F. Synthesis and biological evaluation of kojic acid derivatives containing 1,2,4-triazole as potent tyrosinase ınhibitors. Chem Biol Drug Des. 2015; 86: 1087-1092.

Xie Y, Liu J, Yang P, Shi X, Li J. Synthesis of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles from isoselenocyanates via cyclodeselenization. Tetrahedron. 2011; 67(30): 5369-5374.

Xu Y, Stokes AH, Freeman WM, Kumer SC, Vogt BA, Vrana KE. Tyrosinase mRNA is expressed in human substantia nigra. Brain Res Mol Brain Res. 1997; 45(1): 159-162.

Yadagiri B, Gurrala S, Bantu R, Nagarapu L, Polepalli S, Srujana G, Jain N. Synthesis and evaluation of benzosuberone embedded with 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole moieties as new potential anti proliferative agents. Bioorg Med Chem Lett. 2015; 25: 2220-2224.

Yang SJ, Lee SH, Kwak HJ, Gong YD. Regioselective synthesis of 2-amino-substituted 1,3,4-oxadiazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives via reagent-based cyclization of thiosemicarbazide intermediate. J Org Chem. 2013; 78(2): 438-444.

You A, Zhou J, Song S, Zhu G, Song H, Yi W. Rational design, synthesis and structure–activity relationships of 4-alkoxy- and 4-acyloxy-phenylethylenethiosemicarbazone analogues as novel tyrosinase inhibitors. Bioorg Med Chem. 2015; 23: 924-931.

Zamani K, Faghihi K, Iqbal R. Synthesis of some new 1-[4-(2-phenylethyl)-5-(pyridyl)-1,2,4-triazol-3-ylthioacetyl]-4-(phenylethyl) thiosemicarbazides and their biological activity. Indian J Heterocycl Chem. 2003; 12(3): 233-236.

Zarghi A, Tabatabai SA, Faizi M, Ahadian A, Navabi P, Zanganeh V, Shafiee A. Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5-(2-benzyloxyphenyl)-1,3,4-oxadiazoles. Bioorg Med Chem Lett. 2005; 15: 1863-1865.

Zhao D, Zhang M, Dong X, Hu Y, Dai X, Xiaoyi Wei X, Hider RC, Zhang J, Zhou T. Design and synthesis of novel hydroxypyridinone derivatives as potential tyrosinase inhibitors. Bioorg Med Chem Lett. 2016; 26: 3103-3108.

Zhao PL, Ma WF, Duan AN, Zou M, Yan YC, You WW, Wu SG. One-pot synthesis of novel isoindoline-1,3-dione derivatives bearing 1,2,4-triazole moiety and their preliminary biological evaluation. Eur J Med Chem. 2012; 54: 813-822.

10. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Hasan Erdinç	**Soyadı**	SELLİTEPE
Doğum Yeri	Fatih	**Doğum Tarihi**	04.01.1989
Uyruğu	T.C.	**Tel**	+90 555 679 28 72
E-mail	esellitepe@ktu.edu.tr		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mezuniyet Yılı**
Doktora/Uzmanlık	M.Ü. Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı	2018
Yüksek Lisans	-	-
Lisans	M.Ü. Eczacılık Fakültesi	2012
Lise	Sakıp Sabancı Anadolu Lisesi	2007

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1	Araştırma Görevlisi	Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya A.B.D.	2013-halen

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***
İngilizce	İyi	İyi	İyi
Almanca	Zayıf	Zayıf	Zayıf

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
68,75	68,75							

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
ALES Puanı	95,0		

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsoft Office	Çok İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

EKLER

Yayınlar:

Fandakli S, Dogan IS, **Sellitepe HE**, Yasar A, Yayli N. Synthesis, theoretical calculation and alpha-glucosidase inhibition of new chalcone oximes. Org Commun. 2018; 11(1): 23-34.

Doğan İS, Özel A, Birinci Z, Barut B, **Sellitepe HE**, Kahveci B. Synthesis of some novel 2-substitutedbenzyl-(4)7-phenyl-1*H*-benzo[d]imidazoles in mild conditions as potent anti-tyrosinase and antioxidant agents. Arch Pharm (Weinheim). 2016; 349(11): 881-888.

Yıldırım S, Kadıoğlu A, Sağlam A, Yaşar A, **Sellitepe HE**. Fast determination of anthocyanins and free pelargonidin in fruits, fruit juices, and fruit wines by high-performance liquid chromatography using a core-shell column. J Sep Sci. 2016; 39(20): 3927-3935.

Tatar E, Senkardes S, **Sellitepe HE**, Kucukguzel SG, Karaoglu SA, Bozdeveci A, De Clercq E, Pannecouque C, Ben Hadda T, Kucukguzel I. Synthesis, and prediction of molecular properties and antimicrobial activity of some acylhydrazones derived from *N*-(arylsulfonyl)methionine. T J Chem. 2016; 40(3): 510-534.

Bildiriler:

Durmuş M, Doğan İS, Barut B, **Sellitepe HE**, Özel A. 1-(2,4-Diklorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)Etil Alkol ve Bu Alkol Bileşiğinin Ester Türevlerinin Sentezlenmesi ve Biyolojik Aktivite Çalışmalarının Yapılması. 24. Ulusal Farmakoloji Kongresi. TRABZON, TÜRKIYE, 17-20 Ekim 2017, pp.163-163.

Sellitepe HE, Barut B, Doğan İS, Özel A. Synthesis and Investigation of Antioxidant Activities and Cholinesterase Inhibition Effects of Some 4-Aryl-1,4-dihydropyridine Derivatives. 2nd International Gazi Pharma Symposium Series (GPSS-2017). ANKARA, TÜRKIYE. 11-13 Ekim 2017, pp.10-10.

Doğan İS, **Sellitepe HE**, Kahveci B. Synthesis and Elucidation of Structures of New Isatine Schiff Base Compounds. 2nd International Gazi Pharma Symposium Series (GPSS-2017). ANKARA, TÜRKIYE, 11-13 Ekim 2017, pp.10-10.

Yildirim S, Kadioğlu A, Sağlam A, Yaşar A, **Sellitepe HE**. Antosiyaninlerin Core-Shell Kolon Kullanılarak Eş Zamanlı Kromatografik Analizi. 16. Kromatografi Kongresi. MALATYA, TÜRKIYE, 31 Ağustos - 2 Eylül 2016, ss.80-80.

Doğan İS, Çelik G, **Sellitepe HE**, Saraç Tarhan S. Synthesis of some novel 1-(4-chlorophenyl)-2-(1*H*-triazole-1-yl)ethanol ester derivative compounds as potential biological active compounds. 11th İnternational Symposium on Pharmaceutical Sciences. ANKARA, TÜRKIYE, 9-12 Haziran 2015, pp.12-13.