

EBRU DİDEM KURAN

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra eğer basılacak ise yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak

Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya (sol yandaki gibi) olacak .

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**YENİ FURİL HİDRAZİD TÜREVİ BİLEŞİKLER;
TASARIM, SENTEZ, KARAKTERİZASYON, BİYOLOJİK AKTİVİTE**

EBRU DİDEM KURAN

**DANIŞMAN
PROF. DR. NURAY ULUSOY-GÜZELDEMİRCİ**

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI**

İSTANBUL-2023

İTHAF

Babam'a...

TEŞEKKÜR

Doktora tezi çalışmam boyunca yanımda olan ve desteğini esirgemeyen; akademik kariyerindeki bilgi ve tecrübesinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Nuray ULUSOY-GÜZELDEMİRCİ'ye teşekkür ederim.

Tez izleme jürisinde yer alan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Nilgün KARALI ve Doç. Dr. Sevgi KARAKUŞ hocalarıma teşekkür ederim.

Desteğini hiçbir zaman esirgemeyen canım aileme ve sevgili eşim Arş. Gör. Fadıl Kaan KURAN'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
İTHAF	İİ
TEŞEKKÜR.....	İİİ
İÇİNDEKİLER	İV
TABLolar LİSTESİ	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XİV
ÖZET	XVİ
ABSTRACT.....	XVİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. 1,2,4-Triazoller Hakkında Genel Bilgi	4
2.2. Hidrazid-hidrazon Bileşikleri ile Yapılan Çalışmalar	19
2.3. Selektif Siklooksijanez-2 (COX-2) Enzim İnhibitörleri Hakkında Genel Bilgi ..	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. Araç ve Gereçler	40
3.1.1. Bileşiklerin Organik Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler	40
3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Bilgisayar Yazılımları	41
3.2. Organik Sentez Çalışmaları.....	42
3.2.1. Genel Sentez Şeması	42
3.2.2. <i>N</i> -(4-florofenil)-2-(furan-2-karbonil)hidrazin-1-karbotiyoamid (1).....	43
3.2.3. 4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (2)	43
3.2.4. Etil [(4-florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]asetat (3).....	43
3.2.5. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]asetohidrazid (4).....	43
3.2.6. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]- <i>N'</i> -[(süstitüe fenil)metiliden]asetohidrazidler (5a-t).....	44
3.3. Moleküler Modelleme Çalışmaları	44
3.3.1. Bileşiklerin Fizikokimyasal Özelliklerinin Hesaplanması (<i>In silico</i> ADME Çalışmaları)	44

3.3.2. Ligandların, Proteinin (PDB ID: 1CX2) Hazırlanması ve Moleküler Kenetleme (Moleküler Docking) Çalışmaları.....	44
3.4. Biyolojik Aktivite Çalışmaları*	45
3.4.1. <i>İn vitro</i> Sitotoksikite Çalışmaları	45
3.4.2. COX-1 ve COX-2 Enzim Aktivitesi	46
4. BULGULAR	48
4.1. Bileşiklere Ait Bulgular	48
4.1.1. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]asetohidrazid (4).....	48
4.1.2. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]- <i>N'</i> -[(fenil)metiliden]asetohidrazid (5a).....	51
4.1.3. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]- <i>N'</i> -[(2,3-dihidroksifenil)metiliden]asetohidrazid (5b)	55
4.1.4. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]- <i>N'</i> -[(2-hidroksi-4-dietilaminofenil)metiliden]asetohidrazid (5c).....	59
4.1.5. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]- <i>N'</i> -[(2-hidroksi-3-metoksifenil)metiliden]asetohidrazid (5d).....	63
4.1.6. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]- <i>N'</i> -[(4-etilfenil)metiliden]asetohidrazid (5e)	67
4.1.7. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]- <i>N'</i> -[(2,4-dinitrofenil)metiliden]asetohidrazid (5f)	71
4.1.8. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]- <i>N'</i> -[(3,4,5-trimetoksifenil)metiliden]asetohidrazid (5g)	75
4.1.9. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]- <i>N'</i> -[(4-nitrofenil)metiliden]asetohidrazid (5h).....	79
4.1.10. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]- <i>N'</i> -[(4-metilfenil)metiliden]asetohidrazid (5i)	83
4.1.11. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]- <i>N'</i> -[(3,4-dimetoksifenil)metiliden]asetohidrazid (5j).....	87
4.1.12. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]- <i>N'</i> -[(4-metoksi)metiliden]asetohidrazid (5k).....	91
4.1.13. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]- <i>N'</i> -[(4-siyanofenil)metiliden]asetohidrazid (5l).....	95
4.1.14. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]- <i>N'</i> -[(4-hidroksifenil)metiliden]asetohidrazid (5m)	99

4.1.15.	2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]- <i>N'</i> -[(3-hidroksifenil)metiliden]asetohidrazid (5n)	103
4.1.16.	2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]- <i>N'</i> -[(4-klorfenil)metiliden]asetohidrazid (5o)	107
4.1.17.	2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]- <i>N'</i> -[(4-florfenil)metiliden]asetohidrazid (5p).....	111
4.1.18.	2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]- <i>N'</i> -[(4-bromfenil)metiliden]asetohidrazid (5r).....	115
4.1.19.	2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]- <i>N'</i> -[(2-hidroksifenil)metiliden]asetohidrazid (5s)	120
4.1.20.	2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]- <i>N'</i> -[(4-dimetilaminofenil)metiliden]asetohidrazid (5t)	124
4.2.	Moleküler Modelleme Çalışma Bulguları.....	128
4.2.1.	<i>In-silico</i> ADME Çalışma Bulguları	128
4.2.2.	Moleküler Kenetleme Çalışması Bulguları	131
4.3.	Biyolojik Aktivite Bulguları.....	133
4.3.1.	Sitotoksik Aktivite Bulguları	133
4.3.2.	COX-1 ve COX-2 Enzim İnhibisyon Aktivite Bulguları.....	134
5.	TARTIŞMA	136
5.1.	<i>N</i> -(4-Florofenil)-2-(furan-2-karbonil)hidrazin-1-karbotiyoamid (1).....	136
5.2.	4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (2).....	137
5.3.	Etil ((4-florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)sülfanil]asetat (3)	139
5.4.	2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]asetohidrazid (4)	140
5.5.	2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]- <i>N'</i> -[(süstitüe fenil)metiliden]asetohidrazidler (5a-t).....	141
5.5.1.	UV Verileri	143
5.5.2.	FT-IR Spektral Verileri	146
5.5.3.	¹ H-NMR Spektral Verileri	153
5.5.4.	¹³ C-NMR (APT) ve HSQC (¹³ C- ¹ H) Spektral Verileri	173
5.5.5.	Kütle Spektral Verileri	192
5.6.	Sitotoksikite ve COX Enzim İnhibe Edici Aktivite Verilerinin Değerlendirilmesi	194

5.7. <i>İn siliko</i> ADME ve Moleküler Docking Çalışması Bulgularının Değerlendirilmesi	194
KAYNAKLAR	198
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	218



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3-1: 5a-t bileşiklerine ait sübstitüentler	42
Tablo 4-1: Sentezlenen bileşiklerin hesaplanan <i>in-siliko</i> ADME deskriptör değerleri.	128
Tablo 4-2: Sentezlenen bileşiklerin <i>in siliko</i> ADME değerleri ile ilişkili deskriptörler ve bu deskriptörlerin optimal değer aralıkları (Debnath ve Ganguly, 2016; Lipinski, 2000, 2004; Lipinski ve ark., 1997)	130
Tablo 4-3: SC-558, İbuprofen, diklofenak, 5r, 5s ve 5t bileşiklerinin COX-2 enzimi (PDB ID: 1CX2, rezolüsyon: 3 Å) aktif bölgesi ile moleküler kenetleme çalışmaları sonucunda elde edilen etkileşimler	131
Tablo 4-4: 4 ve 5a-t bileşiklerinin, standart olarak kullanılan cisplatin ve osimertinib madelerinin MCF7 ve HEK293 hücreleri üzerindeki IC ₅₀ değerleri (µM)	134
Tablo 4-5: 4 ve 5a-t bileşiklerinin Siklooksijenaz (COX) inhibitör aktiviteleri.	135
Tablo 4-6: Diklofenak, ibuprofen, selekoksib, SC-560, Dup-697, 5r, 5s ve 5t bileşiklerinin siklooksijenaz (COX) IC ₅₀ değerleri.....	135
Tablo 5-1: 4, 5a-t bileşiklerinin bazı analitik ve fizikokimyasal verileri	142
Tablo 5-2: 4, 5a-t bileşiklerinin UV verileri	145
Tablo 5-3: 4, 5a-t bileşiklerinin ortak FT-IR verileri	151
Tablo 5-4: 5a-t bileşiklerinin izomer oranları.....	155
Tablo 5-5: 5a-t bileşiklerinin ortak hidrojen atomlarının ¹ H-NMR verileri (δ ppm)....	170
Tablo 5-6: 5a-t bileşiklerinin ortak karbon atomlarının ¹³ C-NMR (APT) verileri (δ ppm)	189

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4-1: Bileşik 4'ün FT-IR spektrumu	49
Şekil 4-2: Bileşik 4'ün ^1H -NMR spektrumu.....	50
Şekil 4-3: Bileşik 4'ün ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.....	50
Şekil 4-4: Bileşik 4'ün ESI-HRMS spektrumu (pozitif)	51
Şekil 4-5: Bileşik 5a'nın FT-IR spektrumu	53
Şekil 4-6: Bileşik 5a'nın ^1H -NMR spektrumu.....	53
Şekil 4-7: Bileşik 5a'nın ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.....	54
Şekil 4-8: Bileşik 5a'nın ESI-HRMS Spektrumu (pozitif).....	54
Şekil 4-9: Bileşik 5a'nın ESI-HRMS Spektrumu (negatif)	55
Şekil 4-10: Bileşik 5b'nin FT-IR spektrumu	57
Şekil 4-11: Bileşik 5b'nin ^1H -NMR spektrumu.....	57
Şekil 4-12: Bileşik 5b'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.....	58
Şekil 4-13: Bileşik 5b'nin ESI-HRMS Spektrumu (pozitif).....	58
Şekil 4-14: Bileşik 5b'nin ESI-HRMS Spektrumu (negatif)	59
Şekil 4-15: Bileşik 5c'nin FT-IR spektrumu	61
Şekil 4-16: Bileşik 5c'nin ^1H -NMR spektrumu.....	61
Şekil 4-17: Bileşik 5c'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu	62
Şekil 4-18: Bileşik 5c'nin ESI-HRMS Spektrumu (pozitif).....	62
Şekil 4-19: Bileşik 5c'nin ESI-HRMS Spektrumu (negatif)	63
Şekil 4-20: Bileşik 5d'nin FT-IR spektrumu	65
Şekil 4-21: Bileşik 5d'nin ^1H -NMR spektrumu.....	65
Şekil 4-22: Bileşik 5d'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.....	66
Şekil 4-23: Bileşik 5d'nin ESI-HRMS spektrumu (pozitif)	66
Şekil 4-24: Bileşik 5d'nin ESI-HRMS spektrumu (negatif).....	67
Şekil 4-25: Bileşik 5e'nin FT-IR spektrumu	69
Şekil 4-26: Bileşik 5e'nin ^1H -NMR spektrumu.....	69
Şekil 4-27: Bileşik 5e'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu	70
Şekil 4-28: Bileşik 5e'nin ESI-HRMS spektrumu (pozitif)	70
Şekil 4-29: Bileşik 5e'nin ESI-HRMS spektrumu (negatif).....	71
Şekil 4-30: Bileşik 5f'nin FT-IR spektrumu.....	73
Şekil 4-31: Bileşik 5f'nin ^1H -NMR spektrumu	73

Şekil 4-32: Bileşik 5f'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu	74
Şekil 4-33: Bileşik 5f'nin ESI-HRMS spektrumu (pozitif)	74
Şekil 4-34: Bileşik 5f'nin ESI-HRMS spektrumu (negatif)	75
Şekil 4-35: Bileşik 5g'nin FT-IR spektrumu	77
Şekil 4-36: Bileşik 5g'nin ^1H -NMR spektrumu.....	77
Şekil 4-37: Bileşik 5g'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.....	78
Şekil 4-38: Bileşik 5g'nin ESI-HRMS spektrumu (pozitif)	78
Şekil 4-39: Bileşik 5g'nin ESI-HRMS spektrumu (negatif).....	79
Şekil 4-40: Bileşik 5h'nin FT-IR spektrumu	81
Şekil 4-41: Bileşik 5h'nin ^1H -NMR spektrumu.....	81
Şekil 4-42: Bileşik 5h'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.....	82
Şekil 4-43: Bileşik 5h'nin ESI-HRMS spektrumu (pozitif)	82
Şekil 4-44: Bileşik 5h'nin ESI-HRMS spektrumu (negatif).....	83
Şekil 4-45: Bileşik 5i'nin FT-IR spektrumu.....	85
Şekil 4-46: Bileşik 5i'nin ^1H -NMR spektrumu	85
Şekil 4-47: Bileşik 5i'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.....	86
Şekil 4-48: Bileşik 5i'nin ESI-HRMS Spektrumu (pozitif)	86
Şekil 4-49: Bileşik 5i'nin ESI-HRMS Spektrumu (negatif).....	87
Şekil 4-50: Bileşik 5j'nin FT-IR spektrumu.....	89
Şekil 4-51: Bileşik 5j'nin ^1H -NMR spektrumu	89
Şekil 4-52: Bileşik 5j'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.....	90
Şekil 4-53: Bileşik 5j'nin ESI-HRMS Spektrumu (pozitif)	90
Şekil 4-54: Bileşik 5j'nin ESI-HRMS Spektrumu (negatif).....	91
Şekil 4-55: Bileşik 5k'nın FT-IR spektrumu	93
Şekil 4-56: Bileşik 5k'nın ^1H -NMR spektrumu.....	93
Şekil 4-57: Bileşik 5k'nın ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.....	94
Şekil 4-58: Bileşik 5k'nın ESI-HRMS Spektrumu (pozitif).....	94
Şekil 4-59: Bileşik 5k'nın ESI-HRMS Spektrumu (negatif)	95
Şekil 4-60: Bileşik 5l'nin FT-IR spektrumu.....	97
Şekil 4-61: Bileşik 5l'nin ^1H -NMR spektrumu	97
Şekil 4-62: Bileşik 5l'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.....	98
Şekil 4-63: Bileşik 5l'nin ESI-HRMS Spektrumu (pozitif)	98
Şekil 4-64: Bileşik 5l'nin ESI-HRMS Spektrumu (negatif).....	99

Şekil 4-65: Bileşik 5m'nin FT-IR Spektrumu	101
Şekil 4-66: Bileşik 5m'nin ^1H -NMR spektrumu.....	101
Şekil 4-67: Bileşik 5m'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.....	102
Şekil 4-68: Bileşik 5m'nin ESI-HRMS Spektrumu (pozitif)	102
Şekil 4-69: Bileşik 5m'nin ESI-HRMS Spektrumu (negatif)	103
Şekil 4-70: Bileşik 5n'nin FT-IR Spektrumu	105
Şekil 4-71: Bileşik 5n'nin ^1H -NMR spektrumu.....	105
Şekil 4-72: Bileşik 5n'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.....	106
Şekil 4-73: Bileşik 5n'nin ESI-HRMS Spektrumu (pozitif).....	106
Şekil 4-74: Bileşik 5n'nin ESI-HRMS Spektrumu (negatif)	107
Şekil 4-75: Bileşik 5o'nin FT-IR Spektrumu	109
Şekil 4-76: Bileşik 5o'nin ^1H -NMR spektrumu.....	109
Şekil 4-77: Bileşik 5o'nun ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.....	110
Şekil 4-78: Bileşik 5o'nun ESI-HRMS Spektrumu (pozitif).....	110
Şekil 4-79: Bileşik 5o'nun ESI-HRMS Spektrumu (negatif)	111
Şekil 4-80: Bileşik 5p'nin FT-IR Spektrumu	113
Şekil 4-81: Bileşik 5p'nin ^1H -NMR spektrumu.....	113
Şekil 4-82: Bileşik 5p'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.....	114
Şekil 4-83: Bileşik 5p'nin ESI-HRMS Spektrumu (pozitif).....	114
Şekil 4-84: Bileşik 5p'nin ESI-HRMS Spektrumu (negatif)	115
Şekil 4-85: Bileşik 5r'nin FT-IR Spektrumu	117
Şekil 4-86: Bileşik 5r'nin ^1H -NMR spektrumu	117
Şekil 4-87: Bileşik 5r'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu	118
Şekil 4-88: Bileşik 5r'nin ESI-HRMS spektrumu (pozitif)	118
Şekil 4-89: Bileşik 5r'nin ESI-HRMS spektrumu (negatif)	119
Şekil 4-90: Bileşik 5r'nin HSQC-2D spektrumu	119
Şekil 4-91: Bileşik 5s'nin FT-IR Spektrumu.....	121
Şekil 4-92: Bileşik 5s'nin ^1H -NMR spektrumu	122
Şekil 4-93: Bileşik 5s'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu	122
Şekil 4-94: Bileşik 5s'nin ESI-HRMS Spektrumu (pozitif)	123
Şekil 4-95: Bileşik 5s'nin ESI-HRMS Spektrumu (negatif)	123
Şekil 4-96: Bileşik 5t'nin FT-IR Spektrumu	125
Şekil 4-97: Bileşik 5t'nin ^1H -NMR spektrumu	126

Şekil 4-98: Bileşik 5t'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.....	126
Şekil 4-99: Bileşik 5t'nin ESI-HRMS Spektrumu (pozitif)	127
Şekil 4-100: Bileşik 5t'nin ESI-HRMS Spektrumu (negatif).....	127
Şekil 4-101: a) SC-558'in COX-2 enziminin aktif bölgesi ile 2D etkileşimi, b) Diklofenak'ın COX-2'nin aktif bölgesi ile 2D etkileşimi, c) İbuprofen'in COX-2'nin aktif bölgesi ile 2D etkileşimi, d) 5r'nin <i>E</i> izomerinin COX-2'nin aktif bölgesi ile 2D etkileşimi, e) 5s'nin <i>E</i> izomerinin COX-2'nin aktif bölgesi ile 2D etkileşimi, f) 5t'nin <i>E</i> izomerinin COX-2'nin aktif bölgesi ile 2D etkileşimi, g) 5s'nin <i>Z</i> izomerinin COX-2'nin aktif bölgesi ile 2D etkileşimi, h) 5t'nin <i>Z</i> izomerinin COX-2'nin aktif bölgesi ile 2D etkileşimi.....	132
Şekil 4-102: Bileşik 4 ve 5a-t'nin (50 μM), standart olarak kullanılan cisplatin ve osimertinin 24 saatlik uygulamasının MCF7 hücrelerinin canlılığı üzerine etkisi (* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, dikey çubuklar standart sapma değerlerini göstermektedir).	133
Şekil 4-103: Bileşik 4 ve 5a-t'nin (50 μM), standart olarak kullanılan cisplatin ve osimertinin 24 saatlik uygulamasının HEK293 hücrelerinin canlılığı üzerine etkisi (* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, dikey çubuklar standart sapma değerlerini göstermektedir).	134
Şekil 5-1: Bileşik 5r'nin HSQC-2D spektrumu (^1H -NMR: 8,4-7,2 ppm / ^{13}C -NMR: 155-115 ppm aralığı).....	186
Şekil 5-2: Bileşik 5r'nin HSQC-2D spektrumu (^1H -NMR: 6,70-5,90 ppm / ^{13}C -NMR: 117-106 ppm aralığı).....	186
Şekil 5-3: Bileşik 5r'nin HSQC-2D spektrumu (^1H -NMR: 5,3-3,6 ppm / ^{13}C -NMR: 54-30 ppm aralığı).....	187
Şekil 5-4: Sentezlenen hidrazid-hidrazon (5a-t) bileşiklerinin ESI(+) ortak parçalanma yolu.....	193
Şekil 5-5: Oluşturulan moleküler kenetleme metodunun validasyonu: SC-558' in kenetlenmiş pozunun (mor) deneysel bağlanma konformasyonunun (yeşil) COX-2'nin bağlanma bölgesinde süperpozisyonu.	195
Şekil 5-6: Hidrofobik bağlanma bölgesindeki aminoasitler yeşil renk ile, hidrojen bağları sarı renk ile gösterilmiştir. gösterilmiştir. a) 5s'nin <i>E</i> izomerinin COX-2'nin aktif bölgesi ile 3D etkileşimi, b) 5s'nin <i>Z</i> izomerinin COX-2'nin aktif bölgesi ile 3D	

etkileşimi, c) 5t'nin COX-2'nin aktif bölgesi ile 3D etkileşimi: kırmızı: <i>E</i> izomer, pembe: <i>Z</i> izomer.....	197
---	-----



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**Semboller**

λ	: Dalga boyu
ε	: Molar absorptivite
δ	: Kimyasal Kayma
J	: Etkileşme değişmezi
$\text{\AA}$	: Angstrom
$^{\circ}\text{C}$	: Santigrat derece
%	: Yüzde

Kısaltmalar

FT-IR	:Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
NMR	:Nükleer Manyetik Rezonans
e.d.	: Erime derecesi
g	: gram
ml	: mililitre
g.b.	: Gerilme titreşimi bandı
e.b.	: Eğilme titreşimi bandı
sim.	: Simetrik
asim.	: Asimetrik
al.	: Alifatik
ar.	: Aromatik
s	: Singlet
d	: Dublet
t	: Triplet

dd	: Dubletin dubleti
td	: Tripletin dubleti
m	: Multiplet
Hz	: Hertz
ppm	: Parts Per Million (milyonda bir birim)
UV	: Ultraviyole
DMSO- d_6	: Dötero dimetilsülfoksit
IC ₅₀	: Yarı maksimum inhibitör konsantrasyonu
GI ₅₀	: Yarı maksimum hücre çoğalması konsantrasyonu
ark.	: arkadaşları
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
µg	: mikrogram
µM	: mikromolar
Ph	: fenil
HSQC	: Heteronuclear Single Quantum Coherence
<i>o</i> -	: orto
<i>m</i> -	: meta
<i>p</i> -	: para
Rf	: Rezolüsyon faktörü
MIC	: Minimum inhibitör konsantrasyon

ÖZET

Kuran, E.D. (2023). Yeni Furil Hidrazid Türevi Bileşikler: Tasarım, Sentez, Karakterizasyon, Biyolojik Aktivite. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu tez çalışmasında furil hidrazid bileşiğinden hareket ile 1,2,4-triazol halkası içeren orijinal hidrazid bileşiği (**4**) ve bir seri yeni hidrazid-hidrazon bileşiği (**5a-t**) tasarlanmış, sentezlenmiş, molekül yapıları çeşitli spektroskopik yöntemler (FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS) ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin MCF7 ve HEK293 hücre hatlarına karşı sitotoksik aktiviteleri ve ayrıca 20 µM'da COX-1 ve COX-2 enzim inhibisyon yüzdeleri belirlenmiştir. Seçici COX-2 inhibitörlerinin meme kanserini önleyici etkileri bilindiğinden en iyi biyolojik aktivite gösteren **5r**, **5s**, **5t** bileşiklerinin COX-1 ve COX-2 enzim inhibisyon değerleri hesaplanmıştır. **5r**, **5s** ve **5t** bileşiklerinin COX-2 enzim inhibisyon IC₅₀ değerleri sırası ile 16,05±1,03 µM; 10,21±0,57 µM ve 15,18±0,75 µM olarak bulunmuştur (Selekoksisib IC₅₀: 1,03±0,02 µM). Organik sentez ve *in-vitro* biyolojik aktivite çalışmalarının yanı sıra COX-2 enziminin (PDB ID: 1CX2, rezolüsyon: 3 Å) aktif bölgesini hedefleyen *in silico* moleküler kenetleme çalışmaları yapılmış ve sentezlenen bileşikler ile COX-2 enzimi arasındaki etkileşimler incelenmiştir. *In silico* ADME çalışmaları ile bileşiklerin farmakokinetik özellikleri değerlendirilmiştir.

Çalışmadan elde edilen bulgulara göre, seçici bir COX-2 enzim inhibitörü olarak **5s** ve **5t** bileşikleri MCF7 kanser hücre hattına karşı umut verici sitotoksik bileşikler olarak değerlendirilebilir. Çalışma, biyolojik aktivitesi yüksek ve toksisitesi düşük antikanser bileşiklerin elde edilmesinde medisinale kimyacılar yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: 1,2,4-triazol, hidrazid-hidrazon, organik sentez, moleküler modelleme, MCF-7, COX-2

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 37540

Bu çalışma, TÜBİTAK 1002-B Hızlı Destek Projeleri Destek Modülü tarafından desteklenmiştir. Proje No: 222S917

ABSTRACT

Kuran, E.D. (2023). Novel Furyl Hydrazide Derived Compounds: Design, Synthesis, Characterization, Biological Activity. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmaceutical Chemistry. Doctoral Thesis. İstanbul.

In this study, an original hydrazide compound (**4**) and a series of novel hydrazide-hydrazone compounds (**5a-t**) containing 1,2,4-triazole ring were designed and synthesized based on the furyl hydrazide. The molecular structures of the synthesized compounds were elucidated by various spectroscopic methods (FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS) and elemental analysis. Cytotoxic activities of these compounds against MCF7 and HEK293 cell lines, as well as the percentages of COX-1 and COX-2 enzyme inhibition at 20 µM were determined. Since the preventive effects of selective COX-2 inhibitors on breast cancer are known, the COX-1 and COX-2 enzyme inhibition values of the **5r**, **5s** and **5t** compounds which show the best biological activity were calculated. COX-2 IC₅₀ values of **5r**, **5s** and **5t** were calculated as 16,05±1,03 µM; 10,21±0,57 µM and 15,18±0,75 µM respectively, (Celecoxib IC₅₀ value: 1,03±0,02 µM). In addition to organic synthesis and *in-vitro* biological activity studies, *in silico* molecular docking studies targeting the active site of COX-2 enzyme (PDB ID: 1CX2) were carried out and the interactions between the synthesized compounds and the COX-2 enzyme were investigated. Pharmacokinetic properties of the compounds were evaluated with *in silico* ADME studies.

As the results obtained from this study, **5s** and **5t** compounds, as a selective COX-2 enzyme inhibitor, can be considered as promising cytotoxic agents against the MCF7 cancer cell line. This study guides medicinal chemists in the synthesis of novel anticancer compounds with high biological activity and low toxicity.

Key Words: 1,2,4-triazole, hydrazide-hydrazone, organic synthesis, molecular modeling, MCF-7, COX-2

The present study was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No: 37540

The present study was supported by The Scientific and Technological Research Council of Turkey (TÜBİTAK) 1002 – B short-term Support Module Program. Project No: 222S917.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser tüm dünyada yüksek ölüm oranlarına sahip olan ciddi bir sağlık sorunudur ve kanser türleri arasında meme kanseri akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanser türüdür. Ancak Küresel Kanser İstatistikleri 2020 verilerine göre, meme kanseri vaka sayısının tahmini 2,3 milyon yeni vaka ile akciğer kanseri vaka sayısını aştığı ve meme kanserli 684.996 kadının hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (Sung ve ark., 2021). Meme kanserine etkili olabilecek bileşiklerin tasarımı ve sentezi medisinal kimyacılar tarafından ilgi görmekte olan bir konudur.

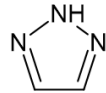
Araşidonik asitten türetilen prostaglandinler, iltihaplanma, yara iyileşmesi ve ağrı gibi birçok fizyolojik etkiden sorumlu olan lipid bileşenlerdir. Siklooksijenazlar (COX'lar), prostaglandin biyosentezinde rol alan önemli bir enzim sınıfıdır. COX'ların ana ürünü olan prostaglandin E2 (PGE2) kanserde önemli bir yer tutar ve PGE2'nin tümör büyümesini, tümör invazyonunu, metastazı ve anjiyogenezi arttırdığını gösteren birçok çalışma vardır (Finetti ve ark., 2020). Literatürde COX'ları inhibe ederek PGE2 oluşumunu engelleyen nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİ) tümör oluşumunu önlediğine dair araştırmalar mevcuttur (Thun ve ark., 2002).

COX enziminin özellikle yapısı iyi bilinen COX-1 ve COX-2 olarak tanımlanan izoformlarından; COX-1 izoformu yapısal enzimdir ve birçok fizyolojik fonksiyonda önemli rol oynamaktadır. COX-2 izoformu ise esas olarak patolojik durumlarda indüklenir ve yapılan çalışmalar COX-2'nin Alzheimer, Parkinson ve çeşitli kanserler gibi fizyolojik bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermektedir (Ghosh ve ark., 2010). Meme kanseri söz konusu olduğunda kanseröz ve prekanseröz durumlarda COX-2 enzim ekspresyonunun arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (Regulski ve ark., 2016; Jana ve ark., 2014; Hoellen ve ark., 2011; Larkins ve ark., 2006; Harris ve ark., 2014). COX-2 enzim inhibisyonu hedeflenir, ancak seçici olmayan NSAİ'ler COX-1 enzimini de inhibe eder ve bu nedenle gastrointestinal ülser ve renal toksisite gibi ciddi yan etkilere sebep olurlar. Selekoksib klinik olarak kullanılan seçici COX-2 enzim inhibitörüdür ve uzun süreli kullanımda ciddi yan etkilere sahiptir. COX-2'yi selektif olarak inhibe eden ve yan etkileri azaltılmış bileşiklerin tasarımı uzun yıllardır medisinal kimyacıların ilgisini çekmiştir.

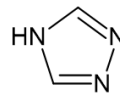
COX-1 ve COX-2 izoformları, %60 dizi benzerliği ile üçüncül yapılarında büyük oranda benzerlik gösterir. COX-1 ve COX-2'nin aktif bölgesi arasındaki önemli bir fark, COX-2 enziminin bağlanma bölgesinde, COX-2 enziminin bağlanma bölgesini COX-1'in bağlanma bölgesinden daha büyük yapan küçük hacimli aminoasitlerin olmasıdır. COX-2'nin aktif bölgesi çoğunlukla hidrofobik karaktere sahip olan aminoasitleri içerir ve ilaçlar ile enzimin aktif bölgesi arasındaki etkileşimler genellikle van der Waals etkileşimleridir (Deb ve ark., 2017).

Aril halkalarından birinin para pozisyonunda çeşitli sübstitüentleri bulunduran cis-stilben yapılı diaril heterosiklik bileşiklerin seçici COX-2 inhibitörleri olarak rol oynadığı bilinmektedir. Literatürde cis-stilben yapılı diaril heterosiklik bileşiklerin biyozosterik değişimleri ile elde edilen birçok COX-2 enzim inhibitörü bileşik bulunmaktadır (Şahin ve ark., 2021, Jiang ve ark., 2014).

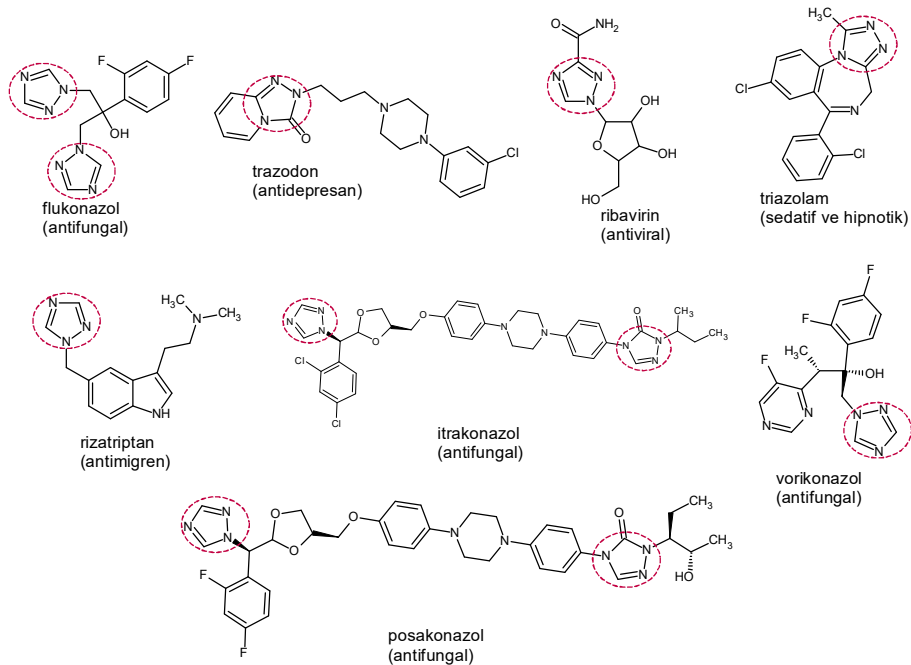
Triazol türevleri 2 karbon ve 3 azot atomu bulunduran beş üyeli heterosiklik bileşiklerdir. Triazol halkasının 2 izomeri vardır: 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol. Bu tez çalışmasında, birçok biyolojik aktif bileşikte de yer alarak medisinale kimyada önem kazanan bir bileşik grubu haline gelen 1,2,4-triazol türevleri üzerinde çalışılmıştır.



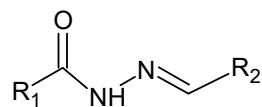
1,2,3-triazol



1,2,4-triazol

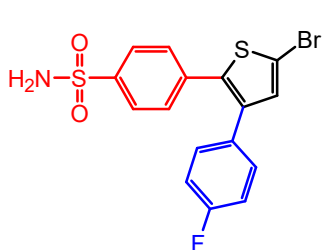


Öte yandan, CO-NH-N=CH fonksiyonel grubu içeren hidrazid-hidrazon bileşiklerinin yapılan çalışmalar sonucu birçok farmakolojik özelliğe sahip olduğu (antitüberküler, antikanser, antibakteriyel, antifungal vb.) bilinmektedir. Bu nedenle, medisinal kimya araştırmacılarının yöneldiği başlıca alanlardan biri hidrazid-hidrazon yapısıdır.

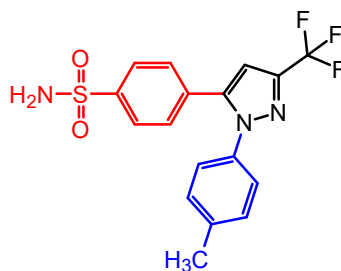


hidrazid-hidrazon yapısı

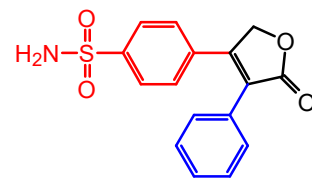
Bu bilgiler ışığında furil hidrazidden hareketle literatürde yer almayan orijinal hidrazid-hidrazon yapısı taşıyan diaril heterosiklik 1,2,4-triazol türevi bileşiklerin tasarlanması, sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması, *in vitro* sitotoksiste ve COX enzim inhibisyon deneylerinin yapılması, moleküler docking ve *in silico* ADME çalışmalarının gerçekleştirilmesi bu tezin amacını oluşturmaktadır.



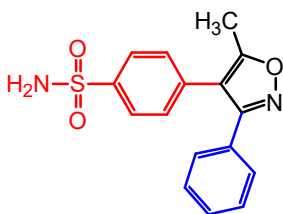
DuP-697



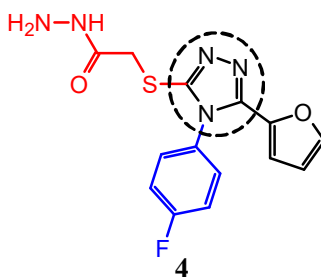
Selekoksisib



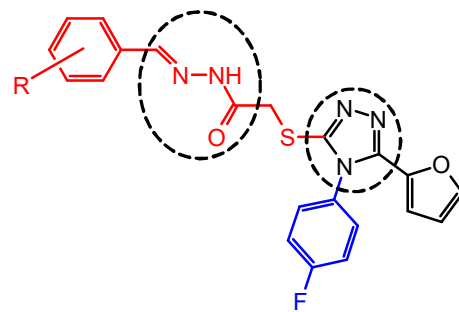
Rofekoksib



Valdekoksib



4

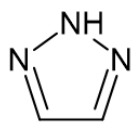


5a-t

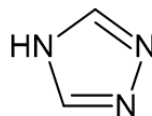
2. GENEL BİLGİLER

2.1. 1,2,4-Triazoller Hakkında Genel Bilgi

Triazol halkası 2 tane azot atomu ve 3 tane karbon atomu içeren 5 üyeli heterosiklik bir halkadır. Triazol ismi ilk olarak 1885 yılında Bladin tarafından 3 azot atomu içeren 5 üyeli heterosiklik aromatik halka sistemini tanımlamak için kullanılmıştır (Bladin, 1892). Triazol halkasının 2 farklı izomeri vardır: 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol.

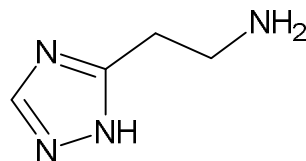
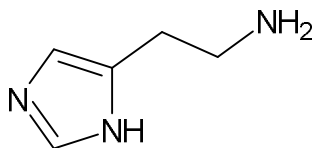


1,2,3-triazol



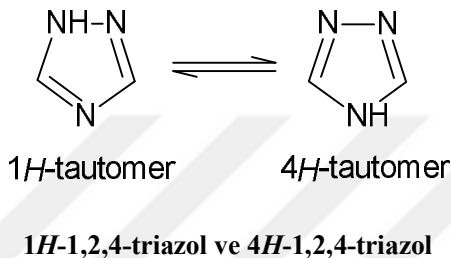
1,2,4-triazol

Triazollerin keşfinden sonra triazol kimyası ortaya çıkmış ve uygun sentez yöntemleri geliştirilmiştir. Heterosiklik moleküller doğal bileşiklerde yaygın olarak bulunmasına karşın triazol halkası içeren herhangi bir doğal bileşiğe rastlanmamıştır ancak triazol yapısı önemli fizyolojik olaylarda rol oynayan bileşiklerin yapısında bulunan imidazolün izosteri sayılabilir. Buna en güzel örnek, histamindeki imidazol halkası yerine triazol halkasının getirilmesiyle elde edilen bileşikte de histamine benzer etkilerin gözlenmesidir (Ainsworth ve Jones, 1953).



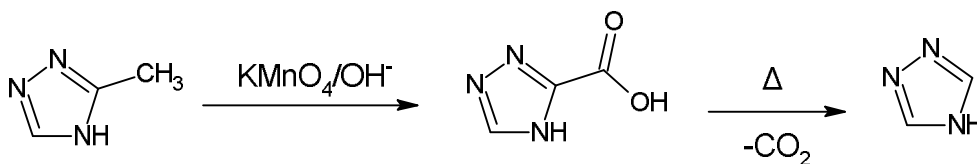
1,2,4-Triazol halkasında azot atomları halkada 1., 2., ve 4. konumlarda bulunur. Halkadaki tüm atomlar sp^2 hibritleşmiştir ve halkada bulunan çift bağların halkaya sağladığı 6 pi elektronunun delokalizasyonu sayesinde halka aromatik özellik göstermektedir. Aromatiklik 1,2,4-triazol halkasının stabilitesine katkıda bulunan önemli bir yapısal özelliktir. Ayrıca tautomerik formlar ile gösterilebilen rezonans

durumu da halkanın stabilitesine katkı sağlamaktadır. 1,2,4-triazol halkası 2 tautomerik formda bulunmaktadır: 1*H*-1,2,4-triazol ve 4*H*-1,2,4-triazol. 1*H*-1,2,4-triazol tautomerik formu 4*H*-1,2,4-triazol tautomerik formuna göre daha karardır ve bu iki tautomerik form birbirlerine hızla dönüştüklerinden izole edilmeleri çok güçtür (Aspects, 2019; Shneine ve Alaraji, 2016).

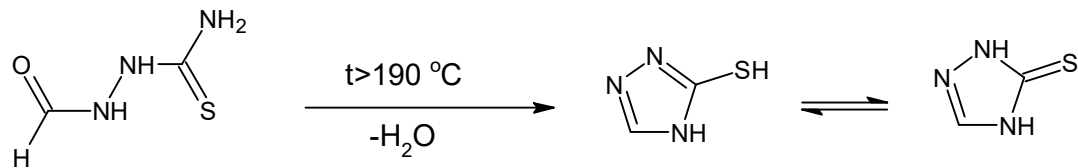


Kimyasal olarak, 1*H*-1,2,4-triazol hem elektrofilik hem de nükleofilik yer değıştirme reaksiyonları verir. Yüksek elektron yoğunluğu nedeniyle, elektrofilik yer değıştirme reaksiyonları sadece azot atomlarında meydana gelir. Ilımlı reaksiyon koşulları altında her iki halka karbon atomunda nükleofilik yer değıştirme reaksiyonu meydana gelir. Bunun nedeni her iki halka karbonunun da iki elektronegatif azot atomuna bağlı olması ve pi-elektronlarınca eksik hale gelmesidir, bu da onları nükleofillere duyarlı hale getirir (Matin ve ark., 2022).

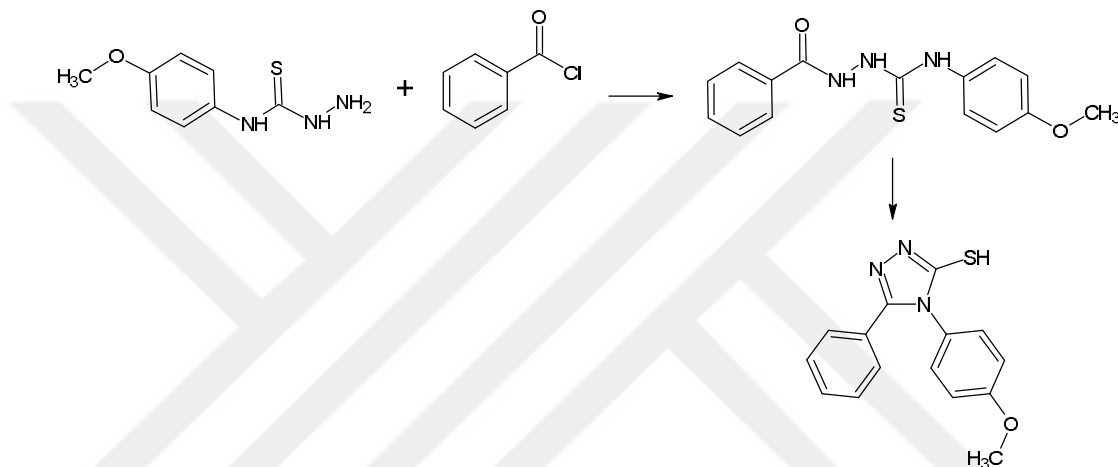
Literatürde 1,2,4-triazol halka sentezi için çeşitli sentez yöntemleri raporlanmıştır. 1892 yılında ilk 1,2,4-triazol sentezi Andreocci tarafından yapılmıştır. Andreocci, 3-metiltriazol yapısını KMnO_4 ile okside ederek elde ettiği karboksilik asit türevinin dekarboksilasyonu ile 1,2,4-triazol halkasını sentezlemiştir (Andreocci, 1892).



2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-iyon'un sentezi ilk defa Freund tarafından 1896'da gerçekleştirilmiştir (Freund, 1896).

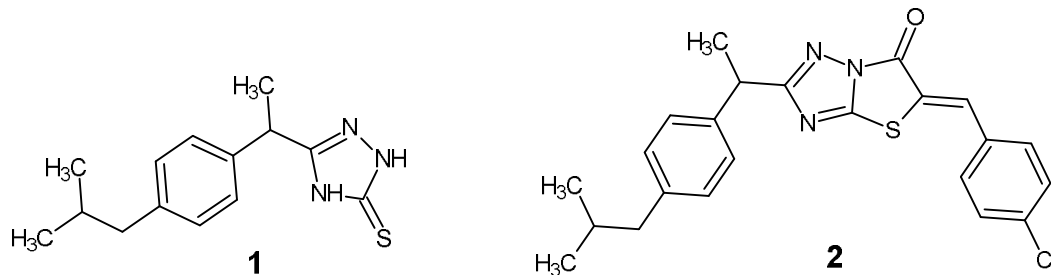


Fromm ve ark. 1923’de 4-metoksifeniltiyosemikarbazid ve benzoilklorür’den hareket ile 1,2,4-triazol-3-tiyon yapısını sentezlemiştir (Fromm ve ark., 1923).

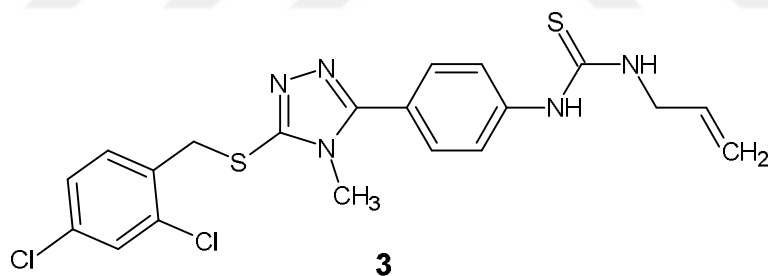


1,2,4-triazol halkasının biyolojik olarak aktif birçok bileşikte ve klinikte kullanılan ilaç moleküllerinde bulunması 1,2,4-triazol halkasını medisinal kimyada önemli bir araştırma konusu haline getirmiştir. (Wooley, 1944; Kashyap ve Silakari, 2018; Matin ve ark., 2022).

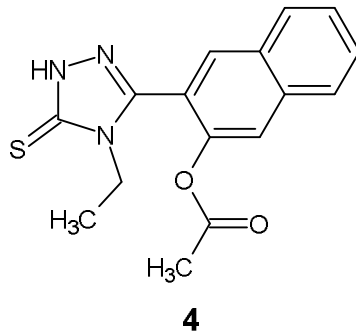
Tozkoparan ve ark. 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada 3-[1-(4-(2-metilpropil)fenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerini ve kondanse 6-benzilidentiyazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on türevlerini sentezlemişler; farmakolojik çalışmalar ile bu bileşiklerin antiinflamatuvar aktivitelerini araştırmışlardır. Elde ettikleri bulgulara göre, bileşikler arasından **1** ve **2**’nin en iyi antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Gastrik ülserasyon çalışmalarında sentezlenen bileşiklerin genellikle 200 mg/kg doz seviyesinde güvenli olduğu bulunmuştur (Tozkoparan ve ark., 2000).



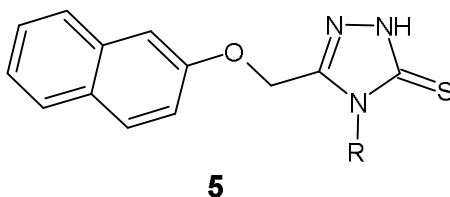
Küçükgülzel ve ark. 2001 yılında yaptıkları çalışmada bir seri orijinal tiyoüre fonksiyonel grubuna sahip 3-tiyokso/alkiltiyo-1,2,4-triazol türevi bileşik sentezlemiş ve bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'nin yanı sıra hızlı büyüyen fırsatçı bir patojen olan *Mycobacterium fortuitum* ATCC 6841'e karşı antimikobakteriyel aktivitesini değerlendirmişlerdir. Bileşikler 3 türev 6,25 mg/mL MIC değeri ve 1,6 seçicilik indeksi ile serinin en etkili türevi olarak tanımlanmıştır (Küçükgülzel ve ark., 2001).



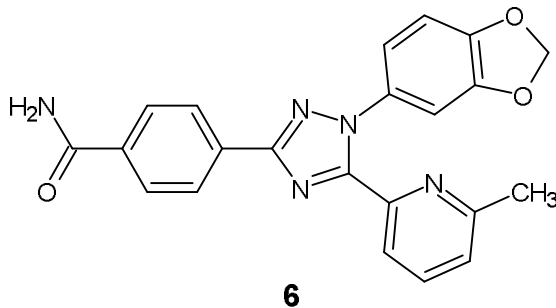
Duran ve ark. 2002 yılındaki bir çalışmalarında bir seri 3,4-disüstitüe-1,2,4-triazolin-5-tiyon bileşiği sentezlemiş ve bileşikler arasından 1,4-dihidro-3-(3-asetiloksi-2-naftil)-4-etil-5H-1,2,4-triazolin-5-tiyon'u (4) 52 insan tümör hücre hattına karşı *in vitro* antikanser aktivitesini değerlendirmişlerdir (Duran ve ark., 2002).



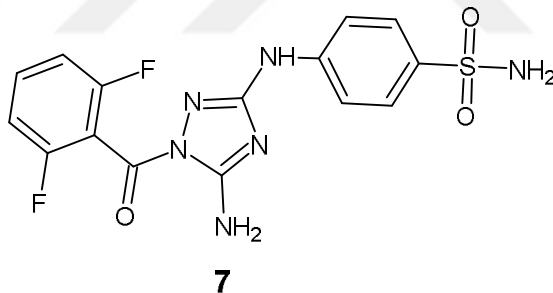
Palaska ve ark. 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada bir seri orijinal 5-(2-naftiloksimetil)-4-sübstitüte-1,2,4-triazol-3-tiyon (**5**) türevi bileşik sentezlemiş ve bileşiklerin antiinflamatuvar ve ülserojenik aktivitelerini naproksen, indometazin ve fenilbutazon ile karşılaştırmışlardır. Elde ettikleri sonuçlara göre, bileşikler iyi antiinflamatuvar aktivite sergilemiş ve bileşiklerin hiçbir referans nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile kıyaslandığında kaydadeğer yan etkiler göstermemiştir. Yapı aktivite çalışmaları, yapıda metil sübstitüentinin bulunmasının allil veya fenil sübstitüentinin bulunmasından daha yüksek aktiviteye yol açtığını ortaya çıkarmıştır (Palaska ve ark., 2002).



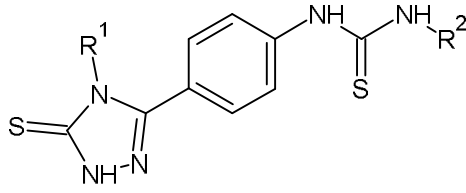
Kim ve ark. bir çalışmalarında bir seri 1-(2-piridinil)-[1,2,4]triazol türevi ve 5-(2-piridinil)-[1,2,4]triazol türevi bileşik sentezlemiş ve bileşiklerin aktivinlike kinase 5 (ALK5) inhibitör aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bileşikler arasından 4-[1-benzo[1,3]dioksol-5-il-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]benzamid (**6**) 5 μM 'da inhibitör etki göstererek en aktif bileşik olmuştur (Kim ve ark., 2004).



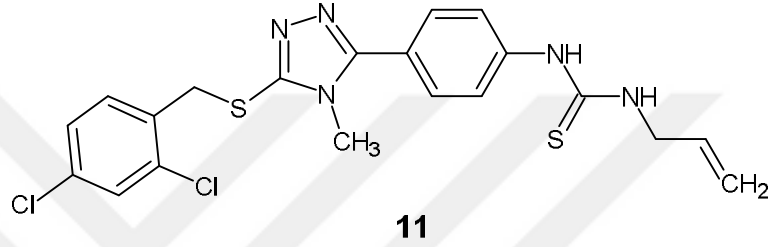
Lin ve ark. yaptıkları bir çalışmada bir seri 1-açıl-1*H*-[1,2,4]triazol-3,5-diamin türevlerini CDK inhibitörü (siklin bağımlı kinaz inhibitörü) olarak sentezlemiştir. Bileşikler güçlü ve seçici CDK1 ve CDK2 inhibitör aktivitesi göstermiş ve çeşitli insan tümör hücrelerinin proliferasyonunu *in vitro* inhibe etmiştir. Bileşikler arasından 4-[[5-amino-1-(2,6-diflorobenzoil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]amino]-benzensülfonamid (**7**) insan melanoma A375 ksenograft modeli çıplak farelerde *in vivo* etkinlik göstermiştir (Lin ve ark., 2005).



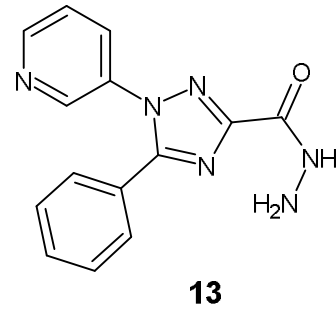
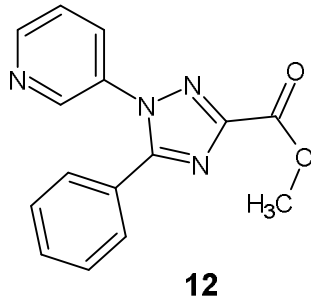
Kandemirli ve ark. 2006 yılındaki bir çalışmalarında bir seri orijinal 5-(4-aminofenil)-4-alkil/aryl-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşik ve bu bileşiklerin tiyoüre türevlerini sentezlemiş, bu bileşiklerin antimikobakteriyel aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasından **8**, **9**, **10** ve **11** 12,5 µg/mL konsantrasyonda mikobakteriyal büyümenin %90'ından fazlasını inhibe etmiştir (Kandemirli ve ark., 2006).



Bileşik	R ¹	R ²
8	-CH ₃	-CH ₃
9	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃
10	-CH ₃	-CH ₂ -CH=CH ₂

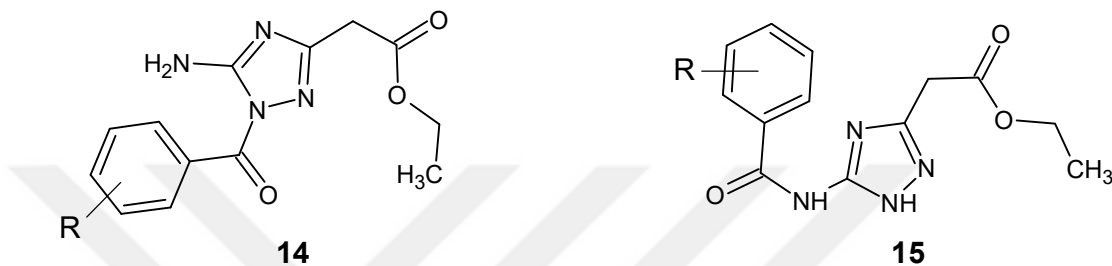


Rabea ve ark. 2006 yılındaki bir çalışmada 5-fenil-1-(3-piridinil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-karboksilik asit türevi bileşik sentezlemiş ve sentezledikleri bileşiklerin antiinflamatuar aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bileşikler arasında **12** ve **13**, 5 ve 10 mg/kg olmak üzere iki doz seviyesinde indometazin ve selekoksib referans ilaçları ile eşit veya daha güçlü antiinflamatuar aktivite göstermiş ve ülserojenik aktivite göstermemiştir (Rabea ve ark., 2006).

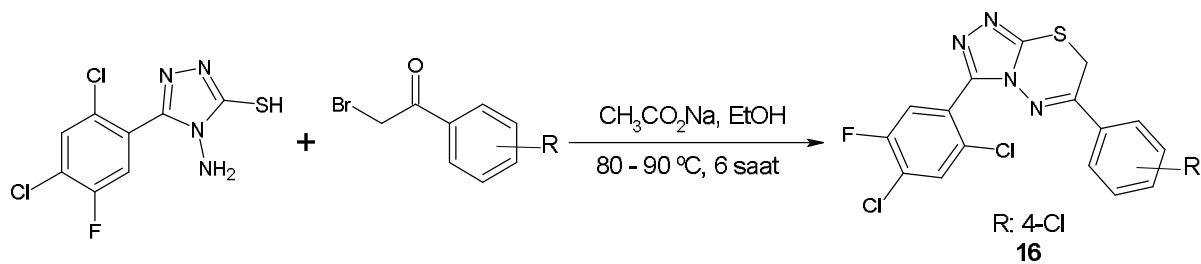


Yeni ve güçlü antiinflamatuar ajanların keşfedilmesi amacıyla Abdel-Megeed ve ark. 2009'da yaptıkları bir çalışmada bir seri açılınmış 1,2,4-triazol-3-asetat (**14**) bileşiği sentezlemiş ve bileşiklerini antiinflamatuar aktivitelerinin yanı sıra mide ülserojenik

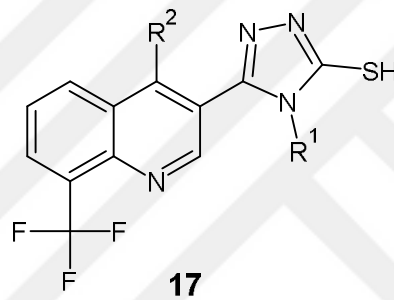
etkileri ve akut toksisiteleri açısından değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre 1-açıl-5-amino-1,2,4-triazol-3-asetat türevleri 5-açılamino türevlerine (**15**) kıyasla daha yüksek antiinflamatuvar aktivite ve indometazine kıyasla düşük ülserojenik etki göstermiştir (Abdel-Megeed ve ark., 2009).



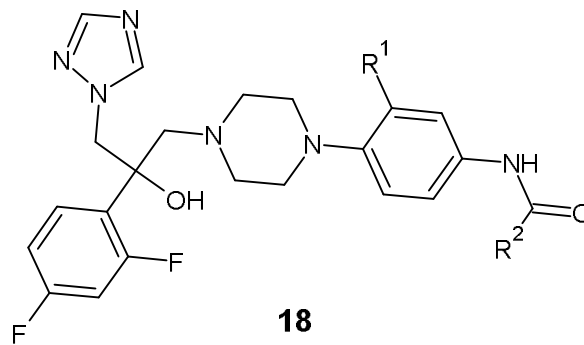
Bhat ve ark. yaptıkları bir çalışmada sübstitüe fenaçıl bromürlerin 3-(2,4-dikloro-5-florofenil)-1,2,4-triazol-5-tiyol ile siklizasyonu sonucu bir seri 3-(2,4-dikloro-5-florofenil)-6-(sübstitüe fenil)-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin türevi bileşik sentezlemiş ve bileşiklerin antitümör etkinliklerini değerlendirmişlerdir. Bileşikler arasından 3-(2,4-dikloro-5-florofenil)-6-(4-klorofenil)-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin (**16**), 1,06 – 25,4 μM GI_{50} değeri ile kaydadeğer antiproliferatif aktivite göstermiştir (Bhat ve ark., 2009).



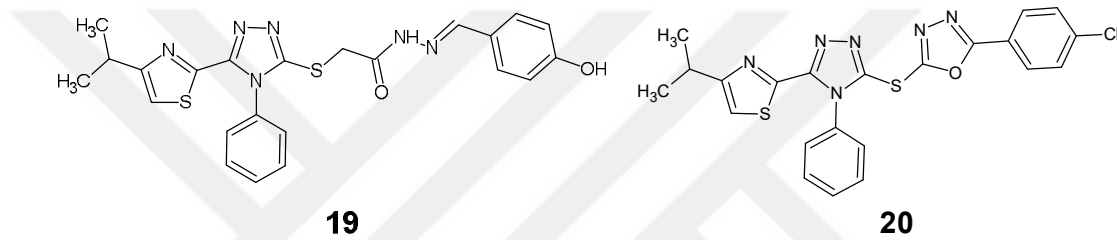
Eswaran ve ark. 2009'da yaptıkları bir çalışmada 4-hidroksi-8-(triflorometil)kinolin-3-karbohidrazid türevlerinden 1,2,4-triazol halkası içeren bir seri orijinal kinolin türevi bileşik (**17**) sentezlemiş ve bileşikleri dört suşa karşı antibakteriyel (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*) ve antifungal (*P. marneffei*, *T. mentagrophytes*, *A. flavus*, *A. fumigatus*) aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre bileşiklerin çoğunun, standart ilaçlarla karşılaştırılabilecek antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. En etkili bileşikler 6,25 µg/ml MIC'de inhibitör aktivite göstermiştir (Eswaran ve ark., 2009).



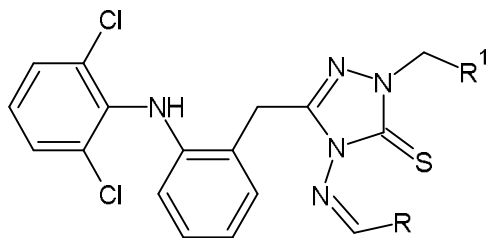
Xu ve ark. 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada 4-(4-süstitüe fenil)piperazin yan zincirine sahip 1,2,4-triazol türevi bileşik (**18**) sentezlemiş ve sekiz insan patojenik mantar hücrelerine karşı *in vitro* antifungal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçta, sentezlenen tüm bileşiklerin standart ilaç flukonazol ile kıyaslandığında *Candida albicans* suşuna karşı güçlü antifungal aktivite sergilediğini belirtmişlerdir (Xu ve ark., 2011).



Kumar ve ark. (2013) bir çalışmalarında bir seri orijinal 4-izopropiltiyazol-4-fenil-1,2,4-triazol türevi bileşik sentezlemiş ve bileşiklerin *in vitro* antibakteriyel, antifungal *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı antitüberküler aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre tüm bileşiklerin orta ile önemli derecede antibakteriyel ve antifungal aktivite sergilediği, **19** ve **20**'un sırası ile 8 µg/ml ve 4 µg/ml MIC değerleri ile kaydadeğer antitüberküler aktivite sergilediğini belirtmişlerdir (İzoniazid MIC: 0,25 µg/ml) (Kumar ve ark., 2013).

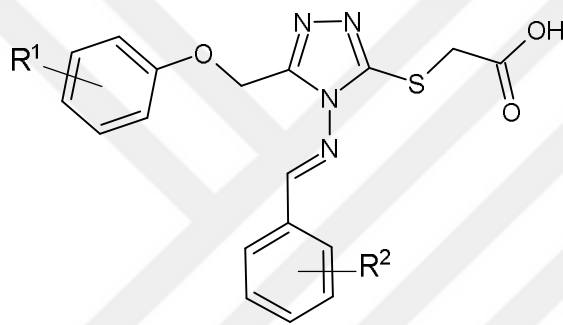


Krishna ve ark. 2014 yılındaki bir çalışmalarında 1,2,4-triazol halkası içeren bir seri orijinal difenilamin bileşiği sentezlemiş, bileşiklerin *in vitro* antimikobakteriyel ve antibakteriyel aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bileşikler arasından **21**, **22** ve **23** sırası ile 0,2; 1,6 ve 3,125 µM MIC ile *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı potansiyel aktivite göstermiştir (Krishna ve ark., 2014).



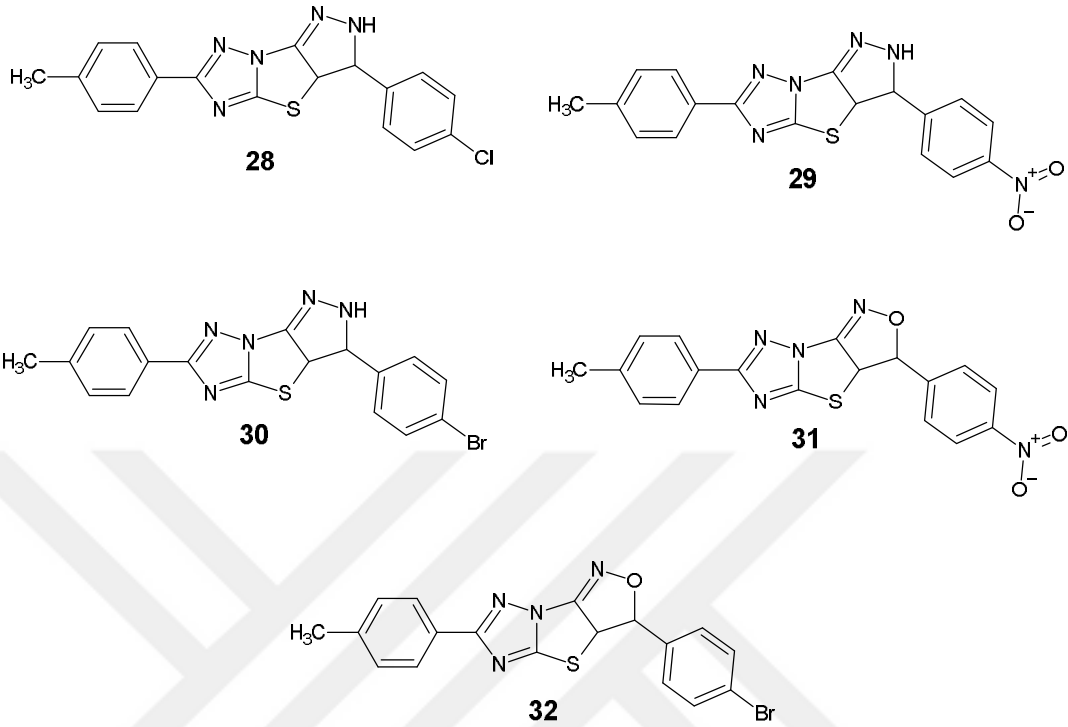
Bileşik	R	R'
21	fenil	morfolino
22	tiyofen-2-il	morfolino
23	2-furil	morfolino

Hunashal ve ark. 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada tiyokarbohidrazidlerin sübstitüe fenoksiasetik asit ile reaksiyonu sonucu bir seri orijinal sübstitüe 1,2,4-triazol türevi bileşik sentezlemiş ve bileşiklerin *in vivo* antiinflamatuvar ve analjezik aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bileşikler arasından **24**, **25**, **26** ve **27** sırasıyla % 63,4; % 62,0; % 64,1 ve % 62,5 ödem inhibisyonu ile standart ilaç diklofenaka göre (67,0% ödem inhibisyonu) kaydadeğer antiinflamatuvar aktivite göstermişlerdir (Hunashal ve ark., 2014).

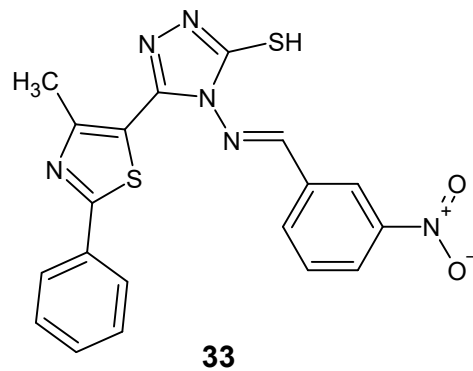


Bileşik	R ¹	R ²
24	-H	2,4-Cl ₂
25	-H	4-Cl
26	2,4-Cl ₂	2,4-Cl ₂
27	2,4-Cl ₂	4-Cl

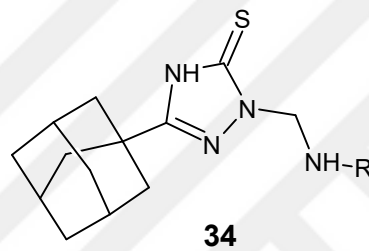
Seelam ve ark. 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada bir seri orijinal kondanse pirazolo[3',4':4,5]tiyazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazol ve izoksazolo[3',4':4,5]tiyazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazol türevi bileşik sentezlemiş ve bu bileşiklerin çeşitli mantar ve bakteri suşlarına karşı antimikrobiyel aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bileşikler arasından **28**, **29**, **30**, **31** ve **32** standart ilaçlara kıyasla kaydadeğer aktivite göstermiştir (Seelam ve ark., 2016).



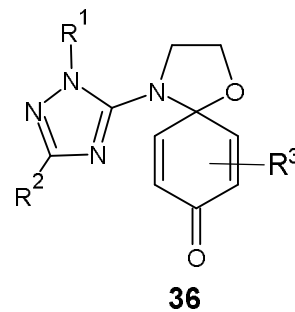
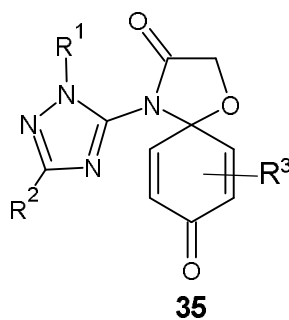
Stana ve ark. 2016 yılındaki bir çalışmalarında bir seri orijinal tiyazolil-triazol Schiff bazı türevi bileşik sentezlemiş ve bileşiklerin *in vitro* anti-*Candida* aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bileşikler arasından 5-(4-metil-2-feniltiyazol-5-il)-4-(3-nitrobenzilidenamino)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol'un (33) referans ilaçlar flukonazol ve ketokonazol ile kıyaslandığında *Candida* spp.'ye karşı daha güçlü inhibitör etkili olduğu bulunmuştur. Sentezlenen bileşiklerin moleküler kenetleme çalışmaları sonucunda lanosterol-14 α -demetilaz'ın aktif bölgesine iyi bağlanma afinitesi gösterdiğini belirlemişlerdir (Stana ve ark., 2016).



Milosev ve ark. yaptıkları bir çalışmada 5-adamantanil-1,2,4-triazol-3-tiyon'dan yola çıkarak 18 adet orijinal *N*-Mannich bazı bileşik (**34**) sentezlemiş ve bileşikleri dört adet insan kanser hücre hattına karşı antikanser potensiyelleri açısından değerlendirmişlerdir. Test edilen birkaç bileşik, belirgin seçicilik ile birlikte K562 ve HL-60 hücre dizileri üzerinde kaydadeğer sitotoksik aktiviteler sergilemiş ve kanser hücrelerine kıyasla normal fibroblastlar MRC-5 hücrelerine karşı daha düşük sitotoksikite göstermiştir (Milosev ve ark., 2017).

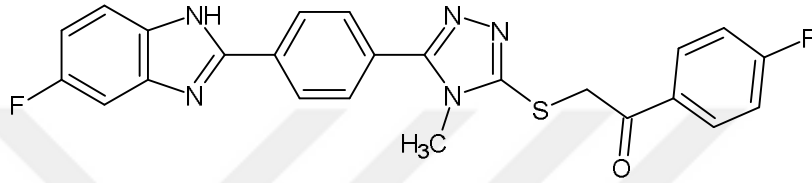
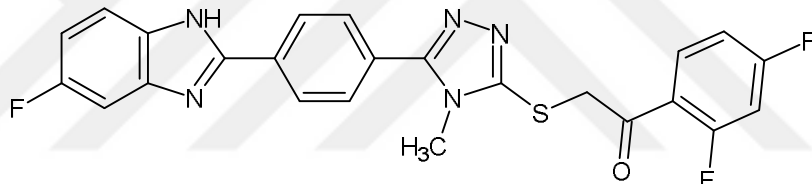


Gu ve ark. yaptıkları bir çalışmada bakır tuzu katalizli oksidatif aminasyon yoluyla sentezledikleri bir seri triazol-spirodienon (**35**, **36**) bileşiklerinin MDA-MB-231, HeLa, A459 ve MCF-7 kanser hücre hatlarına karşı antikanser aktiviteleri açısından değerlendirmiştir. Bileşiklerin çoğunun sözkonusu hücre hatlarına karşı orta ile yüksek derecede antikanser aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Gu ve ark., 2017).

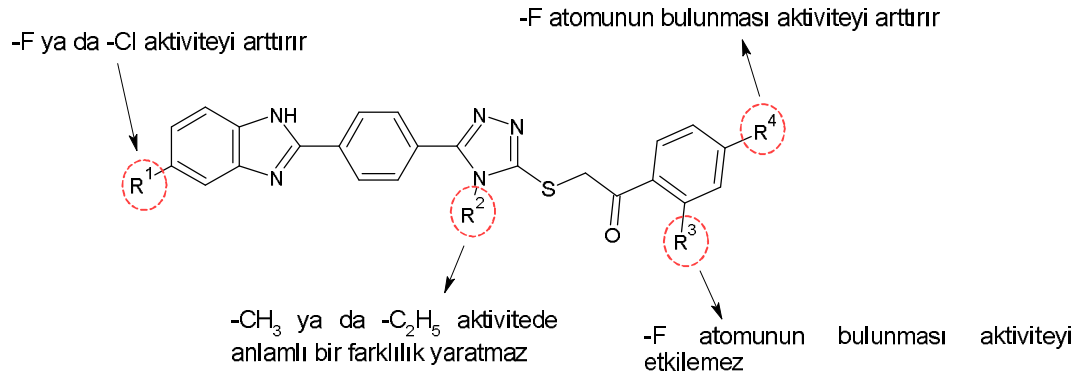


1,2,4-triazoller, mantar enfeksiyonunun tedavisi için umut vaad eden ilaç adaylarıdır, piyasada bulunan çeşitli antifungal ilaçlar (flukonazol, vorikonazol, ravukonazol, itrakonazol, posakonazol ve terkonazol gibi) 1,2,4-triazol halkası içerir.

Karaca-Gençer ve ark.'larının 2017 yılındaki bir çalışmalarında bir orijinal yeni benzimidazol-1,2,4-triazol hibrit bileşiği tasarlamış, sentezlemiş ve çeşitli *Candida* türlerine karşı anti-kandidal ve *in-vitro* sitotoksik aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşikler arasından **37** ve **38** referans ilaç ketokonazol ve flukonazol ile kıyaslanabilir antifungal aktivite göstermiştir.

**37****38**

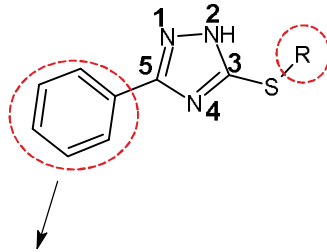
<i>Bileşik</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilopsis</i>
37	0,78	0,78	0,78	0,78
38	0,78	0,78	1,56	0,78
Ketokonazol	0,78	1,56	1,56	1,56
Flukonazol	0,78	1,56	1,56	0,78



Yapılan yapı-aktivite çalışmaları sonucunda benzimidazol halkasının C5 konumunda flor ya da klor atomunun bulunmasının antifungal aktiviteyi önemli ölçüde arttırdığı belirlenmiştir. Triazol halkasının N4 konumundaki metil ya da etil süstituentlerinin biyolojik aktivite üzerinde anlamlı bir farklılığa neden olmadığı belirlenmiştir. 1-Fenil-1-etan-1-on kısmındaki fenil halkasının C4 konumunun antikandida aktivite açısından önemli bir konum olduğu ve bu konumda flor atomunun bulunmasının aktiviteyi önemli ölçüde arttırdığı ancak C2 konumunda flor atomunun bulunmasının aktiviteyi değiştirmediği belirlenmiştir (Karaca-Gençer ve ark., 2017).

Rode ve ark. 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada bir seri orijinal 3-aril-5-(alkil-tiyo)-1H-1,2,4-triazol türevi bileşik sentezlemiş ve bileşiklerin antimikobakteriyel etkilerini bakterilerin hem aktif hem de inaktif aşamalarında değerlendirmişlerdir. Sentezlenen bileşikler, inaktif aşama için $IC_{50}=0,03-5,88 \mu\text{g/ml}$ ve aktif aşama için $IC_{50}=0,03-6,96 \mu\text{g/ml}$ aralığında güçlü antitüberküler aktivite göstermiştir. Biyolojik aktivite çalışmaları aromatik halkada nitro grubunun bulunmasının aktiviteyi önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir. Ayrıca fenil halkasına elektron çekici grupların (meta- veya para-pozisyonunda bulunan CF_3 grubu hariç) eklenmesinin aktiviteyi azalttığı belirlenmiştir. Triazol halkasının C5 konumunun heteroatomik halka ile değiştirilmesinin güçlü aktivite ile sonuçlandığı belirlenmiştir. Dört karbon atomu uzunluğunda zincir taşıyan S-alkil bileşiklerinde de umut verici antimikobakteriyel aktivite görülmüştür. Bakterilerin yaşaması için gerekli olan CYP121 enziminin aktif bölgesine gerçekleştirilen moleküler kenetleme çalışmaları da biyolojik verilerden elde edilen yapı-aktivite ilişkisini doğrulamıştır. Triazol çekirdeğindeki azot atomunun, enzimin aktif bölgesindeki Gln385 ve Ala167 aminoasit kalıntılarıyla önemli hidrojen bağı gösterdiği gözlenmiştir. Ayrıca heteroatomik halka ve alkil süstitüsyonları Phe168 ve

Arg72 aminoasitleri ile elektrostatik etkileşimler oluşturarak aktif bölgedeki ligandı stabilize etmiştir (Rode ve ark., 2017).



* Butil zincirinin bulunması aktiviteyi artırır.

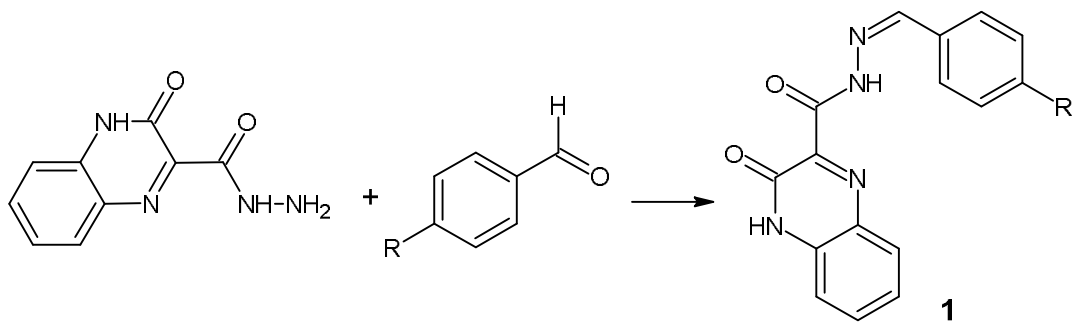
* Elektron çekici grup eklenmesi biyolojik aktiviteyi azaltır.

* Meta ve para konumuna CF_3 grubunun eklenmesi biyolojik aktiviteyi artırır.

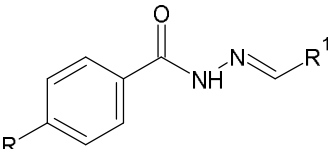
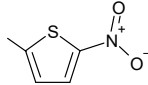
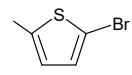
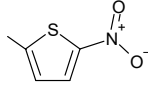
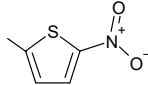
* Aromatik halkanın 5 üyeli heteroatomik halka ile değiştirilmesi aktiviteyi artırır.

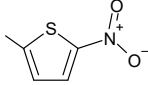
2.2. Hidrazid-hidrazon Bileşikleri ile Yapılan Çalışmalar

Turan-Zitouni ve ark.'ları (2007) yaptıkları bir çalışmada 3-okso-3,4-dihidrokinoksalin-2-karboksilik asit hidrazidi ile uygun aldehitlerin reaksiyonu sonucunda bir seri 3-okso-3,4-dihidrokinoksalin-2-karboksilik asit ariliden hidrazid türevi bileşik (1) sentezlemiş ve bu bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv türüne karşı *in-vitro* antitüberküler aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Test edilen tüm bileşikler % 42-55 değerleri arasında inhibitör etki göstermiştir (Turan-Zitouni ve ark., 2007).

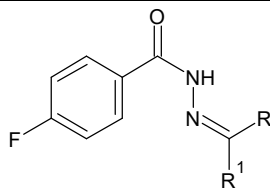


Koçyiğit-Kaymakçioğlu ve ark.'ları (2006) 4-sübstitüe benzoik asit'ten yola çıkarak bir seri hidrazid-hidrazon bileşiği sentezlemiş ve bu bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'ye karşı *in-vitro* antitüberküler aktivitelerini değerlendirmişlerdir. 4-Florobenzoik asit[[(5-nitro)tiyofen-2-il)metiliden]hidrazid (**2**) bileşikler arasında en yüksek inhibitör etki göstermiştir (6,25 µg/ml konsantrasyonda % 99 inhibitör etki). 6,25 µg/ml konsantrasyonda %90'ın üzerinde inhibitör etki gösteren **2**, **3**, **4**, **5** ve **6** bileşiklerinin minimum inhibitör konsantrasyonlarının (MIC) belirlenmesi amacıyla daha düşük konsantrasyonlarda test edilmiştir. **4**, 0,78 µg/ml minimum inhibitör konsantrasyon ile *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı etkili inhibitör aktivite gösterirken **2**, **5** ve **6** 3,13 µg/ml MIC ile benzer inhibitör aktivite göstermiştir. 6,25 µg/ml'de %98 inhibitör aktivite gösteren **3** ise 6,25 µg/ml'den daha düşük konsantrasyonlarda aktivite göstermemiştir. Yapı-aktivite çalışmaları sonucunda aromatik halkanın para konumunda halojenin bulunması bileşiklerin aktivitelerini ciddi olarak etkilemezken, tiyofen halkasının üzerinde bulunan -NO₂ grubunun kaldırılmasıyla aktivite önemli ölçüde azalmıştır. Tiyofen halkasının fenil, piridin ve pirol halkalarıyla yer değiştirmesi de aktiviteyi önemli ölçüde azaltmıştır (Koçyiğit-Kaymakçioğlu ve ark., 2006).

			
Bileşik	R	R ¹	İnhibisyon (%)
2	-F		99
3	-F		98
4	-NO ₂		98
5	-Cl		96

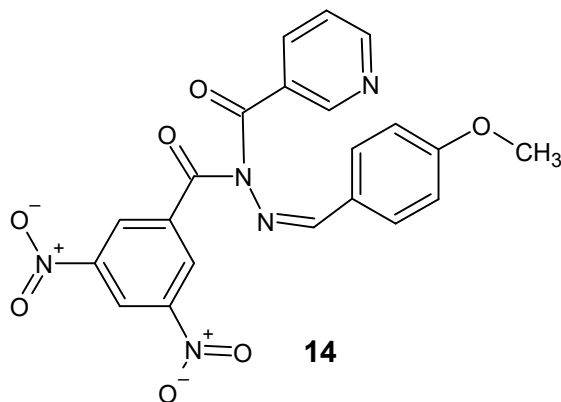
6	-H		96
---	----	---	----

Koçyiğit-Kaymakçioğlu ve ark. (2009) bir seri süstitüe metilen/etilen 4-florofenilhidrazid türevi bileşik tasarlamış, sentezlemiş ve *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'ye karşı *in-vitro* antitüberküler etkilerini değerlendirmişlerdir. Bileşikler arasında 4-florobenzoik asit [(2,6-diklorofenil)metiliden]hidrazid (**7**) % 85 inhibitör etki göstererek en etkili bileşik olmuştur. Klor atomlarının fenil halkası üzerinde 2,6 konumunda değil de 3,5 konumunda veya 2,4 konumunda bulunması antitüberküler aktiviteyi düşürmüştür (**8** ve **9**). Fenil halkasının sadece 3. konumunda veya sadece 4. konumunda klor atomunu bulunduran bileşikler sırasıyla % 57 ve % 28 inhibitör etki göstermiştir. Fenil halkasının 3 konumunda flor atomu taşıyan bileşik (**10**) % 52 inhibitör etki gösterirken 2-F türevi % 35 inhibitör etki göstermiş ve 4-F türevi inhibitör etki göstermemiştir. Fenil halkasının 3. konumunda fenoksi grubu taşıyan bileşik (**11**) % 84 inhibitör etki göstermiştir. Tiyofen taşıyan etilen hidrazid türevleri arasında tiyofenin 5. konumunda klor taşıyan bileşik (**12**) % 64 inhibitör etki göstererek en etkili bileşik olmuştur. **13**, % 59 inhibitör etki gösterirken bileşiğin metilen formu (R₁: H) % 98 inhibitör etki göstermiştir. Ayrıca furanil, pirolil ve piridinil süstitüe etilen hidrazid türevleri metilen hidrazid (R₁: H) türevlerine nazaran daha yüksek antitüberküler aktivite sergilemiştir. (Koçyiğit-Kaymakçioğlu ve ark., 2009).



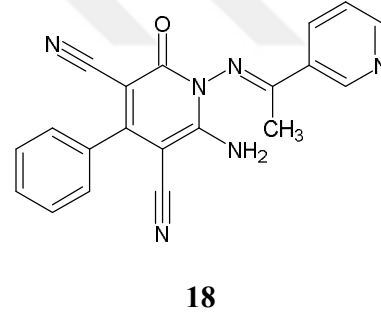
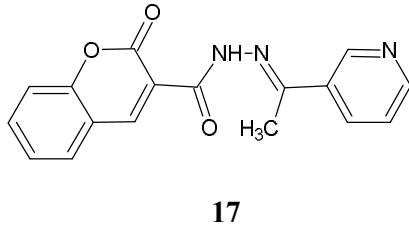
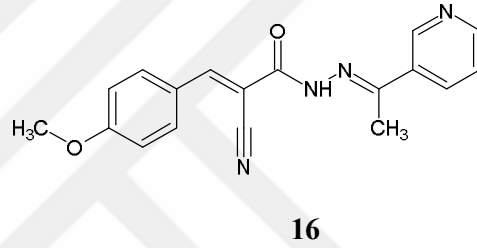
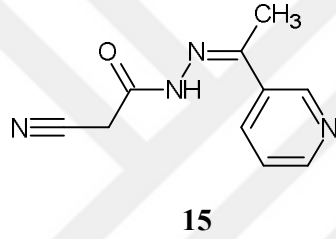
Bileşik	R ¹	R	Bileşik	R ¹	R
7	H		11	H	
8	H		12	CH ₃	
9	H		13	CH ₃	
10	H				

Kumar ve ark.'ları (2010) bir dizi benzoik asit hidrazonları ve bunların nikotinil türevlerini sentezlemiş, *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı antitüberküler aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda nikotinik asit *N*-(3,5-dinitrobenzoil)-*N'*-(4-metoksi-benziliden)hidrazid (**14**) $3,5 \times 10^{-3}$ μM MIC ile en aktif bileşik olarak belirlenmiştir (Kumar ve ark., 2010).

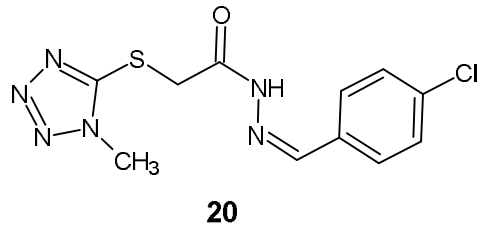
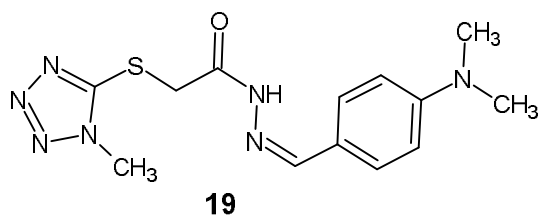


Mohareb ve ark.'ları (2011) siyanoasetilhidrazin ve 3-asetilpiridin'den yola çıkarak bir seri hidrazid-hidrazon bileşiği sentezlemişler ve bileşiklerin üç kanser hücre hattına

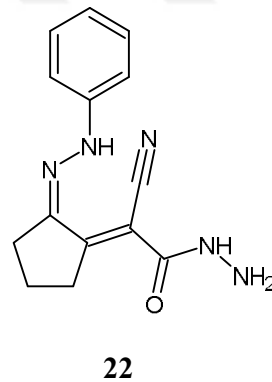
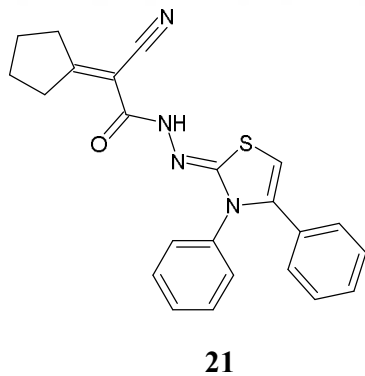
(MCF-7, NCI-H460, SF-268) karşı antitümör etkilerini değerlendirmişlerdir. Tüm bileşikler doz-bağımlı olarak test edilen insan tümör hücre hatlarına karşı inhibitör etki göstermiştir. **15**, test edilen bileşikler arasında tümör hücre hatlarına karşı en etkili bileşik olurken **16** SF-268'e karşı en etkili bileşik olmuştur. **17** ve **18** ise sırasıyla NCI-H460'a ve MCF-7'ye karşı kaydadeğer sitotoksik aktivite göstermiştir. **16**'daki fenil halkasına bağlı -OCH₃ grubu yerine -H veya -Cl grubunun getirilmesi antitümör aktiviteyi düşürmüştür. **18**'deki piridin halkasına bağlı -CN grubunun -COOEt ile değiştirilmesi antitümör aktiviteyi düşürmüştür (Mohareb ve ark., 2011).



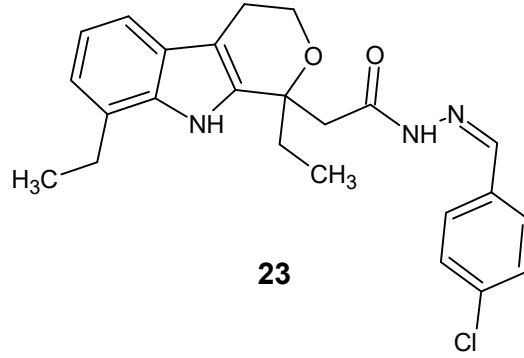
Altıntop ve ark. (2012) yaptıkları bir çalışmada bir seri orijinal hidrazid-hidrazon bileşiği sentezlemiş ve çeşitli *Candida* türlerine karşı antikandidal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Her bileşiğin ayrıca NIH3T3 ve A549 hücre hatlarına karşı sitotoksitelerini de araştırmışlardır. 0,05 mg/ml MIC değeri ile **19** *Candida albicans*'a karşı en etkili antifungal bileşik olmuş, **20** A549 hücre hattına kaydadeğer sitotoksitite gösterirken NIH3T3 hücre hattına karşı düşük sitotoksitite göstermiştir (Altıntop ve ark., 2012).



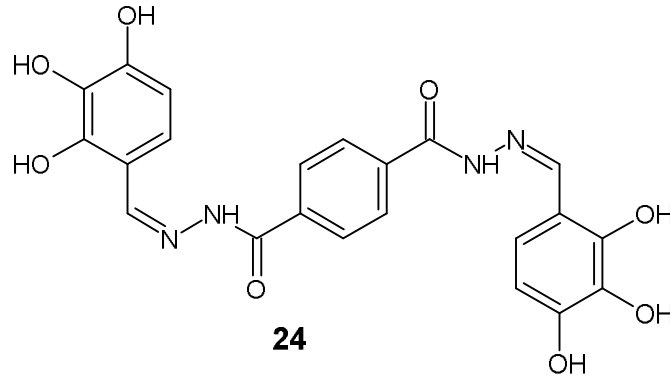
Wardakhan ve ark. 2013’de yaptıkları bir çalışmada bir seri hidrazid-hidrazon bileşiği sentezlemiş ve bileşiklerin 3 kanser hücre hattına (MCF-7, NCI-H460, SF-268) karşı sitotoksik etkilerini araştırmışlardır. Test edilen bileşiklerden bazıları kanser hücre hatlarına karşı kaydadeğer sitotoksik etki göstermiştir. 2-siyano-2-siklopentiliden-*N*’-(3,4-difeniltiyazol-2(3*H*)-iliden)asetohidrazid (**21**) ve 2-siyano-2-(2-(2-fenilhidrazono)siklopentiliden)asetohidrazid (**22**) standart ilaç doksorubisine kıyasla kanser hücre hatlarına karşı daha yüksek sitotoksik etki göstermiştir (Wardakhan ve ark., 2013).



Çıkla ve ark. 2013’de yaptıkları bir çalışmada bir seri orijinal etodolak hidrazid-hidrazon türevi bileşik sentezlemiş ve çeşitli insan kanser hücre hatlarına karşı sitotoksitesini değerlendirmişlerdir. Bileşikler arasından 2-(1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-*b*]indol-1-il)asetik asid[(4-klorofenil)metiliden]hidrazid’in (**23**) 10^{-5} M (10 μ M) konsantrasyonda PC-3 prostat kanser hücre büyümesini % 58,24 oranda inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Bileşik PC-3 hücre hattına 54 μ M (22,842 μ g/ml) IC₅₀ değeri ile sitotoksik aktivite göstermiş ve etodolak ile karşılaştırıldığında L-929 sıçan fibroblastlarına karşı herhangi bir sitotoksik etki göstermemiştir (Çıkla ve ark., 2013).

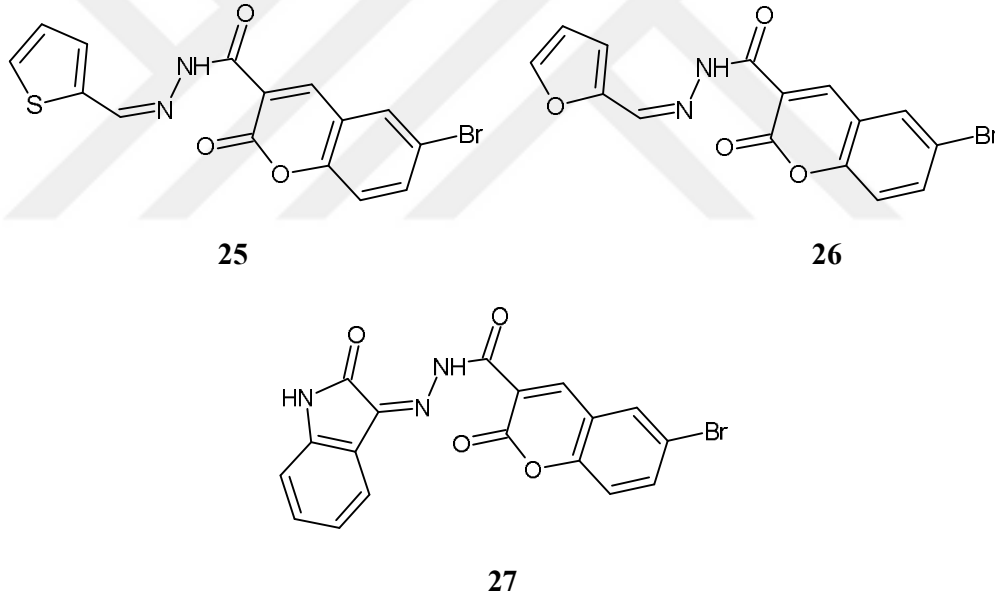


İslam ve ark. (2014) bir seri fenolik hidrazid-hidrazon türevi bileşik sentezlemiş ve bileşiklerin PARG inhibitörü olarak biyolojik aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bileşiklerin çoğu düşük IC_{50} değerleriyle *in-vitro* PARG analizde yüksek inhibitör etki göstermiştir. 1,0 μM IC_{50} değeriyle aşağıdaki bileşik (**24**) en etkili bileşik olmuştur. Moleküler kenetleme çalışmaları ile bileşiğin kuramsal bağlanma şeklini tespit etmişler ve fenolik hidrazid-hidrazon bileşiklerinin kaydadeğer biçimde PARG'nin katalitik aktivitesini inhibe etmek üzere PARG'nin aktif bölgesiyle etkileşime girdiğini belirtmişlerdir (İslam ve ark., 2014).

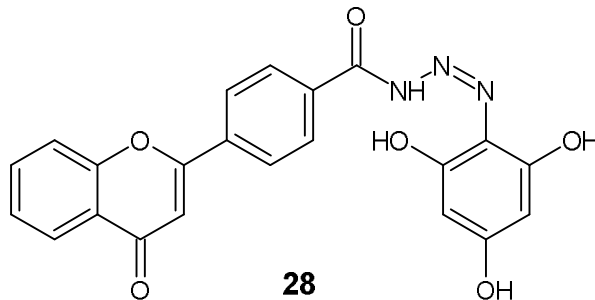


Nasr ve ark. (2014) bir seri kumarin sübstitüe hidrazid-hidrazon bileşiği tasarlamış, sentezlemiş ve Panc-1, Hep-G2 ve CCRF hücre hatlarına karşı *in vitro* sitotoksitelerini değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda, 6-bromkumarin hidrazid-hidrazon türevlerinin (**25**, **26** ve **27**) Panc-1 hücrelerine karşı doksorubisine kıyasla daha yüksek

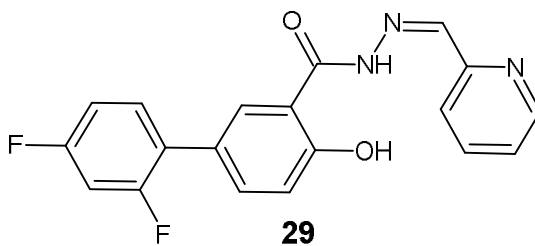
sitotoksik etki gösterdiği elde edilmiştir. Diğer kumarin hidrazid-hidrazon bileşikleriyle kıyaslandığında **25** test edilen bütün hücre hatlarına karşı anlamlı sitotoksik aktivite (IC_{50} : 3,60-6,50 μ M) göstermiştir. **26** ve **27** yalnızca dirençli Panc-1 hücrelerine karşı önemli antiproliferatif aktivite göstermiştir (sırasıyla IC_{50} : 2,02 μ M ve 2,15 μ M). Araştırılan tüm 6-bromkumarin türevleri Kaspas 3/7'yi aktivite etmiş ve dirençli Panc-2 hücrelerinde apoptozu indüklemiştir. Mikroarray analizi **25**'in Panc-1 hücrelerinde apoptotik ve hücre döngüsü durdurma (G2/M) genlerini indüklediğini, CDKN1A, DDIT4, GDF-15 genlerinin up-regülasyonunu; CDC2, CDC20, CDK2 genlerinin down-regülasyonunu indüklediğini bildirmişlerdir. **25**'in kanserde ilaç direncini yenmek için güçlü bir antikanser ilaç olabileceği sonucuna varmışlardır (Nasr ve ark., 2014).



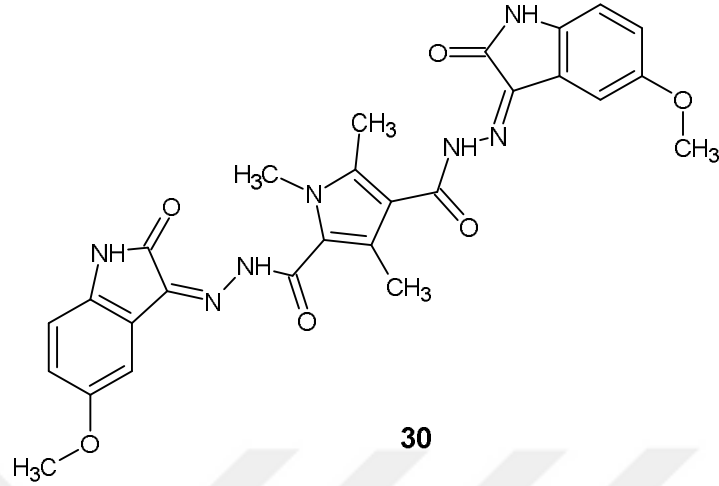
İmran ve ark. (2015) bir seri flavon hidrazid-hidrazon bileşiği sentezlemiş ve bileşiklerin α -glukozidaz inhibitör aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bileşikler arasından 2,4,6-trihidroksi sübstütüe türevinin (**28**) $15,4 \pm 0,22$ μ M IC_{50} değeri ile en aktif bileşik olduğunu bildirmişlerdir (İmran ve ark., 2015).



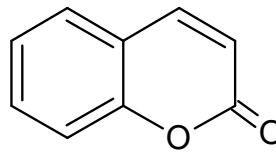
Şenkardeş ve ark. (2016) bir seri 2',4'-difloro-4-hidroksi-*N'*-(arilmetiliden)bifenil-3-karbohidrazid sentezlemişler, bileşiklerin anti-HCV ve antikanser etkinliklerini değerlendirmişlerdir. Anti-HCV biyolojik aktivite sonuçlarına göre sentezlenen bileşiklerin çoğunun viral replikasyonu Huh7/Rep-Feo1b ve Huh7.5-FGR-JCI-Rluc2A sistemde inhibe ettiğini bildirmişlerdir. 2-piridinil grubuna sahip hidrazon bileşiğinin (**29**) umut verici sitotoksik aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir (Huh7, HepG2, Hep3B, Mahlavu, FOCUS ve SNU-475 hücre hatlarına IC₅₀ değerleri sırasıyla: 10; 10,34; 16,21; 4,74; 9,29 ve 8,33 µM) (Şenkardeş ve ark., 2016).



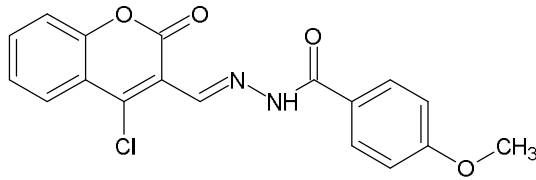
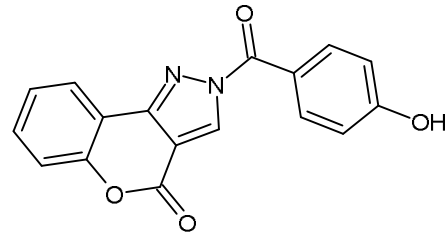
İbrahim ve ark. (2016) bir seri bis-isatin türevi hidrazid-hidrazon bileşiği sentezlemiş, ve çeşitli kanser hücre hatlarına (HepG2, MCF-7 ve HCT-116) karşı sitotoksik aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bileşikler arasından *N*², *N*⁴-bis(5-metoksi-2-oksoindolin-3-iliden)-1,3,5-trimetil-1*H*-pirol-2,4-dikarbohidrazid (**30**) MCF-7 (IC₅₀: 1,84 µM) ve HCT-116 (IC₅₀: 3,31 µM) hücre hatlarına karşı kaydadeğer sitotoksosite göstermiştir (Doksorubisin için MCF-7 ve HCT-116 IC₅₀ sırasıyla 2,57 µM ve 3,70 µM) (İbrahim ve ark., 2016).



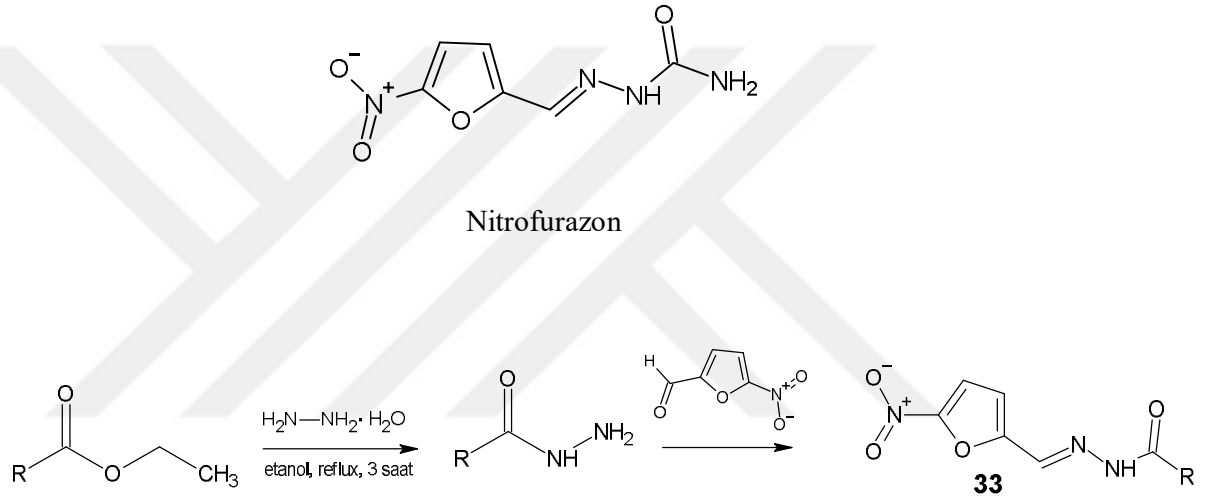
Angelova ve ark. (2017) bir seri kumarin-sübstitüe hidrazid-hidrazon türevi ve 2-aril-[1]benzopirano[4,3-*c*]pirazol-4-(1*H*)-on türevi bileşik sentezlemiş ve bu bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'ye karşı antimikobakteriyel aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Etambutol ve izoniazidi kontrol grubu olarak kullandıkları çalışmada test edilen bileşikler belirgin antimikobakteriyel aktivite göstermişlerdir (Etambutol'den daha düşük minimum inhibitör konsantrasyona sahip olmuşlardır) **31** ve **32** sırasıyla 0,28 μ M ve 0,32 μ M minimum inhibitör konsantrasyonları ile ve insan embriyonik böbrek hücre hattı 293T'ye karşı minimum sitotoksik etki göstermeleri ile en etkili bileşik olmuşlardır (Etambutol ve izoniazidin minimum inhibitör konsantrasyonları sırası ile 1,46 μ M ve 0,79 μ M) (Angelova ve ark., 2017).



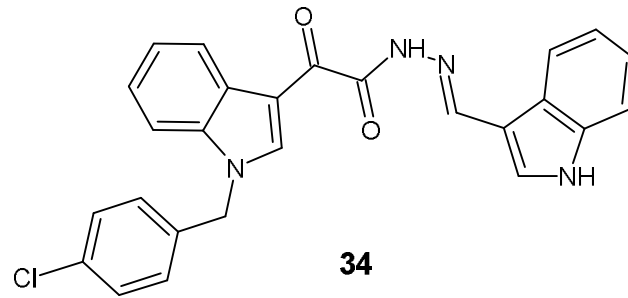
Kumarin

**31****32**

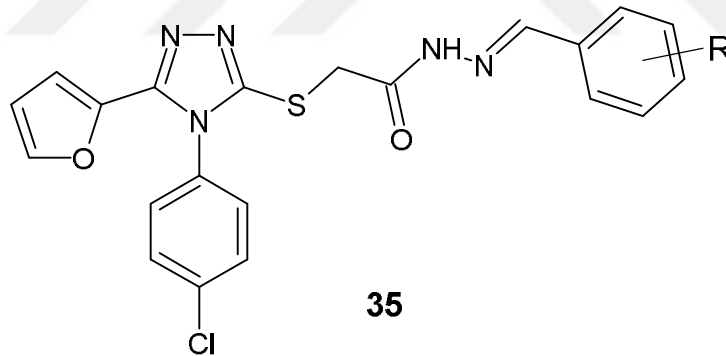
Papiolek ve Biernasiuk (2017) hidrazid-hidrazon grubu içeren 21 adet orijinal nitrofurazon analoğu bileşik (**33**) sentezlemiş, çeşitli bakteri ve mantar türlerine karşı *in-vitro* antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Nitrofurantoin, siprofloksasin, sefuroksim ve flukonazol'u pozitif kontrol grubu olarak kullandıkları çalışmada bileşiklerin çoğunun özellikle gram (+) bakterilere karşı geniş spektrumlu yüksek bakterisid aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir (Papiolek ve Biernasiuk, 2017).



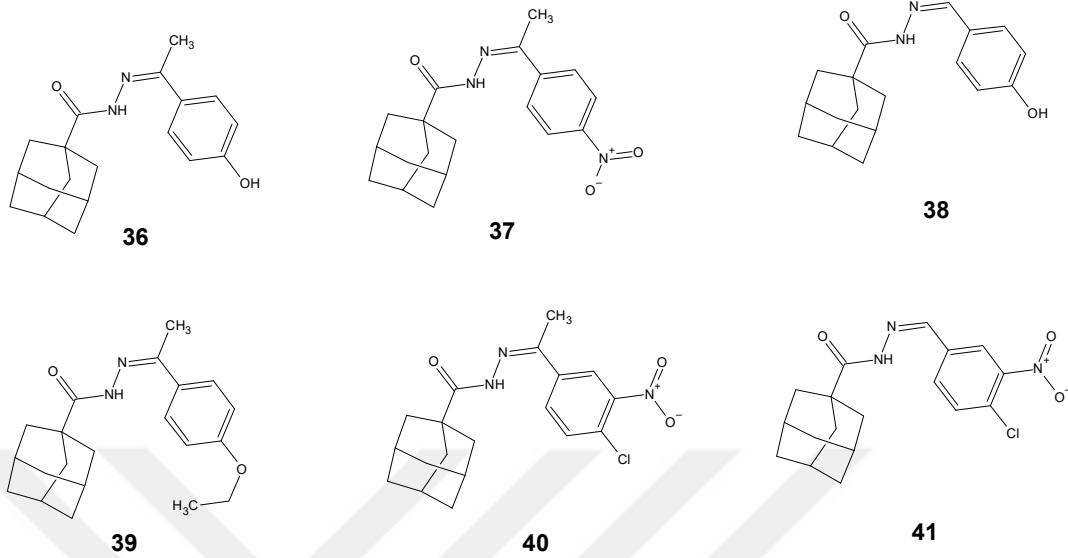
Tantak ve ark. (2017) bir seri ketohidrazid-hidrazon bileşiği sentezlemiş ve çeşitli kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bileşikler arasında *N'*-((1*H*-indol-3-il)metiliden-2-(1-(4-klorobenzil)-1*H*-indol-3-il)-2-oksoasetohidrazid (**34**) kaydadeğer sitotoksik aktivite göstermiş (MCF-7, MDA-MB-231, HCT-116 ve JURKAT hücre hatları için sırasıyla IC₅₀ değerleri: 0,8 µM; 0,50 µM; 0,15 µM ve 0,22 µM) ve tümör hücrelerine karşı daha seçici sitotoksik aktivite göstermiştir. Ön etki mekanizması çalışmaları, bileşiğin hücrelerde kaspaz bağımlı apoptozu indüklediğini, tübülün polimerizasyonunu inhibe ederek G2/M fazında hücre döngüsünü durdurduğunu belirlemiştir (Tantak ve ark., 2017).



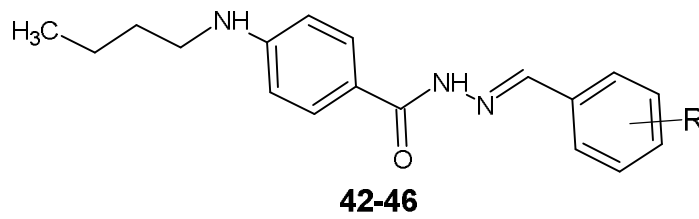
Ulusoy-Güzeldemirci ve ark. 2019 yılında yaptıkları bir çalışmada bir seri orijinal 2-[[4-(4-klorofenil)-5-(furan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]-*N*'-[(süstitüe fenil/furanil) metiliden]asetohidrazid türevi bileşik (**35**) sentezlemiş ve *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlar sentezlenen türevlerden bazılarının umut verici antimikrobiyal aktivite sergilediğini ortaya koymuştur (Ulusoy-Güzeldemirci ve ark., 2019).



Pham ve ark. 2019 yılındaki bir çalışmalarında 1-adamantilkarbohidrazidin çeşitli süstitüe benzaldehitler ve asetofenonlar ile reaksiyonu sonucu elde ettikleri hidrazid-hidrazon bileşiklerinin antimikrobiyal ve sitotoksik aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Pham ve ark. 2019).



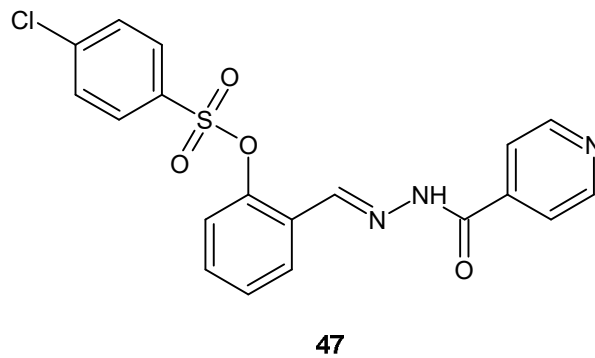
Han ve İmamoğlu (2023) yaptıkları bir çalışmada bir seri tetrakain hidrazid-hidrazon türevi bileşik tasarlamış, sentezlemiş ve Colo-205 ve HepG2 hücre hatlarına karşı antikanser aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bileşikler arasından **42** ve **43**'nin Colo-205 kanser hücre hattına karşı kaydadeğer antikanser aktivite gösterdiğini (IC_{50} sırasıyla: 50,0 ve 20,5 μM); ve **44**, **45** ve **46**'un HepG2 kanser hücre hattına karşı iyi antikanser aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (IC_{50} sırasıyla: 30,5; 35,9; 20,8 μM) (Han ve İmamoğlu, 2023).



Bileşik	R
42	4-Cl
43	2-CF ₃

44	4-Br
45	2-OCF ₃
46	3,5-(CF ₃) ₂

Aslanhan ve ark. 2023 yılında yaptıkları bir çalışmada izonikotinik hidrazidin sülfonat artığına sahip benzaldehit türevleri ile kondensasyonu sonucunda on iki adet orijinal izonikotinik hidrazid-hidrazon bileşiği sentezlemiş ve bileşiklerin antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlarda tüm bileşiklerin asetilkolinesteraz enzime karşı % 21,00 ile % 59,48 arasında değişen oranlarda inhibitör etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Bileşikler arasından (*E*)-2-((2-izonikotinoilhidrazono)metil)fenil-4-klorobenzenesülfonat'ın (**47**) 0,1 mM konsantrasyonda asetilkolinesteraz enzime karşı % 59,48 inhibisyon ile en iyi inhibitör etkiyi sergilediğini bildirmişlerdir (Aslanhan ve ark., 2023).



2.3. Selektif Siklooksijenaz-2 (COX-2) Enzim İnhibitörleri Hakkında Genel Bilgi

Kanser tüm dünyada yüksek ölüm oranlarına sahip olan ciddi bir sağlık sorunudur ve kanser türleri arasında meme kanseri akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanser türüdür. Ancak Küresel Kanser İstatistikleri 2020 verilerine göre, meme kanseri vaka sayısının tahmini 2,3 milyon yeni vaka ile akciğer kanseri vaka sayısını aştığı ve meme

kanserli 684.996 kadının hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (Sung ve ark., 2021). Meme kanserine etkili olabilecek bileşiklerin tasarımı ve sentezi medisinal kimyacılar tarafından ilgi görmekte olan bir konudur.

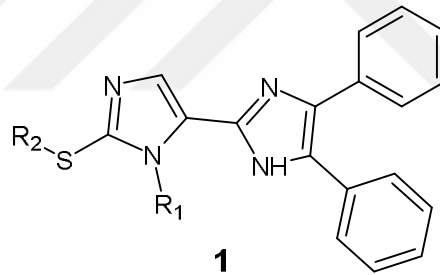
Araşidonik asitten türetilen prostaglandinler, iltihaplanma, yara iyileşmesi ve ağrı gibi birçok fizyolojik etkiden sorumlu olan lipid bileşenlerdir. Siklooksijenazlar (COX'lar), prostaglandin biyosentezinde rol alan önemli bir enzim sınıfıdır. COX'ların ana ürünü olan prostaglandin E2 (PGE2) kanserde önemli bir yer tutar ve PGE2'nin tümör büyümesini, tümör invazyonunu, metastazı ve anjiyogenezi arttırdığını gösteren birçok çalışma vardır (Finetti ve ark., 2020). Literatürde COX'ları inhibe ederek PGE2 oluşumunu engelleyen nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların (NSAİ) tümör oluşumunu önlediğine dair araştırmalar mevcuttur (Thun ve ark., 2002).

COX enziminin özellikle yapısı iyi bilinen COX-1 ve COX-2 olarak tanımlanan izoformlarından; COX-1 izoformu yapısal enzimdir ve birçok fizyolojik fonksiyonda önemli rol oynamaktadır. COX-2 izoformu ise esas olarak patolojik durumlarda indüklenir ve yapılan çalışmalar COX-2'nin Alzheimer, Parkinson ve çeşitli kanserler gibi fizyolojik bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermektedir (Ghosh ve ark., 2010). Meme kanseri sözkonusu olduğunda kanseröz ve prekanseröz durumlarda COX-2 enzim ekspresyonunun arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (Regulski ve ark., 2016; Jana ve ark., 2014; Hoellen ve ark., 2011; Larkins ve ark., 2006; Harris ve ark., 2014). COX-2 enzim inhibisyonu hedeflenir, ancak seçici olmayan NSAİ'ler COX-1'i de inhibe eder ve bu nedenle gastrointestinal ülser ve renal toksisite gibi ciddi yan etkilere sebep olurlar. Selekoksisib klinik olarak kullanılan seçici COX-2 enzim inhibitörüdür ve uzun süreli kullanımda ciddi yan etkilere sahiptir. COX-2'yi selektif olarak inhibe eden ve yan etkileri azaltılmış bileşiklerin tasarımı uzun yıllardır medisinal kimyacıların ilgisini çekmiştir.

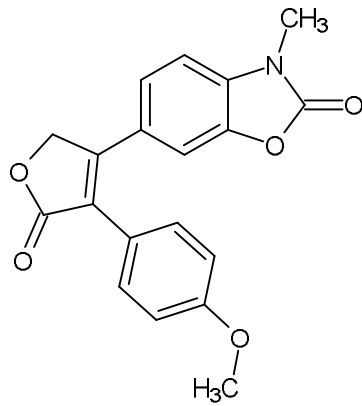
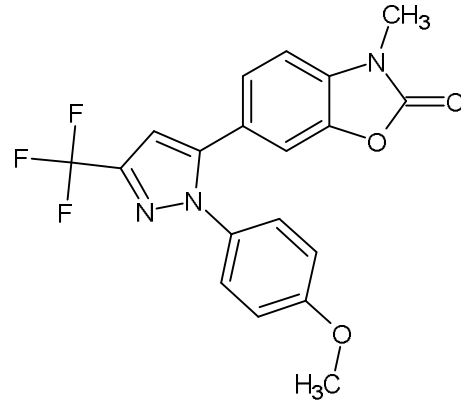
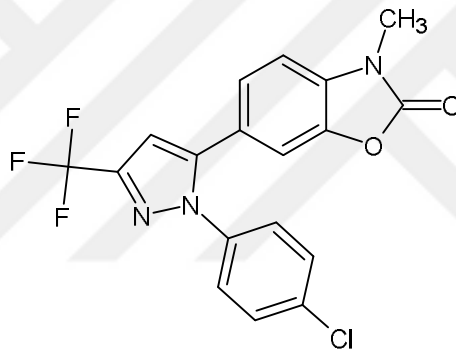
COX-1 ve COX-2 izoformları, % 60 dizi benzerliği ile üçüncül yapılarında büyük oranda benzerlik gösterir. COX-1 ve COX-2'nin aktif bölgesi arasındaki önemli bir fark, COX-2 enziminin bağlanma bölgesinde, COX-2 enziminin bağlanma bölgesini COX-1'in bağlanma bölgesinden daha büyük yapan küçük hacimli aminoasitlerin olmasıdır. COX-2'nin aktif bölgesi çoğunlukla hidrofobik karaktere sahip olan aminoasitleri içerir ve ilaçlar ile enzimin aktif bölgesi arasındaki etkileşimler genellikle van der Waals etkileşimleridir (Deb ve ark., 2017).

Aril halkalarından birinin para pozisyonunda çeşitli sübstitüentleri bulunduran cis-stilben yapılı diaril heterosiklik bileşiklerin seçici COX-2 inhibitörleri olarak rol oynadığı bilinmektedir. Literatürde cis-stilben yapılı diaril heterosiklik bileşiklerin biyoizosterik değişimleri ile elde edilen birçok COX-2 enzim inhibitörü bileşik bulunmaktadır.

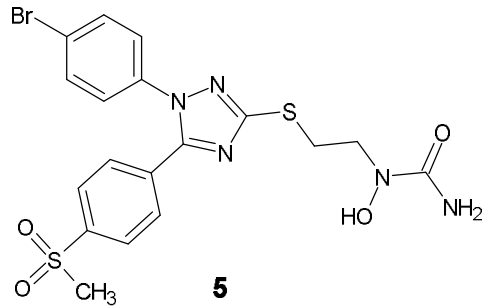
Saberi ve ark. (2010) bir seri yeni 4,5-diaril-2-(2-alkiltiyo-5-imidazolil)imidazol türevi (1) bileşik sentezlemiş, antiinflamatuvar ve antinosiseptif aktivitelerini değerlendirmiştir. Bileşiklerin tümü antinosiseptif aktivite göstermiş ancak selekoksib ile karşılaştırıldığında kaydadeğer analjezik aktivite göstermemiştir ve selekoksib ile karşılaştırıldığında COX-2 için daha az seçici olduğu bulunmuştur (Saberi ve ark., 2010).



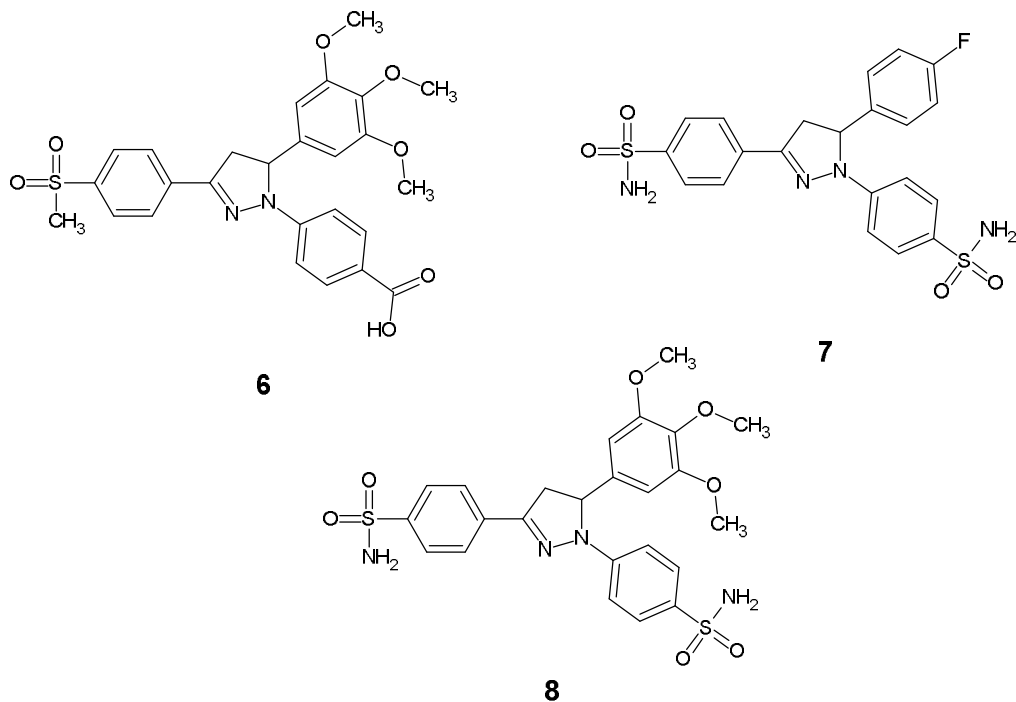
Eren ve ark. 2010 yılındaki bir çalışmalarında 2-okso-5*H*-furan, 2-okso-3*H*-1,3-oksazol ve 1*H*-pirazol türevi bir seri yeni bileşik sentezlemiş ve sentezledikleri bileşiklerin COX-1 ve COX-2 izoformları üzerindeki inhibitör aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bileşikler arasından 2-okso-5*H*-furan türevi olan 2'in COX-1'e karşı güçlü inhibitör etkili, COX-2'ye karşı düşük inhibitör etkili olduğu; 1*H*-pirazol türevi olan 3'nin ise güçlü bir COX-2 inhibitorü olduğunu ve COX-2 izoformuna seçicilik göstermediği, 4'ün ise hem güçlü hem de seçici COX-2 enzim inhibitörü bileşik olduğunu belirtmişlerdir (Eren ve ark., 2010).

**2****3****4**

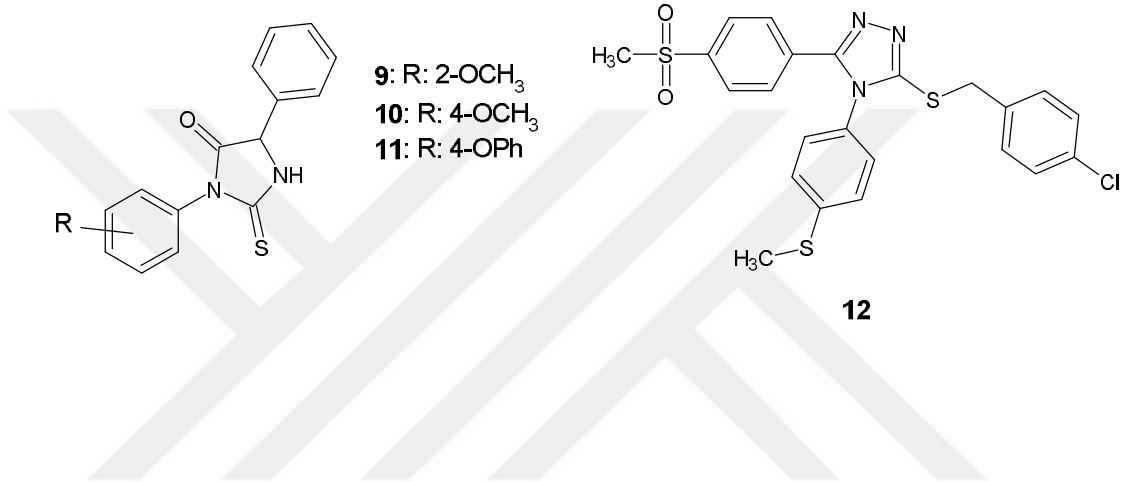
2014 yılında Jiang ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada antiinflamatuvar ajanlar olarak tasarlanan bir seri 1,2,4-triazol bileşiklerinin hidroksamik asit ve *N*-hidroksiüre hibritleri sentezlenmiştir. Biyolojik çalışmalar sonucu tüm bileşikler *in vitro* COX-2/5-LOX inhibe edici aktivite göstermiştir. Bileşikler arasından 1-(2-(1-(4-bromofenil)-5-(4-(metilsülfonil)fenil)-*1H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo)etil)-1-hidroksiüre (**5**) COX-1'e göre COX-2'yi seçici olarak selekoksib ile karşılaştırılabilir seçicilik indeksi (SI: 0,012) ile inhibe etmiştir (COX-2 IC₅₀: 0,15 µM; 5-LOX IC₅₀: 0,85 µM) (Jiang ve ark., 2014).



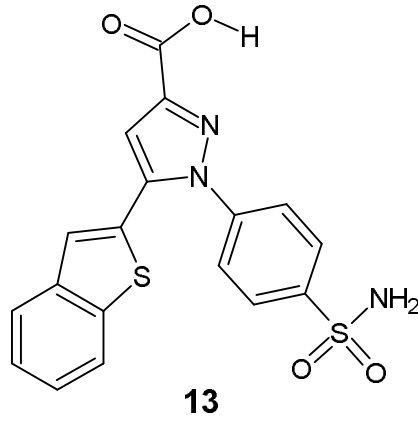
Abdellatif ve ark. (2015) yaptıkları bir çalışmada önemli bir COX-2 farmakoforu olan SO_2CH_3 ve/veya SO_2NH_2 fonksiyonel grubu taşıyan bir seri yeni triarilpirazolin türevi bileşik tasarlamış, sentezlemiş ve bu bileşiklerin *in vitro* COX-1/COX-2 inhibitör aktiviteleri ve *in vivo* antiinflamatuvar aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda elde ettikleri bulgulara göre tüm bileşiklerin COX-2 için COX-1'e göre daha seçici olduğunu ve kaydadeğer *in vivo* antiinflamatuvar aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Bileşikler arasından **6**, **7** ve **8** (ülser indeksi sırasıyla: 6,85; 7,7; 5,92) en yüksek antiinflamatuvar aktiviteyi göstermiş ve indometazinden (ülser indeksi: 12,3) daha az ülserojenik etkili ve selekoksib (ülser indeksi: 4,85) ile karşılaştırılabilir ülserojenik etkili olduğu bulunmuştur (Abdellatif ve ark., 2015).



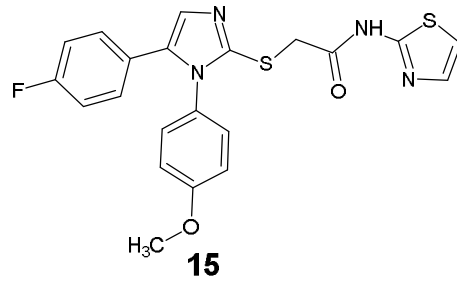
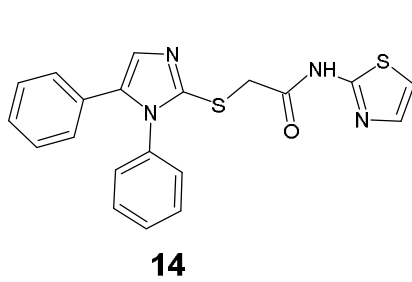
Al-Turki ve ark. (2015) bir seri orijinal 3,5-diaril-2-tiyooksoimidazolidin-4-on ve 3-alkiltiyo-4,5-diaril-4*H*-1,2,4-triazol türevi bileşik sentezlemiş ve antiinflamatuvar aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bileşikler arasında **9**, **10**, **11** ve **12**'nin referans bileşik selekoksib'e göre 100 mM konsantrasyonda kaydadeğer COX-2 enzim inhibisyonu etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Al-Turki ve ark., 2015).



Gedawy ve ark. (2020) yaptıkları bir çalışmada selektif olmayan bir COX inhibitörü olan sulindak ve selektif COX-2 inhibitörü olan selekoksib ile 5-LOX inhibitör aktivitesi gösteren selekoksib piridon bileşiklerini kullanarak hibridizasyon ile bir seri orijinal bileşik tasarlamış, sentezlemiş ve bu bileşiklerin analjezik aktivitelerini test etmişlerdir. Bileşiklerin arasından benzo[*b*]tiyofen-2-il pirazol karboksilik asit türevi olan 5-(benzo[*b*]tiyofen-2-il)-1-(4-sülfamoilfenil)-1*H*-pirazol-3-karboksilik asit'in (**13**) selekoksib ve indometazine kıyasla daha güçlü analjezik ve anti-inflamatuvar aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca bu bileşiğin COX-1, COX-2 ve 5-LOX inhibitör aktiviteleri de ölçülmüş kaydadeğer aktivite gösterdiği saptanmıştır (Gedawy ve ark., 2020).

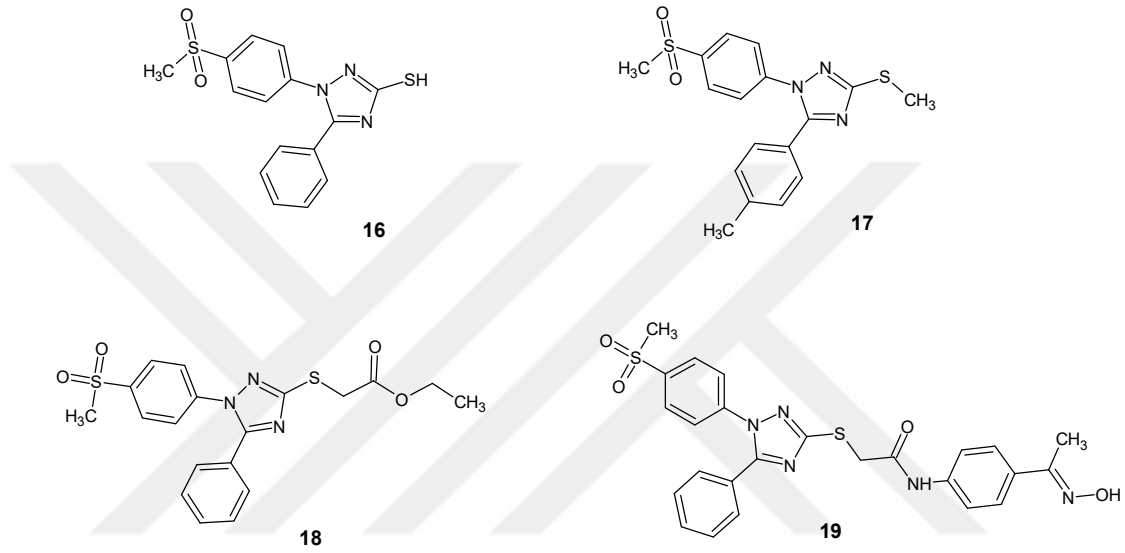


Şahin ve ark. (2021) bir seri orijinal 2-[(1,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo]-*N*-(tiyazol-2-il)asetamid türevi bileşik sentezlemiş ve COX-1 ve COX-2 inhibitör aktivitelerini test etmişlerdir. Bileşikler arasından **14**, 10 μ M konsantrasyonda en iyi COX-2 inhibisyon yüzdesine sahip olmuştur (Bileşik **14**_{COX-2}: % 88; SC-560_{COX-2}: % 98,2; Bileşik **14**_{COX-1}: % 60,9). Bileşik **15** ise COX-1 izoenzimine karşı selektif inhibitör etkili olarak bulunmuştur (Bileşik **15**_{COX1}: % 85; DuP-697_{COX-1}: % 97,2; Bileşik **15**_{COX-2}: % 57,9) (Şahin ve ark., 2021).

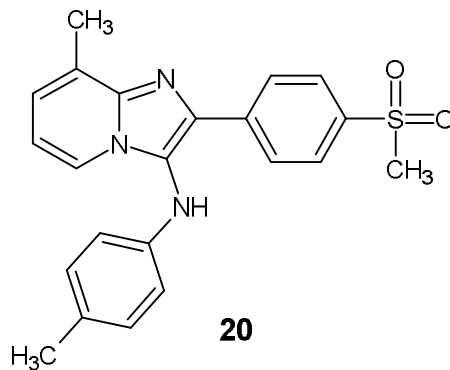


Abdellatif ve ark. (2022) COX-2 farmakoforu olarak metilsülfonilfenil grubuna sahip dört yeni 1,2,4-triazol türevi bileşik tasarlamış, sentezlemiş ve bileşiklerin *in vitro* COX-1 ve COX-2 enzim inhibisyon çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Bileşik **16**, **17**, **18** ve **19** selekoksib (S.I. = 6,44) ile karşılaştırıldığında COX-2 enzimine karşı en yüksek selektivite (S.I. = 8,64-14,58) gösteren bileşikler olmasının yanı sıra hem referans ilaç selekoksib hem de indometazine kıyasla önemli ölçüde daha az ülserojenik olduğunu belirtmişlerdir. İlginç bir şekilde **16**, **18** ve **19** bileşikleri 3 saat sonunda referans ilaç selekoksibe (% 49,60) kıyasla sırasıyla % 54,17; % 53,03; % 50,29 %

ödem inhibisyonu ile iyi bir anti-inflamatuvar aktivite göstermiştir. Abdellatifa ve ark. (2022) elde ettikleri bulgular ile **16**, **18** ve **19** bileşiklerinin minimum gastrointestinal yan etkiye sahip potansiyel seçici bir COX-2 non-steroidal antiinflamatuvar ilaç adayı bileşik olduğunu belirtmişlerdir (Abdellatif ve ark., 2022).



Movahed ve ark. (2023) yaptıkları bir çalışmada düşük yan etkili güçlü COX-2 inhibitörü bileşik bulmak amacı ile bir seri yeni 2-(4-(metilsülfolil)fenil)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amin bileşiği tasarlamıştır. Bileşikler arasından 8-metil-2-(4-(metilsülfolil)fenil)-*N*-(*p*-tolil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amin (**20**) COX-2 enzimine karşı selektivite göstermiş ve 0,07 μ M IC_{50} değeri ile en yüksek inhibitör etkili bileşik olmuştur (Selekoksisib için IC_{50} : 0,06 μ M) (Movahed ve ark., 2023).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Bileşiklerin Organik Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler

2-furoik hidrazid (Sigma-Aldrich, CAS No: 3326-71-4), 4-florofenil izotiyosiyanat (Alfa Aesar, CAS No: 1544-68-9), etil bromoasetat (Fluka Chemika, CAS No: 105-36-2), hidrazin hidrat (Merck, CAS No: 7803-57-8), benzaldehit (Merck, CAS No: 100-52-7), 2,3-dihidroksibenzaldehit (Sigma-Aldrich, CAS No: 24677-78-9), 2-hidroksi-4-dietilaminobenzaldehit (Sigma-Aldrich, CAS No: 17754-90-4), 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (Alfa Aesar, CAS No: 148-53-8), 4-etilbenzaldehit (Janssen Chimica, CAS No: 4748-78-1), 2,4-dinitrobenzaldehit (Sigma Aldrich, CAS No: 528-75-6), 3,4,5-trimetoksibenzaldehit (Sigma Aldrich, CAS No: 86-81-7), 4-nitrobenzaldehit (Sigma-Aldrich, CAS No: 555-16-8), 4-metilbenzaldehit (Merck, CAS No: 104-87-0), 3,4-dimetoksibenzaldehit (Merck, CAS No: 120-14-9), p-anisaldehit (Merck, CAS No: 123-11-5), 4-siyanobenzaldehit (Merck, CAS No: 105-07-7), 4-hidroksibenzaldehit (Merck, CAS No: 123-08-0), 3-hidroksibenzaldehit (Sigma Aldrich, CAS No: 100-83-4), 4-klorbenzaldehit (Janssen Chimica, CAS No: 104-88-1), 4-florbenzaldehit (Fluka Chemika, CAS No: 459-57-4), 4-brombenzaldehit (Fluka Chemika, CAS No: 1122-91-4), salisilaldehit (Merck, CAS No: 90-02-8), 4-dimetilaminobenzaldehit (Merck, CAS No: 100-10-7), absolü etanol (Sigma-Aldrich, CAS No: 64-17-5), aseton (Sigma-Aldrich, CAS No: 67-64-1), hidroklorik asit (%37) (Sigma-Aldrich, CAS No: 7647-01-0), sodyum hidroksit (Sigma-Aldrich, CAS No: 1310-73-2), potasyum karbonat (Sigma-Aldrich, CAS No: 584-08-7).

İnce Tabaka Kromatografisi için alüminyum plaklar (TLC Silica gel 60 F₂₅₄) (Merck)

3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Bilgisayar Yazılımları

- Ultraviyole Spektrofotometre (Shimadzu UV-1800)*
- İnfrared Spektro-fotometre (Alfa Bruker),
- Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometre ^1H NMR (500 MHz) ve ^{13}C NMR (125 MHz) (Bruker)**,
- Kütle Spektrometre* (Thermo Fisher Scientific LC-HRMS),
- Elementel Analiz Cihazı*** (Thermo Finnigan Flash EA 1112),
- Erime derecesi cihazı**** (STUART SMP40),
- MestReNova NMR yazılımı, TopSpin NMR yazılımı.
- Schrödinger Small Molecule Drug Discovery Suite (2020-4).

* Spektrumlar bileşiklerin %1'lik (mg/ml) etanol çözeltisi içerisinde alınmıştır.

** Sentezlenen organik bileşiklerin ^1H -NMR Spektrometre, ^{13}C -NMR (APT) Spektrometre ve Kütle Spektrometre Analizleri Bezmialem Vakıf Üniversitesi İlaç Araştırma Merkezi'nde (İLMER) yapılmıştır.

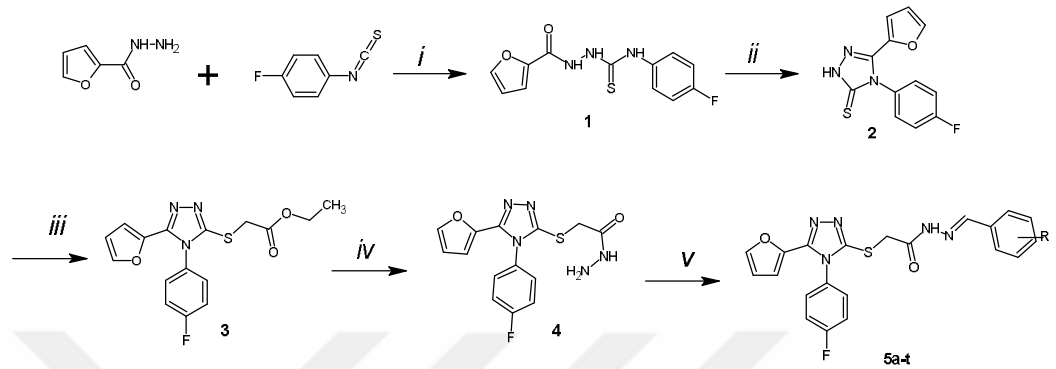
*** Sentezlenen organik bileşiklerin Elementel Analizleri Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

**** Bileşiklerin erime dereceleri açık kapiler tüplerde saptanmış ve düzeltilmemiştir.

Organik bileşiklerin sentezleri süresince reaksiyonlardaki gelişmeler ince tabaka kromatografisi (İTK) ile – adsorban olarak 0,25 mm kalınlığındaki Silikajel 60 F254 ile kaplanmış plaklar kullanılarak – takip edilmiş, bileşiklere ait lekeler UV ışık (254 nm) altında gözlenmiştir. (Kullanılan mobil faz sistemleri: etilasetat, etilasetat-metanol (8:2), etilasetat-metanol (7:3)).

3.2. Organik Sentez Çalışmaları

3.2.1. Genel Sentez Şeması



i: EtOH, *ii*: 2N NaOH, %12.5 HCl, *iii*: α -BrCH₂COOC₂H₅/K₂CO₃/aseton *iv*: NH₂NH₂·H₂O/EtOH *v*: Ar-CHO/EtOH

Tablo 3-1: 5a-t bileşiklerine ait süstitüentler

Bileşik	R	Bileşik	R
5a	-H	5k	-4-OCH ₃
5b	-2,3-(OH) ₂	5l	-4-CN
5c	-2-OH-4-N(C ₂ H ₅) ₂	5m	-4-OH
5d	-2-OH-3-OCH ₃	5n	-3-OH
5e	-4-C ₂ H ₅	5o	-4-Cl
5f	-2,4-(NO ₂) ₂	5p	-4-F
5g	-3,4,5-(OCH ₃) ₃	5r	-4-Br
5h	-4-NO ₂	5s	-2-OH
5i	-4-CH ₃	5t	-4-N(CH ₃) ₂
5j	-3,4-(OCH ₃)		

3.2.2. *N*-(4-florofenil)-2-(furan-2-karbonil)hidrazin-1-karbotiyoamid (1)

3,78 gram (0,03 mol) furan-2-karboksilik asit hidrazidin absölü etanoldeki çözeltisi üzerine 3,66 ml (0,03 mol) 4-florofenil izotiyosiyanat eklenir ve su banyosunda geri çeviren soğutucuda 3 saat ısıtılır. Oluşan ürün (1) süzülür, kurutulur (Dincel ve ark., 2020).

3.2.3. 4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (2)

N-(4-florofenil)-2-(furan-2-karbonil)hidrazin-1-karbotiyoamid (1) 2N NaOH içerisinde geri çeviren soğutucuda 3 saat ısıtılır. Süre sonunda oluşan ürün (2) %12,5 HCl ile çöktürülür. Çöken ürün distile su ile yıkanır ve kurutulur (Dincel ve ark., 2020).

3.2.4. Etil [(4-florofenil)-5-(furan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]asetat (3)

Yöntem 1: 3,98 gram (0,015 mol) 4-(4-florofenil)-5-(furan-2-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (2)'un etanoldeki süspansiyonuna 2,10 gram K₂CO₃ ve 1,85 ml etil bromoasetat eklenir ve su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 5 saat ısıtılır. Reaksiyon ortamı buzlu su içerisine dökülür, 24 saat buzdolabında bekletilir. Çöken etil [(4-(4-florofenil)-5-(furan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]asetat (3) süzülür, kurutulur (Ulusoy ve ark., 2001).

Yöntem 2: 3,98 gram (0,015 mol) 4-(4-florofenil)-5-(furan-2-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (2)'un asetondeki çözeltisi üzerine 2,10 gram K₂CO₃ ve 1,85 ml etil bromoasetat eklenir. Oda sıcaklığında 6 saat karıştırılır. Süre sonunda reaksiyon ortamı süzülür, aseton uçurulur, elde edilen ürün kurutulur (Han ve ark., 2019).

3.2.5. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]asetohidrazid (4)

4,99 gram (0,014 mol) etil [(4-(4-florofenil)-5-(furan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]asetat (3)'ın etanoldeki çözeltisine 3,49 ml hidrazin hidrat eklenir ve 8 saat su banyosunda geri çeviren soğutucuda kaynatılır. Oluşan ürün süzülür, etanolden billurlandırılarak saflaştırılır.

3.2.6. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]-N'-[(süstitüe fenil)metiliden]asetohidrazidler (5a-t)

0,003 mol 2-[[4-(4-florofenil)-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]asetohidrazid (4)'in absölü etanoldeki çözeltisine 0,003 mol arilaldehit eklenir. Reaksiyon karışımı su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır, süre sonunda çöken ürün süzölür, kurutulur ve etanol ile yıkanarak veya billurlandırılarak saflaştırılır.

3.3. Moleküler Modelleme Çalışmaları

3.3.1. Bileşiklerin Fizikokimyasal Özelliklerinin Hesaplanması (*In silico* ADME Çalışmaları)

ADME çalışmaları ilaçların farmakokinetik özelliklerini optimize etmede önemli bir rol oynadığı için sentezlenen orijinal bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri Schrödinger moleküler modelleme yazılımının 'QikProp' modölü kullanılarak hesaplanmıştır (Schrödinger Release 2020-4: QikProp, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2023).

3.3.2. Ligandların, Proteinin (PDB ID: 1CX2) Hazırlanması ve Moleküler Kenetleme (Moleküler Docking) Çalışmaları

Tasarlanan bileşikler arasından en iyi biyolojik aktivite gösteren **5r**, **5s** ve **5t** bileşikleri (*E* ve *Z* izomerleri ayrı olarak), non-selektif COX inhibitörleri (diklofenak, ibuprofen) ve SC-558 Schrödinger moleküler modelleme yazılımında çizilmiş ve Schrödinger moleküler modelleme yazılımında bulunan 'LigPrep' modölü kullanılarak hesapsal çalışmalara hazır hale getirilmiştir (Schrödinger Release 2020-4: LigPrep, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2023). Moleküler kenetleme çalışmalarında kullanılan reseptör (PDB ID: 1CX2, rezölüsyon: 3 Å) Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>)'tan indirilmiş ve yazılımın çok aşamalı 'Protein Preparation Wizard' modölü kullanılarak hazırlanmıştır (Schrödinger Release 2020-4: Protein Preparation Wizard; Epik, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2023; Impact, Schrödinger, LLC, New York, NY; Prime, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2023) (Sastry ve ark., 2013). 'Glide' modölündeki 'Reseptor Grid Generation' alt modölü kullanılarak reseptör üzerindeki aktif bölge (sentezlenen bileşikler ile kenetlemenin yapıldığı) belirlenmiştir (Schrödinger Release 2020-4: Glide, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2023) (Friesner ve ark., 2004). Grid kutu ölçüsü 20 Å Radius olarak ayarlanmıştır. Moleküler kenetleme çalışmalarında OPLS4 alan kuvveti ve SP yöntemi kullanılmıştır.

3.4. Biyolojik Aktivite Çalışmaları*

3.4.1. *In vitro* Sitotoksikite Çalışmaları

İnsan Meme Kanseri MCF7 ve İnsan Sağlıklı Embriyonik Böbrek HEK293 Hücre Hattı

Deneylerde kullanılan HEK293 ve MCF7 hücre hattı çoğaltımı için Dulbecco's Modified Eagle's Medium/High Glucose (DMEM/High, Gibco 41966) kullanıldı. DMEM/High içeriğinde pirüvat, L-Glutamin ve 4.5g/L D-glukoz bulunmaktadır. Deneylerde kullanılacak besiyeri; steril medium solüsyonuna %10 (v/v) fetal sıgır serumu (FBS, Gibco), ve %1 (v/v) antibiyotik-antimikotik solüsyonu (Gibco) eklenerek hazırlandı. Hücreler ATCC'den temin edildi.

Hücre açma işleminden sonra hücre kültürü flaskı 37°C'lık inkübatöre kaldırıldı. Hücre çözüldükten 24 saat sonra hücre kültürü flaskındaki hücrelerin canlılıkları, invert mikroskop ile tutunma durumlarına göre kontrol edildi. Hücreler yüzde 80 oranında yüzeyi kaplayacak kadar çoğaldıklarında pasaj işlemleri gerçekleştirildi.

Hücrelerin Alt kültürlerinin Yapılması

Hücrelerin alt kültürleme işlemleri ilgili literatüre göre gerçekleştirildi (Sahin ve ark., 2021). Öncelikle 25 cm²'lik hücre kültür kabı içerisindeki besiyeri uzaklaştırıldı. 5 ml Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (D- PBS, ile yıkandı. Yıkama işleminden sonra D-PBS ortamdan uzaklaştırıldı. Hücrelerin kültür kabı yüzeyinden kalkmalarını sağlamak için 1 mL Tripsin/EDTA ilave edilerek kültür kabı inkübatöre koyuldu. Hücrelerin yüzeyden ve birbirlerinden ayrımını sağlamak için fiziksel olarak, yavaşça, kültür kabı kenarına el ile vurma işlemi gerçekleştirildi. Hücrelerin tamamen kültür kabı yüzeyinden kalkması invert mikroskop ile kontrol edildi. Ayrılma işlemi tamamlandıktan sonra tripsin aktivitesini sonlandırmak için 5 ml besiyeri kültür kabı içine konuldu ve pipetaj yapıldı. Hücre sayımı hemositometre (Neubauer lamı) ile yapıldı. Yeni kültür kabına hücreler koyuldu. Üzeri taze besiyeri ile 7 ml'ye tamamlandı. Hücreler %90'dan fazla bağıl nem ve %5 CO₂ sağlayan 37°C'lık inkübatöre (Thermo Scientific, Heracell™ 150i) kaldırıldı. Hücre devamlılığı için bu işlem haftada 2 ya da 3 kez tekrarlandı. Hücrelerinin alt kültürlenmesi işlemleri laminar hava akımlı steril kabinde (Heal Force HFsafe-1200 version 2.01) gerçekleştirildi.

Sitotoksosite Analizleri

Bu yöntemde canlı hücrelerdeki mitokondriyal dehidrogenaz enzimi aktivitesi sayesinde MTT [3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum] molekülünün tetrazol halkası koparılmakta ve MTT molekülünün suda çözünmeyen formazan kristallerine dönüşümü sağlanmaktadır. Oluşan formazan kristalleri DMSO yardımıyla çözündürüldükten sonra spektrofotometrede absorbands ölçümü yapılmaktadır. Sitotoksosite analizi için sırasıyla aşağıdaki işlem basamakları gerçekleştirildi (Mosmann, 1983; Şahin ve ark., 2021).

Öncelikle 96 kuyucuklu kültür kaplarının her bir kuyucuğuna, $5 \cdot 10^4$ hücre/well hücre süspansiyonlarından 200 µl konuldu. Kültür kabı %5 CO₂ sağlayan 37°C'lık etüvde inkübe edildi. Kuyucukların yüzeyine tutunmuş olan hücrelerin üzerindeki besiyeri, 24. saatin sonunda uzaklaştırıldı. Öncelikle 50 µM madde içeren besiyerlerinin canlılıkları analiz edildi. Daha sonra farklı konsantrasyonlardaki etkileri de test edildi. Deney grubu hücrelerin üzerine farklı derişimlerde ajan içeren besiyerlerinden, kontrol grubuna ise sadece besiyerinden 200'er µl uygulanarak inkübatörde (37°C, %5 CO₂) tutuldu. 24 saatlik inkübasyon süresi sonunda hücrelerin üzerindeki besiyeri uzaklaştırıldı. 30 µl MTT stok çözeltisinden (5mg/ml, PBS içinde hazırlandı) eklendi, 4 saat inkübatörde bekletildi. Formazan kristallerinin çözünmesi için 150µl isopropanol eklendi. Çözelti homojenitesi için kültür kabı oda sıcaklığında çalkalayıcıda (Heidolph Unimax 1010) çalkalandı. Oluşan renkli ürünün 570 nm dalga boyundaki absorbandsı mikropilaka okuyucuda (Spektramax i3) ölçüldü. Sonuçlar aşağıdaki denkleme göre değerlendirildi.

$$\% \text{ Canlılık} = (\text{Deney grubuna ait absorbands} / \text{Kontrolle ait absorbands}) \times 100$$

Deneyler her seferinde 3 tekrarlı ve 3 ayrı periyotta gerçekleştirildi.

3.4.2. COX-1 ve COX-2 Enzim Aktivitesi

Sentezlenen bileşiklerin (4, 5a-t) COX-1 ve COX-2 enzim aktivitelerini test edebilmek amacıyla maddeler DMSO içerisinde çözündürüldü. DMSO'nun etkisi ortadan kaldırıldı ve solüsyonlardaki DMSO oranı kit içerisinde çıkan buffer solüsyonu ile %1'in altına indirildi. Sentezlenen bileşiklerin, COX-1(koyun) ve COX-2(insan rekombinant) 'yi inhibe edip etmediği test edildi. Bu deneyde, PGG2 ve 10-asetil-3,7-dihidroksifenoksazin (ADHP) arasındaki reaksiyon, yüksek oranda floresan bileşiği olan resorufini üretmektedir. Deney sonucunda oluşan floresan ölçülerek %inhibisyon değerleri hesaplandı.

Enzim inhibisyon çalışmaları, COX Fluorescent Inhibitor Screening Assay Kit (Cayman, 700100) enzim kitinin üretici firmasının belirttiği talimatlara göre gerçekleştirildi ve maddelerin enzim inhibisyonları multimod mikropłaka okuyucu (Spektramax i3)'da 530-540 nm'lik bir eksitasyon dalga boyu ve 585-595 nm'lik bir emisyon dalga boyu ile ölçüldü. Maddelerin 10 µM'lık konsantrasyondaki enzim inhibisyonları standart bileşiklere göre kıyaslanarak değerlendirildi (Şahin ve ark., 2022).

İstatistiksel Analizler

Tüm deneyler üç farklı zamanda ve en az üç tekrarlı şekilde gerçekleştirildi. İstatistiksel veriler GraphPad Prism software Version 7.02 (La Jolla, California, USA) kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasındaki fark one-way ANOVA, Dunnet's multiple comparison testi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel açıdan tüm veriler anlamlılık göstermektedir (en az $P < 0.05$).

* Bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmaları Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde çalışılmıştır.

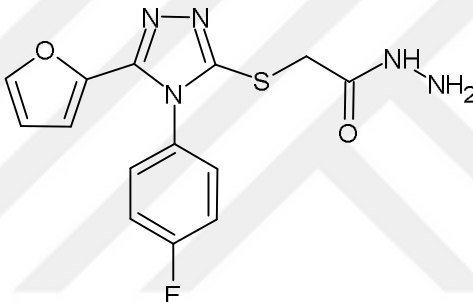
4. BULGULAR

4.1. Bileşiklere Ait Bulgular

4.1.1. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]asetohidrazid (4)

1,96 gram (0,005 mol) **3** ve 1,37 ml hidrazin hidrat (0,028 mol)'dan hareket ile **3.2.5**'de verilen yöntemle göre sentezlenmiştir.

Beyaz renkte toz madde; verim: 1,1 gram (% 61,1); e.d.: 166-168°C; Rf: 0,28 (mobil faz: etil asetat).



Spektral Bulgular

UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 277,5 (ϵ 18367).

FT-IR ν (cm^{-1}): 3317, 3257, 3152 (N-H g.b.); 3043 (ar. C-H g.b.); 2900, 2800 (al. C-H asim. ve sim. g.b.); 1679 (C=O g.b.); 1600, 1520, 1506, 1429 (ar. C=N, C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme bandları); 1398, 1334 (al. C-H asim. ve sim. e.b.); 1215 (C-S g.b.); 1205 (ar. C-F g.b.); 837 (1,4-disüstitüe ar. C-H e.b.).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,38 (s, 1H, CONH); 7,77 (d, J = 1,63 Hz, 1H, furan C₅-H); 7,66-7,58 (m, 2H, 4-FPhC_{2,6}-H); 7,48 (t, J = 8,72 Hz, 2H, 4-FPhC_{3,5}-H); 6,54 (dd, J = 3,52; 1,6 Hz, 1H, furan C₄-H); 6,24 (d, J = 3,54 Hz, 1H, furan C₃-H); 4,32 (s, 2H, NH₂); 3,89 (s, 2H, SCH₂).

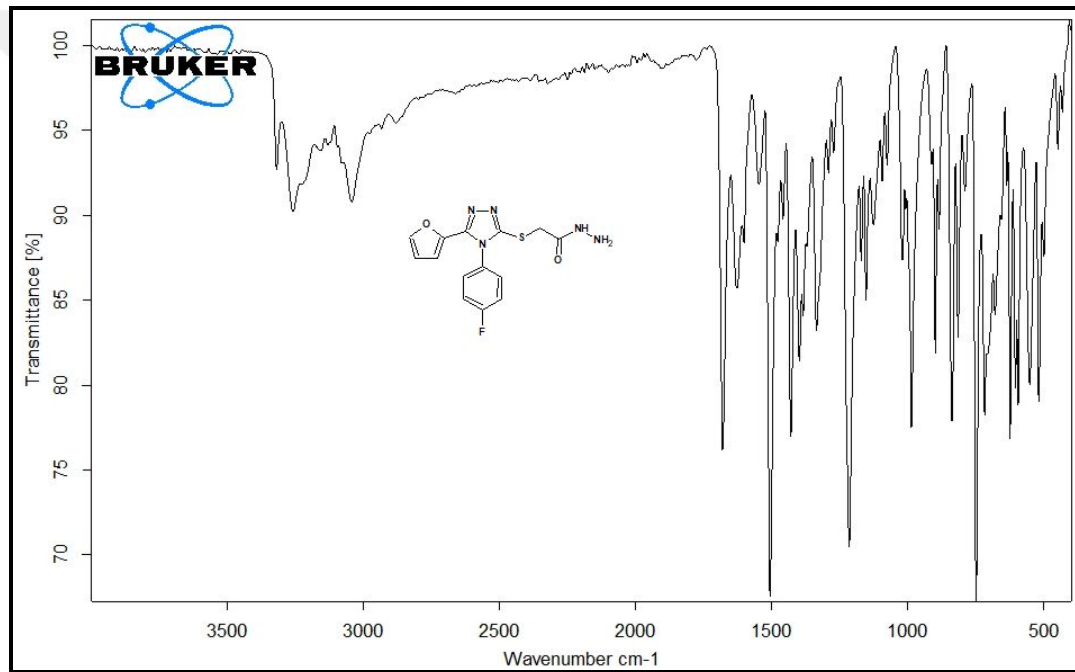
$^{13}\text{C-NMR}$ (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 166,43 (C=O); 163,22 (d, J = 252 Hz, 4-FPh C₄); 151,76 (furan C₂); 147,88 (triazol C₂); 145,35 (furan C₅); 141,37 (triazol C₅); 130,72 (d, J = 9,5 Hz, 4-FPh C_{2,6}); 130,07 (d, J = 3 Hz, 4-FPh C₁); 117,46 (d, J = 22 Hz, 4-FPh C_{3,5}); 112,15 (furan C₄); 111,80 (furan C₃); 34,96 (-SCH₂).

ESI-HRMS: kütle m/z 333,0695 hesaplanan $[M+K]^+$; m/z 372,0332, bulunan $[M+K]^+$: m/z 372,09436 (100).

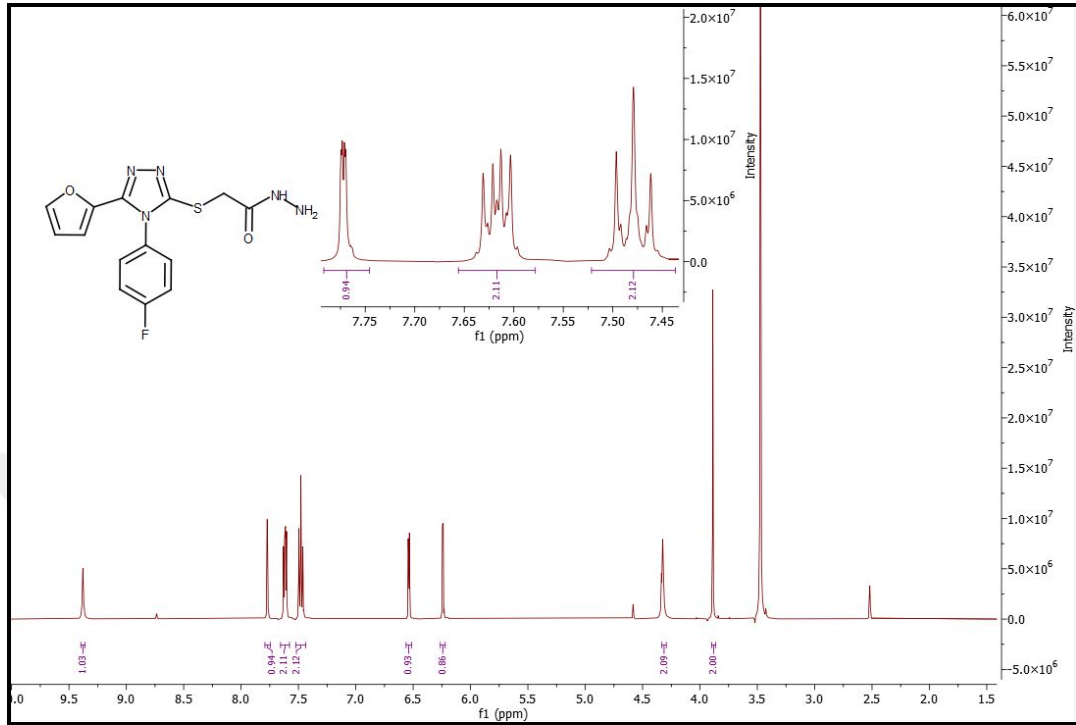
Elementel Analiz Bulguları: $C_{14}H_{12}FN_5O_2S$ için

Hesaplanan: C, 50,44; H, 3,63; N, 21,01

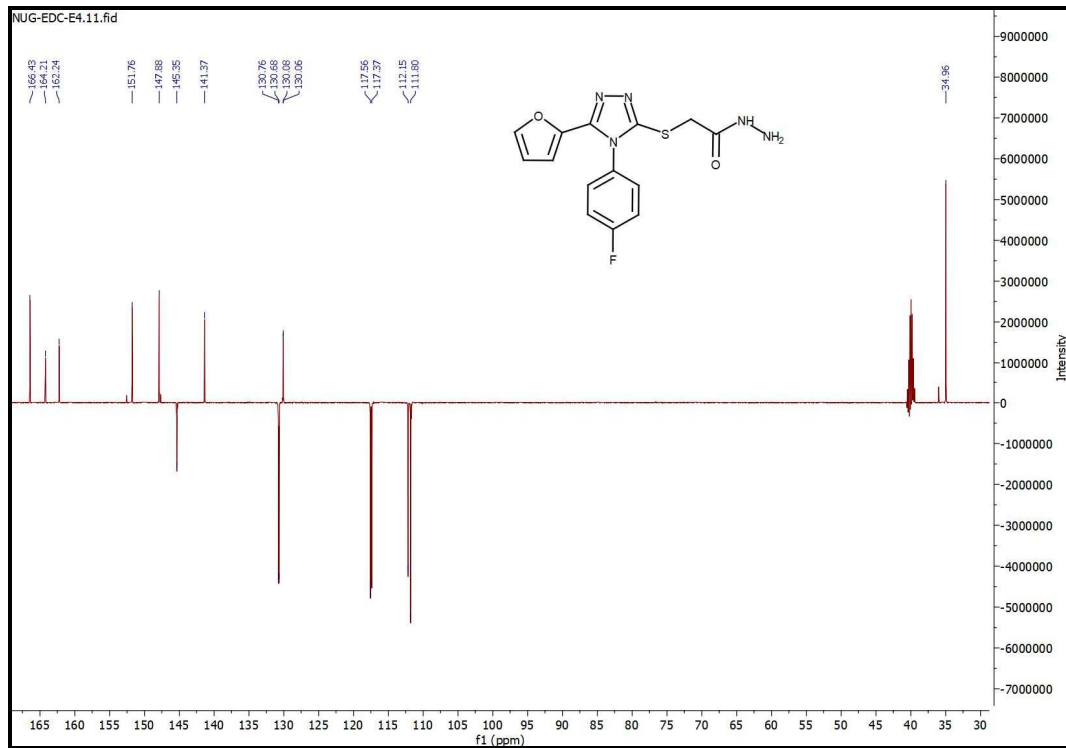
Bulunan: C, 50,31; H, 3,82; N, 21,03



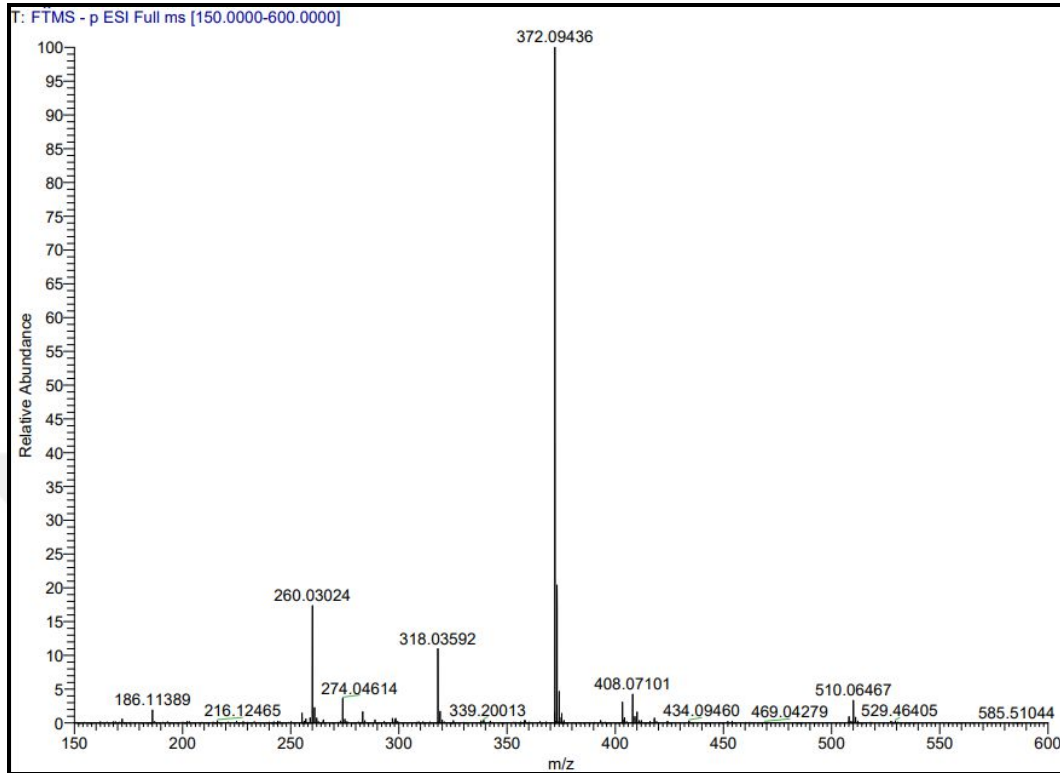
Şekil 4-1: Bileşik 4'ün FT-IR spektrumu



Şekil 4-2: Bileşik 4'ün ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4-3: Bileşik 4'ün ¹³C-NMR (APT) spektrumu

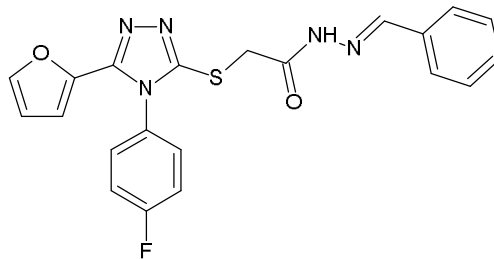


Şekil 4-4: Bileşik 4'ün ESI-HRMS spektrumu (pozitif)

4.1.2. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]-N'-[(fenil)metiliden]asetohidrazid (5a)

0,61 gram (0,00183 mol) 4 ve 0,31 gram (0,00183 mol) benzaldehit'den hareket ile 3.2.6'da verilen yönteme göre sentezlenmiştir.

Beyaz renkte toz madde; verim: 0,45 gram (% 58,44); e.d.: 119-121°C; Rf: 0,48 (mobil faz: Etil asetat).



Spektral Bulgular

UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 280,5 (ϵ 15256); 220,3 (ϵ 18628).

FT-IR ν (cm^{-1}): 3419, 3177 (O-H, N-H g.b.); 3086 (ar. C-H g.b.); 2964, 2800 (al. C-H asim. ve sim. g.b.); 1670 (amid C=O g.b.); 1630, 1600, 1509, 1403 (hidrazon C=N ve ar. C=N, C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme bandları); 1383, 1352 (al. C-H asim. ve sim. e.b.); 1223 (C-S g.b.); 1202 (ar. C-F g.b.); 841 (1,4-disüstitüe ar. C-H e.b.); 756, 693 (monosüstitüe ar. C-H e.b.).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 11,69 (s, 1H, CONH); 8,20 ve 8,02 (2s, 1H, N=CH); 7,78 (d, J = 1,77 Hz, 1H, furan C₅-H); 7,73-7,69 ve 7,69-7,65 (2m, 2H, Ph C_{2,6}-H); 7,65-7,59 (m, 2H, 4-FPhC_{2,6}-H); 7,50-7,42 (m, 5H, 4-FPhC_{3,5}-H ve Ph C_{3,4,5}-H); 6,54 (dd, J = 3,52; 1,77 Hz, 1H, furan C₄-H); 6,24 ve 6,23 (2d, J = 3,52 Hz, 1H, furan C₃-H); 4,48 ve 4,08 (2s, 2H, SCH₂).

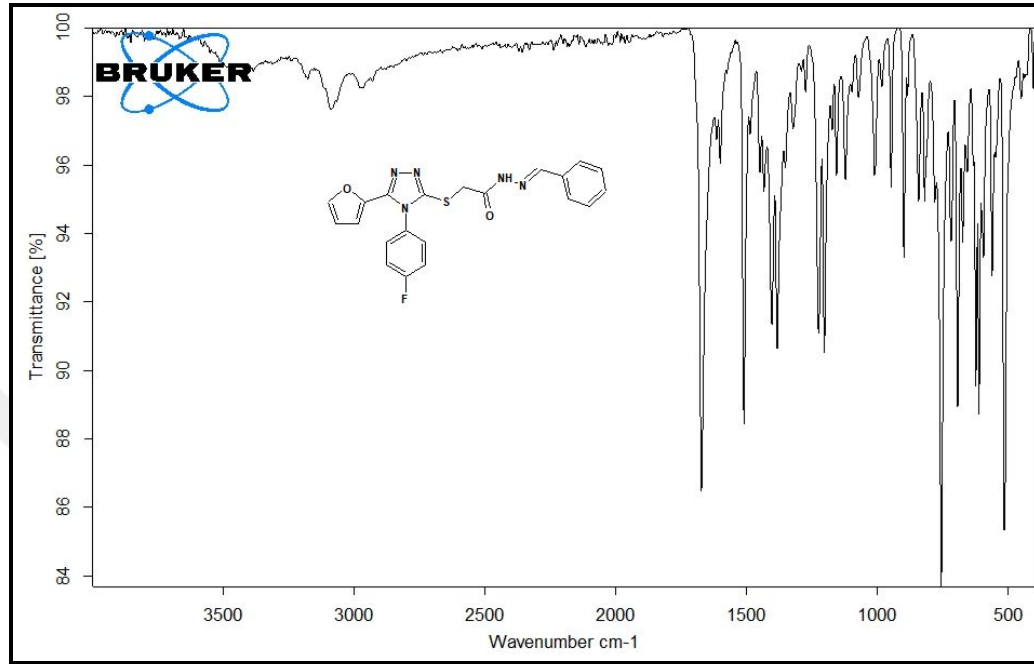
$^{13}\text{C-NMR}$ (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 168,91 ve 163,75 (C=O); 163,24 ve 163,21 (2d, J = 248 Hz, 4-FPh C₄); 151,96 ve 151,72 (furan C₂); 147,93 ve 147,86 (triazol C₂); 147,66 ve 144,42 (C=NH); 145,38 ve 145,33 (furan C₅); 141,39 ve 141,32 (triazol C₅); 134,49 ve 134,37 (Ph C₁); 130,7 (d, J = 9,17 Hz, 4-FPh C_{2,6}); 130,48 (Ph C₄); 130,14 ve 130,01 (2d, J = 3 Hz, 4-FPh C₁); 129,29 (Ph C_{3,5}); 127,61 ve 127,34 (Ph C_{2,6}); 117,5 ve 117,46 (2d, J = 23 Hz, 4-FPh C_{3,5}); 112,16 ve 112,14 (furan C₄); 111,88 ve 111,81 (furan C₃); 35,69 ve 35,62 (-SCH₂).

ESI-HRMS: kütle: m/z 421,1008, hesaplanan $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 422,1087 bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 422,1091 (100), hesaplanan $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 420,0930, bulunan $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 420,0946 (100).

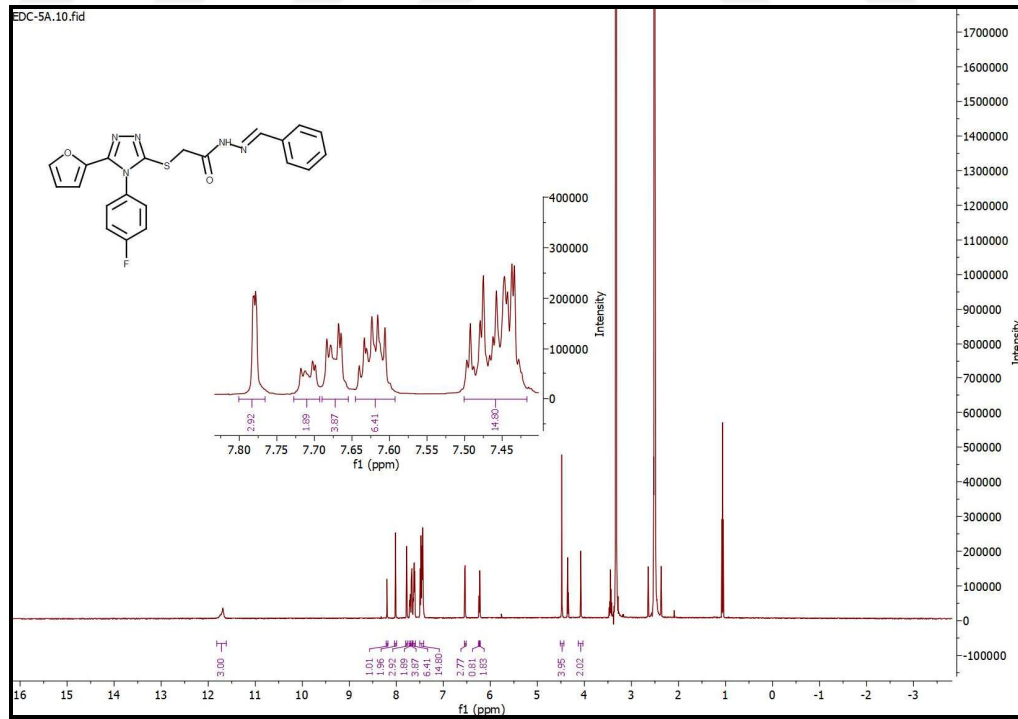
Elementel Analiz Bulguları: C₂₁H₁₆FN₅O₂S.0,5H₂O için

Hesaplanan: C, 58,59; H, 3,98; N, 16,27

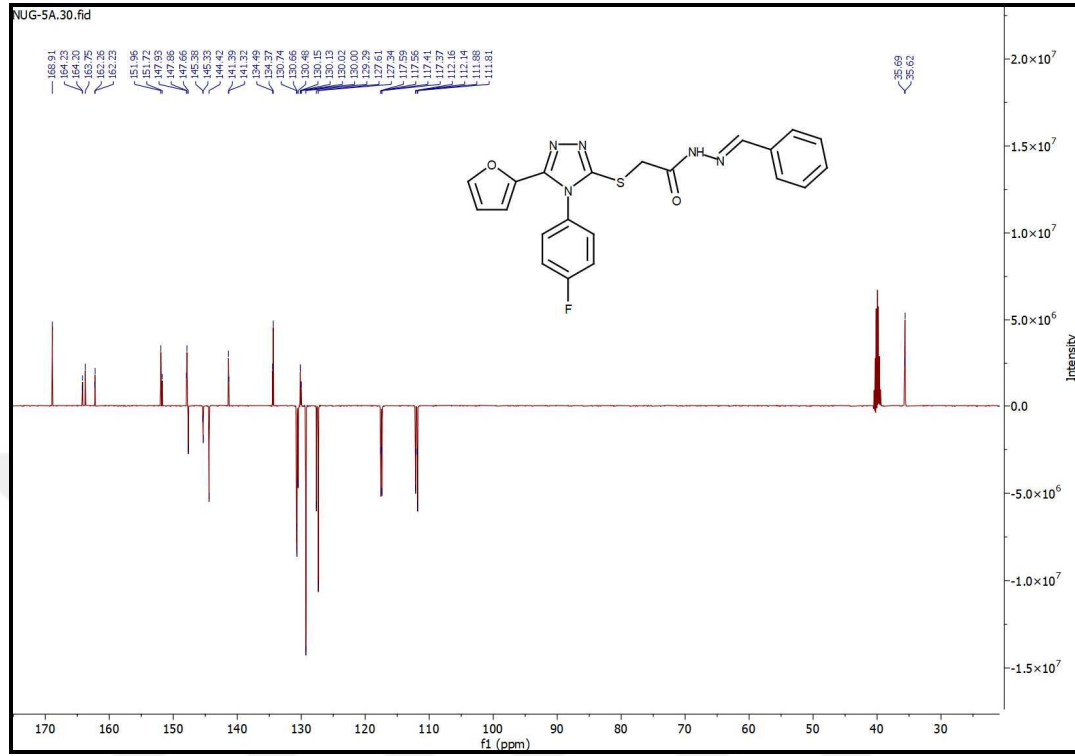
Bulunan: C, 58,17; H, 3,90; N, 15,79



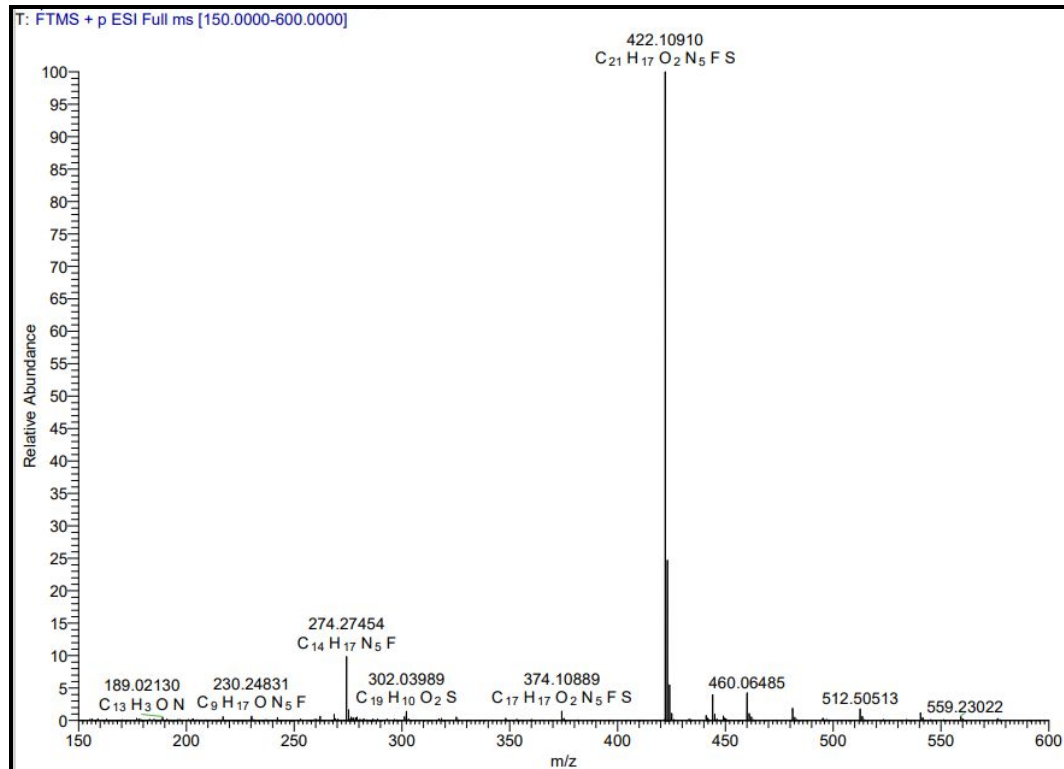
Şekil 4-5: Bileşik 5a'nın FT-IR spektrumu



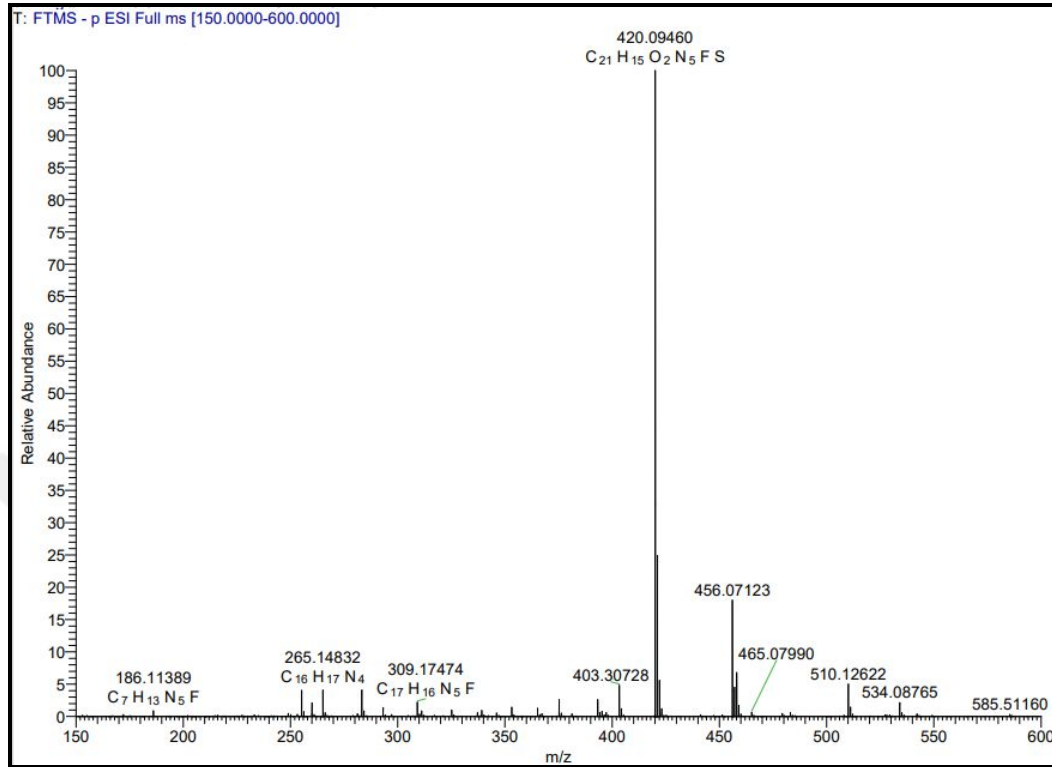
Şekil 4-6: Bileşik 5a'nın ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4-7: Bileşik 5a'nın ^{13}C -NMR (APT) spektrumu



Şekil 4-8: Bileşik 5a'nın ESI-HRMS Spektrumu (pozitif)

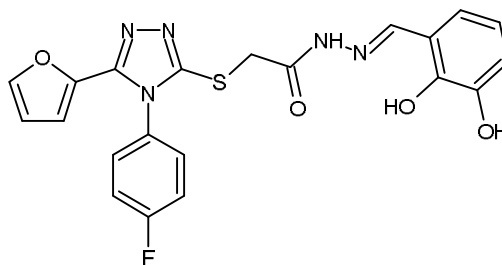


Şekil 4-9: Bileşik 5a'nın ESI-HRMS Spektrumu (negatif)

4.1.3. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]-N'-[(2,3-dihidroksifenil)metiliden]asetohidrazid (5b)

1 gram (0,003 mol) **4** ve 0,41 gram (0,003 mol) 2,3-dihidroksibenzaldehit'den hareket ile **3.2.6**'da verilen yönteme göre sentezlenmiştir.

Beyaz renkte toz madde; verim: 0,98 gram (% 72,05); e.d.: 190-192,5°C; Rf: 0,76 EA:MeOH (8:2).



Spektral Bulgular

UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 289 (ϵ 52599); 225,5 (ϵ 36093).

FT-IR ν (cm^{-1}): 3509, 3169 (O-H, N-H g.b.); 3028 (ar C-H g.b.); 2970, 2928, 2855 (al. C-H asim. ve sim. g.b.); 1682 (amid C=O g.b.); 1630, 1578, 1509, 1449 (hidrazon C=N ve ar. C=N, C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme bandları); 1359, 1310 (al. C-H asim. ve sim. e.b.); 1225 (C-S g.b.), 1158 (ar. C-F g.b.); 842 (1,4-disüstitüe ar. C-H e.b.); 720 (1,2,3-trisüstitüe ar. C-H e.b.).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 11,98 ve 11,62 (2s, 1H, CONH); 10,75 ve 9,56 (2s, 1H, OH); 9,24 (s, 1H, OH); 8,38 ve 8,31 (2s, 1H, N=CH); 7,78 (s, 1H, furan C₅-H); 7,66-7,58 (m, 2H, 4-FPhC_{2,6}-H); 7,47 (td, $J = 8,73$; 2,09 Hz; 2H, 4-FPhC_{3,5}-H); 7,04 (dd, $J = 7,83$; 1,35 Hz, 1H 2,3-(OH)₂Ph C₆-H); 6,83 (dd, $J = 7,83$; 1,35 Hz, 1H 2,3-(OH)₂Ph C₄-H); 6,73 ve 6,68 (2t, $J = 7,83$ Hz, 1H, 2,3-(OH)₂Ph C₅-H); 6,54 (dd, $J = 3,50$; 1,73 Hz; 1H, furan C₄-H); 6,25 ve 6,23 (2d, $J = 3,5$ Hz, 1H, furan C₃-H); 4,47 ve 4,09 (2s, 2H, SCH₂).

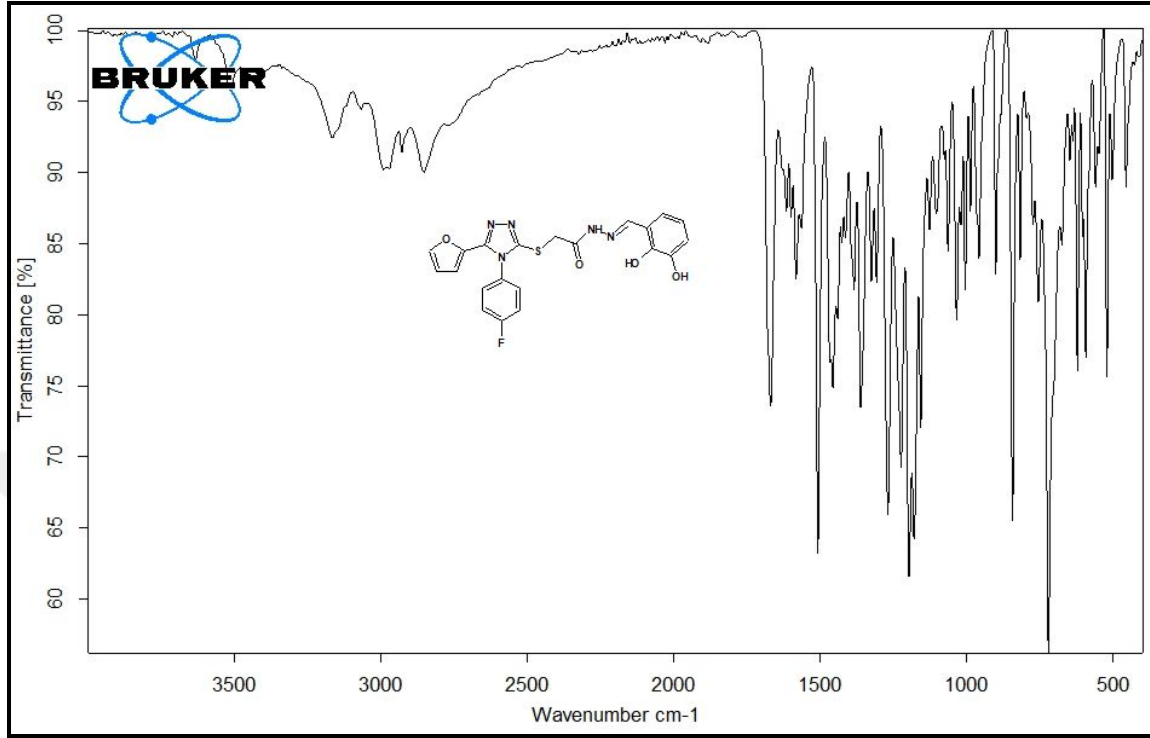
$^{13}\text{C-NMR}$ (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 168,47 ve 163,61 (C=O); 163,25 ve 163,22 (2d, $J = 248$ Hz, 4-FPh C₄); 152,0 ve 151,66 (furan C₂); 148,58 ve 142,79 (C=NH); 147,98 ve 147,84 (triazol C₂); 146,44 ve 145,77 (2,3-(OH)₂Ph C₃); 146,12 ve 146,04 (2,3-(OH)₂Ph C₂); 145,38 ve 145,32 (furan C₅); 141,38 ve 141,30 (triazol C₅); 130,69 (d, $J = 9,04$ Hz, 4-FPh C_{2,6}); 130,12 ve 129,99 (2d, $J = 2,9$ Hz, 4-FPh C₁); 120,89 ve 119,18 (2,3-(OH)₂Ph C₁); 120,27 ve 117,93 (2,3-(OH)₂Ph C₆); 119,75 ve 119,68 (2,3-(OH)₂Ph C₅); 117,5 ve 117,47 (2d, $J = 23,29$ Hz, 4-FPh C_{3,5}); 117,31 ve 117,19 (2,3-(OH)₂Ph C₄); 112,17 ve 112,14 (furan C₄); 111,91 ve 111,81 (furan C₃); 35,75 ve 35,36 (-SCH₂).

ESI-HRMS: kütle: m/z 453,0907, hesaplanan $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 454,0985, bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 454,0990 (100), hesaplanan $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 452,0828, bulunan $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 452,0845 (100).

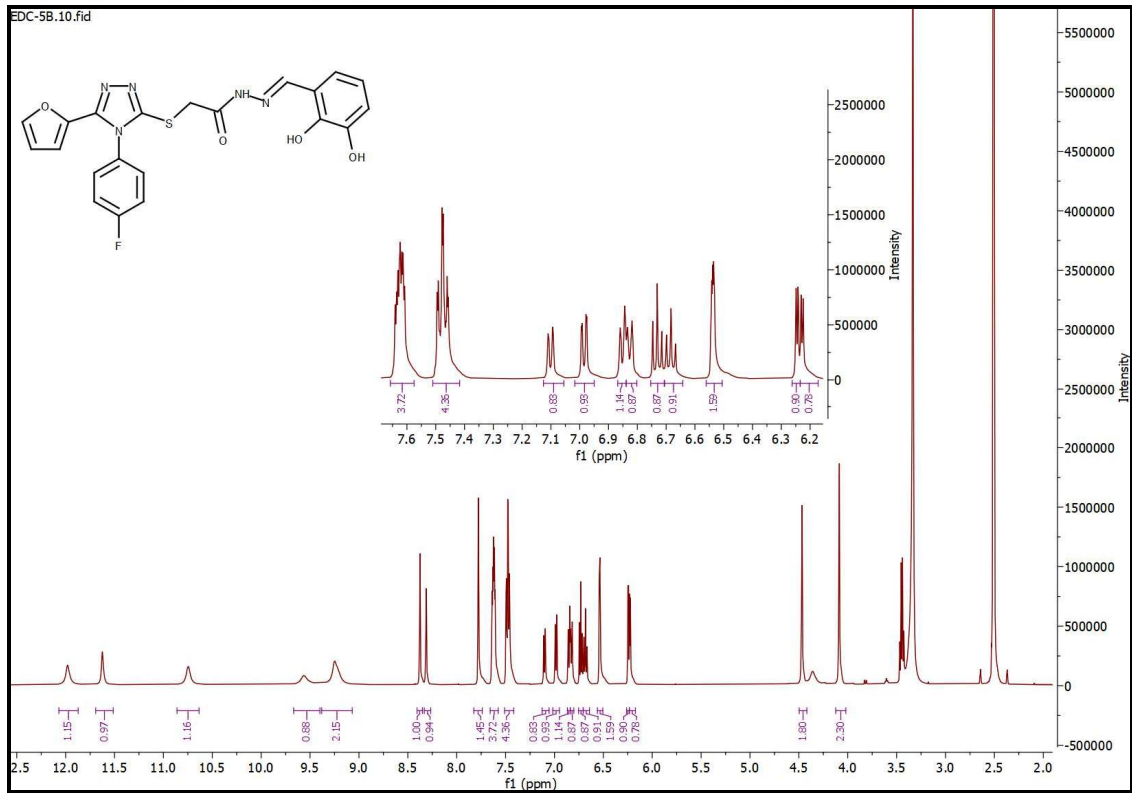
Elementel Analiz Bulguları: C₂₁H₁₆FN₅O₄S.0,5H₂O için

Hesaplanan: C, 54,54; H, 3,71; N, 15,14

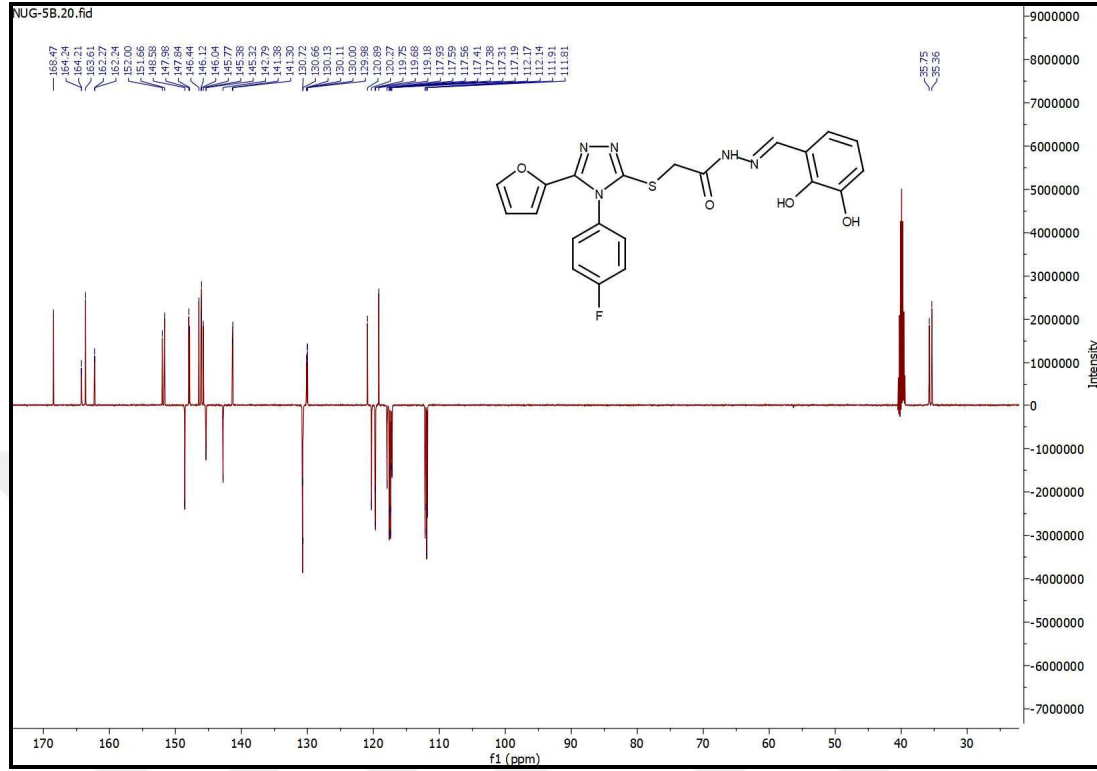
Bulunan: C, 54,76; H, 3,54; N, 15,21



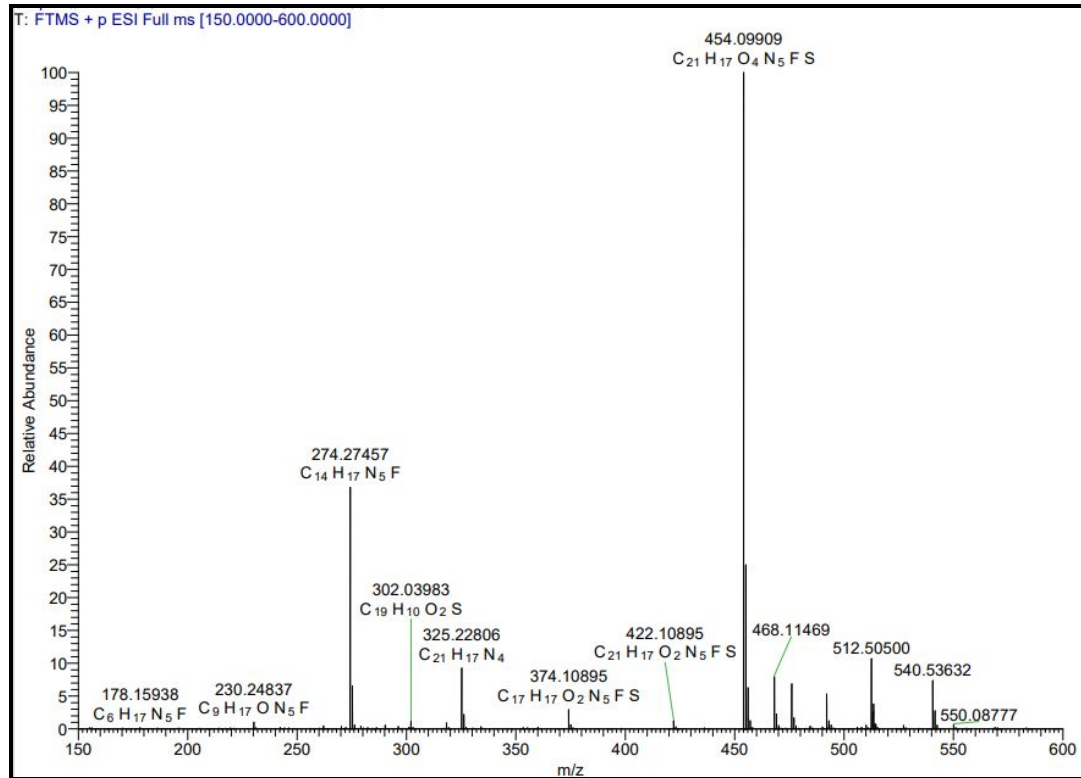
Şekil 4-10: Bileşik 5b'nin FT-IR spektrumu



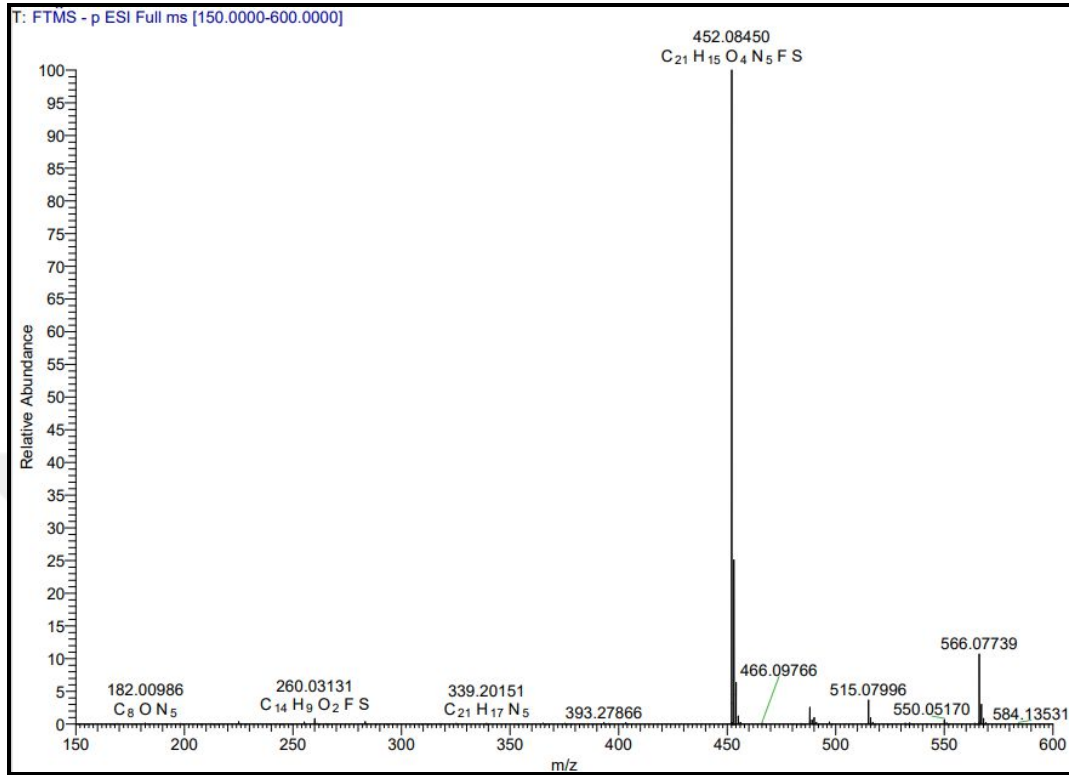
Şekil 4-11: Bileşik 5b'nin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4-12: Bileşik 5b'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu



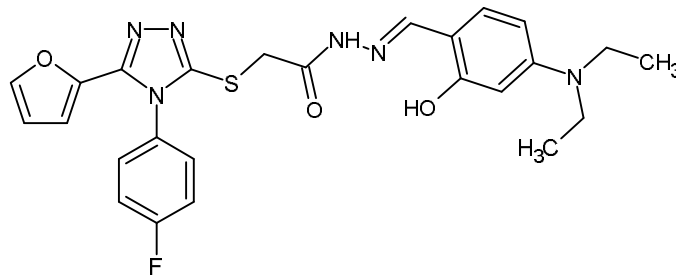
Şekil 4-13: Bileşik 5b'nin ESI-HRMS Spektrumu (pozitif)



Şekil 4-14: Bileşik 5b'nin ESI-HRMS Spektrumu (negatif)

4.1.4. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]-N'-[(2-hidroksi-4-dietilaminofenil)metiliden]asetohidrazid (5c)

1 gram (0,003 mol) **4** ve 0,58 gram (0,003 mol) 2-hidroksi-4-dietilaminobenzaldehit'den hareket ile **3.2.6**'da verilen yönteme göre sentezlenmiştir. Beyaz renkte toz madde; verim: 1,18 gram (% 77,63); e.d.: 247-249°C; Rf: 0,8 EA:MeOH (8:2).



Spektral Bulgular

UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 360,5 (ϵ 48822); 270 (ϵ 23699); 221,5 (ϵ 31633).

FT-IR ν (cm⁻¹): 3183 (OH, N-H g.b.); 3051 (ar. C-H g.b.); 2976, 2932, 2870 (al. C-H asim. ve sim. g.b.); 1664 (amid C=O g.b.); 1638, 1600, 1509, 1452 (hidrazon C=N ve ar. C=N, C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme bandları); 1356, 1318 (al. C-H asim. ve sim. e.b.); 1224 (C-S g.b.); 1197 (ar. C-F g.b.); 848 (1,4-disübsitüe ar. C-H e.b.); 880, 817 (1,2,4-trisübsitüe ar. C-H e.b.).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,66 ve 11,34 (2s, 1H, CONH); 11,10 ve 9,83 (2s, 1H, OH); 8,19 ve 8,11 (2s, 1H, N=CH); 7,78 (d, J = 1,79 Hz, 1H, furan C₅-H); 7,65-7,59 (m, 2H, 4-FPhC_{2,6}-H); 7,47 (t, J = 8,7 Hz, 2H, 4-FPhC_{3,5}-H); 7,34 ve 7,22 (2d, J = 8,83; 8,77 Hz, 1H, 2-OH-4-N(C₂H₅)₂Ph C₆-H); 6,54 (dd, J = 3,52; 1,74 Hz, 1H, furan C₄-H); 6,29-6,20 (m, 2H, furan C₃-H ve 2-OH-4-N(C₂H₅)₂Ph C₅-H); 6,11 (d, J = 2,49 Hz, 1H, 2-OH-4-N(C₂H₅)₂Ph C₃-H); 6,10 (d, J = 2,52 Hz, 1H, 2-OH-4-N(C₂H₅)₂Ph C₃-H); 4,41 ve 4,04 (2s, 2H, SCH₂); 3,35 (N-CH₂CH₃, DMSO pikleri ile); 1,09 (t, J = 7,04 Hz, 3H, N-CH₂CH₃).

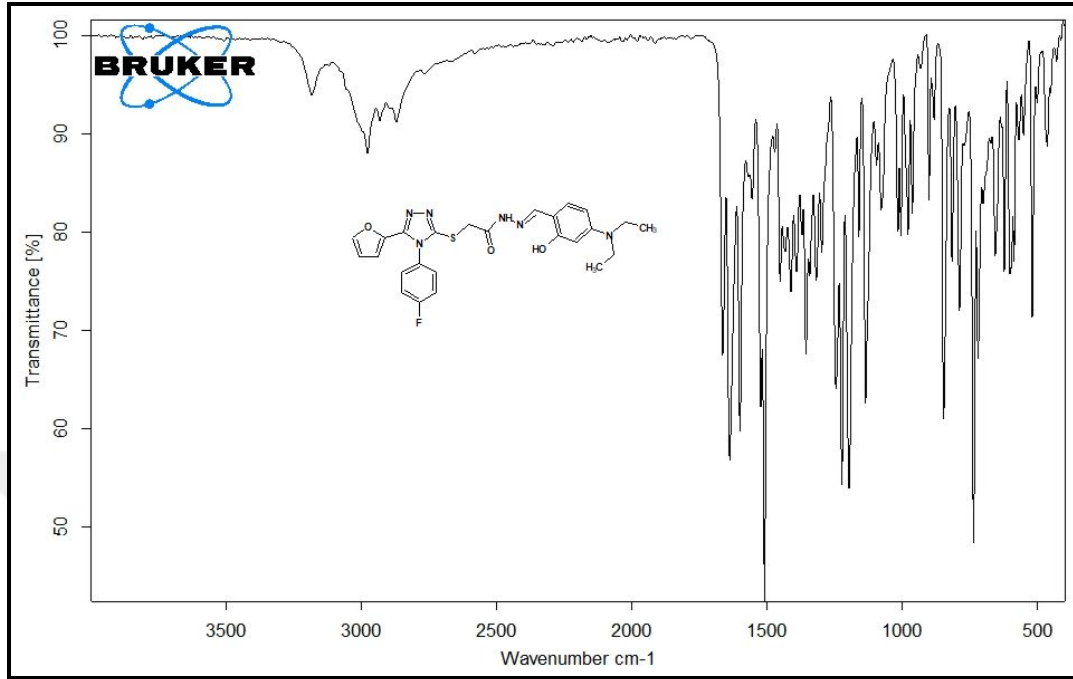
¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 167,61 ve 162,71 (C=O); 163,24 ve 163,21 (2d, J = 248 Hz, 4-FPh C₄); 160,02 ve 158,77 (2-OH-4-N(C₂H₅)₂Ph C₂); 152,07 ve 151,70 (furan C₂); 150,70 ve 150,58 (2-OH-4-N(C₂H₅)₂Ph C₄); 149,63 ve 144,22 (C=NH); 147,93 ve 147,81 (triazol C₂); 145,39 ve 145,32 (furan C₅); 141,43 ve 141,34 (triazol C₅); 131,94 ve 129,13 (2-OH-4-N(C₂H₅)₂Ph C₆); 130,71 (d, J = 9,36 Hz, 4-FPh C_{2,6}); 130,15 ve 130,02 (2d, J = 3,2 Hz, 4-FPh C₁); 117,49 ve 117,47 (2d, J = 23 Hz, 4-FPh C_{3,5}); 112,16 ve 112,13 (furan C₄); 111,85 ve 111,74 (furan C₃); 107,61 ve 106,64 (2-OH-4-N(C₂H₅)₂Ph C₁); 104,46 ve 104,15 (2-OH-4-N(C₂H₅)₂Ph C₅); 97,85 ve 97,71 (2-OH-4-N(C₂H₅)₂Ph C₃); 44,30 ve 44,26 (2-OH-4-N-CH₂-CH₃Ph); 35,81 ve 35,36 (-SCH₂); 12,99 (2-OH-4-N-CH₂-CH₃Ph).

ESI-HRMS: kütle: m/z 508,1692, hesaplanan $[M+H]^+$: m/z 509,1771, bulunan $[M+H]^+$: m/z 509,1781 (40), hesaplanan $[M-H]^-$: m/z 507,1614, bulunan $[M-H]^-$: m/z 507,1629 (100).

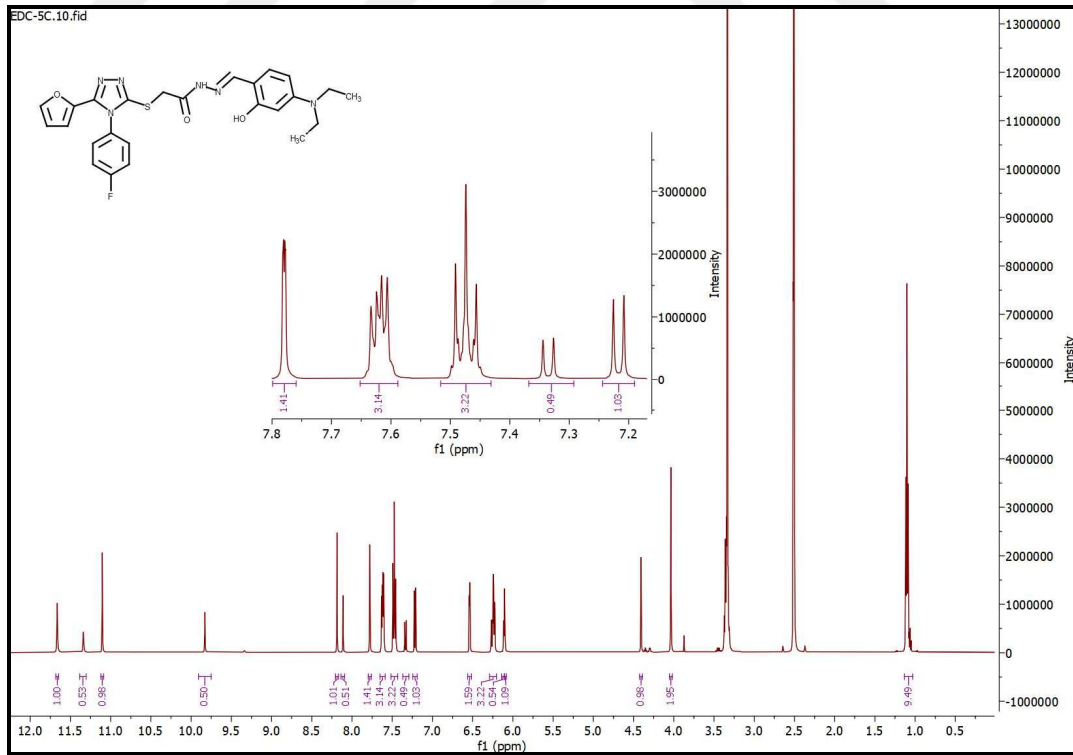
Elementel Analiz Bulguları: C₂₅H₂₅FN₆O₃S için

Hesaplanan: C, 59,04; H, 4,95; N, 16,52

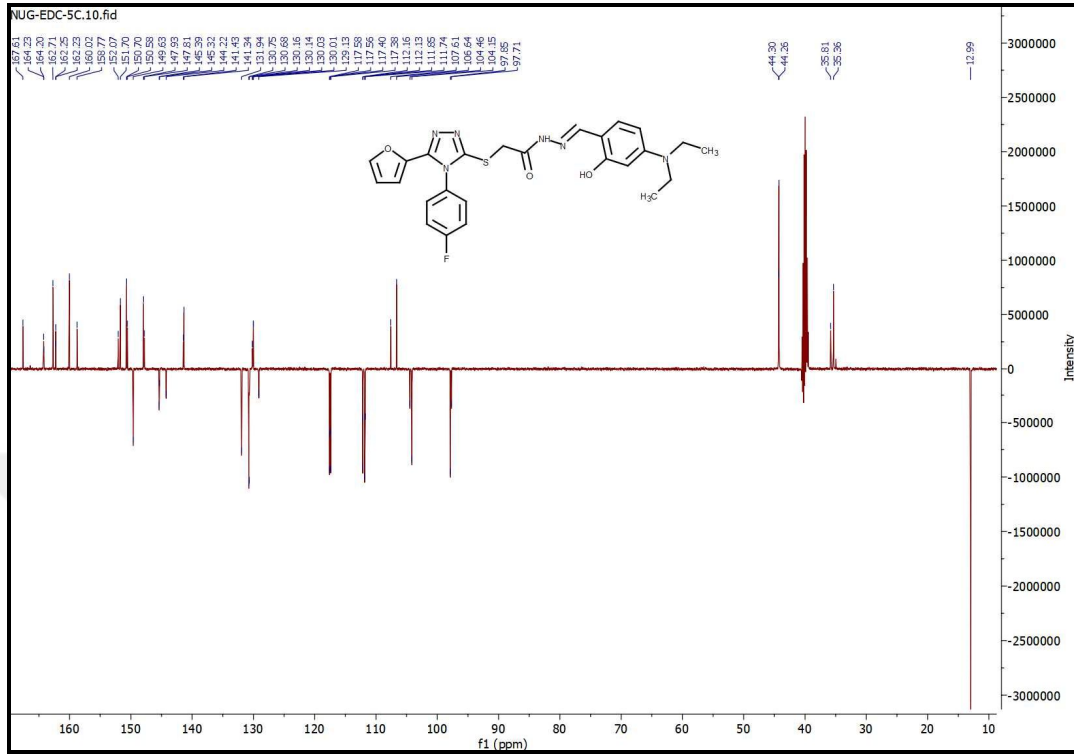
Bulunan: C, 58,70; H, 5,09; N, 16,49



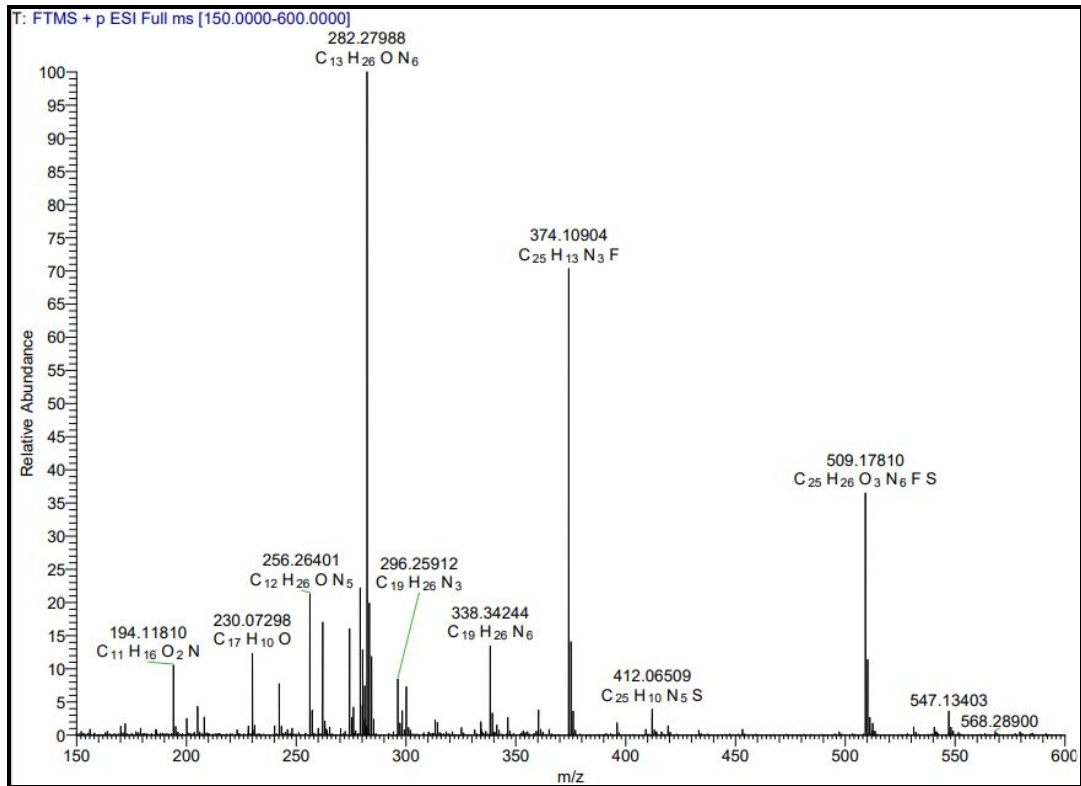
Şekil 4-15: Bileşik 5c'nin FT-IR spektrumu



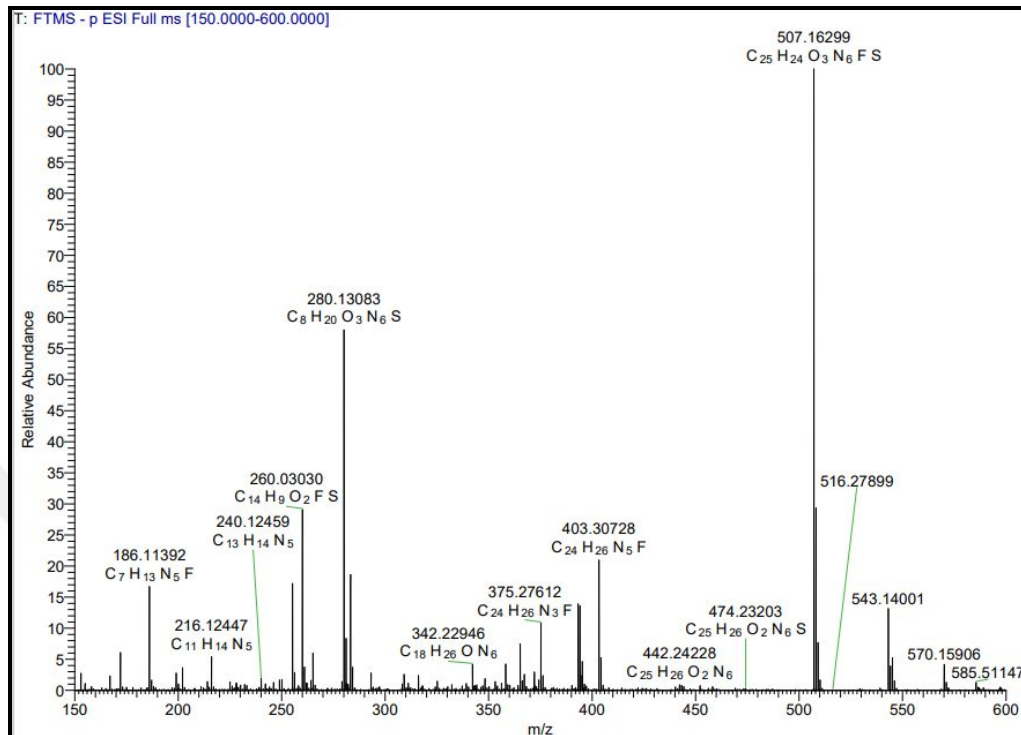
Şekil 4-16: Bileşik 5c'nin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4-17: Bileşik 5c'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu



Şekil 4-18: Bileşik 5c'nin ESI-HRMS Spektrumu (pozitif)

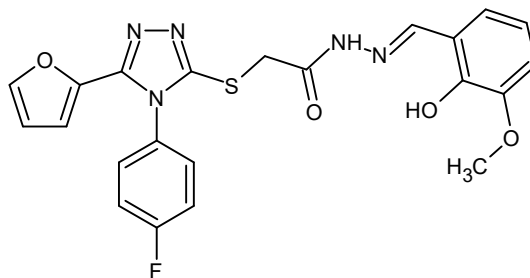


Şekil 4-19: Bileşik 5c'nin ESI-HRMS Spektrumu (negatif)

4.1.5. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]-N'-[(2-hidroksi-3-metoksifenil)metiliden]asetohidrazid (5d)

1,1 gram (0,0033 mol) **4** ve 0,50 gram (0,0033 mol) 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit' den hareket ile **3.2.6**'da verilen yönteme göre sentezlenmiştir.

Beyaz renkte toz madde; verim: 1,40 gram (% 91,5); e.d.: 211-214°C; Rf: 0,82 EA:MeOH (8:2).



Spektral Bulgular

UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 287,0 (ϵ 33798); 227,5 (ϵ 26084).

FT-IR ν (cm⁻¹): 3534, 3162 (O-H, N-H g.b.); 3063 (ar C-H g.b.); 2974, 2930, 2838 (al. C-H asim. ve sim. g.b.); 1674 (amid C=O g.b.); 1605, 1579, 1511, 1456 (hidrazon C=N ve ar. C=N, C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme bandları); 1359, 1322 (al. C-H asim. ve sim. e.b.); 1226 (C-S g.b.); 1184 (ar. C-F g.b.); 849 (1,4-disüstitüe ar. C-H e.b.); 732 (1,2,3-trisüstitüe ar. C-H e.b.).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm)*: 11,94 ve 11,62 (2s, 1H, CONH); 10,59 ve 9,37 (2s, 1H, OH); 8,43 ve 8,34 (2s, 1H, N=CH); 7,78 (d, J = 1,72 Hz, 1H, furan C₅-H); 7,66-7,59 (m, 2H, 4-FPhC_{2,6}-H); 7,48 (td, J = 8,76; 2,24 Hz, 2H, 4-FPhC_{3,5}-H); 7,26 ve 7,16 (2dd, J = 7,91; 1,50 Hz, 1H, 2-OH-3-OCH₃Ph C₆-H); 7,03 ve 7,00 (2dd, J = 7,91; 1,5 Hz, 1H, 2-OH-3-OCH₃Ph C₄-H); 6,85 ve 6,82 (2t, J = 7,91 Hz, 1H, 2-OH-3-OCH₃Ph C₅-H); 6,53 (s, 1H, furan C₄-H); 6,24 ve 6,23 (2d, J = 3,55 Hz, 1H, furan C₃-H); 4,46 ve 4,08 (2s, 2H, SCH₂); 3,83 ve 3,81 (2s, 3H, OCH₃).

* Çözücü etanolüne ait pikler spektrumda gözlenmiştir.

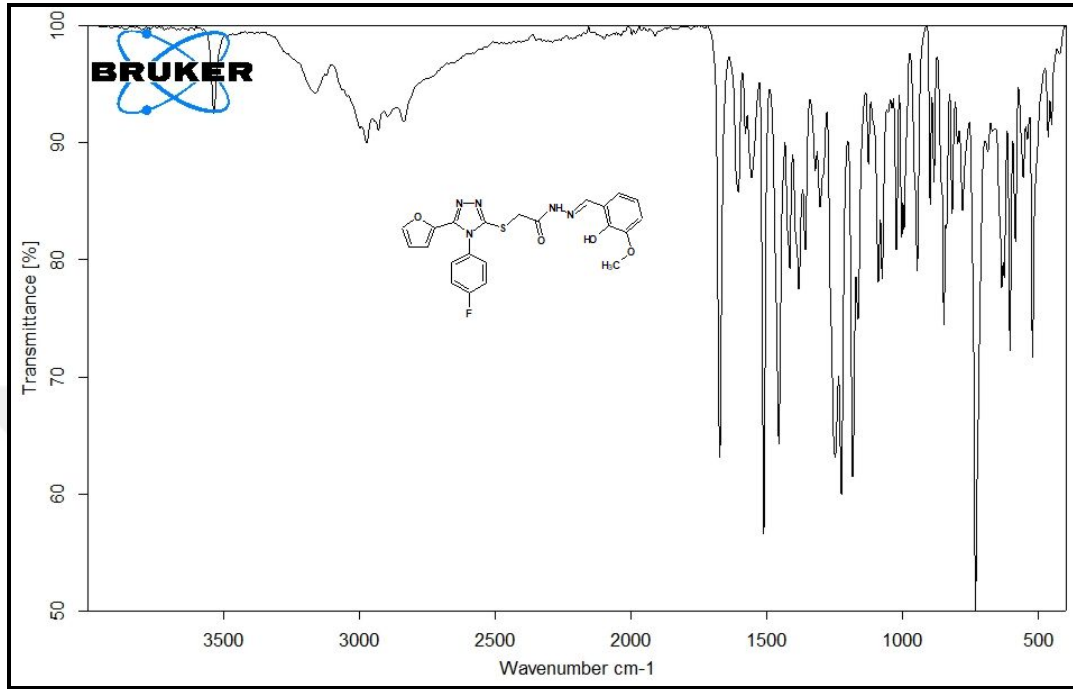
¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168,58 ve 163,57 (C=O); 163,25 ve 163,21 (2d, J = 248 Hz, 4-FPh C₄); 151,98 ve 151,66 (furan C₂); 148,47 ve 148,38 (2-OH-3-OCH₃Ph C₂); 147,95 ve 147,83 (triazol C₂); 147,55 ve 141,67 (C=NH); 147,43 ve 146,46 (2-OH-3-OCH₃Ph C₃); 145,39 ve 145,33 (furan C₅); 141,41 ve 141,32 (triazol C₅); 130,71 (d, J = 9,13 Hz, 4-FPh C_{2,6}); 130,14 ve 130,00 (2d, J = 2,76 Hz, 4-FPh C₁); 120,88 ve 119,37 (2-OH-3-OCH₃Ph C₁); 120,86 ve 118,00 (2-OH-3-OCH₃Ph C₆); 119,65 ve 119,55 (2-OH-3-OCH₃Ph C₅); 117,5 ve 117,46 (2d, J = 23 Hz, 4-FPh C_{3,5}); 114,26 ve 113,44 (2-OH-3-OCH₃Ph C₄); 112,16 ve 112,14 (furan C₄); 111,87 ve 111,77 (furan C₃); 56,32 ve 56,27 (2-OH-3-OCH₃Ph); 35,70 ve 35,38 (-SCH₂).

ESI-HRMS: kütle: m/z 467,1063, hesaplanan $[M+H]^+$: m/z 468,1141, bulunan $[M+H]^+$: m/z 468,1148 (100), hesaplanan $[M-H]^-$: m/z 466,0985, bulunan $[M-H]^-$: m/z 466,1000 (100).

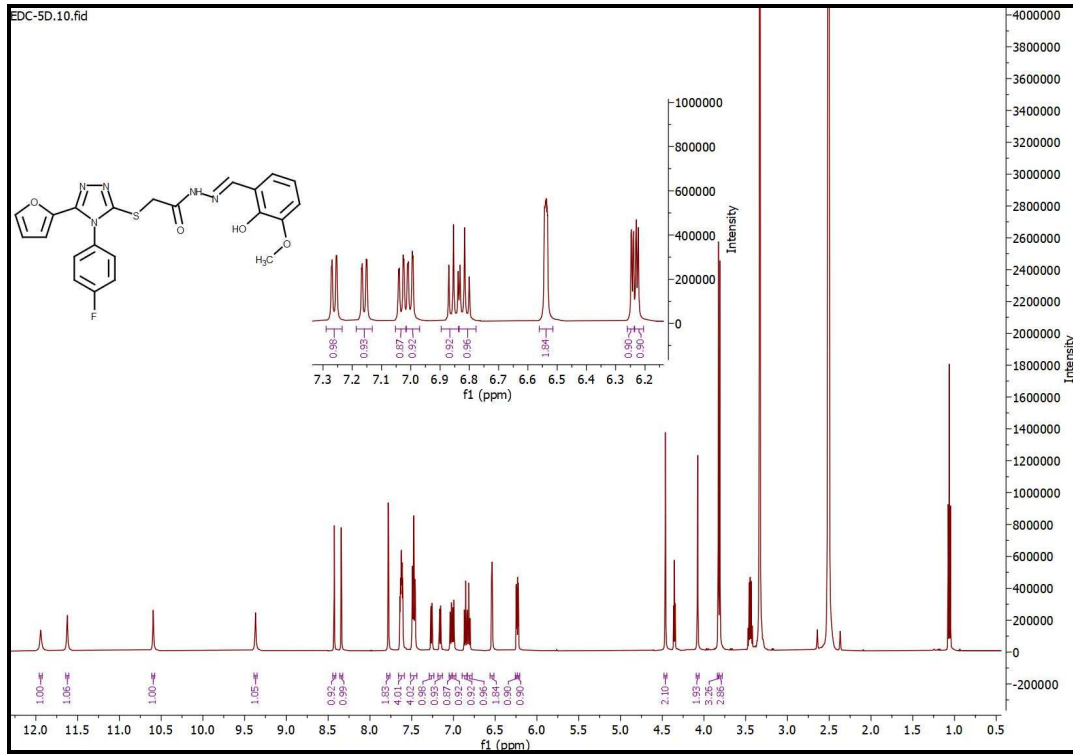
Elementel Analiz Bulguları: C₂₂H₁₈FN₅O₄S.0,5 C₂H₅-OH için

Hesaplanan: C, 56,32; H, 4,32; N, 14,28

Bulunan: C, 56,00; H, 4,50; N, 14,24



Şekil 4-20: Bileşik 5d'nin FT-IR spektrumu



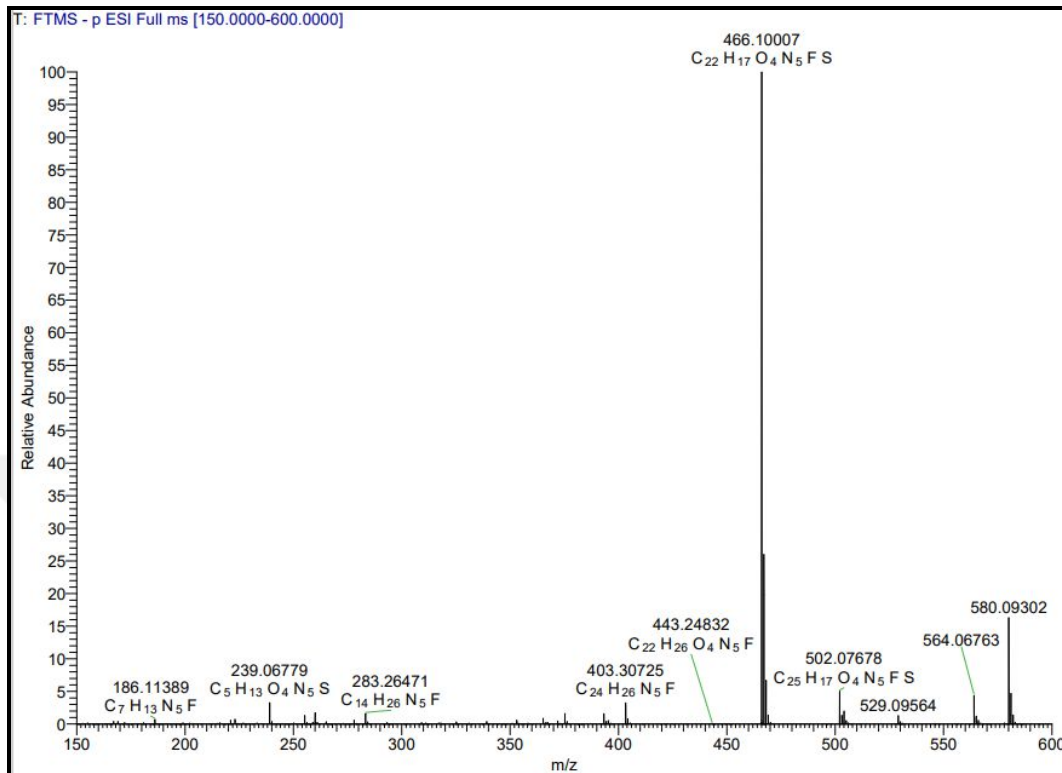
Şekil 4-21: Bileşik 5d'nin ^1H -NMR spektrumu

T: FTMS + p ESI Full ms [150.0000-600.0000]

Mass spectrum plot showing relative abundance versus m/z . The x-axis ranges from 150 to 600 m/z , and the y-axis ranges from 0 to 100 relative abundance. The base peak is at m/z 468.11487. Other significant peaks are labeled with their m/z values and chemical formulas.

m/z	Chemical Formula
242.28455	$C_{12}H_{26}ON_4$
274.27448	$C_{16}H_{26}N_4$
302.03964	$C_{19}H_{10}O_2S$
374.10883	$C_{25}H_{13}N_3F$
468.11487	$C_{22}H_{19}O_4N_5FS$
506.07068	$C_{25}H_{21}O_4N_5FS$
540.53625	
597.26776	

Şekil 4-23: Bileşik 5d'nin ESI-HRMS spektrumu (pozitif)

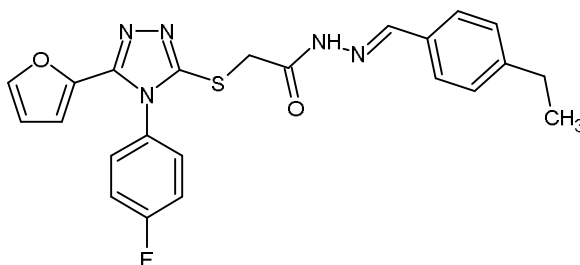


Şekil 4-24: Bileşik 5d'nin ESI-HRMS spektrumu (negatif)

4.1.6. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]-N'-[(4-etilfenil)metiliden]asetohidrazid (5e)

1 gram (0,003 mol) **4** ve 0,40 gram (0,003 mol) 4-etilbenzaldehit'den hareket ile **3.2.6'** da verilen yöntemle göre sentezlenmiştir.

Beyaz renkte toz madde; verim: 1,15 gram (% 85,82); e.d: 190-192,5°C; Rf: 0,79 EA:MeOH (8:2).



Spektral Bulgular

UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 283,0 (ϵ 15372); 221,2 (ϵ 19418).

FT-IR ν (cm^{-1}): 3172, 3113 (O-H, N-H g.b.); 3077, (ar. C-H g.b.), 2962, 2932, 2872 (al. C-H asim. ve sim. g.b.); 1672 (amid C=O g.b.); 1617, 1602, 1508, 1430 (hidrazon C=N ve ar. C=N, C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme bandları); 1348, 1321 (al. C-H asim. ve sim. e.b.); 1222 (C-S g.b.); 1154 (ar. C-F g.b.); 832 (1,4-disübstitüe ar. C-H e.b.).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm)*: 11,62 (s, 1H, CONH); 8,16 ve 7,98 (2s, 1H, N=CH); 7,78 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, furan C₅-H); 7,64-7,60 (m, 2H, 4-FPhC_{2,6}-H); 7,58 (d, $J = 8,11$ Hz, 2H, 4-C₂H₅Ph C_{2,6}-H); 7,48 (td, 2H, $J = 8,76$; 2,4 Hz, 4-FPhC_{3,5}-H); 7,28 ve 7,30 (2d, $J = 8,11$ Hz, 2H, 4-C₂H₅Ph C_{3,5}-H); 6,54 (dd, $J = 3,5$, 1,7 Hz, 1H, furan C₄-H); 6,24 ve 6,22 (2d, $J = 3,5$ Hz, 1H, furan C₃-H); 4,46 ve 4,07 (2s, 2H, SCH₂); 2,64 (Ar-CH₂-CH₃, DMSO pikleri ile birlikte); 1,19 (t, $J = 7,58$ Hz, 3H, Ar-CH₂-CH₃).

* Çözücü etanolüne ait pikler spektrumda gözlenmiştir.

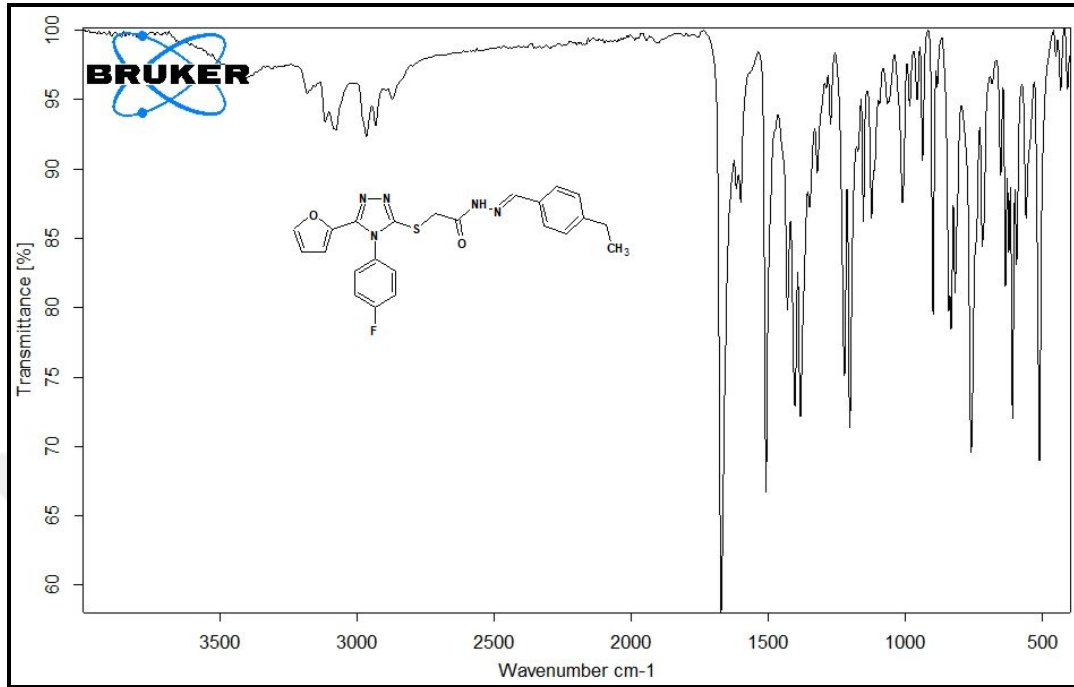
$^{13}\text{C-NMR}$ (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 168,78 ve 163,57 (C=O); 163,24 ve 163,21 (2d, $J = 248$ Hz, 4-FPh C₄); 151,96 ve 151,72 (furan C₂); 147,91 ve 147,84 (triazol C₂); 147,64 ve 144,45 (C=NH); 146,71 ve 146,52 (4-C₂H₅Ph C₄); 145,39 ve 145,35 (furan C₅); 141,40 ve 141,33 (triazol C₅); 132,04 ve 131,93 (4-C₂H₅Ph C₁); 130,71 (d, $J = 9,41$ Hz, 4-FPh C_{2,6}); 130,16 ve 130,03 (2d, $J = 3,14$ Hz, 4-FPh C₁); 128,72 (4-C₂H₅Ph C_{3,5}); 127,69 ve 127,41 (4-C₂H₅Ph C_{2,6}); 117,5 ve 117,47 (2d, $J = 23,15$ Hz, 4-FPh C_{3,5}); 112,16 ve 112,14 (furan C₄); 111,85 ve 111,77 (furan C₃); 35,68 ve 35,63 (-SCH₂); 28,55 (4-CH₂CH₃Ph); 15,83 ve 15,79 (4-CH₂CH₃Ph).

ESI-HRMS: kütle: m/z 449,1321, hesaplanan $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 450,1400, bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 450,1406 (100), hesaplanan $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 448,1243, bulunan $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 448,1259 (100).

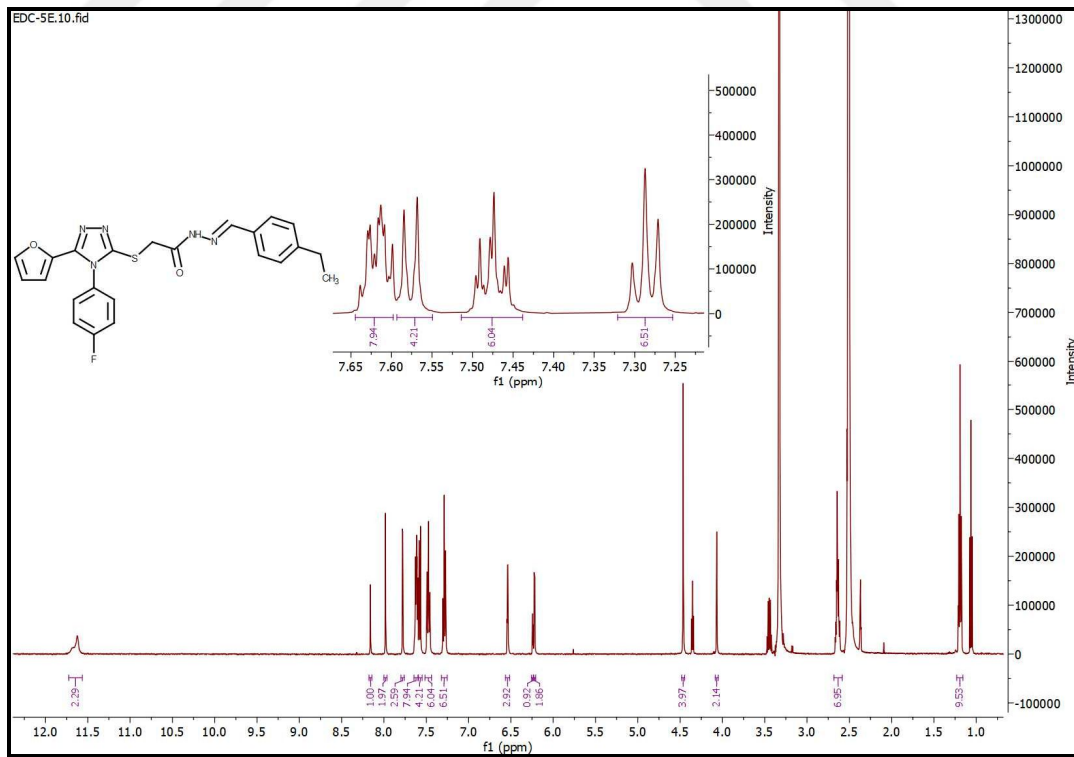
Elementel Analiz Bulguları: C₂₃H₂₀FN₅O₂S. 0,5 C₂H₅-OH için

Hesaplanan: C, 61; H, 4,91; N, 14,82

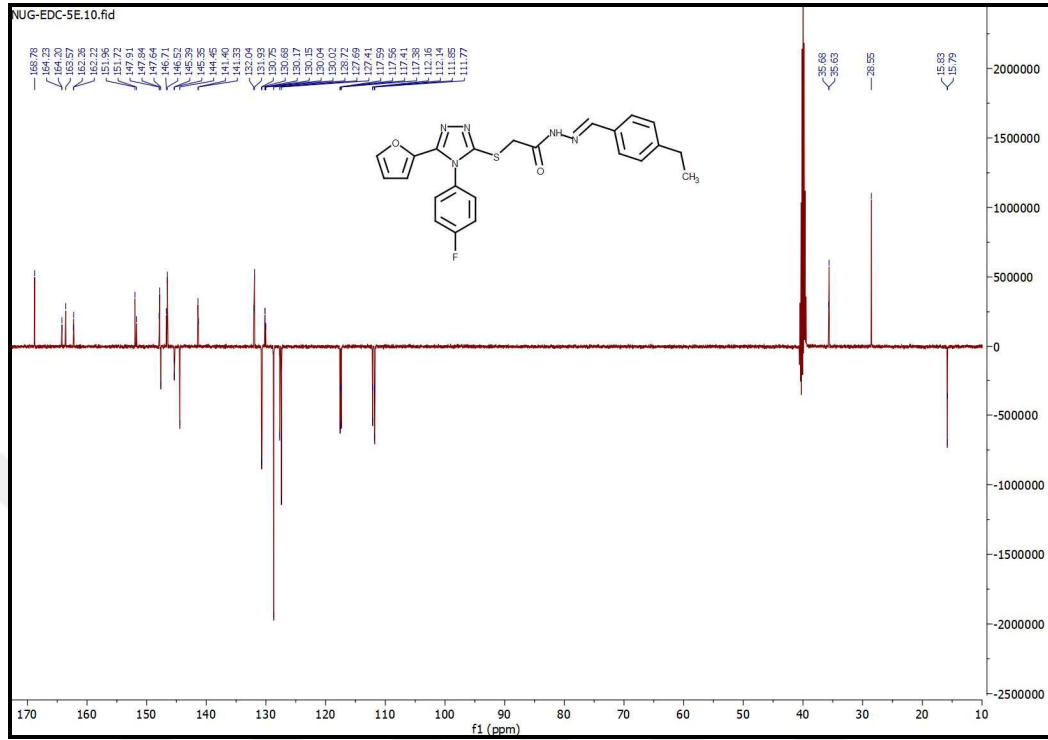
Bulunan: C, 60,71; H, 4,87; N, 15,09



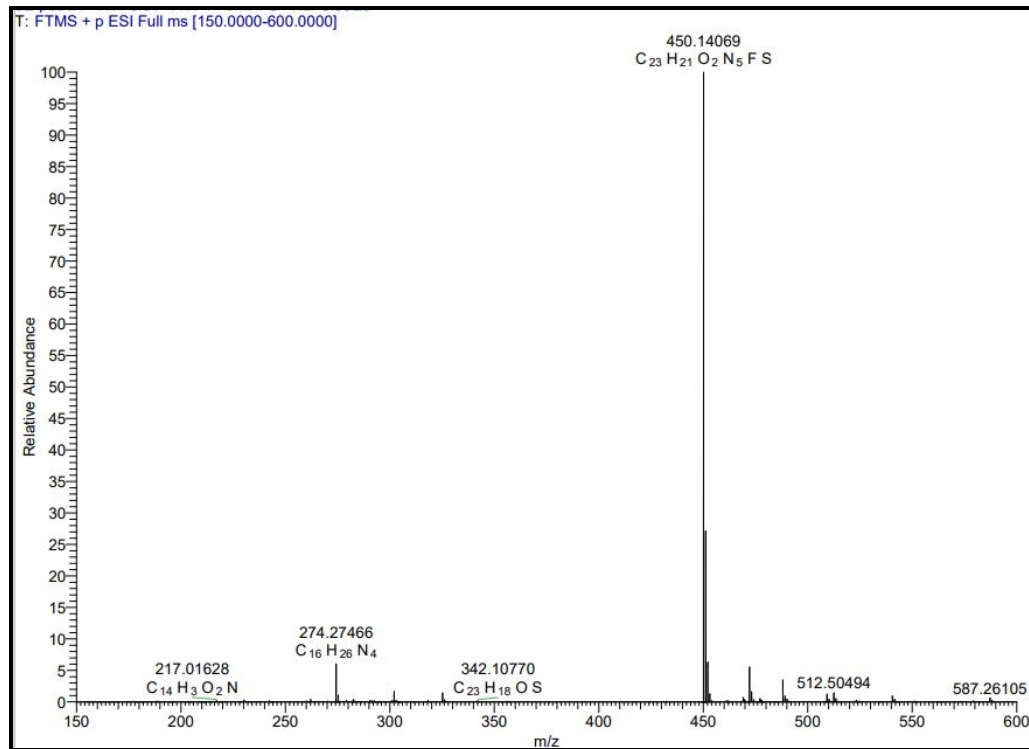
Şekil 4-25: Bileşik 5e'nin FT-IR spektrumu



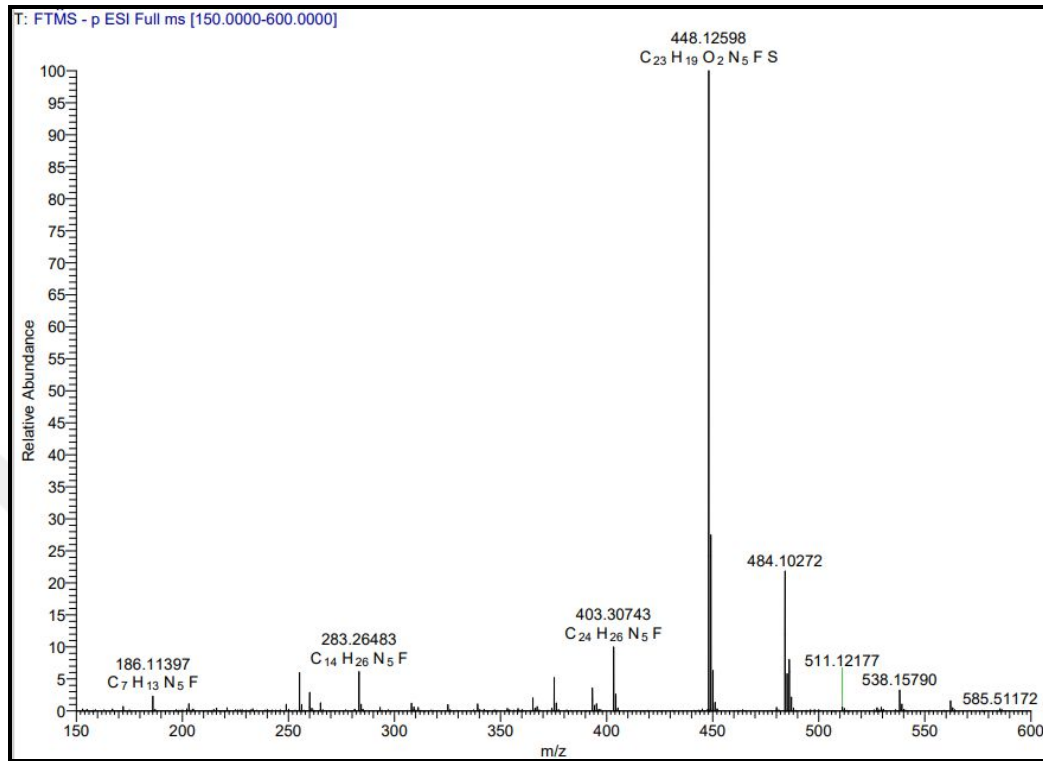
Şekil 4-26: Bileşik 5e'nin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4-27: Bileşik 5e'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu



Şekil 4-28: Bileşik 5e'nin ESI-HRMS spektrumu (pozitif)

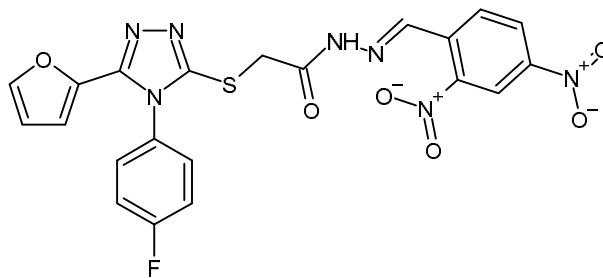


Şekil 4-29: Bileşik 5e'nin ESI-HRMS spektrumu (negatif)

4.1.7. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]-N'-[(2,4-dinitrofenil)metiliden]asetohidrazid (5f)

1 gram (0,003 mol) 4 ve 0,58 gram (0,003 mol) 2,4-dinitrobenzaldehit'den hareket ile 3.2.6'da verilen yönteme göre sentezlenmiştir.

Sarı renkte toz madde; verim: 0,95 gram (% 62,09); e.d.: 121-123,5°C; Rf: 0,65 (EA).



Spektral Bulgular

UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 336,5 (ϵ 15036); 276,0 (ϵ 24139).

FT-IR ν (cm⁻¹): 3470, 3150 (O-H, N-H g.b.); 3089 (ar. C-H g.b.); 2933, 2833 (al. C-H asim. ve sim. g.b.); 1681 (amid C=O g.b.); 1599, 1525, 1509, 1438 (hidrazon C=N ve ar. C=N, C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme bandları); 1544 (nitro grubuna ait N-O asimetrik g.b.); 1355, 1309 (al. C-H asim. ve sim. e.b.); 1339 (nitro grubuna ait N-O simetrik g.b.); 1225 (C-S g.b.); 1153 (ar. C-F g.b.); 838 (1,4-disübstitüe ar. C-H e.b.), 897, 816 (1,2,4-trisübstitüe ar. C-H e.b.).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm)*: 12,36 ve 12,19 (2s, 1H, CONH); 8,79 (s, 1H, 2,4-(NO₂)Ph C₃-H); 8,68 ve 8,47 (2s, 1H, N=CH); 8,56 (d, J = 8,65 Hz, 1H, 2,4-(NO₂)Ph C₅-H); 8,33 (d, J = 8,65 Hz, 1H, 2,4-(NO₂)Ph C₆-H); 7,77 (s, 1H, furan C₅-H); 7,65-7,59 (m, 2H, 4-FPhC_{2,6}-H); 7,48 (t, J = 8,72 Hz, 2H, 4-FPhC_{3,5}-H); 6,53 (s, 1H, furan C₄-H); 6,24 ve 6,21 (2d, J = 3,5 Hz, 1H, furan C₃-H); 4,49 ve 4,12 (2s, 2H, SCH₂).

* Çözücü etanolüne ait pikler spektrumda gözlenmiştir.

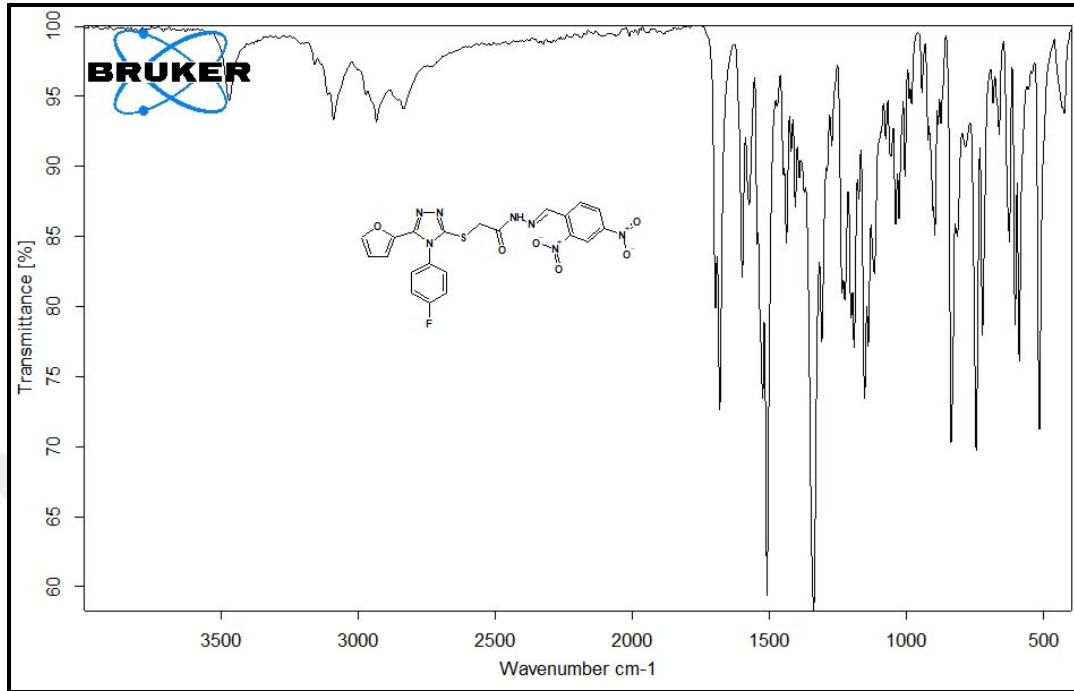
¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 169,54 ve 164,55 (C=O); 163,26 ve 163,23 (2d, J = 248,28 Hz, 4-FPh C₄); 151,60 ve 151,58 (furan C₂); 148,22 ve 148,03 (2,4-(NO₂)Ph C₄); 147,97 ve 147,88 (triazol C₂); 147,82 ve 147,66 (2,4-(NO₂)Ph C₂); 145,39 ve 145,35 (furan C₅); 141,60 ve 138,39 (C=NH); 141,32 ve 141,30 (triazol C₅); 134,77 ve 134,33 (2,4-(NO₂)Ph C₁); 130,68 (d, J = 9,19 Hz, 4-FPh C_{2,6}); 130,1 (d, J = 2,98 Hz, 4-FPh C₁); 129,98 ve 129,95 (2,4-(NO₂)Ph C₅); 128,23 ve 128,00 (2,4-(NO₂)Ph C₆); 120,88 ve 120,79 (2,4-(NO₂)Ph C₃); 117,5 (d, J = 23,51 Hz, 4-FPh C_{3,5}); 112,15 ve 112,12 (furan C₄); 111,88 ve 111,80 (furan C₃); 35,54 ve 35,30 (-SCH₂).

ESI-HRMS: kütle: m/z 511,0710, hesaplanan [M+H]⁺: m/z 512,0788, bulunan [M+H]⁺: m/z 512,0797 (93), hesaplanan [M-H]⁻: m/z 510,0632, bulunan [M-H]⁻: m/z 510,0648 (100).

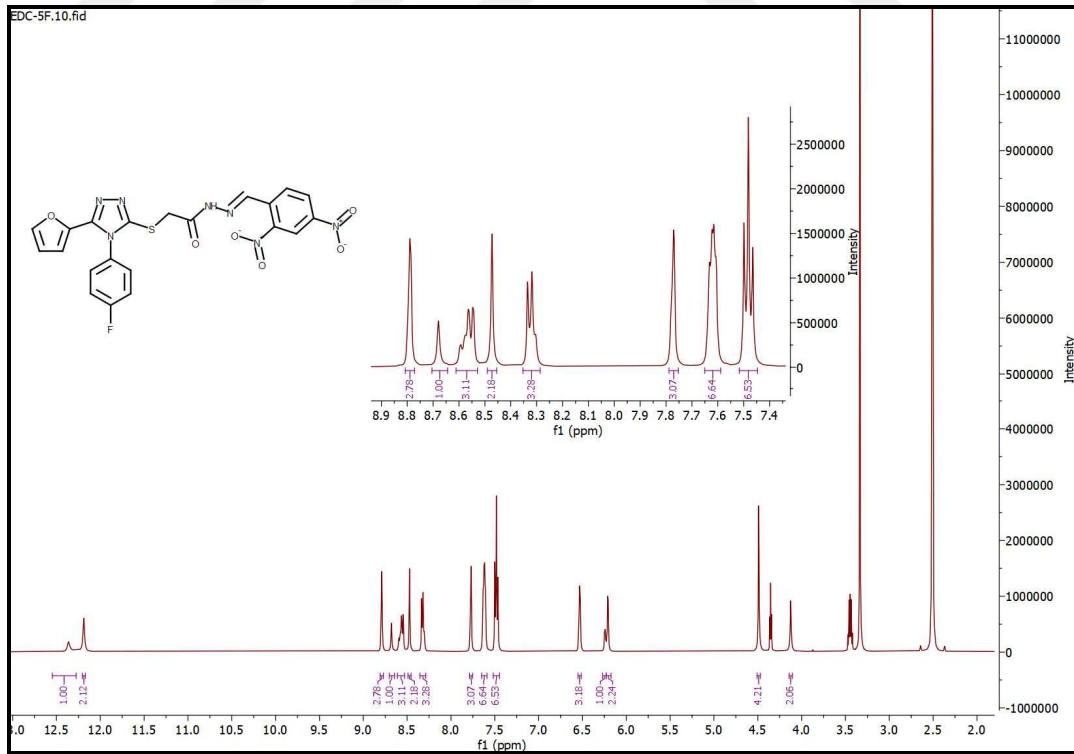
Elementel Analiz Bulguları: C₂₁H₁₄FN₇O₆S.0,5 C₂H₅-OH için

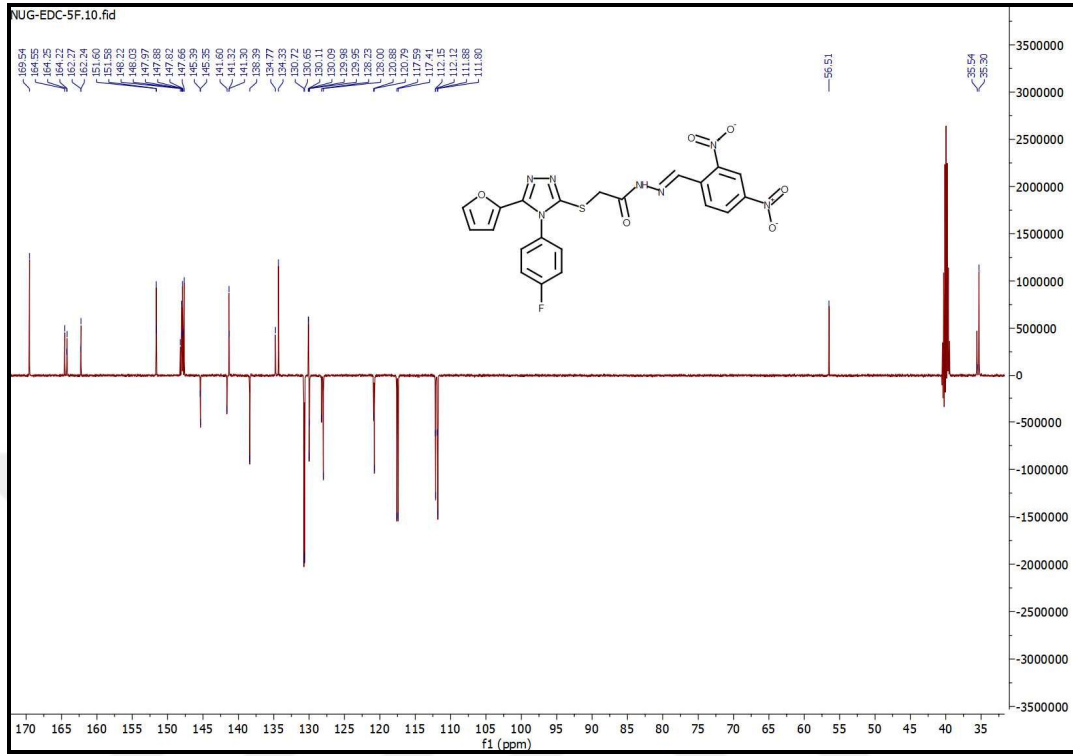
Hesaplanan: C, 49,44; H, 3,21; N, 18,34

Bulunan: :C, 49,45; H, 3,22; N, 18,27

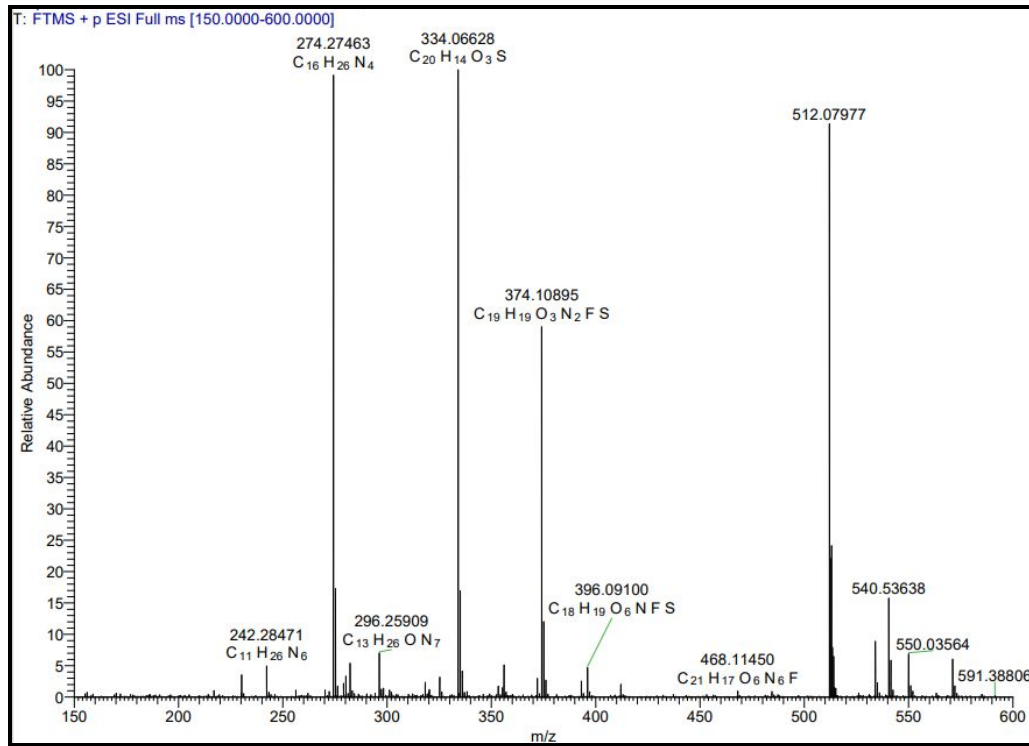


Şekil 4-30: Bileşik 5f'nin FT-IR spektrumu

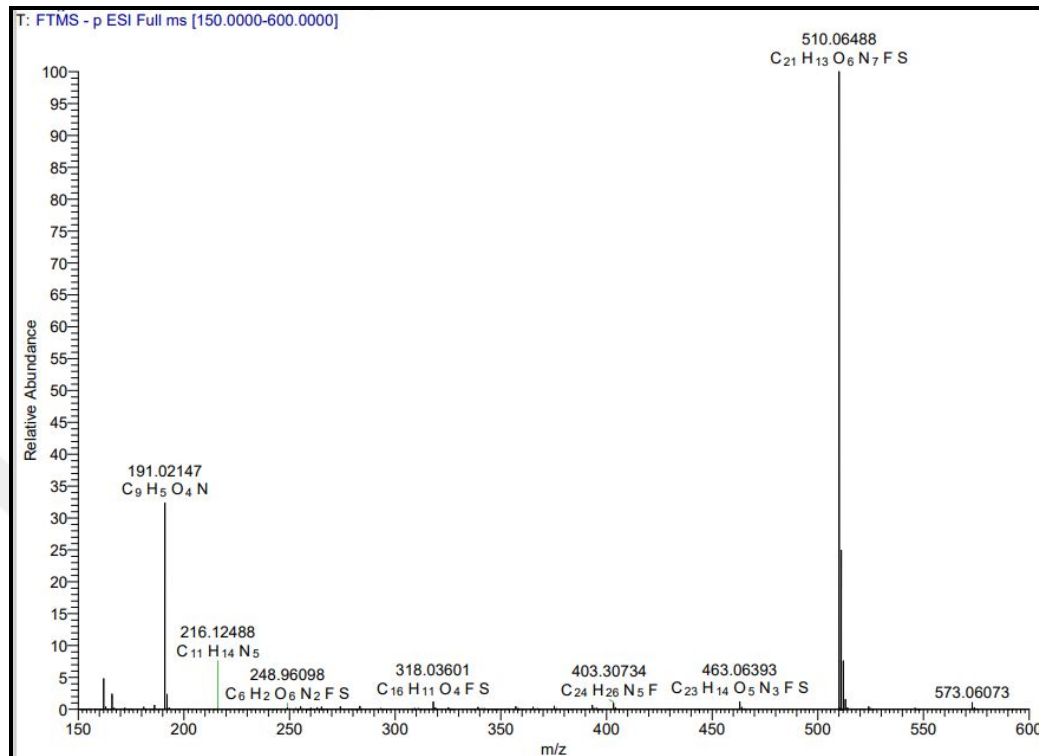
Şekil 4-31: Bileşik 5f'nin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4-32: Bileşik 5f'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu



Şekil 4-33: Bileşik 5f'nin ESI-HRMS spektrumu (pozitif)

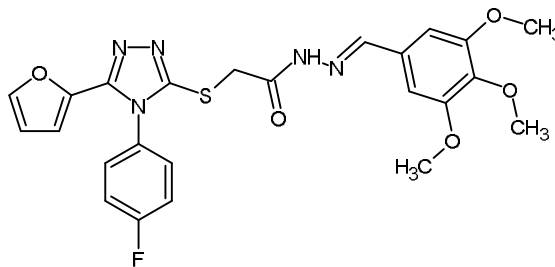


Şekil 4-34: Bileşik 5f'nin ESI-HRMS spektrumu (negatif)

4.1.8. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]-N'-[(3,4,5-trimetoksifenil)metiliden]asetohidrazid (5g)

0,8 gram (0,0024 mol) 4 ve 0,47 gram (0,0024 mol) 3,4,5-trimetoksibenzaldehit'den hareket ile 3.2.6'da verilen yönteme göre sentezlenmiştir.

Beyaz renkte toz madde, verim: 1,06 gram (% 86,88). E.d: 176-179 °C, Rf: 0,28 (mobil faz: etil asetat).



Spektral Bulgular

UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 294,0 (ϵ 20153); 230,5 (ϵ 18158).

FT-IR v (cm⁻¹): 3591, 3508, 3148 (O-H, N-H g.b.); 3072 (ar. C-H g.b.); 2978, 2935, 2872 (al. C-H asim. ve sim. g.b.); 1650 (amid C=O g.b.); 1600, 1575, 1509, 1436 (hidrazon C=N ve ar. C=N, C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme bandları); 1372, 1332 (al. C-H asim. ve sim. e.b.); 1223 (C-S g.b.); 1125 (ar. C-F g.b.); 846 (1,4-disüstitüe ar. C-H e.b.); 800 (1,2,3,5-tetrasüstitüe ar. C-H e.b.).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,74 ve 11,69 (2s, 1H, CONH); 8,12 ve 7,92 (2s, 1H, N=CH); 7,78 ve 7,77 (2d, *J* = 1,84 Hz, 1H, furan C₅-H); 7,67-7,58 (m, 2H, 4-FPhC_{2,6}-H); 7,53-7,43 (m, 2H, 4-FPhC_{3,5}-H); 7,02 ve 7,00 (2s, 2H, 3,4,5-(OCH₃)₃Ph C_{2,6}-H); 6,54 (dd, *J* = 3,5; 1,8 Hz, 1H, furan C₄-H); 6,24 ve 6,22 (2d, *J* = 3,5 Hz, 1H, furan C₃-H); 4,46 ve 4,08 (2s, 2H, SCH₂); 3,83 ve 3,81 (2s, 6H, 3,4,5-(OCH₃)₃Ph C_{3,5}-OCH₃); 3,71 ve 3,70 (2s, 3H, 3,4,5-(OCH₃)₃Ph C₄-OCH₃).

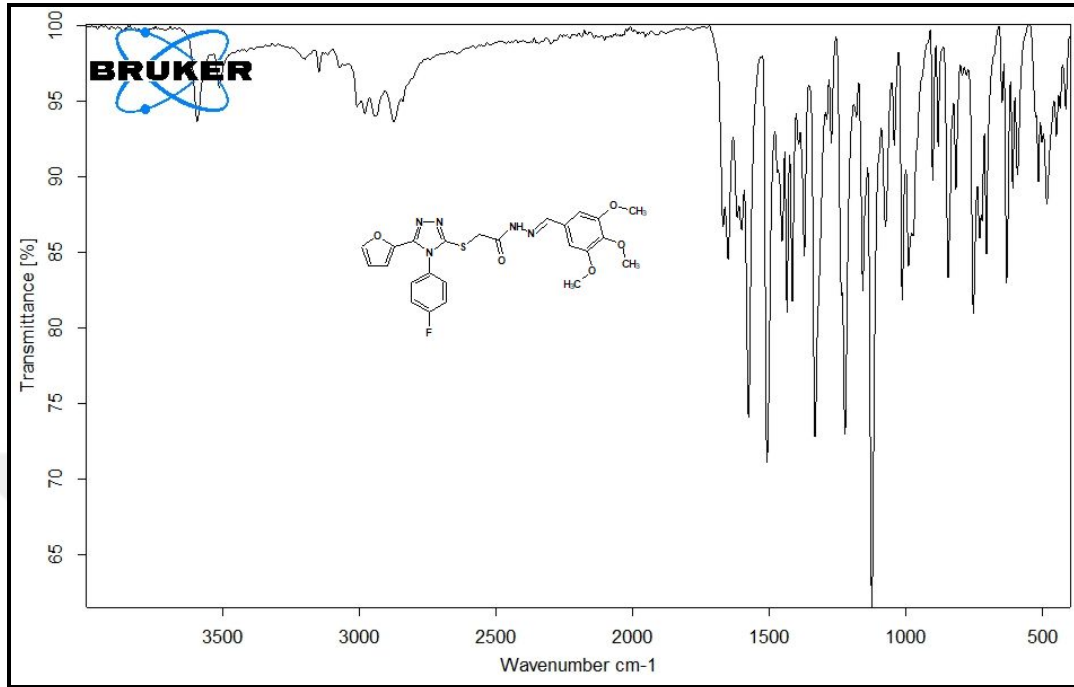
¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168,94 ve 163,67 (C=O); 163,25 ve 163,21 (2d, *J* = 248,11 Hz, 4-FPh C₄); 153,63 ve 153,62 (3,4,5-(OCH₃)₃Ph C_{3,5}); 152,01 ve 151,73 (furan C₂); 147,92 ve 147,86 (triazol C₂); 147,64 ve 144,14 (C=NH); 145,39 ve 145,32 (furan C₅); 141,37 ve 141,31 (triazol C₅); 139,74 ve 139,60 (3,4,5-(OCH₃)₃Ph C₄); 130,7 (d, *J* = 9,18 Hz, 4-FPh C_{2,6}); 130,14 ve 130,01 (2d, *J* = 3,05 Hz, 4-FPh C₁); 129,98 ve 129,92 (3,4,5-(OCH₃)₃Ph C₁); 117,5 ve 117,44 (2d, *J* = 23,5 Hz, 4FPh C_{3,5}); 112,16 ve 112,12 (furan C₄); 111,88 ve 111,78 (furan C₃); 104,85 ve 104,66 (3,4,5-(OCH₃)₃Ph C_{2,6}); 60,58 ve 60,57 (3,4,5-(OCH₃)₃Ph 4-OCH₃); 56,39 ve 56,37 (3,4,5-(OCH₃)₃Ph 3-OCH₃ ve 5-OCH₃); 35,64 ve 35,17 (-SCH₂).

ESI-HRMS: kütle: *m/z* 511,1325, hesaplanan [M+H]⁺: *m/z* 512,1403, bulunan [M+H]⁺: *m/z* 512,1415 (100), hesaplanan [M-H]⁻: *m/z* 510,1247, bulunan [M-H]⁻: *m/z* 510,1263 (100).

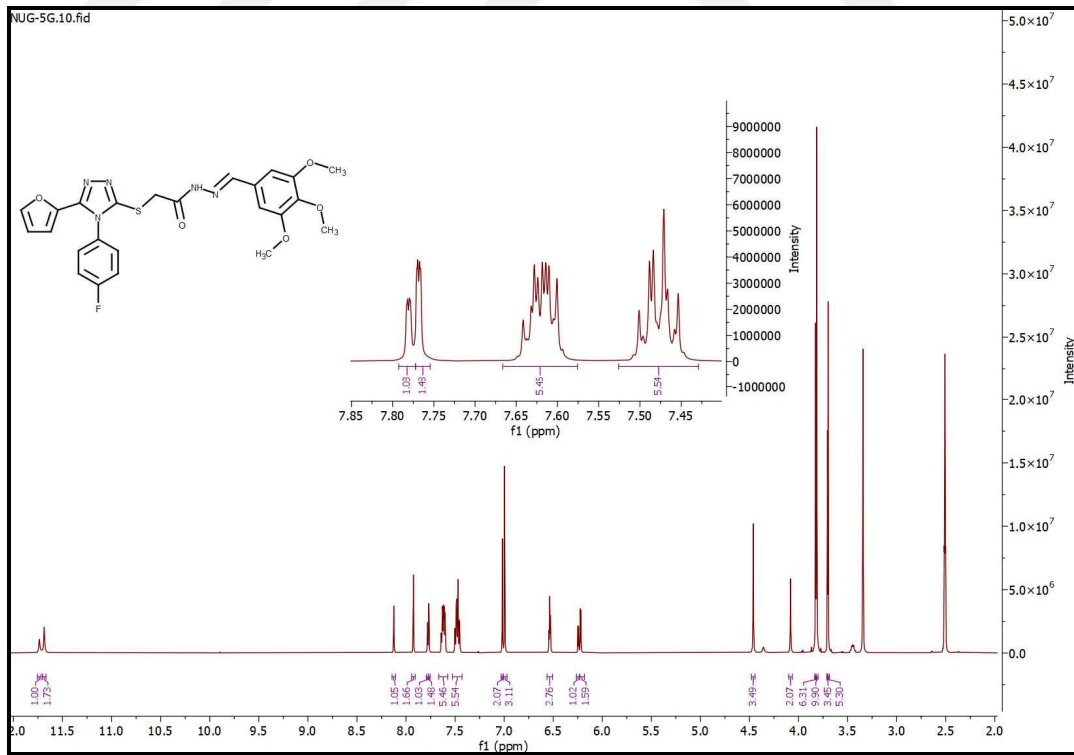
Elementel Analiz Bulguları: C₂₄H₂₂FN₅O₅S. 0,5H₂O için

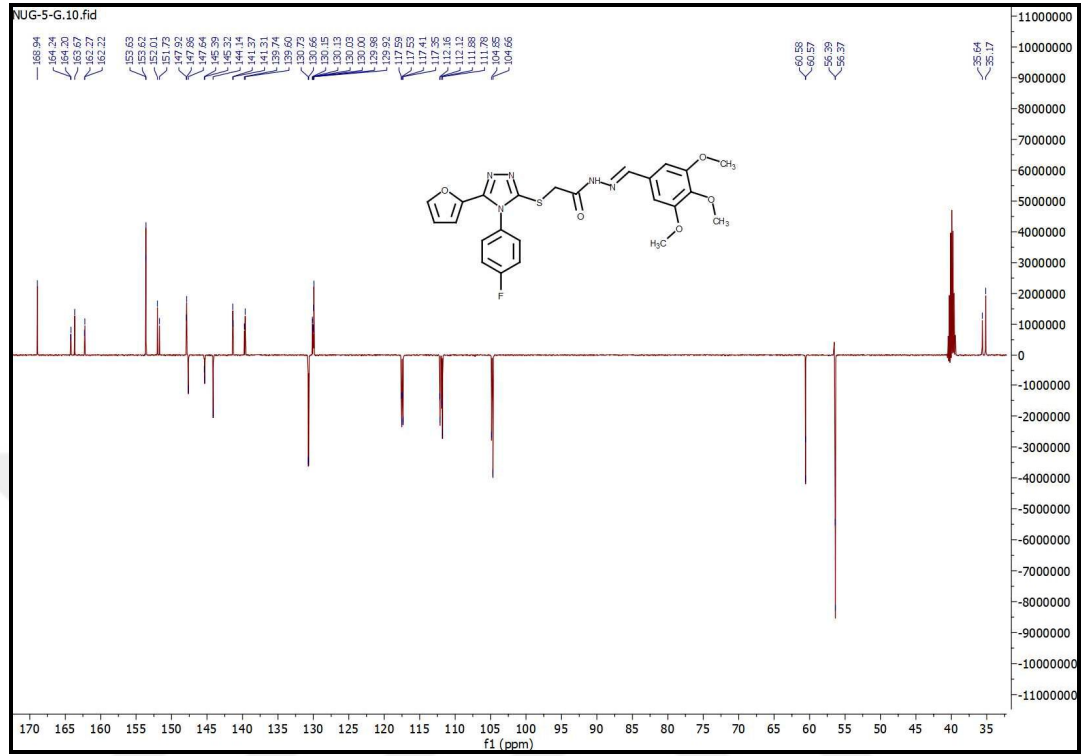
Hesaplanan: C, 55,38; H, 4,45; N, 13,45

Bulunan: C, 55,21; H, 4,68; N, 13,25

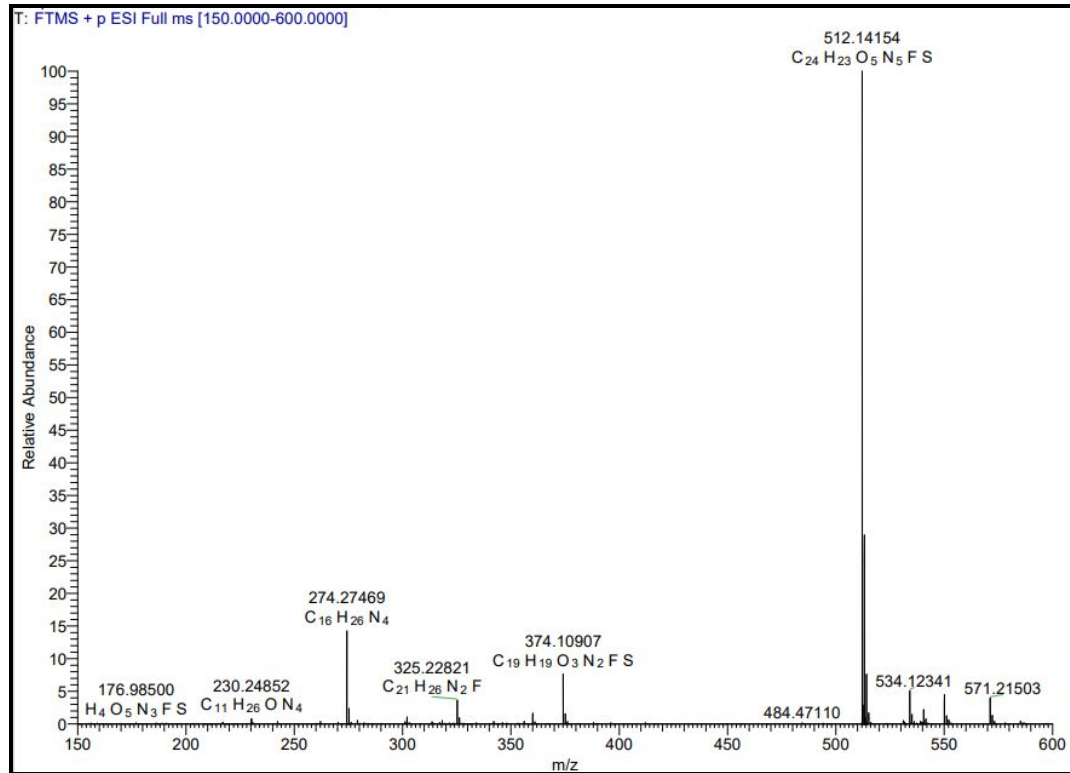


Şekil 4-35: Bileşik 5g'nin FT-IR spektrumu

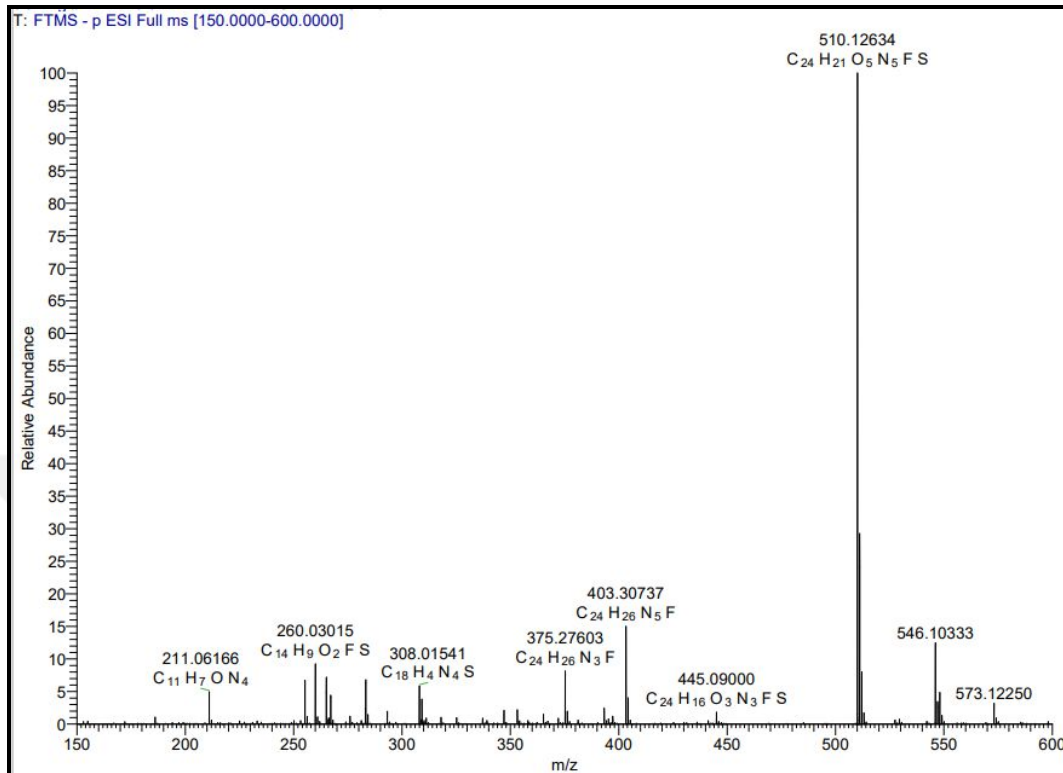
Şekil 4-36: Bileşik 5g'nin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4-37: Bileşik 5g'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu



Şekil 4-38: Bileşik 5g'nin ESI-HRMS spektrumu (pozitif)

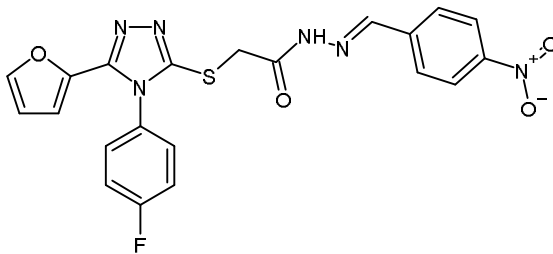


Şekil 4-39: Bileşik 5g'nin ESI-HRMS spektrumu (negatif)

4.1.9. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]-N'-[(4-nitrofenil)metiliden]asetohidrazid (5h)

1 gram (0,003 mol) 4 ve 0,45 gram (0,003 mol) 4-nitrobenzaldehit'den hareket ile **3.2.6'** da verilen yöntemle göre sentezlenmiştir.

Açık sarı renkte toz madde; verim: 1,16 gram (% 83,45); e.d.: 107-109°C; Rf: 0,37 (mobil faz: etil asetat).



Spektral Bulgular

UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 322,0 (ϵ 24068); 281,5 (ϵ 23461); 231,0 (17864).

FT-IR ν (cm⁻¹): 3550, 3155 (O-H, N-H g.b.); 3026 (ar. C-H g.b.); 2971, 2877 (al. C-H asim. ve sim. g.b.); 1687 (amid C=O g.b.); 1589, 1509, 1453, 1438 (hidrazon C=N ve ar. C=N, C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme bandları); 1567 (nitro grubuna ait N-O asimetrik g.b.); 1356, 1316 (al. C-H asim. ve sim. e.b.); 1340 (nitro grubuna ait N-O simetrik g.b.); 1233 (C-S g.b.); 1185 (ar. C-F g.b.); 839 (1,4-disübstitüe ar. C-H e.b.).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,97 (s, 1H, CONH); 8,31 ve 8,27 (2d, J = 8,9 Hz, 2H, 4-NO₂Ph C_{3,5}-H); 8,11 (s, 1H, N=CH); 7,98 ve 7,94 (2d, J = 8,9 Hz, 2H, 4-NO₂Ph C_{2,6}-H); 7,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H, furan C₅-H); 7,66-7,58 (m, 2H, 4-FPhC_{2,6}-H); 7,48 (t, J = 8,7 Hz, 2H, 4-FPhC_{3,5}-H); 6,53 (dd, J = 3,5; 1,8 Hz, 1H, furan C₄-H); 6,24 ve 6,22 (2d, J = 3,5 Hz, 1H, furan C₃-H); 4,51 ve 4,12 (2s, 2H, SCH₂).

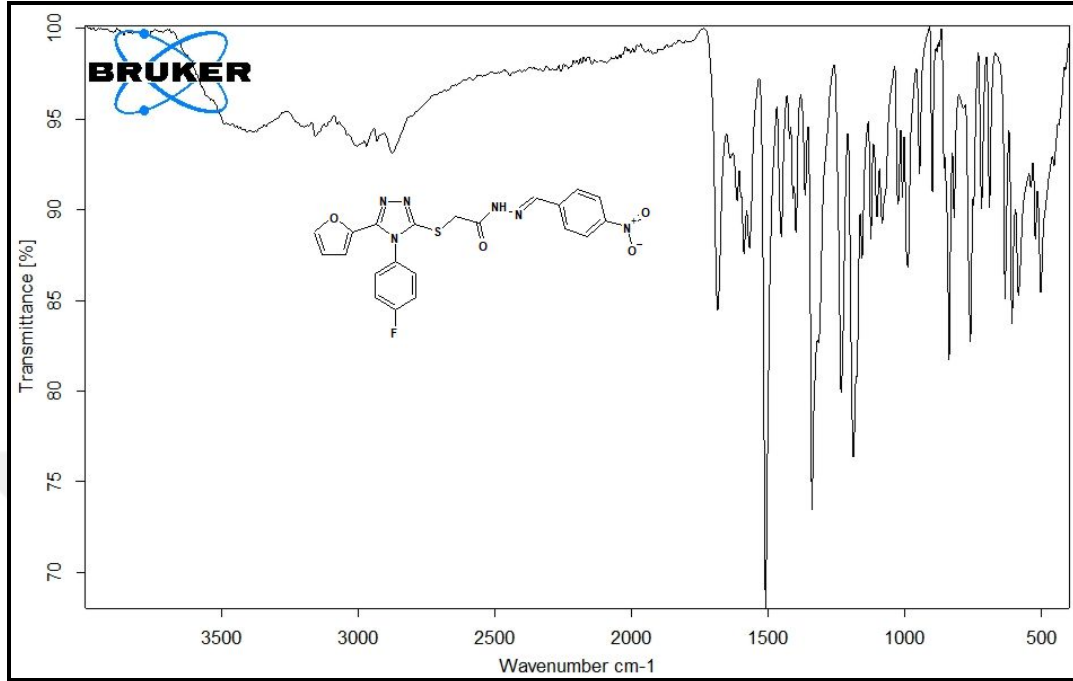
¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 169,33 ve 164,27 (C=O); 163,25 ve 163,22 (2d, J = 248,18 Hz, 4-FPh C₄); 151,77 ve 151,66 (furan C₂); 148,36 ve 148,19 (4-NO₂Ph C₄); 147,95 ve 147,88 (triazol C₂); 145,38 ve 145,33 (furan C₅); 145,20 ve 142,06 (C=NH); 141,32 ve 141,27 (triazol C₅); 140,81 ve 140,62 (4-NO₂Ph C₁); 130,67 (d, J = 9,15 Hz, 4-FPh C_{2,6}); 130,09 ve 129,96 (2d, J = 2,76 Hz, 4-FPh C₁); 128,52 ve 128,24 (4-NO₂Ph C_{2,6}); 124,46 (4-NO₂Ph C_{3,5}); 117,48 (d, J = 23,56 Hz, 4-FPh C_{3,5}); 112,16 ve 112,12 (furan C₄); 111,90 ve 111,83 (furan C₃); 35,6 ve 35,4 (-SCH₂).

ESI-HRMS: kütle: m/z 466,0859, hesaplanan [M+H]⁺: m/z 467,0937, bulunan [M+H]⁺: m/z 467,0943 (100), hesaplanan [M-H]⁻: m/z 465,0781, bulunan [M-H]⁻: m/z 465,0796 (100).

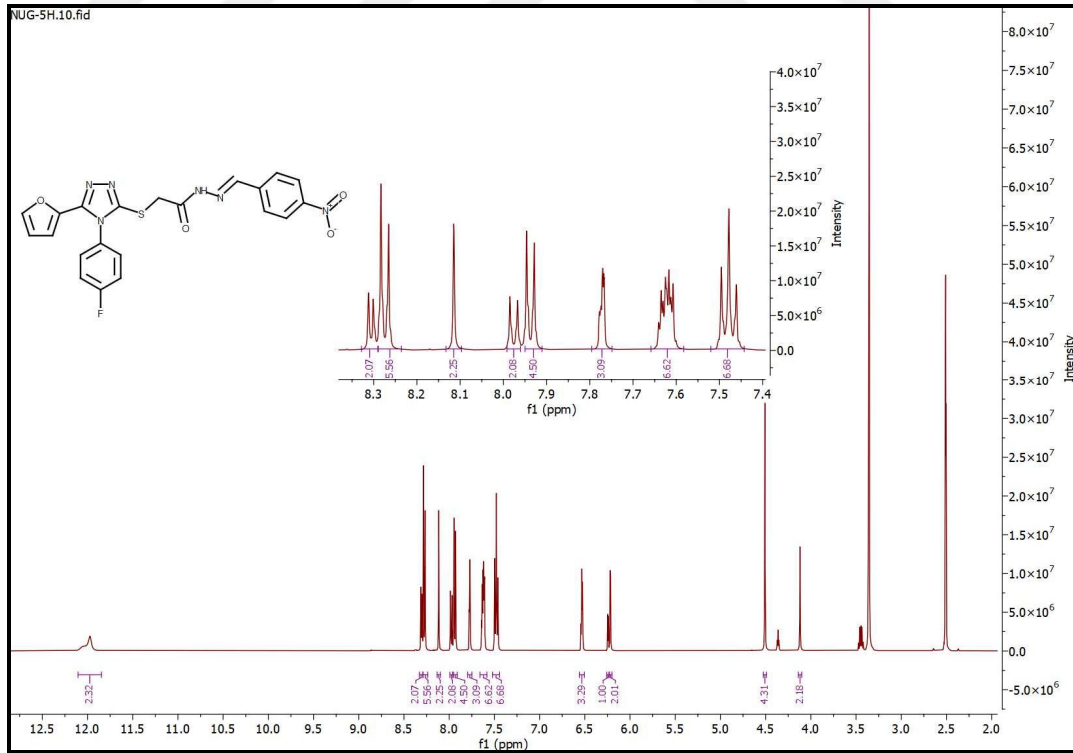
Elementel Analiz Bulguları: C₂₁H₁₅FN₆O₄S.2H₂O için

Hesaplanan: C, 50,20; H, 3,81; N, 16,73

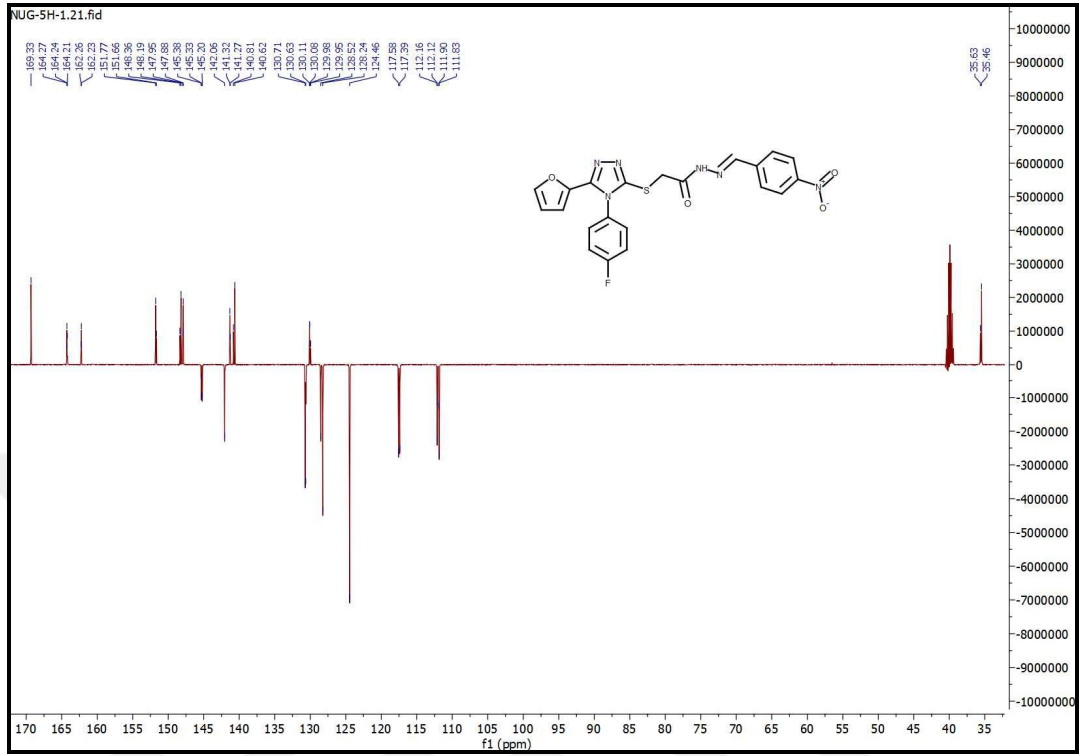
Bulunan: C, 49,94; H, 3,82; N, 16,19



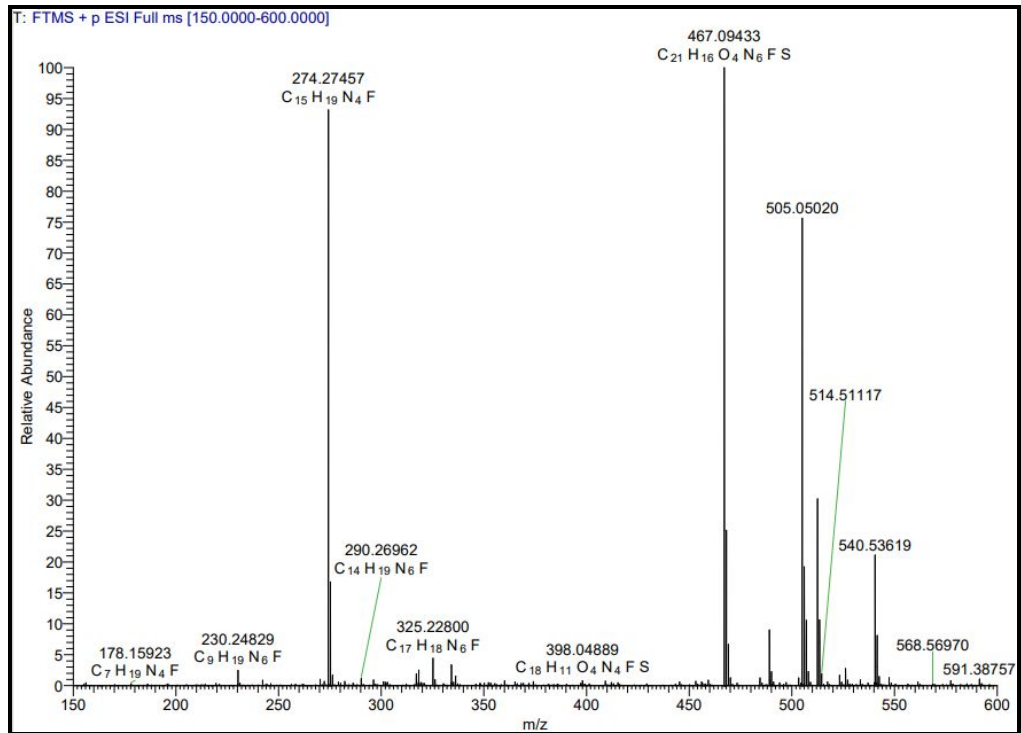
Şekil 4-40: Bileşik 5h'nin FT-IR spektrumu



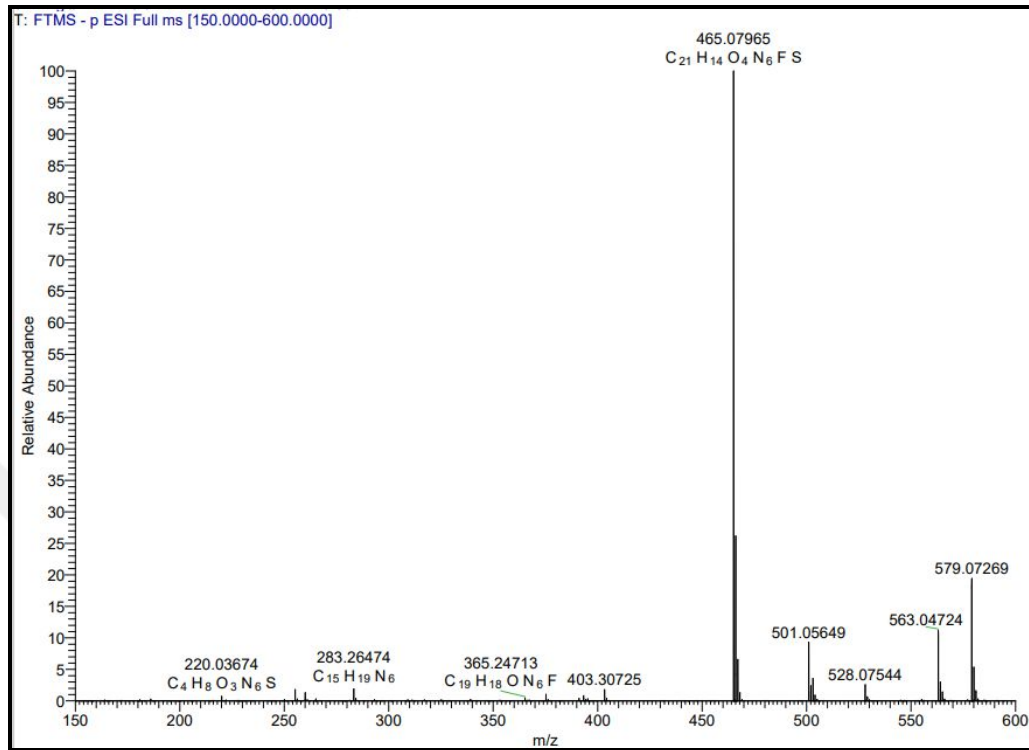
Şekil 4-41: Bileşik 5h'nin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4-42: Bileşik 5h'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu



Şekil 4-43: Bileşik 5h'nin ESI-HRMS spektrumu (pozitif)

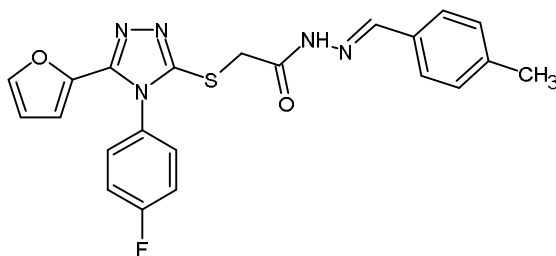


Şekil 4-44: Bileşik 5h'nin ESI-HRMS spektrumu (negatif)

4.1.10. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]-N'-[(4-metilfenil)metiliden]asetohidrazid (5i)

1 gram (0,003 mol) **4** ve 0,382 ml (0,003 mol) 4-metilbenzaldehit'den hareket ile **3.2.6'** da verilen yönteme göre sentezlenmiştir.

Beyaz renkte toz madde; verim: 1,29 gram (% 91,48); e.d: 167-169,5°C; Rf: 0,48 (mobil faz: etil asetat).



Spektral Bulgular

UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 285,5 (ϵ 39192); 223,0 (ϵ 24908).

FT-IR ν (cm^{-1}): 3400, 3167 (O-H, N-H g.b.); 3080 (ar. C-H g.b.); 2959, 2924, 2870 (al. C-H asim. ve sim. g.b.); 1671 (amid C=O g.b.); 1617, 1599, 1508, 1429 (hidrazon C=N ve ar. C=N, C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme bandları); 1382, 1346 (al. C-H asim. ve sim. e.b.); 1222 (C-S g.b.); 1155 (ar. C-F g.b.); 843 (1,4-disüstitüe ar. C-H e.b.).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 11,70 ve 11,61 (2s, 1H, CONH); 8,16 ve 7,98 (2s, 1H, N=CH); 7,78 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H, furan C₅-H); 7,67-7,58 (m, 2H, 4-FPhC_{2,6}-H); 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, 4-CH₃Ph C_{2,6}-H); 7,47 (td, $J = 8,7; 1,72$ Hz, 2H, 4-FPhC_{3,5}-H); 7,27 ve 7,25 (2d, $J = 8,0$ Hz, 2H, 4-CH₃Ph C_{3,5}-H); 6,53 (dd, $J = 3,57, 1,71$ Hz, 1H, furan C₄-H); 6,24 ve 6,22 (2d, $J = 3,57$ Hz, 1H, furan C₃-H); 4,47 ve 4,07 (2s, 2H, SCH₂), 2,34 (s, 3H, PhCH₃).

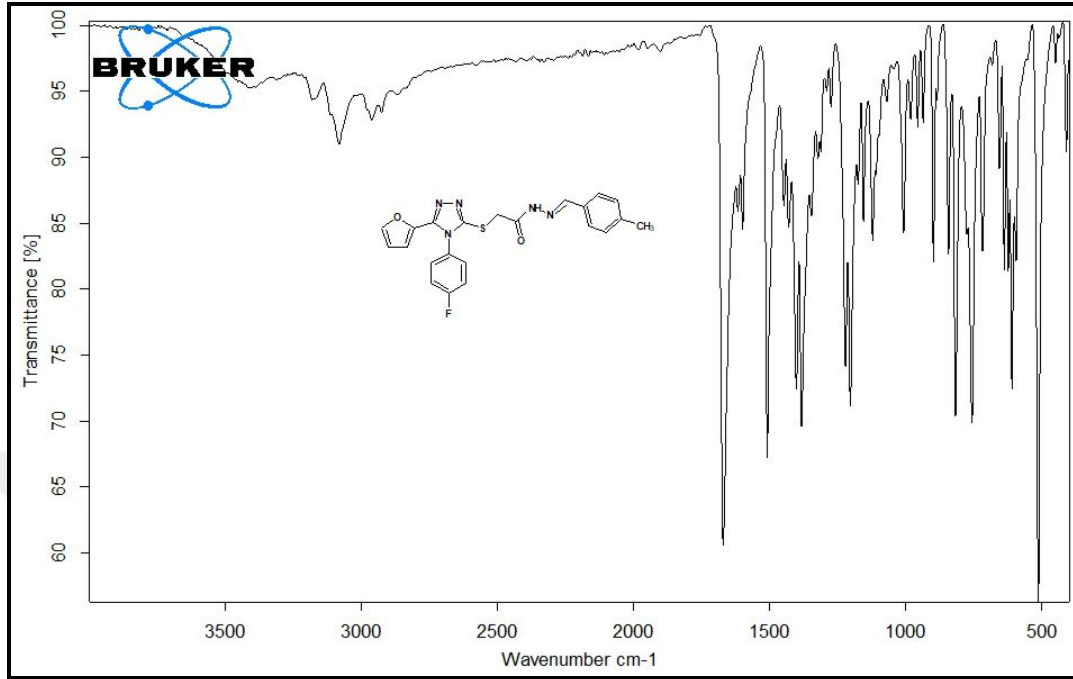
$^{13}\text{C-NMR}$ (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 168,77 ve 163,59 (C=O); 163,24 ve 163,21 (2d, $J = 248,23$ Hz, 4-FPh C₄); 151,97 ve 151,72 (furan C₂); 147,92 ve 147,85 (triazol C₂); 147,67 ve 144,48 (C=NH); 145,38 ve 145,33 (furan C₅); 141,40 ve 141,33 (triazol C₅); 140,51 ve 140,29 (4-CH₃Ph C₄); 131,78 ve 131,68 (4-CH₃Ph C₁); 130,7 (d, $J = 9,19$ Hz, 4-FPh C_{2,6}); 130,15 ve 130,02 (2d, $J = 2,75$ Hz, 4-FPh C₁); 129,89 (4-CH₃Ph C_{3,5}); 127,60 ve 127,32 (4-CH₃Ph C_{2,6}); 117,49 ve 117,46 (2d, $J = 23,46$ Hz, 4-FPh C_{3,5}); 112,16 ve 112,13 (furan C₄); 111,86 ve 111,78 (furan C₃); 35,70 ve 35,64 (-SCH₂); 21,5 (4-CH₃Ph).

ESI-HRMS: kütle: m/z 435,1165, hesaplanan $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 436,1243, bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 436,1249 (100), hesaplanan $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 434,1087, bulunan $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 434,1102 (100).

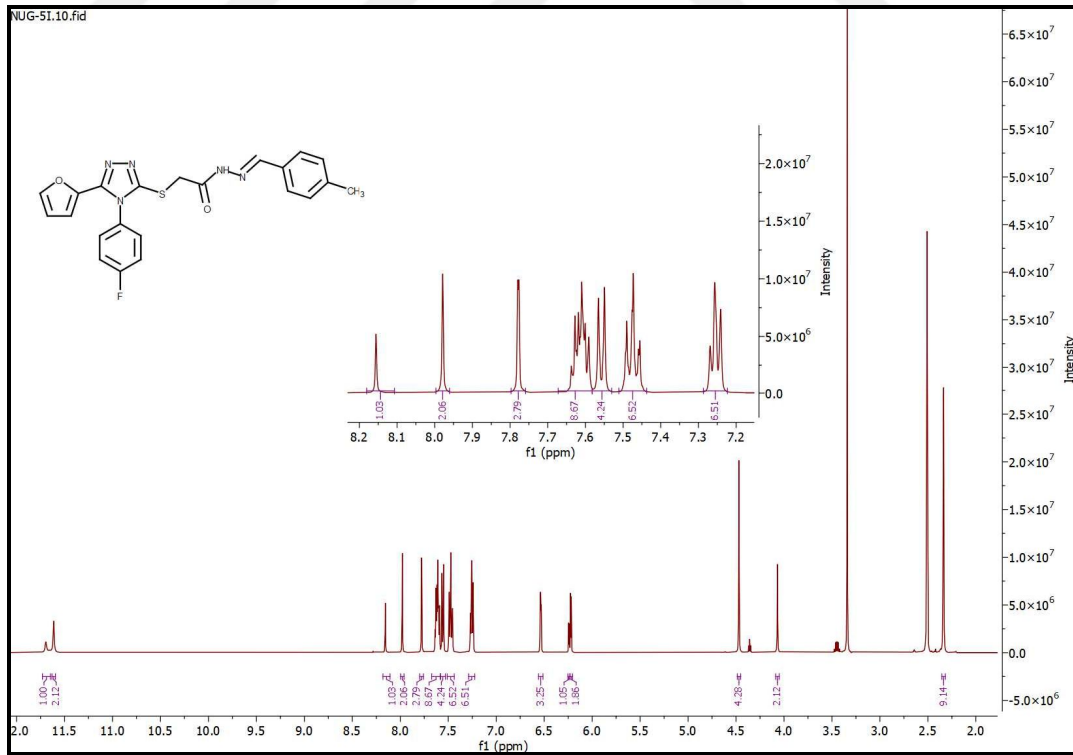
Elementel Analiz Bulguları: C₂₂H₁₈FN₅O₂S.H₂O için

Hesaplanan: C, 58,27; H, 4,45; N, 15,44

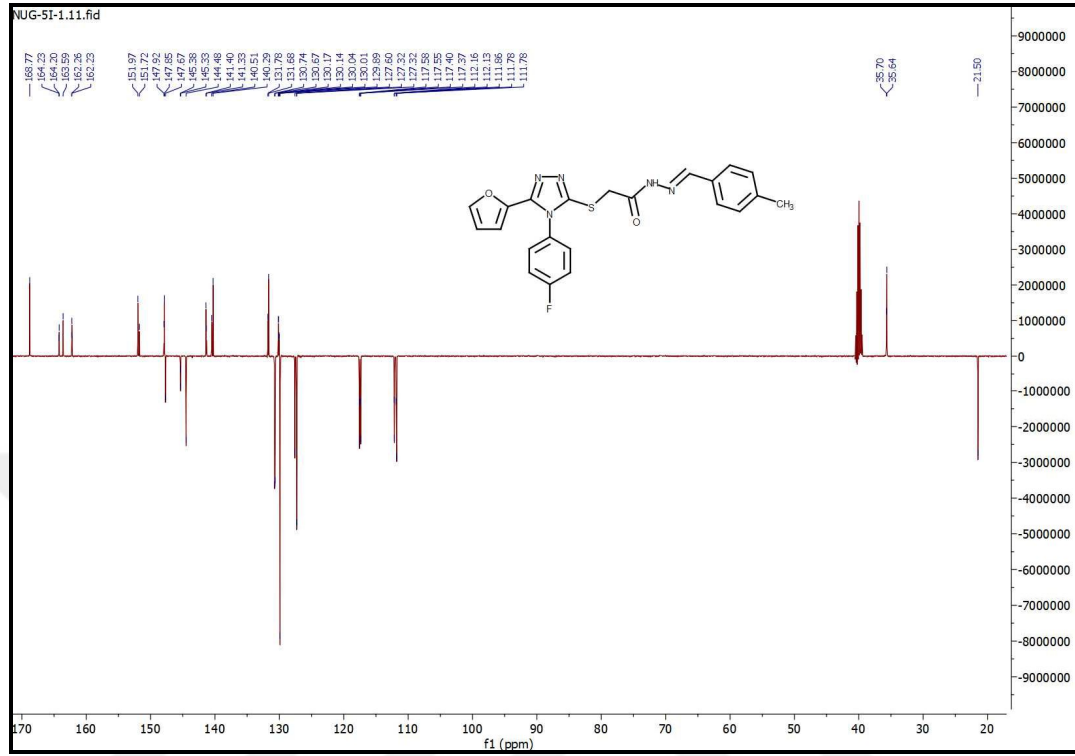
Bulunan: C, 57,98; H, 4,22; N, 15,09



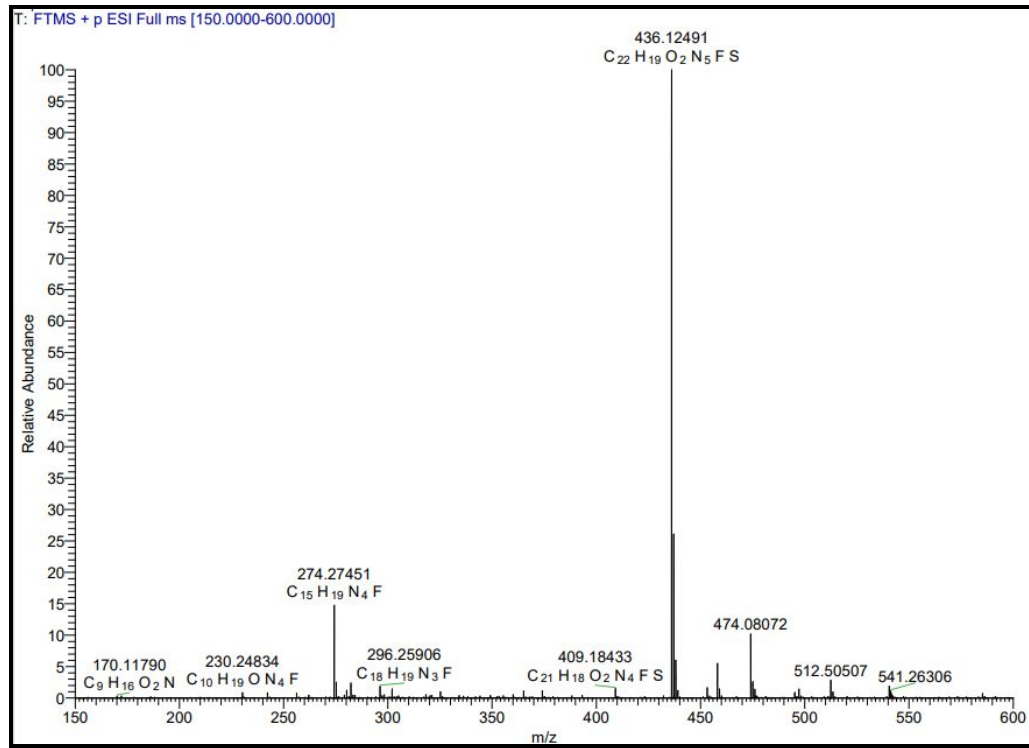
Şekil 4-45: Bileşik 5i'nin FT-IR spektrumu



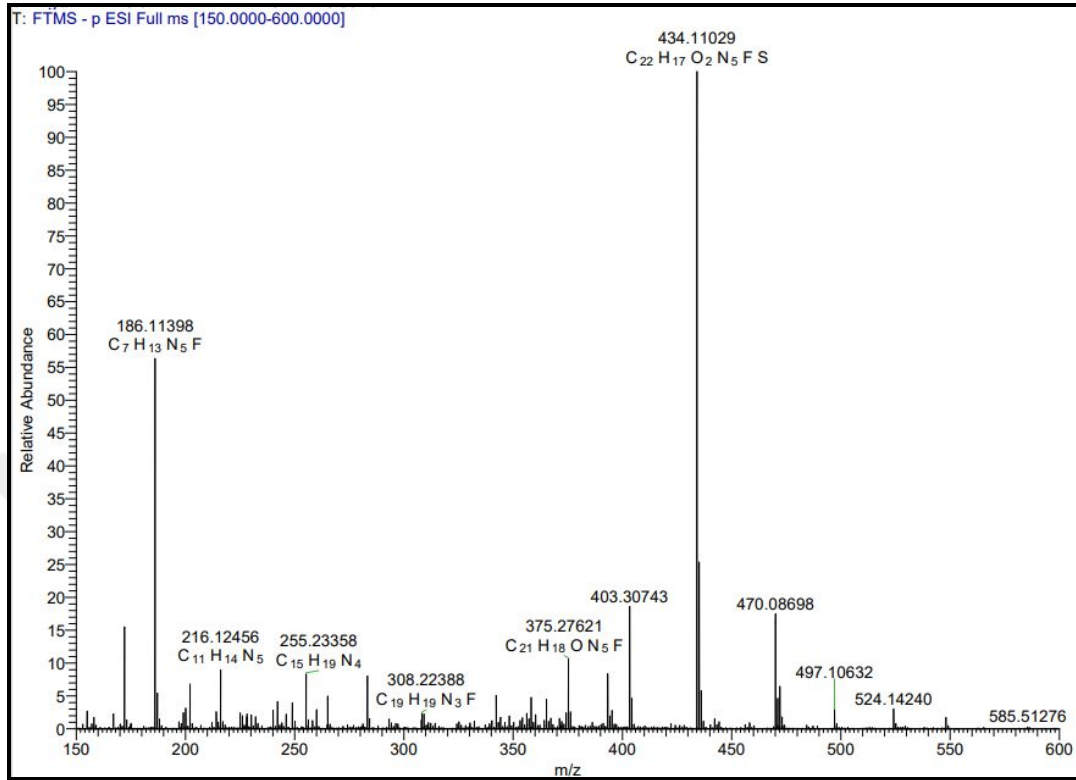
Şekil 4-46: Bileşik 5i'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4-47: Bileşik 5i'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu



Şekil 4-48: Bileşik 5i'nin ESI-HRMS Spektrumu (pozitif)

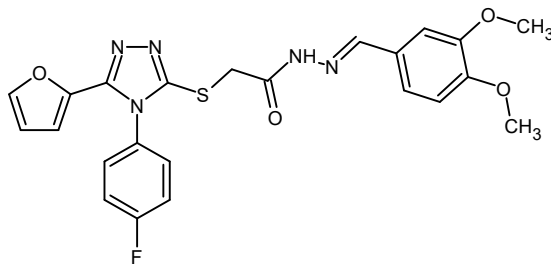


Şekil 4-49: Bileşik 5i'nin ESI-HRMS Spektrumu (negatif)

4.1.11. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]-N'-[(3,4-dimetoksifenil)metiliden]asetohidrazid (5j)

1,1 gram (0,003 mol) 4 ve 0,49 gram (0,003 mol) 3,4-dimetoksibenzaldehit'den hareket ile 3.2.6'da verilen yönteme göre sentezlenmiştir.

Beyaz renkte toz madde; verim: 1,44 gram (% 90,56); e.d: 200-202,5°C; Rf: 0,38 (mobil faz: etil asetat).



Spektral Bulgular

UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 315,0 (ϵ 38808); 283,0 (ϵ 50798); 228,0 (ϵ 34812).

FT-IR ν (cm⁻¹): 3234, 3168 (N-H g.b.); 3082 (ar. C-H g.b.); 2981, 2925, 2837 (al. C-H asim. ve sim. g.b.); 1678 (amid C=O g.b.); 1598, 1543, 1509, 1435 (hidrazon C=N ve ar. C=N, C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme bandları); 1362, 1322 (al. C-H asim. ve sim. e.b.); 1221 (C-S g.b.); 1143 (ar. C-F g.b.); 844 (1,4-disüstitüe ar. C-H e.b.), 899, 816 (1,2,4-trisüstitüe ar. C-H e.b.).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,63 ve 11,57 (2s, 1H, CONH); 8,11 ve 7,93 (2s, 1H, N=CH); 7,78 ve 7,77 (2d, J = 1,8 Hz, 1H, furan C₅-H); 7,66-7,57 (m, 2H, 4-FPhC_{2,6}-H); 7,52-7,44 (m, 2H, 4-FPhC_{3,5}-H); 7,30 ve 7,28 (2d, J = 1,94 Hz, 1H, 3,4-(OCH₃)₂Ph C₂-H); 7,21 ve 7,17 (2dd, J = 8,31; 1,94 Hz, 1H, 3,4-(OCH₃)₂Ph C₆-H); 7,02 ve 7,00 (2d, J = 8,31 Hz, 1H, 3,4-(OCH₃)₂Ph C₅-H); 6,54 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H, furan C₄-H); 6,24 ve 6,22 (2d, J = 3,5 Hz, 1H, furan C₃-H); 4,46 ve 4,06 (2s, 2H, SCH₂), 3,8 (s, 3H, 3-OCH₃Ph); 3,79 (s, 3H, 4-OCH₃Ph).

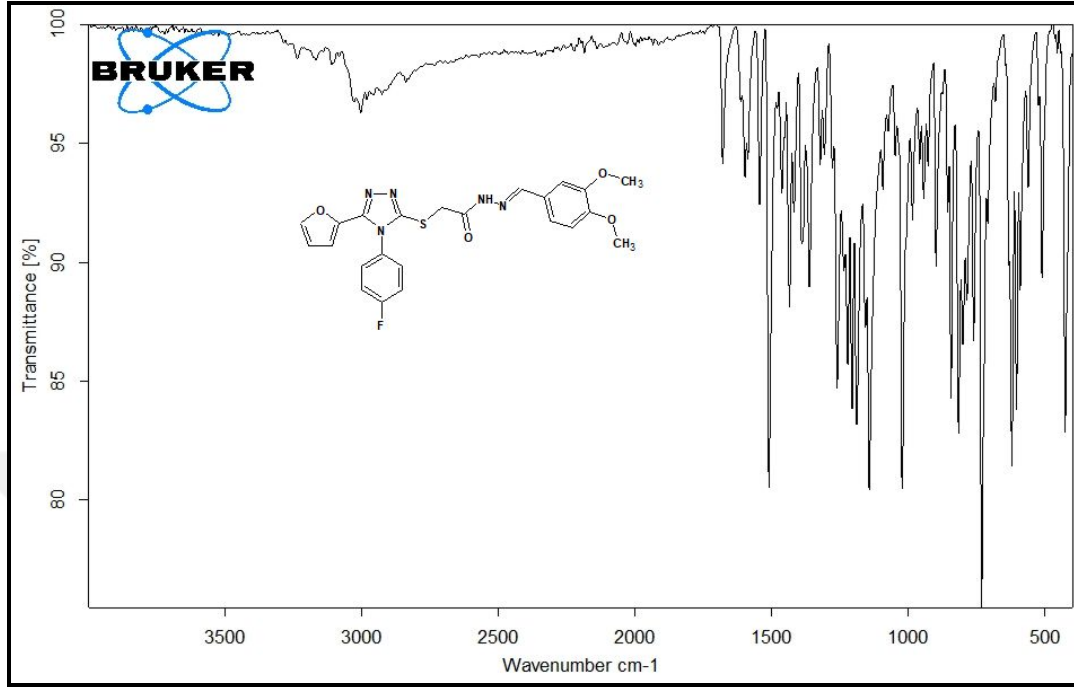
¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168,70 ve 163,41 (C=O); 163,24 ve 163,20 (2d, J = 248,12 Hz, 4-FPh C₄); 152,04 ve 151,72 (furan C₂); 151,27 ve 151,05 (3,4-(OCH₃)₂Ph C₄); 149,48 ve 149,44 (3,4-(OCH₃)₂Ph C₃); 147,90 ve 147,84 (triazol C₂); 147,79 ve 144,37 (C=NH); 145,40 ve 145,33 (furan C₅); 141,40 ve 141,33 (triazol C₅); 130,71 (d, J = 9,18 Hz, 4-FPh C_{2,6}); 130,16 ve 130,03 (2d, J = 3,24 Hz, 4-FPh C₁); 127,15 ve 127,12 (3,4-(OCH₃)₂Ph C₁); 122,34 ve 121,57 (3,4-(OCH₃)₂Ph C₆); 117,50 ve 117,45 (2d, J = 22,99 Hz, 4FPh C_{3,5}); 112,17 ve 112,13 (furan C₄); 111,99 ve 111,91 (furan C₃); 111,85 ve 111,76 (3,4-(OCH₃)₂Ph C₅); 109,21 ve 108,81 (3,4-(OCH₃)₂Ph C₂); 56,02 ve 56,01 (3,4-(OCH₃)₂Ph 3-OCH₃); 55,89 (3,4-(OCH₃)₂Ph 4-OCH₃); 35,67 ve 35,36 (-SCH₂).

ESI-HRMS: kütle: m/z 481,1220, hesaplanan $[M+H]^+$: m/z 482,1298, bulunan $[M+H]^+$: m/z 482,1304 (100), hesaplanan $[M-H]^-$: m/z 480,1141, bulunan $[M-H]^-$: m/z 480,1159 (70).

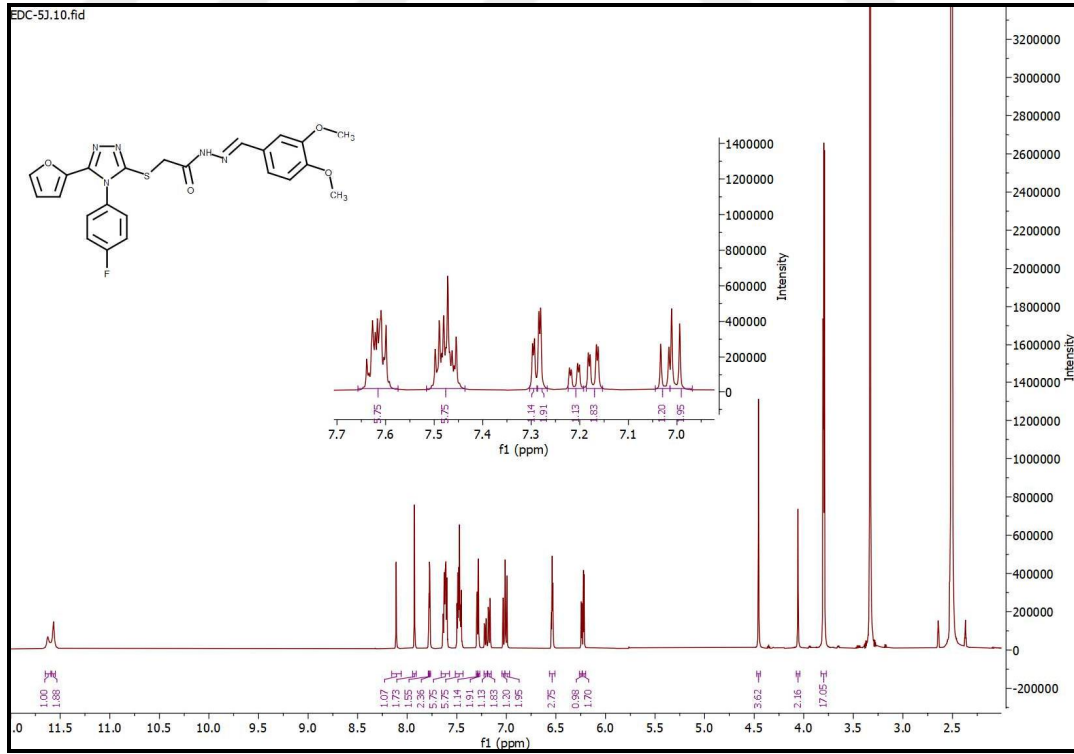
Elementel Analiz Bulguları: C₂₃H₂₀FN₅O₄S için

Hesaplanan: C, 57,37; H, 4,19; N, 14,54

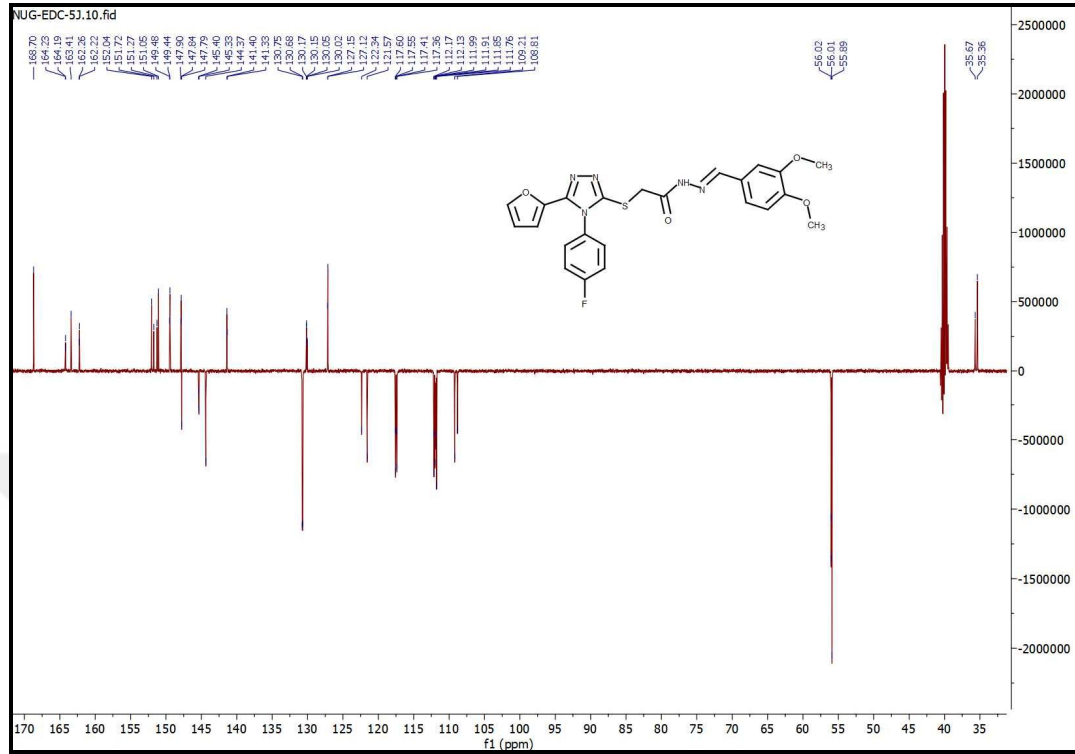
Bulunan: C, 57,21; H, 4,37; N, 14,53



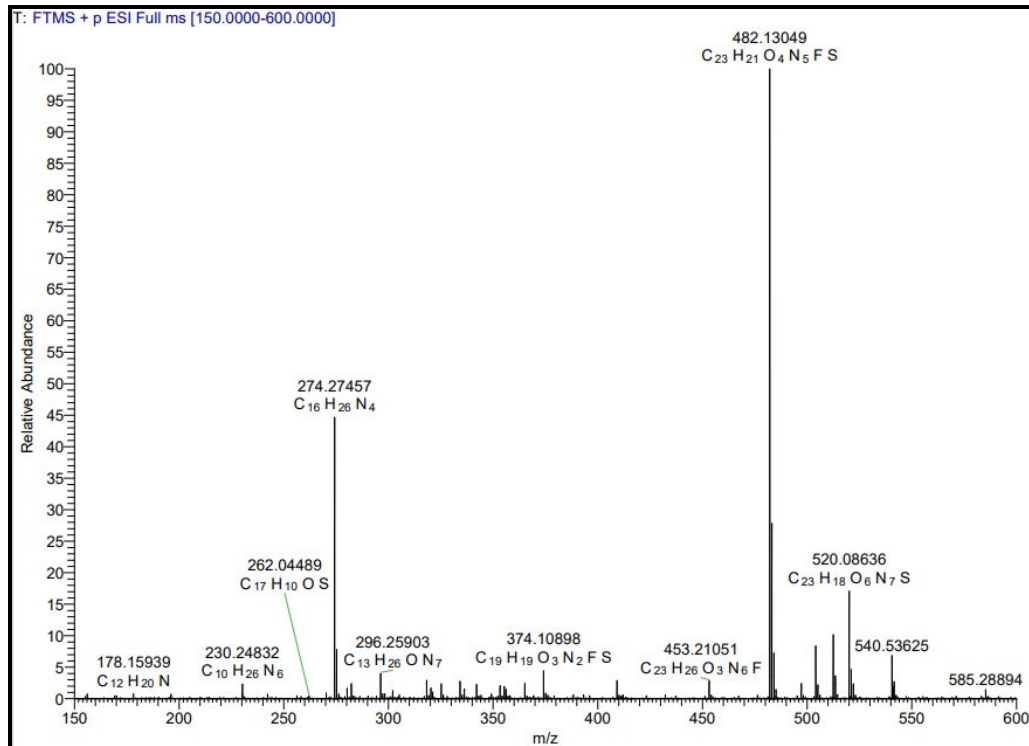
Şekil 4-50: Bileşik 5j'nin FT-IR spektrumu



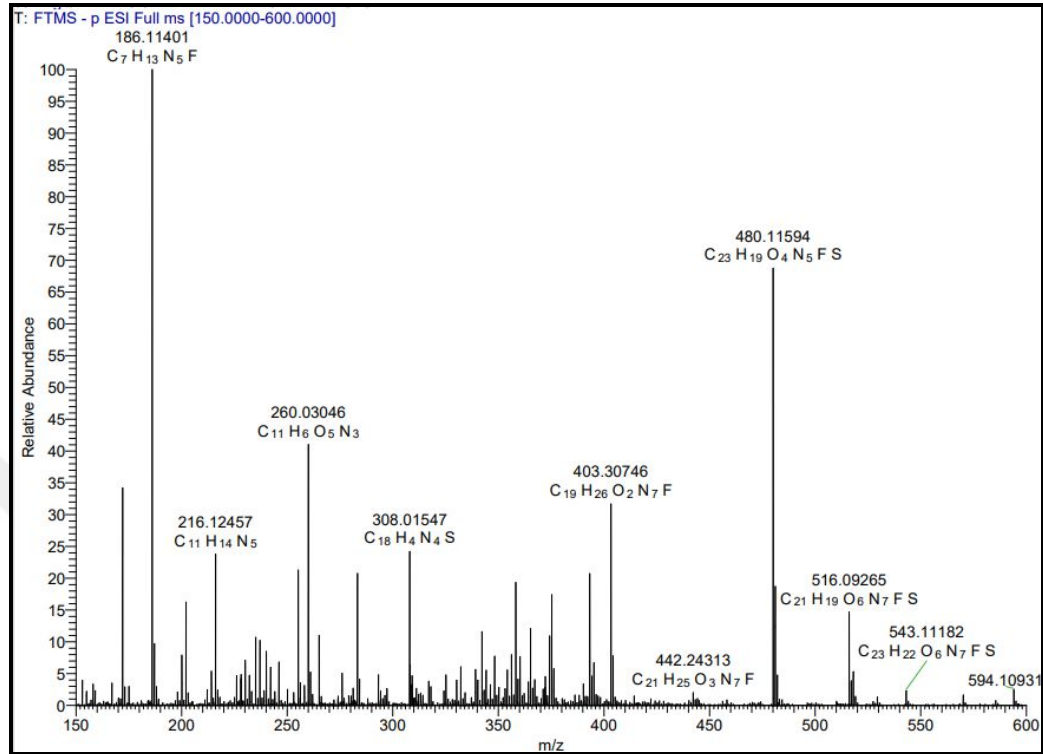
Şekil 4-51: Bileşik 5j'nin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4-52: Bileşik 5j'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu



Şekil 4-53: Bileşik 5j'nin ESI-HRMS Spektrumu (pozitif)

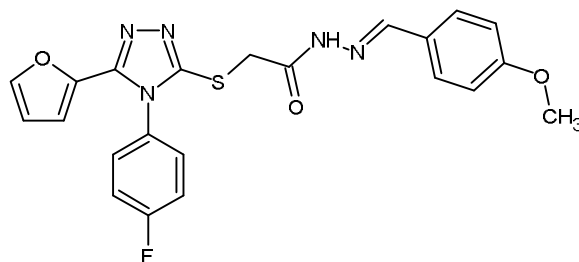


Şekil 4-54: Bileşik 5j'nin ESI-HRMS Spektrumu (negatif)

4.1.12. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]-N'-[(4-metoksi)metiliden]asetohidrazid (5k)

0,67 gram (0,002 mol) **4** ve 0,27 ml (0,002 mol) anisaldehyt'den hareket ile **3.2.6**'da verilen yönteme göre sentezlenmiştir.

Beyaz renkte toz madde; verim: 0,78 gram (% 86,6); e.d: 194-195,5 °C; Rf: 0,57 (mobil faz: etil asetat).



Spektral Bulgular

UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 288,0 (ϵ 31377); 223,0 (ϵ 22031).

FT-IR ν (cm^{-1}): 3265, 3200 (N-H g.b.); 3078 (ar. C-H g.b.); 2966, 2800 (al. C-H asim. ve sim. g.b.); 1681 (amid C=O g.b.); 1666, 1602, 1519, 1453 (hidrazon C=N ve ar. C=N, C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme bandları); 1395, 1377 (al. C-H asim. ve sim. e.b.); 1221 (C-S g.b.); 1173 (ar. C-F g.b.); 831 (1,4-disüstitüe ar. C-H e.b.).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 11,55 ve 11,47 (2s, 1H, CONH); 8,05 ve 7,88 (2s, 1H, N=CH); 7,70 (d, J = 1,7 Hz, 1H, furan C₅-H); 7,60-7,50 (m, 4H, 4-FPhC_{2,6}-H ve 4-OCH₃Ph C_{2,6}-H); 7,40 (t, J = 8,7 Hz, 2H, FPhC_{3,5}-H); 6,94 ve 6,92 (2d, J = 8,76 Hz, 2H, 4-OCH₃Ph C_{3,5}-H); 6,46 (dd, J = 3,5; 1,7 Hz, 1H, furan C₄-H); 6,16 ve 6,15 (2d, J = 3,5 Hz, 1H, furan C₃-H); 4,38 ve 3,98 (2s, 2H, SCH₂), 3,73 ve 3,72 (2s, 3H, 4-OCH₃Ph).

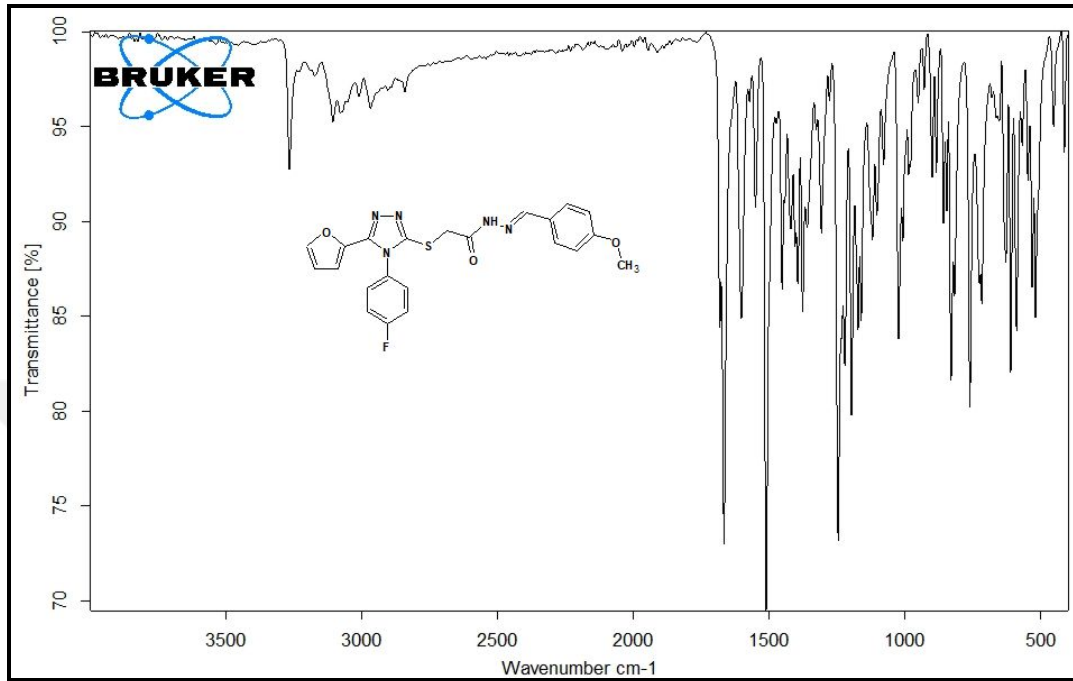
$^{13}\text{C-NMR}$ (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 168,65 ve 163,45 (C=O); 163,24 ve 163,21 (2d, J = 248,32 Hz, 4-FPh C₄); 161,39 ve 161,22 (4-OCH₃Ph C₄); 152,01 ve 151,75 (furan C₂); 147,92 ve 147,85 (triazol C₂); 147,54 ve 144,28 (C=NH); 145,37 ve 145,32 (furan C₅); 141,41 ve 141,34 (triazol C₅); 130,7 (d, J = 9,18 Hz, 4-FPh C_{2,6}); 130,15 ve 130,02 (2d, J = 2,74 Hz, 4-FPh C₁); 129,23 ve 128,93 (4-OCH₃Ph C_{2,6}); 127,02 ve 126,96 (4-OCH₃Ph C₁); 117,49 ve 117,46 (2d, J = 23,39 Hz, 4-FPh C_{3,5}); 114,77 (4-OCH₃Ph C_{3,5}); 112,15 ve 112,13 (furan C₄); 111,86 ve 111,78 (furan C₃); 55,74 (4-OCH₃Ph); 35,71 ve 35,67 (-SCH₂).

ESI-HRMS: kütle: m/z 451,1114, hesaplanan $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 452,1192, bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 452,1174 (100), hesaplanan $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 450,1036, bulunan $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 450,1040 (90).

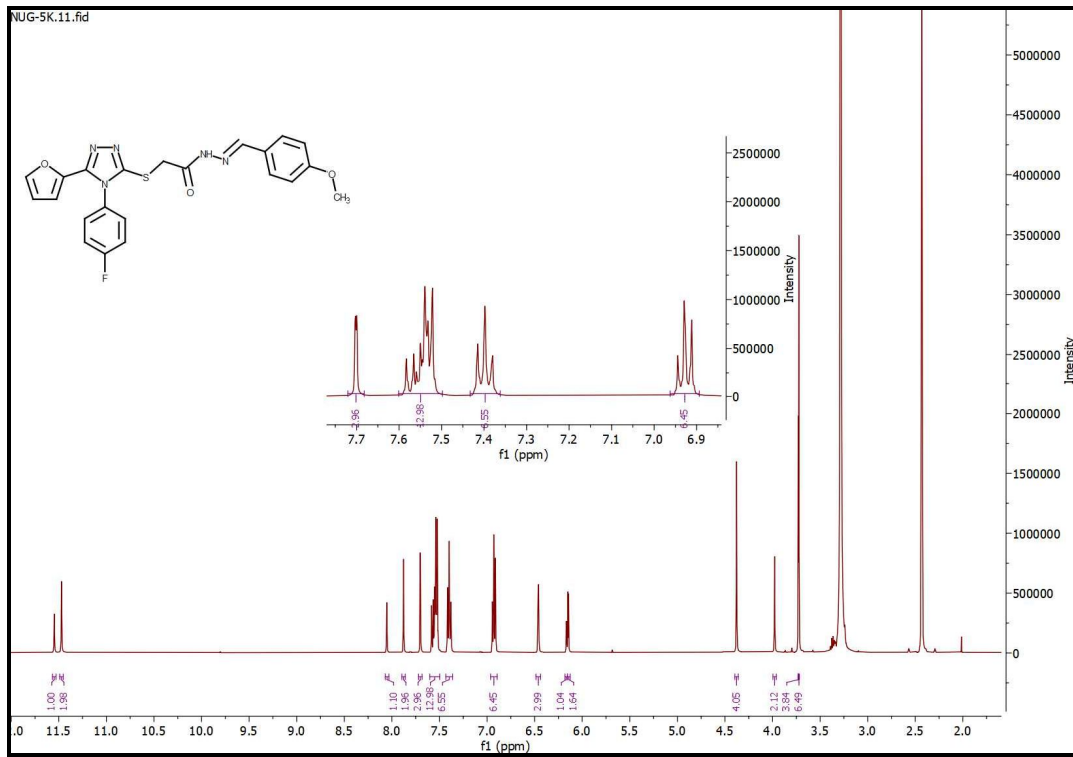
Elementel Analiz Bulguları: C₂₂H₁₈FN₅O₃S için

Hesaplanan: C, 58,53; H, 4,02; N, 15,51

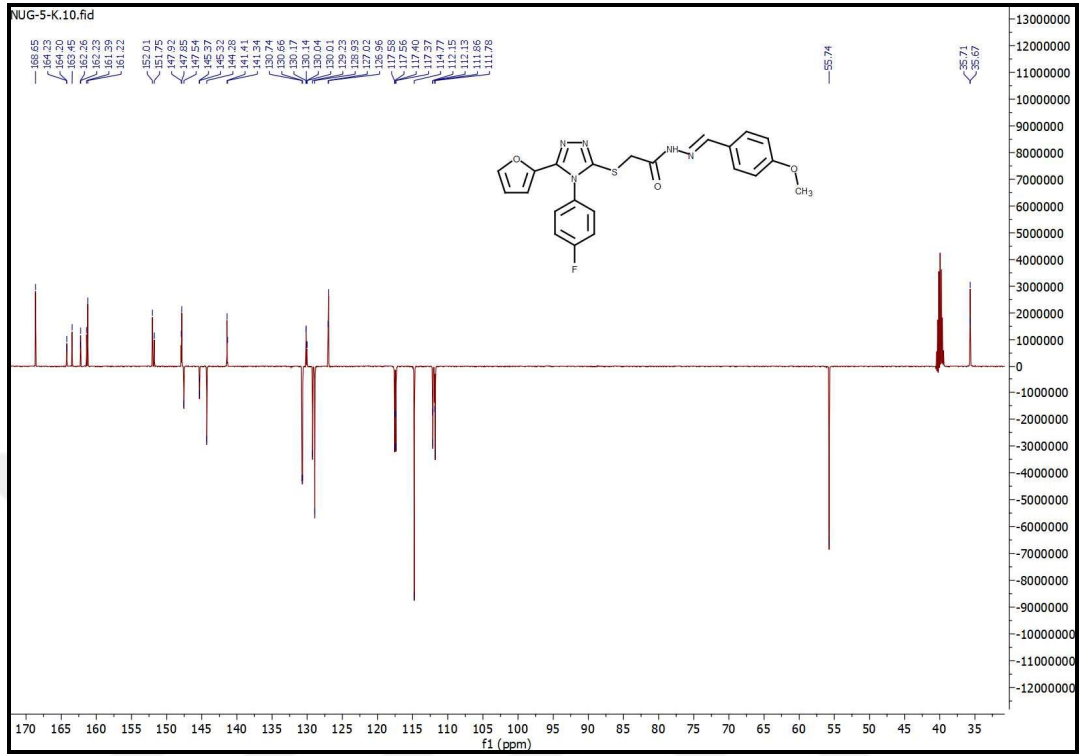
Bulunan: C, 58,41; H, 3,95; N, 15,32



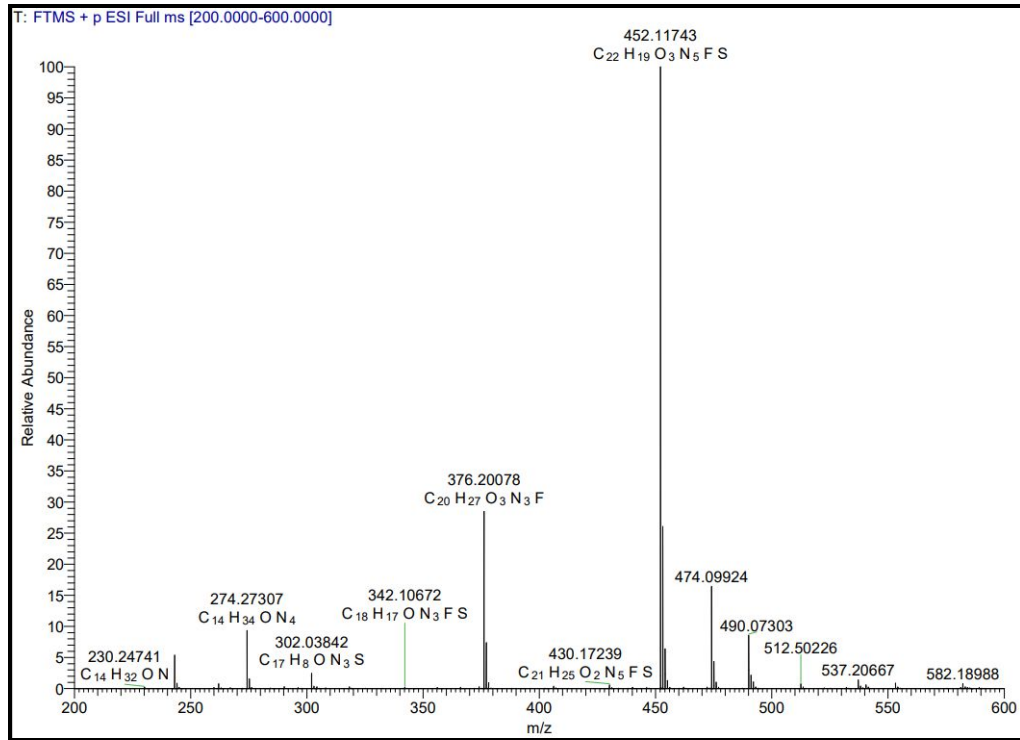
Şekil 4-55: Bileşik 5k'nın FT-IR spektrumu



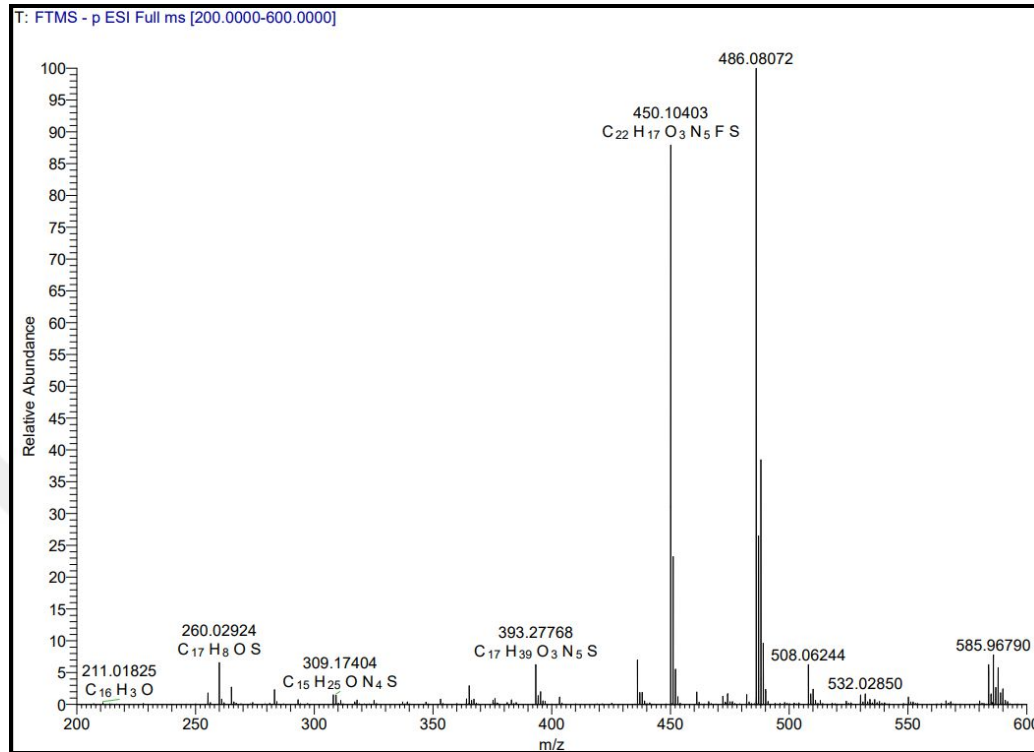
Şekil 4-56: Bileşik 5k'nın ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4-57: Bileşik 5k'nın ¹³C-NMR (APT) spektrumu



Şekil 4-58: Bileşik 5k'nın ESI-HRMS Spektrumu (pozitif)

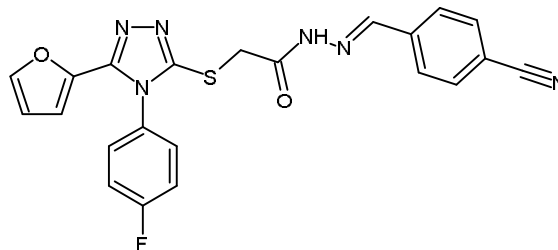


Şekil 4-59: Bileşik 5k'nın ESI-HRMS Spektrumu (negatif)

4.1.13. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]-N'-[(4-siyanofenil)metiliden]asetohidrazid (5l)

1,66 gram (0,005 mol) **4** ve 0,65 gram (0,005 mol) 4-siyanobenzaldehit'den hareket ile **3.2.6'**da verilen yönteme göre sentezlenmiştir.

Beyaz renkte toz madde; verim: 1,40 gram (% 95,24); e.d.: 232-234,5°C; Rf: 0,54 (mobil faz: etil asetat).



Spektral Bulgular

UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 293,5 (ϵ 27769); 220,5 (ϵ 17590).

FT-IR ν (cm^{-1}): 3190, 3101 (O-H, N-H g.b.); 3011 (ar. C-H g.b.); 2929, 2864 (al. C-H asim. ve sim. g.b.); 2221 ($\text{C}\equiv\text{N}$ g.b.); 1681 (amid $\text{C}=\text{O}$ g.b.); 1575, 1554, 1508, 1454 (hidrazon $\text{C}=\text{N}$ ve ar. $\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$ gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme bandları); 1390, 1361 (al. C-H asim. ve sim. e.b.); 1227 (C-S g.b.); 1153 (ar. C-F g.b.); 839 (1,4-disüstitüe ar. C-H e.b.).

^1H -NMR (500 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,02 ve 11,92 (2s, 1H, CONH); 8,26 ve 8,05 (2s, 1H, N=CH); 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 2H, 4-CNPh $\text{C}_{3,5}$ -H); 7,85 (d, J = 8,1 Hz, 2H, 4-CNPh $\text{C}_{2,6}$ -H); 7,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H, furan C_5 -H); 7,66-7,58 (m, 2H, 4-FPh $\text{C}_{2,6}$ -H); 7,47 (t, J = 8,7 Hz, 2H, 4-FPh $\text{C}_{3,5}$ -H); 6,53 (dd, J = 3,5; 1,8 Hz, 1H, furan C_4 -H); 6,24 ve 6,22 (2d, J = 3,5 Hz, 1H, furan C_3 -H); 4,50 ve 4,12 (2s, 2H, SCH₂).

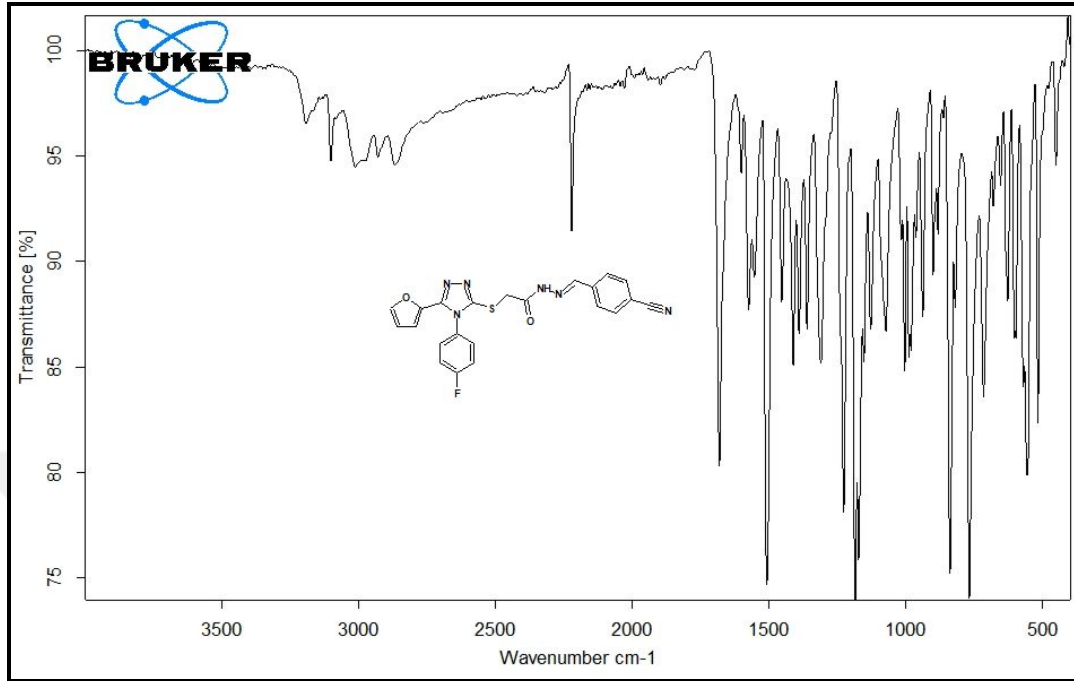
^{13}C -NMR (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 169,28 ve 164,15 ($\text{C}=\text{O}$); 163,24 ve 163,21 (2d, J = 242,35 Hz, 4-FPh C_4); 151,79 ve 151,66 (furan C_2); 147,94 ve 147,87 (triazol C_2); 145,65 ve 142,43 ($\text{C}=\text{NH}$); 145,38 ve 145,34 (furan C_5); 141,37 ve 141,31 (triazol C_5); 139,0 ve 138,82 (4- $\text{C}\equiv\text{N}$ Ph C_1); 133,17 (4- $\text{C}\equiv\text{N}$ Ph $\text{C}_{3,5}$); 130,69 (d, J = 9,23 Hz, 4-FPh $\text{C}_{2,6}$); 130,13 ve 129,99 (2d, J = 2,71 Hz, 4-FPh C_1); 128,15 ve 127,90 (4- $\text{C}\equiv\text{N}$ Ph $\text{C}_{2,6}$); 119,12 ve 119,09 (4- $\text{C}\equiv\text{N}$ Ph); 117,5 ve 117,48 (2d, J = 23,02 Hz, 4-FPh $\text{C}_{3,5}$); 112,47 ve 112,27 (4- $\text{C}\equiv\text{N}$ Ph C_4); 112,13 (furan C_4); 111,86 ve 111,80 (furan C_3); 35,64 ve 35,52 (-SCH₂).

ESI-HRMS: kütle: m/z 446,0961, hesaplanan $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 447,1039, bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 447,1043 (35), hesaplanan $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 445,0883, bulunan $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 445,0898 (100).

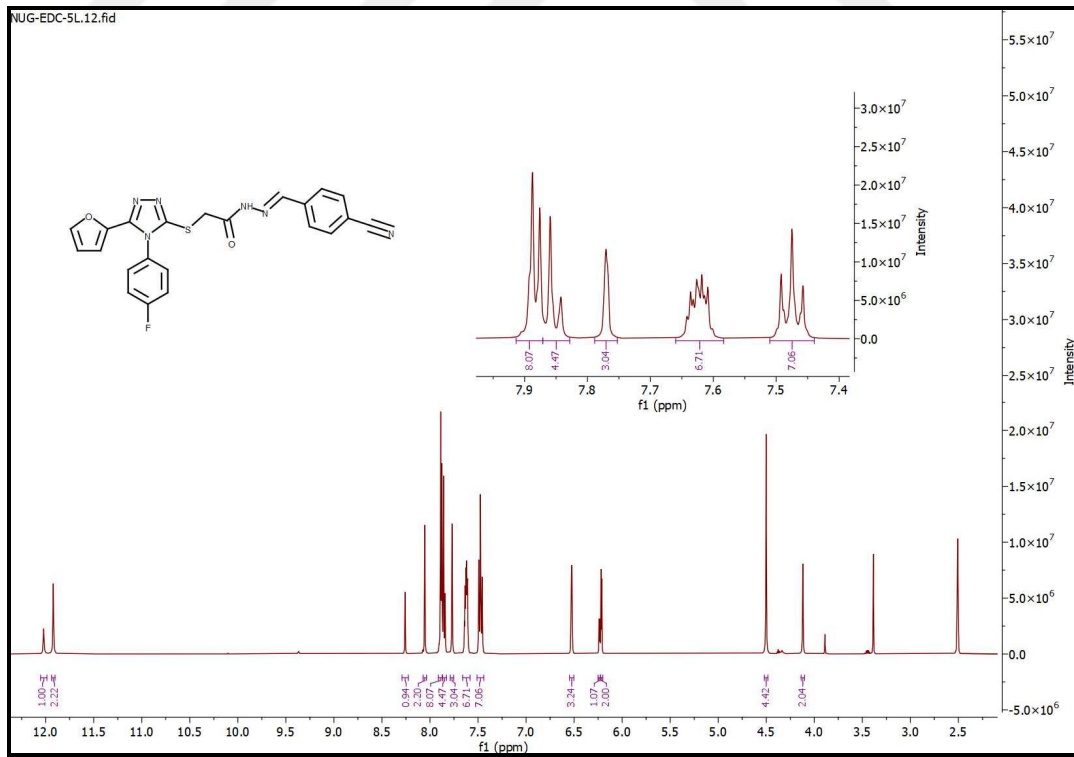
Elementel Analiz Bulguları: $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ için

Hesaplanan: C, 58,02; H, 3,54; N, 18,45

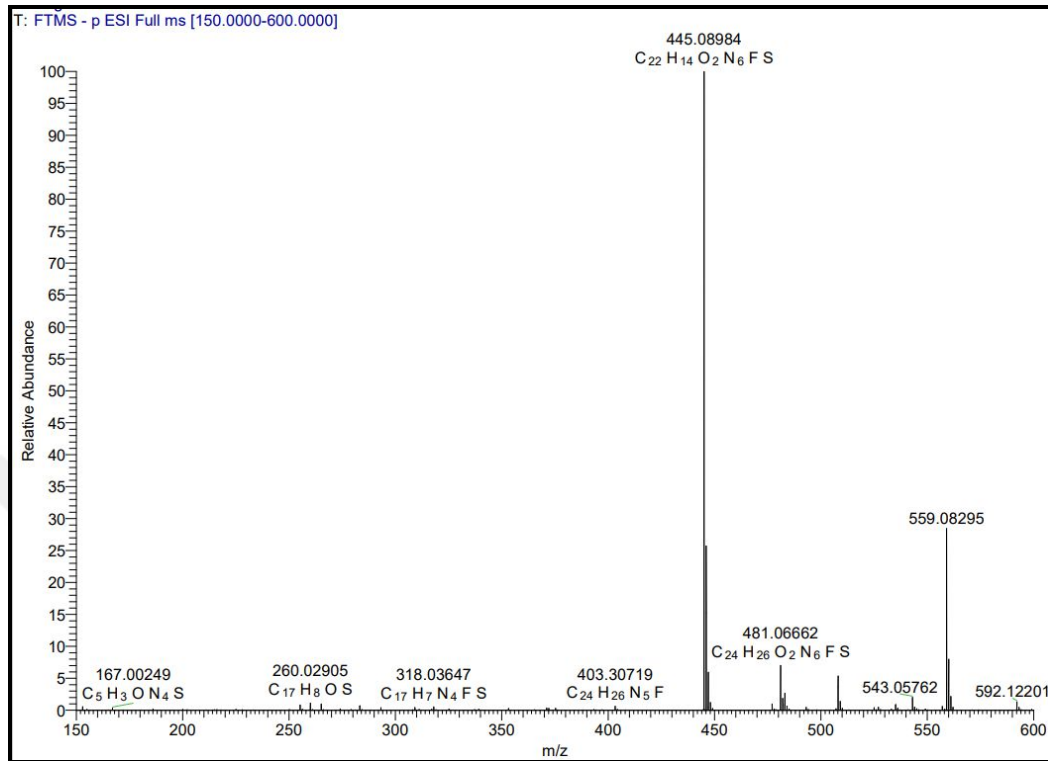
Bulunan: C, 58,49; H, 3,50; N, 18,47



Şekil 4-60: Bileşik 5I'nin FT-IR spektrumu



Şekil 4-61: Bileşik 5I'nin ¹H-NMR spektrumu

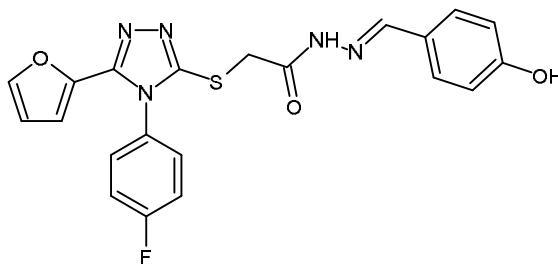


Şekil 4-64: Bileşik 5l'nin ESI-HRMS Spektrumu (negatif)

4.1.14. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]-N'-[(4-hidroksifenil)metiliden]asetohidrazid (5m)

1 gram (0,003 mol) 4 ve 0,36 gram (0,003 mol) 4-hidroksibenzaldehit'den hareket ile 3.2.6'da verilen yönteme göre sentezlenmiştir.

Beyaz renkte toz madde, verim: 0,8 gram (% 61,06). E.d: 264,5-267 °C, Rf: 0,42 (mobil faz: etil asetat).



Spektral Bulgular

UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 288 (ϵ 33464); 224,5 (ϵ 20647).

FT-IR ν (cm^{-1}): 3600, 3202 (O-H, N-H g.b.); 3064 (ar. C-H g.b.); 2950, 2883, 2804 (al. C-H asim. ve sim. g.b.); 1659 (amid C=O g.b.); 1603, 1509, 1451, 1403 (hidrazon C=N ve ar. C=N, C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme bandları); 1377, 1323 (al. C-H asim. ve sim. e.b.); 1224 (C-S g.b.); 1144 (ar. C-F g.b.); 849 (1,4-disüstitüe ar. C-H e.b.).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 11,55 ve 11,48 (2s, 1H, CONH); 9,93 (s, 1H, OH); 8,08 ve 7,91 (2s, 1H, N=CH); 7,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H, furan C₅-H); 7,65-7,59 (m, 2H, 4-FPhC_{2,6}-H); 7,57-7,41 (m, 4H, 4-OHPhC_{2,6}-H ve 4-FPhC_{3,5}-H); 6,82 (d, J = 8,62 Hz, 2H, 4-OHPhC_{3,5}-H); 6,53 (dd, J = 3,5; 1,8 Hz, 1H, furan C₄-H); 6,24 ve 6,23 (2d, J = 3,5 Hz, 1H, furan C₃-H); 4,45 ve 4,05 (2s, 2H, SCH₂).

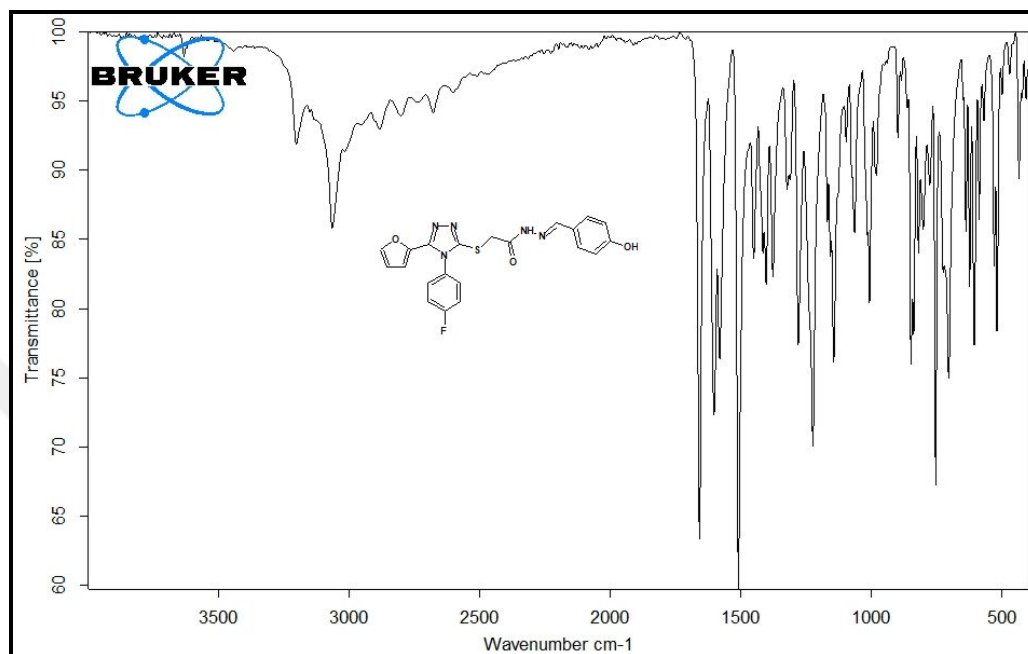
$^{13}\text{C-NMR}$ (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 168,5 ve 163,29 (C=O); 163,23 ve 163,21 (2d, J = 248,57 Hz, 4-FPh C₄); 159,98 ve 159,81 (4-OHPh C₄); 152,04 ve 151,74 (furan C₂); 147,95 ve 144,72 (C=NH); 147,91 ve 147,83 (triazol C₂); 145,38 ve 145,33 (furan C₅); 141,39 ve 141,33 (triazol C₅); 130,71 (d, J = 9,18 Hz, 4-FPh C_{2,6}); 130,15 ve 130,03 (2d, J = 3,15 Hz, 4-FPh C₁); 129,40 ve 129,08 (4-OHPh C_{2,6}); 125,44 ve 125,38 (4-OHPh C₁); 117,48 ve 117,46 (2d, J = 23,09 Hz, 4-FPh C_{3,5}); 116,18 ve 116,16 (4-OHPh C_{3,5}); 112,16 ve 112,14 (furan C₄); 111,86 ve 111,79 (furan C₃); 35,71 (-SCH₂).

ESI-HRMS: kütle: m/z 437,0957, hesaplanan $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 438,1036, bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 438,1038 (52), hesaplanan $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 436,0879, bulunan $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 436,0895 (100).

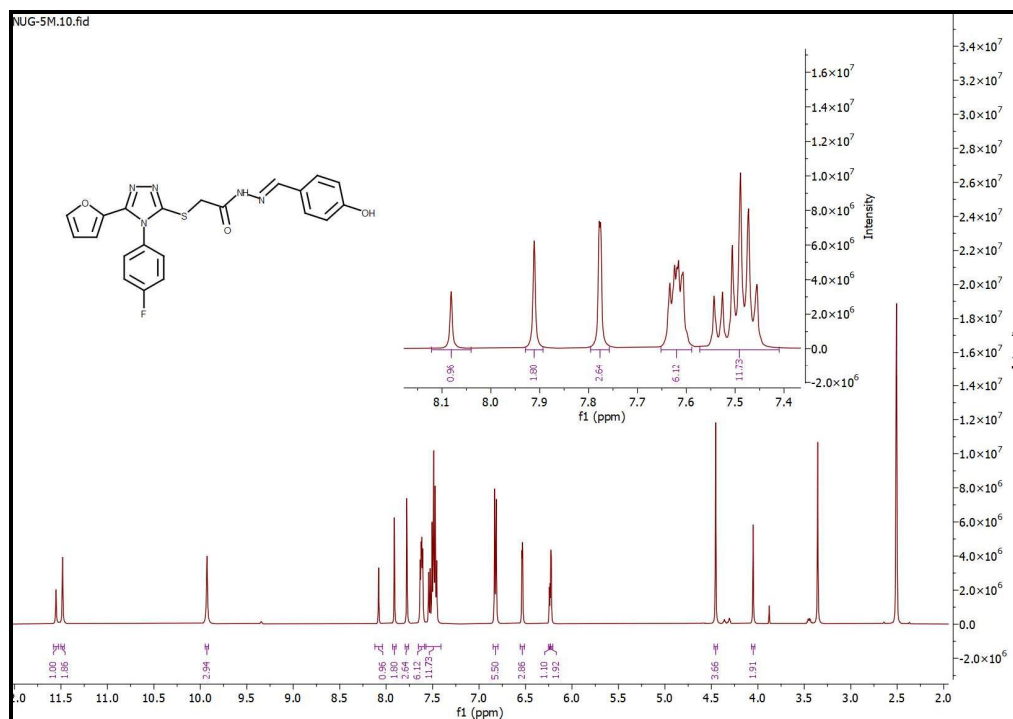
Elementel Analiz Bulguları: C₂₁H₁₆FN₅O₃S. 0,5 H₂O için

Hesaplanan: C, 56,50; H, 3,84; N, 15,69

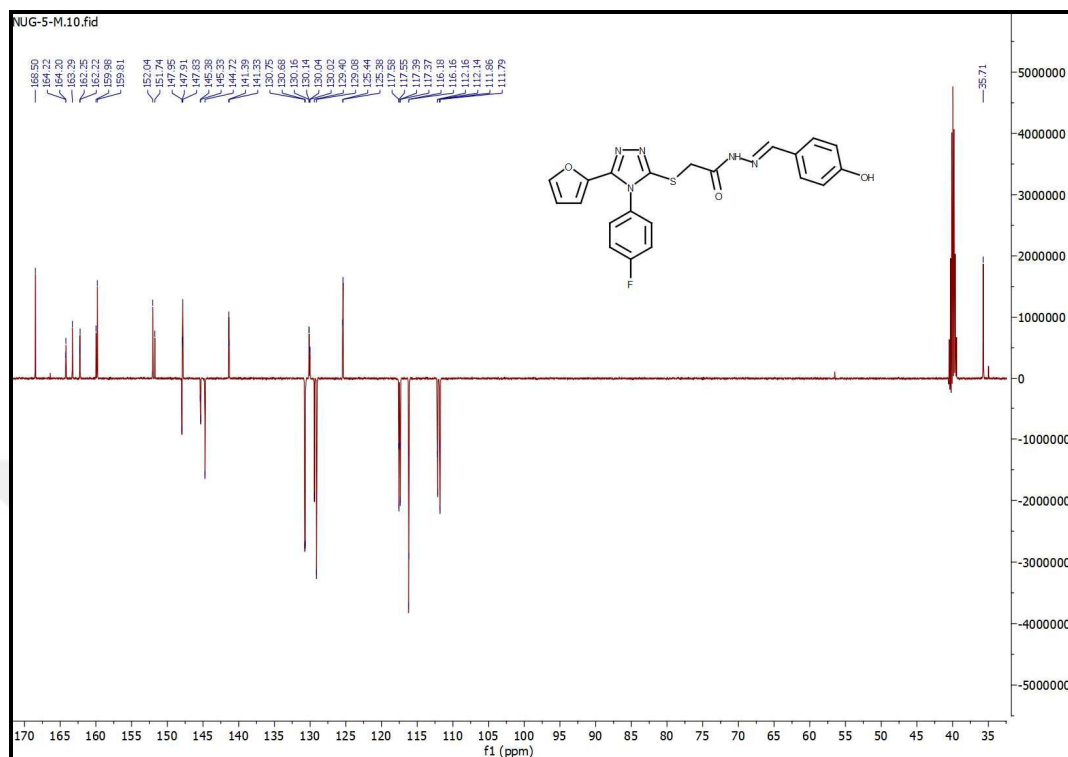
Bulunan: C, 56,53; H, 3,74; N, 15,62



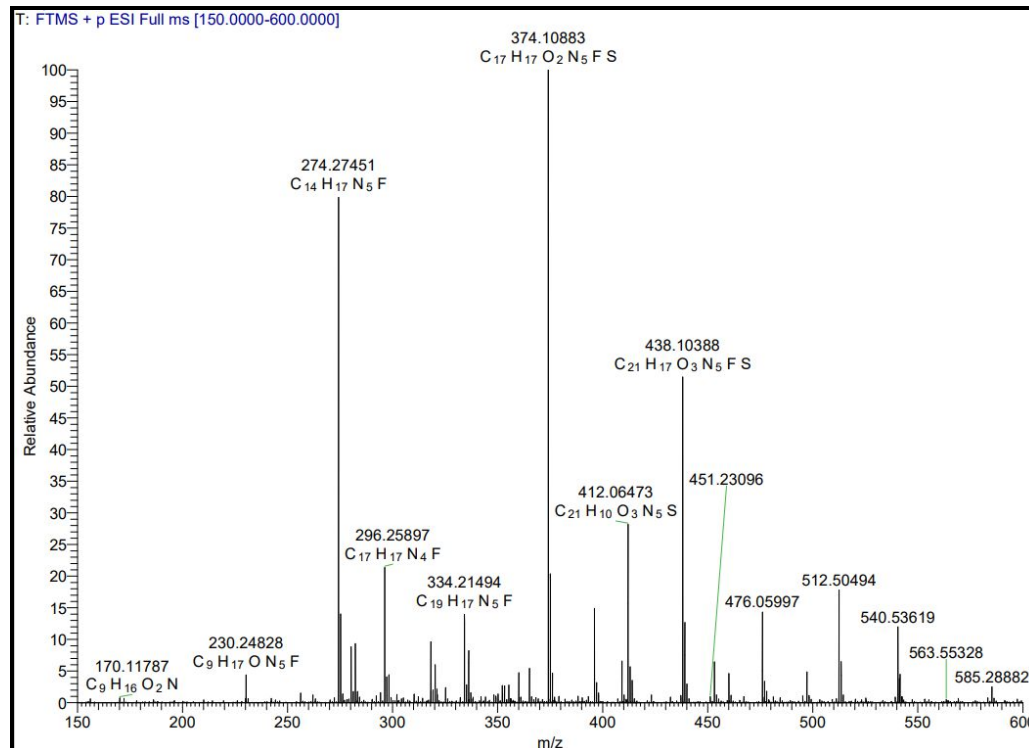
Şekil 4-65: Bileşik 5m'nin FT-IR Spektrumu



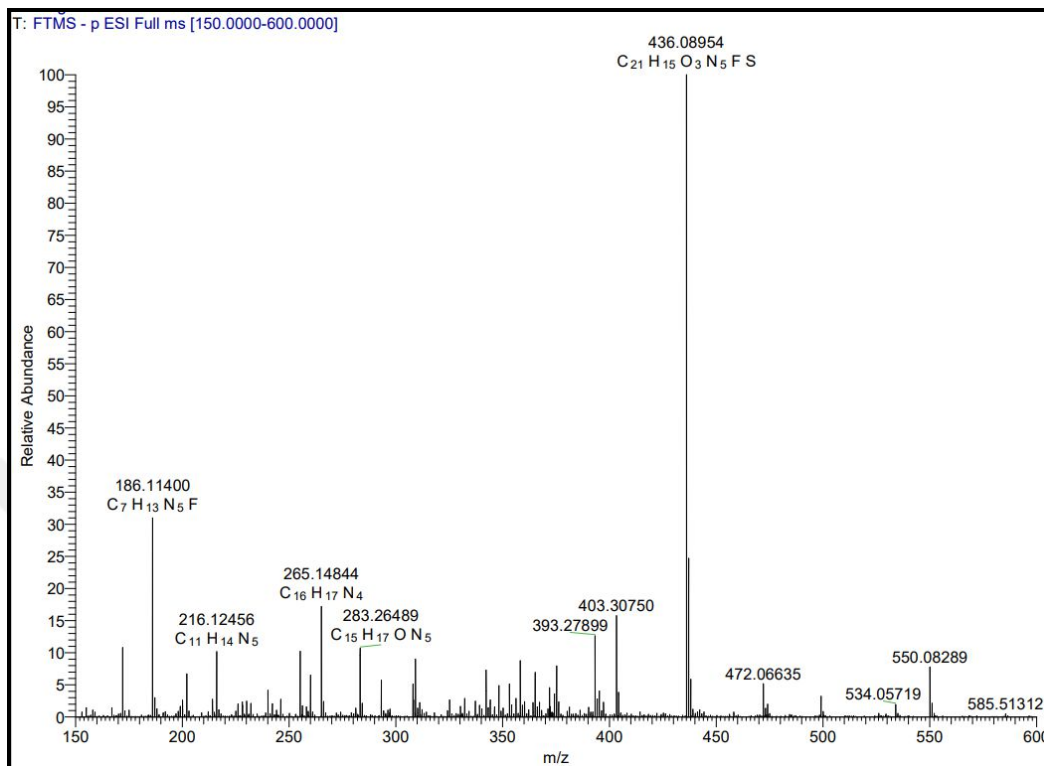
Şekil 4-66: Bileşik 5m'nin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4-67: Bileşik 5m'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu



Şekil 4-68: Bileşik 5m'nin ESI-HRMS Spektrumu (pozitif)

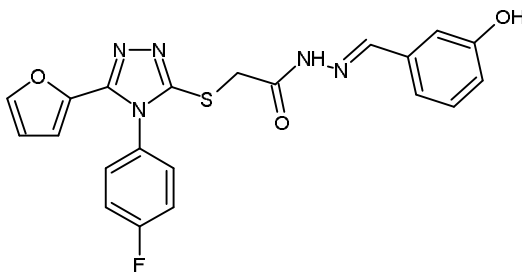


Şekil 4-69: Bileşik 5m'nin ESI-HRMS Spektrumu (negatif)

4.1.15. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]-*N'*-(3-hidroksifenil)metiliden]asetohidrazid (5n)

1,1 gram (0,003 mol) **4** ve 0,4 gram (0,003 mol) 3-hidroksibenzaldehit'den hareket ile **3.2.6'**da verilen yönteme göre sentezlenmiştir.

Beyaz renkte toz madde; verim: 1,13 gram (% 79,02); e.d.: 232-234,5°C; Rf: 0,6 (mobil faz: etil asetat).



Spektral Bulgular

UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 283 (ϵ 39938); 216,5 (ϵ 32020).

FT-IR ν (cm^{-1}): 3157 (O-H, N-H g.b.); 3073 (ar. C-H g.b.); 2962, 2830 (al. C-H asim. ve sim. g.b.); 1666 (amid C=O g.b.); 1612, 1510, 1440, 1403 (hidrazon C=N ve ar. C=N, C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme bandları); 1383, 1320 (al. C-H asim. ve sim. e.b.); 1225 (C-S g.b.); 1155 (ar. C-F g.b.); 841 (1,4-disüstitüe ar. C-H e.b.), 793, 754 (1,3-disüstitüe ar. C-H e.b.).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 11,64 (s, 1H, CONH); 9,65 (s, 1H, OH); 8,10 ve 7,93 (2s, 1H, N=CH); 7,78 (d, J = 1,65 Hz, 1H, furan C₅-H); 7,66-7,58 (m, 2H, 4-FPhC_{2,6}-H); 7,48 (t, J = 8,7 Hz, 2H, 4-FPhC_{3,5}-H); 7,24 (t, J = 7,81 Hz, 1H, 3-OHPh C₅-H); 7,16 ve 7,12 (2s, 1H, 3-OHPh C₂-H); 7,08 ve 7,06 (2d, J = 7,81 Hz, 1H, 3-OHPh C₆-H); 6,82 (d, J = 7,81 Hz, 1H, 3-OHPh C₄-H); 6,54 (dd, J = 3,53; 1,65 Hz, 1H, furan C₄-H); 6,24 ve 6,23 (2d, J = 3,53 Hz, 1H, furan C₃-H); 4,49 ve 4,07 (2s, 2H, SCH₂).

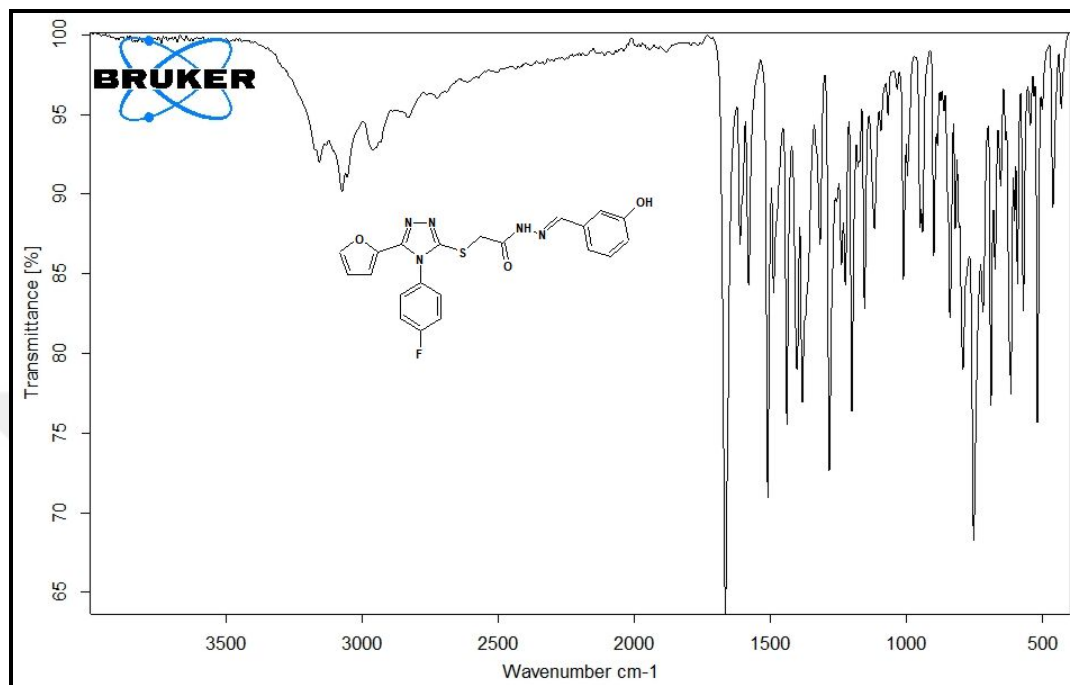
$^{13}\text{C-NMR}$ (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 168,79 ve 163,70 (C=O); 163,25 ve 163,23 (2d, J = 248,72 Hz, 4-FPh C₄); 158,14 (3-OHPh C₃); 152,02 ve 151,73 (furan C₂); 147,94 ve 147,84 (triazol C₂); 147,73 ve 144,69 (C=NH); 145,36 ve 145,31 (furan C₅); 141,39 ve 141,34 (triazol C₅); 135,76 ve 135,61 (3-OHPh C₁); 130,7 (d, J = 9,19 Hz, 4-FPh C_{2,6}); 130,36 ve 130,33 (3-OHPh C₅); 130,11 ve 130,02 (2d, J = 3,21 Hz, 4-FPh C₁); 119,38 ve 119,01 (3-OHPh C₆); 118,04 ve 117,89 (3-OHPh C₄); 117,48 (d, J = 23,40 Hz, 4-FPh C_{3,5}); 113,12 ve 113,02 (3-OHPh C₂); 112,15 ve 112,13 (furan C₄); 111,87 ve 111,80 (furan C₃); 35,72 (-SCH₂).

ESI-HRMS: kütle: m/z 437,0957, hesaplanan $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 438,1036, bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 438,1039 (55), hesaplanan $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 436,0879, bulunan $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 436,0895 (100).

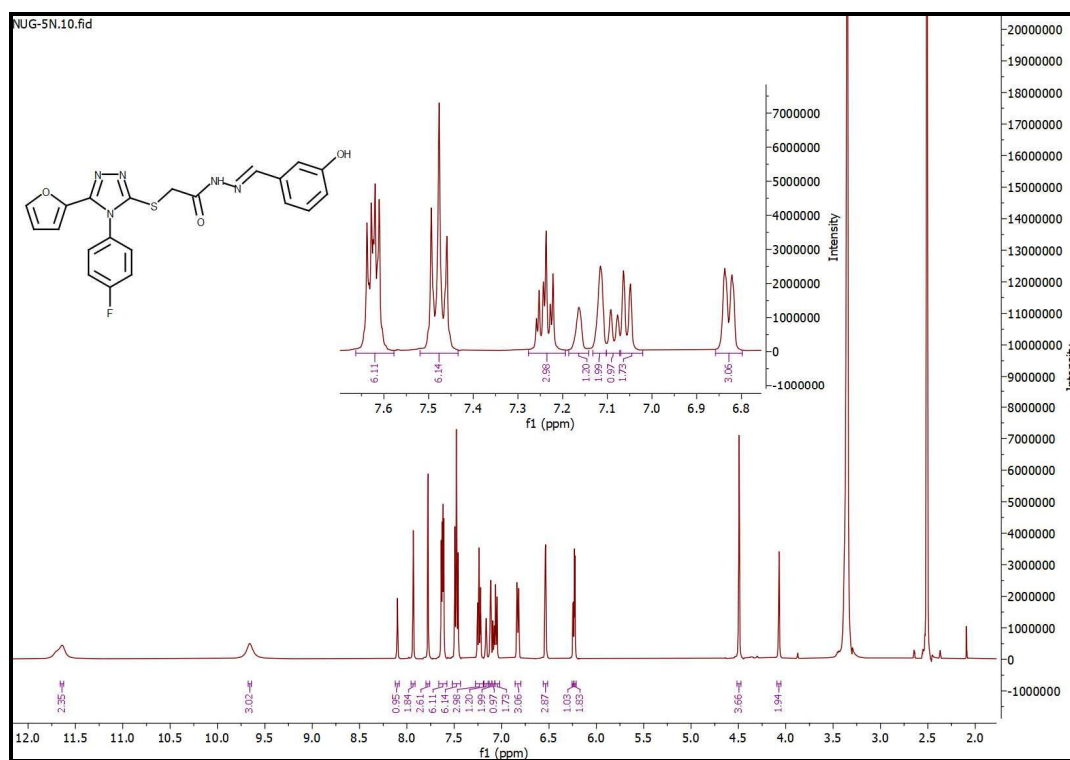
Elementel Analiz Bulguları: C₂₁H₁₆FN₅O₃S için

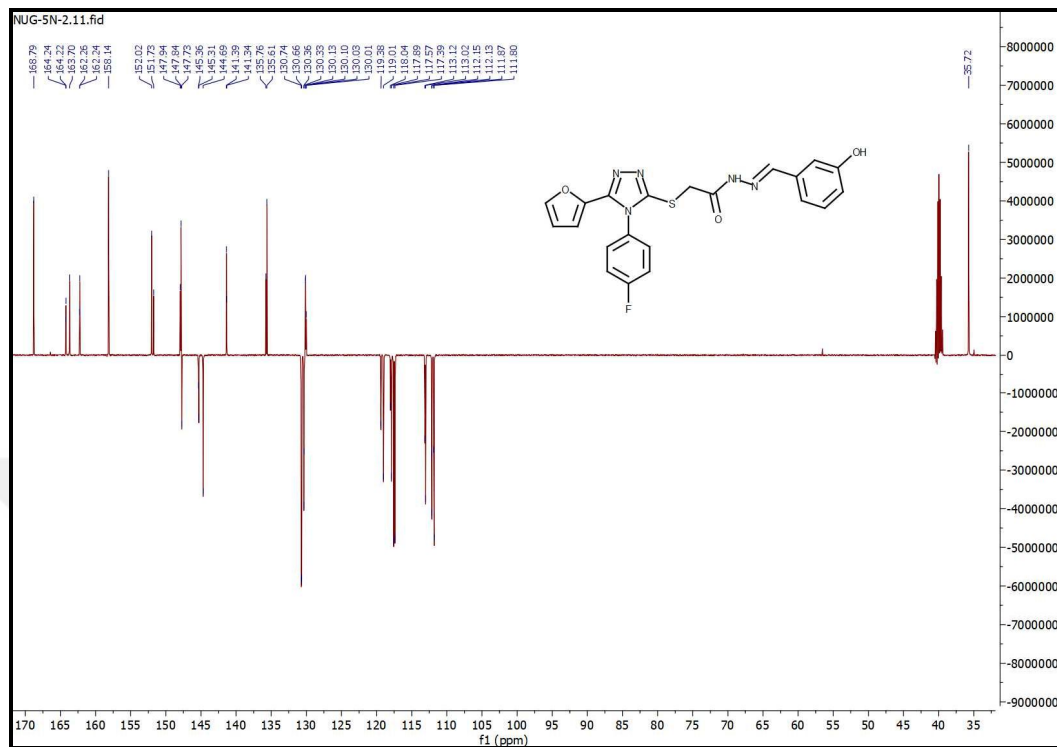
Hesaplanan: C, 57,66; H, 3,69; N, 16,01

Bulunan: C, 57,19; H, 3,62; N, 15,81

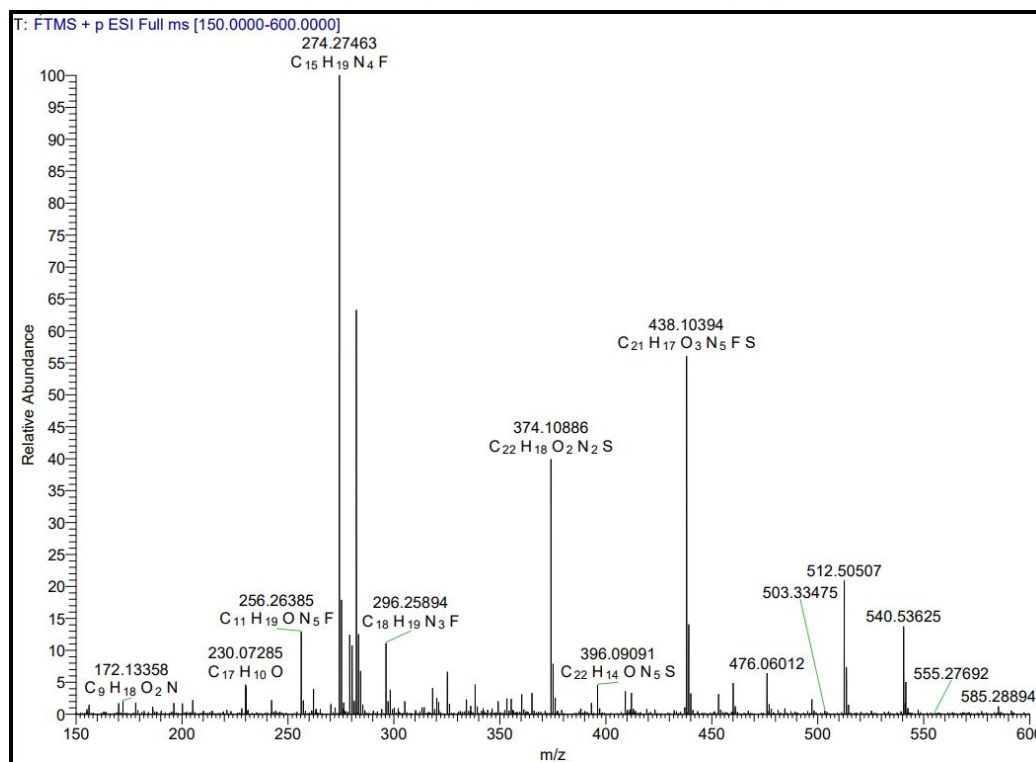


Şekil 4-70: Bileşik 5n'nin FT-IR Spektrumu

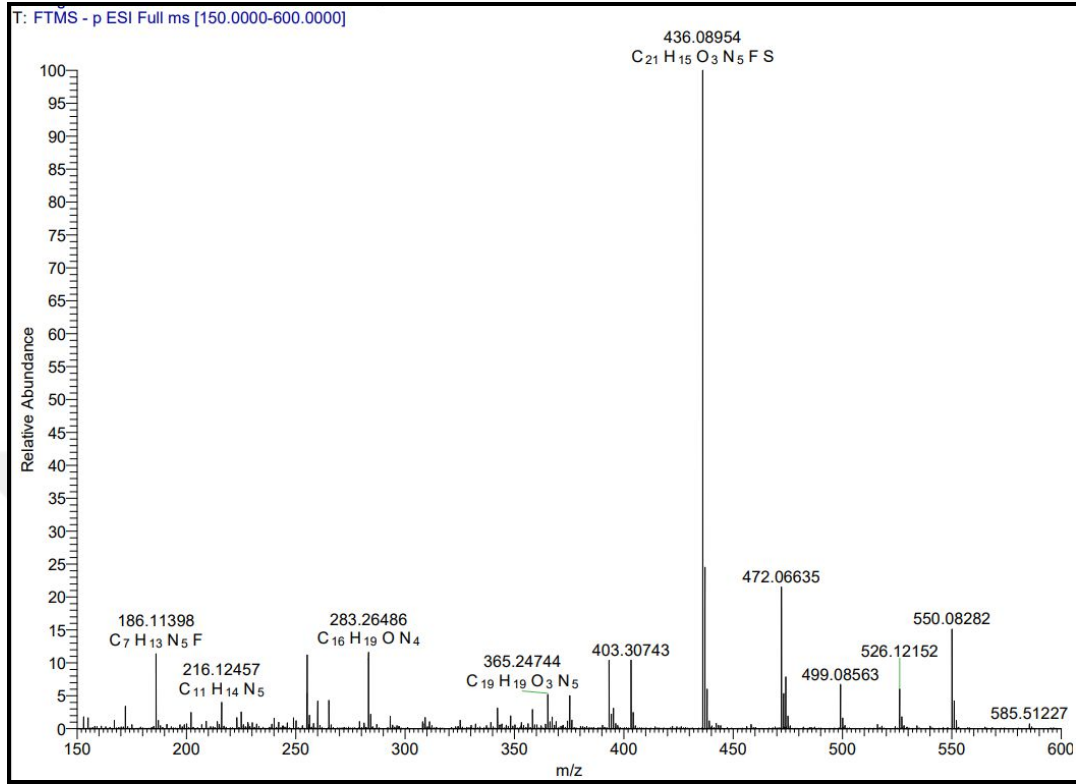
Şekil 4-71: Bileşik 5n'nin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4-72: Bileşik 5n'nin ¹³C-NMR (APT) spektrumu



Şekil 4-73: Bileşik 5n'nin ESI-HRMS Spektrumu (pozitif)

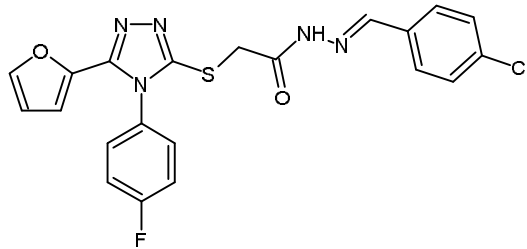


Şekil 4-74: Bileşik 5n'nin ESI-HRMS Spektrumu (negatif)

4.1.16. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]-N'-[(4-klorfenil)metiliden]asetohidrazid (5o)

0,58 gram (0,0017 mol) **4** ve 0,24 gram (0,0017 mol) 4-klorbenzaldehit'den hareket ile **3.2.6'**da verilen yönteme göre sentezlenmiştir.

Beyaz renkte toz madde; verim: 0,70 gram (% 94,59); e.d.: 117-119°C; R_f: 0,47 (mobil faz: etil asetat).



Spektral Bulgular

UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 286,5 (ϵ 46637); 223,0 (ϵ 24298)

FT-IR ν (cm^{-1}): 3400, 3178 (O-H, N-H g.b.); 3080 (ar. C-H g.b.); 2954, 2800 (al. C-H asim. ve sim. g.b.); 1672 (amid C=O g.b.); 1615, 1598, 1509, 1448 (hidrazon C=N ve ar. C=N, C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme bandları); 1382, 1343 (al. C-H asim. ve sim. e.b.); 1223 (C-S g.b.); 1125 (ar. C-F g.b.); 1090 (ar. C-Cl g.b.); 843 (1,4-disüstitüe ar. C-H e.b.).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 11,83 ve 11,74 (2s, 1H, CONH); 8,20 ve 8,01 (2s, 1H, N=CH); 7,78 (s, 1H, furan C₅-H); 7,73 ve 7,70 (2d, J = 8,59 Hz, 2H, 4-ClPhC_{2,6}-H); 7,65-7,58 (m, 2H, 4-FPhC_{2,6}-H); 7,54-7,44 (m, 4H, 4-FPhC_{3,5}-H ve 4-ClPhC_{3,5}-H); 6,53 (s, 1H, furan C₄-H); 6,24 ve 6,22 (2d, J = 3,58 Hz, 1H, furan C₃-H); 4,48 ve 4,08 (2s, 2H, SCH₂).

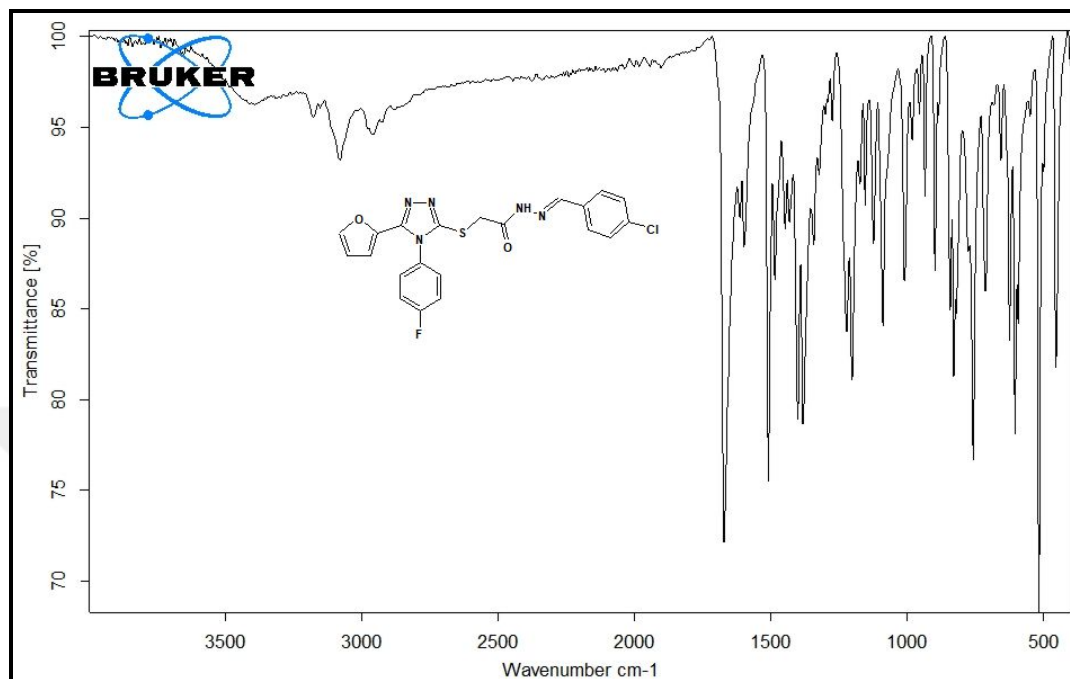
$^{13}\text{C-NMR}$ (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 168,98 ve 163,86 (C=O); 163,24 ve 163,21 (2d, J = 248,18 Hz, 4-FPh C₄); 151,89 ve 151,7 (furan C₂); 147,93 ve 147,86 (triazol C₂); 146,35 ve 143,13 (C=NH); 145,37 ve 145,33 (furan C₅); 141,37 ve 141,31 (triazol C₅); 135,12 ve 134,92 (4-ClPh C₄); 133,44 ve 133,31 (4-ClPh C₁); 130,68 (d, J = 9,22 Hz, 4-FPh C_{2,6}); 130,12 ve 129,99 (2d, J = 3,2 Hz, 4-FPh C₁); 129,36 (4-ClPh C_{3,5}); 129,23 ve 128,96 (4-ClPh C_{2,6}); 117,49 ve 117,47 (2d, J = 23,30 Hz, 4-FPh C_{3,5}); 112,15 ve 112,13 (furan C₄); 111,88 ve 111,81 (furan C₃); 35,66 ve 35,59 (-SCH₂).

ESI-HRMS: kütle: m/z 455,0619, hesaplanan $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 456,0697, bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 456,0703 (100), hesaplanan $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 454,0540, bulunan $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 454,0557 (100).

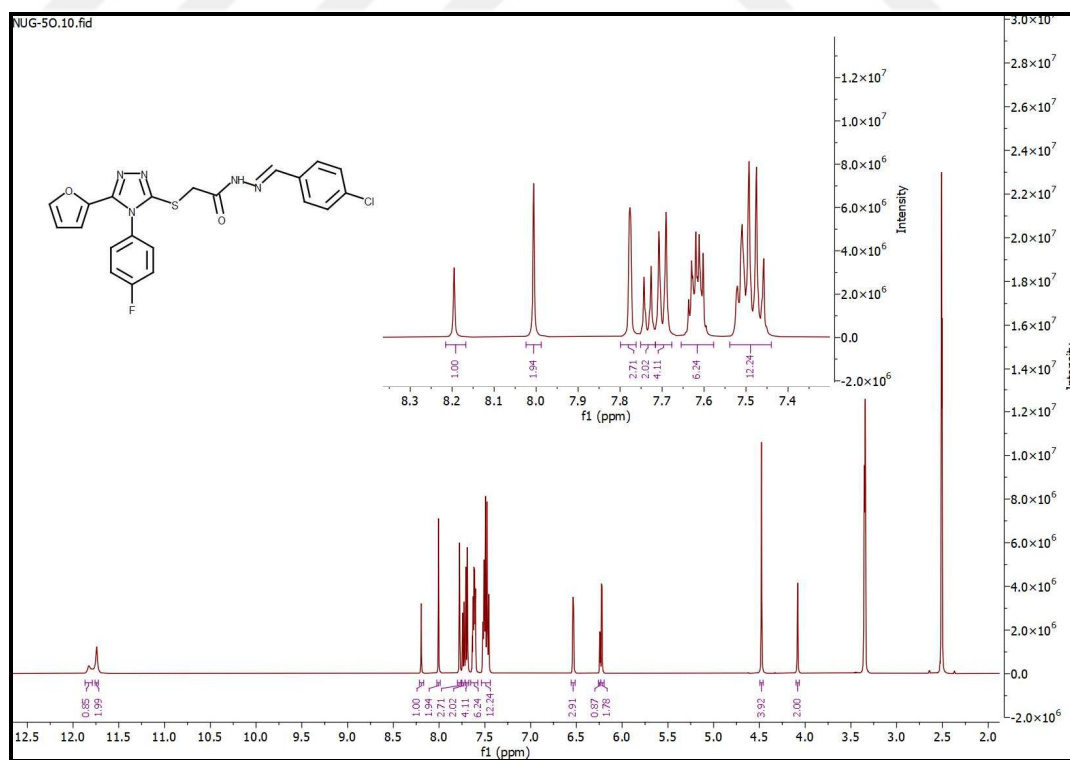
Elementel Analiz Bulguları: C₂₁H₁₅ClFN₅O₂S.H₂O için

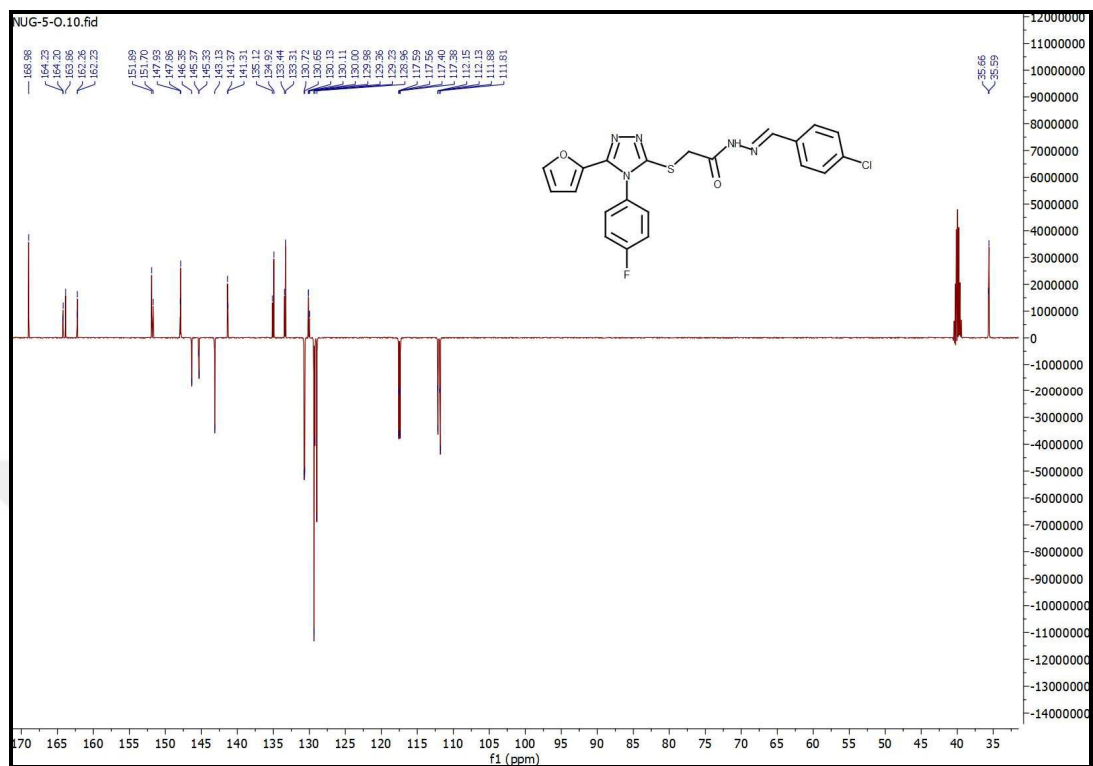
Hesaplanan: C, 53,22; H, 3,62; N, 14,78

Bulunan: C, 52,90; H, 3,63; N, 14,53

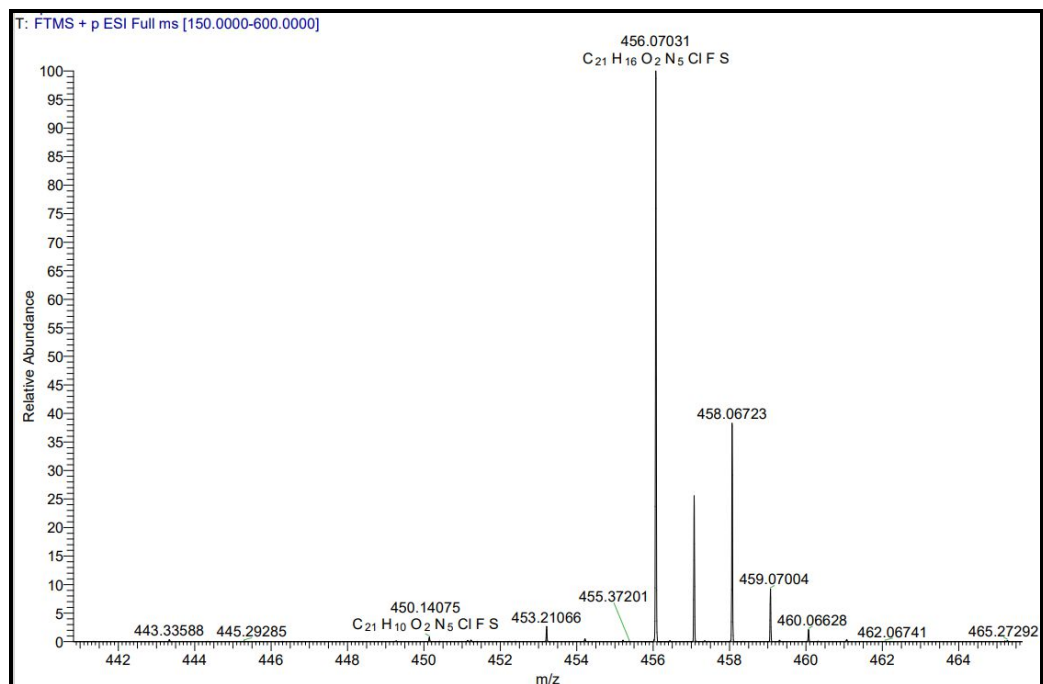


Şekil 4-75: Bileşik 50'nin FT-IR Spektrumu

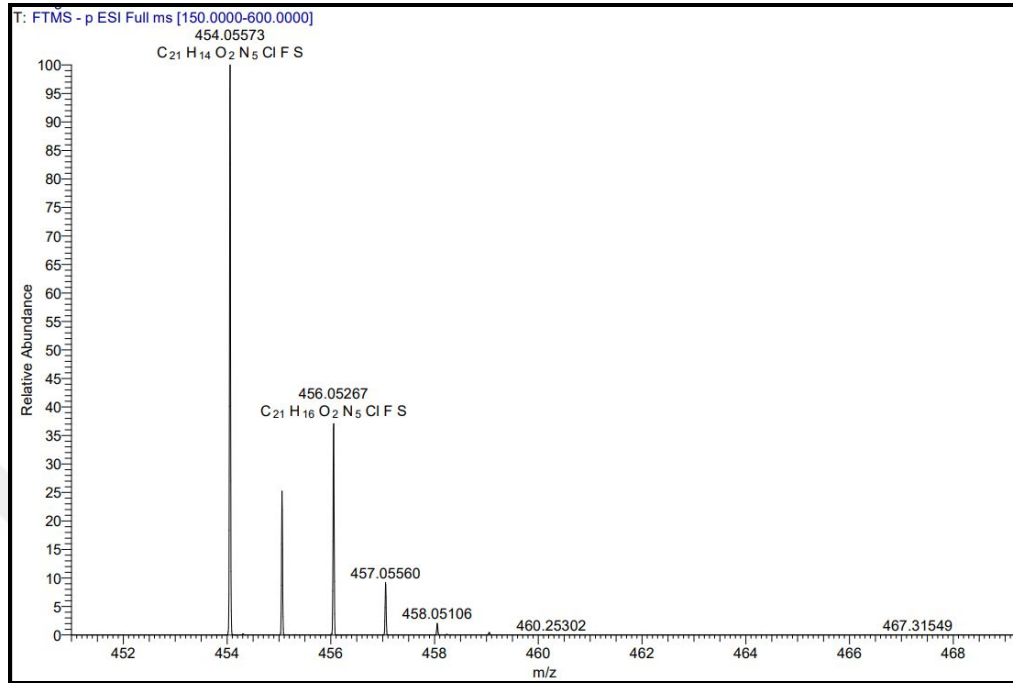
Şekil 4-76: Bileşik 50'nin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4-77: Bileşik 5o'nun ¹³C-NMR (APT) spektrumu



Şekil 4-78: Bileşik 5o'nun ESI-HRMS Spektrumu (pozitif)

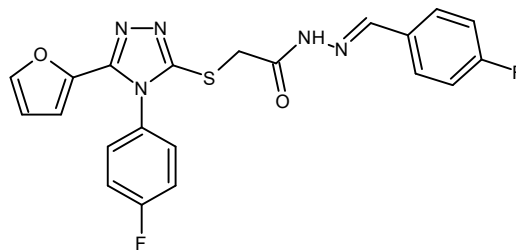


Şekil 4-79: Bileşik 5o'nun ESI-HRMS Spektrumu (negatif)

4.1.17. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]-N'-[(4-florfenil)metiliden]asetohidrazid (5p)

0,74 gram (0,002 mol) **4** ve 0,41 gram (0,002 mol) 4-florbenzaldehyt'den hareket ile **3.2.6'**da verilen yönteme göre sentezlenmiştir.

Beyaz renkte toz madde; verim: 0,79 gram (% 82); e.d.: 129-131 C; Rf: 0,51 (mobil faz: etil asetat).



Spektral Bulgular

UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 282,0 (ϵ 36737); 216,0 (ϵ 24476).

FT-IR ν (cm^{-1}): 3400, 3180 (O-H, N-H g.b.); 3078 (ar. C-H g.b.); 2964, 2850 (al. C-H asim. ve sim. g.b.); 1671 (amid C=O g.b.); 1600, 1509, 1427, 1404 (hidrazon C=N ve ar. C=N, C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme bandları); 1383, 1340 (al. C-H asim. ve sim. e.b.); 1232 (C-S g.b.); 1155 (ar. C-F g.b.); 839 (1,4-disübstitüe ar. C-H e.b.).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 11,7 (s, 1H, CONH); 8,20 ve 8,01 (2s, 1H, N=CH); 7,78 (d, J = 1,75 Hz, 1H, furan C₅-H); 7,76-7,71 (m, 2H, HN=C-4-FPhC_{2,6}-H); 7,66-7,56 (m, 2H, 4-FPhC_{2,6}-H); 7,48 (t, J = 8,74 Hz, 2H, 4-FPhC_{3,5}-H); 7,33-7,24 (m, 2H, HN=C-4-FPhC_{3,5}-H); 6,54 (dd, J = 3,57; 1,77 Hz, 1H, furan C₄-H); 6,24 ve 6,22 (2d, J = 3,57 Hz, 1H, furan C₃-H); 4,47 ve 4,07 (2s, 2H, SCH₂).

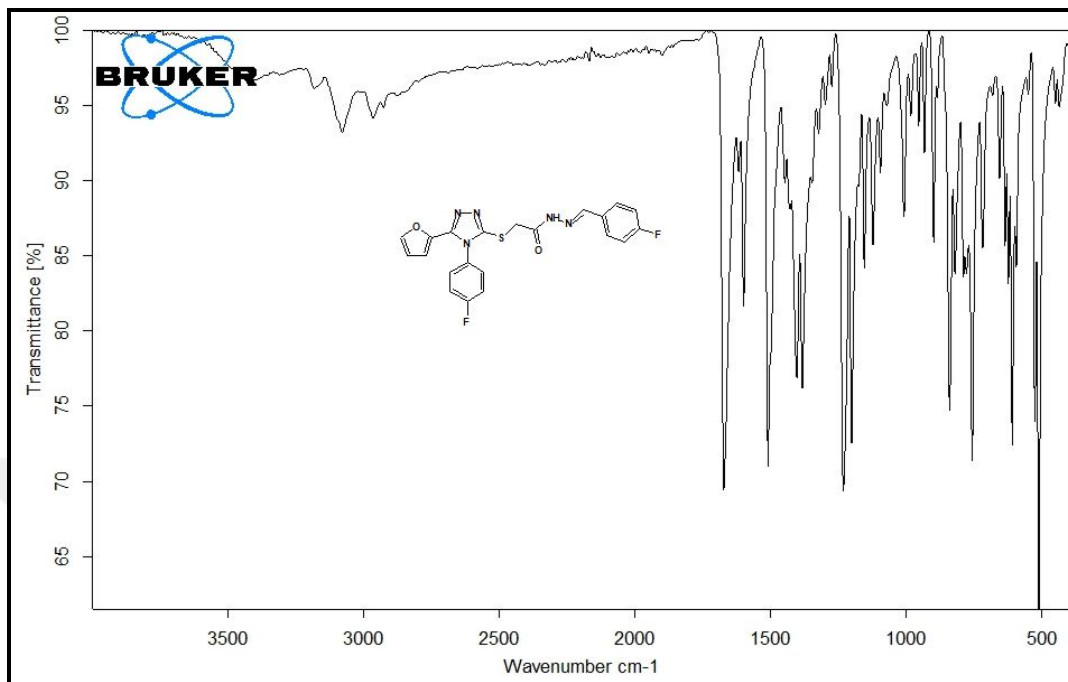
$^{13}\text{C-NMR}$ (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 168,91 ve 163,76 (C=O); 163,64 ve 163,5 (2d, J = 247,76 Hz, 4-FPh C₄); 163,24 ve 163,21 (2d, J = 248,61 Hz, 4-FPh C₄); 151,91 ve 151,71 (furan C₂); 147,93 ve 147,86 (triazol C₂); 146,53 ve 143,26 (C=NH); 145,38 ve 145,33 (furan C₅); 141,38 ve 141,31 (triazol C₅); 131,1 ve 131,0 (2d, J = 2,78 Hz, 4-FPh C₁); 130,69 (d, J = 9,23 Hz, 4-FPh C_{2,6}); 130,14 ve 130,00 (2d, J = 3,23 Hz, 4-FPh C₁); 129,8 ve 129,51 (2d, J = 8,70 Hz, 4-FPh C_{2,6}); 117,49 ve 117,46 (2d, J = 23,54 Hz, 4-FPh C_{3,5}); 116,34 (d, J = 22,05 Hz, 4-FPh C_{3,5}); 112,15 ve 112,13 (furan C₄); 111,87 ve 111,80 (furan C₃); 35,66 ve 35,60 (-SCH₂).

ESI-HRMS: kütle: m/z 439,0914, hesaplanan $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 440,0992, bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 440,0976 (100), hesaplanan $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 438,0836, bulunan $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 438,0840 (70).

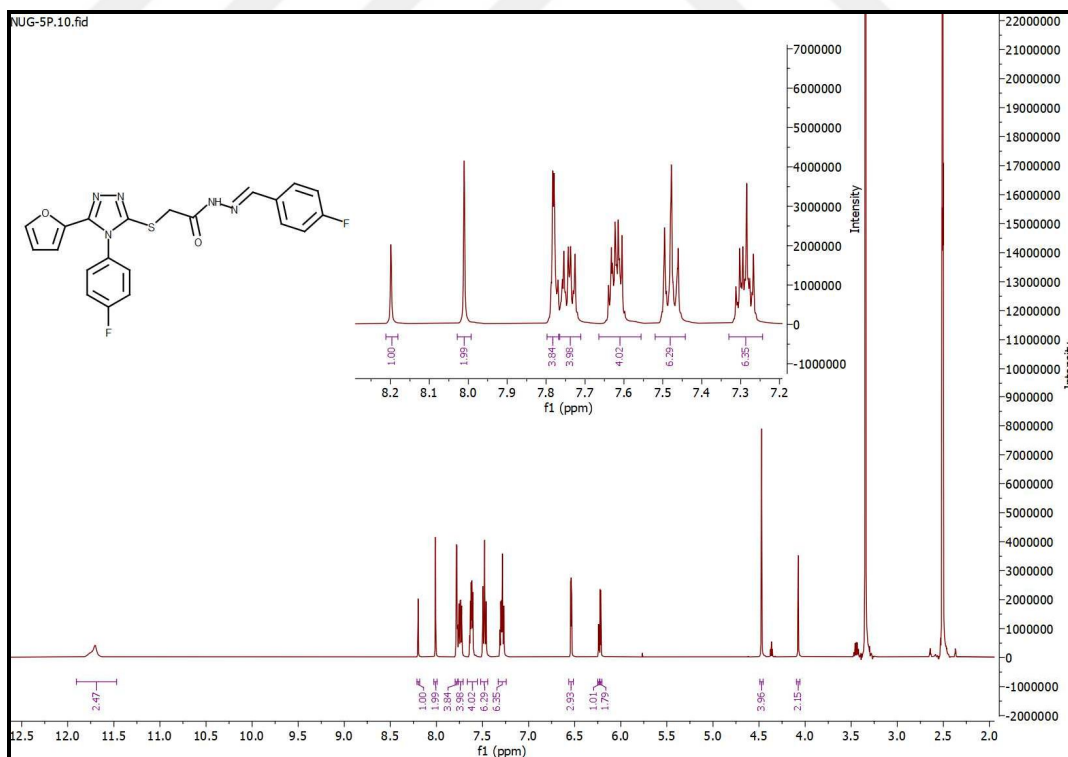
Elementel Analiz Bulguları: C₂₁H₁₅F₂N₅O₂S.H₂O için

Hesaplanan: C, 55,14; H, 3,75; N, 15,31

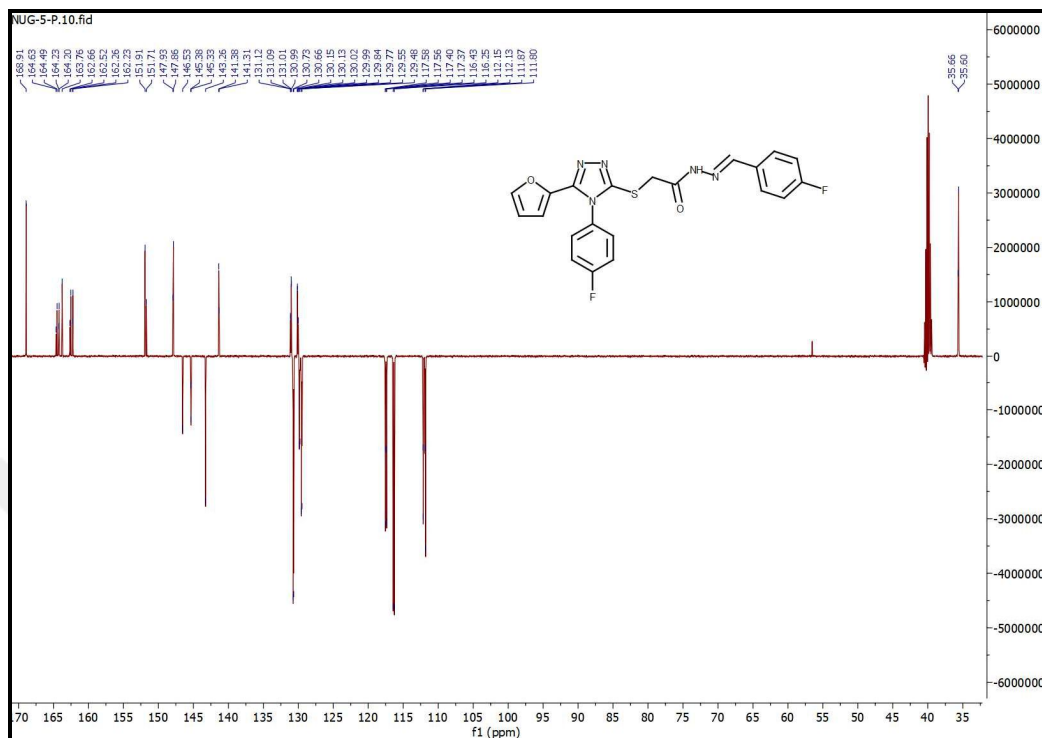
Bulunan: C, 55,22; H, 4,02; N, 15,21



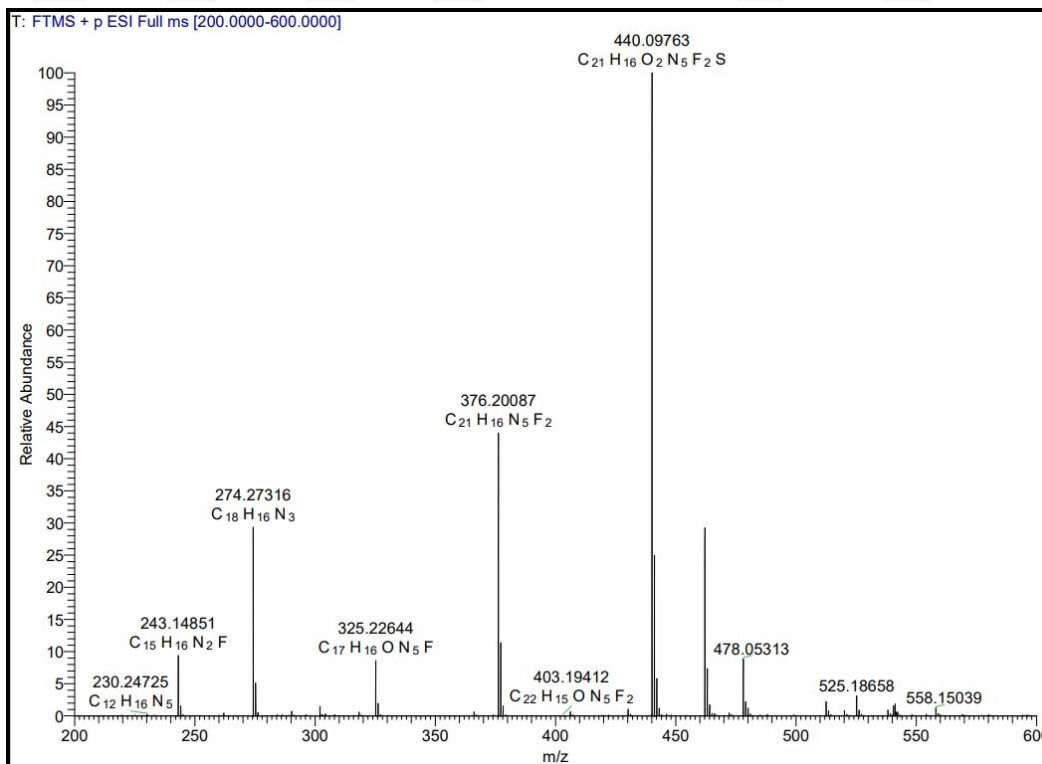
Şekil 4-80: Bileşik 5p'nin FT-IR Spektrumu



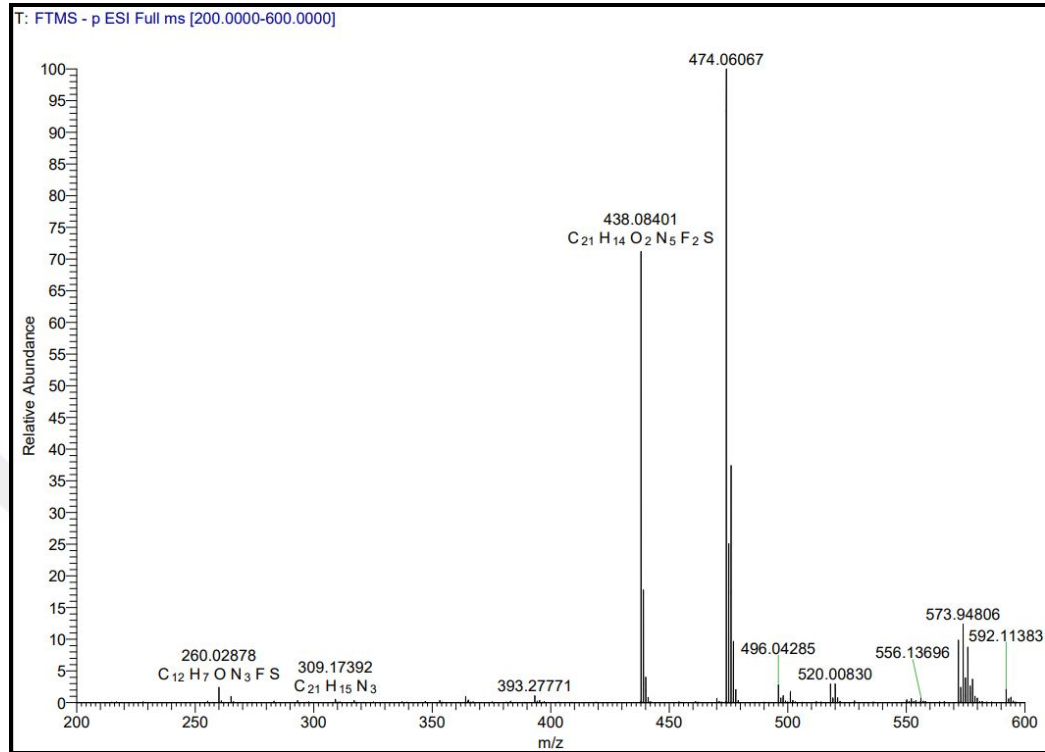
Şekil 4-81: Bileşik 5p'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4-82: Bileşik 5p'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu



Şekil 4-83: Bileşik 5p'nin ESI-HRMS Spektrumu (pozitif)

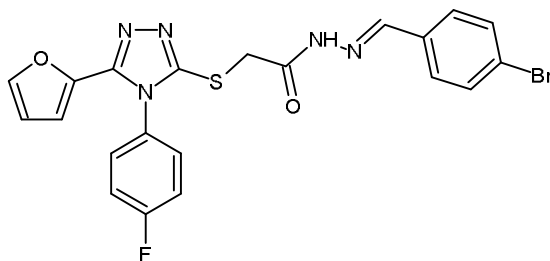


Şekil 4-84: Bileşik 5p'nin ESI-HRMS Spektrumu (negatif)

4.1.18. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]-N'-[(4-bromfenil)metiliden]asetohidrazid (5r)

0,73 gram (0,0022 mol) **4** ve 0,4 gram (0,0022 mol) 4-brombenzaldehit'den hareket ile **3.2.6'**da verilen yönteme göre sentezlenmiştir.

Beyaz renkte toz madde; verim: 0,84 gram (% 77,06); e.d.: 120-122°C; Rf: 0,5 (mobil faz: etil asetat).



Spektral Bulgular

UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 287,5 (ϵ 34173); 222,5 (ϵ 17461).

FT-IR ν (cm^{-1}): 3400, 3178 (O-H, N-H g.b.); 3079 (ar C-H g.b.); 2961, 2925, 2850 (al. C-H asim. ve sim. g.b.); 1671 (amid C=O g.b.); 1615, 1599, 1509, 1431 (hidrazon C=N

ve ar. C=N, C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme bandları); 1381, 1341 (al. C-H asim. ve sim. e.b.); 1222 (C-S g.b.); 1125 (ar. C-F g.b.); 1069 (ar. C-Br g.b.); 842 (1,4-disüstitüe ar. C-H e.b.).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,89 ve 11,80 (2s, 1H, CONH); 8,23 ve 8,04 (2s, 1H, N=CH); 7,83 (d, *J* = 1,67 Hz, 1H, furan C₅-H); 7,75-7,63 (m, 6H, 4-FPhC_{2,6}-H ve 4-BrPhC_{2,3,5,6}-H); 7,53 (t, *J* = 8,69 Hz, 2H, 4-FPhC_{3,5}-H); 6,59 (dd, *J* = 3,58; 1,67 Hz, 1H, furan C₄-H); 6,29 ve 6,28 (2d, *J* = 3,58 Hz, 1H, furan C₃-H); 4,53 ve 4,13 (2s, 2H, SCH₂).

¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168,98 ve 163,86 (C=O); 163,24 ve 163,21 (2d, *J* = 248,78 Hz, 4-FPh C₄); 151,89 ve 151,70 (furan C₂); 147,93 ve 147,86 (triazol C₂); 146,43 ve 143,24 (C=NH); 145,37 ve 145,33 (furan C₅); 141,36 ve 141,30 (triazol C₅); 133,78 ve 133,65 (4-BrPh C₁); 132,28 (4-BrPh C_{3,5}); 130,68 (d, *J* = 9,18 Hz, 4-FPh C_{2,6}); 130,12 ve 129,99 (2d, *J* = 2,76 Hz, 4-FPh C₁); 129,46 ve 129,19 (4-BrPh C_{2,6}); 123,92 ve 123,71 (4-BrPh C₄); 117,5 ve 117,47 (2d, *J* = 23,02 Hz, 4-FPh C_{3,5}); 112,16 ve 112,13 (furan C₄); 111,88 ve 111,81 (furan C₃); 35,67 ve 35,59 (-SCH₂).

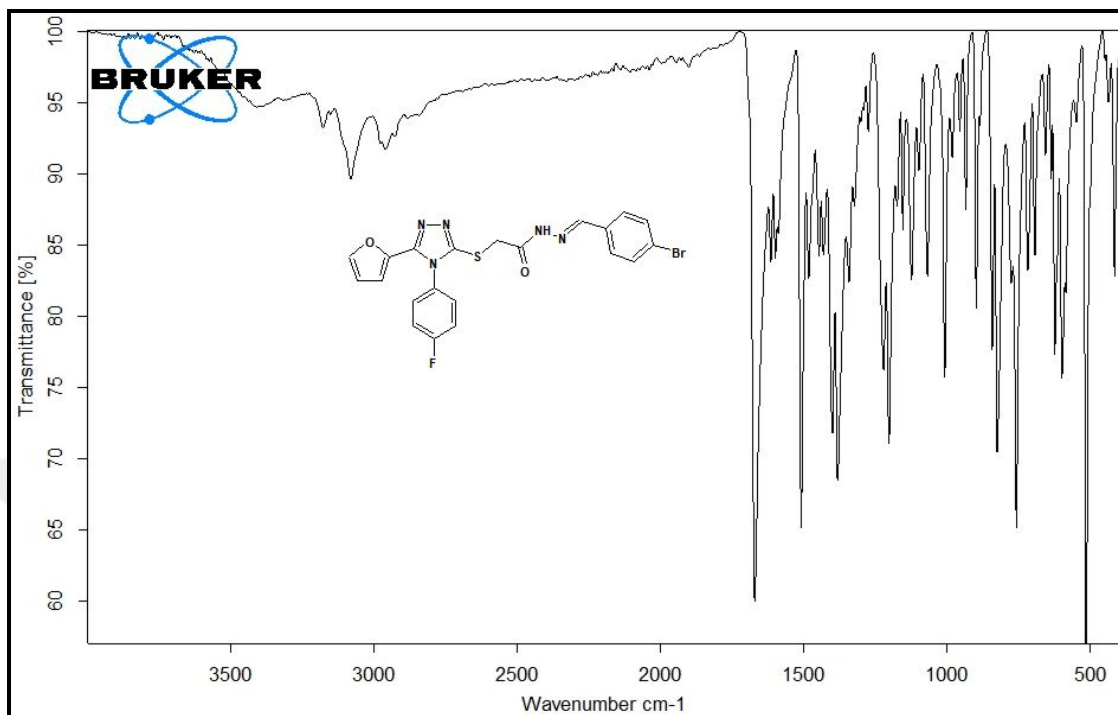
¹H-NMR/¹³C-NMR (HSQC-2D) (500 MHz-125 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,23 ve 8,04 (2s, 1H / 146,43 ve 143,24 N=CH); 7,83 (d, *J* = 1,67 Hz, 1H / 145,37 ve 145,33 furan C₅-H); 7,75-7,63 (m, 6H / 130,68 (d, *J* = 9,18 Hz); 132,28; 129,46 ve 129,19 4FPhC_{2,6}-H ve 4BrPhC_{2,3,5,6}-H); 7,53 (t, *J* = 8,69 Hz, 2H / 117,5 ve 117,47, 2d, *J* = 23,02 Hz 4FPh C_{3,5}-H); 6,59 (dd, *J* = 3,58; 1,67 Hz, 1H / 112,16 ve 112,13 furan C₄-H); 6,29 ve 6,28 (2d, *J* = 3,58 Hz, 1H / 111,88 ve 111,81 furan C₃-H); 4,53 ve 4,13 (2s, 2H / 35,67 ve 35,59 S-CH₂).

ESI-HRMS: kütle: **m/z** 501,0239, hesaplanan [M+H]⁺: **m/z** 502,0133, bulunan [M+H]⁺: **m/z** 502,0178 (100), hesaplanan [M-H]⁻: **m/z** 500,0161, bulunan [M-H]⁻: **m/z** 500,0033 (100).

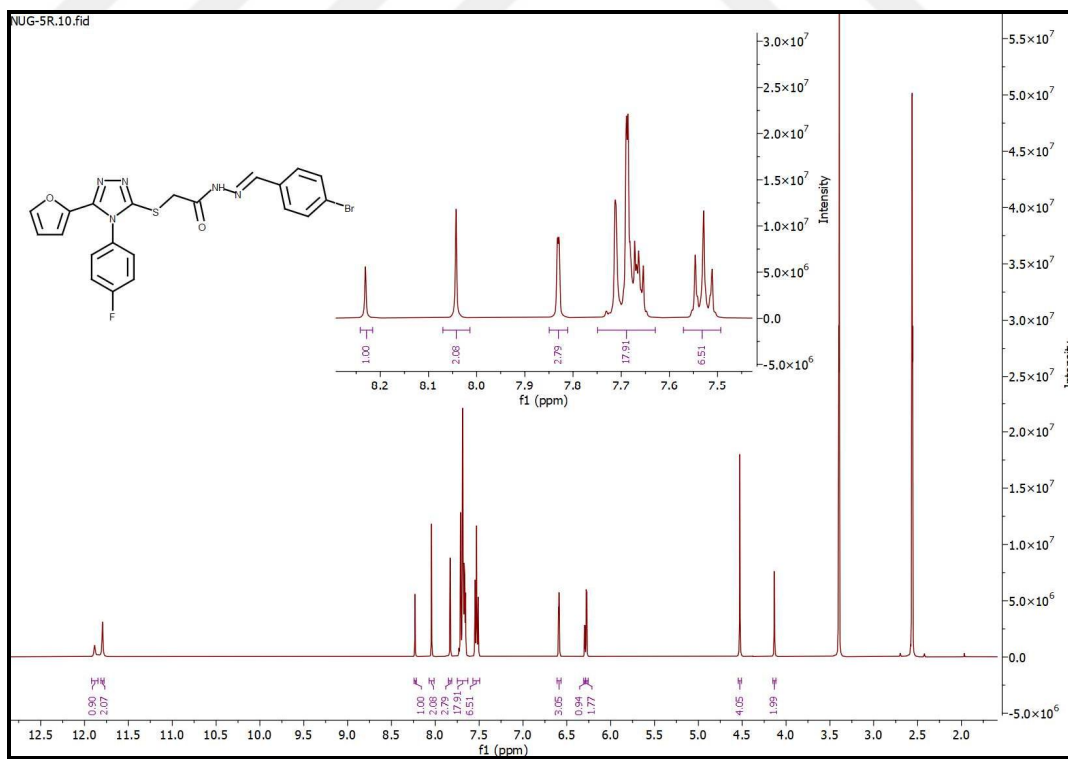
Elementel Analiz Bulguları: C₂₁H₁₅BrFN₅O₂S.0,5H₂O için

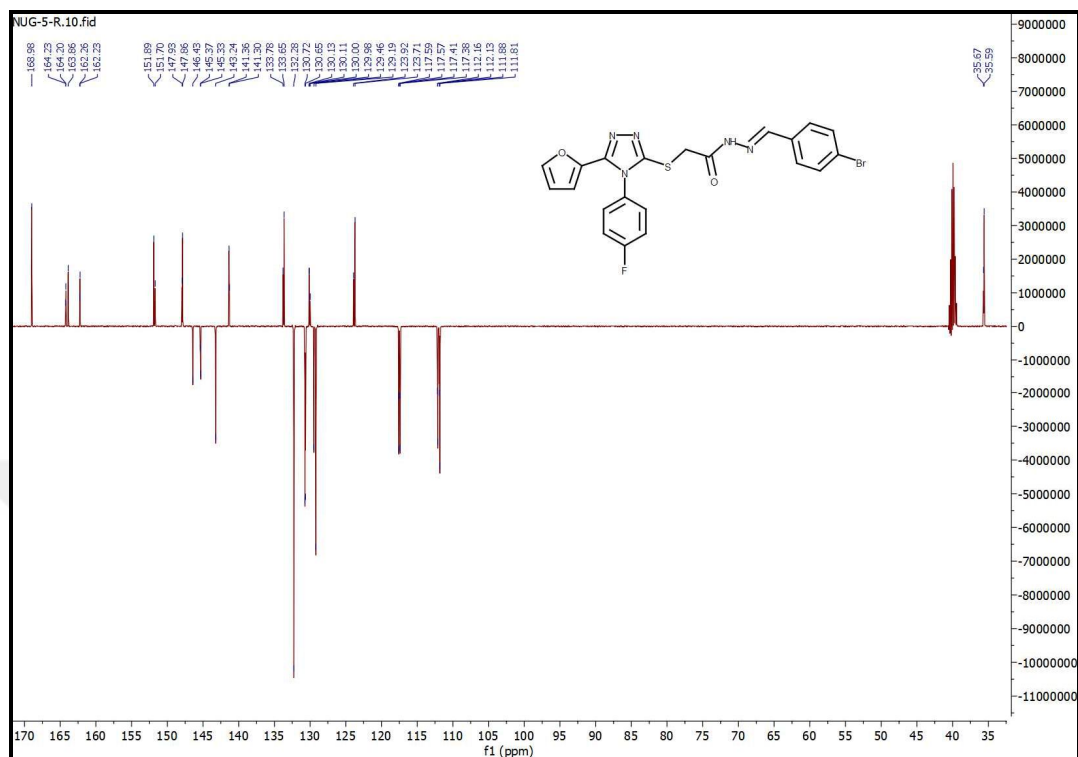
Hesaplanan: C, 49,52; H, 3,17; N, 13,75

Bulunan: C 49,08; H, 3,46; N, 13,12

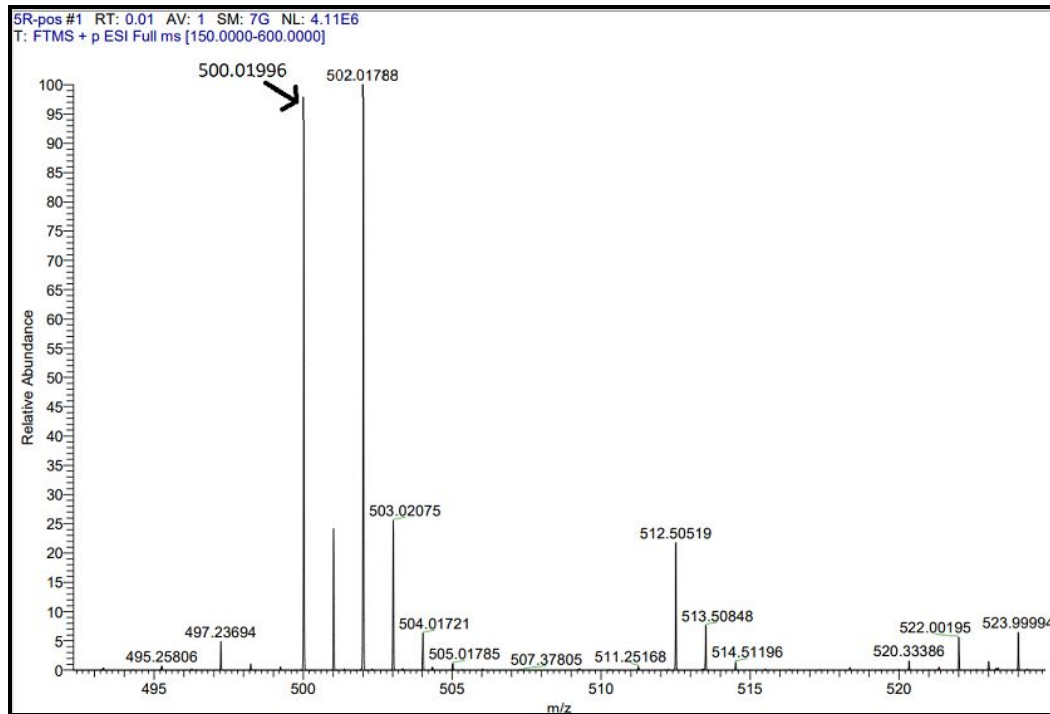


Şekil 4-85: Bileşik 5r'nin FT-IR Spektrumu

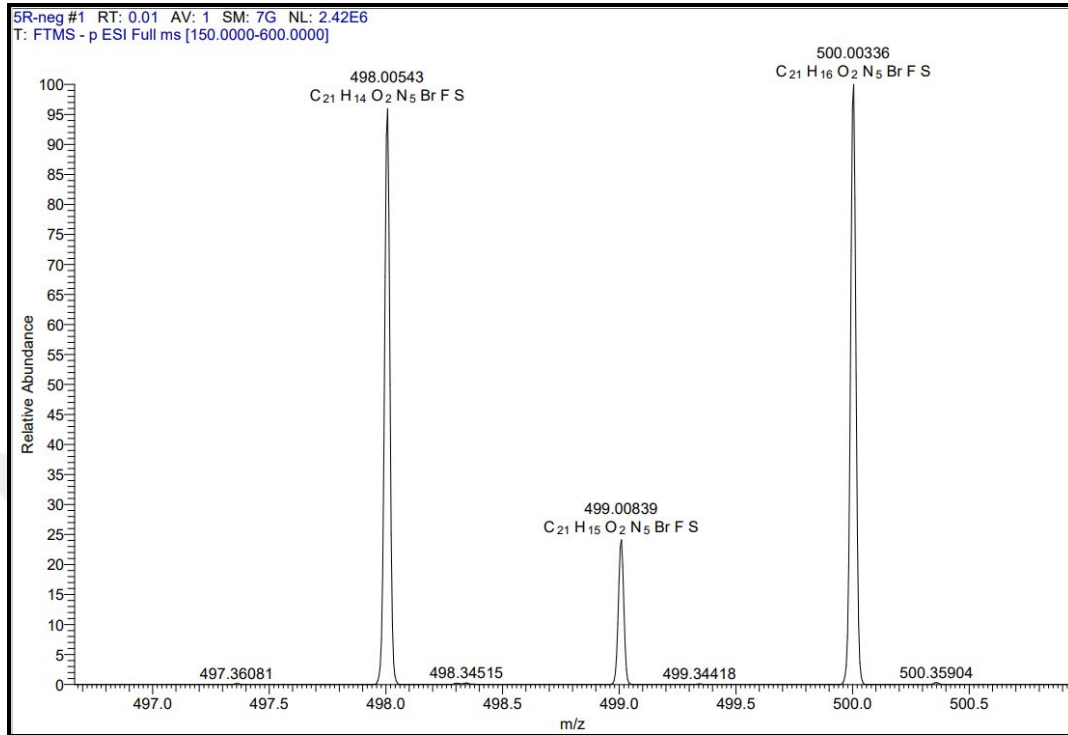
Şekil 4-86: Bileşik 5r'nin ¹H-NMR spektrumu



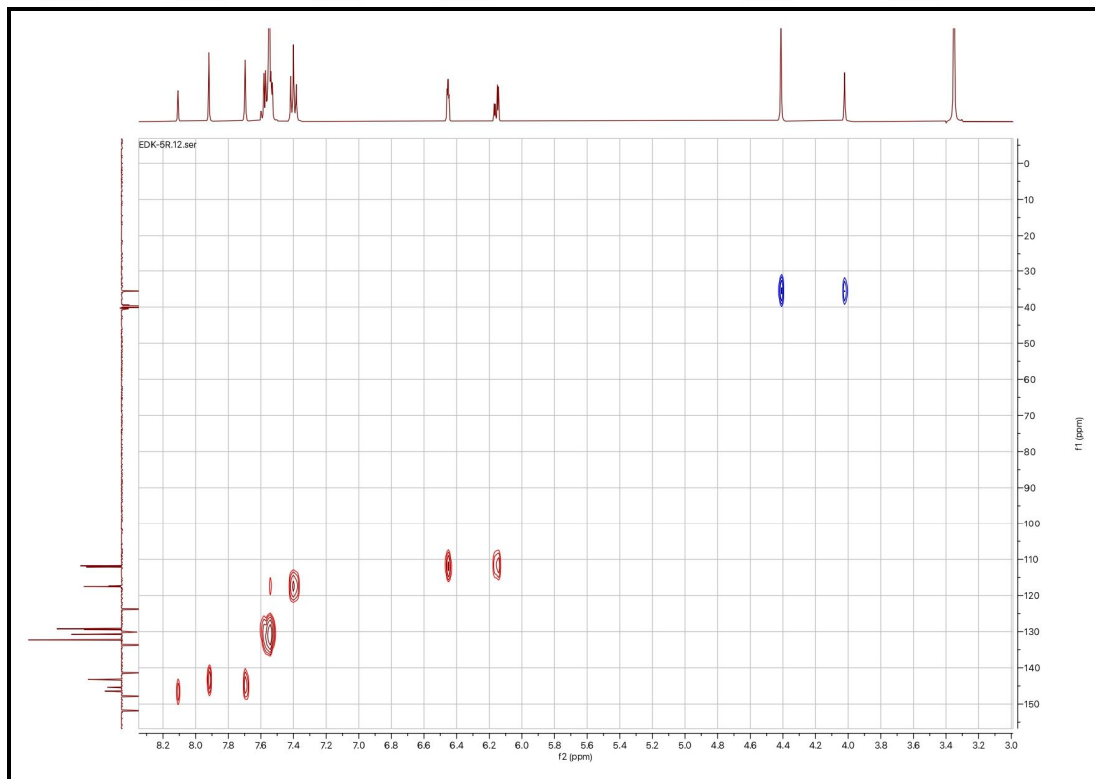
Şekil 4-87: Bileşik 5r'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu



Şekil 4-88: Bileşik 5r'nin ESI-HRMS spektrumu (pozitif)



Şekil 4-89: Bileşik 5r'nin ESI-HRMS spektrumu (negatif)

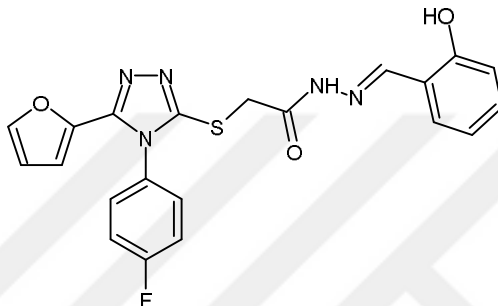


Şekil 4-90: Bileşik 5r'nin HSQC-2D spektrumu

4.1.19. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]-N'-[(2-hidroksifenil)metiliden]asetohidrazid (5s)

1,08 gram (0,003 mol) **4** ve 0,4 gram (0,003 mol) 2-hidroksibenzaldehit'den hareket ile **3.2.6'**da verilen yöntemle sentezlenmiştir.

Beyaz renkte toz madde; verim: 1,31 gram (% 92,9); e.d.: 191-192,5 °C; Rf: 0,39 (mobil faz: etil asetat).



Spektral Bulgular

UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 280,0 (ϵ 36876); 229,0 (ϵ 20034).

FT-IR ν (cm^{-1}): 3600, 3500, 3161 (O-H, N-H g.b.); 3010 (ar. C-H g.b.); 2969, 2928, 2853 (al. C-H asim. ve sim. g.b.); 1672 (amid C=O g.b.); 1617, 1568, 1511, 1429 (hidrazon C=N ve ar. C=N, C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme bandları); 1360, 1321 (al. C-H asim. ve sim. e.b.); 1225 (C-S g.b.); 1154 (ar. C-F g.b.); 844 (1,4-disüstitüe ar. C-H e.b.), 740 (1,2-disüstitüe ar. C-H e.b.).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 11,89 ve 11,54 (2s, 1H, CONH); 10,89 ve 10,01 (2s, 1H, OH); 8,34 ve 8,24 (2s, 1H, N=CH); 7,70 (d, J = 1,7 Hz, 1H, furan C₅-H); 7,58 ve 7,48 (2dd, J = 7,67; 1,5 Hz, 1H, 2-OHPhC₆-H); 7,56-7,52 (m, 2H, 4-FPhC_{2,6}-H); 7,40 (td, J = 8,7; 1,95 Hz, 2H, 4-FPhC_{3,5}-H); 7,22 ve 7,18 (2td, J = 7,67; 1,5 Hz, 1H, 2-OHPhC₄-H); 6,87-6,75 (m, 2H, 2-OHPhC₃-H ve 2-OHPhC₅-H); 6,46 (dd, J = 3,6; 1,8 Hz, 1H, furan C₄-H); 6,17 ve 6,15 (2d, J = 3,6 Hz, 1H, furan C₃-H); 4,39 ve 4,00 (2s, 2H, SCH₂).

$^{13}\text{C-NMR}$ (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 168,55 ve 163,63 (C=O); 163,25 ve 163,22 (2d, J = 248,75 Hz, 4-FPh C₄); 157,79 ve 156,92 (2-OHPh C₂); 151,99 ve 151,66 (furan C₂); 147,97 ve 147,85 (triazol C₂); 147,84 ve 141,96 (C=NH); 145,37 ve

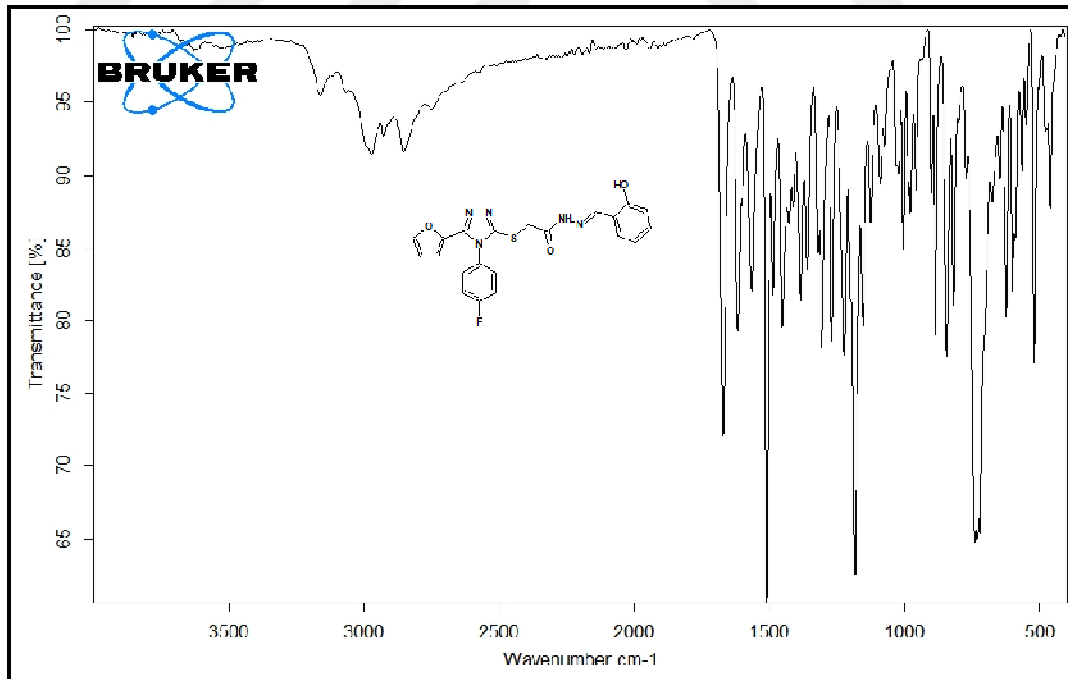
145,31 (furan C₅); 141,41 ve 141,32 (triazol C₅); 131,99 ve 131,74 (2-OHPh C₄); 130,69 (d, $J = 9,16$ Hz, 4-FPh C_{2,6}); 130,14 ve 129,99 (2d, $J = 2,79$ Hz, 4-FPh C₁); 129,68 ve 126,76 (2-OHPh C₆); 120,46 ve 119,06 (2-OHPh C₁); 119,88 ve 119,84 (2-OHPh C₅); 117,49 ve 117,46 (2d, $J = 23,01$ Hz, 4-FPh C_{3,5}); 116,84 ve 116,64 (2-OHPh C₃); 112,15 ve 112,13 (furan C₄); 111,89 ve 111,79 (furan C₃); 35,72 ve 35,38. (-SCH₂).

ESI-HRMS: kütle: m/z 437,0957, hesaplanan $[M+H]^+$: m/z 438,1036, bulunan $[M+H]^+$: m/z 438,1018 (100), hesaplanan $[M-H]^-$: m/z 436,0879, bulunan $[M-H]^-$: m/z 436,0883 (100).

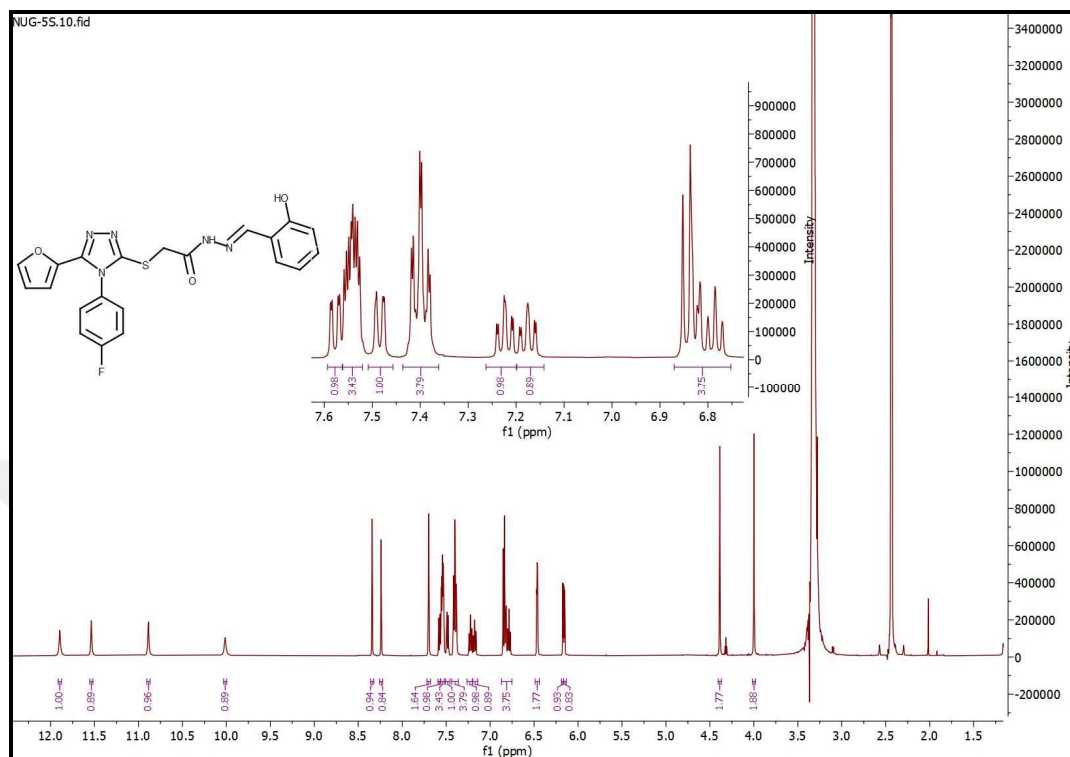
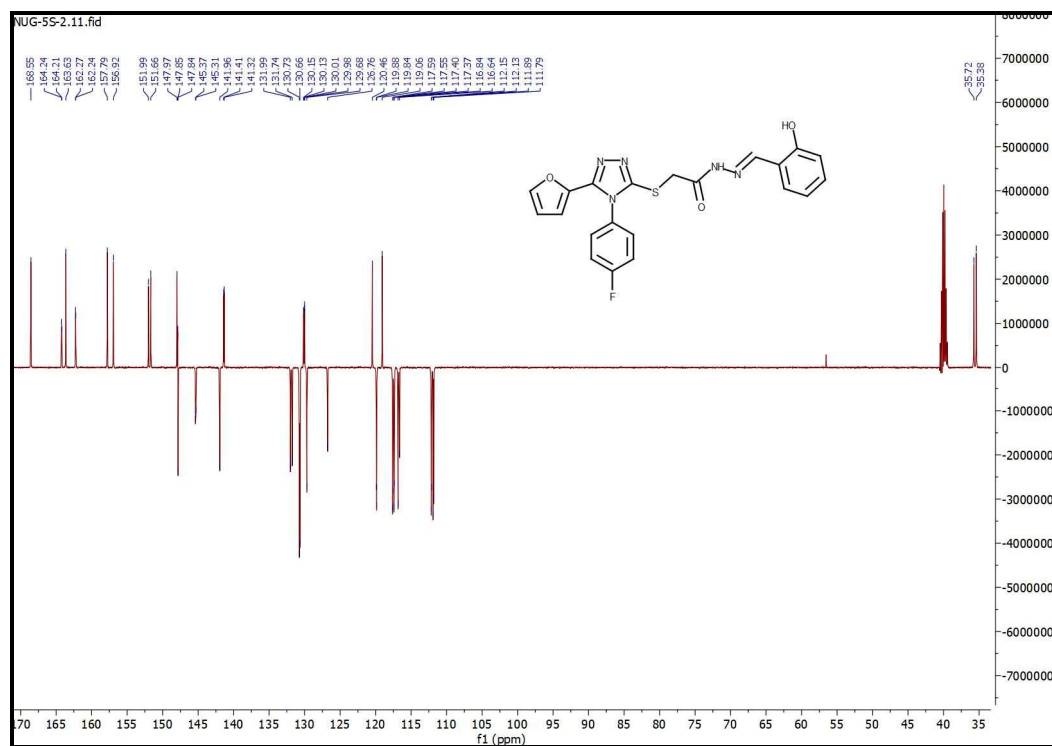
Elementel Analiz Bulguları: C₂₁H₁₆FN₅O₃S için

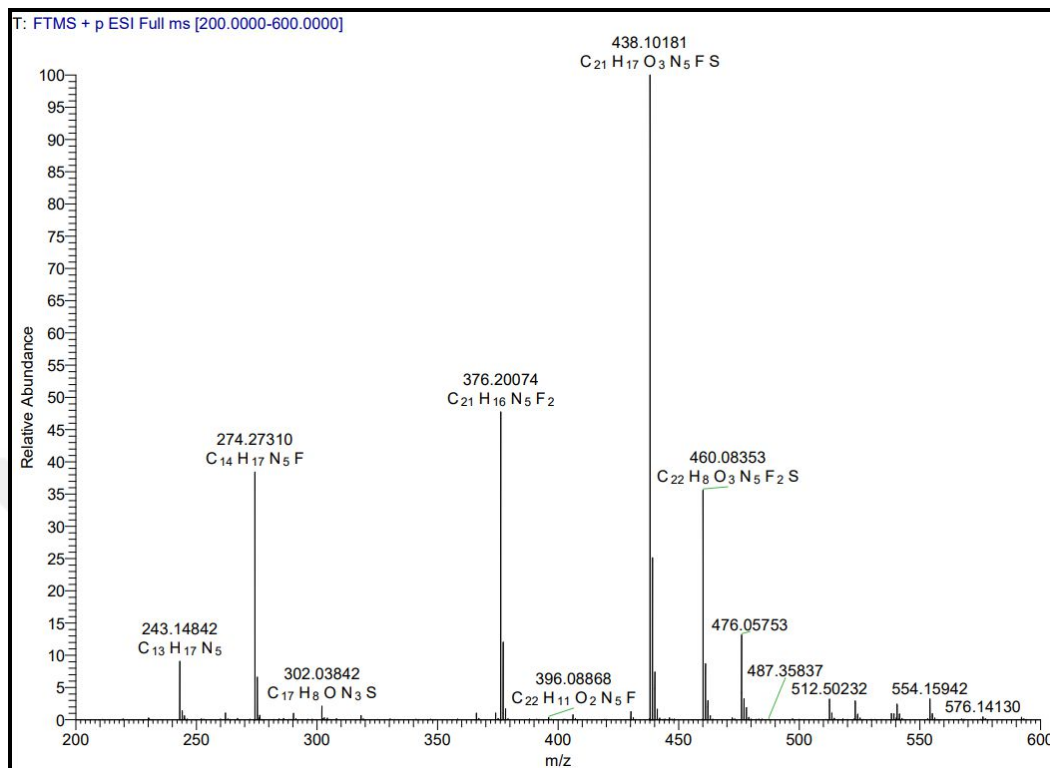
Hesaplanan: C, 57,66; H, 3,69; N, 16,01

Bulunan: C, 57,12; H, 3,93; N, 15,81

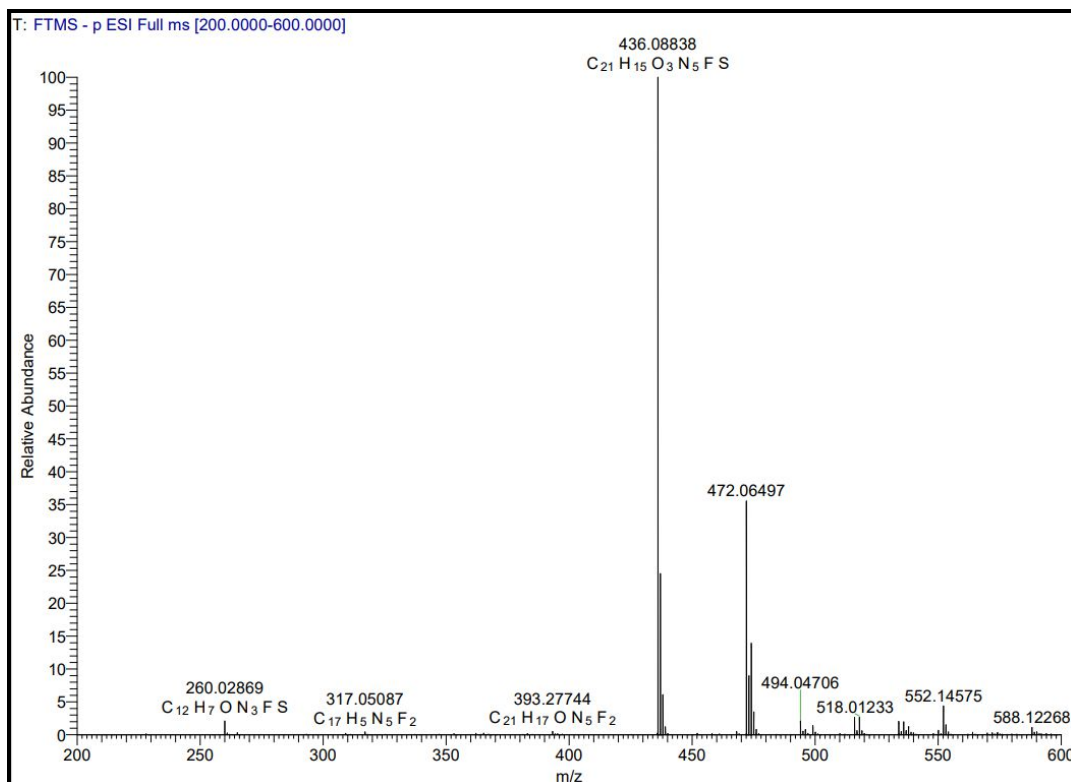


Şekil 4-91: Bileşik 5s'nin FT-IR Spektrumu

Şekil 4-92: Bileşik 5s'nin ¹H-NMR spektrumuŞekil 4-93: Bileşik 5s'nin ¹³C-NMR (APT) spektrumu



Şekil 4-94: Bileşik 5s'nin ESI-HRMS Spektrumu (pozitif)

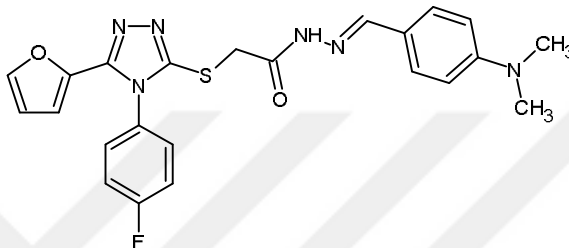


Şekil 4-95: Bileşik 5s'nin ESI-HRMS Spektrumu (negatif)

4.1.20. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]-N'-[(4-dimetilaminofenil)metiliden]asetohidrazid (5t)

1,1 gram (0,003 mol) **4** ve 0,44 gram (0,003 mol) 4-dimetilaminobenzaldehit'den hareket ile **3.2.6**'da verilen yönteme göre sentezlenmiştir.

Beyaz renkte toz madde; verim: 1,44 gram (% 94,11); e.d.: 257-258.5 C; Rf: 0,38 (mobil faz: etil asetat).



Spektral Bulgular

UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 339,5 (ϵ 30193); 236,0 (ϵ 23179).

FT-IR ν (cm⁻¹): 3161 (N-H g.b.); 3074 (ar. C-H g.b.); 2950, 2895 (al. C-H asim. ve sim. g.b.); 1666 (amid C=O g.b.); 1607, 1530, 1510, 1428 (hidrazon C=N ve ar. C=N, C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme bandları); 1360, 1319 (al. C-H asim. ve sim. e.b.); 1221 (C-S g.b.); 1151 (ar. C-F g.b.); 844 (1,4-disübstitüe ar. C-H e.b.).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,44 ve 11,39 (2s, 1H, CONH); 8,03 ve 7,87 (2s, 1H, N=CH); 7,78 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, furan C₅-H); 7,65-7,57 (m, 2H, 4-FPhC_{2,6}-H); 7,51-7,44 (m, 4H, 4-FPhC_{3,5}-H ve 4-N(CH₃)₂PhC_{2,6}-H); 6,77-6,70 (m, 2H, 4-N(CH₃)₂PhC_{3,5}-H); 6,54 (dd, *J* = 3,5; 1,7 Hz, 1H, furan C₄-H); 6,24 ve 6,22 (2d, *J* = 3,5 Hz, 1H, furan C₃-H); 4,43 ve 4,03 (2s, 2H, SCH₂), 2,97 ve 2,96 (2s, 6H, -4N(CH₃)₂Ph).

¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168,27 ve 162,98 (C=O); 163,23 ve 163,20 (2d, *J* = 248,36 Hz, 4-FPh C₄); 152,11 ve 152,04 (4-N(CH₃)₂Ph C₄); 151,89 ve 151,77 (furan C₂); 148,42 ve 145,18 (C=NH); 147,89 ve 147,83 (triazol C₂); 145,38 ve 145,32 (furan C₅); 141,44 ve 141,36 (triazol C₅); 130,72 (d, *J* = 9,23 Hz, 4-FPh C_{2,6}); 130,18 ve 130,05 (2d, *J* = 2,78 Hz, 4-FPh C₁); 128,96 ve 128,63 (4-N(CH₃)₂Ph C_{2,6}); 121,69 (4-N(CH₃)₂Ph C₁); 117,48 ve 117,46 (2d, *J* = 22,96 Hz, 4-FPh C_{3,5}); 112,23 (4-

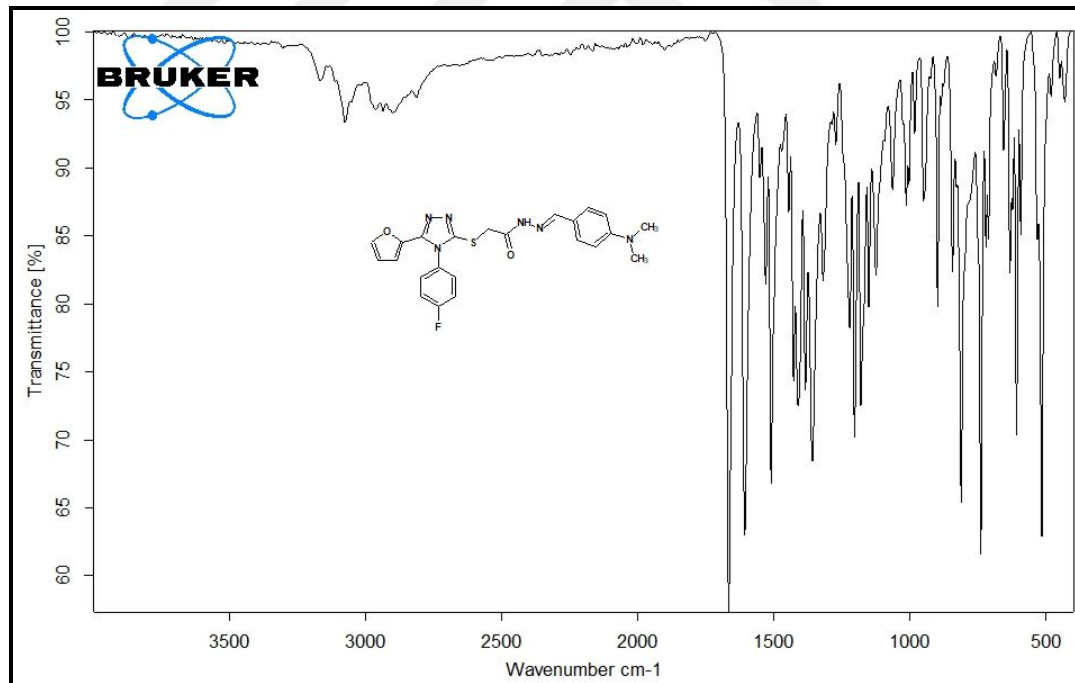
$N(CH_3)_2Ph$ $C_{3,5}$; 112,16 ve 112,14 (furan C_4); 111,84 ve 111,75 (furan C_3); 40,22 ve 40,21 (4- $N(CH_3)_2Ph$); 35,77 ve 35,74 ($-SCH_2$).

ESI-HRMS: kesin kütle: m/z 464,1430, hesaplanan $[M+H]^+$: m/z 465,1509, bulunan $[M+H]^+$: m/z 465,1515 (100), hesaplanan $[M-H]^-$: m/z 463,1352, bulunan $[M-H]^-$: m/z 463,1369 (35).

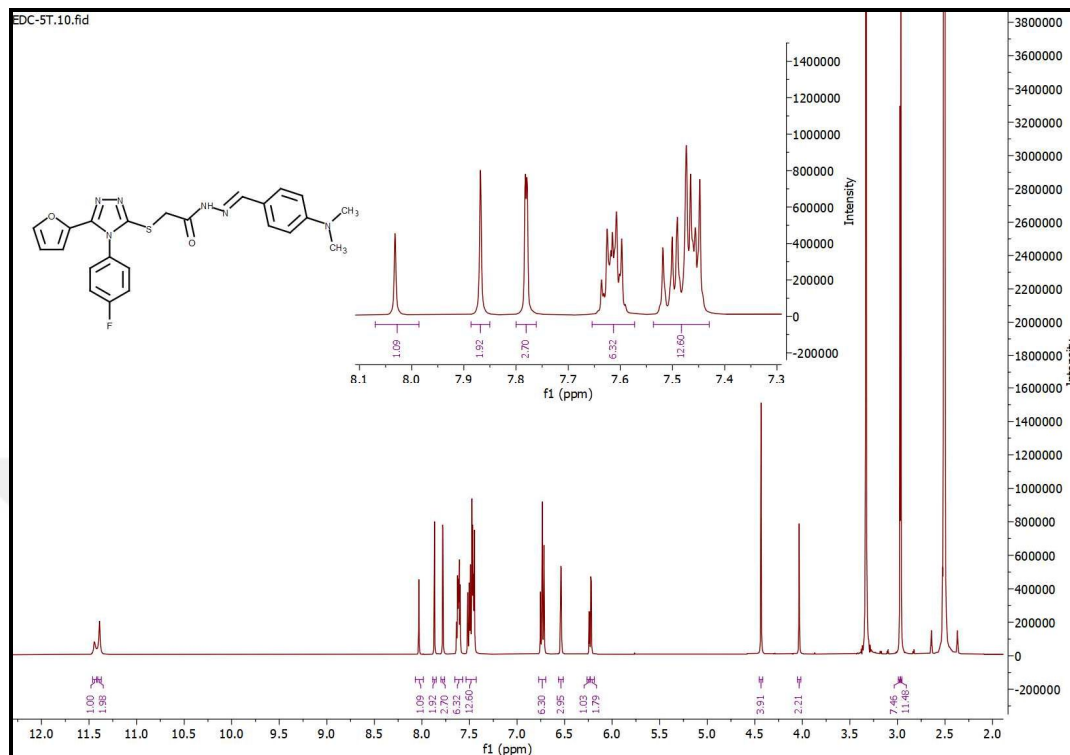
Elementel Analiz Bulguları: $C_{23}H_{21}FN_6O_2S$ için

Hesaplanan: C, 59,47; H, 4,56; N, 18,09

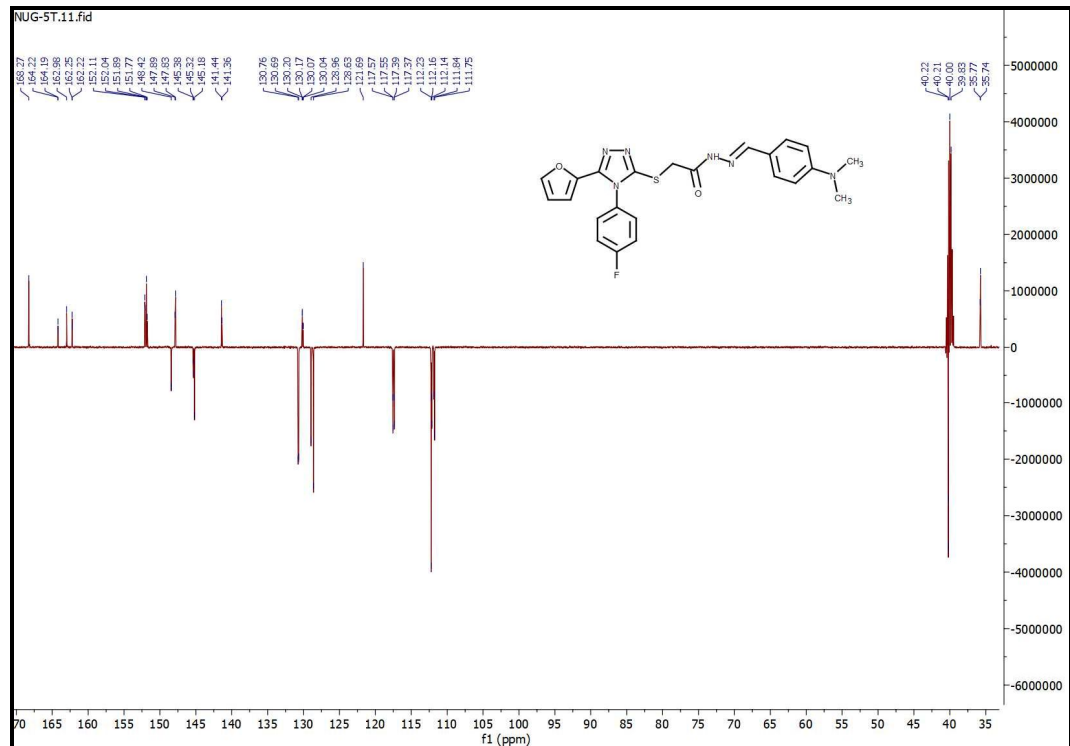
Bulunan: C, 59,40; H, 4,77; N, 18,04



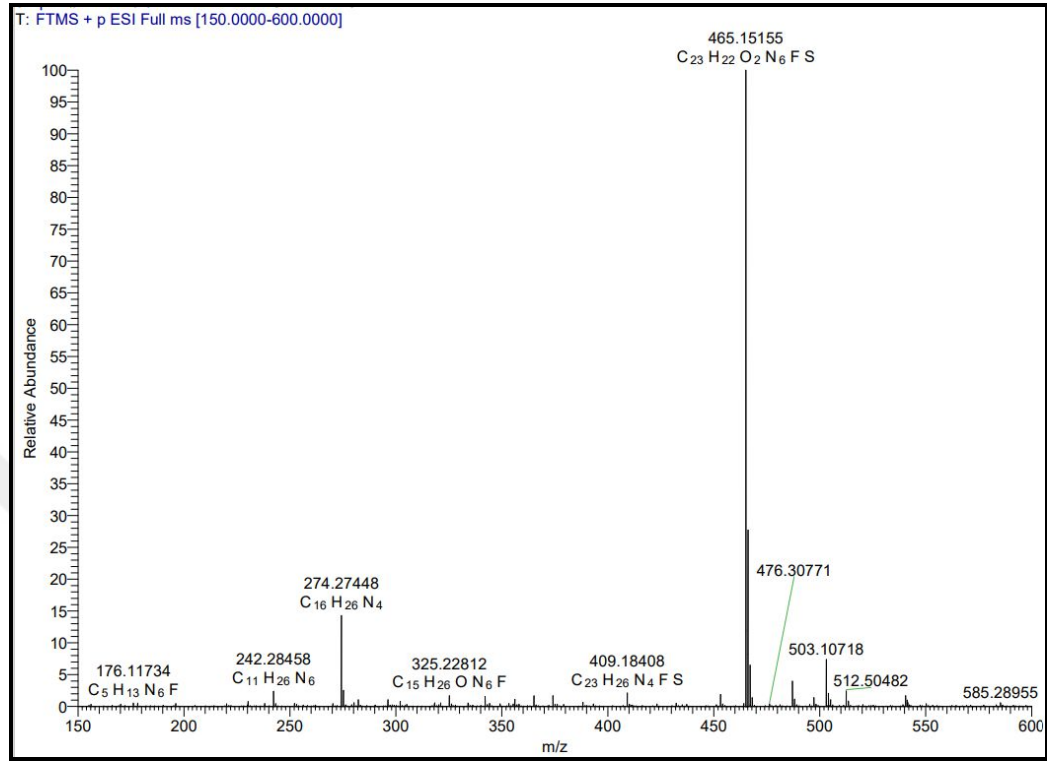
Şekil 4-96: Bileşik 5t'nin FT-IR Spektrumu



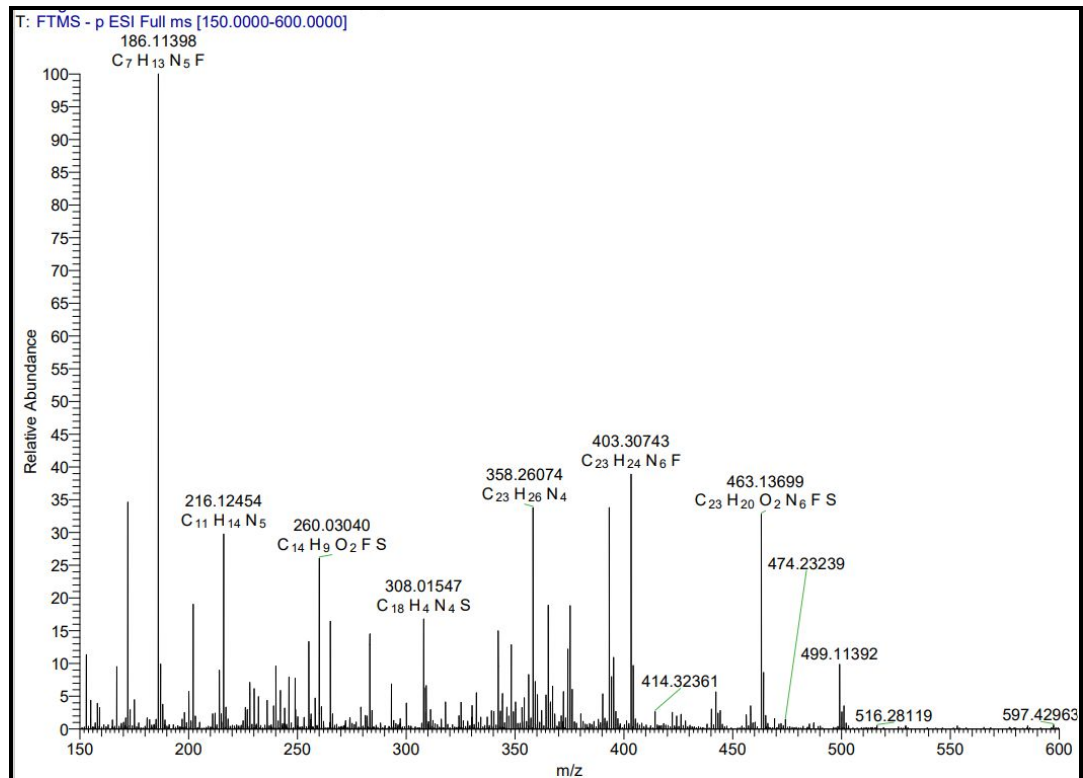
Şekil 4-97: Bileşik 5t'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4-98: Bileşik 5t'nin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu



Şekil 4-99: Bileşik 5t'nin ESI-HRMS Spektrumu (pozitif)



Şekil 4-100: Bileşik 5t'nin ESI-HRMS Spektrumu (negatif)

4.2. Moleküler Modelleme Çalışma Bulguları

4.2.1. *In-silico* ADME Çalışma Bulguları

4 ve **5a-t** bileşiklerinin (*E* ve *Z* izomerlerinin ayrı ayrı olarak) Schrödinger Small Molecule Drug Discovery Suite programının QikProp modülü (Schrödinger Release 2020-4: QikProp, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2023) kullanılarak *in siliko* farmakokinetik özelliklerine (ADME) ilişkin hesaplanan 6 deskriptör **Tablo 4-1**'de ve bu deskriptörlerin optimal değer aralıkları (Debnath ve Ganguly, 2016; Lipinski, 2000, 2004; Lipinski ve ark., 1997) **Tablo 4-2**'de verilmiştir.

Tablo 4-1: Sentezlenen bileşiklerin hesaplanan *in-siliko* ADME deskriptör değerleri

Bileşik	MW	Log Po/w	LogS	LogBB	PMDCK	%HOA	Rule of five
4	333,339	1,949	-4,041	-1,344	135,850	76,073	0
5a (<i>E</i> izomer)	421,448	5,097	-7,011	-1,046	681,001	93,280	1
5b (<i>E</i> izomer)	453,447	3,876	-5,655	-1,505	265,389	91,579	0
5c (<i>E</i> izomer)	508,569	5,573	-7,880	-1,754	315,957	77,681	2
5d (<i>E</i> izomer)	467,474	4,428	-4,976	-0,611	1633,796	100,000	0
5e (<i>E</i> izomer)	449,502	5,805	-8,002	-1,098	800,914	100,000	1
5f (<i>E</i> izomer)	511,443	3,275	-5,286	-2,438	17,297	43,773	2
5g (<i>E</i> izomer)	511,527	5,438	-7,454	-1,210	805,521	83,380	2
5h (<i>E</i> izomer)	466,446	4,400	-7,255	-2,332	59,214	84,593	0
5i (<i>E</i> izomer)	435,475	5,403	-7,579	-1,081	681,001	95,071	1
5j (<i>E</i> izomer)	481,500	5,212	-7,078	-1,090	861,777	95,158	1
5k (<i>E</i> izomer)	451,474	5,303	-7,309	-1,018	928,015	96,317	1
5l (<i>E</i> izomer)	446,458	4,334	-7,960	-1,979	123,977	89,523	0

5m (<i>E</i> izomer)	437,447	4,336	-6,705	-1,730	186,160	92,453	0
5n (<i>E</i> izomer)	437,447	4,560	-6,394	-1,220	501,601	100,000	0
5o (<i>E</i> izomer)	455,893	5,592	-7,757	-0,899	1680,015	96,180	1
5p (<i>E</i> izomer)	439,439	5,333	-7,378	-0,942	1231,285	94,661	1
5r (<i>E</i> izomer)	500,344	5,670	-7,873	-0,891	1806,397	83,675	2
5s (<i>E</i> izomer)	437,447	4,369	-6,575	-1,605	227,368	94,286	0
5t (<i>E</i> izomer)	464,516	5,712	-8,094	-1,073	894,390	100,000	1
5a (<i>Z</i> izomer)	421,448	5,230	-7,838	-0,951	601,075	93,163	1
5b (<i>Z</i> izomer)	453,447	4,317	-7,804	-1,871	166,052	90,925	0
5c (<i>Z</i> izomer)	508,569	5,930	-9,576	-1,807	292,894	79,241	2
5d (<i>Z</i> izomer)	467,474	4,737	-8,266	-1,625	272,271	100,000	0
5e (<i>Z</i> izomer)	449,502	5,840	-8,534	-0,996	634,870	100,000	1
5f (<i>Z</i> izomer)	511,443	4,006	-8,933	-3,680	8,018	41,665	2
5g (<i>Z</i> izomer)	511,527	5,201	-7,551	-0,990	814,342	82,464	2
5h (<i>Z</i> izomer)	466,446	4,533	-8,082	-2,260	52,264	84,473	0
5i (<i>Z</i> izomer)	435,475	5,537	-8,409	-0,988	601,075	94,958	1
5j (<i>Z</i> izomer)	481,500	5,145	-7,399	-0,847	963,648	95,733	1
5k (<i>Z</i> izomer)	451,474	5,472	-8,611	-1,016	803,856	96,346	1
5l (<i>Z</i> izomer)	446,458	4,466	-8,786	-1,901	109,426	89,398	0
5m (<i>Z</i> izomer)	437,447	4,464	-7,523	-1,647	164,311	92,310	0
5n (<i>Z</i> izomer)	437,447	4,748	-7,401	-1,121	491,281	100,000	0

5o (Z izomer)	455,893	5,726	-8,587	-0,805	1482,836	96,067	1
5p (Z izomer)	439,439	5,467	-8,208	-0,848	1086,747	94,547	1
5r (Z izomer)	500,344	5,804	-8,703	-0,798	1594,298	83,562	2
5s (Z izomer)	437,447	4,484	-7,783	-1,595	209,087	95,220	0
5t (Z izomer)	464,516	5,580	-8,037	-0,939	634,848	96,071	1

Tablo 4-2: Sentezlenen bileşiklerin *in silico* ADME değerleri ile ilişkili deskriptörler ve bu deskriptörlerin optimal değer aralıkları (Debnath ve Ganguly, 2016; Lipinski, 2000, 2004; Lipinski ve ark., 1997)

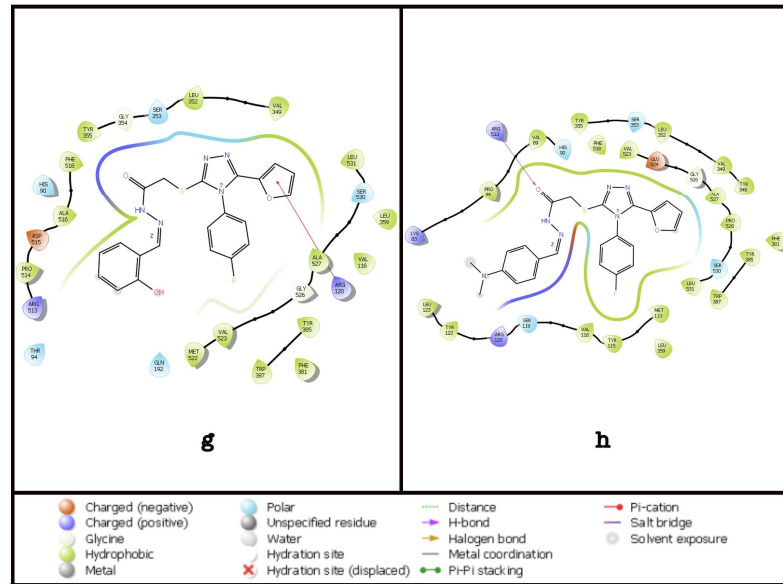
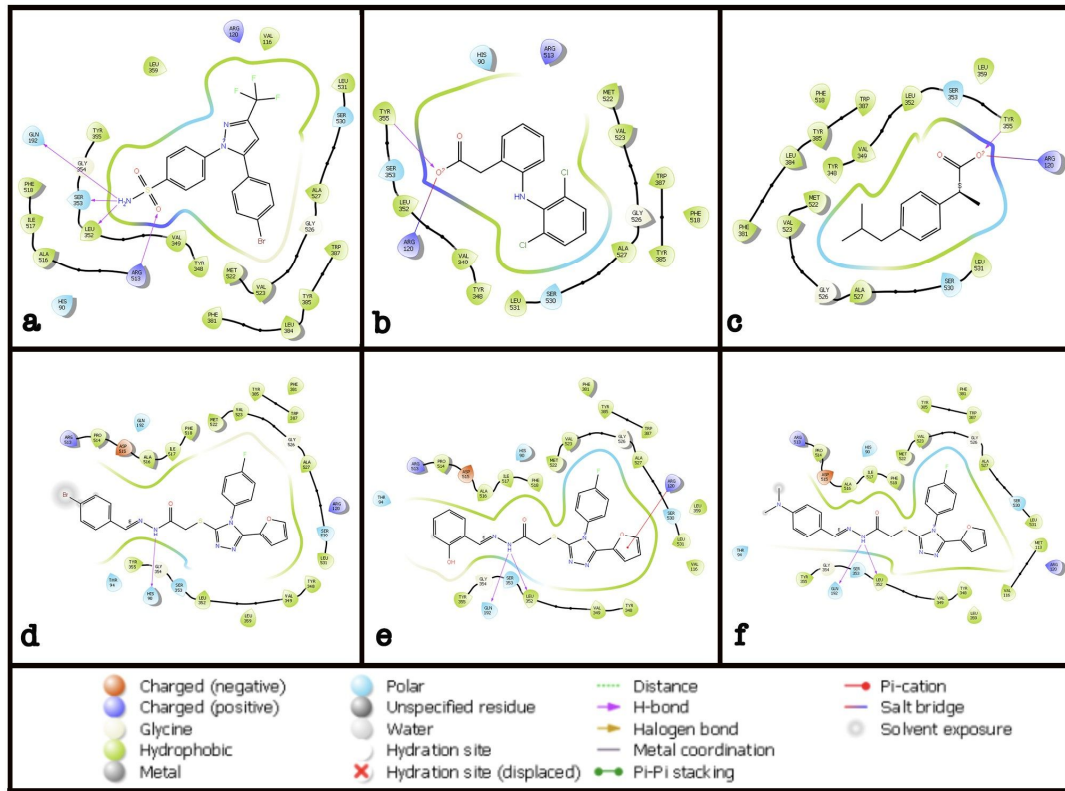
Deskriptör	Optimal Değer Aralıkları
Molekül ağırlığı (MW)	150-500
Oktanöl/su partisyon katsayısı (Log Po/w)	-2 – 5
Suda çözünürlük (Log S)	-6,5 – 0,5
Kan/Beyin partisyon katsayısı (Log BB)	-3 – 1,2
Apparent MDCK hücre permeabilitesi (PMDCK)	<25 zayıf, >500 çok iyi
İnsan oral absorpsiyon yüzdesi (HOA%)	≥%80 yüksek, ≤%25 zayıf

4.2.2. Moleküler Kenetleme Çalışması Bulguları

SC-558, İbuprofen, diklofenak ve biyolojik olarak en iyi aktivite gösteren **5r**, **5s** ve **5t** bileşiklerinin COX-2 enzimi (PDB ID: 1CX2, rezolüsyon: 3 Å) aktif bölgesi ile moleküler kenetleme çalışmaları sonucunda elde edilen etkileşimler **Tablo 4-3**'de ve **Şekil 4-104**'de 2 boyutlu olarak gösterilmiştir.

Tablo 4-3: SC-558, İbuprofen, diklofenak, **5r**, **5s** ve **5t** bileşiklerinin COX-2 enzimi (PDB ID: 1CX2, rezolüsyon: 3 Å) aktif bölgesi ile moleküler kenetleme çalışmaları sonucunda elde edilen etkileşimler

Ligand	Docking Skor	Hidrojen Bağı	π - π Etkileşimi	π -Katyon	Tuz Köprüsü
SC-558	-11,531	GLN192, SER353, LEU352, ARG-513	-	-	-
İbuprofen	-7,469	TYR355	-	-	ARG120
Diklofenak	-7,814	TYR355	-	-	ARG120
5r (E izomer)	-9,869	HIS90	-	-	-
5s (E izomer)	-9,222	GLN192, LEU352	-	ARG120	-
5t (E izomer)	-9,440	GLN192, LEU352	-	-	-
5s (Z izomer)	-5,914	-	-	ARG120	-
5t (Z izomer)	-4,639	ARG513	-	-	-



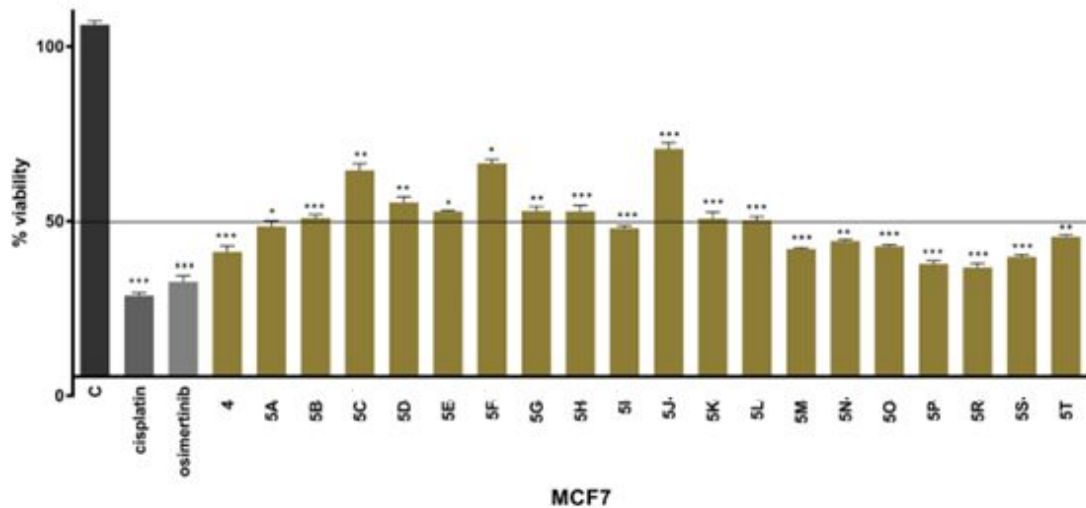
Şekil 4-101: a) SC-558'in COX-2 enziminin aktif bölgesi ile 2D etkileşimi, b) Diklofenak'ın COX-2'nin aktif bölgesi ile 2D etkileşimi, c) İbuprofen'in COX-2'nin aktif bölgesi ile 2D etkileşimi, d) **5r**'nin *E* izomerinin COX-2'nin aktif bölgesi ile 2D etkileşimi, e) **5s**'nin *E* izomerinin COX-2'nin aktif bölgesi ile 2D etkileşimi, f) **5t**'nin *E* izomerinin COX-2'nin aktif bölgesi ile 2D etkileşimi, g) **5s**'nin *Z* izomerinin COX-2'nin aktif bölgesi ile 2D etkileşimi, h) **5t**'nin *Z* izomerinin COX-2'nin aktif bölgesi ile 2D etkileşimi.

4.3. Biyolojik Aktivite Bulguları

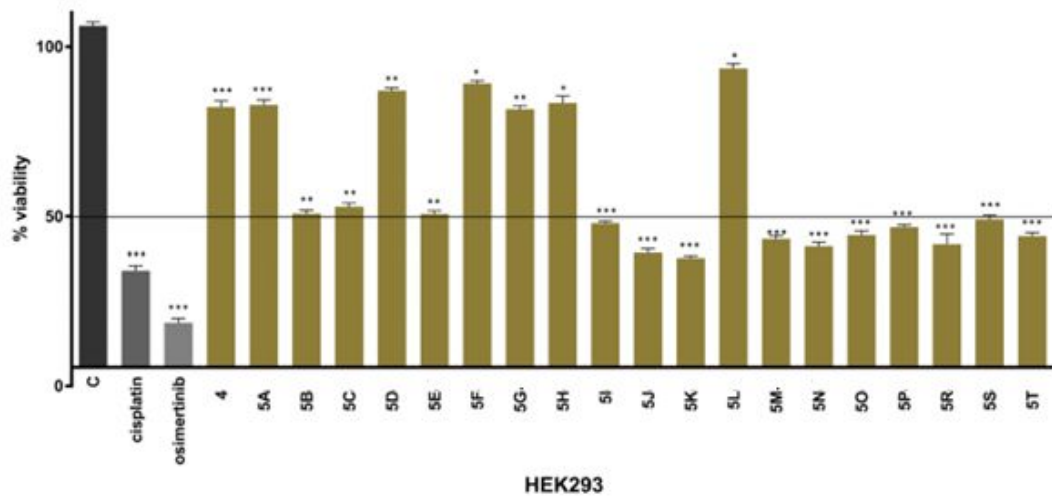
4.3.1. Sitotoksik Aktivite Bulguları

Tasarlanan bileşiklerin MCF7 ve HEK293 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin belirlenmesi için yapılan canlılık testleri 3x3 tekrarlı şekilde gerçekleştirilmiştir. Deneylerdeki kontrol grubu, herhangi bir ajan uygulanmayan grup olarak belirlendi ve %100 canlı olarak kabul edildi. Deney grupları içindeki tekrarlar arasındaki tutarlılığın analizi için elden edilen verilere tek-yönlü ANOVA (one-way ANOVA) testi uygulandı. Grupların kontrol grubuna göre anlamlılıkları ise Dunnett's testi ve Tukey testi ile değerlendirildi. Literatür taramaları sonucu ajanların uygulama konsantrasyonlarına ve zamanlarına karar verildi. Hücrelere uygulanan ajanların hücre canlılığını yarıya indiren konsantrasyon değerleri (IC_{50}) hesaplandı. Ajanların IC_{50} değeri hesaplaması için sigmoidal doz yanıt eğrisi (sigmoidal dose response variable slope) GraphPad Prism® 7.0 programı kullanılarak hesaplandı.

MCF7 ve HEK293 hücreleri üzerine maddelerin sitotoksik etkilerini belirlemek amacı ile, 24 saatlik kültürlerde farklı konsantrasyonlarda (50-0,1 μ M) maddelerden içeren besiyerleri ilave edildi. Hiç madde uygulanmayan kontrol grubunun da besiyeri tazelandı. 24 saatlik inkübasyon periyodundan sonra MTT testi yapılarak veriler elde edildi. 50 μ M madde uygulanmış deneylerin % canlılık sonuçları **Şekil 4-105** ve **Şekil 4-106**'da yer almaktadır. Bileşiklerin IC_{50} sonuçları ise **Tablo 4-4**'de gösterilmektedir.



Şekil 4-102: Bileşik 4 ve 5a-t'nin (50 μ M), standart olarak kullanılan cisplatin ve osimertinibin 24 saatlik uygulamasının MCF7 hücrelerinin canlılığı üzerine etkisi (* P <0.05, ** P <0.01, *** P <0.001, dikey çubuklar standart sapma değerlerini göstermektedir).



Şekil 4-103: Bileşik 4 ve 5a-t'nin (50 μ M), standart olarak kullanılan cisplatin ve osimertinibin 24 saatlik uygulamasının HEK293 hücrelerinin canlılığı üzerine etkisi (* P <0.05, ** P <0.01, *** P <0.001, dikey çubuklar standart sapma değerlerini göstermektedir).

Tablo 4-4: 4 ve 5a-t bileşiklerinin, standart olarak kullanılan cisplatin ve osimertinib madelerinin MCF7 ve HEK293 hücreleri üzerindeki IC₅₀ değerleri (μ M)

Bileşik	IC ₅₀		Bileşik	IC ₅₀	
	HEK293	MCF7		HEK293	MCF7
4	>50	25,41 $\pm$ 0,93	5j	44,56 $\pm$ 1,02	>50
5a	>50	35,17 $\pm$ 1,29	5k	39,18 $\pm$ 1,07	44,25 $\pm$ 1,08
5b	42,01 $\pm$ 0,92	34,21 $\pm$ 0,65	5l	>50	33,57 $\pm$ 1,78
5c	45,32 $\pm$ 1,15	>50	5m	26,13 $\pm$ 0,87	29,13 $\pm$ 0,77
5d	>50	40,45 $\pm$ 0,85	5n	32,78 $\pm$ 0,56	26,17 $\pm$ 1,29
5e	43,05 $\pm$ 1,13	35,12 $\pm$ 1,60	5o	36,16 $\pm$ 0,75	27,22 $\pm$ 0,55
5f	>50	>50	5p	31,55 $\pm$ 1,07	20,35 $\pm$ 0,65
5g	>50	46,08 $\pm$ 1,11	5r	37,19 $\pm$ 0,77	21,98 $\pm$ 1,04
5h	>50	43,54 $\pm$ 0,96	5s	39,87 $\pm$ 1,06	23,15 $\pm$ 0,66
5i	37,18 $\pm$ 0,77	31,74 $\pm$ 1,16	5t	43,14 $\pm$ 1,45	31,15 $\pm$ 1,11
osimertinib	2,98 $\pm$ 0,05	10,11 $\pm$ 0,22	cisplatin	10,17 $\pm$ 1,39	08,13 $\pm$ 0,45

4.3.2. COX-1 ve COX-2 Enzim İnhibisyon Aktivite Bulguları

Bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzim inhibitör etkinliklerini test edebilmek için üretici firmanın talimatları doğrultusunda deneyler gerçekleştirilmiştir. Öncelikle enzimler ile bileşikler inkübasyona bırakılmış, daha sonra içerisinde 20 μ M bileşik bulunan 200 μ l'lik madde-enzim koktaili plate kuyucuklarına koyulmuştur. Her bileşik için ölçülen enzim aktivitesi 3 tekrarlı şekilde 3 farklı zamanda yapılarak gerçekleştirilmiştir. Deney

gruplarının tekrarları arasındaki tutarlılığın analizi için tek-yönlü ANOVA (one-way ANOVA) testi uygulanmıştır. Grupların standart inhibitör bileşikler (COX-1 için SC-560, COX-2 için DuP-697, selekoksib, indometazin) grubuna göre anlamlılıkları ise Dunnett's testi ile değerlendirilmiştir. Bileşiklerin 20 μM 'lık konsantrasyondaki COX-1 ve COX-2 enzim inhibisyonları **Tablo 4-5**'de, IC_{50} değerleri ise **Tablo 4-6**'da verilmiştir. Elde edilen bütün değerler istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir (en az $P < 0,05$).

Tablo 4-5: 4 ve 5a-t bileşiklerinin Siklooksijenaz (COX) inhibitör aktiviteleri.

Bileşik	% inhibition (20 μM)		Bileşik	% inhibition (20 μM)	
	COX-1	COX-2		COX-1	COX-2
4	48,67 $\pm$ 0,94	71,32 $\pm$ 1,05	5j	55,17 $\pm$ 1,04	69,87 $\pm$ 0,18
5a	35,12 $\pm$ 0,85	69,18 $\pm$ 0,12	5k	53,59 $\pm$ 1,83	72,93 $\pm$ 1,39
5b	49,14 $\pm$ 0,87	63,73 $\pm$ 0,98	5l	65,71 $\pm$ 0,59	75,04 $\pm$ 0,49
5c	37,55 $\pm$ 1,34	62,66 $\pm$ 0,98	5m	55,90 $\pm$ 1,03	59,39 $\pm$ 0,84
5d	48,02 $\pm$ 0,94	70,32 $\pm$ 1,03	5n	55,19 $\pm$ 0,78	67,39 $\pm$ 1,38
5e	35,12 $\pm$ 1,04	63,93 $\pm$ 0,82	5o	45,37 $\pm$ 0,93	77,18 $\pm$ 0,25
5f	42,14 $\pm$ 0,87	59,73 $\pm$ 1,12	5p	39,93 $\pm$ 1,58	79,03 $\pm$ 0,48
5g	37,55 $\pm$ 1,34	62,66 $\pm$ 0,98	5r	41,64 $\pm$ 1,62	82,36 $\pm$ 1,29
5h	42,14 $\pm$ 0,87	59,73 $\pm$ 1,12	5s	33,89 $\pm$ 0,81	85,26 $\pm$ 1,84
5i	37,55 $\pm$ 1,34	62,66 $\pm$ 0,98	5t	40,15 $\pm$ 1,54	82,27 $\pm$ 0,79
Diklofenak	99,97 $\pm$ 0,77	99,98 $\pm$ 0,25	Selekoksib	99,85 $\pm$ 0,85	99,91 $\pm$ 1,03
Ibuprofen	99,79 $\pm$ 0,35	99,09 $\pm$ 0,46	SC-560	99,98 $\pm$ 1,07	99,86 $\pm$ 0,92
Dup-697	99,78 $\pm$ 0,94	99,95 $\pm$ 0,36			

Tablo 4-6: Diklofenak, ibuprofen, selekoksib, SC-560, Dup-697, 5r, 5s ve 5t bileşiklerinin siklooksijenaz (COX) IC_{50} değerleri

Bileşik	IC_{50}		SI
	COX-1	COX-2	
5r	-*	16,05 $\pm$ 1,03 (μM)	ND
5s	51,15 $\pm$ 1,29 (μM)	10,21 $\pm$ 0,57 (μM)	5,00
5t	33,91 $\pm$ 1,92 (μM)	15,18 $\pm$ 0,75 (μM)	2,23
Diklofenak	56,16 $\pm$ 0,07 (nM)	35,05 $\pm$ 0,18 (nM)	1,60
Ibuprofen	12,37 $\pm$ 1,05 (μM)	85,20 $\pm$ 5,20 (μM)	0,14
Selekoksib	9,15 $\pm$ 1,05 (μM)	1,03 $\pm$ 0,02 (μM)	8,88
SC-560	10,17 $\pm$ 1,15 (nM)	5,98 $\pm$ 0,46 (μM)	0,0017
Dup-697	9,5 $\pm$ 0,12 (μM)	70,44 $\pm$ 0,12 (nM)	134,86

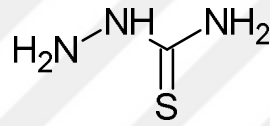
Selektif Index SI= IC_{50} COX-1/ IC_{50} COX-2.

* Çalışılan konsantrasyonlarda IC_{50} değeri hesaplanamamıştır.

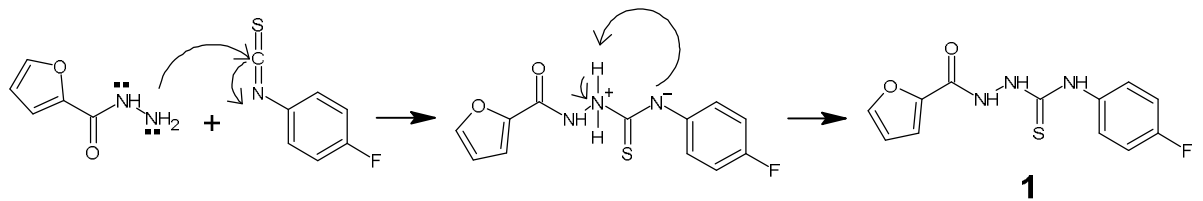
5. TARTIŞMA

5.1. *N*-(4-Florofenil)-2-(furan-2-karbonil)hidrazin-1-karbotiyoamid (1)

Tiyosemikarbazidler, heterosiklik sentezlerde yaygın olarak kullanılan öncü bileşiklerdir ve tiyosemikarbazid türevleri, biyolojik aktiviteye sahip moleküllerin geliştirilmesi için uygun ara ürünler olabildiği gibi literatürde biyolojik olarak aktif birçok tiyosemikarbazid türevi bileşik bulunmaktadır (Acharya ve ark. 2021; Metwally ve ark. 2011).



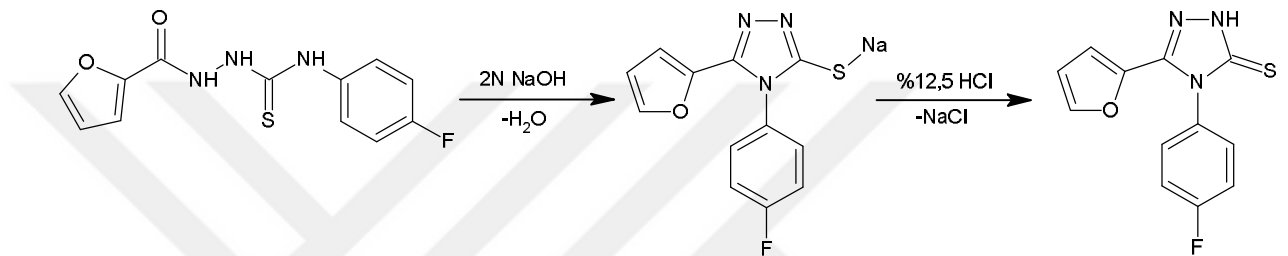
1893 yılında tiyosemikarbazid türevlerinin sentez çalışmaları başlamış, fenil izotiyosiyanat'ın hidrazin hidratla reaksiyonu sonrası 4-feniltiyosemikarbazid elde edilmiştir (Pulvermacher, 1893). Tiyosemikarbazidler sentezi birkaç farklı yolla gerçekleştirilebilir. Tiyosemikarbazidleri sentezlemenin genel bir yöntemi aminlerin veya karbohidrazidlerin izotiyosiyanatlara veya karbonsülfüre nükleofilik ilavesidir (Metwally ve ark. 2011). Bu çalışmada hedef bileşiklerin sentezindeki ilk basamakta furan hidrazid'in 4-florofenil izotiyosiyanata nükleofilik ilavesi ile tiyosemikarbazid (bileşik 1) elde edilmiştir. Önerilen reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir.



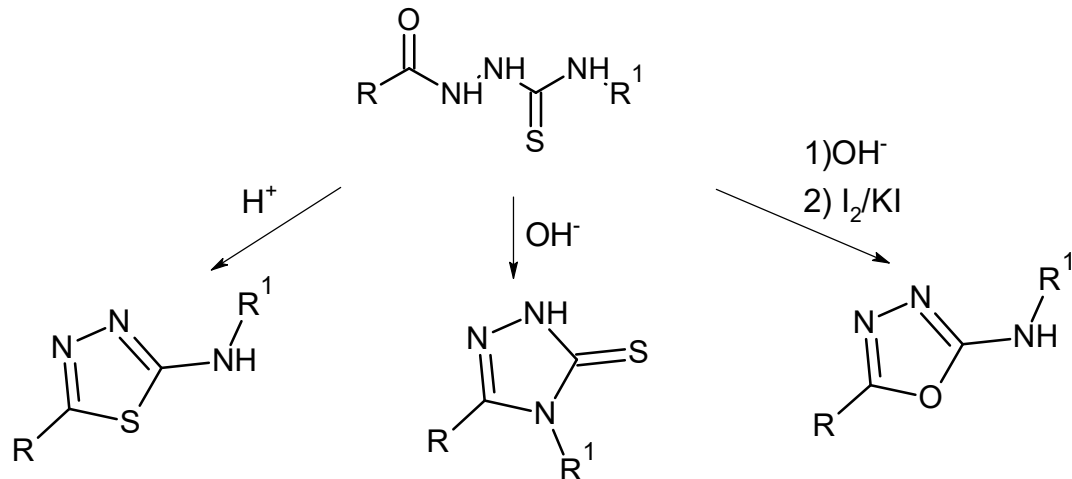
Bileşik 1'in sentezi için furan-2-karboksilik asit hidrazid absölu etanolde çözülmüş ve üzerine 4-florofenil izotiyosiyanat eklenmiş, su banyosunda geri çeviren soğutucuda 3-4 saat ısıtılarak %78,072 verimle elde edilmiştir (Dincel ve ark., 2020).

5.2. 4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (2)

Bileşik 1'in 2N NaOH içerisinde geri çeviren soğutucu altında 3 saat ısıtılması ile su kaybı ve intermoleküler siklizasyon ile bileşik 2 elde edilmiştir. Sodyum tuzu olarak meydana gelen bileşik 2, reaksiyon ortamının %12,5 HCl ile aside edilmesi sonucu katı olarak elde edilmiştir (Dincel ve ark., 2020).

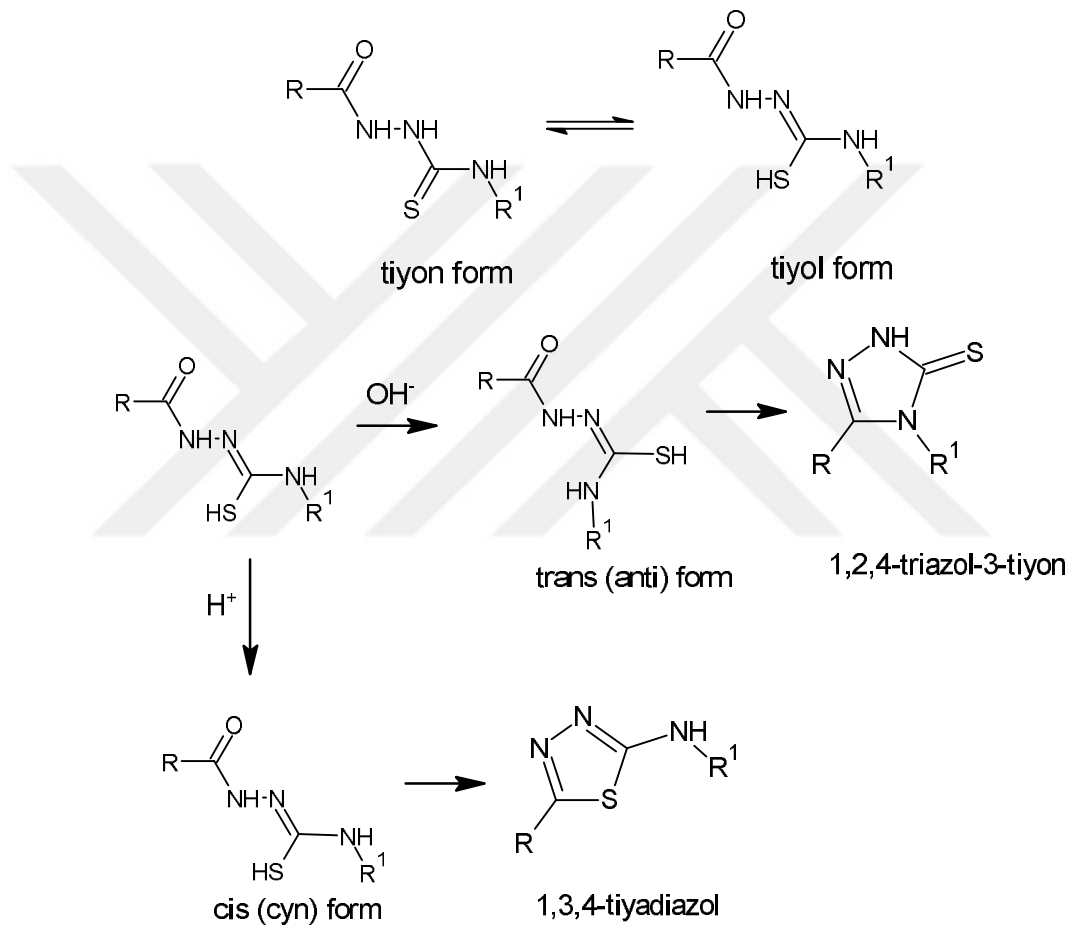


Süstitüe izotiyosiyanatlar ve karboksilik asit hidrazidlerinin reaksiyonu sonucunda oluşan açiltiyosemikarbazidlerden, reaksiyon ortamının pH'sına ve katalizöre bağlı olarak intermoleküler siklizasyon ile çeşitli heterosiklik halkalar kapanır : Asidik pH' da 1,3,4-tiyadiazol halkası, alkali pH'da 1,2,4-triazol halkası, alkali ve iyot varlığında 1,3,4-oksadiazol halkası (Arndt ve Bielich, 1923 ; Dincel, 2022).



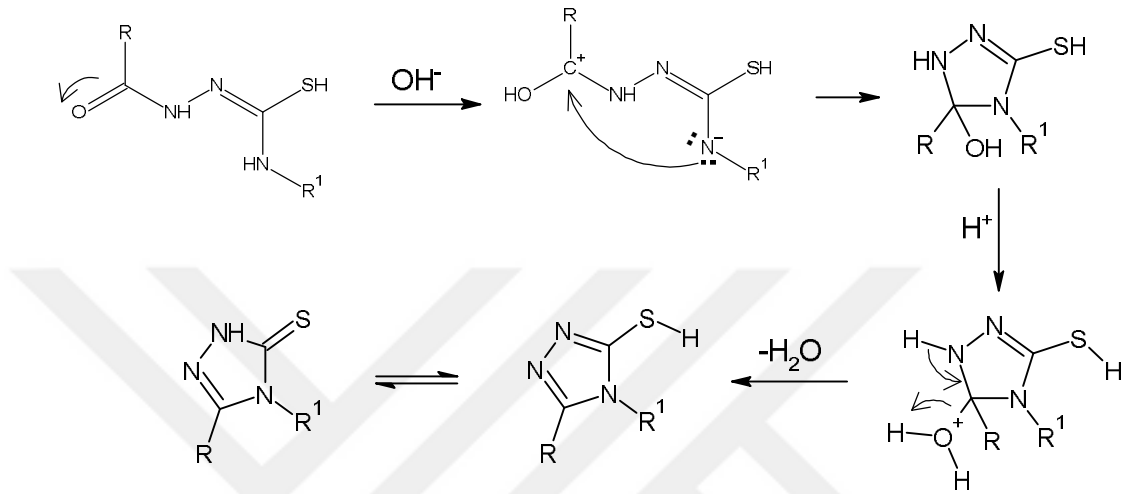
1-Açıl-4-süstitüe tiyosemikarbazidler tiyon ve tiyol tautomer formlar halinde denge halindedir. Tiyol durumunda bulunan C=N çifte bağından kaynaklanan dönme engeli ile

cis ya da *trans* izomeri halinde bulunabilmekte ve bu durum farklı heterosiklik halkaların oluşmasına neden olmaktadır. Asidik ortamda *cis* (*cyn*) formu stabil haldedir ve 1,3,4-tiyadiazol siklizasyonu meydana gelir, alkali ortamda *trans* (*anti*) formu stabildir ve 1,2,4-triazol-3-tiyon yapısı meydana gelir (Dincel, 2022).



Tiyosemikarbazid türevlerinin N^4 konumlu azotunun nükleofililiği, ortam alkali olduğunda karbonil ve tiyokarbonil fonksiyonel gruplarına kıyasla daha fazladır. Tiyosemikarbazidlerin bu özelliğinin bir sonucu olarak N^4 üzerinde bulunan hidrojen (N-H) alkali ortamda proton olarak azottan ayrılır ve azot üzerinde bulunan ortaklanmamış elektron çifti, elektron yoğunluğu düşmüş karbonil karbonuna nükleofilik atak yapar ve karbon ile azot arasında yeni bir bağ oluşarak (C-N bağı)

halka kapanır ve molekülden su ayrıldıktan sonra yapı aromatik bir halkaya dönüşür (Zabikcy, 1970). Önerilen reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir.

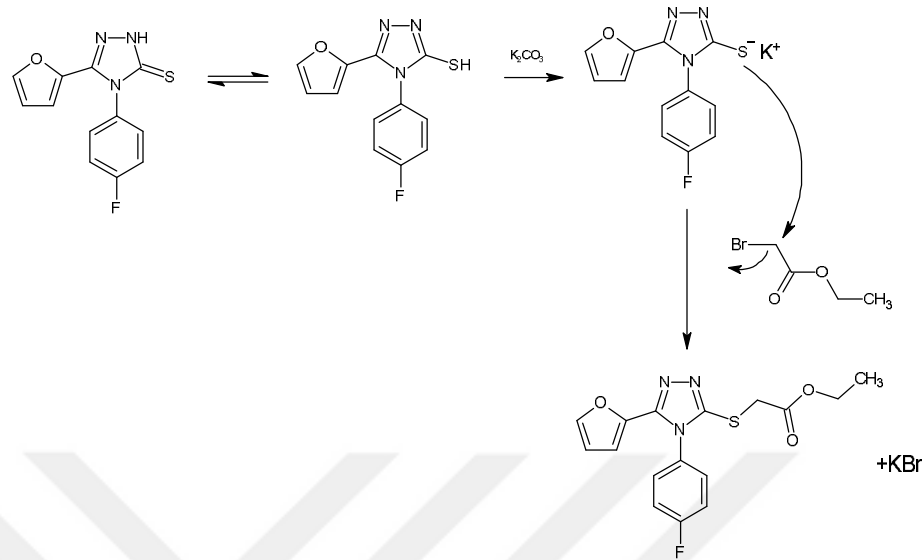


Mekanizma sonucunda oluşan 1,2,4-triazol-3-tiyon halkaları tiyon ya da tiyol tautomerik formları halinde bulunabilir. Literatürde halkanın katı halde tiyon formunu tercih ettiği belirtilmiş ve ilgili yapıların çözücüye bağlı olarak farklı tautomerik formda bulunabileceği ifade edilmiştir (Dincel, 2022 ; Kubota ve Uda, 1973 ; Blackman ve Polya, 1970).

5.3. Etil ((4-florofenil)-5-(furan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sülfanil)asetat (3)

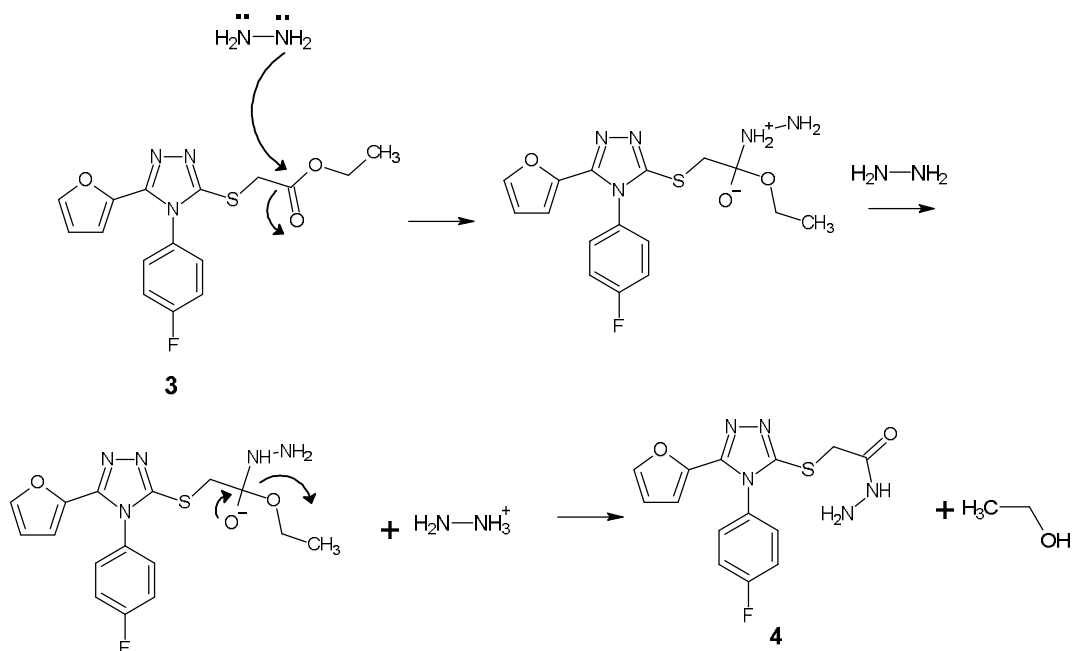
Sentezlenen 4-(4-florofenil)-5-(furan-2-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (bileşik 2)'nin bazik ortamda (K_2CO_3) aseton içerisinde etil bromoasetat ile reaksiyonu sonucu bileşik 3 elde edilmiştir.

Bileşik 3'de önerilen reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir.



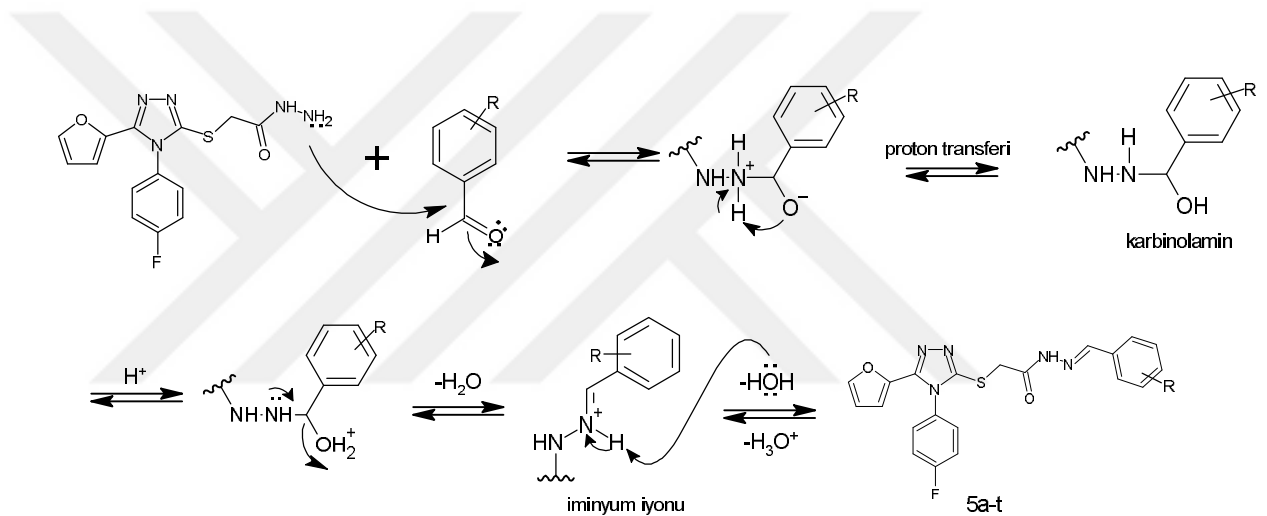
5.4. 2-[[4-(4-Fluorophenyl)-5-(furan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]sulfanyl]asetohidrazid (4)

Karboksilik asit esterlerinin hidrazin hidratla reaksiyonu sonucunda hidrazid meydana gelir. Bu yöntem hidrazid sentezinde kullanılan yaygın bir yöntemdir. Hidrazinin, ester fonksiyonel grubunun karbonil karbonuna nükleofilik atak yapması sonucu hidrazid oluşur (Sayer ve ark., 1974) Orijinal bileşik 4'ün sentezi için bileşik 3'ün hidrazin hidratla etanol içerisinde geri çeviren soğutucuda 6 saat ısıtılması ile % 61,1 verimle elde edilmiştir. Önerilen reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir.



5.5. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]-N'-[(süstitüe fenil)metiliden]asetohidrazidler (5a-t)

5a-t bileşiklerinde bulunan C=N fonksiyonel grubu imin oluşum mekanizmasına göre gerçekleşir ve imin oluşumu organik kimyada en temel ve eski mekanizmalardan biridir (Solomon ve Fryhle, 2016). Tez çalışmasında orijinal furil hidrazid (**4**) bileşiğinde bulunan nükleofilik -NH₂ grubu ile aril aldehitlerin kenetlenme ürünleri olarak hidrazid-hidrazon yapısına sahip bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen hidrazid-hidrazon bileşiklerinin (**5a-t**) önerilen reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir.



Literatürde bulunan sentez yöntemlerinden hareket ile (Ulusoy-Güzeldemirci ve ark., 2019; Han ve ark., 2019; Papiolek ve ark. 2020) çalışmada sentezlenen hidrazid-hidrazon bileşikleri (**5a-t**) orijinal furil hidrazid (**4**) bileşiğinin çeşitli aril aldehit türevleri ile absölü etanol içerisinde geri çeviren soğutucuda 6 saat ısıtılması ile %58,44-%95,24 aralığında verim ile elde edilmiştir, etanol ile kristallendirilerek veya yıkanarak saflaştırılmıştır.

Sentezlenen hidrazid (**4**) ve hidrazid-hidrazon (**5a-t**) türevlerine ait bazı analitik ve fizikokimyasal veriler **Tablo 5-1**'de verilmiştir.

Tablo 5-1: 4, 5a-t bileşiklerinin bazı analitik ve fizikokimyasal verileri

Bileşikler	Molekül Formülü	MA (g/mol)	Verim (%)	ED (°C)	Elementel Analiz		
					Teorik (%) / Pratik (%)		
					C	H	N
4	$C_{14}H_{12}FN_5O_2S$	333,34	61,1	166-168	50,44	3,63	21,01
					50,31	3,82	21,03
5a	$C_{21}H_{16}FN_5O_2S \cdot 0,5H_2O$	421,45	58,44	119-121	58,59	3,98	16,27
					58,17	3,90	15,79
5b	$C_{21}H_{16}FN_5O_4S \cdot 0,5H_2O$	453,44	72,05	190-192,5	54,54	3,71	15,14
					54,76	3,54	15,21
5c	$C_{25}H_{25}FN_6O_3S$	508,57	77,63	247-249	59,04	4,95	16,52
					58,70	5,09	16,49
5d	$C_{22}H_{18}FN_5O_4S \cdot 0,5C_2H_5OH$	467,47	91,5	211-214	56,32	4,32	14,28
					56,00	4,50	14,24
5e	$C_{23}H_{20}FN_5O_2S \cdot 0,5C_2H_5OH$	449,50	85,82	190-192,5	61,00	4,91	14,82
					60,71	4,87	15,09
5f	$C_{21}H_{14}FN_7O_6S \cdot 0,5C_2H_5OH$	511,44	62,09	121-123,5	49,44	3,21	18,34
					49,45	3,22	18,27
5g	$C_{24}H_{22}FN_5O_5S \cdot 0,5H_2O$	511,52	86,88	176-179	55,38	4,45	13,45
					55,21	4,68	13,25
5h	$C_{21}H_{15}FN_6O_4S \cdot 2H_2O$	466,44	83,45	107-109	50,20	3,81	16,73
					49,94	3,82	16,19
5i	$C_{22}H_{18}FN_5O_2S \cdot H_2O$	435,47	91,48	167-169,5	58,27	4,45	15,44
					57,98	4,22	15,09
5j	$C_{23}H_{20}FN_5O_4S$	481,50	90,56	200-202,5	57,37	4,19	14,54
					57,21	4,37	14,53
5k	$C_{22}H_{18}FN_5O_3S$	451,47	86,6	194-195,5	58,53	4,02	15,51
					58,41	3,95	15,32
5l	$C_{22}H_{15}FN_6O_2S \cdot 0,5H_2O$	446,46	95,24	232-234,5	58,02	3,54	18,45
					58,49	3,50	18,47
5m	$C_{21}H_{16}FN_5O_3S \cdot 0,5H_2O$	437,44	61,06	264,5-267	56,50	3,84	15,69
					56,53	3,74	15,62
5n	$C_{21}H_{16}FN_5O_3S$	437,44	79,02	232-234,5	57,66	3,69	16,01
					57,19	3,62	15,81

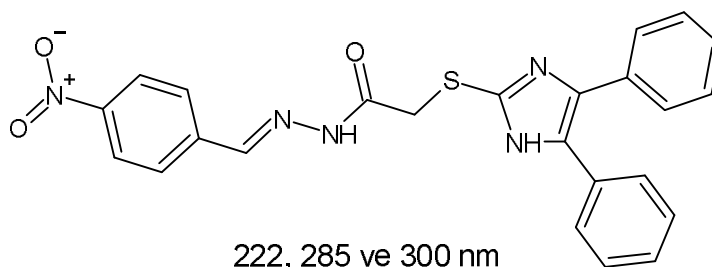
5o	$C_{21}N_{15}ClFN_5O_2S.H_2O$	455,89	94,59	117-119	53,22	3,62	14,78
					52,90	3,63	14,53
5p	$C_{21}H_{15}F_2N_5O_2S.H_2O$	439,44	82	129-131	55,14	3,75	15,31
					55,22	4,02	15,21
5r	$C_{21}H_{15}BrFN_5O_2S.0,5H_2O$	500,34	77,06	120-122	49,52	3,17	13,75
					49,08	3,46	13,12
5s	$C_{21}H_{16}FN_5O_3S$	437,44	92,9	191-192,5	57,66	3,69	16,01
					57,12	3,93	15,81
5t	$C_{23}H_{21}FN_6O_2S$	464,51	94,11	257-258,5	59,47	4,56	18,09
					59,40	4,77	18,04

5.5.1. UV Verileri

Hidrazid-hidrazon yapısındaki bileşiklerin (**5a-t**) sentezinde başlangıç bileşiği olarak kullanılan **4**'ün etanol içerisinde alınan UV spektrumunda 277,5 nm'de bir maksimum gözlenmiştir.

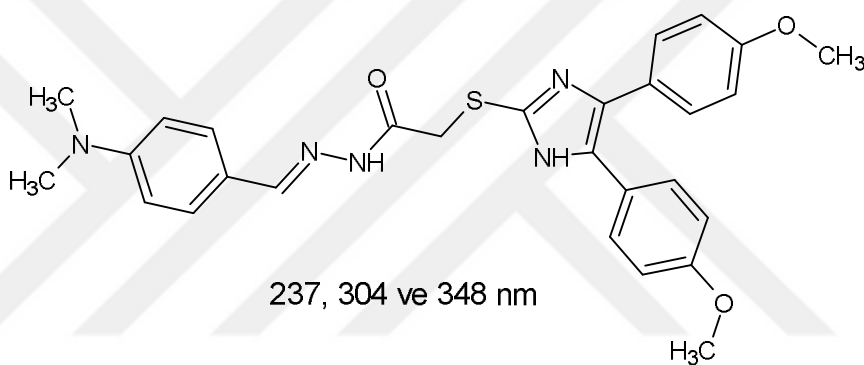
5a-t bileşiklerinin etanol içerisinde alınan UV spektrumlarında ise C=N kromofor grubunun ve süstitüe benziliden artıklarının taşıdığı oksokrom ve kromofor gruplar (**5e** ve **5i** hariç) nedeniyle az ya da çok batokramik kayma sonucu 216-236, 270-288 ve 315-360,5 nm aralıklarında maksimum absorpsiyonlar gözlenmiştir. Gözlemlenen bu değerlerden 216-236 nm aralığındaki maksimum absorpsiyon değerleri C=N kromoforu ve benzenoid bandlardan, 270-288 nm aralığındaki maksimum absorpsiyon değerleri C=O kromoforu ve benzenoid bandlardan, 315-360,5 nm aralığındaki maksimum absorpsiyon değerleri ise aromatik yapılardan kaynaklanmaktadır (Erdik, 2005).

Literatürde yer alan hidrazid-hidrazon fonksiyonel grubu içeren bazı bileşikler için UV değerleri aşağıda verilmiştir. Bileşik **4** ve **5a-t**'nin UV verileri **Tablo 5-2**'de verilmiştir.



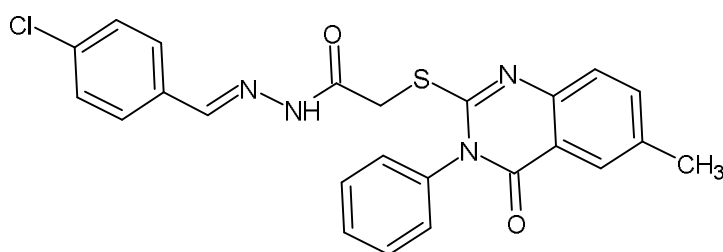
222, 285 ve 300 nm

(Gürsoy ve ark., 1990)



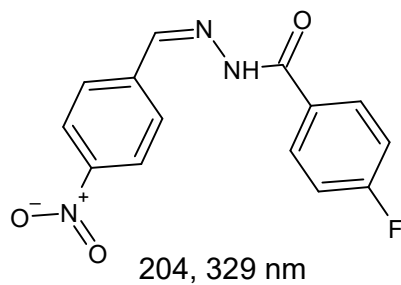
237, 304 ve 348 nm

(Gürsoy ve ark., 1997)



222, 281 ve 336 nm

(Gürsoy ve ark., 2005)



(Rollas ve ark., 2002)

Tablo 5-2: 4, 5a-t bileşiklerinin UV verileri

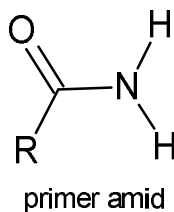
Bileşik	R	$\lambda_{\text{maks EtOH nm}} (\epsilon)$
4	-	277,5 (ϵ 18367)
5a	-	280,5 (ϵ 15256); 220,3 (ϵ 18628)
5b	2,3-(OH) ₂	289 (ϵ 52599); 225,5 (ϵ 36093)
5c	2-OH-4-N(C ₂ H ₅) ₂	360,5 (ϵ 48822); 270 (ϵ 23699); 221,5 (ϵ 31633)
5d	2-OH-3-OCH ₃	287,0 (ϵ 33798); 227,5 (ϵ 26084)
5e	4-C ₂ H ₅	283,0 (ϵ 15372); 221,2 (ϵ 19418)
5f	2,4-(NO ₂) ₂	336,5 (ϵ 15036); 276,0 (ϵ 24139)
5g	3,4,5-(OCH ₃) ₃	294,0 (ϵ 20153); 230,5 (ϵ 18158)
5h	4-NO ₂	322,0 (ϵ 24068); 281,5 (ϵ 23461); 231,0 (17864)
5i	4-CH ₃	285,5 (ϵ 39192); 223,0 (ϵ 24908)
5j	3,4-(OCH ₃) ₂	315,0 (ϵ 38808); 283,0 (ϵ 50798); 228,0 (ϵ 34812)
5k	3-OCH ₃	288,0 (ϵ 31377); 223,0 (ϵ 22031)
5l	4-CN	293,5 (ϵ 27769); 220,5 (ϵ 17590)

5m	4-OH	288 (ϵ 33464); 224,5 (ϵ 20647)
5n	3-OH	283 (ϵ 39938); 216,5 (ϵ 32020)
5o	4-Cl	286,5 (ϵ 46637); 223,0 (ϵ 24298)
5p	4-F	282,0 (ϵ 36737); 216,0 (ϵ 24476)
5r	4-Br	287,5 (ϵ 34173); 222,5 (ϵ 17461)
5s	2-OH	280,0 (ϵ 36876); 229,0 (ϵ 20034)
5t	4-N(CH ₃) ₂	339,5 (ϵ 30193); 236,0 (ϵ 23179)

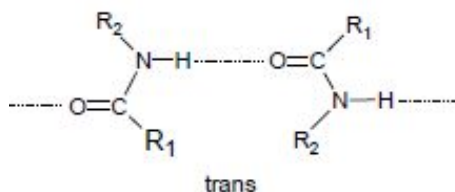
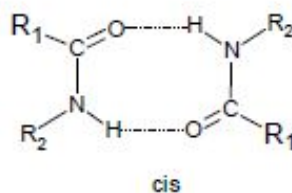
5.5.2. FT-IR Spektral Verileri

Sentezlenen bileşiklerin yapılarını tayin etmek amacı ile FT-IR spektrumları değerlendirilmiştir.

Primer amidlerde bulunan N-H asimetrik ve simetrik gerilme bandları sırasıyla 3550-3420 cm⁻¹ ve 3450-3320 cm⁻¹ aralığında çift band olarak gözlenmekle beraber katı fazda moleküller arası hidrojen bağı oluşturmaları sebebi ile N-H gerilme titreşim bandları 3200-3050 cm⁻¹'e kadar kayabilmektedir (Erdik, 2015).



Sekonder amidlerin *cis* ya da *trans* halde bulunabilmelerinden dolayı, sekonder amidlerde bulunan N-H gerilme titreşim bandlarının *trans* ve *cis* konformasyonları (hidrojen bağı oluşturmamış) sırası ile 3460-3440 cm⁻¹ ve 3440-3420 cm⁻¹ aralığında gözlemlenir. Derişik çözeltilerde ve katı fazda artan moleküller arası hidrojen bağı nedeni ile bu titreşim bandları 3180-3140 cm⁻¹ (*cis*) ve 3330-3270 cm⁻¹ (*trans*) aralığında gözlenmektedir (Ergenç ve ark.,1999).



5a-t bileşiklerinin sentezinde başlangıç bileşiği olarak kullanılan 2-[[4-(4-florofenil)-5-(furan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]asetohidrazid (**4**)'in FT-IR spektrumunda N-H gerilme titreşim bandları 3317, 3257, 3152 cm^{-1} 'de; **5a-t** bileşiklerine ait N-H gerilme bandları 3202-3113 cm^{-1} aralığında yukarıda verilen literatür bilgilerine uygun olarak gözlenmiştir. N-H gerilme titreşim bandlarının bu aralıkta gözlenmesi **5a-t** bileşiklerinde moleküller arası hidrojen bağı olduğunu düşündürmektedir.

Fenolik O-H grubu taşıyan **5b-5d**, **5m**, **5n** ve **5s** bileşiklerinde O-H gerilme bandları 3600-3157 cm^{-1} aralığında saptanırken molekül yapılarında H_2O veya $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ tutan bileşiklerin spektrumlarında da O-H bandları benzer aralıkta gözlemlenmiştir.

Literatürde aromatik C-H gerilme titreşimlerinin 3090-3030 cm^{-1} aralığında; alifatik C-H asimetrik ve simetrik gerilme titreşimleri sırasıyla 2978-2929 cm^{-1} ve 2899-2839 cm^{-1} aralığında gözlemlendiği bildirilmektedir (Erdik, 2015; Silverstein ve ark., 1981). **4** ve **5a-t** bileşiklerinde aromatik C-H gerilme titreşimleri 3089-3010 cm^{-1} aralığında; alifatik C-H asimetrik ve simetrik gerilme titreşimleri 2981-2800 cm^{-1} aralığında literatüre uygun olarak gözlenmiştir.

Hidrazid-hidrazon bileşiklerinin (**5a-t**) sentezlenmesinde başlangıç maddesi olarak kullanılan orijinal 2-[[4-(4-florofenil)-5-(furan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]asetohidrazid (**4**)'in C=O bağının gerilme titreşimi artan mezomerik etki nedeniyle 1679 cm^{-1} 'de; **5a-t** bileşiklerindeki C=O gerilme bandı 1687-1650 cm^{-1} aralığında literatüre uygun olarak gözlenmiştir (Silverstein ve ark., 1981).

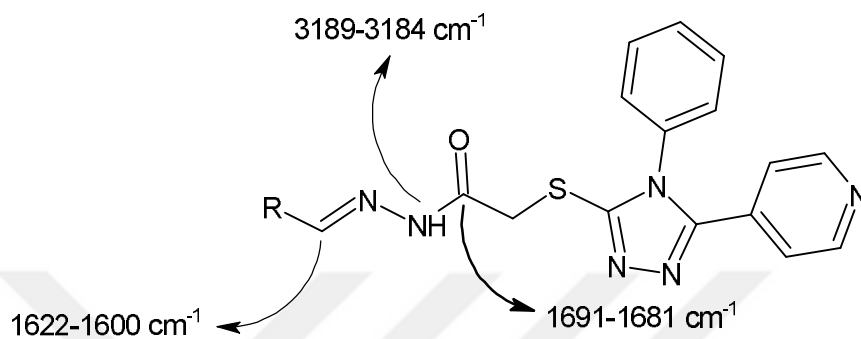
Literatürde hidrazon fonksiyonel grubunun (C=N) IR spektrumlarında gerilme frekanslarının 1689-1471 cm^{-1} aralığında gözlemlendiği bildirilmektedir (Silverstein ve ark., 1981). **5a-t** bileşiklerinde yeni oluşan ve bileşiklerin yapısının aydınlatılmasında önemli olan C=N bağına ilişkin bandlar, 1666-1575 cm^{-1} aralığında literatüre uygun şekilde gözlemlenmiştir. Ayrıca yakın frekanslarda beklenen ve tespit edilen aromatik C=N, C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları da tüm bileşikler için (**4** ve **5a-t**) 1602-1403 cm^{-1} aralığında saptanmıştır.

4 ve **5a-t** bileşiklerinde ortak olarak bulunan SCH_2 ve bileşiklerin bazılarında (**5c**, **5d**, **5e**, **5g**, **5i**, **5j**, **5k** ve **5t**) alifatik gruplar nedeniyle alifatik C-H asimetric ve simetric eğilme bandları 1398-1309 cm^{-1} aralığında; C-S gerilme bandları ise 1233-1215 cm^{-1} aralığında; aromatik C-F gerilme bandları 1205-1125 cm^{-1} aralığında izlenmiş, ikinci bir halojen taşıyan diğer bileşikler arasında **5o** bileşiğinin IR spektrumunda aromatik C-Cl gerilme bandı 1090 cm^{-1} 'de, **5r** bileşiğinde aromatik C-Br gerilme bandı da 1069 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir. Tüm bileşiklerin (**4** ve **5a-t**) yapılarında ortak olarak bulunan 1,4-disübstitüe benzen aromatik C-H eğilme bandları 849-831 cm^{-1} aralığında saptanırken **5a-t** bileşiklerinin yapılarındaki ariliden artığına ait sübstitüsyon durumları nedeniyle her bir bileşik için mono, 1,2-disübstitüsyon, 1,2,3-/1,2,4-/1,3,4-trisübstitüsyon ve 1,3,4,5-tetrasübstitüe aromatik C-H eğilme bandları literatüre uygun olarak gözlemlenmiştir (Erdik, 2015; Silverstein ve ark., 1981).

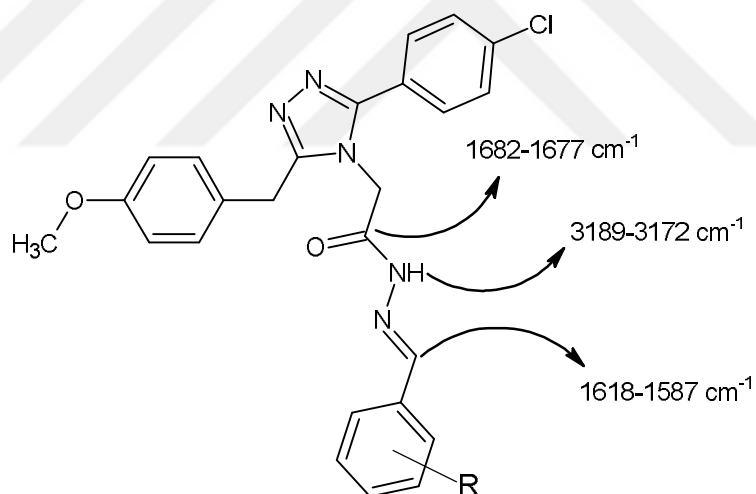
Aril grubuna bağlı nitro (NO_2) fonksiyonel grubunun N-O asimetric ve simetric gerilme titreşimlerinin sırası ile 1540-1510 cm^{-1} ve 1360-1340 cm^{-1} aralığında gözlemlendiği literatürde bildirilmiştir. (Erdik, 2015). **5f** ve **5h** bileşiklerinde bulunan aromatik halkaya bağlı nitro grupları yapı tayininde önemli olmakla birlikte **5f** bileşiğinde N-O grubuna ait asimetric ve simetric gerilme titreşimleri sırasıyla 1544 ve 1339 cm^{-1} 'de; **5h** bileşiğinde N-O grubuna ait asimetric ve simetric gerilme titreşimleri sırasıyla 1567 ve 1340 cm^{-1} 'de literatüre uygun olarak gözlemlenmiştir. **5l** bileşiğinin yapısında bulunan nitril grubu ($\text{C}\equiv\text{N}$) gerilme titreşimi yapı tayininde önemli bir bulgu olarak 2221 cm^{-1} de; literatürde belirtilen 2250-2200 cm^{-1} aralığına uygun olarak gözlemlenmiştir (Erdik, 2015).

Bileşiklerin FT-IR bulguları **Tablo 5-3**'de özetlenmiştir.

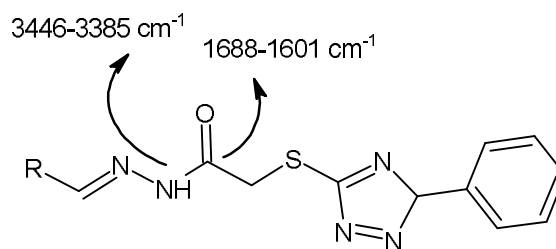
Literatürde hidrazid-hidrazon yapısı taşıyan benzer bileşiklere ait FT-IR spektral verileri aşağıda verilmiştir.



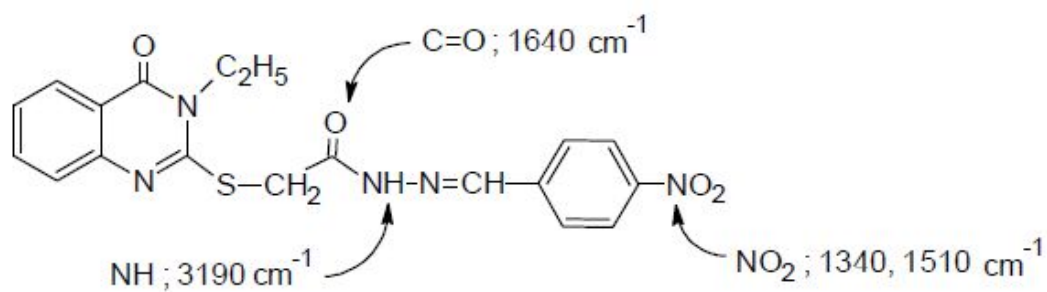
(Bayrak ve ark., 2009)



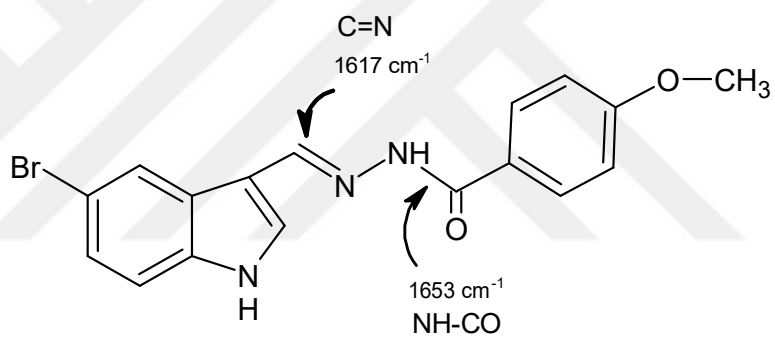
(Bekircan ve ark., 2014)



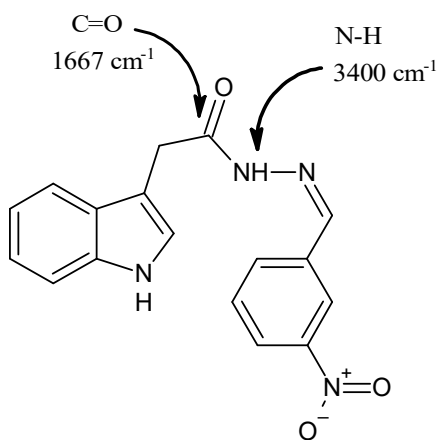
(Dayama ve ark., 2014)



(Gürsoy ve İlhan, 1995)

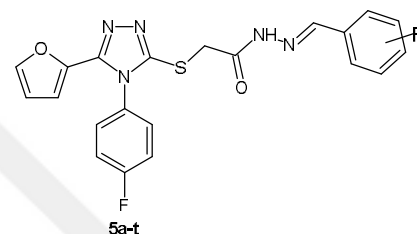
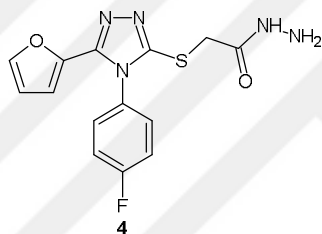


(Gürkok ve ark., 2009)



(Rubab ve ark., 2017)

Tablo 5-3: 4, 5a-t bileşiklerinin ortak FT-IR verileri



Bileşik	R	N-H g.b.	ar C-H g.b.	al. C-H asim. ve sim. g.b.	C=O g.b.	hidrazon C=N ve ar. C=N, C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları	al. C-H asim. ve sim. e.b.	C-S g.b	ar. C-F g.b.	1,4-disüstitüe ar. C-H e.b.
4	-	3317, 3257, 3152	3043	2900, 2800	1679	1600, 1520, 1506, 1429	1398, 1334	1215	1205	837
5a	-H	3177	3086	2964, 2800	1670	1630, 1600, 1509, 1403	1383, 1352	1223	1202	841
5b	2,3-(OH) ₂	3169	3028	2970, 2928, 2855	1682	1630, 1578, 1509, 1449	1359, 1310	1225	1158	842
5c	2-OH-4-N(C ₂ H ₅) ₂	3183	3051	2976, 2932, 2870	1664	1638, 1600, 1509, 1452	1356, 1318	1224	1197	848
5d	2-OH-3-OCH ₃	3162	3063	2974, 2930, 2838	1674	1605, 1579, 1511, 1456	1359, 1322	1226	1184	849
5e	4-C ₂ H ₅	3113	3077	2962, 2932, 2872	1672	1617, 1602, 1508, 1430	1348, 1321	1222	1154	832
5f	2,4-(NO ₂) ₂	3150	3089	2933, 2833	1681	1599, 1525, 1509, 1438	1355, 1309	1225	1153	838

5g	3,4,5-(OCH ₃) ₃	3148	3072	2978, 2935, 2872	1650	1600, 1575, 1509, 1436	1372, 1332	1223	1125	846
5h	4-NO ₂	3155	3026	2971, 2877	1687	1589, 1509, 1453, 1438	1356, 1316	1233	1185	839
5i	4-CH ₃	3167	3080	2959, 2924, 2870	1671	1617, 1599, 1508, 1429	1382, 1346	1222	1155	843
5j	3,4-(OCH ₃) ₂	3168	3082	2981, 2925, 2837	1678	1598, 1543, 1509, 1435	1362, 1322	1221	1143	844
5k	4-OCH ₃	3200	3078	2966, 2800	1681	1666, 1602, 1519, 1453	1395, 1377	1221	1173	831
5l	4-CN	3101	3011	2929, 2864	1681	1575, 1554, 1508, 1454	1390, 1361	1227	1153	839
5m	4-OH	3202	3064	2950, 2883, 2804	1659	1603, 1509, 1451, 1403	1377, 1323	1224	1144	849
5n	3-OH	3157	3073	2962, 2830	1666	1612, 1510, 1440, 1403	1383, 1320	1225	1155	841
5o	4-Cl	3178	3080	2954, 2800	1672	1615, 1598, 1509, 1448	1382, 1343	1223	1125	843
5p	4-F	3180	3078	2964, 2850	1671	1600, 1509, 1427, 1404	1383, 1340	1232	1155	839
5r	4-Br	3178	3079	2961, 2925, 2850	1671	1615, 1599, 1509, 1431	1381, 1341	1222	1125	842
5s	2-OH	3161	3010	2969, 2928, 2853	1672	1617, 1568, 1511, 1429	1360, 1321	1225	1154	844
5t	4-N(CH ₃) ₂	3161	3074	2950, 2895	1666	1607, 1530, 1510, 1428	1360, 1319	1221	1151	844

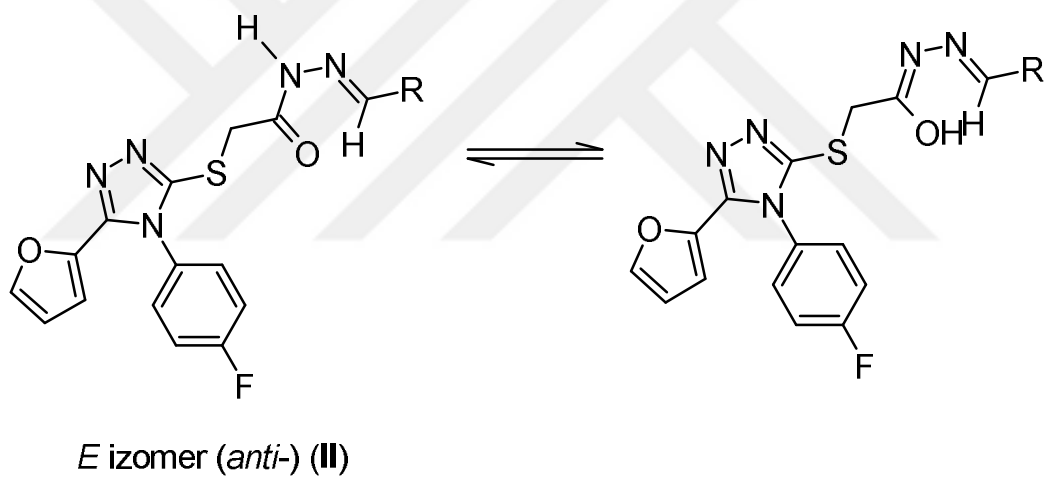
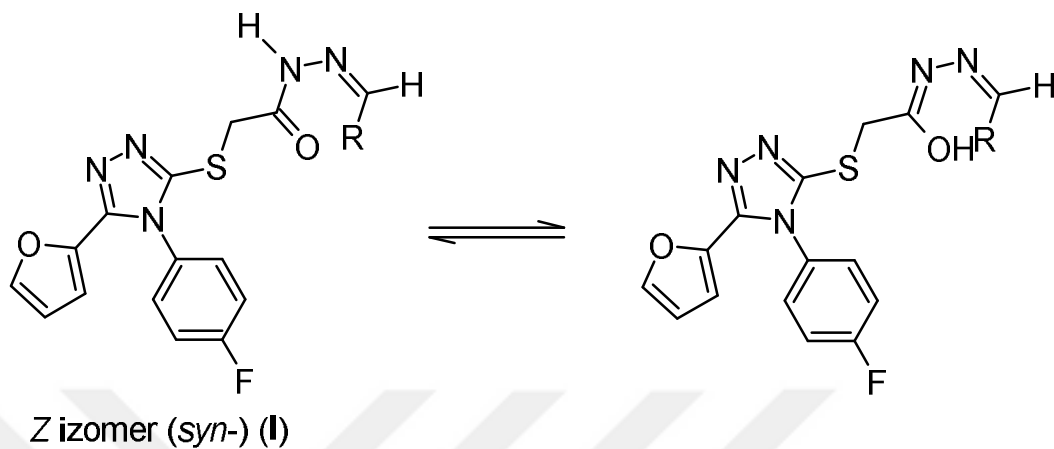
Infrared spektroskopi, sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasına yardımcı olmakla birlikte bileşiklerin yapı tayinleri hakkında daha kesin bilgi veren NMR spektrumları değerlendirilmiştir.

5.5.3. ¹H-NMR Spektral Verileri

Sentezlenen orijinal furan hidrazid (**4**) bileşiğinin 500 MHz'de DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda CONH-NH₂ yapısına ait 2 hidrojen (-NH₂ protonları) δ 4,32 ppm'de yayvan singlet olarak gözlenmiştir. **4**'ün çeşitli aril aldehitlerle kondensasyonu ile sentezlenen orijinal hidrazid-hidrazon (**5a-t**) bileşiklerinde bu hidrojenlere (-NH₂ protonları) ait pikin kaybolması, δ 8,68-7,87 ppm aralığında izomeri nedeniyle çift singlet olarak gözlenen hidrazon (N=CH) protonları, ve aril aldehitlere ait protonların varlığı hedef bileşiklerin (**5a-t**) sentezlendiğini göstermektedir. **5a-t** bileşiklerinin tümünde ortak olarak bulunan CONH hidrojenlerine ait pikler δ 12,36-11,34 ppm aralığında bileşiklerin çoğunda (**5b-d**, **5f**, **5g**, **5i-m**, **5o**, **5r-t**) iki singlet olarak; -SCH₂ protonlarına ait pikler ise δ 4,53-3,98 ppm aralığında tüm bileşiklerde yine çift singlet olarak gözlemlenmiştir.

5a-t bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında -CONH-, -N=CH- ve -SCH₂- protonları da dahil olmak üzere tek singlet olarak gözlenmesi beklenen piklerin iki singlet ve bunun yanında ariliden artıklarına ait protonların da çoklu pikler halinde gözlenmeleri bileşiklerin *Z* (*syn*-) ve *E* (*anti*-) izomer karışımı olarak meydana geldiğini göstermektedir. **5a-t** bileşiklerinde bulunan -N=C- grupları etrafında serbest dönmenin kısıtlı olması ve aynı zamanda amid grubu yapısındaki (CONH) azotun ortaklanmamış elektronlarını karbonil karbona (CO) vererek çift bağ karakteri kazanması sonucu, *Z* (*syn*-) veya *E* (*anti*-) izomerleri oluşmaktadır (Gürsoy ve ark., 1997; Akgün ve ark., 2004).

Aşağıda verilen formüllerden de görüldüğü üzere hidrazid-hidrazon bileşikleri (**5a-t**) iki farklı izomer yapısı göstermektedir. Aşağıdaki ilk formülde *Z* (*syn*-) yapıdaki (I) ve alttaki *E* (*anti*-) yapıdaki (II) iki izomer karışımı halinde bulunmaktadırlar. Bu izomerlerin taşıdığı protonlar da farklı kimyasal çevrelere sahip olduğundan farklı ppm değerlerinde gözlenmekte ve bu durum spektrumlarda çoklu piklere neden olmaktadır.



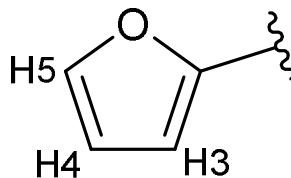
Bileşiklerin izomer karışımı kristalizasyon yöntemleri veya ince tabaka kromatografisi, kolon kromatografisi gibi kromatografik yöntemler ile ayrıştırılamamıştır ve izomer karışımlarının yaklaşık oranları $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarındaki integrasyon oranlarından belirlenmiş ve **Tablo 5-4**'de gösterilmiştir.

Tablo 5-4: 5a-t bileşiklerinin izomer oranları

Bileşik	izomer oranı	Bileşik	izomer oranı
5a	1:2	5k	1:2
5b	1:1	5l	1:2
5c	1:2	5m	1:2
5d	1:1	5n	1:2
5e	1:2	5o	1:2
5f	1:2	5p	1:2
5g	1:2	5r	1:2
5h	1:2	5s	1:1
5i	1:2	5t	1:2
5j	1:2		

Sentezlenen orijinal hidrazid-hidrazon bileşiklerinin (5a-t) $^1\text{H-NMR}$ spektrumunun yorumlanmasında önce ortak hidrojen atomları üzerinde durulmuş, daha sonra sübtitüentler ile ilgili detaylar verilmiştir.

4 ve 5a-t bileşiklerinin tümünde ortak olarak bulunan aromatik furan halkasındaki bozulan simetriden dolayı, protonlar δ 7,83-6,15 ppm aralığında farklı bölgelerde rezonans olmuştur.



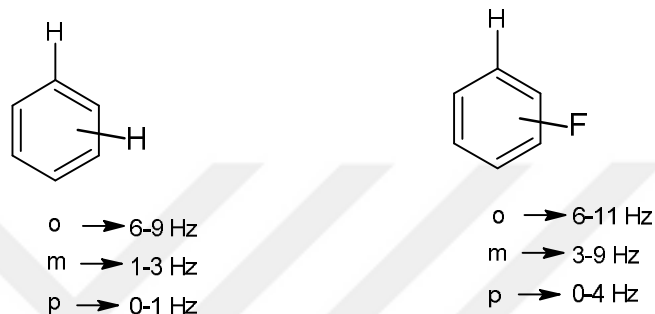
C=C bağına bağlı oksijen α -protonunun rezonansını aşağı alana, β -protonunun rezonansını mezomerik etkiden dolayı yukarı alana kaydırır, bu durumda H5 protonlarının aşağı alana, H3 ve H4 protonlarının yukarı alana kayması beklenmektedir. (Balcı, 2011). Furanda etkileşme sabitleri $J_{3,4} = 3,3$ Hz; $J_{4,5} = 1,75$ Hz'dir. **5a-t** bileşiklerinin sentezinde başlangıç bileşiği olarak kullanılan orijinal furil hidrazid bileşiğinde (4) H5 protonuna ait pik δ 7,77 ppm'de 1H integral değerinde H4 protonu ile etkileşerek dublet olarak ($J = 1,63$ Hz); H4 protonuna ait pik δ 6,54 ppm'de 1H integral değerinde H3 ve H5 protonu ile etkileşerek dubletin dubleti ($J = 3,52; 1,6$ Hz) olarak; H3 protonuna ait pik δ 6,24 ppm'de 1H integral değerinde H4 protonu ile etkileşerek dublet ($J = 3,54$ Hz) olarak gözlenmiştir.

5a, 5c, 5d, 5e, 5h, 5i, 5k, 5l, 5m, 5n, 5p, 5r, 5s ve **5t** bileşiklerinde H5 protonuna ait pikler δ 7,83-7,70 ppm aralığında 1H integral değerinde H4 protonu ile etkileşerek dublet ($J = 1,65$ -1,84 Hz aralığında) olarak gözlenmiştir. **5b, 5f** ve **5o** bileşiklerinde H5 protonuna ait pikler sırasıyla δ 7,78; δ 7,77; δ 7,78 ppm'de, singlet olarak gözlenmiştir. **5g** ve **5j** bileşiklerinde H5 protonunun *E* ve *Z* izomerlere ait pikleri δ 7,78 ve δ 7,77 ppm'de 2 dublet olarak ($J = 1,84$ ve 1,80 Hz) gözlenmiştir.

5a, 5b, 5c, 5e, 5g, 5h, 5i, 5j, 5k, 5l, 5m, 5n, 5p, 5r, 5s ve **5t** bileşiklerinde H4 protonuna ait pikler δ 6,59-6,46 ppm aralığında 1H integralinde H3 ve H5 protonu ile etkileşerek dubletin dubleti ($J = 3,60$ -3,50; 1,80-1,65 Hz) olarak gözlenmiştir. **5d, 5f** ve **5o** bileşiklerinde H4 protonuna ait pik her üç bileşikte de δ 6,53 ppm'de singletler olarak gözlemlenmiştir.

5c bileşiği hariç diğer bileşiklerde (**5a, 5b, 5d-t**) *E* ve *Z* izomerlere ait H3 proton pikleri ayrı ayrı 2 dublet ($J = 3,60$ -3,50 Hz) şeklinde δ 6,29-6,16 ve 6,28-6,15 ppm aralıklarında gözlenmiş, **5c** bileşiğindeki H3 protonları ise δ 6,29-6,20 ppm aralığında 2-OH-4N(C₂H₅)₂ PhC₅-H protonu ile birlikte multipleret olarak gözlenmiştir.

Flor atomunun spin kuantum sayısı da hidrojen atomununki gibi $\frac{1}{2}$ olduğundan ^1H - ^{19}F spinleri etkileşim gösterir. Benzen halkasındaki orto, meta ve para ^1H - ^1H çekirdek etkileşimleri ^1H - ^{19}F çekirdek etkileşimleri ile kıyaslandığında, ^1H - ^{19}F etkileşimleri daha yüksek değerlidir (Williams ve Fleming, 1989).



Bileşik **4**'deki 4-FPhC_{2,6}-H protonları δ 7,66-7,58 ppm aralığında multipler olarak, 4-FPhC_{3,5}-H protonları δ 7,48 ppm'de orto ^1H - ^1H ve orto ^1H - ^{19}F etkileşimleri sonucunda triplet ($J = 8,72$ Hz) olarak gözlenmiştir. **5c**, **5f**, **5h**, **5k**, **5l**, **5n**, **5p** ve **5r** bileşiklerinde 4-FPhC_{3,5}-H protonları δ 7,53-7,40 ppm aralığında 2H integralinde orto ^1H - ^1H ve orto ^1H - ^{19}F etkileşimleri sonucunda tripletler ($J = 8,74$ - $8,69$ Hz) olarak gözlenmiştir. **5b**, **5d**, **5e**, **5i** ve **5s** bileşiklerinde 4-FPhC_{3,5}-H protonları sırasıyla δ 7,47; δ 7,48; δ 7,48; δ 7,48 ve δ 7,47 ppm'lerde 2H integral değerinde orto ^1H - ^1H ve orto ^1H - ^{19}F etkileşimleri ve meta ^1H - ^1H etkileşimleri sonucunda tripletin dubleti ($J = 8,76$ - $8,70$ ve $2,40$ - $1,72$ Hz) olarak gözlenmiştir. **5g** ve **5j** bileşiklerinde 4-FPhC_{3,5}-H protonları sıra ile δ 7,53-7,43 ppm ve δ 7,52-7,44 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. **5a** bileşiğinde 4-FPhC_{3,5}-H protonları δ 7,50-7,42 ppm aralığında Ph C_{3,4,5}-H hidrojenleri ile birlikte multipler olarak gözlenmiştir. **5m** bileşiğinde 4-FPhC_{3,5}-H protonları δ 7,57-7,41 ppm aralığında 4-OHPh C_{2,6}-H protonlarıyla birlikte multipler olarak gözlenmiştir. **5o** bileşiğinde 4-FPhC_{3,5}-H protonları δ 7,54-7,44 ppm aralığında 4-ClPh C_{3,5}-H protonları ile birlikte multipler olarak gözlenmiştir. **5t** bileşiğinde 4-FPhC_{3,5}-H protonları δ 7,51-7,44 ppm aralığında 4-N(CH₃)₂Ph C_{2,6}-H protonları ile birlikte multipler olarak gözlenmiştir.

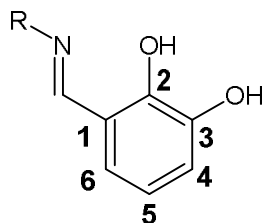
5k ve **5r** hariç diğer bileşiklerde 4-FPhC_{2,6}-H protonları δ 7,67-7,52 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. **5k** bileşiğinde 4-FPhC_{2,6}-H protonları δ 7,60-7,50 ppm aralığında 4-OCH₃Ph C_{2,6}-H protonlarıyla birlikte multipler olarak gözlenmiştir. **5r**

bileşiğinde 4-FPhC_{2,6}-H protonları δ 7,75-7,63 ppm aralığında 4-BrPh C_{2,3,5,6}-H protonlarıyla birlikte multiplet olarak gözlenmiştir.

5a-t bileşiklerinde aril aldehitlere ait protonların pikleri bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında beklenen bölgelerde gözlenmiş ve bileşiklerin molekül yapılarını doğrulamıştır. Bileşiklerin yapılarının değerlendirilmesinde süstitüe benzenlerde bulunan orto (o-), meta (m-) ve para (p-) konumlarındaki protonların gözlemlenebilecekleri teorik kimyasal kayma değerleri, $\delta=7,27 + \sum z_i$ denklemi ve süstitüent parametreleri kullanılarak hesaplanmıştır (Balcı, 2011; Jackman ve Sternhell, 1969).

5a bileşiğinde bulunan fenil süstitüsyonundaki Ph C_{2,6}-H protonları δ 7,73-7,69 ve δ 7,69-7,65 ppm aralıklarında 2H integral değerinde 2 multiplet olarak; Ph C_{3,4,5}-H protonları ise 4-FPh C_{3,5}-H protonları ile birlikte δ 7,50-7,42 ppm aralığında 5H integral değerinde multiplet olarak gözlenmiştir.

5b bileşiğinde bulunan 2,3-(OH)₂ Ph süstitüsyonundaki OH hidrojenlerinden biri δ 10,75 ve δ 9,56 ppm'de 1H integral değerinde yayvan singletler olarak, diğeri ise δ 9,24 ppm'de 1H integral değerinde singlet olarak gözlenmiştir. 2,3-(OH)₂ Ph C₄-H protonu δ 6,83 ppm'de 1H integral değerinde 2,3-(OH)₂ Ph C₅-H ve 2,3-(OH)₂ Ph C₆-H protonları ile etkileşerek dubletin dubleti ($J = 7,83$; 1,35 Hz) olarak gözlenmiştir. 2,3-(OH)₂ Ph C₅-H protonu δ 6,73 ve δ 6,68 ppm'de 1H integral değerinde 2,3-(OH)₂ Ph C₄-H ve 2,3-(OH)₂ Ph C₆-H protonu ile etkileşerek 2 triplet ($J = 7,83$ Hz) olarak gözlenmiştir 2,3-(OH)₂ Ph C₆-H protonu δ 7,04 ppm'de 1H integral değerinde 2,3-(OH)₂ Ph C₄-H ve 2,3-(OH)₂ Ph C₅-H protonları ile etkileşerek dubletin dubleti ($J = 7,83$; 1,35 Hz) olarak gözlenmiştir.



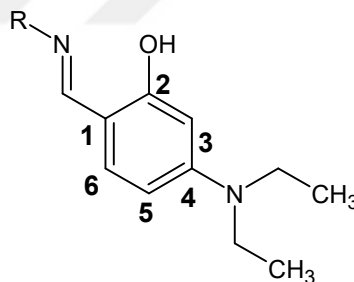
z_i (2-OH)	z_i (3-OH)	z_i (-C=N-)	Hesaplanan	Gözlenen
--------------	--------------	---------------	------------	----------

$$C_4\text{-H } (\delta) = 7,27 - 0,12 - 0,48 + 0,30 = 6,97 \quad 6,83$$

$$C_5\text{-H } (\delta) = 7,27 - 0,48 - 0,12 + 0,18 = 6,85 \quad 6,73 \text{ ve } 6,68$$

$$C_6\text{-H } (\delta) = 7,27 - 0,12 - 0,48 + 0,25 = 6,92 \quad 7,04$$

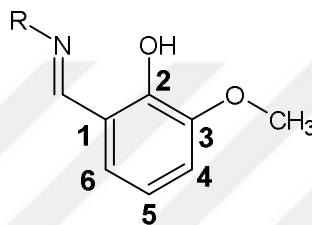
5c bileşiğinde 2-OH-4-N(C₂H₅)₂ Ph süstitüsyonunda bulunan -NCH₂CH₃ grubundaki -NCH₂CH₃ protonları δ 3,35 ppm'de DMSO-*d*₆ pikleri ile birlikte multipler olarak; -NCH₂CH₃ protonları ise δ 1,09 ppm'de 3H integral değeriinde -NCH₂CH₃ protonları ile etkileşerek triplet ($J = 7,04$ Hz) olarak gözlenmiştir. **5c** bileşiğinde 2-OH-4-N(C₂H₅)₂ Ph C₃-H protonu δ 6,10 ve δ 6,11 ppm'de 1H integralinde 2-OH-4-N(C₂H₅)₂ Ph C₅-H protonu ile etkileşerek çift dublet ($J = 2,52$ ve $2,49$ Hz) olarak gözlenmiştir. 2-OH-4-N(C₂H₅)₂ Ph C₅-H protonu furan C₃-H protonu ile birlikte δ 6,29-6,20 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. 2-OH-4-N(C₂H₅)₂ Ph C₆-H protonu δ 7,34 ve δ 7,22 ppm'de 1H integral değeriinde 2-OH-4-N(C₂H₅)₂ Ph C₅-H protonu ile etkileşerek çift dublet ($J = 8,83$ ve $8,77$ Hz) olarak gözlenmiştir.



	z_i (-OH)	z_i (-N(C ₂ H ₅) ₂)	z_i (-C=N-)	Hesaplanan	Gözlenen
$C_3\text{-H } (\delta) =$	7,27	- 0,48	- 0,67	+ 0,18 = 6,3	6,10 ve 6,11
$C_5\text{-H } (\delta) =$	7,27	- 0,48	- 0,67	+ 0,18 = 6,3	6,29 – 6,20
$C_6\text{-H } (\delta) =$	7,27	- 0,12	- 0,18	+ 0,25 = 7,22	7,34 ve 7,22

5d bileşiğinde bulunan 2-OH-3-OCH₃ Ph süstitüsyonundaki -OH protonları δ 10,59 ve δ 9,37 ppm'de 1H integral değeriinde 2 singlet olarak, 3-OCH₃ protonları ise δ 3,83 ve 3,81 ppm'de 3H integral değeriinde 2 singlet olarak gözlenmiştir. **5d** bileşiğinde 2-OH-3-OCH₃ Ph C₄-H protonu δ 7,03 ve δ 7,00 ppm'de 1H integral değeriinde 2-OH-3-OCH₃ Ph C₅-H ve 2-OH-3-OCH₃Ph C₆-H protonları ile etkileşerek 2 dubletin dubleti ($J =$

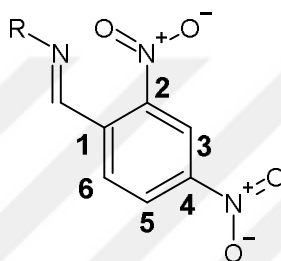
7,91; 1,5 Hz) olarak gözlenmiştir. **5d** bileşiğinde 2-OH-3-OCH₃Ph C₅-H protonu δ 6,85 ve 6,82 ppm'de 1H integral değerinde 2-OH-3-OCH₃Ph C₄-H ve 2-OH-3-OCH₃Ph C₆-H protonu ile etkileşerek 2 triplet ($J = 7,91$ Hz) olarak gözlenmiştir. **5d** bileşiğinde 2-OH-3-OCH₃Ph C₆-H protonu ise δ 7,26 ve 7,16 ppm'de 1H integral değerinde 2-OH-3-OCH₃Ph C₄-H ve 2-OH-3-OCH₃Ph C₅-H protonları ile etkileşerek 2 dubletin dubleti ($J = 7,91$; 1,5 Hz) olarak gözlenmiştir.



	z_i (-OH)	z_i (-OCH ₃)	z_i (-C=N-)	Hesaplanan	Gözlenen
C ₄ -H (δ) =	7,27	- 0,12	- 0,49	+ 0,30 = 6,96	7,03 ve 7,00
C ₅ -H (δ) =	7,27	- 0,48	- 0,12	+ 0,18 = 6,85	6,85 ve 6,82
C ₆ -H (δ) =	7,27	- 0,12	- 0,44	+ 0,25 = 6,96	7,26 ve 7,16

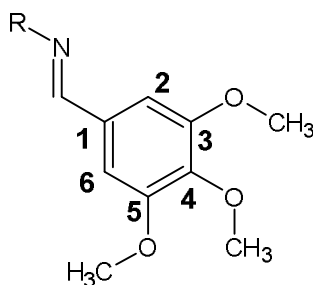
5e bileşiğinde bulunan 4-C₂H₅Ph sübstütüsyonunda -CH₂-CH₃ grubuna ait -CH₂-CH₃ protonları δ 2,64 ppm'de DMSO-*d*₆ pikleri ile birlikte multipler olarak, -CH₂-CH₃ protonları ise δ 1,19 ppm'de 3H integral değerinde -CH₂-CH₃ protonları ile etkileşerek triplet ($J = 7,58$ Hz) olarak gözlenmiştir. **5e** bileşiğinde 4-C₂H₅Ph grubunda 4 konumunda bulunan etil sübstütientinin elektron verici etkisinden dolayı 4-C₂H₅Ph grubundaki 4-C₂H₅Ph C_{3,5}-H protonları 4-C₂H₅Ph C_{2,6}-H protonlarına göre daha fazla gölgelendiğinden dolayı 4-C₂H₅Ph C_{3,5}-H protonlarının daha yüksek alanda rezonans olması beklenmektedir. 4-C₂H₅Ph C_{2,6}-H protonları δ 7,58 ppm'de 2H integral değerinde 4-C₂H₅Ph C_{3,5}-H protonları ile etkileşerek dublet ($J = 8,11$ Hz) olarak, 4-C₂H₅Ph C_{3,5}-H protonları ise δ 7,30 ve δ 7,28 ppm'de 2H integral değerinde 4-C₂H₅Ph C_{2,6}-H protonları ile etkileşerek 2 dublet ($J = 8,11$ Hz) olarak gözlenmiştir.

5f bileşiğinde 2,4-(NO₂)₂ Ph süstitüsyonunda 2,4-(NO₂)₂Ph C₃-H protonu δ 8,79 ppm'de 1H integral değerinde singlet olarak gözlenmiştir. **5f** bileşiğinde 2,4-(NO₂)₂ Ph C₅-H protonu δ 8,56 ppm'de 1H integral değerinde 2,4-(NO₂)₂ Ph C₆-H protonu ile etkileşerek dublet ($J = 8,65$ Hz) olarak gözlenmiştir. **5f** bileşiğinde 2,4-(NO₂)₂ Ph C₆-H protonu δ 8,33 ppm'de 1H integral değerinde 2,4-(NO₂)₂ Ph C₅-H protonu ile etkileşerek dublet ($J = 8,65$ Hz) olarak gözlenmiştir.



	z_i (2-NO ₂)		z_i (4-NO ₂)		z_i (-C=N-)		Hesaplanan	Gözlenen		
C ₃ -H (δ) =	7,27	+	0,93	+	0,93	+	0,18	=	9,31	8,79
C ₅ -H (δ) =	7,27	+	0,39	+	0,93	+	0,18	=	8,77	8,56
C ₆ -H (δ) =	7,27	+	0,26	+	0,26	+	0,25	=	8,04	8,33

5g bileşiğinde 3,4,5-(OCH₃)₃ Ph süstitüsyonunda bulunan 3,5-(OCH₃) protonlarına ait pikler δ 3,83 ve 3,81 ppm'de 6H integral değerinde 2 singlet olarak; 4-OCH₃ protonlarına ait pikler δ 3,71 ve 3,70 ppm'de 3H integralinde 2 singlet olarak gözlenmiştir. **5g** bileşiğinde 3,4,5-(OCH₃)₃Ph C_{2,6}-H protonları ise δ 7,02 ve δ 7,00 ppm'de 2H integral değerinde 2 singlet olarak gözlenmiştir.

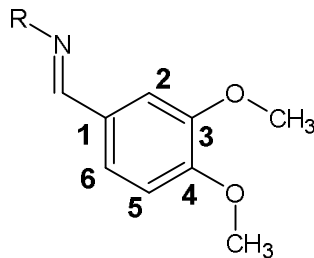


$z_i(3\text{-OCH}_3)$	$z_i(4\text{-OCH}_3)$	$z_i(5\text{-OCH}_3)$	$z_i(-\text{C}=\text{N}-)$	Hesaplanan	Gözlenen		
$\text{C}_{2,6}\text{-H } (\delta) =$	7,27	- 0,49	- 0,12	- 0,44	+ 0,25	= 6,47	7,02 ve 7,00

5h bileşiğinde 4-NO₂Ph grubunun 4.konumundaki nitro grubunun elektron çekici etkisiyle 4-NO₂Ph C_{2,6}-H protonları 4-NO₂Ph C_{3,5}-H protonlarına nazaran daha fazla gölgelenmiş ve 4-NO₂Ph C_{2,6}-H protonları δ 7,98 ve δ 7,94 ppm'de 2H integral değerinde 4-NO₂Ph C_{3,5}-H protonları ile etkileşerek 2 dublet ($J = 8,9$ Hz) olarak, 4-NO₂Ph C_{3,5}-H protonları ise δ 8,31 ve δ 8,27 ppm'de 2H integral değerinde 4-NO₂Ph C_{2,6}-H protonları ile etkileşerek 2 dublet ($J = 8,9$ Hz) olarak gözlenmiştir.

5i bileşiğine ait 4-CH₃Ph grubunun -CH₃ protonları δ 2,34 ppm'de 3H integral değerinde singlet olarak gözlenmiştir. **5i** bileşiğinde 4-CH₃Ph grubunda 4 konumundaki metil sübstitüentinin elektron verici etkisinden dolayı 4-CH₃Ph C_{3,5}-H protonları 4-CH₃Ph C_{2,6}-H protonlarına göre daha fazla gölgelendiğinden dolayı daha yüksek alanda çıkması beklenmektedir. **5i** bileşiğindeki 4-CH₃Ph C_{3,5}-H protonları δ 7,27 ve 7,25 ppm'de 2H integral değerinde 4-CH₃Ph C_{2,6}-H protonları ile etkileşerek 2 dublet ($J = 8,0$ Hz) olarak gözlenirken 4-CH₃Ph C_{2,6}-H protonları ise δ 7,56 ppm'de 2H integral değerinde 4-CH₃Ph C_{3,5}-H protonları ile etkileşerek dublet ($J = 8,0$ Hz) olarak gözlenmiştir.

5j bileşiğinde 3,4-(OCH₃)₂Ph grubunun 3-OCH₃ protonları δ 3,8 ppm'de 3H integral değerinde singlet olarak; 4-OCH₃ protonları ise δ 3,79 ppm'de 3H integral değerinde singlet olarak gözlenmiştir. **5j** bileşiğinde 3,4-(OCH₃)₂Ph C₂-H protonu δ 7,30 ve δ 7,28 ppm'de 1H integral değerinde 3,4-(OCH₃)₂ C₆-H protonu ile etkileşerek 2 dublet ($J = 1,94$ Hz) olarak gözlenmiştir. **5j** bileşiğinde 3,4-(OCH₃)₂Ph C₅-H protonu δ 7,02 ve δ 7,00 ppm'de 1H integralinde 3,4-(OCH₃)₂ C₆-H protonu ile etkileşerek 2 dublet ($J = 8,31$ Hz) olarak gözlenmiştir. **5j** bileşiğinde 3,4-(OCH₃)₂Ph C₆-H protonu ise δ 7,21 ve 7,17 ppm'de 3,4-(OCH₃)₂Ph C₂-H ve 3,4-(OCH₃)₂Ph C₅-H protonu ile etkileşerek 2 dubletin dubleti ($J = 8,31; 1,94$ Hz) olarak gözlenmiştir.



	z_i (3-OCH ₃)	z_i (4-OCH ₃)	z_i (-C=N-)	Hesaplanan	Gözlenen
C ₂ -H (δ) =	7,27	- 0,49	- 0,12 + 0,25 =	6,91	7,30 ve 7,28
C ₅ -H (δ) =	7,27	- 0,12	- 0,49 + 0,18 =	6,84	7,02 ve 7,00
C ₆ -H (δ) =	7,27	- 0,44	- 0,12 + 0,25 =	6,96	7,21 ve 7,17

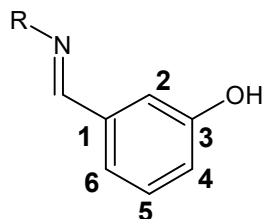
5k bileşiğine ait 4-OCH₃ Ph grubunun 4 konumundaki OCH₃ grubunun protonları δ 3,73 ve 3,72 ppm'de 3H integral değerinde 2 singlet olarak gözlenmiştir. **5k** bileşiğinde 4-OCH₃Ph grubunda 4 konumundaki metoksi süstitüentinin aromatik halkaya elektron verici etkisiyle 4-OCH₃Ph C_{3,5}-H protonları 4-OCH₃Ph C_{2,6}-H protonlarına göre daha fazla gölgelenmiş ve 4-OCH₃Ph C_{3,5}-H protonları δ 6,94 ve 6,92 ppm'de 2H integral değerinde 4-OCH₃Ph C_{2,6}-H protonları ile etkileşerek 2 dublet (J = 8,76 Hz) olarak gözlenmiştir. 4-OCH₃Ph C_{2,6}-H protonları ise δ 7,6-7,5 ppm aralığında 4FPh C_{2,6}-H protonları ile birlikte 2H integral değerinde multipler olarak gözlenmiştir.

5l bileşiğinde 4-CNPh grubunun 4 konumundaki siyano süstitüentinin aromatik halkadan elektron çekici etkisi sonucu 4-CNPh C_{2,6}-H protonlarının 4-CNPh C_{3,5}-H protonlarına nazaran daha fazla gölgelenmiş olması sonucu 4-CNPh C_{2,6}-H protonlarının 4-CNPh C_{3,5}-H protonlarına göre daha yukarı alanda rezonans olması beklenmektedir. **5l** bileşiğinde 4-CNPh C_{2,6}-H protonları δ 7,85 ppm'de 2H integral değerinde 4-CNPh C_{3,5}-H protonları ile etkileşerek dublet (J = 8,1 Hz) olarak, 4-CNPh C_{3,5}-H protonları ise δ 7,89 ppm'de 2H integral değerinde 4-CNPh C_{2,6}-H protonları ile etkileşerek dublet (J = 8,1 Hz) olarak teorik değerlere uyumlu şekilde gözlenmiştir.

5m bileşiğinde 4-OHPh grubunun 4 konumundaki OH grubunun protonu δ 9,93 ppm'de 1H integral değerinde singlet olarak gözlenmiştir. **5m** bileşiğinde 4-OHPh

sübstitüsyonunda 4-OH sübstütientinin aromatik halkaya elektron verici etkisi sonucunda 4-OHPh C_{3,5}-H protonları üzerindeki elektron yoğunluğu 4-OHPh C_{2,6}-H protonları üzerindeki elektron yoğunluğuna göre daha fazla olduğundan 4-OHPh C_{2,6}-H protonlarının daha aşağı alanda rezonans olması beklenmektedir. **5m** bileşiğinde 4-OHPh C_{2,6}-H protonları δ 7,57-7,41 ppm aralığında 4FPh C_{3,5}-H ile birlikte multiplet olarak, 4-OHPh C_{3,5}-H protonları ise δ 6,82 ppm'de 2H integral değerinde 4-OHPh C_{2,6}-H protonları ile etkileşerek dublet ($J = 8,62$ Hz) olarak gözlenmiştir.

5n bileşiğinde 3-OH Ph grubunun 3 konumundaki OH grubunun protonu δ 9,65 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. **5n** bileşiğinde 3-OHPh C₂-H protonu δ 7,16 ve δ 7,12 ppm'de 1H integral değerinde 2 singlet olarak gözlenmiştir. **5n** bileşiğinde 3-OHPh C₄-H protonu δ 6,82 ppm'de 1H integralinde 3-OHPh C₅-H protonu ile etkileşerek dublet ($J = 7,81$ Hz) olarak gözlenmiştir. **5n** bileşiğinde 3-OHPh C₅-H protonu δ 7,24 ppm'de 1H integralinde 3-OHPh C₄-H ve 3-OHPh C₆-H protonu ile etkileşerek triplet ($J = 7,81$ Hz) olarak gözlenmiştir. **5n** bileşiğinde 3-OHPh C₆-H protonu ise δ 7,08 ve 7,06 ppm'de 1H integralinde 3-OHPh C₅-H protonu ile etkileşerek 2 dublet ($J = 7,81$ Hz) olarak gözlenmiştir.



	z_i (-OH)	z_i (-C=N-)	Hesaplanan	Gözlenen
C ₂ -H (δ) = 7,27	- 0,48	+ 0,25	= 7,04	7,16 ve 7,12
C ₄ -H (δ) = 7,27	- 0,48	+ 0,30	= 7,09	6,82
C ₅ -H (δ) = 7,27	- 0,12	+ 0,18	= 7,33	7,24
C ₆ -H (δ) = 7,27	- 0,48	+ 0,25	= 7,04	7,08 ve 7,06

Aromatik halkaya bağlı halojenler rezonans etkileri nedeniyle elektron verici olarak etki gösterirken, indüktif etkileri nedeniyle elektron çekici özellik gösterirler ve aromatik halka içerisindeki elektron akımlarını etkilerler. Rezonans etkisinin öne çıktığı bu durum $F > Cl > Br > I$ sırası ile azalmaktadır (Balcı, 2011). Bu bilgiden hareket ile aromatik

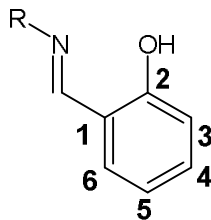
halkaya bağı halojen atomuna orto konumunda olan protonlar daha fazla gölgelenir ve daha yukarı alanda (düşük ppm'de) gözlenirler.

5o bileşiğinde 4-ClPh süstitüsyonunda 4-ClPhC_{3,5}-H protonları 4-ClPhC_{2,6}-H protonlarına göre daha fazla gölgelenir ve daha yukarı alanda gözlemlenmesi beklenmektedir. **5o** bileşiğinde 4-ClPhC_{3,5}-H protonları 4H integral değerinde δ 7,54-7,44 ppm aralığında multipler olarak 4FPh C_{3,5}-H protonları ile birlikte, 4-ClPhC_{2,6}-H protonları δ 7,73 ve δ 7,70 ppm'de 2 dublet ($J = 8,59$ Hz) olarak, teorik değere uygun şekilde gözlenmiştir.

5p bileşiğinde 4-FPh süstitüsyonunda 4-FPhC_{3,5}-H protonları 4-FPhC_{2,6}-H protonlarına göre daha fazla gölgelenir ve daha yukarı alanda gözlemlenmesi beklenmektedir. **5p** bileşiğinde 4-FPhC_{2,6}-H protonları δ 7,76-7,71 ppm aralığında 2H integral değerinde multipler olarak, 4-FPhC_{3,5}-H protonları δ 7,33-7,24 ppm aralığında 2H integral değerinde multipler olarak teorik değere uygun şekilde gözlenmiştir.

5r bileşiğinde 4-Br Ph süstitüsyonundaki 4-BrPh C_{2,3,5,6}-H protonları δ 7,75-7,63 ppm aralığında 6H integral değerinde multipler olarak 4FPh C_{2,6}-H protonları ile birlikte gözlenmiştir.

5s bileşiğinde 2-OH Ph süstitüsyonunda OH grubunun protonu δ 10,89 ve 10,01 ppm'de 1H integral değerinde 2 singlet olarak gözlenmiştir. **5s** bileşiğinde 2-OHPhC₆-H protonu δ 7,58 ve 7,48 ppm'de 1H integral değerinde 2-OHPhC₅-H ve 2-OHPhC₄-H protonları ile etkileşerek 2 dubletin dubleti ($J = 7,67$; 1,5 Hz) olarak gözlenmiştir. **5s** bileşiğinde 2-OHPhC₄-H protonu δ 7,22 ve 7,18 ppm'de 1H integralinde 2-OHPhC₃-H, 2-OHPhC₅-H ve 2-OHPhC₆-H protonları ile etkileşerek 2 tripletin dubleti ($J = 7,67$; 1,5 Hz) olarak gözlenmiştir. **5s** bileşiğinde 2-OHPhC₃-H ve 2-OHPhC₅-H protonları ise δ 6,87-6,75 ppm aralığında 2H integralinde multipler olarak bir arada gözlenmiştir.

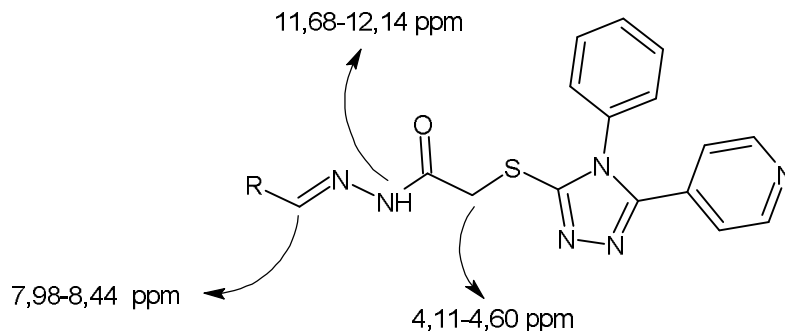


	z_i (-OH)	z_i (-C=N-)	Hesaplanan	Gözlenen
$C_3\text{-H } (\delta) = 7,27$	- 0,48	+ 0,18	= 6,97	6,87-6,75
$C_4\text{-H } (\delta) = 7,27$	- 0,12	+ 0,30	= 7,45	7,22 ve 7,18
$C_5\text{-H } (\delta) = 7,27$	- 0,48	+ 0,18	= 6,97	6,87-6,75
$C_6\text{-H } (\delta) = 7,27$	- 0,12	+ 0,25	= 7,4	7,58 ve 7,48

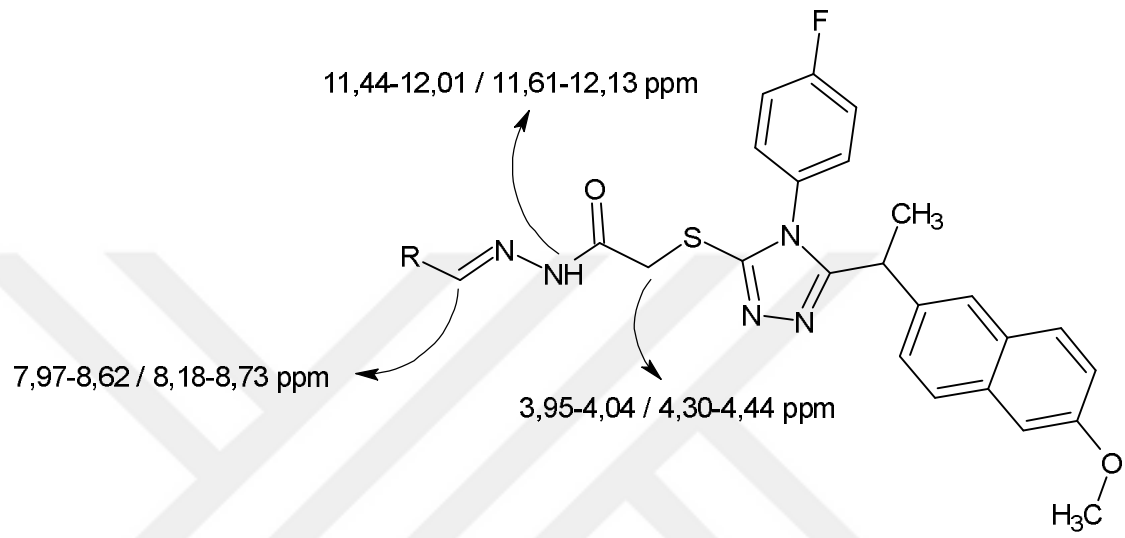
5t bileşiğinde 4-N(CH₃)₂ Ph sübstütüsyonunda 4-N(CH₃)₂ grubuna ait protonlar 6H integral değerinde δ 2,97 ve δ 2,96 ppm'de 6H integral değerinde 2 singlet olarak gözlenmiştir. **5t** bileşiğinde 4-N(CH₃)₂ Ph sübstütüsyonunda bulunan 4-N(CH₃)₂ grubunun elektron verici etkisi ile 4-N(CH₃)₂Ph C_{3,5}-H protonları 4-N(CH₃)₂Ph C_{2,6}-H protonlarına göre daha fazla gölgelendiğinden dolayı 4-N(CH₃)₂Ph C_{3,5}-H protonlarının 4-N(CH₃)₂Ph C_{2,6}-H protonlarına göre daha yüksek alanda rezonans olması beklenmektedir. 4-N(CH₃)₂Ph C_{2,6}-H protonları δ 7,51-7,44 ppm aralığında 2H integralinde multipler olarak 4-FPh C_{3,5}-H protonları ile birlikte; 4-N(CH₃)₂Ph C_{3,5}-H protonları ise δ 6,77-6,70 ppm aralığında 2H integral değerinde multipler olarak gözlenmiştir.

5a-t bileşiklerinin ortak hidrojen atomlarının ¹H-NMR spektral verileri **Tablo 5-5**'de özetlenmiştir.

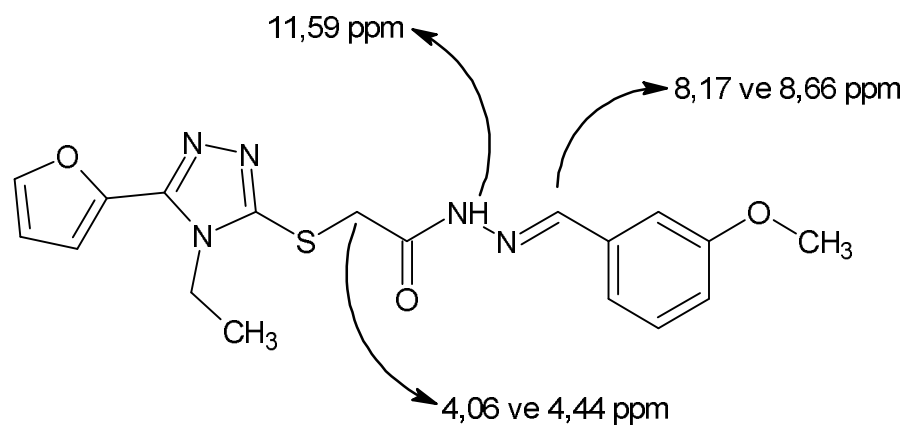
Literatürde 1,2,4-triazol halka sistemi taşıyan bazı hidrazid-hidrazon bileşiklerine ait ¹H-NMR spektral verileri aşağıda verilmiştir.



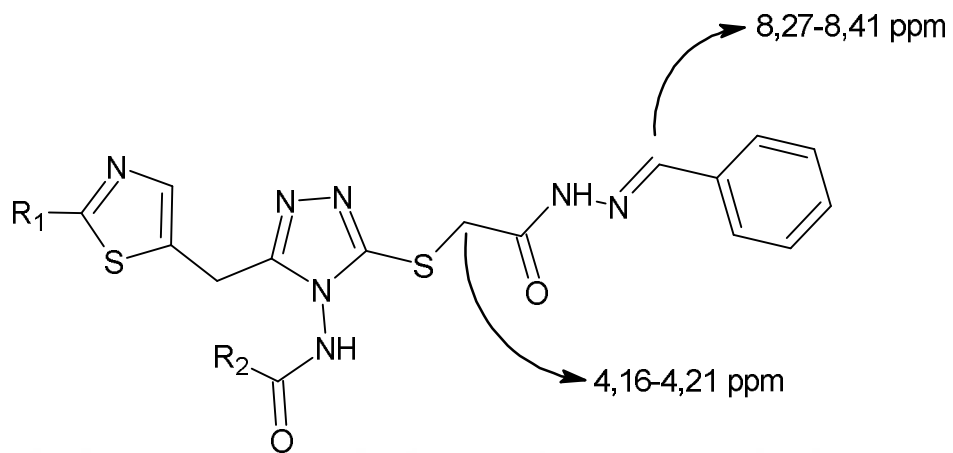
(Bayrak ve ark., 2009)



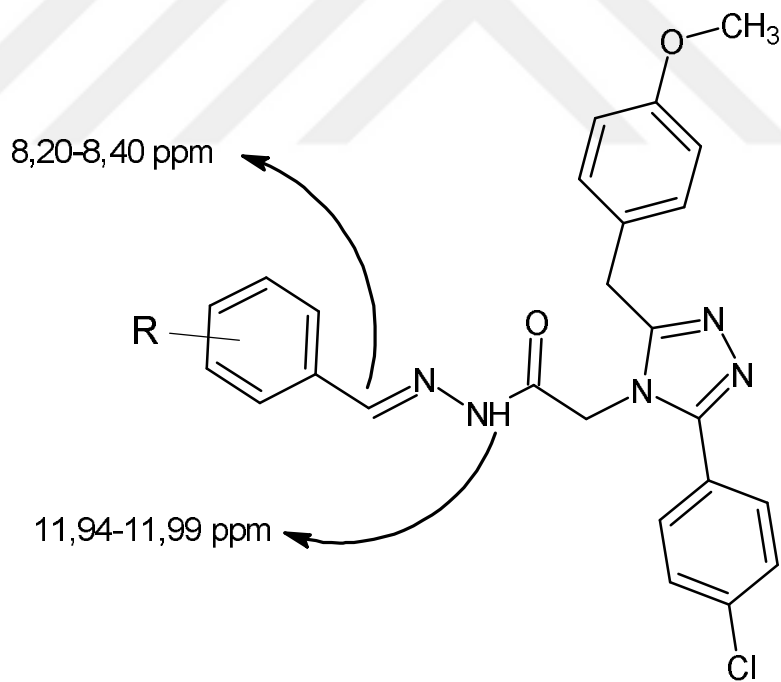
(Han ve ark., 2019)



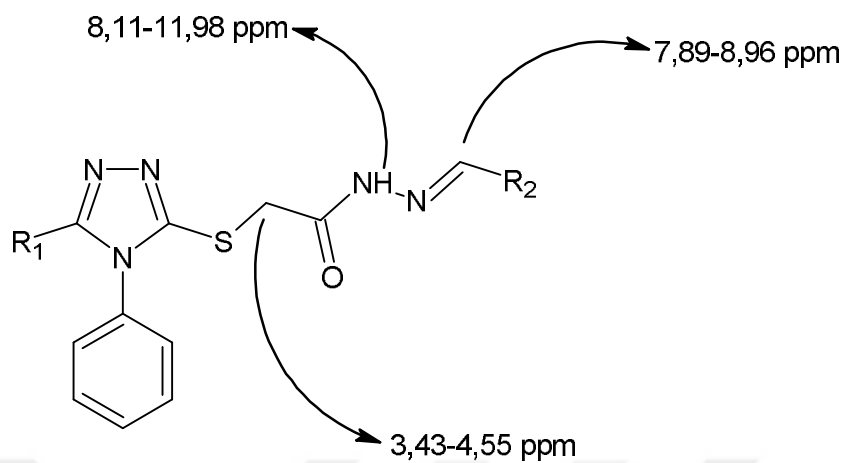
(Ulusoy ve ark., 2001)



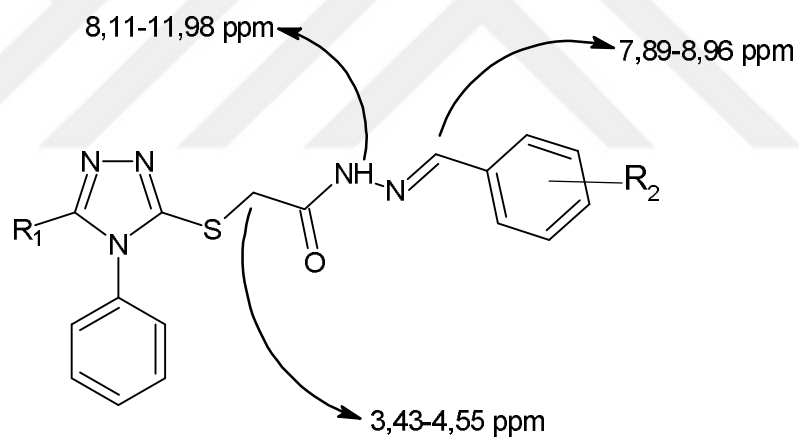
(Shiradkar ve ark., 2007)



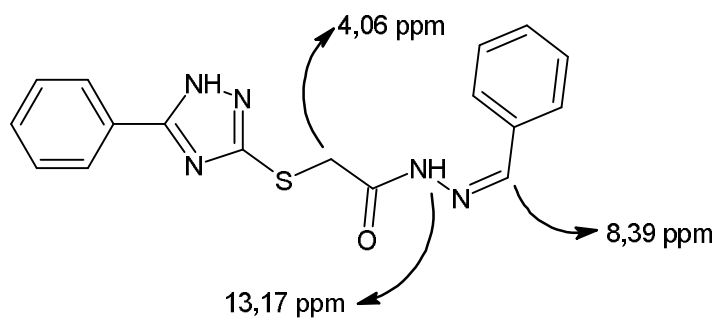
(Bekircan ve ark., 2014)



(Popiolek ve ark., 2014)

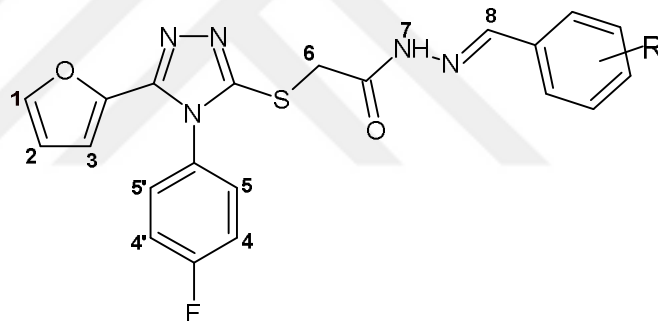


(Popiolek ve ark., 2015)



(Chelamalla va ark., 2017)

Tablo 5-5: 5a-t bileşiklerinin ortak hidrojen atomlarının ¹H-NMR verileri (δ ppm)



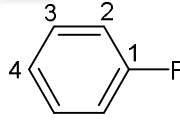
Bileşik	R	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8
5a	-H	7,78 (d, <i>J</i> = 1,77 Hz, 1H)	6,54 (dd, <i>J</i> = 3,52; 1,77 Hz, 1H)	6,24; 6,23 (2d, <i>J</i> = 3,52 Hz, 1H)	7,50-7,42 (m, ar. C _{3,4,5} -H ile birlikte)	7,65-7,59 (m, 2H)	4,48; 4,08 (2s, 2H)	11,69 (s, 1H)	8,20; 8,02 (2s, 1H)
5b	2,3-(OH) ₂	7,78 (s, 1H)	6,54 (dd, <i>J</i> = 3,50; 1,73 Hz, 1H)	6,25; 6,23 (2d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H)	7,47 (td, <i>J</i> = 8,73; 2,09 Hz, 2H)	7,66-7,58 (m, 2H)	4,47; 4,09 (2s, 2H)	11,98; 11,62 (2s, 1H)	8,38; 8,31 (2s, 1H)
5c	2-OH-4-N(C ₂ H ₅) ₂	7,78 (d, <i>J</i> = 1,79 Hz, 1H)	6,54 (dd, <i>J</i> = 3,52; 1,74 Hz, 1H)	6,29-6,20 (m, ar.C ₅ -H ile birlikte)	7,47 (t, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H)	7,65-7,59 (m, 2H)	4,41; 4,04 (2s, 2H)	11,66; 11,34 (2s, 1H)	8,19; 8,11 (2s, 1H)
5d	2-OH-3-OCH ₃	7,78 (d, <i>J</i> = 1,72 Hz, 1H)	6,53 (s, 1H)	6,24; 6,23 (2d, <i>J</i> = 3,55 Hz, 1H)	7,48 (td, <i>J</i> = 8,76; 2,24 Hz, 2H)	7,66-7,59 (m, 2H)	4,46; 4,08 (2s, 2H)	11,94; 11,62 (2s, 1H)	8,43; 8,34 (2s, 1H)

5e	4-C ₂ H ₅	7,78 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H)	6,54 (dd, <i>J</i> = 3,5; 1,7 Hz, 1H)	6,24; 6,22 (2d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H)	7,48 (td, <i>J</i> = 8,76; 2,4 Hz, 2H)	7,64-7,60 (m, 2H)	4,46; 4,07 (2s, 2H)	11,62 (s, 1H)	8,16; 7,98 (2s, 1H)
5f	2,4-(NO ₂) ₂	7,77 (s, 1H)	6,53 (s, 1H)	6,24; 6,21 (2d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H)	7,48 (t, <i>J</i> = 8,72 Hz, 2H)	7,65-7,59 (m, 2H)	4,49; 4,12 (2s, 2H)	12,36; 12,19 (2s, 1H)	8,68; 8,47 (2s, 1H)
5g	3,4,5-(OCH ₃) ₃	7,78; 7,77 (2d, <i>J</i> = 1,84 Hz, 1H)	6,54 (dd, <i>J</i> = 3,5; 1,8 Hz, 1H)	6,24; 6,22 (2d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H)	7,53-7,43 (m, 2H)	7,67-7,58 (m, 2H)	4,46; 4,08 (2s, 2H)	11,74; 11,69 (2s, 1H)	8,12; 7,92 (2s, 1H)
5h	4-NO ₂	7,77 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H)	6,53 (dd, <i>J</i> = 3,5; 1,8 Hz, 1H)	6,24; 6,22 (2d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H)	7,48 (t, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H)	7,66-7,58 (m, 2H)	4,51; 4,12 (2s, 2H)	11,97 (s, 1H)	8,11 (s, 1H)
5i	4-CH ₃	7,78 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H)	6,53 (dd, <i>J</i> = 3,57; 1,71 Hz, 1H)	6,24; 6,22 (2d, <i>J</i> = 3,57 Hz, 1H)	7,47 (td, <i>J</i> = 8,70; 1,72 Hz, 2H)	7,67-7,58 (m, 2H)	4,47; 4,07 (2s, 2H)	11,70; 11,61 (2s, 1H)	8,16; 7,98 (2s, 1H)
5j	3,4-(OCH ₃) ₂	7,78; 7,77 (2d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H)	6,54 (dd, <i>J</i> = 3,5; 1,8 Hz, 1H)	6,24; 6,22 (2d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H)	7,52-7,44 (m, 2H)	7,66-7,57 (m, 2H)	4,46; 4,06 (2s, 2H)	11,63; 11,57 (2s, 1H)	8,11; 7,93 (2s, 1H)
5k	4-OCH ₃	7,70 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H)	6,46 (dd, <i>J</i> = 3,5; 1,7 Hz, 1H)	6,16; 6,15 (2d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H)	7,40 (t, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H)	7,60-7,50 (m, 4-OCH ₃ Ph C _{2,6} -H ile birlikte)	4,38; 3,98 (2s, 2H)	11,55; 11,47 (2s, 1H)	8,05; 7,88 (2s, 1H)
5l	4-CN	7,77 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H)	6,53 (dd, <i>J</i> = 3,5; 1,8 Hz, 1H)	6,24; 6,22 (2d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H)	7,47 (t, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H)	7,66-7,58 (m, 2H)	4,50; 4,12 (2s, 2H)	12,02; 11,92 (2s, 1H)	8,26; 8,05 (2s, 1H)

5m	4-OH	7,78 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H)	6,53 (dd, $J = 3,5$; 1,8 Hz, 1H)	6,24; 6,23 (2d, $J = 3,5$ Hz, 1H)	7,57-7,41 (m, 4-OHPh C _{2,6} -H ile birlikte)	7,65-7,59 (m, 2H)	4,45; 4,05 (2s, 2H)	11,55; 11,48 (2s, 1H)	8,08; 7,91 (2s, 1H)
5n	3-OH	7,78 (d, $J = 1,65$ Hz, 1H)	6,54 (dd, $J = 3,53$; 1,65 Hz, 1H)	6,24; 6,23 (2d, $J = 3,53$ Hz, 1H)	7,48 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H)	7,66-7,58 (m, 2H)	4,49; 4,07 (2s, 2H)	11,64 (s, 1H)	8,10; 7,93 (2s, 1H)
5o	4-Cl	7,78 (s, 1H)	6,53 (s, 1H)	6,24; 6,22 (2d, $J = 3,58$ Hz, 1H)	7,54-7,44 (m, 4-ClPhC _{3,5} -H ile birlikte)	7,65-7,58 (m, 2H)	4,48; 4,08 (2s, 2H)	11,83; 11,74 (2s, 1H)	8,20; 8,01 (2s, 1H)
5p	4-F	7,78 (d, $J = 1,75$ Hz, 1H)	6,54 (dd, $J = 3,57$; 1,77 Hz, 1H)	6,24; 6,22 (2d, $J = 3,57$ Hz, 1H)	7,48 (t, $J = 8,74$ Hz, 2H)	7,66-7,56 (m, 2H)	4,47; 4,07 (2s, 2H)	11,70 (s, 1H)	8,20; 8,01 (2s, 1H)
5r	4-Br	7,83 (d, $J = 1,67$ Hz, 1H)	6,59 (dd, $J = 3,58$; 1,67 Hz, 1H)	6,29; 6,28 (2d, $J = 3,58$ Hz, 1H)	7,53 (t, $J = 8,69$ Hz, 2H)	7,75-7,63 (m, 4-BrPhC _{2,3,5,6} -H ile birlikte)	4,53; 4,13 (2s, 2H)	11,89; 11,80 (2s, 1H)	8,23; 8,04 (2s, 1H)
5s	2-OH	7,70 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H)	6,46 (dd, $J = 3,6$; 1,8 Hz, 1H)	6,17; 6,15 (2d, $J = 3,6$ Hz, 1H)	7,40 (td, $J = 8,7$; 1,95 Hz, 2H)	7,56-7,52 (m, 2H)	4,39; 4,00 (2s, 2H)	11,89; 11,54 (2s, 1H)	8,34; 8,24 (2s, 1H)
5t	4-N(CH ₃) ₂	7,78 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H)	6,54 (dd, $J = 3,5$; 1,7 Hz, 1H)	6,24; 6,22 (2d, $J = 3,5$ Hz, 1H)	7,51-7,44 (m, N(CH ₃) ₂ PhC _{2,6} -H ile birlikte)	7,65-7,57 (m, 2H)	4,43; 4,03 (2s, 2H)	11,44; 11,39 (2s, 1H)	8,03; 7,87 (2s, 1H)

5.5.4. ^{13}C -NMR (APT) ve HSQC (^{13}C - ^1H) Spektral Verileri

Sentezlenen orijinal furilhidrazid (**4**) bileşiğinin 500 MHz'de DMSO- d_6 içerisinde alınan ^{13}C -NMR (APT) spektrumunda karbonil karbonuna ait pik δ 166,43 ppm'de gözlenmiştir. ^{19}F çekirdeğinin spin sayısı $\frac{1}{2}$ olduğundan dolayı ^{13}C çekirdeği ile etkileşir. ^{19}F - ^{13}C etkileşimleri ^{13}C -NMR spektrumlarında gözlenmekte ve yapının aydınlatılmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca aromatik halkaya bağlı flor atomu halkadaki ipso konumunda bulunan karbon atomunun kimyasal kayma değerine 35,1; orto konumunda bulunan karbon atomunun kimyasal kayma değerine -14,3; meta konumunda bulunan karbon atomunun kimyasal kayma değerine 0,9; para konumunda bulunan karbon atomunun kimyasal kayma değerine -4,4 ppm etkide bulunmaktadır. Florobenzen bileşiğindeki karbon atomlarının kimyasal kayma ve etkileşme sabitleri aşağıdaki gibidir (Williams ve Fleming, 1989).



$$\text{C1: } 128,5 + 35,1 = 163,6 \text{ ppm } (J_{\text{CF}}: 245 \text{ Hz})$$

$$\text{C2: } 128,5 - 14,3 = 114,2 \text{ ppm } (J_{\text{CF}}: 21 \text{ Hz})$$

$$\text{C3: } 128,5 + 0,9 = 129,4 \text{ ppm } (J_{\text{CF}}: 8 \text{ Hz})$$

$$\text{C4: } 128,5 - 4,4 = 124,5 \text{ ppm } (J_{\text{CF}}: 3 \text{ Hz})$$

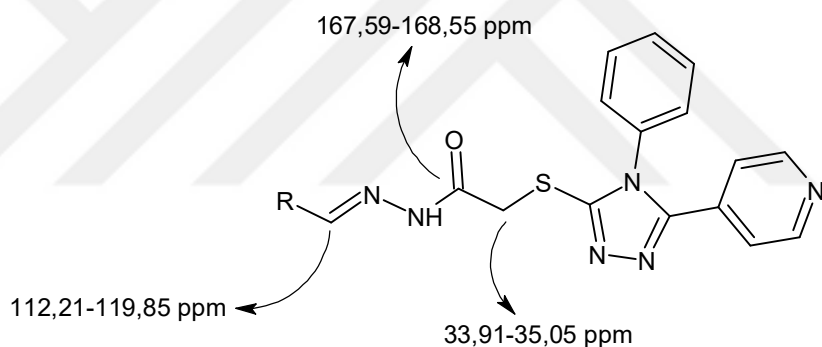
4 bileşiğinin ^{13}C NMR (APT) spektrumunda ^{19}F - ^{13}C etkileşimleri gözlenmektedir. Bileşikte flor atomuna doğrudan bağlı olan ipso karbona ait pik δ 163,22 ppm'de dublet olarak ($J = 252 \text{ Hz}$); flor atomuna göre orto konumunda bulunan aromatik karbonlara ait pik δ 117,46 ppm'de dublet olarak ($J = 22 \text{ Hz}$); flor atomuna göre meta konumunda bulunan aromatik karbonlara ait pik δ 130,72 ppm'de dublet olarak ($J = 9,5 \text{ Hz}$); flor atomuna göre para konumunda bulunan aromatik karbona ait pik δ 130,07 ppm'de dublet olarak ($J = 3 \text{ Hz}$) literatüre uygun gözlenmiştir (Silverstein ve ark., 1981; Williams ve Fleming, 1989).

4 bileşiğindeki triazol halkasına bağlı olan triazol C₂ ve triazol C₅ karbonları sırasıyla δ 147,88 ve δ 141,37 ppm'de literatüre uygun olarak gözlenmiştir (Boraei ve ark., 2019).

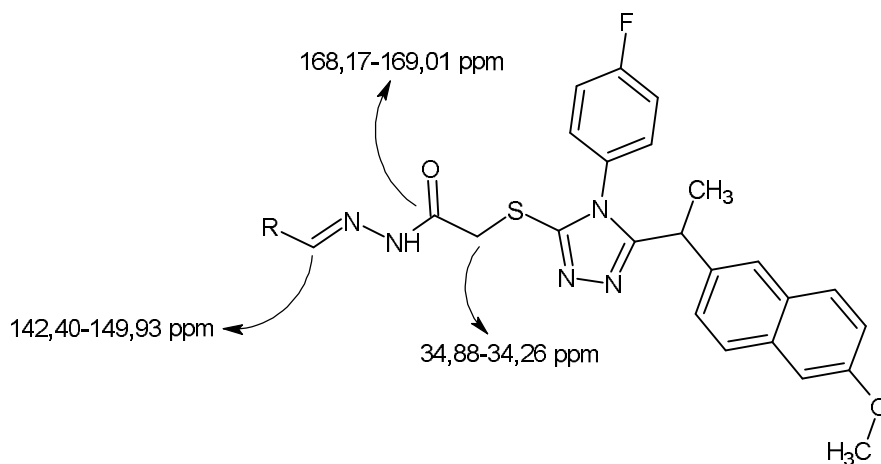
4 bileşiğinin furan halkasında bulunan karbon atomlarına ait pikler **5r** bileşiğine ait HSQC-2D spektral verilerinden de yararlanılarak belirlenmiştir. **4** bileşiğinin furan halkasındaki furan C₂, furan C₃, furan C₄ ve furan C₅ karbon atomlarına ait pikler sırasıyla δ 151,76; δ 111,8; δ 112,15 ve 145,35 ppm'de gözlenmiştir.

4 bileşiğindeki kükürt atomuna bağlı karbon atomu (-SCH₂) δ 34,96 ppm'de singlet olarak literatüre uygun gözlenmiştir (Han ve ark., 2019).

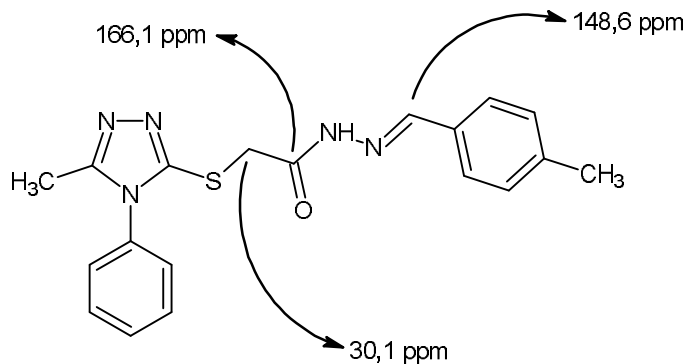
Literatürde 1,2,4-triazol halka sistemi taşıyan bazı hidrazid-hidrazon bileşiklerine ait ¹³C-NMR spektral verileri aşağıda verilmiştir.



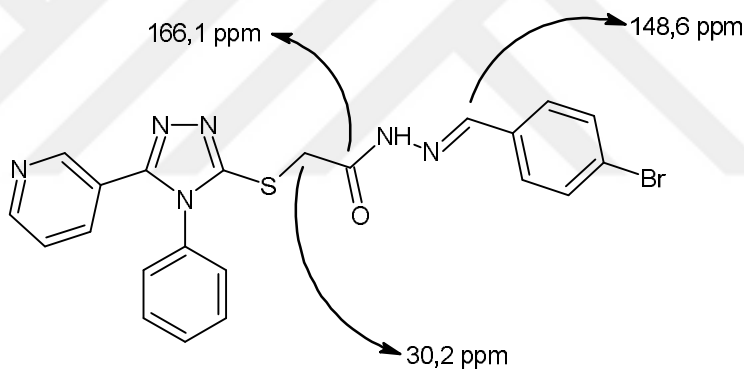
(Bayrak ve ark., 2009)



(Han ve ark., 2019)



(Popiolek ve ark., 2014)



(Popiolek ve ark., 2015)

Sentezlenen orijinal hidrazid-hidrazon bileşiklerinin (**5a-t**) ^{13}C -NMR (APT) spektrumlarının yorumlanmasında önce ortak karbon atomları üzerinde durulmuş, daha sonra sübtitüentler ile ilgili detaylar verilmiştir. **5a-t** bileşikler *syn-anti* izomer karışımı olarak elde edilmiştir. Bu nedenle, bileşiklerin ^{13}C -NMR (APT) spektrumlarında izomere ait karbonların kimyasal kayma (δ ppm) değerleri farklı olmuş ve bu durum spektrumların çoklu pikler olarak görünmesine neden olmuştur.

5a-t bileşiklerinin karbonil karbonlarına ait pikler δ 169,54-162,71 ppm aralığında çift singlet olarak; $-\text{SCH}_2$ karbonlarına ait pikler δ 35,81-35,17 ppm aralığında çift singlet olarak (**5m** ve **5n** singlet olarak gözlenmiştir); triazol halkası C_3 karbon atomlarına ait

pikler δ 147,98-147,81 ppm aralığında çift singlet olarak; triazol halkası C₄ karbon atomlarına ait pikler δ 141,44-141,27 ppm aralığında çift singlet olarak literatüre uygun şekilde gözlenmiştir (Boraei ve ark., 2019).

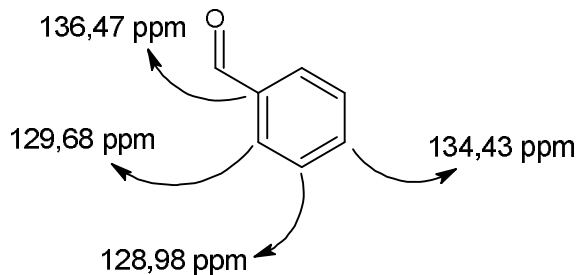
5a-t bileşiklerinin furan halkasında bulunan karbon atomlarına ait pikler **5r** bileşiğine ait HSQC-2D spektral verilerinden de yararlanılarak belirlenmiştir. Furan C₂ karbonlarına ait pikler δ 152,07-151,58 ppm aralığında çift singlet olarak; furan C₃ karbonlarına ait pikler δ 111,99-111,74 ppm aralığında çift singlet olarak; furan C₄ karbonlarına ait pikler δ 112,17-112,12 ppm aralığında çift singlet olarak; furan C₅ karbonlarına ait pikler δ 145,40-145,31 ppm aralığında çift singlet olarak gözlemlenmiştir.

5a-t bileşiklerinde flor atomuna doğrudan bağlı olan ipso karbonlara ait pikler δ 163,26-163,20 ppm aralığında dublet olarak ($J \sim 248$ Hz); flor atomuna göre orto konumda bulunan karbonlara ait pikler δ 117,5-117,45 ppm aralığında çoğunlukla çift dublet olarak ($J \sim 23$ Hz); flor atomuna göre meta konumda bulunan karbonlara ait pikler δ 130,72-130,67 ppm aralığında dublet olarak ($J \sim 9$ Hz); flor atomuna göre para konumda bulunan karbona ait pikler δ 130,18-129,96 ppm aralığında çift dublet olarak (**5f**'de dublet olarak gözlenmiştir) ($J \sim 3$ Hz) literatüre uygun şekilde gözlenmiştir (Williams ve Fleming, 1989).

4 bileşiğinden hareket ile sentezlenen ve **5a-t** bileşiklerinin oluştuğuna kanıt olan hidrazon karbonlarına ait (C=N) pikler δ 149,63-138,39 ppm aralığında çift singlet olarak literatüre uygun şekilde gözlenmiştir (Han ve ark., 2019).

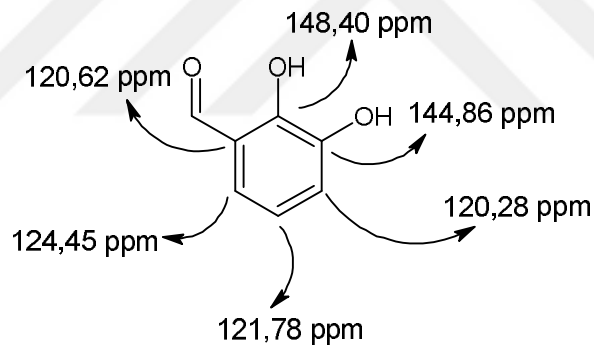
5a-t bileşiklerine ait ortak karbon atomlarının ¹³C-NMR (APT) verileri **Tablo 5-6**'da verilmiştir.

Benzaldehit bileşiğine ait ¹³C-NMR spektral verileri SDBS veri tabanından elde edilmiştir ve karbon atomlarına ait kimyasal kayma değerleri aşağıdaki gibidir (SDBS, no: 672).



5a bileşiğindeki süstitüe fenil grubunun C_1 karbonları δ 134,49 ve δ 134,37 ppm'de, C_2 karbonları δ 127,61 ve δ 127,34 ppm'de, C_3 karbonları δ 129,29 ppm'de, C_4 karbonları ise δ 130,48 ppm'de gözlenmiştir.

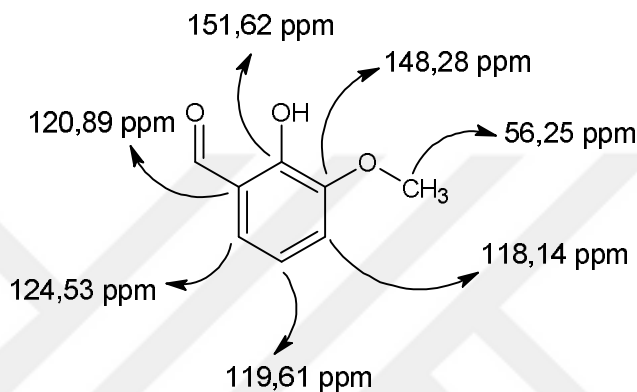
2,3-Dihidroksibenzaldehit bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektral verileri SDBS veri tabanından elde edilmiştir ve karbon atomlarına ait kimyasal kayma değerleri aşağıdaki gibidir (SDBS, no: 11037).



5b bileşiğindeki süstitüe 2,3-(OH) $_2$ Ph grubunun C_1 karbonları δ 120,89 ve δ 119,18 ppm'de, C_2 karbonları δ 146,12 ve δ 146,04 ppm'de, C_3 karbonları δ 146,44 ve δ 145,77 ppm'de, C_4 karbonları δ 117,31 ve δ 117,19 ppm'de, C_5 karbonları δ 119,75 ve δ 119,68 ppm'de, C_6 karbonları δ 120,27 ve δ 117,93 ppm'de gözlenmiştir.

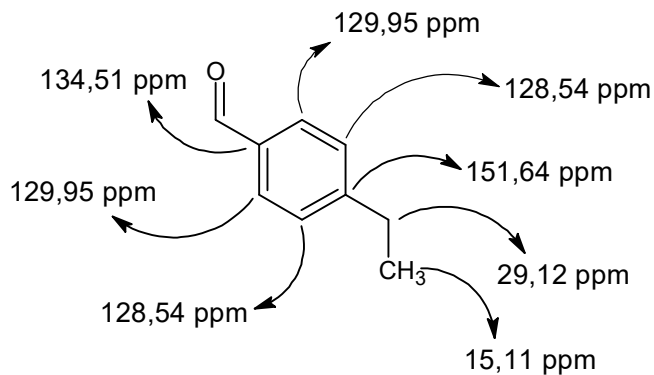
5c bileşiğindeki süstitüe 2-OH-4-N(C $_2$ H $_5$) $_2$ Ph grubunun C_1 karbonları δ 107,61 ve δ 106,64 ppm'de, C_2 karbonları δ 160,02 ve δ 158,77 ppm'de, C_3 karbonları δ 97,85 ve δ 97,71 ppm'de, C_4 karbonları δ 150,70 ve δ 150,58 ppm'de, C_5 karbonları δ 104,46 ve δ 104,15 ppm'de, C_6 karbonları δ 131,94 ve δ 129,13 ppm'de, azot atomuna bağlı CH $_2$ karbonları δ 44,30 ve δ 44,26 ppm'de, CH $_3$ karbonları δ 12,99 ppm'de gözlenmiştir.

2-Hidroksi-3-metoksi benzaldehit bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektral verileri SDBS veri tabanından elde edilmiştir ve karbon atomlarına ait kimyasal kayma değerleri aşağıdaki gibidir (SDBS, no: 2329).



5d bileşiğindeki süstitüe 2-OH-3-OCH₃Ph grubunun C₁ karbonları δ 120,88 ve δ 119,37 ppm'de, C₂ karbonları δ 148,47 ve δ 148,38 ppm'de, C₃ karbonları δ 147,43 ve δ 146,46 ppm'de, C₄ karbonları δ 114,26 ve δ 113,44 ppm'de, C₅ karbonları δ 119,65 ve δ 119,55 ppm'de, C₆ karbonları δ 120,86 ve δ 118,00 ppm'de, -OCH₃ karbonları δ 56,32 ve δ 56,27 ppm'de gözlenmiştir.

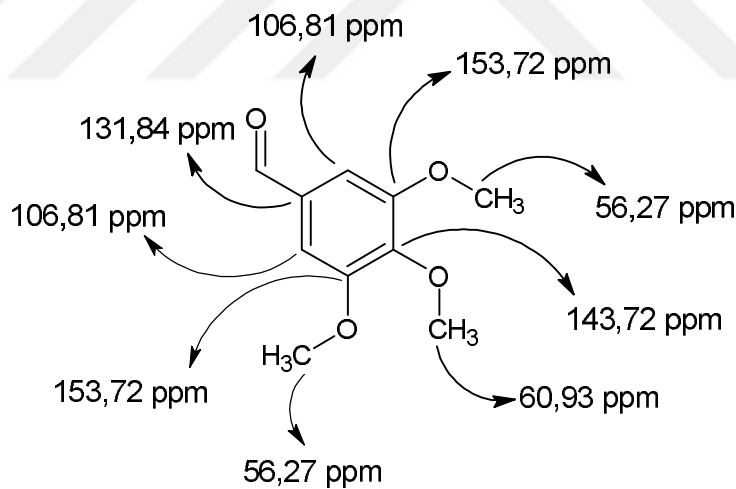
4-Etil benzaldehit bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektral verileri SDBS veri tabanından elde edilmiştir ve karbon atomlarına ait kimyasal kayma değerleri aşağıdaki gibidir (SDBS, no: 6337).



5e bileşiğindeki süstitüe 4-C₂H₅Ph grubunun C₁ karbonları δ 132,04 ve δ 131,93 ppm'de, C_{2,6} karbonları δ 127,69 ve δ 127,41 ppm'de, C_{3,5} karbonları δ 128,72 ppm'de, C₄ karbonları δ 146,71 ve δ 146,52 ppm'de, -CH₂-CH₃ karbonları δ 28,55 ppm'de, -CH₂-CH₃ karbonları δ 15,83 ve δ 15,79 ppm'de gözlenmiştir.

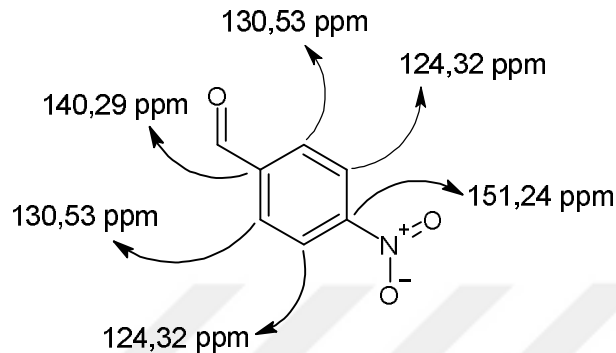
5f bileşiğindeki süstitüe 2,4-(NO₂)Ph grubunun C₁ karbonları δ 134,77 ve δ 134,33 ppm'de, C₂ karbonları δ 147,82 ve δ 147,66 ppm'de, C₃ karbonları δ 120,88 ve δ 120,79 ppm'de, C₄ karbonları δ 148,22 ve δ 148,03 ppm'de, C₅ karbonları δ 129,98 ve δ 129,95 ppm'de, C₆ karbonları δ 128,23 ve δ 128,00 ppm'de gözlenmiştir.

3,4,5-Trimetoksibenzaldehit bileşiğine ait ¹³C-NMR spektral verileri SDBS veri tabanından elde edilmiştir ve karbon atomlarına ait kimyasal kayma değerleri aşağıdaki gibidir (SDBS, no: 6708).



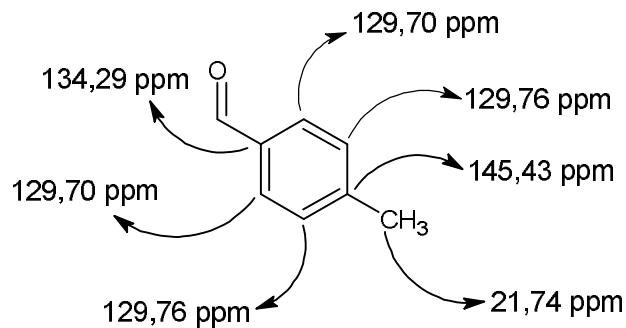
5g bileşiğindeki süstitüe 3,4,5-(OCH₃)Ph grubunun C₁ karbonu δ 129,98 ve δ 129,92 ppm'de, C_{2,6} karbonları δ 104,85 ve δ 104,66 ppm'de, C_{3,5} karbonları δ 153,63 ve δ 153,62 ppm'de, C₄ karbonu δ 139,74 ve δ 139,60 ppm'de, 3,4,5-(OCH₃)₃Ph 4-OCH₃ δ 60,58 ve δ 60,57 ppm'de, 3,4,5-(OCH₃)₃Ph 3-OCH₃ ve 5-OCH₃ δ 56,39 ve δ 56,37 ppm'de gözlenmiştir.

4-Nitrobenzaldehit bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektral verileri SDBS veri tabanından elde edilmiştir ve karbon atomlarına ait kimyasal kayma değerleri aşağıdaki gibidir (SDBS, no: 2868).



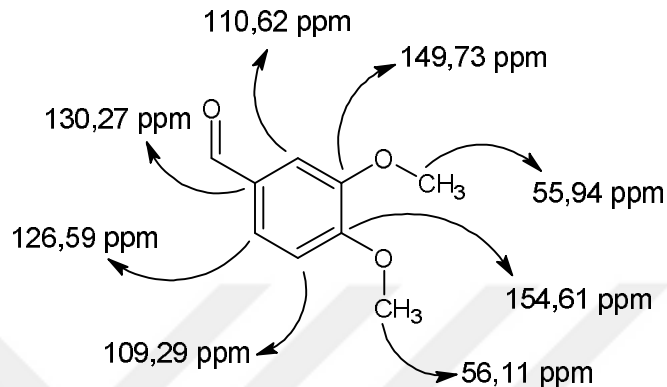
5h bileşiğindeki süstitüe 4- NO_2Ph grubunun C_1 karbonu δ 140,81 ve δ 140,62 ppm'de, $\text{C}_{2,6}$ karbonları δ 128,52 ve δ 128,24 ppm'de, $\text{C}_{3,5}$ karbonları δ 124,46 ppm'de, C_4 karbonu δ 148,36 ve δ 148,19 ppm'de gözlenmiştir.

4-Metilbenzaldehit bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektral verileri SDBS veri tabanından elde edilmiştir ve karbon atomlarına ait kimyasal kayma değerleri aşağıdaki gibidir (SDBS, no: 3376).



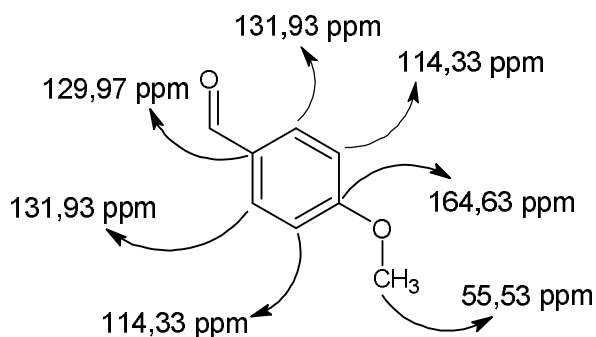
5i bileşiğindeki süstitüe 4- CH_3Ph grubunun C_1 karbonu δ 131,78 ve δ 131,68 ppm'de, $\text{C}_{2,6}$ karbonları δ 127,60 ve δ 127,32 ppm'de, $\text{C}_{3,5}$ karbonları δ 129,89 ppm'de, C_4 karbonu δ 140,51 ve δ 140,29 ppm'de 4- CH_3Ph karbonları δ 21,5 ppm'de gözlenmiştir.

3,4-Dimetoksibenzaldehit bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektral verileri SDBS veri tabanından elde edilmiştir ve karbon atomlarına ait kimyasal kayma değerleri aşağıdaki gibidir (SDBS, no: 6362).



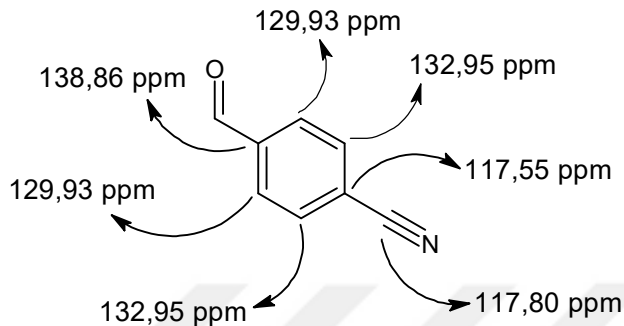
5j bileşiğindeki sübstitüe 3,4-(OCH_3)Ph grubunun C_1 karbonu δ 127,15 ve δ 127,12 ppm'de, C_2 karbonu δ 109,21 ve δ 108,81 ppm'de, C_3 karbonu δ 149,48 ve δ 149,44 ppm'de, C_4 karbonu δ 151,27 ve δ 151,05 ppm'de, C_5 karbonu δ 111,85 ve δ 111,76 ppm'de, C_6 karbonu δ 122,34 ve δ 121,57 ppm'de, 3,4-(OCH_3)₃Ph 3- OCH_3 karbonu δ 56,02 ve δ 56,01 ppm'de, 3,4-(OCH_3)₃Ph 4- OCH_3 δ 55,89 ppm'de gözlenmiştir.

4-Metoksibenzaldehit bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektral verileri SDBS veri tabanından elde edilmiştir ve karbon atomlarına ait kimyasal kayma değerleri aşağıdaki gibidir (SDBS, no: 1293).



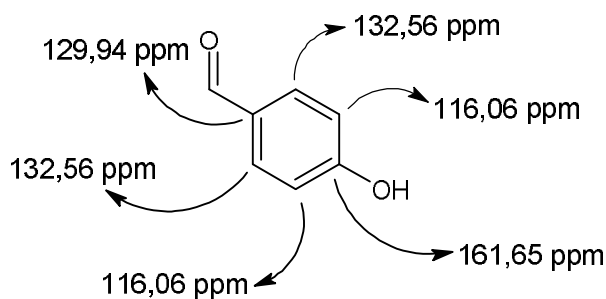
5k bileşiğindeki sübstitüe 4-(OCH_3)Ph grubunun C_1 karbonu δ 127,02 ve δ 126,96 ppm'de, $\text{C}_{2,6}$ karbonları δ 129,23 ve δ 128,93 ppm'de, $\text{C}_{3,5}$ karbonları δ 114,77 ppm'de, C_4 karbonu δ 161,39 ve δ 161,22 ppm'de, 4-(OCH_3)₃Ph 4- OCH_3 karbonları δ 55,74 ppm'de gözlenmiştir.

4-Siyanobenzaldehit bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektral verileri SDBS veri tabanından elde edilmiştir ve karbon atomlarına ait kimyasal kayma değerleri aşağıdaki gibidir (SDBS, no: 2337).



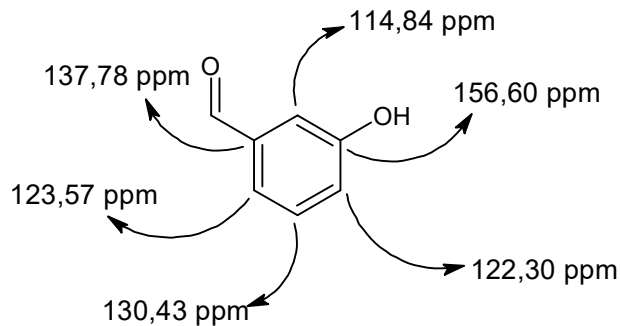
5l bileşiğindeki süstitüe 4-CNPh grubunun C_1 karbonu δ 139,0 ve δ 138,82 ppm'de, $\text{C}_{2,6}$ karbonları δ 128,15 ve δ 127,90 ppm'de, $\text{C}_{3,5}$ karbonları δ 133,17 ppm'de, C_4 karbonu δ 112,47 ve δ 112,27 ppm'de, 4-CNPh 4-CN karbonları δ 119,12 ve δ 119,09 ppm'de gözlenmiştir.

4-Hidroksibenzaldehit bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektral verileri SDBS veri tabanından alınmıştır ve karbon atomlarına ait kimyasal kayma değerleri aşağıdaki gibidir (SDBS, no: 3444).



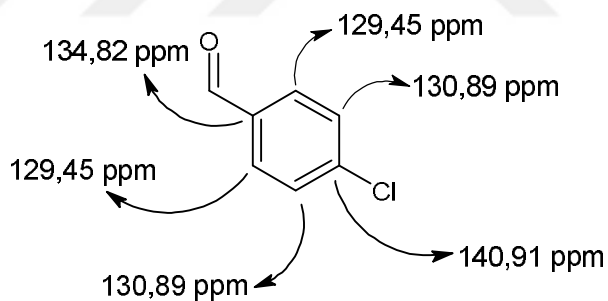
5m bileşiğindeki süstitüe 4-OHPh grubunun C_1 karbonu δ 125,44 ve δ 125,38 ppm'de, $\text{C}_{2,6}$ karbonları δ 129,40 ve δ 129,08 ppm'de, $\text{C}_{3,5}$ karbonları δ 116,18 ve δ 116,16 ppm'de, C_4 karbonu δ 159,98 ve δ 159,81 ppm'de gözlenmiştir.

3-Hidroksibenzaldehit bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektral verileri SDBS veri tabanından elde edilmiştir ve karbon atomlarına ait kimyasal kayma değerleri aşağıdaki gibidir (SDBS, no: 3438).



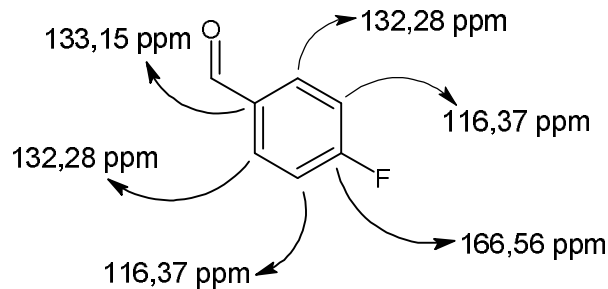
5n bileşiğindeki sübstitüe 3-OHPh grubunun C₁ karbonu δ 135,76 ve δ 135,61 ppm'de, C₂ karbonu δ 113,12 ve δ 113,02 ppm'de, C₃ karbonu δ 158,14 ppm'de, C₄ karbonu δ 118,04 ve δ 117,89 ppm'de, C₅ karbonu δ 130,36 ve δ 130,33 ppm'de, C₆ karbonu δ 119,38 ve δ 119,01 ppm'de gözlenmiştir.

4-Klorobenzaldehit bileşiğine ait ¹³C-NMR spektral verileri SDBS veri tabanından elde edilmiştir ve karbon atomlarına ait kimyasal kayma değerleri aşağıdaki gibidir (SDBS, no: 1285).



5o bileşiğindeki sübstitüe 4-ClPh grubunun C₁ karbonu δ 133,44 ve δ 133,31 ppm'de, C_{2,6} karbonları δ 129,23 ve δ 128,96 ppm'de, C_{3,6} karbonları δ 129,36 ppm'de, C₄ karbonu δ 135,12 ve δ 134,92 ppm'de gözlenmiştir.

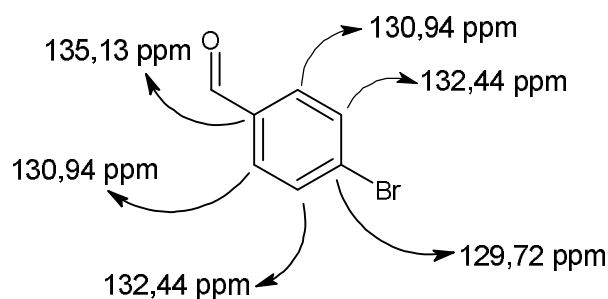
4-Florobenzaldehit bileşiğine ait ¹³C-NMR spektral verileri SDBS veri tabanından elde edilmiştir ve karbon atomlarına ait kimyasal kayma değerleri aşağıdaki gibidir (SDBS, no: 5618).



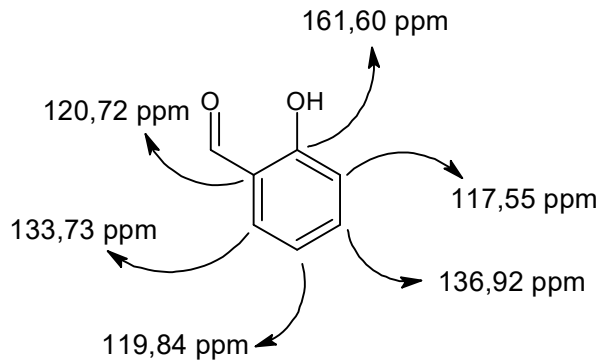
5p bileşiğindeki süstitüe 4-FPh grubunun C_1 karbonu δ 131,1 ve δ 131,0 ppm'de dublet olarak ($J = 2,87$ Hz), $C_{2,6}$ karbonları δ 129,8 ve δ 128,51 ppm'de dublet olarak ($J = 8,70$ Hz), $C_{3,5}$ karbonları δ 116,34 ppm'de dublet olarak ($J = 22,05$ Hz), C_4 karbonu δ 163,64 ve δ 163,5 ppm'de dublet olarak ($J = 247,76$ Hz) gözlenmiştir.

4-Bromobenzaldehit bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektral verileri SDBS veri tabanından elde edilmiştir ve karbon atomlarına ait kimyasal kayma değerleri aşağıdaki gibidir (SDBS, no: 1296).

5r bileşiğindeki süstitüe 4-BrPh grubunun C_1 karbonu δ 133,78 ve δ 133,65 ppm'de, $C_{2,6}$ karbonları δ 129,46 ve δ 129,19 ppm'de, $C_{3,5}$ karbonları δ 132,28 ppm'de, C_4 karbonu δ 123,92 ve δ 123,71 ppm'de gözlenmiştir.



2-Hidroksibenzaldehit bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektral verileri SDBS veri tabanından elde edilmiştir ve karbon atomlarına ait kimyasal kayma değerleri aşağıdaki gibidir (SDBS, no: 1549).

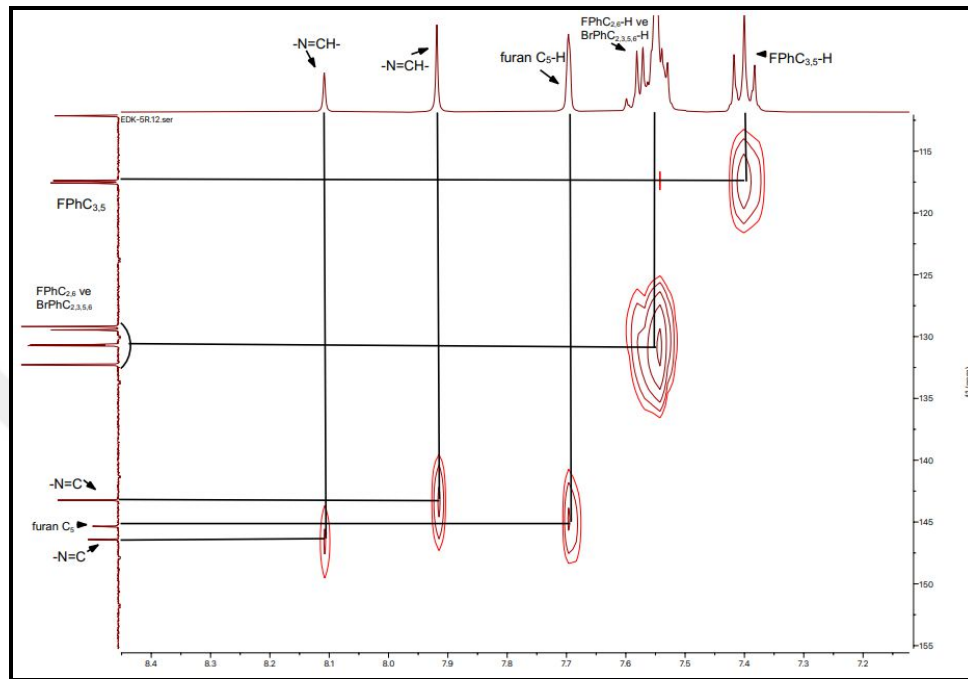


5s bileşiğindeki süstitüe 2-OHPh grubunun C₁ karbonu δ 120,46 ve δ 119, 06 ppm'de, C₂ karbonu δ 157,79 ve δ 156,92 ppm'de, C₃ karbonu δ 116,84 ve δ 116,64 ppm'de, C₄ karbonu δ 131,99 ve δ 131,74 ppm'de, C₅ karbonu δ 119,88 ve δ 119,84 ppm'de, C₆ karbonu δ 129,68 ve δ 126,76 ppm'de gözlenmiştir.

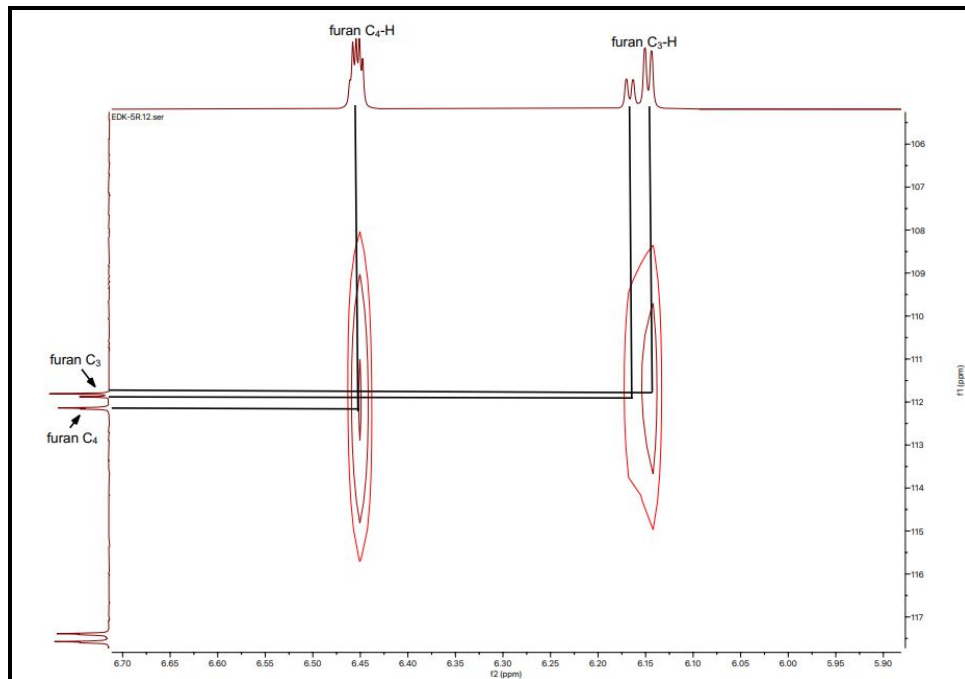
5t bileşiğindeki süstitüe 4-N(CH₃)₂Ph grubunun C₁ karbonu δ 121,69 ppm'de, C_{2,6} karbonları δ 128,96 ve δ 128,63 ppm'de, C_{3,5} karbonları δ 112,23 ppm'de, C₄ karbonu δ 152,11 ve δ 152,04 ppm'de, 4-N(CH₃)₂Ph karbonları δ 40,22 ve δ 40,21 ppm'de gözlenmiştir.

¹³C-¹H ilişkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için **5r**'nin HSQC-2D spektrumu alınmıştır. **Şekil 5-1, Şekil 5-2 ve Şekil 5-3**'de gösterilen ilgili spektrumlarda ¹H ekseninde 4,13 ve 4,53 ppm'de 2H integralinde 2 singlet olarak gözlenen -SCH₂ protonları ¹³C ekseninde 35,67 ve 35,59 ppm'de -SCH₂ karbonu ile ilişkilendirilmiştir. ¹H ekseninde 6,28 ve 6,29 ppm'de 1H integralinde 2 singlet (*J*: 3,58 Hz) olarak gözlenen furan C₃-H protonu ¹³C ekseninde 111,81 ve 111,88 ppm'de furan C₃ karbonu ile ilişkilendirilmiştir. ¹H ekseninde 6,59 ppm'de 1H integralinde gözlenen furan C₄-H protonu ¹³C ekseninde 112,16 ve 112,13 ppm'de furan C₄ karbonu ile ilişkilendirilmiştir. ¹H ekseninde 7,53 ppm'de 2H integralinde triplet (*J*: 8,69 ppm) olarak gözlenen 4F-Ph C_{3,5}-H protonları ¹³C ekseninde 117,5 ve 117,47 ppm'de dublet (*J*: 23,02 Hz) olarak gözlenen 4F-Ph C_{3,5} karbonları ile ilişkilendirilmiştir. ¹H ekseninde 7,83 ppm'de 1H integralinde dublet (*J*: 1,67 Hz) olarak gözlenen furan C₅-H protonu ¹³C ekseninde 145,37 ve 145,33 ppm'de furan C₅ karbonu ile ilişkilendirilmiştir. ¹H ekseninde 8,04 ve 8,23 ppm'de 2 singlet olarak gözlenen C=NH protonları ¹³C ekseninde 143, 24 ve 146,43 ppm'de gözlenen C=NH karbonları ile ilişkilendirilmiştir. ¹H ekseninde 7,75-7,63 ppm aralığında 6H integralinde multipler olarak gözlenen 4F-Ph C_{2,6}-H ve 4Br-PhC_{2,3,5,6}-H protonları ¹³C

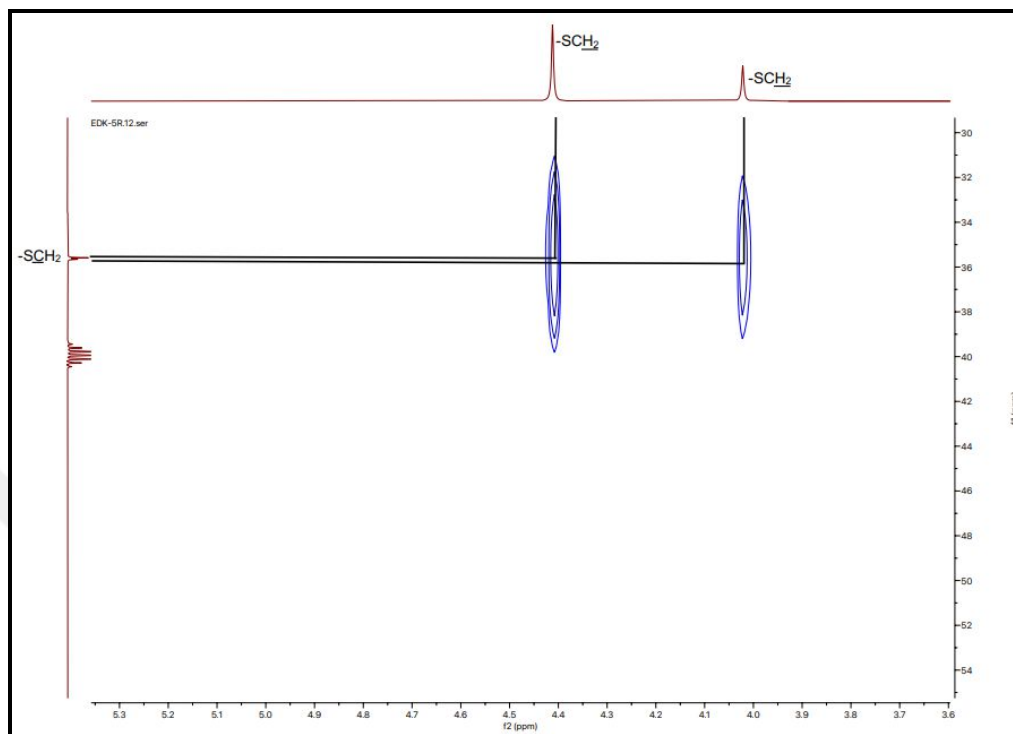
ekseninde 130,68 (d, J : 9,18 Hz), 132,28; 129,46 ve 129,19 ppm'de gözlenen 4F-Ph C_{2,6} ve 4Br-PhC_{2,3,5,6} karbonları ile ilişkilendirilmiştir.



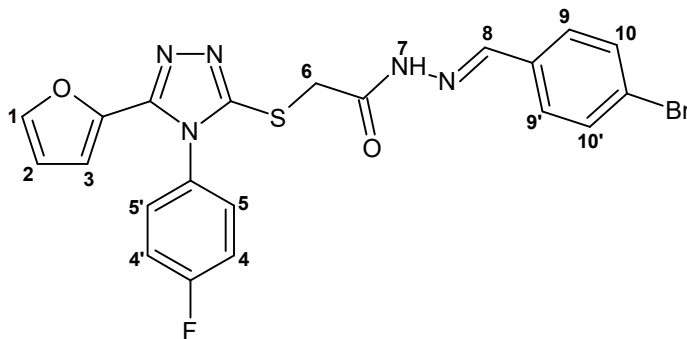
Şekil 5-1: Bileşik 5r'nin HSQC-2D spektrumu (^1H -NMR: 8,4-7,2 ppm / ^{13}C -NMR: 155-115 ppm aralığı)



Şekil 5-2: Bileşik 5r'nin HSQC-2D spektrumu (^1H -NMR: 6,70-5,90 ppm / ^{13}C -NMR: 117-106 ppm aralığı)

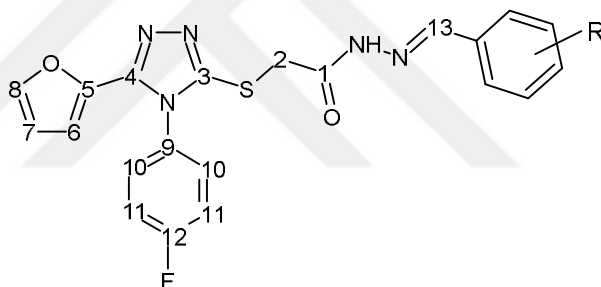


Şekil 5-3: Bileşik 5r'nin HSQC-2D spektrumu (^1H -NMR: 5,3-3,6 ppm / ^{13}C -NMR: 54-30 ppm aralığı)



No	$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm)	$^{13}\text{C-NMR}$ (δ ppm)
1	7,83 doublet ($J = 1,67$ Hz)	145,37; 145,33
2	6,59 doublet in doublet ($J = 3,58; 1,67$ Hz)	112,16; 112,13
3	6,28; 6,29 2 doublet ($J = 3,58$ Hz)	111,81; 111,88
4, 4'	7,53 triplet ($J = 8,69$ Hz)	117,5 (doublet, $J = 23,02$ Hz) 117,47 (doublet, $J = 23,02$ Hz)
5, 5'	7,75-7,63 multiplet	130,68 (doublet, $J = 9,18$ Hz)
6	4,13; 4,53 2 singlet	35,67; 35,59
7	11,89; 11,80 singlet	-
8	8,04; 8,23 2 singlet	143,24; 146,43
9, 9'	7,75-7,63 multiplet	129,46; 129,19
10, 10'	7,75-7,63 multiplet	132,28

Tablo 5-6: 5a-t bileşiklerinin ortak karbon atomlarının ¹³C-NMR (APT) verileri (δ ppm)



Bileşik	R	C1 (C=O)	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13 (C=N)
5a	-H	168,91; 163,75	35,69; 35,62	147,93; 147,86	141,39; 141,32	151,96; 151,72	111,88; 111,81	112,16; 112,14	145,38; 145,33	130,14; 130,01 (2d, <i>J</i> = 3 Hz)	130,7 (d, <i>J</i> = 9,17 Hz)	117,5; 117,46 (2d, <i>J</i> = 23 Hz)	163,24; 163,21 (2d, <i>J</i> = 248 Hz)	147,66; 144,42
5b	2,3-(OH) ₂	168,47; 163,61	35,75; 35,36	147,98; 147,84	141,38; 141,30	152,0; 151,66	111,91; 111,81	112,17; 112,14	145,38; 145,32	130,12; 129,99 (2d, <i>J</i> = 2,9 Hz)	130,69 (d, <i>J</i> = 9,04 Hz)	117,5; 117,47 (2d, <i>J</i> = 23,29 Hz)	163,25; 163,22 (2d, <i>J</i> = 248 Hz)	148,58; 142,79
5c	2-OH-4-N(C ₂ H ₅) ₂	167,61; 162,71	35,81; 35,36	147,93; 147,81	141,43; 141,34	152,07; 151,70	111,85; 111,74	112,16; 112,13	145,39; 145,32	130,15; 130,02 (2d, <i>J</i> = 3,2 Hz)	130,71 (d, <i>J</i> = 9,36 Hz)	117,49; 117,47 (2d, <i>J</i> = 23 Hz)	163,24; 163,21 (2d, <i>J</i> = 248 Hz)	149,63; 144,22
5d	2-OH-3-OCH ₃	168,58; 163,57	35,70; 35,38	147,95; 147,83	141,41; 141,32	151,98; 151,66	111,87; 111,77	112,16; 112,14	145,39; 145,33	130,14; 130,00 (2d, <i>J</i> = 2,76 Hz)	130,71 (d, <i>J</i> = 9,13 Hz)	117,5; 117,46 (2d, <i>J</i> = 23 Hz)	163,25; 163,21 (2d, <i>J</i> = 248 Hz)	147,55; 141,67
5e	4-C ₂ H ₅	168,78; 163,57	35,68; 35,63	147,91;	141,40;	151,96;	111,85;	112,16;	145,39;	130,16; 130,03	130,71	117,5; 117,47	163,24; 163,21	147,64; 144,45

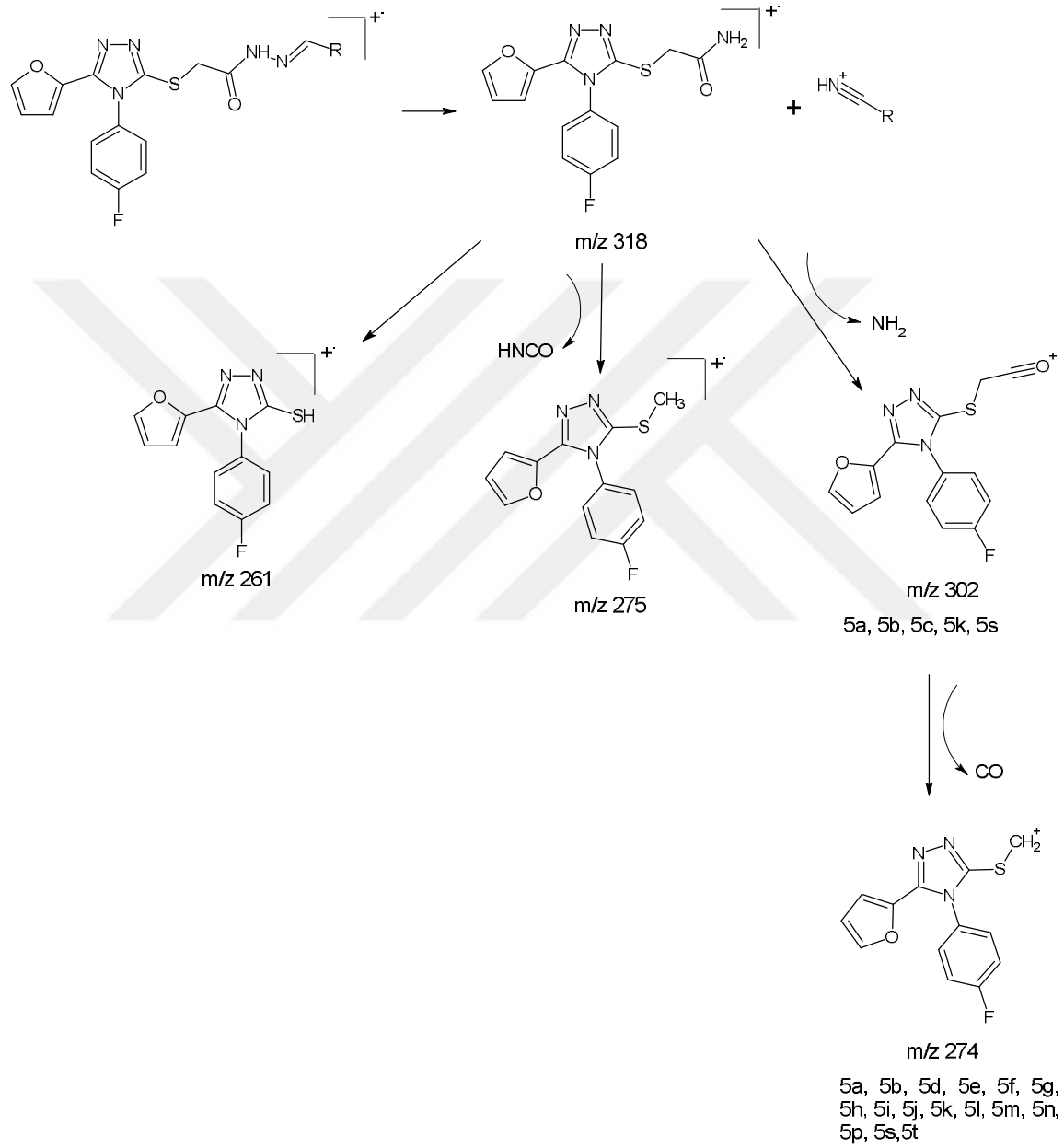
				147,84	141,33	151,72	111,77	112,14	145,35	(2d, $J = 3,14$ Hz)	(d, $J = 9,41$ Hz)	(2d, $J = 23,15$ Hz)	(2d, $J = 248$ Hz)	
5f	2,4-(NO ₂) ₂	169,54; 164,55	35,54; 35,30	147,97; 147,88	141,32; 141,30	151,60; 151,58	111,88; 111,80	112,15; 112,12	145,39; 145,35	130,1 (d, $J = 2,98$ Hz)	130,68 (d, $J = 9,19$ Hz)	117,5 (d, $J = 23,51$ Hz)	163,26; 163,23 (2d, $J = 248,28$ Hz)	141,60; 138,39
5g	3,4,5-(OCH ₃) ₃	168,94; 163,67	35,64; 35,17	147,92; 147,86	141,37; 141,31	152,01; 151,73	111,88; 111,78	112,16; 112,12	145,39; 145,32	130,14; 130,01 (2d, $J = 3,05$ Hz)	130,7 (d, $J = 9,18$ Hz)	117,5; 117,44 (2d, $J = 23,5$ Hz)	163,25; 163,21 (2d, $J = 248,11$ Hz)	147,64; 144,14
5h	4-NO ₂	169,33; 164,27	35,6; 35,4	147,95; 147,88	141,32; 141,27	151,77; 151,66	111,90; 111,83	112,16; 112,12	145,38; 145,33	130,09; 129,96 (2d, $J = 2,76$ Hz)	130,67 (d, $J = 9,15$ Hz)	117,48 (d, $J = 23,56$ Hz)	163,25; 163,22 (2d, $J = 248,18$ Hz)	145,20; 142,06
5i	4-CH ₃	168,77; 163,59	35,70; 35,64	147,92; 147,85	141,40; 141,33	151,97; 151,72	111,86; 111,78	112,16; 112,13	145,38; 145,33	130,15; 130,02 (2d, $J = 2,75$ Hz)	130,70 (d, $J = 9,19$ Hz)	117,49; 117,46 (2d, $J = 23,46$ Hz)	163,24; 163,21 (2d, $J = 248,23$ Hz)	147,67; 144,48
5j	3,4-(OCH ₃) ₂	168,70; 163,41	35,67; 35,36	147,90; 147,84	141,40; 141,33	152,04; 151,72	111,99; 111,91	112,17; 112,13	145,40; 145,33	130,16; 130,03 (2d, $J = 3,24$ Hz)	130,71 (d, $J = 9,18$ Hz)	117,50; 117,45 (2d, $J = 22,99$ Hz)	163,24; 163,20 (2d, $J = 248,12$ Hz)	147,79; 144,37
5k	4-OCH ₃	168,65; 163,45	35,71; 35,67	147,92; 147,85	141,41; 141,34	152,01; 151,75	111,86; 111,78	112,15; 112,13	145,37; 145,32	130,15; 130,02 (2d, $J = 2,74$ Hz)	130,7 (d, $J = 9,18$ Hz)	117,49; 117,46 (2d, $J = 23,39$ Hz)	163,24; 163,21 (2d, $J = 248,32$ Hz)	147,54; 144,28
5l	4-CN	169,28; 164,15	35,64; 35,52	147,94; 147,87	141,37; 141,31	151,79; 151,66	111,86; 111,80	112,13	145,38; 145,34	130,13; 129,99 (2d, $J = 2,71$ Hz)	130,69 (d, $J = 9,23$ Hz)	117,5; 117,48 (2d, $J = 23,02$ Hz)	163,24; 163,21 (2d, $J = 242,35$ Hz)	145,65; 142,43
5m	4-OH	168,5; 163,29	35,71	147,91; 147,83	141,39; 141,33	152,04; 151,74	111,86; 111,79	112,16; 112,14	145,38; 145,33	130,15; 130,03 (2d, $J = 3,15$ Hz)	130,71 (d, $J = 9,18$ Hz)	117,48; 117,46 (2d, $J = 23,09$ Hz)	163,23; 163,21 (2d, $J = 248,57$ Hz)	147,95; 144,72

5n	3-OH	168,79; 163,70	35,72	147,94; 147,84	141,39; 141,34	152,02; 151,73	111,87; 111,80	112,15; 112,13	145,36; 145,31	130,11; 130,02 (2d, $J = 3,21$ Hz)	130,7 (d, $J = 9,19$ Hz)	117,48 (d, $J = 23,40$ Hz)	163,25; 163,23 (2d, $J = 248,72$ Hz)	147,73; 144,69
5o	4-Cl	168,98; 163,86	35,66; 35,59	147,93; 147,86	141,37; 141,31	151,89; 151,7	111,88; 111,81	112,15; 112,13	145,37; 145,33	130,12; 129,99 (2d, $J = 3,2$ Hz)	130,68 (d, $J = 9,22$ Hz)	117,49; 117,47 (2d, $J = 23,30$ Hz)	163,24; 163,21 (2d, $J = 248,18$ Hz)	146,35; 143,13
5p	4-F	168,91; 163,76	35,66; 35,60	147,93; 147,86	141,38; 141,31	151,91; 151,71	111,87; 111,80	112,15; 112,13	145,38; 145,33	130,14; 130,00 (2d, $J = 3,23$ Hz)	130,69 (d, $J = 9,23$ Hz)	117,49; 117,46 (2d, $J = 23,54$ Hz)	163,24; 163,21 (2d, $J = 248,61$ Hz)	146,53; 143,26
5r	4-Br	168,98; 163,86	35,67; 35,59	147,93; 147,86	141,36; 141,30	151,89; 151,70	111,88; 111,81	112,16; 112,13	145,37; 145,33	130,12; 129,99 (2d, $J = 2,76$ Hz)	130,68 (d, $J = 9,18$ Hz)	117,5; 117,47 (2d, $J = 23,02$ Hz)	163,24; 163,21 (2d, $J = 248,78$ Hz)	146,43; 143,24
5s	2-OH	168,55; 163,63	35,72; 35,38	147,97; 147,85	141,41; 141,32	151,99; 151,66	111,89; 111,79	112,15; 112,13	145,37; 145,31	130,14; 129,99 (2d, $J = 2,79$ Hz)	130,69 (d, $J = 9,16$ Hz)	117,49; 117,46 (2d, $J = 23,01$ Hz)	163,25; 163,22 (2d, $J = 248,75$ Hz)	147,84; 141,96
5t	4-N(CH ₃) ₂	168,27; 162,98	35,77; 35,74	147,89; 147,83	141,44; 141,36	151,89; 151,77	111,84; 111,75	112,16; 112,14	145,38; 145,32	130,18; 130,05 (2d, $J = 2,78$ Hz)	130,72 (d, $J = 9,23$ Hz)	117,48; 117,46 (2d, $J = 22,96$ Hz)	163,23; 163,20 (2d, $J = 248,36$ Hz)	148,42; 145,18

5.5.5. Kütle Spektral Verileri

Sentezlenen bileşiklerin kütle spektrumları (**4**, **5a-t**) yumuşak bir iyonlaştırma tekniği olan ESI ile alınmış ve spektrumlar bulgular bölümünde verilmiştir. Bileşiklerin (**4**, **5a-t**) moleküler iyon piklerini saptamak amacıyla pozitif ve negatif iyonlaştırma yöntemi ile alınan spektrumlarda $[M+H]^+$ ve $[M-H]^-$ pikleri bileşiklerin molekül ağırlıklarını doğrulamıştır. (+)ESI yönteminde pozitif iyon oluşmasını kolaylaştırmak amacıyla Li^+ , Na^+ , K^+ tuzları; (-)ESI yönteminde negatif iyon oluşmasını kolaylaştırmak amacıyla Cl^- tuzları kullanılmaktadır. Bu nedenle (+)ESI yönteminde $[M+Na]^+$, $[M+K]^+$; (-)ESI yönteminde $[M+Cl]^-$ gibi katım iyonları da oluşabilmektedir. **4**, **5a**, **5c**, **5d**, **5f**, **5h**, **5i**, **5j**, **5k**, **5m**, **5n**, **5p**, **5s** ve **5t** bileşiklerinde (+)ESI yönteminde $[M+K]^+$ pikleri gözlemlenmiştir. **5a**, **5c-5e**, **5g-5n**, **5p-5t** bileşiklerinde (-)ESI yönteminde $[M+Cl]^-$ pikleri gözlemlenmiştir. **5r** bileşiğinin pozitif iyon spektrumunda $[M+H]^+$ moleküler iyon pik bağıl bolluğunun (%98) ^{81}Br izotopunun gözlemlendiği $[M+H+2]^+$ iyon pikinin bağıl bolluğuna (%100) oranı literatüre uygun şekilde yaklaşık 1 olarak gözlenmiştir (Erdik E., 2015). Benzer şekilde **5r** bileşiğinin negatif iyon spektrumunda $[M-H]^-/[M-H+2]^-$ oranı yaklaşık 1 olarak gözlenmiştir. **5o** bileşiğinin pozitif iyon spektrumunda ^{37}Cl izotopunun gözlemlendiği $[M+H+2]^+$ iyon pik bağıl bolluğunun (%38) $[M+H]^+$ moleküler iyon pik bağıl bolluğuna oranı (%100) literatüre uygun şekilde yaklaşık 1/3 olarak gözlenmiştir (Erdik E., 2015). Benzer şekilde **5o** bileşiğinin negatif iyon spektrumunda $[M-H+2]^-/[M-H]^-$ oranı yaklaşık 1/3 olarak gözlenmiştir.

ESI (+) tekniği yumuşak bir iyonizasyon tekniği olmasından dolayı ileri parçalanmalar fazla gözlenmemekle beraber sentezlenen hidrazid-hidrazon bileşiklerinin (**5a-t**) pozitif iyon spektrumlarına bakıldığında literatüre uygun şekilde ortak bir parçalanma yolu gösterdiği saptanmıştır (Ulusoy ve ark., 2001; Ur., 2001; Terzioğlu ve Gürsoy., 2003). (Şekil 5-1).



Şekil 5-4: Sentezlenen hidrazid-hidrazon (5a-t) bileşiklerinin ESI(+) ortak parçalanma yolu

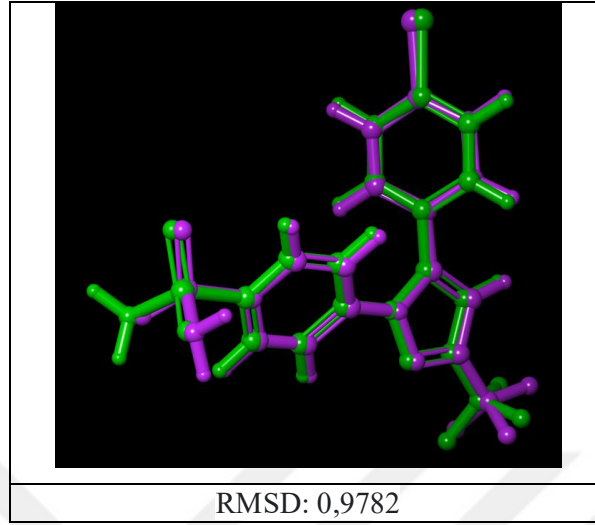
5.6. Sitotoksosite ve COX Enzim İnhibe Edici Aktivite Verilerinin Değerlendirilmesi

Sentezlenen **4** ve **5a-t** bileşiklerinin, standart olarak kullanılan cisplatin ve osimertinin 50 μM konsantasyonda 24 saatlik uygulamasının MCF7 hücrelerinin canlılığı üzerine etkisi **Şekil 4-105**'de; HEK293 hücrelerinin canlılığı üzerine etkisi **Şekil 4-106**'da gösterilmiştir. Söz konusu bileşiklerin MCF7 ve HEK293 hücre hatları üzerindeki IC_{50} değerleri (μM) **Tablo 4-4**'de; 20 μM konsantrasyonda COX-1 ve COX-2 enzim inhibisyon yüzde değerleri **Tablo 4-5**'da gösterilmiştir. İdeal olarak, kanser hücre hatları için toksik olan ve sağlıklı hücre hatları için toksik olmayan bileşiklerin ilaç olma potansiyeli olduğundan bu durum dikkate alınarak çalışılacak bileşikler seçilmiştir. MCF7 kanser hücre hattı üzerindeki IC_{50} değerleri 29 (μM) üzerinde olan **5c, 5d, 5e, 5f, 5g, 5h, 5i, 5j, 5k, 5l** ve **5m** bileşikleri için ileri biyolojik aktivite çalışmaları yapılmamıştır. Sitotoksosite çalışmaları sonucunda umut vaad edici bileşikler olan **4, 5a, 5b, 5n, 5o, 5p, 5r, 5s** ve **5t** bileşikleri arasından **5r, 5s** ve **5t** bileşikleri 20 μM konsantrasyonda kaydadeğer selektif COX-2 enzim inhibisyon yüzdesi gösterdiğinden bu bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzim IC_{50} değerleri hesaplanmış ve **Tablo 4-6**'da gösterilmiştir.

5.7. *İn siliko* ADME ve Moleküler Docking Çalışması Bulgularının Değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin *in siliko* ADME değerlerine ilişkin analiz edilen deskriptörler **4.2.1**' de tablo halinde verilmiştir.

Ligandın büyüklüğüne göre, RMSD değerinin 1,5 veya 2'nin altında olması oluşturulan moleküler kenetleme çalışma metodunun uygun olduğunu gösterir (Ece ve Sevin, 2010). Moleküler kenetleme çalışmasında oluşturulan metotda RMSD değeri (Root-mean-square deviation) 0,9782 olarak belirlenmiştir (**Şekil 5-5**).

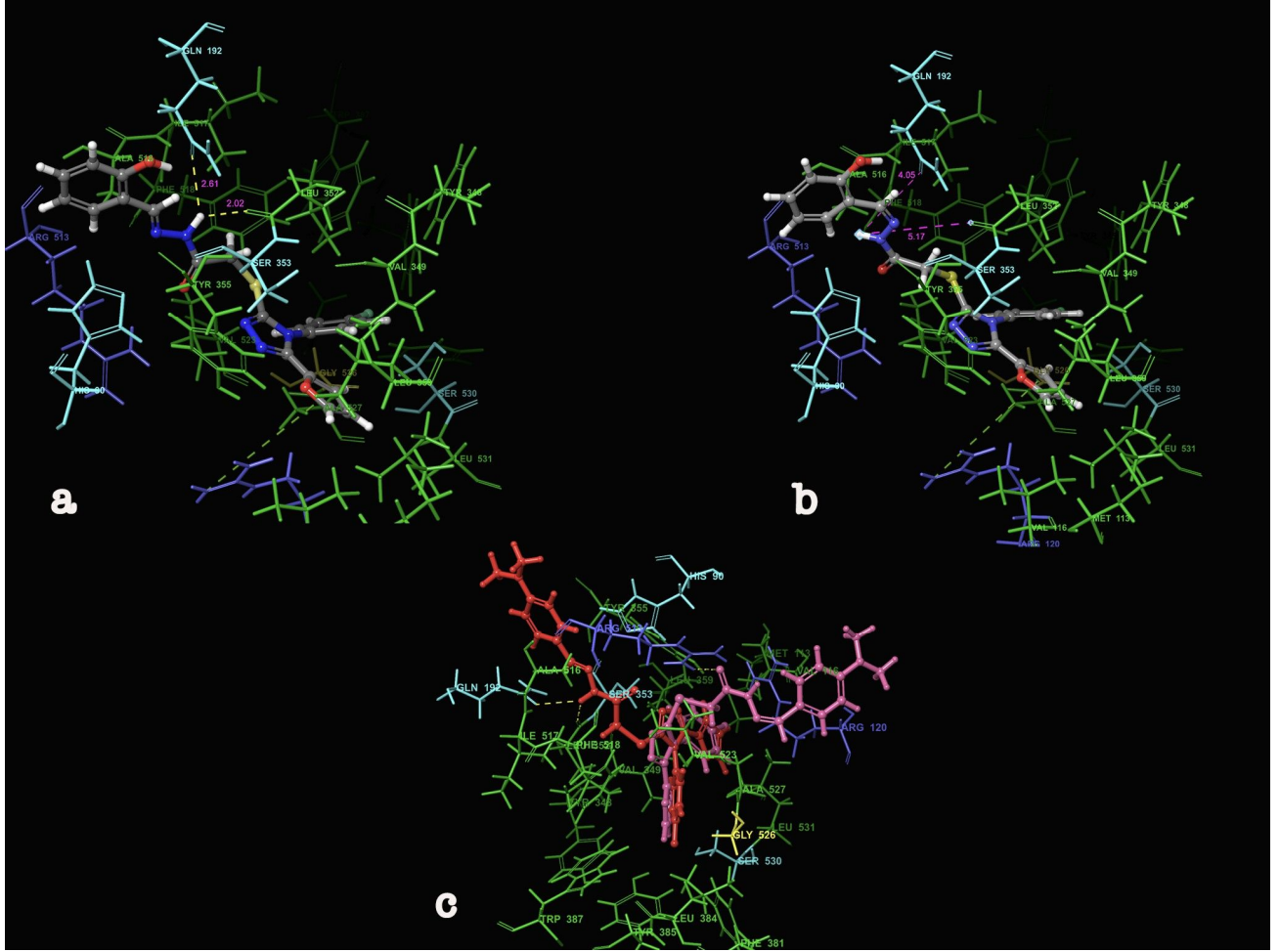


Şekil 5-5: Oluşturulan moleküler kenetleme metodunun validasyonu: SC-558' in kenetlenmiş pozunun (mor) deneysel bağlanma konformasyonunun (yeşil) COX-2'nin bağlanma bölgesinde süperpozisyonu.

Literatürden (Deb ve ark., 2017) elde edilen bulgulara göre COX-2 enziminin bağlanma bölgesinde hidrofobik aminoasitler çoğunluktadır ve SC-558, COX-2 enziminin aktif bölgesi ile 3 farklı alandan etkileşir: **1.** Bromofenil halkası TYR348, PHE381, LEU384, TYR385, TRP387, GLY526, ALA527, SER530 aminoasitleri ile çevrili hidrofobik cebi işgal eder. **2.** Pirazol halkasına bağlı CF₃ grubu MET113, VAL116, VAL349, TYR355, LEU359, LEU531, ARG120 aminoasidi ile çevrili hidrofobik cebi işgal eder. Bu iki bölge non-selektif COX inhibitörlerinin karboksilat fonksiyonel grubunu taşıyan fenil grupları tarafından da işgal edilir ve ortak cep olarak adlandırılır. Çalışmamızda gerçekleştirilen moleküler kenetleme çalışmasına göre diklofenak ve ibuprofendeki karboksil grubu TYR355 ile hidrojen bağı, ARG120 ile tuz köprüsü oluşturmuştur (Şekil 4-104). **3.** Fenilsülfonamid yapısındaki oksijenlerden biri ARG513 ile hidrojen bağı oluşturur ve HIS90 ile etkileşime girecek kadar yaklaşır. Selektif COX-2 inhibitörlerinin fenilsülfonamid yapısındaki kısmı tarafından yapılan hidrojen bağlarının önemli olduğu bildirilmiştir ve bileşikler COX-2 enzimine seçici yapan bu bölgedeki etkileşimlerdir. **5r**, **5s** ve **5t**'nin *E* izomerlerinde, SC-558'deki 4-Bromofenil halkasının işgal ettiği hidrofobik bölgeyi **5r**, **5s** ve **5t**'nin 4-Florofenil halkasının doldurduğu, SC-558'deki CF₃ grubunun işgal ettiği bölgeyi ise **5r**, **5s** ve **5t**'nin furan halkasının doldurduğu gözlenmiştir. Moleküler kenetleme çalışmaları sonucunda COX-2 enzim

kristal yapısında (PDB ID: 1CX2, rezolüsyon: 3 Å) bulunan selektif COX-2 inhibitörü SC-558'in docking skoru -11,351; non-selektif COX enzim inhibitörü antiinflamatuvar ilaç olarak kullanılmakta olan diklofenak ve ibuprofen in docking skorları sırası ile -7,814 ve -7,469 kcal/mol olarak gözlenmiştir. **5r**'nin *E* izomerinin docking skoru -9.869 kcal/mol olarak belirlenirken *Z* izomeri belirtilen metotda COX-2 enziminin aktif bölgesine bağlanamamıştır. **5r**'nin *E* izomeri COX-2 enzim inhibisyonu için önemli olan HIS90 aminoasidi ile hidrojen bağı oluşturmuştur. **5s**'nin *E* izomerinin docking skoru -9.222 kcal/mol, *Z* izomerinin docking skoru -5.914 kcal/mol olarak belirlenmiştir. **5s**'nin *Z* izomeri ARG120 aminoasidi ile pi-kasyon etkileşimi oluşturmuş, ancak *E* izomeri ARG120 ile pi-kasyon etkileşimine ek olarak GLN192 ve LEU352 ile de hidrojen bağı oluşturmuştur. **5t**'nin *E* izomerinin docking skoru -9.440 kcal/mol, *Z* izomerinin docking skoru -4.639 kcal/mol olarak belirlenmiştir. **5t**'nin *E* izomeri, GLN192 ve LEU352 ile hidrojen bağı oluşturmuştur. **5t**'nin *Z* izomerindeki karbonil grubu, ARG513 ile hidrojen bağı oluşturmuştur. **5r**, **5s**, **5t**, SC-558, ibuprofen ve diklofenakın COX-2 enzim kristal yapısının aktif bölgesi ile 2 boyutlu etkileşimleri **Şekil 4-101**'de gösterilmiştir.

5r, **5s** ve **5t**'nin *E* ve *Z* izomerlerinin docking skorlarının önemli ölçüde farklı olduğu gözlenmiştir. Bunun olası bir nedeni, bileşiklerin *E* ve *Z* izomerlerinin farklı üç boyutlu yapılarından dolayı enzimin bağlanma bölgesindeki etkileşimlerinin değişmesi olabilir. Buna göre, izomerlerin 3D görüntüleri karşılaştırıldığında; **5s**'nin *E* izomeri enzimin bağlanma bölgesinde yer alan ve biyolojik aktivitede önemli rol oynayan GLN192 ve LEU352 aminoasitlerine sırası ile 2,61 ve 2,01 Å uzaklıkta bulunduğu ve bu aminoasitler ile **5s**'de bulunan CONH hidrojeni arasında hidrojen bağı olduğu gözlenmiştir. **5s**'nin *Z* izomerinin üç boyutlu yapısındaki farklılık nedeniyle, CONH hidrojeninin GLN192 ve LEU352 aminoasitlerine olan mesafesi artmış (sırasıyla 4,05 ve 5,17 Å) ve hidrojen bağı kurulamamıştır. **5t**'nin *E* ve *Z* izomerlerinin enzimin bağlanma bölgesindeki 3 boyutlu görüntüsü **5s** izomerlerine kıyasla farklıdır. **5t**'nin *E* izomeri enzimin bağlanma bölgesine yerleşerek beklenen etkileşimleri gösterirken, *Z* izomeri enzimin bağlanma bölgesine tam olarak yerleşememiş ve farklı 3 boyutlu yapı nedeniyle karbonil oksijeni ile ARG513 aminoasidi arasından hidrojen bağı oluşturmuştur (**Şekil 5-6**).



Şekil 5-6: Hidrofobik bağlanma bölgesindeki aminoasitler yeşil renk ile, hidrojen bağları sarı renk ile gösterilmiştir. gösterilmiştir. a) **5s**'nin *E* izomerinin COX-2'nin aktif bölgesi ile 3D etkileşimi, b) **5s**'nin *Z* izomerinin COX-2'nin aktif bölgesi ile 3D etkileşimi, c) **5t**'nin COX-2'nin aktif bölgesi ile 3D etkileşimi: kırmızı: *E* izomer, pembe: *Z* izomer

KAYNAKLAR

Abdellatif, K.R.A., Abdelgawad, M.A., Labib, M.B., Zidan, T.H. (2015). Synthesis, cyclooxygenase inhibition, anti-inflammatory evaluation and ulcerogenic liability of novel triarylpyrazoline derivatives as selective COX-2 inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **26**(2), 406-412.

Abdellatif, K.R.A., Abdelall, E.K.A., Elshemy, H.A.H., Philoppes, J.N., Hassanein, E.H.M., Kahk, N.M. (2022). Design, synthesis, and pharmacological evaluation of novel and selective COX-2 inhibitors based on celecoxib scaffold supported with *in vivo* anti-inflammatory activity, ulcerogenic liability, ADME profiling and docking study. *Bioorganic Chemistry*, **120**, 105627.

Abdel-Megeed, A.M., Abdel-Rahman, H.M., Alkaramany, G.E.S., El-Gendy, M.A. (2009). Design, synthesis and molecular modeling study of acylated 1, 2, 4-triazole-3-acetates with potential anti-inflammatory activity, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**(1), 117–123.

Acharya, P.T, Bhavsar, Z.A., Jethava, D.J., Patel, D.B., Patel, H.D. (2021). A review on development of bio-active thiosemicarbazide derivatives: Recent advances. *Journal of Molecular Structure*, **1226**, 129268.

Ainsworth C., Jones R.G. (1953). 1,2,4-Triazole Analogs of Histamine, *Journal of the American Chemical Society*. **75**(20), 4915-4918.

Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A.A., Çalış, Ü., Gökhan, N., Dalkara. S. (2004). *Farmasötik Kimya*. 2.baskı. Ankara, TR: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, s.61.

Altıntop, M.D., Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Ilgın, S., Atlı, Ö., İşcan, G., Kaplancıklı, Z.A. (2012). Synthesis and biological evaluation of some hydrazone derivatives as new anticandidal and anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **58**, 299-307.

Al-Turki, D. A., Al-Omar, M.A., Abou-zeid, L.A., Shehata, I.A., Al-Awady, M.S. (2015). Design, synthesis, molecular modeling and biological evaluation of novel diaryl heterocyclic analogs as potential selective cyclooxygenase-2- (COX-2) inhibitors. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **25**, 59-69.

Andreocci, A., (1892). Synthese der (1)-Phenyl-(3)-pyrrodiazolcarbonsäure, des (3)-Methyl-pyrrodiazols, der (3)-Pyrrodiazolcarbonsäure und des freien Pyrrodiazols. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **25**(1), 225-230.

Angelova, V.T., Valcheva, V., Pencheva, T., Voynikov, Y., Vassilev, N., Mihaylova, R., Momekov, G., Shivachev, B. (2017). Synthesis, antimycobacterial activity and docking study of 2-aryl-[1]benzopyrano[4,3-c]pyrazol-4(1H)-one derivatives and related hydrazide-hydrazones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **27**, 2996-3002.

Arndt, F., Bielich, F. (1923). Ringschlüsse an schwefel-haltigen Dicarbonhydraziden, IV.:Über den Mechanismus intramolekularer Verdrängungen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B series)*, **56**, 2276-2283.

Aslanhan, Ö., Kalay, E., Tokalı, F.S., Can, Z., Şahin, E. (2023). Design, synthesis, antioxidant and anticholinesterase activities of novel isonicotinic hydrazide- hydrazone derivatives. *Journal of Molecular Structure*, **1279**, 135037.

Aspects, R. (2019). *The Chemistry of Heterocycles, Five-membered Heterocycles*. Elsevier.

Balcı, M. (2011). *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*. 3.Baskı, Ankara: ODTÜ Yayıncılık.

Bayrak, H., Demirbaş, A., Karaoğlu, Ş.A., Demirbaş, N. (2009). Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their mannich and schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**(3), 1057-1066.

Bekircan, O., Menteşe, E., Ülker, S., Küçük, Ç. (2014). Synthesis of some new 1,2,4-triazole derivatives starting from 3-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-4H-1,2,4-triazol with anti-lipase and anti-urease activities. *Archiv der Pharmazie*, **347**, 387-397.

Bhat, K.S., Poojary, B., Prasad, D.J., Naik, P., Holla, B.S. (2009). Synthesis and antitumor activity studies of some new fused 1,2,4-triazole derivatives carrying 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 5066 – 5070.

Blackman, A.J. ve Polya J.B. (1970). Triazoles. Part XI. Synthesis of 1,2,4-triazole-3-sulphonic acids by oxidation of 1,2,4-triazoline-3-thions. *Journal of the Chemical Society C: Organic*, **17**, 2403-2409.

Bladin J.A. (1892). Über das Triazol. *Ber.* **25**, 741.

Boraei, A.T.A., Singh, P.K., Sechi, M., Satta, S. (2019). Discovery of novel functionalized 1,2,4-triazoles as PARP-1 inhibitors in breast cancer: Design, synthesis

and antitumor activity evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **182**, 111621.

Chelamalla, R., Akena, V., Manda, S. (2017). Synthesis of *N'*-arylidene-2-(5-aryl-1*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetohydrazides as antidepressant. *Medicinal Chemistry Research*, **26**, 1359-1366.

Çıkla, P., Özşavcı, D., Bingöl-Özarpınar, Ö., Şener, A., Çevik, Ö., Özbaş-Turan, S., Akbuğa, J., Şahin, F., Küçükgülzel, Ş.G. (2013). Synthesis, cytotoxicity, and pro-apoptosis activity of etodolac hydrazide derivatives as anticancer agents. *Archiv der Pharmazie*, **346**, 367-379.

Dayama, DS., Khatale, PN., Khedkar, SA., Nazarkar, SR., Vedpathak, PA. (2014). Synthesis and biological evaluation of some novel 1,2,4-triazole derivatives. *Der Pharma Chemica*, **6**(5), 123-127.

Deb, P.K., Mailabaram, R. P., Al-Jaidi, B., Saadh, M. J. (2017). Molecular Basis of Binding Interactions of NSAIDs and Computer-Aided Drug Design Approaches in the Pursuit of the Development of Cyclooxygenase-2 (COX-2) Selective Inhibitors. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*. **6**, 101-121.

Debnath, B. ve Ganguly, S. (2016). Synthesis, biological evaluation, in silico docking and virtual ADME studies of 2-[2-Oxo-3-(arylimino)indolin-1-yl]-*N*-arylacetamides as potent anti-breast cancer agents, *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, **147**(3), 565-574.

Dincel, E.D., Ulusoy-Güzeldemirci, N., Şatana, D., Küçükbaşmacı, Ö. (2020). Design, synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of some novel

hydrazinecarbothioamide, 4-thiazolidinone and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **58**(1), 195-205.

Dincel, E.D., (2022). İmidazotiyazol türevi yeni moleküllerin sentez, yapı tayini, biyolojik aktivite ve moleküler modelleme çalışmaları, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.

Duran, A., Dogan, H.N., Rollas, S. (2002). Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1,4-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-5H-1,2,4-triazoline-5-thiones. *II Farmaco*, **57**(7), 559-564.

Ece, A. ve Sevin, F. (2010). Exploring QSAR on 4-Cyclohexylmethoxypyrimidines as antitumor agents for their inhibitory activity of CDK2, *Letters in Drug Design & Discovery*, **7**(9), 625-631.

Ergenç, N., Gürsoy, A., Ateş, Ö. (1999). *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları.

Erdik, E. (2015). *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. Ankara: Gazi Kitabevi, 6. baskı.

Eren, G., Ünlü, S., Nunez, M.T., Labeaga, L., Ledo, F., Entrena, A., Banoğlu, E., Constantino, G., Şahin, M.F. (2010). Synthesis, biological evaluation, and docking studies of novel heterocyclic diaryl compounds as selective COX-2 inhibitors, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **18**, 6367-6376.

Eswaran, S., Adhikari, A.V., Shetty, N.S. (2009). Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1,2,4-triazole moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 4637 – 4647.

Finetti, F., Travelli, C., Ercoli, J., Colombo, G., Buoso, E., Trabalzini, L. (2020). Prostaglandin E2 and cancer: Insight into tumor progression and immunity. *Biology*. **9**(12), 1-26.

Freund, M. (1896). Ein Verfahren zur Darstellung des triazols und seiner homologen. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **29**(3), 2483-2490.

Friesner, R.A., Banks, J.L., Murphy, R.B., Halgren, T.A., Kilcic, J.J., Mainz, D.T., Repasky, M.P., Knoll, E.H., Shelley, M., Perry, J.K., Shaw, D.E., Francis, P., Shenking, P. (2004). Glide: A new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. *Journal of Medicinal Chemistry*, **47**, 1739-1749.

Fromm, E., Soffner, M., Frey, M. (1923). Die Einwirkung von Saurechloriden auf Smicarbazide. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **434**(1), 285-295.

Gedawy, E.M., Kassab, A.E., El-Kerdawy, A.M. (2020). Design, synthesis and biological evaluation of novel pyrazole sulfonamide derivatives as dual COX-2/5-LOX inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **189**, 112066.

Ghosh, N., Chaki, R., Mandal, V., Mandal, S. C. (2010). COX-2 as a target for cancer chemotherapy. *Pharmacological Reports*, **62**(2), 233–244.

Gu, L., Wang, P., Zhong, Q., Deng, Y., Xie, J., Liu, F., Xiao, F., Zheng, S., Chen, Y., Wang, G., He, L. (2017). Copper salt-catalyzed formation of a novel series of triazole-

spirodienone conjugates with potent anticancer activity. *RCS Advances*, 7(16), 9412-9416.

Gürkok, G., Çoban, T., Süzen, S. (2009). Melatonin analogue new indole hydrazide/hydrazone derivatives with antioxidant behavior: Synthesis and structure activity relationships. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 24(2), 506-515.

Gürsoy, A., Demirayak, Ş., Cesur, Z., Reisch, J., Ötük, G. (1990). Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as possible antimicrobials, *Pharmazie*, 45(4), 246-250.

Gürsoy, A., Terzioğlu, N., Ötük, G. (1997). Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides and thiazolidinones as possible antimicrobials, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 32, 753-757.

Gürsoy, A. ve İlhan, N. (1995). Synthesis and antimicrobial evaluation of new quinazolinone derivatives, *Farmaco*, 50(7-8), 559-563.

Gürsoy, A., Ünal, B., Karalı, N., Ötük, G. (2005) Synthesis, characterization and primary antimicrobial activity evaluation of 3-phenyl-6-methyl-4(3H)-quinazolinone-2-yl mercaptoacetic acid arylidenehydrazides, *Turk Journal of Chemistry*, 29, 233-245.

Han, M.İ., Bekçi, H., Uba, A.İ., Yıldırım, Y., Karasulu, E., Cumaoğlu, A., Karasulu, H.Y., Yelekcı, K., Yılmaz, Ö., Küçükgülzel, Ş.G. (2019). Synthesis, molecular modeling, in vivo study, and anticancer activity of 1,2,4-triazole containing hydrazide-hydrazone derived from (S)-naproxen. *Archiv der Pharmazie*, 352(6), 1-14.

Han, M.İ. ve İmamoğlu, N. (2023). Design, synthesis, and anticancer evaluation of novel tetracaine hydrazide-hydrazones. *ACS Omega*, **8**, 9198-9211.

Harris, R. E., Casto, B. C., Harris, Z. M. (2014). Cyclooxygenase-2 and the inflammogenesis of breast cancer. *World Journal of Clinical Oncology*. **5**(4), 677–692.

Hoellen, F., Kelling, K., Dittmer, C., Diedrich, K., Friedrich, M., Thill, M. (2011). Impact of cyclooxygenase-2 in breast cancer. *Anticancer Research*, **31**(12), 4359–4367.

Hunashal, R.D., Ronad, P.M., Maddi, V.S., Satyanarayana, D., Kamadod, M.A. (2014). Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity of 2-[4-(substituted benzylideneamino)-5-(substituted phenoxyethyl)-4H-1, 2, 4-triazol-3-yl thio] acetic acid derivatives, *Arabian Journal of Chemistry*, **7**(6), 1070–1078.

Ibrahim, H.S., Abou-seri, S., Ismail, N.S.M., Elaasser, M.M., Aly, M.H., Abdel-Aziz, H. (2016). Bis-isatin hydrazones with novel linkers: Synthesis and biological evaluation as cytotoxic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **108**, 415-422.

Imran, S., Taha, M., Ismail, N.H, Kashif, S.M., Rahim, F., Jamil, W., Hariono, M., Yusuf, M., Wahab, H. (2015). Synthesis of novel flavone hydrazones: In-vitro evaluation of α -glucosidase inhibition, QSAR analysis and docking studies, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **105**, 156-170.

Islam, R., Koizumi, F., Kodera, Y., Inoue, K., Okawara, T., Masutani, M., (2014). Design and synthesis of phenolic hydrazide hydrazones as potent poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **24**, 3802-3806.

Jackman, L.M. ve Stenhel, S. (1969). *Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*. Oxford: Pergamon Press.

Jana, D., Sarkar, D. K., Ganguly, S., Saha, S., Sa, G., Manna, A. K., Banerjee, A., Mandal, S. (2014). Role of Cyclooxygenase 2 (COX-2) in Prognosis of Breast Cancer. *Indian Journal of Surgical Oncology*, 5(1), 59– 65.

Jiang, B., Huang, X., Yao, H., Jiang, J., Wu, X., Jiang, S., Wang, Q., Lu, T., Xu, J. (2014). Discovery of potential anti-inflammatory drugs: Diaryl-1,2,4-triazoles bearing N-hydroxyurea moiety as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 12(13), 2114–2127.

Kandemirli, F., Shvets, N., Ünsalan, S., Küçükgülzel, İ., Rollas, S., Kovalishyn, V., Dimoglo, A. (2006). The structure – antituberculosis activity relationships study in a series of 5-(4-Aminophenyl)-4-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione derivatives. A combined electronic – topological and neural networks approach. *Medicinal Chemistry*, 2(4), 415-422.

Karaca-Gençer, H., Acar-Çevik, U., Levent, S., Sağlık, B.N., Korkut, B., Özkay, Y., Ilgın, S., Öztürk, Y. (2017). New Benzimidazole-1,2,4-triazole hybrid compounds: Synthesis, Anticandidal Activity and Cytotoxicity Evaluation. *Molecules*, 22, 507.

Kashyap, A. ve Silakari, O. (2018). *Key Heterocycle Cores for Designing Multitargeting Molecules*, Chapter 9 – Triazoles: Multidimensional 5-membered nucleus for designing multitargeting agents, Elsevier.

Kim, D.K., Kim, J., Park, H-J. (2004). Design, synthesis, and biological evaluation of novel 2-pyridinyl-[1,2,4]triazoles as inhibitors of transforming growth factor β 1 type 1 receptor, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 12(9), 2013-2020.

Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B., Oruç, E., Unsalan, S., Kandemirli, F., Shvets, N., Rollas, S., Anatholy, D. (2006). Synthesis and characterization of novel hydrazone-hydrazones and the study of their structure-antituberculosis activity, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **41**, 1253-1261.

Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B., Oruç-Emre, E.E., Unsalan, S., Rollas, S. (2009). Antituberculosis activity of hydrazones derived from 4-fluorobenzoic acid hydrazide. *Medicinal Chemistry Research*, **18**, 277-286.

Krishna, M., Inturi, B., Pujar, G.V., Purohit, M.N., Vijaykumar, G.S. (2014). Design, synthesis and 3D-QSAR studies of new diphenylamine containing 1,2,4-triazoles as potential antitubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **12**(84), 516-529.

Kubota, S., Uda, M. (1973). 1,2,4-Triazoles. III. The Tautomerism of 3-Phenyl-1,2,4-triazolin-5-one, 3-Phenyl-1,2,4-triazoline-5-thione and their *N*-Methyl Derivatives. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **21**(6), 1342-1350.

Kumar, P., Narasimhan, B., Yogeeswari, P., Sriram, D. (2010). Synthesis and antitubercular activities of substituted benzoic acid *N'*-(substituted benzylidene/furan-2-ylmethylene)-*N*-(pyridine-3-carbonyl)-hydrazides, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 6085-6089.

Kumar, G.V.S., Prasad, Y.R., Chandrashekar, S.M. (2013). Synthesis and pharmacological evaluation of novel 4-isopropylthiazole-4-phenyl-1,2,4-triazole derivatives as potential antimicrobial and antitubercular agents. *Medicinal Chemistry Research*, **22**(2), 938-948.

Küçükgül, İ, Küçükgül, Ş.G., Rollas, S., Kiraz, M. (2001). Some 3-Thioxo/Alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **11**(13), 1703-1707.

Larkins, T. L., Nowell, M., Singh, S., & Sanford, G. L. (2006). Inhibition of cyclooxygenase-2 decreases breast cancer cell motility, invasion and matrix metalloproteinase expression. *BMC Cancer*, **6**(181), 1–12.

Lin, R., Connolly, P.J., Huang, S., Wetter, S.K., Lu, Y., Murray, W.V., Emanuel, S.L., Gruninger, R.H., Fuentes-Pesquera, A.R., Rugg, C.A., Middleton, S.A., Jolliffe, L.K. (2005). 1-Acyl-1H-[1,2,4]triazole-3,5-diamine analogues as novel and potent anticancer cyclin-dependent kinase inhibitors: Synthesis and Evaluation of Biological Activities. *Journal of Medicinal Chemistry*, **48**, 4208-4211.

Lipinski, C.A. (2000). Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, **44**(1), 235-249.

Lipinski, C.A. (2004). Lead-and-drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, **1**(4), 337-341.

Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B. W., Feeney, P.J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **23**, 3-25.

Matin, M.M., Matin, P., Rahman, R., Hadda, T.B., Almalki, F.A., Mahmud, S., Ghoneim, M.M., Alruwaily, M., Alshehri, S. (2022). Triazoles and Their derivatives: chemistry, synthesis, and therapeutic applications. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **9**, 1-8.

Metwally, M.A., Bondock, S., El-Azap, H., Kandeel, E.E.M. (2011). Thiosemicarbazides: synthesis and reactions. *Journal of Sulfur Chemistry*, **32**(5), 489-519.

Milosev, M.Z., Jakovljevic, K., Joksovic, M.D., Stanojkovic, T., Matic, I.Z., Perovic, M., Tesic, V., Kanazir, S., Mladenovic, M., Rodic, M.V., Leovac, V.M., Trifunovic, S., Markovic, V. (2017). Mannich bases of 1,2,4-triazole-3-thione containing adamantane moiety: Synthesis, preliminary anticancer evaluation, and molecular modeling studies. *Chemical Biology and Drug Design*, **89**(6), 943-952.

Mohareb, R.M., Fleita, D.H., Sakka, O.K. (2011). Novel synthesis of hydrazide-hydrazone derivatives and their utilization in the synthesis of coumarin, pyridine, thiazole and thiophene derivatives with antitumor activity, *Molecules*, **16**, 16-27.

Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, **65**(1-2), 55-63.

Movahed, M.A., Abbasi, F.K., Rajabi, M., Abedi, N., Naderi, N., Daraei, B., Zarghi, A. (2023). Design, synthesis, and biological evaluation of new 2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-N-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-amine as selective COX-2 inhibitors. *Medicinal Chemistry Research*, **32**, 856-868.

Nasr, T., Bondock, S., Youns, M. (2014). Anticancer activity of new coumarin substituted hydrazide-hydrazone derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **76**, 539-548.

Palaska, E., Şahin, G., Kelicen, P., Durlu, N.T., Altinok, G. (2002). Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1, 3, 4-oxadiazoles, 1, 3, 4-thiadiazoles and 1, 2, 4-triazole-3-thiones, *Il Farmaco* **57**(2), 101–107.

Pham, V.H., Phan, T.P.D., Phan, D.C., Vu, B.D. (2019). Synthesis and bioactivity of hydrazide-hydrazones with the 1-adamantyl-carbonyl moiety. *Molecules*, **24**(21): 4000.

Popiolek, L., Kosikowska, U., Wujec, M., Malm, A. (2014). Synthesis and antimicrobial evaluation of new schiff base hydrazones bearing 1,2,4-triazole moiety. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **189**, 1611-1623.

Popiolek, L., Chodkowska, A., Tryka, A., Pawlowski, K., Kielczykowska, M., Kocot, J., Wujec, M., Wojtowicz, E. J. (2015). Synthesis, Dissociation Constants, and some pharmacological properties of schiff base hydrazones and their cyclization to 1,3-thiazolidin-4-one derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **52**, 1506-1512.

Popiolek, L. ve Biernasiuk, A. (2017). Synthesis and investigation of antimicrobial activities of nitrofurazone analogues containing hydrazide-hydrazone moiety, *Saudi Pharmaceutical Journal*, **25**, 1097-1102.

Popiolek, L., Patrejko, P., Gawronska-Grzywacz, M., Biernasiuk, A., Berecka-Rycerz, A., Natonska-Chomicka, D., Piatkowska-Chmiel, I., Gumieniczek, A., Dudka, J., Wujec, M. (2020). Synthesis and in vitro bioactivity study of new hydrazide-hydrazones of 5-bromo-2-iodobenzoic acid. *Biomed Pharmacother*, **130**, 110526.

Pulvermacher, G. (1893). Ueber einige abkömmlinge des thiosemicarbazids. *European Journal of Inorganic Chemistry*, **26**(3), 2812-2813.

Rabea, S.M., El-Koussi, N.A., Hassan, H.Y., Aboul-Fadl, T. (2006) Synthesis of 5-Phenyl-1-(3-pyridyl)-1H-1, 2, 4-triazole-3-carboxylic acid derivatives of potential anti-inflammatory activity, *Archiv der Pharmazie*, **339**(1), 32–40.

Regulski, M., Regulska, K., Prukała, W., Piotrowska, H., Stanisław, B., Murias, M. (2016). COX-2 inhibitors: A novel strategy in the management of breast cancer. *Drug Discovery Today*, **21**(4), 598–615.

Rode, N.D., Sonawane, A.D., Nawale, L., Khedkar, V.M., Joshi R.A., Likhite, A.P., Sarkar, D., Joshi R.R. (2017). Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of novel 3-aryl-5-(alkyl-thio)-1H-1,2,4-triazoles derivatives targeting Mycobacterium tuberculosis, *Chemical Biology and Drug Design*, **90**, 1206-1214.

Rollas, S., Gülerman, N., Erdeniz, H. (2002). Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazolines. *Farmaco*, **57**(2), 171-174.

Rubab, K., Abbasi, M.A., Rehman, A., Siddiqui, S.Z., Shah, S.A.A., Ashraf, M., Ain, Q., Ahmad, I., Lodhi, M.A., Ghufuran, M., Shadid, M., Fatima, H. (2017). Synthesis, pharmacological screening and computational analysis of some 2-(1H-Indol-3-yl)-N'-[(un)substituted phenylmethylidene]acetohydrazides and 2-(1H-Indol-3-yl)-N'-[(un)substituted benzoyl/2-thienylcarbonyl]acetohydrazides. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, **30**(4), 1263-1274.

Saberi, M.R., Hadizadeh, F., Imenshahidi, M., Shakeri, H., Ziaee, S.T., Ghafuri, M.A., Sakhtianchi, R., Badiyan, Z., Hajian, S. (2010). Synthesis and effects of 4,5-diaryl-2-(2-alkylthio-5-imidazolyl)imidazoles as selective cyclooxygenase inhibitors. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, **13**(4), 225-231.

Sastry, G.M., Adzhigirey, M., Day, T., Annabhimoju, R., Sharman, W. (2013). Protein and ligand preparation: parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, **27**, 221-234.

Sayer, J. M., Prinsky, B., Schonbrunn, A., Washtien, W. (1974). Mechanism of carbinolamine formation. *Journal of American Chemical Society*, **96**, 7998-8009.

Selaam, N., Shrivastava, S.P., Prasanthi, S., Gupta, S. (2016). Synthesis and *in vitro* study of some fused 1,2,4-triazole derivatives as antimycobacterial agents. *Journal of Saudi Chemical Society*, **20**, 411-418.

SDBS web: https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi Spektrum No. 672.

SDBS web: https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi Spektrum No. 1285.

SDBS web: https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi Spektrum No. 1293.

SDBS web: https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi Spektrum No. 1296.

SDBS web: https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi Spektrum No. 1549.

SDBS web: https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi Spektrum No. 2329.

SDBS web: https://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi Spektrum No. 2337.

SDBS web: https://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi Spektrum No. 2868.

SDBS web: https://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi Spektrum No. 3376.

SDBS web: https://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi Spektrum No. 3438.

SDBS web: https://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi Spektrum No. 3444.

SDBS web: https://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi Spektrum No. 5618.

SDBS web: https://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi Spektrum No. 6337.

SDBS web: https://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi Spektrum No. 6362.

SDBS web: https://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi Spektrum No. 6708.

SDBS web: https://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi Spektrum No. 11037.

Shneine, J.K. ve Alaraji, Y.H. (2016). Chemistry of 1,2,4-Triazole: A review article. *International Journal of Science and Research*, **5**(3), 1411-1423.

Shiradkar, MR., Akula, KC., Desari, V., Chiningiri, B., Gandhid, S., Kaur, R. (2007). Clubbed thiazoles by MAOS: A novel approach to cyclin-dependent kinase 5/p25 inhibitors as potential treatment for Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**, 2601-2610.

Silverstein, R.M., Bassler, G.C., Morrill, T.C. (1981). Spectrometric Identification of Organic Compounds. New York: John-Wiley and Sons, Inc.

Solomon G. ve Fryhle C. (2016). Organik Kimya 11.Basım. Literatür Yayıncılık. İstanbul. s.741-742.

Stana, A., Enache, A., Vodnar, D.C., Nastasa, C., Benedec, D., Ionut, I., Login, C., Marc, G., Oniga, O., Tiperciuc, B. (2016). New thiazolyl-triazole Schiff bases: synthesis and evaluation of the anti-Candida potential, *Molecules*, **21**(11), 1595.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**(3), 209–249.

Şahin, Z., Koçoğlu-Kalkan, M., Berk, B., Yurttaş, L., Bender, C., Biltekin-Kaleli, S., Demirayak, Ş. (2021). Synthesis, characterization, COX1/2 inhibition and molecular

modeling studies on novel 2-thio-diarylimidazoles. *Turkish Journal of Chemistry*, **45**(6), 1841-1853.

Şahin, Z., Biltekin, S. N., Yurttaş, L., Berk, B., Özhan, Y., Sipahi, H., Gao, Z.G., Jacobson, K.A., Demirayak Ş. (2021). Novel cyanothiouracil and cynothiocytosine derivatives as concentration-dependent selective inhibitors of U87MG glioblastomas: Adenosine receptor binding and potent PDE4 inhibition. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **212**, 113125.

Şahin, Z., Özhan, Y., Sipahi, H., Biltekin, S. N., Yurttaş, L., Berk, B., Demirayak, Ş. (2022). Novel benzofurane-pyrazole derivatives with anti-inflammatory, cyclooxygenase inhibitory and cytotoxicity evaluation. *Zeitschrift für Naturforschung - Section C Journal of Biosciences*, **77**(7-8), 279-285.

Şenkardes, S., Kaushik-Basu, N., Durmaz, İ., Manvar, D., Basu, A., Atalay, R., Küçükgül, Ş.G. (2016). Synthesis of novel diflusinal hydrazide-hydrazones as anti-hepatitic C virus agents and hepatocellular carcinoma inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **108**, 301-308.

Terzioğlu, N., Gürsoy, A. (2003). Synthesis and anticancer evaluation of some new hydrazone derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **38**, 781-786.

Tantak, M.P., Klingler, L., Arun, V., Kumar, A., Sadana, R., Kumar, D. (2017). Design and synthesis of bis(indolyl)ketohydrazide-hydrazones: Identification of potent and selective novel tubulin inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **136**, 184-194.

Thun, M. J., Henley, S. J., Patrono, C. (2002). Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs as Anticancer Agents: Mechanistic, Pharmacologic, and Clinical Issues, *Journal of the National Cancer Institute*, **94**(4), 252-266.

Tozkoparan, B., Gökhan, N., Aktay, G., Yeşilada, E., Ertan, M. (2000). 6-benzylidenethiazolo [3,2-b]-1, 2, 4-triazole-5 (6H)-ones substituted with ibuprofen: synthesis, characterization and evaluation of anti-inflammatory activity, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **35**(7), 743–750.

Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Kaplancıklı, Z.A. (2007). Synthesis of some hydrazide-hydrazone derivatives and their antituberculosis activity, *Anadolu University Journal of Science and Technology*, **8**(2), 345-349

Ulusoy-Güzeldemirci, N., Şatana, D., Küçükbaşmacı, Ö. (2019). Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new hydrazide-hydrazone derived from 1,2,4-triazole. *Istanbul Journal of Pharmacy*, **50**(1), 49-53.

Ulusoy, N., Gürsoy, A., Ötük, G. (2001). Synthesis and antimicrobial activity of some 1,2,4-triazole-3-mercaptoacetic acid derivatives. *II. Farmaco*, **56**, 947-952.

Ur, F. (2001). Yeni 6-metilimidazo[2,1-b]tiyazol-5-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapı aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Wardakhan, W.W., El-Sayed, N.N.E., Mohareb, R.M. (2013). Synthesis and anti-tumor evolution of novel hydrazide and hydrazide-hydrazone derivatives. *Acta Pharmaceutic*, **63**, 45-57.

Williams, D.H. ve Fleming, I. (1989). Spectroscopic Methods in Organic Chemistry. 4th ed. McGraw-Hill Book Company London, UK. s.55.

Woolley, D.W. (1944). Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines, *Journal of Biological Chemistry*, **152**(2): 225-232.

Xu, J., Cao, Y., Zhang, J., Yu, S., Zou, Y., Chai, X., Wu, Q., Zhang, D., Jiang, Y., Sun, Q. (2011). Design, synthesis and antifungal activities of novel 1,2,4-triazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **46**(7), 3142-3148.

Zabikcy, J. The chemistry of amides, John Wiley and Sons. London UK, 1970. s. 581.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

YENİ FURİL HİDRAZİD TÜREVİ BİLEŞİKLER; TASARIM, SENTEZ,
KARAKTERİZASYON, BİYOLOJİK AKTİVİTE-2

ORJİNALLİK RAPORU

%8

BENZERLİK ENDEKSİ

%7

İNTERNET KAYNAKLARI

%3

YAYINLAR

%3

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%4

2

nek.istanbul.edu.tr:4444

İnternet Kaynağı

%1

3

Submitted to Batman University

Öğrenci Ödevi

<%1

4

Orjales, Aurelio, Ramón Mosquera, Antonio Toledo, M. Carmen Pumar, Neftalí García, Lourdes Cortizo, Luis Labeaga, and Ana Innerarity. "Syntheses and Binding Studies of New [(Aryl)(aryloxy)methyl]piperidine Derivatives and Related Compounds as Potential Antidepressant Drugs with High Affinity for Serotonin (5-HT) and Norepinephrine (NE) Transporters", Journal of Medicinal Chemistry, 2003.

Yayın

<%1

5

patentscope.wipo.int

İnternet Kaynağı

<%1

