



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ANTİKANSER ETKİ GÖSTERMESİ OLASI DİFLUNİSAL
TİYOSEMİKARBAZİT VE 1,2,4-TRİAZOL-3-TİYON
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ**

ECZ.GÖKNİL PELİN COŞKUN

DOKTORA TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ş. GÜNİZ KÜÇÜKGÜZEL

İSTANBUL-2016



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ANTİKANSER ETKİ GÖSTERMESİ OLASI DİFLUNİSAL
TİYOSEMİKARBAZİT VE 1,2,4-TRİAZOL-3-TİYON
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ**

ECZ.GÖKNİL PELİN COŞKUN

DOKTORA TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ş. GÜNİZ KÜÇÜKGÜZEL

İSTANBUL-2016

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Doktora
Anabilim Dalı : Farmasötik Kimya
Tez Sahibi : **Göknil Pelin COŞKUN**
Tez Başlığı : **Antikanser Etki Göstermesi Olası Diflunisal Tiyosemikarbazit ve 1,2,4-triazol-3-tiyon Bileşiklerinin Sentezi**
Sınav Yeri : Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Mustafa Nevzat Toplantı Salonu
Sınav Tarihi : 01.07.2016

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

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Kurumu

Prof.Dr. Ş.Güniz KÜÇÜKGÜZEL

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof.Dr. Nigün KARALI

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Prof.Dr. Mert ÜLGEN

Acıbadem Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Prof.Dr. İlkay KÜÇÜKGÜZEL

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Yrd.Doç.Dr. Sevgi KARAKUŞ

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

İmza

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 14.07.2016 tarih ve 15. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Göksel ŞENER
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



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

BEYAN

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

Tarih: 13.07.2016



Ecz. Göknil Pelin Coşkun

Akademik hayatıma atıldığım andan beri bilgisi, yol gösterici tavrı ve yoğun iş temposuna rağmen her zaman yanımda olmasıyla ve hocam olmasından hep gurur duyduğum Prof. Dr. Ş. Güniz Küçükgülzel'e teşekkür ederim.

Doktora eğitim öğretim hayatım boyunca her daim yanımda olan ve en ufak bir sorunumuzda yardımımıza koşan başta Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İlkay Küçükgülzel'e ve bölümümdeki tüm öğretim üyelerine teşekkürü bir borç bilirim.

Tez kapsamında sunduğum modelleme çalışmalarını büyük bir özveri ile yapan Kadir Has Üniversitesi, Biyoinformatik ve Genetik Bölüm Başkanı sayın Prof. Dr. Kemal Yelekçi'ye ve her anlamda dakik, verimli ve etik çalışan doktora öğrencisi ve sevgili arkadaşım Ecz. Teodora Djikic'e teşekkür ederim.

Antikanser ve antibakteriyel aktivite çalışmalarını gerçekleştiren Yeditepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Genetik ve Biyomühendislik Bölüm Başkanı sayın Prof. Dr. Fikrettin Şahin'e ve ekibi Dr. Nezaket Türkel ve Uzm. Sadık Kalaycı'ya teşekkür ederim.

Sentez ilkel maddesinin teminini sağlayan Sanovel İlaç San. A.Ş.'e teşekkür ederim.

Doktora eğitimimde her anlamda yanımda olan ekip arkadaşlarım Ecz. Erdinç Sellitepe, Ecz. İhsan Han, Ecz. Aslı Demirci ve Ecz. Fatih Tok'a teşekkür ederim.

Eğitim öğretim hayatım boyunca her daim yanımda olan ve maddi manevi desteğini benden esirgemeyen babam Mehmet Coşkun, annem Bayramhan Coşkun, abim Dr. Göktuğ Alper Coşkun ve kardeşim Gülbike Selin Coşkun'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez TUBİTAK tarafından 'Hızlı Destek Projesi' olarak kabul edilip 114S966 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Diflunisal Hakkında Genel Bilgiler.....	6
4.1.1. Fiziksel, kimyasal ve spektroskopik özellikleri.....	6
4.1.2. Sentezi.....	10
4.1.3. Farmakolojik özellikleri.....	14
4.1.4. Metabolizması.....	16
4.2. Diflunisal Türevleri Üzerinde Çalışmalar.....	17
4.3. Kanser Hakkında Genel Bilgiler.....	22
4.3.1. Tiyosemikarbazitlerin antikanser etkinlikteki yeri.....	24
4.3.2. 1,2,4-Triazol-3-tiyon bileşiklerinin antikanser etkinlikteki yeri.....	35
4.4. Apoptoz Hakkında Genel Bilgiler.....	43
4.5. Antiüreaz Etkinlik Hakkında Genel Bilgiler.....	44
5. DENEYSEL BÖLÜM (GEREÇ ve YÖNTEM)	47
5.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	47
5.1.1. Kimyasal maddeler.....	47
5.1.2. Elektronik cihazlar.....	47
5.2. Genel Sentez Yöntemleri.....	48
5.2.1. 2',4'-Difluoro-4-hidroksi-bifenil-3-karboksilik asit metil esteri [1].....	48
5.2.2. 2',4'-Difluoro-4-hidroksi-bifenil-3-karboksilik asit hidrazidi [2].....	48
5.2.3 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(süstitüe) hidrazino karbotiyoamit [SGK 503-511; SGK 531; SGK 533-539; SGK 541].....	48
5.2.4 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(süstitüe)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 513-514; SGK 516-517; SGK 519-520; SGK 542; SGK 544-545; SGK 547; SGK 549; SGK 552].....	48
5.3 Kromatografik Çalışmalar.....	49
5.3.1 İnce tabaka kromatografisi.....	49
5.3.2 Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi.....	49
5.4 Biyolojik Çalışmalar.....	50
5.4.1 Antikanser etki çalışmaları.....	50
5.4.2. Hücrelerin kültüre edilmesi.....	51

5.4.3. MTS hücre canlılık testleri ve IC ₅₀ doz belirlenmesi	51
5.4.4. Akış sitometri analizleri	52
5.4.5. Antibakteriyel etki çalışmaları	52
5.5 COX Enzimi İçin Doking Çalışmaları	53
5.6. Üreaz Enzimi İçin Doking Çalışmaları	54
6. BULGULAR	55
6.1. Fiziksel, Kimyasal ve Spektroskopik Bilgiler	55
6.1.1. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(4- nitrofenilhidrazino karbotiyoamid [SGK 503]	55
6.1.2 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(2-fluorofenil) hidrazinokarbotiyoamid [SGK 504]	57
6.1.3 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(4-fluorofenil) hidrazinokarbotiyoamid [SGK 505]	60
6.1.4. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(2,6-difluorofenil) hidrazinokarbotiyoamid [SGK 506]	63
6.1.5. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(4-klorofenil) hidrazinokarbotiyoamid [SGK 507]	66
6.1.6. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(2,4-diklorofenil) hidrazinokarbotiyoamid [SGK 508]	69
6.1.7. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(2,6-diklorofenil) hidrazinokarbotiyoamid [SGK 509]	72
6.1.8. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(4-bromofenil) hidrazinokarbotiyoamid [SGK 510]	74
6.1.9. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(2-metoksifenil) hidrazinokarbotiyoamid [SGK 511]	78
6.1.10. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(propil) hidrazino karbotiyoamid [SGK 531]	83
6.1.11. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(3-fluorofenil) hidrazino karbotiyoamid [SGK 533]	86
6.1.12. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(3-klorofenil) hidrazino karbotiyoamid [SGK 534]	91
6.1.13. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(2-bromofenil) hidrazino karbotiyoamid [SGK 535]	94
6.1.14. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(3- bromofenil) hidrazino karbotiyoamid [SGK 536]	97
6.1.15. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-benzoilhidrazino karbotiyoamid [SGK 537]	102

6.1.16. <i>N</i> -benzil-2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]hidrazinokarbo tiyoamid [SGK 538].....	105
6.1.17. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]- <i>N</i> -(4- trifluorometilfenil) hidrazino karbotiyoamid [SGK 539].....	109
6.1.18. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]- <i>N</i> -(4-etilfenil) hidrazino karbotiyoamid [SGK 541]	112
6.1.19. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(2-fluorofenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 513]	116
6.1.20. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(4-fluorofenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 514]	119
6.1.21. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(4-klorofenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 516]	122
6.1.22. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(2,4-diklorofenil)-2,4-dihidro- 3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 517]	125
6.1.23. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(4-bromofenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 519]	128
6.1.24. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(2-metoksifenil)-2,4-dihidro- 3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 520]	131
6.1.25. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-propil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4- triazol-3-tiyon [SGK 542].....	135
6.1.26. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(3-fluorofenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 544]	138
6.1.27. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(3-klorofenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 545]	141
6.1.28. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(3-bromofenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 547]	145
6.1.29. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-benzil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4- triazol-3-tiyon [SGK 549].....	150
6.1.30. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(4-etilfenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 552]	153
6.2. Biyolojik Bulgular	158
6.2.1. Antikanser aktivite ve apoptoz bulguları	158
6.2.2. Antibakteriyel aktivite çalışmaları	162
6.2.3. COX enzimi için doküman sonuçları	164
6.2.4. Üreaz enzimi için doküman sonuçları	168
7. TARTIŞMA.....	170
7.1. 2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit metil esteri [1]	172

7.2. 2',4'-Difluoro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit hidrazidi [2]	176
7.3. 2-[(2',4'-Difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(süstitüe)hidrazino karbotiyoamitler [SGK 503-511; SGK 531; SGK 533-539; SGK 541].....	180
7.3.1. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (YBSK) bulguları.....	185
7.3.2. FT-IR bulguları	190
7.3.3. ¹ H-NMR bulguları	198
7.3.4. ¹³ C-NMR bulguları	217
7.3.5. HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) bulguları	233
7.3.6. DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) bulguları..	237
7.3.7. Kütle bulguları	239
7.4 5-(2',4'-Difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(süstitüe)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 513-514; SGK 516-517; SGK 519-520; SGK 542; SGK 544-545; SGK 547; SGK 549; SGK 552]	246
7.4.1. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (YBSK) Bulguları	250
7.4.2. FT-IR bulguları	253
7.4.3. ¹ H-NMR bulguları	258
7.4.4. ¹³ C-NMR bulguları	271
7.4.5. HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) bulguları	281
7.4.6. DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) bulguları	284
7.4.7. Kütle bulguları	287
7.5 Biyolojik Etkiler	292
7.5.1. Antikanser etkiler	292
7.5.2. Apoptoz etkiler.....	302
7.5.3. Antibakteriyel etkiler ve üreaz doking çalışmaları	306
7.5.4. COX doking sonuçları	307
8. SONUÇ.....	314
9. REFERANSLAR.....	315
10. ÖZGEÇMİŞ.....	332

KISALTMALAR ve SİMGELER

Ar	:Aromatik
Ark.	:Arkadaşları
Bkz.	:Bakınız
¹³ C-NMR	:Karbon Nükleer Magnetik Rezonans
COX	:Siklooksijenaz
d	:Dublet
Da	:Dalton
dk.	:Dakika
DMSO-d ₆	:Döterodimetilsülfoksit
DMSO	:Dimetilsülfoksit
DMF	:Dimetilformamit
e.b.	:Eğilme Bandı
EC ₅₀	:%50 Etki Gösteren Konsantrasyon
e.n.	:Erime Noktası
g	:Gram
g.b.	:Gerilme Bandı
¹ H-NMR	:Proton Nükleer Magnetik Rezonans
HMBC	:Uzun Mesafe Proton Ve Karbon Etkileşmelerinin Korelasyonu
IR	:Kızıl Ötesi (İnfrared)
İ.T.K.	:İnce Tabaka Kromatografisi
MHz	:Megahertz
M.A.	:Molekül Ağırlığı
m	:Multiplet
ppm	:Parts Per Million (Milyonda Bir)
q	:Quartet
Rf	:Alıkonma Faktörü
s	:Singlet
y.s.	:Yaygın Singlet
t	:Triplet
TMS	:Tetrametilsilan
UV	:Ultraviyole Işınım
v max	:Maksimum Absorbsiyon Gösteren Dalga Sayısı
δ	:Kimyasal Kayma
m/z	:Kütle/Yük
HR-MS	:Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometrisi
J	:Etkileşme Değişmezi
IC ₅₀	:%50 İnhibitör Konsantrasyon

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1	Diflunisal etken maddesinin FT-IR spektrumu	7
Şekil 2	Diflunisal etken maddesine ait ¹ H-NMR Spektrumu (Schmidt ve ark., 2011)	8
Şekil 3	Diflunisal etken maddesine ait ¹³ C-NMR spektrumu (Schmidt ve ark., 2011)	9
Şekil 4	Diflunisalin kütle parçalanması (Cotton ve ark., 1985).....	9
Şekil 5	Diflunisal etken maddesine ait kütle spektrumu (Cotton ve ark., 1985)	10
Şekil 6	Araşidonik asit sentezi ve non steroidal antienflamatuvar ilaçların etki yolağı (Kayaalp O, 2002).....	15
Şekil 7	SGK 503'ün HPLC spektrumu	56
Şekil 8	SGK 503'ün FT-IR spektrumu.....	56
Şekil 9	SGK 503'ün ¹ H-NMR spektrumu	57
Şekil 10	SGK 504'ün HPLC spektrumu	58
Şekil 11	SGK 504'ün FT-IR spektrumu.....	59
Şekil 12	SGK 504'ün ¹ H-NMR spektrumu	60
Şekil 13	SGK 505'in HPLC spektrumu	61
Şekil 14	SGK 505'in FT-IR spektrumu.....	61
Şekil 15	SGK 505'in ¹ H-NMR spektrumu.....	62
Şekil 16	SGK 505'in ¹³ C-NMR spektrumu.....	63
Şekil 17	SGK 506'nın HPLC spektrumu	64
Şekil 18	SGK 506'nın FT-IR spektrumu.....	65
Şekil 19	SGK 506'nın ¹ H-NMR spektrumu.....	65
Şekil 20	SGK 507'nin HPLC spektrumu	66
Şekil 21	SGK 507'nin FT-IR spektrumu.....	67
Şekil 22	SGK 507'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	68
Şekil 23	SGK 507'nin ¹³ C-NMR spektrumu.....	69
Şekil 24	SGK 508'in HPLC spektrumu	70
Şekil 25	SGK 508'in FT-IR spektrumu.....	71
Şekil 26	SGK 508'in ¹ H-NMR spektrumu.....	72
Şekil 27	SGK 509'un HPLC spektrumu	73
Şekil 28	SGK 509'un FT-IR spektrumu.....	73
Şekil 29	SGK 509'un ¹ H-NMR spektrumu	74
Şekil 30	SGK 510'un HPLC spektrumu	75
Şekil 31	SGK 510'un FT-IR spektrumu.....	76
Şekil 32	SGK 510'un ¹ H-NMR spektrumu	77
Şekil 33	SGK 510'un ¹³ C-NMR spektrumu.....	78
Şekil 34	SGK 511'in HPLC spektrumu	79
Şekil 35	SGK 511'in FT-IR spektrumu.....	80
Şekil 36	SGK 511'in ¹ H-NMR spektrumu	81
Şekil 37	SGK 511'in ¹³ C-NMR spektrumu.....	82
Şekil 38	SGK 511 bileşiğine air HR-MS spektrumu	83
Şekil 39	SGK 531'in HPLC spektrumu	84
Şekil 40	SGK 531'in FT-IR spektrumu.....	85
Şekil 41	SGK 531'in ¹ H-NMR spektrumu.....	86

Şekil 42 SGK 533'ün HPLC spektrumu	87
Şekil 43 SGK 533'ün FT-IR spektrumu.....	88
Şekil 44 SGK 533'ün ¹ H-NMR spektrumu	89
Şekil 45 SGK 533'ün ¹³ C-NMR spektrumu.....	90
Şekil 46 SGK 533 bileşiğine ait HR-MS spektrumu	91
Şekil 47 SGK 534'ün HPLC spektrumu	92
Şekil 48 SGK 534'ün FT-IR spektrumu.....	93
Şekil 49 SGK 534'ün ¹ H-NMR spektrumu	93
Şekil 50 SGK 534'ün ¹³ C-NMR spektrumu.....	94
Şekil 51 SGK 535'in HPLC spektrumu	95
Şekil 52 SGK 535'in FT-IR spektrumu.....	96
Şekil 53 SGK 535'in ¹ H-NMR spektrumu.....	97
Şekil 54 SGK 536'nın HPLC spektrumu	98
Şekil 55 SGK 536'nın FT-IR spektrumu.....	99
Şekil 56 SGK 536'nın ¹ H-NMR spektrumu	100
Şekil 57 SGK 536'nın ¹³ C-NMR spektrumu.....	101
Şekil 58 SGK 536 bileşiğine ait HR-MS spektrumu	102
Şekil 59 SGK 537'nin HPLC spektrumu	103
Şekil 60 SGK 537'nin FT-IR spektrumu.....	104
Şekil 61 SGK 537'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	104
Şekil 62 SGK 537'nin ¹³ C-NMR spektrumu.....	105
Şekil 63 SGK 538'in HPLC spektrumu	106
Şekil 64 SGK 538'in FT-IR spektrumu.....	107
Şekil 65 SGK 538'in ¹ H-NMR spektrumu.....	108
Şekil 66 SGK 538'in ¹³ C-NMR spektrumu.....	109
Şekil 67 SGK 539'un HPLC spektrumu	110
Şekil 68 SGK 539'un FT-IR spektrumu.....	111
Şekil 69 SGK 539'un ¹ H-NMR spektrumu	112
Şekil 70 SGK 541'in HPLC spektrumu	113
Şekil 71 SGK 541'in FT-IR spektrumu.....	114
Şekil 72 SGK 541'in ¹ H-NMR spektrumu.....	115
Şekil 73 SGK 541'in ¹³ C-NMR spektrumu.....	116
Şekil 74 SGK 513'ün HPLC spektrumu	117
Şekil 75 SGK 513'ün FT-IR spektrumu.....	118
Şekil 76 SGK 513'ün ¹ H-NMR spektrumu	118
Şekil 77 SGK 514'ün HPLC spektrumu	119
Şekil 78 SGK 514'ün FT-IR spektrumu.....	120
Şekil 79 SGK 514'ün ¹ H-NMR spektrumu	121
Şekil 80 SGK 514'ün ¹³ C-NMR spektrumu.....	122
Şekil 81 SGK 516'nın HPLC spektrumu	123
Şekil 82 SGK 516'nın FT-IR spektrumu.....	124
Şekil 83 SGK 516'nın ¹ H-NMR spektrumu.....	124
Şekil 84 SGK 516'nın ¹³ C-NMR spektrumu.....	125
Şekil 85 SGK 517'nin HPLC spektrumu	126

Şekil 86 SGK 517'nin FT-IR spektrumu.....	127
Şekil 87 SGK 517'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	127
Şekil 88 SGK 519'un HPLC spektrumu	128
Şekil 89 SGK 519'un FT-IR spektrumu.....	129
Şekil 90 SGK 519'un ¹ H-NMR spektrumu	130
Şekil 91 SGK 519'un ¹³ C-NMR spektrumu.....	131
Şekil 92 SGK 520'nin HPLC spektrumu	132
Şekil 93 SGK 520'nin FT-IR spektrumu.....	133
Şekil 94 SGK 520'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	133
Şekil 95 SGK 520'nin ¹³ C-NMR spektrumu.....	134
Şekil 96 SGK 520 bileşiğine ait HR-MS spektrumu	135
Şekil 97 SGK 542'nin HPLC spektrumu	136
Şekil 98 SGK 542'nin FT-IR spektrumu.....	137
Şekil 99 SGK 542'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	138
Şekil 100 SGK 544'ün HPLC spektrumu	139
Şekil 101 SGK 544'ün FT-IR spektrumu.....	140
Şekil 102 SGK 544'ün ¹ H-NMR spektrumu	140
Şekil 103 SGK 544'ün ¹³ C-NMR spektrumu.....	141
Şekil 104 SGK 545'in HPLC spektrumu	142
Şekil 105 SGK 545'in FT-IR spektrumu.....	143
Şekil 106 SGK 545'in ¹ H-NMR spektrumu.....	144
Şekil 107 SGK 545'in ¹³ C-NMR spektrumu.....	145
Şekil 108 SGK 547'nin HPLC spektrumu	146
Şekil 109 SGK 547'nin FT-IR spektrumu.....	147
Şekil 110 SGK 547'nin ¹ H-NMR spektrumu	148
Şekil 111 SGK 547'nin ¹³ C-NMR spektrumu	149
Şekil 112 SGK 547 bileşiğine ait HR-MS spektrumu	150
Şekil 113 SGK 549'un HPLC spektrumu.....	151
Şekil 114 SGK 549'un FT-IR spektrumu.....	152
Şekil 115 SGK 549'un ¹ H-NMR spektrumu	152
Şekil 116 SGK 549'un ¹³ C-NMR spektrumu	153
Şekil 117 SGK 552'nin HPLC spektrumu.....	154
Şekil 118 SGK 552'nin FT-IR spektrumu.....	155
Şekil 119 SGK 552'nin ¹ H-NMR spektrumu	156
Şekil 120 SGK 552'nin ¹³ C-NMR spektrumu.....	157
Şekil 121 SGK 514 bileşiğinin COX-2 etkileşimi.....	167
Şekil 122 SGK 542 bileşiğinin COX-2 etkileşimi.....	167
Şekil 123 SGK 542 bileşiğinin iki boyutlu COX-2 etkileşimi	168
Şekil 124 Diflunisalden hareketle sentezlenen tiyosemikarbazit [SGK 503-511; SGK 531; SGK 533-539; SGK 541], ve 1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 513-514; SGK 516-517; SGK 519-520; SGK 542; SGK 544-545; SGK 547; SGK 549; SGK 552] bileşiklerinin genel sentez şeması	171
Şekil 125 Ester reaksiyonlarının mekanizması	174
Şekil 126 Diflunisal esterinin FT-IR spektrumu.....	175

Şekil 127 Diflunisalin FT-IR spektrumu	175
Şekil 128 Diflunisal ve diflunisal esterinin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu.....	176
Şekil 129 Diflunisal hidrazitine ait FT-IR spektrumu	177
Şekil 130 Diflunisal ester ve hidrazitine ait karşılaştırmalı FT-IR spektrumu	178
Şekil 131 Perdicchia ve arkadaşlarının önerdiği hidrazon üzerinden hidrazit oluşum mekanizması.....	180
Şekil 132 Tiyosemikarbazit sentezinin mekanizması	181
Şekil 133 Diflunisal hidraziti ve tiyosemikarbazitlerinin karşılaştırmalı kromatogramı	186
Şekil 134 Prototip olarak seçilen tiyosemikarbazit bileşiği SGK 505 ve diflunisal hidrazitinin karşılaştırmalı HPLC pikleri.....	186
Şekil 135 Prototip tiyosemikarbazit bileşiği SGK 505 ve diflunisal hidrazitinin UV spektrumlarının karşılaştırılması	187
Şekil 136 SGK 504, SGK 533 ve SGK 505 bileşiklerine ait HPLC pikleri	187
Şekil 137 SGK 506 ve SGK 539 bileşiklerine ait HPLC pikleri	188
Şekil 138 SGK 534 ve SGK 507 bileşiklerine ait HPLC pikleri	188
Şekil 139 SGK 508 ve SGK 509 bileşiklerine ait HPLC pikleri	189
Şekil 140 SGK 535, SGK 536 ve SGK 510 bileşiklerine ait HPLC pikleri	189
Şekil 141 SGK 537 ve SGK 538 bileşiklerine ait HPLC pikleri	190
Şekil 142 SGK 505 bileşiğinin diflunisal hidraziti ile karşılaştırmalı FT-IR spektrumu.....	191
Şekil 143 SGK 503 bileşiğinin DMF karbonili	192
Şekil 144 SGK 510 bileşiğinin DMF karbonili	192
Şekil 145 SGK 511 bileşiğinin DMF karbonili	193
Şekil 146 SGK 503 bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	210
Şekil 147 SGK 537 bileşiğinin tiyosemikarbazit ve Ar-OH protonları	211
Şekil 148 SGK 508 kodlu bileşiğin tiyosemikarbazit protonlarını gösteren ¹ H-NMR spektrumu.....	212
Şekil 149 SGK 508 bileşiğine ait tiyon-tiyol tautomerik formu.....	212
Şekil 150 SGK 531 kodlu bileşiğin N ₄ protonunu gösteren ¹ H-NMR spektrumu... 213	213
Şekil 151 SGK 510 bileşiğinin DMF metil protonları.....	215
Şekil 152 SGK 510 bileşiğinin DMF CHO protonu	216
Şekil 153 SGK 536 bileşiğine ait ¹ H-NMR ve D ₂ O spektrumu	217
Şekil 154 SGK 505 bileşiğine ait ¹³ C-NMR değerleri.....	218
Şekil 155 SGK 507 bileşiğine ait ¹³ C-NMR değerleri.....	219
Şekil 156 SGK 510 bileşiğine ait ¹³ C-NMR değerleri.....	219
Şekil 157 SGK 511 bileşiğine ait ¹³ C-NMR değerleri.....	220
Şekil 158 SGK 533 bileşiğine ait ¹³ C-NMR değerleri.....	220
Şekil 159 SGK 534 bileşiğine ait ¹³ C-NMR değerleri.....	221
Şekil 160 SGK 536 bileşiğine ait ¹³ C-NMR değerleri.....	221
Şekil 161 SGK 537 bileşiğine ait ¹³ C-NMR değerleri.....	222
Şekil 162 SGK 538 bileşiğine ait ¹³ C-NMR değerleri.....	222
Şekil 163 SGK 541 bileşiğine ait ¹³ C-NMR değerleri.....	223
Şekil 164 Schmidt ve arkadaşlarının Diflunisal ¹³ C-NMR spektrumu.....	228

Şekil 165 SGK 505 bileşiğine ait C-3, 5, 9 ve 11 karbonlarını gösteren ¹³ C-NMR spektrumu.....	229
Şekil 166 Diflunisal ¹³ C-NMR spektrumu (Schmidt ve ark., 2011); C-3, 5, 9, 11 ..	230
Şekil 167 SGK 505 bileşiğine ait C-1, 2, 6, 7 ve 12 karbonlarını gösteren ¹³ C-NMR spektrumu.....	231
Şekil 168 Diflunisal ¹³ C-NMR spektrumu (Schmidt ve ark., 2011); C-1, 2, 6, 7, 12	231
Şekil 169 SGK 505 bileşiğine ait C-8 ve 10 karbonlarını gösteren ¹³ C-NMR spektrumu.....	232
Şekil 170 Diflunisal ¹³ C-NMR spektrumu (Schmidt ve ark., 2011); C-8, 10.....	233
Şekil 171 SGK 505 bileşiğinin HMBC Spektrumu	234
Şekil 172 SGK 505 bileşiğine ait HMBC C=O ve tespit edilen diğer etkileşimleri	235
Şekil 173 Tolmetin Tiyosemikarbazidi	236
Şekil 174 Tolmetin tiyosemikarbazidine ait HMBC spektrumu ve C=O, C=S etkileşimleri.....	236
Şekil 175 SGK 505 bileşiğinin C-3, 5, 9, 11, 15 ve 17 karbonları	238
Şekil 176 SGK 505 bileşiğinin C-2, 6, 12, 14 ve 18 karbonları	238
Şekil 177 SGK 511 Bileşiğine ait HR-MS spektrumu.....	239
Şekil 178 SGK 511 Bileşiğine ait Kütle parçalanma yolları	240
Şekil 179 SGK 533 Bileşiğine ait HR-MS spektrumu	241
Şekil 180 SGK 533 Bileşiğine ait Kütle parçalanma yolları	242
Şekil 181 SGK 536 Bileşiğine ait HR-MS spektrumu	243
Şekil 182 SGK 536 Bileşiğine ait Kütle parçalanma yolları	244
Şekil 183 İmidazo[1,2-a]piridin türevi tiyosemikarbazitlerinin parçalanma yolları	245
Şekil 184 Benzoksazolin türevi tiyosemikarbazitlerinin parçalanma yolları	245
Şekil 185 Rollas ve arkadaşlarının önerdiği 1,2,4-triazol-3-tiyon reaksiyon mekanizması.....	247
Şekil 186 Sentezlenen diflunisal 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerine ait HPLC pikleri	250
Şekil 187 SGK 505 ve SGK 514 bileşiklerinin karşılaştırmalı HPLC pikleri.....	251
Şekil 188 SGK 505 ve SGK 514 bileşiklerinin karşılaştırmalı UV spektrumları....	251
Şekil 189 SGK 513, SGK 544 ve SGK 514 bileşiklerinin karşılaştırmalı HPLC pikleri	252
Şekil 190 SGK 545, SGK 516 ve SGK 517 bileşiklerinin karşılaştırmalı HPLC pikleri	252
Şekil 191 SGK 547 ve SGK 519 bileşiklerinin karşılaştırmalı HPLC pikleri.....	253
Şekil 192 SGK 533 ve SGK 544 bileşiklerinin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu... 254	
Şekil 193 SGK 516 bileşiğine ait yayvan N-H ve O-H gerilme bantlarını gösteren FT-IR spektrumu.....	255
Şekil 194 SGK 547 bileşiğine ait döteryum ile yer değiştirmiş triazol N-H protonu	260
Şekil 195 SGK 542 bileşiğine ait döteryum ile yer değiştirmiş Ar-OH protonunu gösteren spektrumu	261

Şekil 196 SGK 549 bileşiğine ait döteryum ile yer değiştirmiş Ar-OH protonunu gösteren spektrumu	262
Şekil 197 SGK 552 bileşiğine ait ¹ H-NMR ve D ₂ O spektrumları	263
Şekil 198 SGK 514 bileşiğine ait ¹³ C-NMR değerleri	272
Şekil 199 SGK 516 bileşiğine ait ¹³ C-NMR değerleri	273
Şekil 200 SGK 519 bileşiğine ait ¹³ C-NMR değerleri	273
Şekil 201 SGK 520 bileşiğine ait ¹³ C-NMR değerleri	274
Şekil 202 SGK 544 bileşiğine ait ¹³ C-NMR değerleri	274
Şekil 203 SGK 545 bileşiğine ait ¹³ C-NMR değerleri	275
Şekil 204 SGK 547 bileşiğine ait ¹³ C-NMR değerleri	275
Şekil 205 SGK 549 bileşiğine ait ¹³ C-NMR değerleri	276
Şekil 206 SGK 552 bileşiğine ait ¹³ C-NMR değerleri	276
Şekil 207 SGK 520 bileşiğine ait HMBC Spektrumu	281
Şekil 208 SGK 520 bileşiğine ait HMBC C=N Etkileşimleri	282
Şekil 209 SGK 520 bileşiğine ait tespit edilen etkileşimler	283
Şekil 210 4-amino-5-(piridin-4-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin HMBC Spektrumu	284
Şekil 211 SGK 552 bileşiğinin C-2, 12, 14,18 ve 15,17 karbonları	285
Şekil 212 SGK 552 bileşiğinin C-5, 9, ve 11 karbonları	286
Şekil 213 SGK 552 bileşiğinin C-6 karbonu (90 puls genişliği)	286
Şekil 214 SGK 552 bileşiğinin etil karbonları ve etanol karbonları (135 puls genişliği)	287
Şekil 215 SGK 520 Bileşiğine ait HR-MS spektrumu	288
Şekil 216 SGK 520 Bileşiğine ait Kütle parçalanma yolları	288
Şekil 217 SGK 547 Bileşiğine ait HR-MS spektrumu	289
Şekil 218 SGK 547 Bileşiğine ait Kütle parçalanma yolları	290
Şekil 219 İmidazo[1,2-a]piridin türevi 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin parçalanma yolları	291
Şekil 220 Karakuş ve arkadaşlarının sentezledikleri bileşiğe ait kütle parçalanma yolları	292
Şekil 221 SGK 519 bileşiğine ait T47D hücre hattındaki doz grafiği	294
Şekil 222 SGK 536 bileşiğine ait T47D hücre hattındaki doz grafiği	295
Şekil 223 SGK 520 bileşiğine ait T47D hücre hattındaki doz grafiği	295
Şekil 224 SGK 520 bileşiğine ait HCT116 hücre hattındaki doz grafiği	296
Şekil 225 SGK 519 bileşiğine ait PC-3 hücre hattındaki doz grafiği	297
Şekil 226 SGK 536 bileşiğine ait PC-3 hücre hattındaki doz grafiği	298
Şekil 227 SGK 541 bileşiğine ait PC-3 hücre hattındaki doz grafiği	298
Şekil 228 SGK 519 bileşiğinin HEK hücre hattındaki doz grafiği	299
Şekil 229 SGK 520 bileşiğinin HEK hücre hattındaki doz grafiği	299
Şekil 230 SGK 536 bileşiğinin HEK hücre hattındaki doz grafiği	300
Şekil 231 SGK 541 bileşiğinin HEK hücre hattındaki doz grafiği	300
Şekil 232 SGK 519 bileşiğinin PC-3 hücre hattındaki Annexin-V sonuçları	303
Şekil 233 SGK 536 bileşiğinin PC-3 hücre hattındaki Annexin-V sonuçları	304
Şekil 234 SGK 541 bileşiğinin PC-3 hücre hattındaki Annexin-V sonuçları	304

Şekil 235	SGK 520 bileşiminin HCT-116 hücre hattındaki Annexin-V sonuçları...	305
Şekil 236	SGK 519 bileşiminin T47D hücre hattındaki Annexin-V sonuçları.....	305
Şekil 237	SGK 536 bileşiminin T47D hücre hattındaki Annexin-V sonuçları.....	306
Şekil 238	SGK 513 bileşiminin COX-2 etkileşimi.....	310
Şekil 239	SGK 514 bileşiminin COX-2 etkileşimi.....	310
Şekil 240	SGK 516 bileşiminin COX-2 etkileşimi.....	311
Şekil 241	SGK 544 bileşiminin COX-2 etkileşimi.....	311
Şekil 242	SGK 544 bileşiminin proteinle yaptığı etkileşimin 2 boyutlu görüntüsü .	312
Şekil 243	SGK 545 bileşiminin COX-2 etkileşimi.....	312
Şekil 244	SGK 545 bileşiminin proteinle yaptığı etkileşimin 2 boyutlu görüntüsü .	313



TABLULARIN LİSTESİ

Tablo 1 PC-3, HCT-116ve T47D kanser hücre hatlarına etkili olan bileşiklerin IC ₅₀ değerleri.....	158
Tablo 2 Sağlıklı Hücre Hattındaki (HEK) IC ₅₀ Değerleri	159
Tablo 3 PC-3 Hücre Hattında etkili olan bileşiklerin doz grafiği ve annexin sonuçları	160
Tablo 4 HCT-116 hücre hattına etkili olan bileşiklerin doz grafiği ve annexin sonuçları	161
Tablo 5 T47D hücre hattına etkili olan bileşiklerin doz grafiği ve annexin sonuçları	162
Tablo 6 <i>H. pylori</i> suşuna karşı test edilen bileşiklerin aktivitesi (MIC Değerleri)..	163
Tablo 7 <i>H. pylori</i> suşuna karşı test edilen bileşiklerin aktivitesi (MBC Değerleri)	164
Tablo 8 COX-1 ve COX-2 Enzimi Doking Sonuçları (COX-2 selektif bileşikler mor renk ile belirtilmiştir)	165
Tablo 9 Sentezlenen Diflunisal türevlerinin üreaz enzimi için doking sonuçları....	169
Tablo 10 Sentezlenen bileşiklere ait laboratuvar kodları ve süstitüentleri	172
Tablo 11 Sentezlenen tiyosemikarbazitlerin fizikokimyasal ve analitik verileri	183
Tablo 12 Diflunisal tiyosemikarbazitlerinin FT-IR verileri	197
Tablo 13 Diflunisal tiyosemikarbazitlerinin N ₁ , N ₂ , N ₄ ve Ar-OH protonlarına ait ppm değerleri	209
Tablo 14 Diflunisal tiyosemikarbazitlerinin aromatik ve alifatik protonları	214
Tablo 15 Diflunisal tiyosemikarbazitlerinin C=O ve C=S değerleri	223
Tablo 16 SGK 505 bileşiğinin ¹ H- ¹³ C verileri (HMBC)	235
Tablo 17 Diflunisal tiyosemikarbazitlerine ait kütle bulguları	244
Tablo 18 Sentezlenen Diflunisal 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin fiziksel ve analitik verileri	248
Tablo 19 Diflunisal 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerine ait FT-IR verileri	256
Tablo 20 Diflunisal 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin ¹ H-NMR değerleri.....	259
Tablo 21 Diflunisal 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerine ait C=N ve C=S değerleri ..	272
Tablo 22 SGK 520 bileşiğinin ¹ H- ¹³ C verileri (HMBC)	283
Tablo 23 Diflunisal 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerine ait kütle bulguları	290
Tablo 24 T47D hücre hattına aktif çıkan bileşiklerin IC ₅₀ değerleri	294
Tablo 25 HCT116 kanser hücre hattına aktif çıkan bileşiğin IC ₅₀ değeri.....	296
Tablo 26 PC-3 kanser hücre hattına aktif çıkan bileşiğin IC ₅₀ değeri	297
Tablo 27 Aktif çıkan bileşiklerin sağlıklı hücre hattındaki ve kanserli hücre hatlarındaki karşılaştırmalı IC ₅₀ değerleri	299

1. ÖZET

ANTİKANSER ETKİ GÖSTERMESİ OLASI DİFLUNİSAL TİYOSEMİKARBAZİT VE 1,2,4-TRIAZOL-3-TİYON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

Ecz.Göknil Pelin Coşkun

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ş. Güniz Küçükgülzel

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Amaç: Bu çalışmada antikanser ilaç olarak geliştirilmesi düşünülen yeni maddeler sentezlenmiş ve bu maddelerin çeşitli kanser hücre hattı üzerinde aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Diflunisal'ın metanol içinde derişik sülfirik asit ile ısıtılması ile 2',4'-difluoro-4-hidroksi-bifenil-3-karboksilik asit metil esteri [1] sentezlenmiş, bu bileşik üzerinden hidrazin-hidratla reaksiyonu sonucu 2',4'-difluoro-4-hidroksi-bifenil-3-karboksilik asit hidrazidi [2] elde edilmiştir. Bileşik 2'nin çeşitli alifatik/aromatik izotiyosiyanatlarla katımı sonucunda *N*-süstitüe-2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil] hidrazinokarbotiyoamit [SGK 503-511; SGK 531; SGK 533-539; SGK 541], oluşan tiyosemikarbazitlerin 2N NaOH ile ısıtılması sonucu 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(süstitüe)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 513-514; SGK 516-517; SGK 519-520; SGK 542; SGK 544-545; SGK 547; SGK 549; SGK 552] bileşikleri sentezlenmiştir.

Bulgular ve Sonuçlar: Sentezlenen bileşiklerin yapıları elementel analiz, UV, FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HMBC ve LC-MS ile kanıtlanmış, saflıkları ise İTK ve YBSK ile kontrol edilmiştir. Tez çalışmamızda PC-3 hücre hattına SGK 519, SGK 536 ve SGK 541 bileşikleri sırası ile 145, 41.8 ve 11.7 nM IC₅₀ değeri ile; HCT-116 hücre hattına SGK 520 bileşiği 6.2 nM IC₅₀ değeri ile; T47D hücre hattına ise SGK 519, SGK 520 ve SGK 536 bileşikleri sırası ile 43.4, 23.7 ve 100 nM IC₅₀ değeri ile aktivite göstermiştir. Kanser aktivitesine bağlı olarak yapılan COX-1 ve COX-2 enzimine yönelik doking çalışmalarında ise SGK 519 ve SGK 520 COX-1'e nazaran COX-2'ye daha selektif bulunmuştur. Doking çalışmaları en güçlü COX-2 inhibisyonunu SGK 514 tespit edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden test edilen tüm bileşikler ise *Helicobacter pylori*'ye karşı aktivite göstermiş, en yüksek aktiviteyi ise 2 µg/ml MIC değeri ile SGK 503 ve SGK 538 bileşikleri göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Antikanser, Antiürez, Tiyosemikarbazit, 1,2,4-Triazol-3-tiyon, Moleküler Modelleme.

2. SUMMARY

SYNTHESIS AND ANTICANCER ACTIVITY OF DIFLUNISAL THIOSEMICARBAZIDES AND 1,2,4-TRIAZOLE-3-THIONES

Pharm. Göknil Pelin Coşkun

Thesis Supervisor: Prof. Dr. Ş. Güniz Küçükgülzel

Department of Pharmaceutical Chemistry

Aim: The purpose of this study is to synthesize new compounds that might have possible anticancer activities and test them on different cancer cell lines.

Materials and Methods: 2',4'-difluoro-4-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic acid methyl ester [1] was synthesized from Diflunisal with concentrated sulphuric acid and methanol. With the reaction of ester and hydrazine-hydrate, 2',4'-difluoro-4-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic acid hydrazide [2] was synthesized. Compound 2 and substituted aliphatic/aromatic isothiocyanates were refluxed and *N*-substituted-2-[(2',4'-difluoro-4-hydroxybiphenyl -3-yl)carbonyl] hydrazino carbothioamides [SGK 503-511; SGK 531; SGK 533-539; SGK 541], were obtained. By the cyclization of thiosemicarbazide compounds in 2N NaOH, new 5-(2',4'-difluoro-4-hydroxybiphenyl -3-yl)-4-(substituted)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione [SGK 513-514; SGK 516-517; SGK 519-520; SGK 542; SGK 544-545; SGK 547; SGK 549; SGK 552] compounds were synthesized.

Results and Conclusion: The synthesized compounds were elucidated by elemental analysis, UV, FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HMBC and LC-MS. Their purity were proven by TLC and HPLC. Compounds SGK 519, SGK 536 and SGK 541 were found active against PC-3 cancer cell line with IC₅₀ values of 145, 41.8 ve 11.7 nM respectively. Compound SGK 520 was found active against HCT-116 cancer cell line with 6.2 nM IC₅₀ value. Compounds SGK 519, SGK 520 and SGK 536 were found active against T47D cancer cell line with IC₅₀ values of 43.4, 23.7 ve 100 nM respectively. COX docking studies showed that compounds SGK 519 and SGK 520 were found more COX-2 selective. The best COX-2 selectivity was shown with compound SGK 514. All of the compounds that are tested against *Helicobacter pylori* were found active but the best activity belongs to compounds SGK 503 and SGK 538 with 2 µg/ml MIC value.

Key Words: Anticancer, antiurease, thiosemicarbazide, 1,2,4-triazole-3-thione, molecular modelling.

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser hastalığı günümüzde kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sıradaki ölüm sebebidir. Her yıl bildirilen kanser teşhisleri artmakta, çoğu vakalarda ise oluşan kanser türü metastaz yaparak hastayı kısa sürede kaybetmemize neden olmaktadır. Günümüz teknolojisi bu bağlamda ilerlerken, kanser tedavisinde kemoterapi, radyoterapi veya kanserli dokunun operasyon ile çıkarılması şeklinde tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. Ameliyat sonrasında bile kalan kanserli dokunun elimine edilmesi adına kemoterapi uygulanmakta ve bu tedavi sırasında ne yazık ki sağlıklı dokulara da zarar verilmektedir. Bu sebeple sadece oluşan kanser türüne özgü spesifik bir ilaç etken maddesi çalışmaları devam etmektedir.

Kanserin patofizyolojisi ile ilgili çok çalışma yapılmış ve ilgili birçok biyokimyasal parametre aydınlatılmıştır. Bunun da ötesinde kanser hücrelerinde ekspresyonu artan makromoleküller keşfedilmiş ve bu makromoleküllere yönelik spesifik ilaçlar geliştirilerek kanser hastalığına yeni tedavi protokolü oluşturulmaya çalışılmıştır. Kanserle ilişkilendirilen makromoleküller içinde tez çalışmamızda araştırılan siklooksijenaz (COX) enzimine yönelik doking çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu enzimin bilinen üç izoformu olup ikinci izoformu, COX-2 kanser patolojisi ile ilişkilendirilmiştir. COX enzimi enflamasyon sonucunda vücutta seviyesi artan ve antienflamatuvar ilaçların da etki gösterdiği bir enzimdir. COX-2 izoformunun kanserli dokuda aşırı salınımı ve buna bağlı gelişen prostaglandin seviyelerindeki artış apoptozun inhibisyonu ile sonuçlanmaktadır. Bu enzime yönelik ilaç etken maddesi geliştirmedeki temel amaç ise kanserli hücrelerde kontrolü sağlanamayan apoptozu indüklemeye yönelik olmuştur.

Non-steroidal antienflamatuvar ilaçların COX-1 ve COX-2 enzimini inhibe ederek etki göstermesi bu moleküllerin kanserli hücrelerde apoptozu indüklediğini ve antienflamatuvar etki yanında antikanser etki gösterdiğini kanıtlamıştır.

Kanser hastalığının oluşuktan sonraki tedavi sürecinin önemi ne kadar büyük ise, kanser daha oluşmadan önlemine almak ve kanserojen etkenleri de elimine etmek de bu tedavinin en önemli parçasını oluşturmaktadır. En çok karşılaşılan kanserojen etmenler biyolojik ve kimyasal kökenli olabilmektedir. Biyolojik kökenli etmenler

daha çok çeşitli bakteri ve virüs kaynaklı enfeksiyonların ilerlemesi sonucu enfekte olan dokuda kanser oluşmasına neden olmaktadır. Tez çalışmamızda bu etmenlerden biri olan ve ilerlemesi durumunda gastrointestinal sistemde kanser oluşumuna sebep olan *Helicobacter pylori* kaynaklı enfeksiyon incelenmiş ve bu bakteriye karşı bileşikler test edilmiştir. *H. pylori* gastrointestinal reflünün bakteriyel kaynaklı sebebini oluşturmaktadır. Çoğu insanda bu bakteri var olmasına rağmen %60 oranında enfeksiyon görülmemektedir. Enfeksiyon gelişmesi sonucu oluşan reflünün tedavisi ise antibiyotikler ve proton pompası inhibitörleri ile yapılmaktadır. Eğer uygun tedavi edilmez ise bu bakteri mide kanserine sebep olmakta ve hastaların çoğu kaybedilmektedir.

H. pylori midenin düşük pH'lı ortamında üreaz enzimi sayesinde etrafında amonyaktan bir film tabakası oluşturarak hayatta kalmaktadır. Bu enzimin substratı üre olup, üreyi su ve amonyağa parçalayarak etki göstermektedir. Çevresindeki film tabakası sayesinde midenin epitel dokusunda ilerlemekte ve orada kolonize olabilmektedir. Günümüzde kullanılan üçlü tedavi paketi (amoksisilin, klaritromisin, pantoprazol) ne yazık ki etkisini kaybetmektedir. Bu sebepte yeni ve spesifik bir antibakteriyel ajana ihtiyaç duyulmaktadır. Üreaz enzimi bu bakteri için hayati öneme sahip olduğundan bu enzim üzerine yönelik çalışmalar yapılmakta ve 'antiüreaz' etkinlik test edilmektedir. Özellikle yapıcı üreye benzeyen triazol bileşikleri çeşitli literatür verilerinde üreaz enzimine karşı aktif olarak bildirilmiştir. Bu kapsamda tez çalışmasında sentezlenen bileşiklerin de yapıcı üreye benzemelerinden ötürü antibakteriyel etkinlikleri araştırılmıştır.

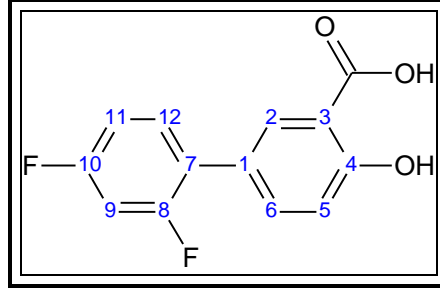
Birçok biyoaktif heterosiklik bileşiğin sentezinde ara madde olan tiyosemikarbazitler ve 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşikleri ile ilgili bir çok çalışma yapılmış, bu bileşiklerin antikonvülsan, antidepresan, antimalaryal, antiviral, vazodilatör, antimikrobiyal, antiüreaz ve antitümöral gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu literatürde bildirilmiş ve biyolojik aktiviteleri fonksiyonel grubu ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, Anabilim Dalı laboratuvarımızda sentezlenen tiyosemikarbazit ve 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin de antikanser aktivitesi olduğu bildirilmiştir.

Tiyosemikardazit ve 1,2,4-triazol-3-tiyon yapısı içeren bileşiklerin antikanser etkilerinin büyük önem kazanmış olması dikkatimizin bu yönde yoğunlaşmasına neden olmuştur. Diflunisal COX-2 selektivitesi COX-1'e nazaran daha yüksek olan non-steroidal anti-enflamatuvar bir ilaçtır (Lu ve ark., 1995). Diflunisal ve diflunisal üzerinden sentezlenen bileşiklerin kolon, akciğer ve lösemi kanser hücrelerine karşı etkinliği bildirilmiştir (Kreutz ve ark., 2006; Zhong ve ark., 2009; Aydın ve ark., 2014). Diflunisalin amit ve ester ön ilaçlarının kolay absorpsiyon ve çözünürlük özelliklerinin yanında bu modifikasyonların daha yüksek anti-enflamuar aktivite göstermesi, çalışmamıza katkı sağlamıştır. Diflunisal etken maddesinin çok çeşitli kanserlerde antitümör etkisinin bildirilmesi ile, tiyosemikardazit ve 1,2,4-triazol-3-tiyon yapısı içeren bileşiklerin sentezlenmesi ve antikanser etkiye sahip olabileceğinin araştırılması planlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Diflunisal Hakkında Genel Bilgiler

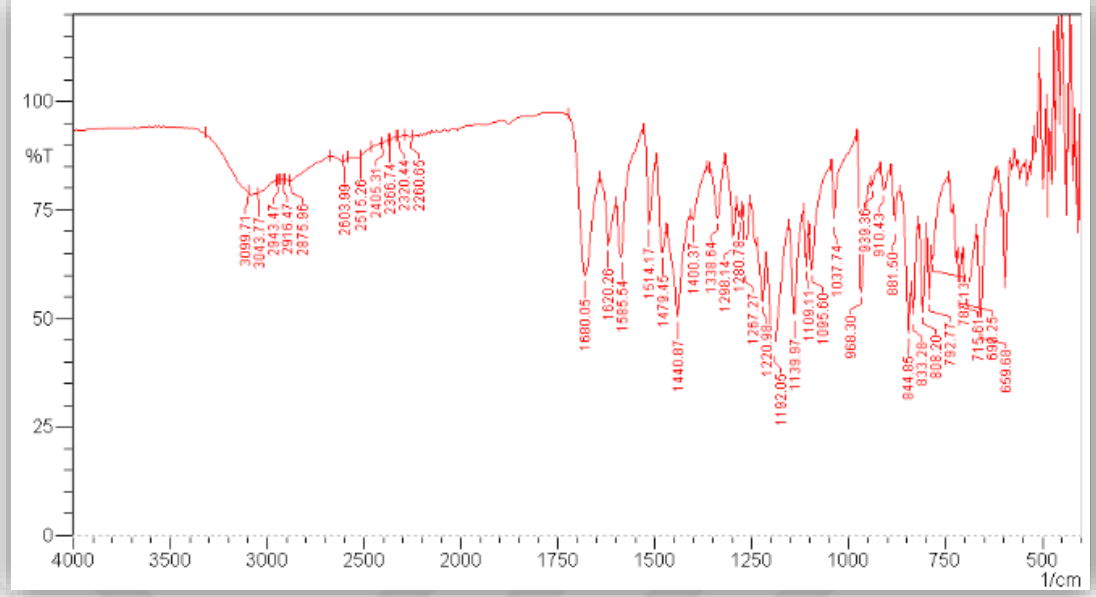
4.1.1. Fiziksel, kimyasal ve spektroskopik özellikleri



- ✚ Kimyasal Okunuşu:
IUPAC Okunuşu : 5-(2,4-difluorofenil)-2-hidroksibenzoik asit
Diğer Okunuşları : 2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit
: 5-(2,4-difluorofenil)salisilik asit
- ✚ Kapalı Formülü: C₁₃H₈F₂O₃
- ✚ Molekül Ağırlığı: 250.198 g/mol
- ✚ E.n.: 210-211 °C (Merck Index) tespit edilen: 210 °C
- ✚ Çözünürlük: Metanol, etanol ve seyreltik alkali çözeltilerde çözünür, suda çözünmez.
- ✚ Fiziksel Özellikleri: Kokusuz, beyaz renkli kristal madde
- ✚ Spektroskopik özellikleri

FT-IR Spektrumu:

vmaks (cm⁻¹): 3099-2875 (aromatik C-H asimetric ve simetric g.b.); 1680 (karboksilli asit C=O g.b.); 1620, 1585, 1479, 1440 (aromatik C=C g.b.); 1338, 1298 (fenol O-H e.b., C-O g.b.); 1192 (Ar-F g.b.); 844-808 (1,2,4-trisubstitue benzen e.b.). (Şekil 1).



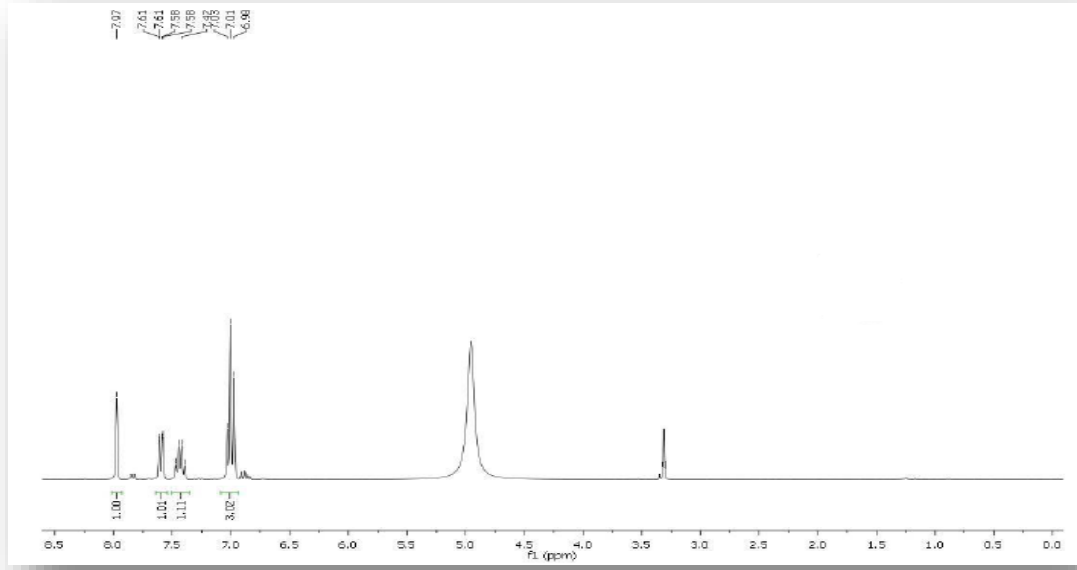
Şekil 1 Diflunisal etken maddesinin FT-IR spektrumu

¹H- ve ¹³C-NMR Spektrumu

Diflunisalin literatürde bildirilmiş olan NMR spektroskopisi çalışmaları dötero metanol içinde alınmış olup, 300 MHz ¹H-NMR ve 75 MHz ¹³C-NMR spektrumu Şekil 2-3'de gösterilmiştir (Schmidt ve ark., 2011).

¹H-NMR Spektrumu

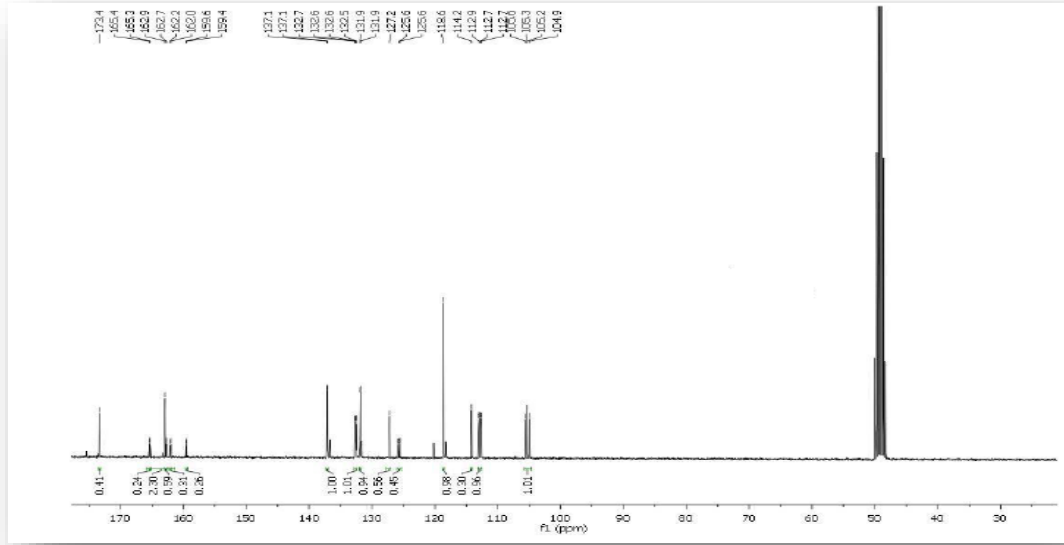
(300 MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 7.97 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H, *J* = 1.5, 8.6), 7.43 (dd, 1H, *J* = 7.9, 15.6), 7.05 – 6.95 (3H), 11.08 (ss, 2H, COOH ve OH) (Şekil 2).



Şekil 2 Diflunisal etken maddesine ait ^1H -NMR Spektrumu (Schmidt ve ark., 2011)

^{13}C -NMR Spektrumu

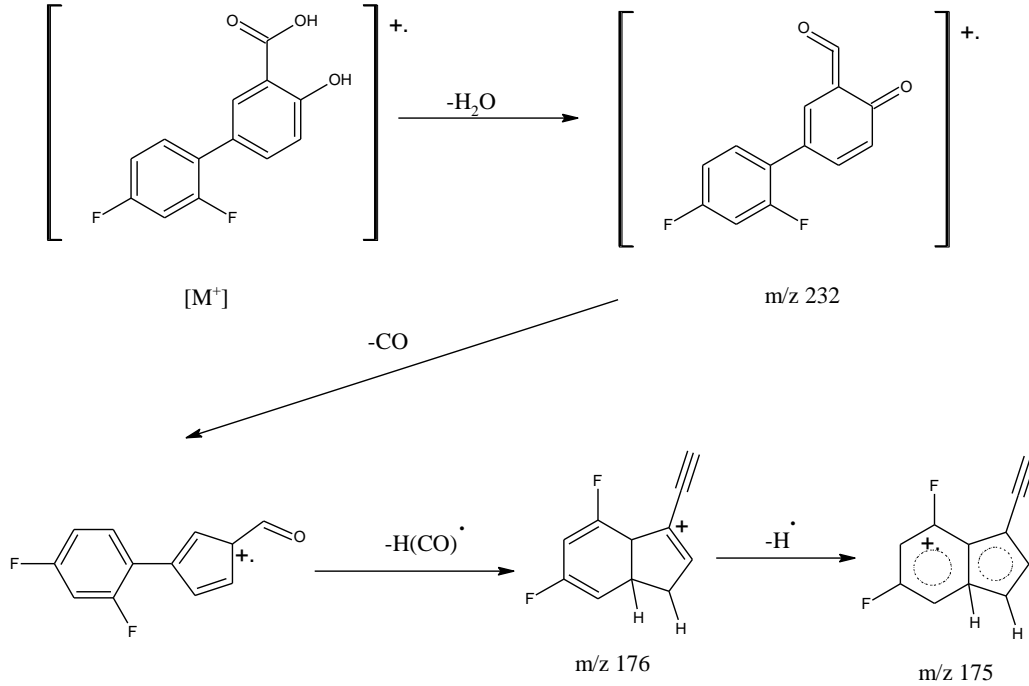
(75 MHz, MeOD- d_4) δ ppm: 173.4 (COOH), 163.7 (dd, $J = 247.5, 11.9$, **C-10**), 163.0 (**C-4**), 161.2 (dd, $J = 248.7, 11.9$, **C-8**), 137.1 (d, $J = 2.9$, **C-6**), 132.6 (dd, $J = 9.5, 4.8$, **C-12**), 131.9 (d, $J = 3.1$, **C-2**), 127.2 (**C-1**), 125.7 (dd, $J = 13.6, 3.9$, **C-7**), 118.6 (**C-3**), 114.2 (**C-5**), 112.8 (dd, $J = 21.4, 3.8$, **C-11**), 105.3 (dd, $J = 27.1, 25.8$, **C-9**) (Şekil 3).



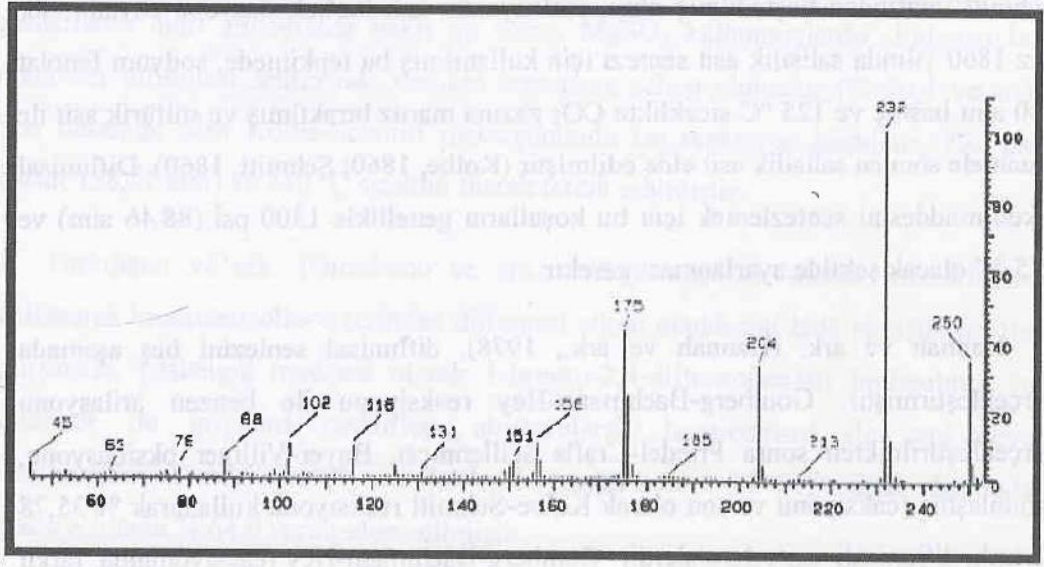
Şekil 3 Diflunisal etken maddesine ait ^{13}C -NMR spektrumu (Schmidt ve ark., 2011)

Kütle Spektrumu

Cotton ve arkadaşlarının (Cotton ve ark., 1985) yaptıkları çalışmada elektron iyonizasyon tekniği kullanılarak diflunisalin kütle spektrumu çalışılmıştır (Şekil 5). Diflunisale ait moleküler iyon piki m/z 250'de gözlemlenmiştir. Bileşiğin temel piki m/z 232 olarak kaydedilmiştir. Bunun dışında molekülden radikal HCO ve nötral CO atılımı ile m/z 204 ve m/z 175/176 parçacıkları tespit edilmiştir.



Şekil 4 Diflunisalin kütle parçalanması (Cotton ve ark., 1985)

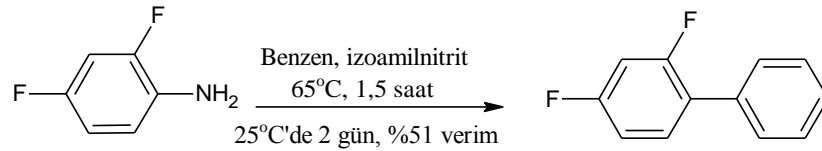


Şekil 5 Diflunisal etken maddesine ait kütle spektrumu (Cotton ve ark., 1985)

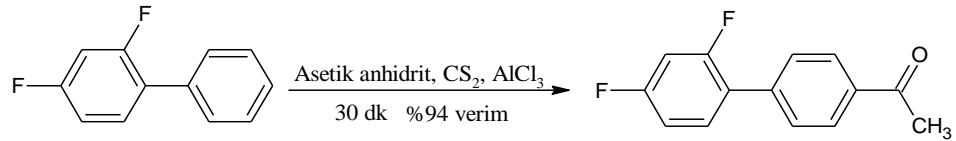
4.1.2. Sentezi

Hannah ve ark. (Hannah ve ark., 1978) diflunisal sentezini aşağıdaki şekilde ifade etmiştir.

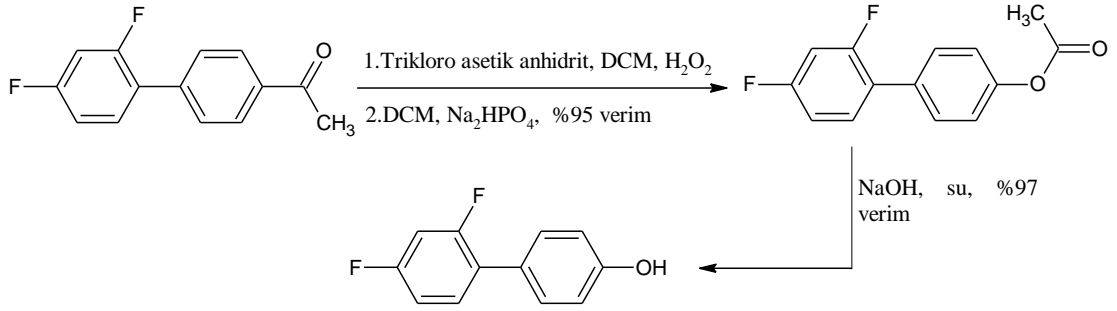
Gomberg-Bachmann-Hey (GBH) reaksiyonu ile benzene aril grubu katılması,



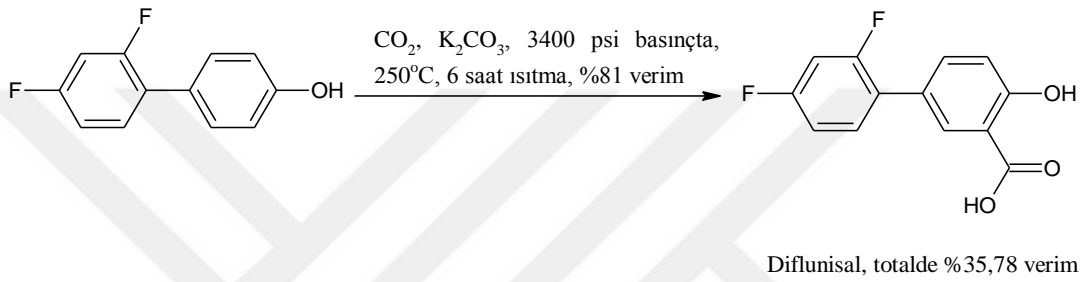
Fiedel-Crafts ile açilasyon,



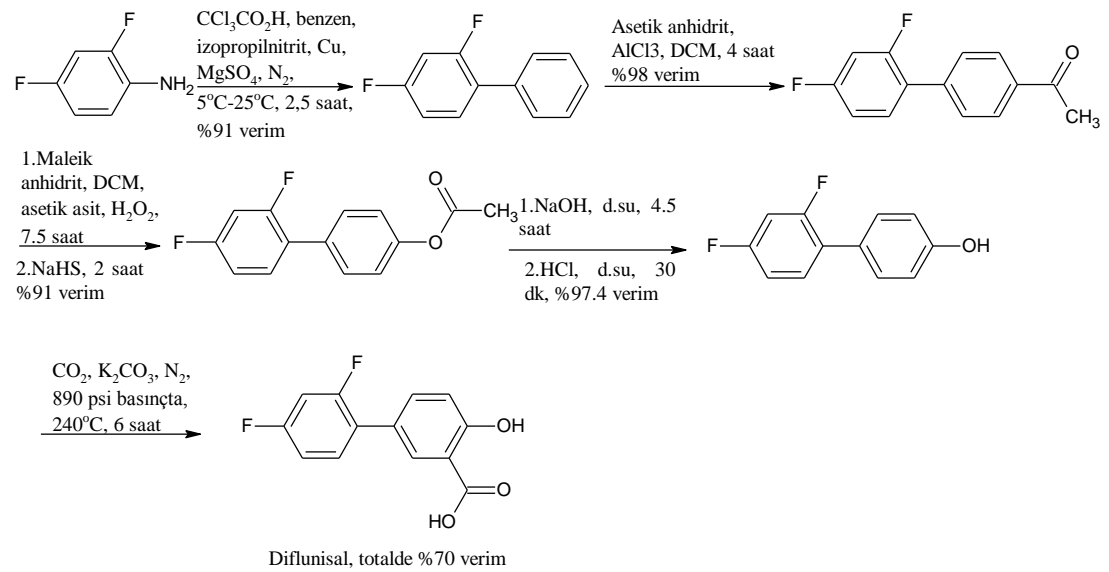
Bayer-Villiger reaksiyonu ile oksidasyon ve saponinleştirme,



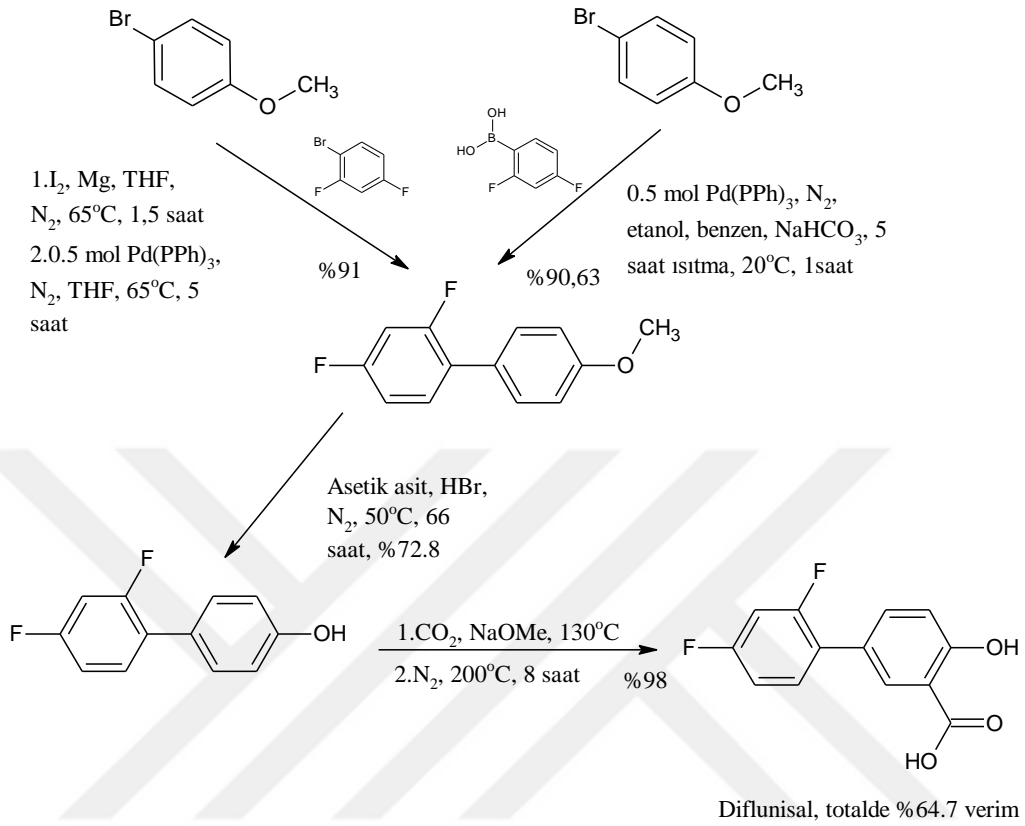
Kolbe-Schmitt reaksiyonu ile fenole karbonil grubu eklenmesi,



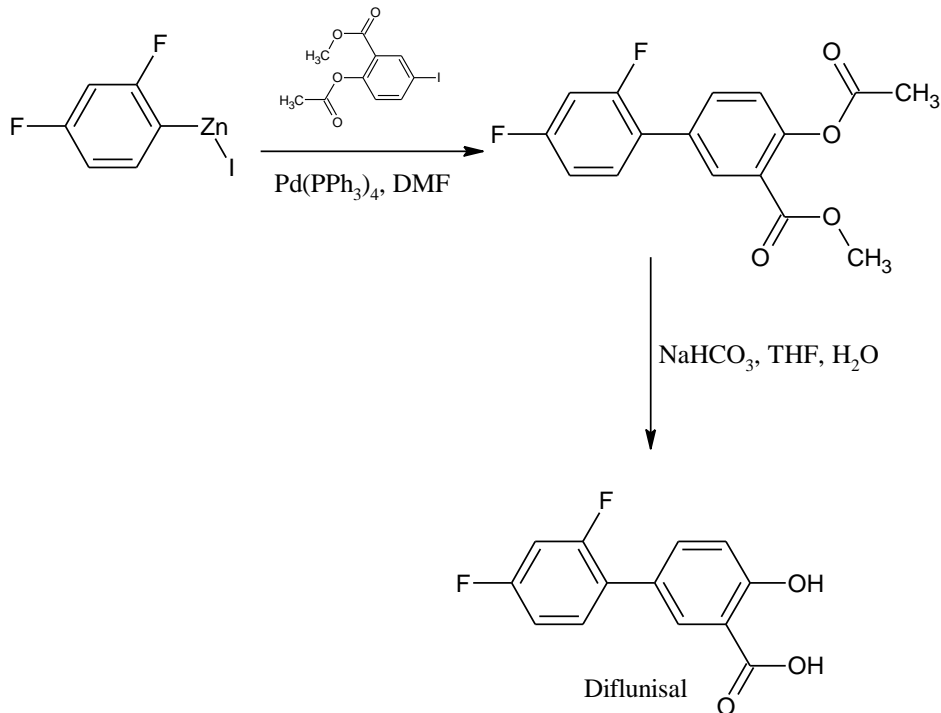
Jones ve ark. (Jones ve ark., 1980) diflunisal sentezini Gomberg-Bachmann-Hey (GBH) reaksiyonunu geliştirerek (bakır ve susuz MgSO₄ eklenmesi ile) inert bir gaz içinde gerçekleştirmişlerdir. Bu şekilde, diflunisali %70 verimle sentezlemişlerdir.



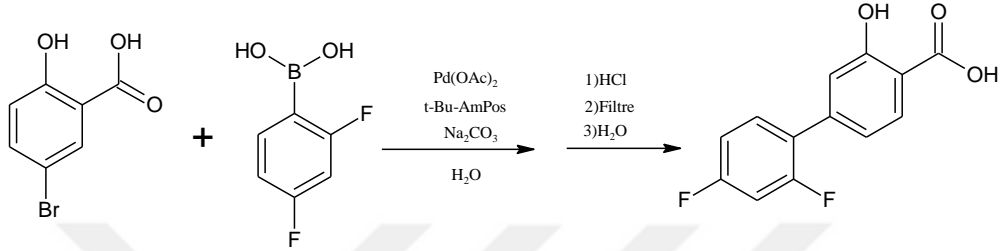
Giordano ve ark. (Giordano ve ark., 1994) diflunisal sentezini ilgili Grignard belirtecini kullanarak fenil boranik asitten başlatmış ve Suzuki reaksiyonu ile devam etmiştir.



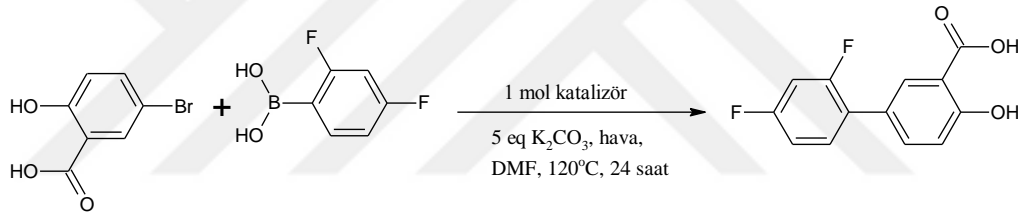
Floroaril çinko halojenürleri kullanılarak da diflunisal sentezi gerçekleştirilebilir (Jeong ve ark., 2000).



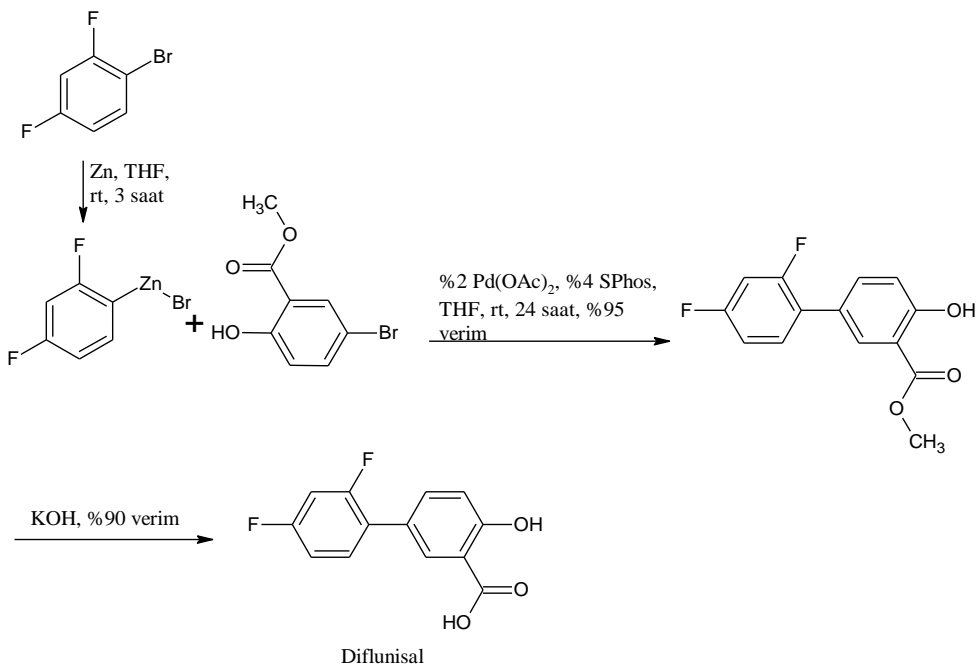
DeVasher ve arkadaşları tarafından (Devasher ve ark., 2004) diflunisal tek aşamada Suzuki kenetleme reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Bu yöntemde, aril bromür ve aril boronik asit bileşikleri kullanılmıştır. Sentez oda sıcaklığında ve sulu fazda gerçekleşirken sentez sonu oluşan ürünün (Diflunisal) asit ile çöktürülmesi ile, sentezde saflaştırma için herhangi bir organik çözücü kullanımını ortadan kaldırmıştır.



Kylmä ve arkadaşları (Kylmä ve ark., 2009), tek basamakta diflunisal etken maddesini palladyum-diamin kompleksini kullanarak sentezlemişlerdir.



Kim ve arkadaşları (Kim ve ark., 2011), diflunisal sentezini organometal bileşiklerinin katalizörlüğünde gerçekleştirmişlerdir.



4.1.3. Farmakolojik özellikleri

İltahap vücutta çeşitli nedenlerle oluşan bir travma sonucu kendini dört ana belirtisi olan ağrı, ödem, kızarıklık ve ateş ile gösterir. Bu dört ana belirtinin oluşması ise enflamasyon, enzimatik olaylar ile başlar. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAEİ) ise bu dört olayı lokal olarak giderebilirler. Enflamasyon vücutta prostaglandin sentezini artırır. NSAEİ'nin çoğu da arasıidonik asitten prostaglandinlerin sentezini gerçekleştiren siklooksijenaz enzimini inhibe ederek etki gösterir (**Şekil 6**). En yaygın ilaç olarak kullanılan aspirin ile kıyaslandığı zaman diflunisalin farmakolojik ve farmakokinetik olarak aspirinden üstünlüğü görülür. Kimyasal olarak diflunisalin iki özelliği ile aspirinden farklılık gösterir; salisilik asidin 5. karbonuna bağlı difluorofenil grubu olması ve 2. konumundaki asetil grubunun kaybolmuş olmasıdır. Salisilik asidin difluorofenil türevi olan diflunisalin analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik (Stone ve ark., 1977) etkilere sahip olup etki mekanizması diğer NSAEİ gibi tam olarak bilinmemektedir. Etkisini periferik hücrelerde prostaglandin sentezinde rol oynayan siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir ve bununla ilgili yapılan çalışmalar bu veriyi desteklemektedir (Stone ve ark., 1977). Diflunisalin aspirine göre antiplatelet etkisi ise aspirinin antikoagülan dozunun 18-35 katı arasında ortaya çıkmaktadır (Stone ve ark., 1977).

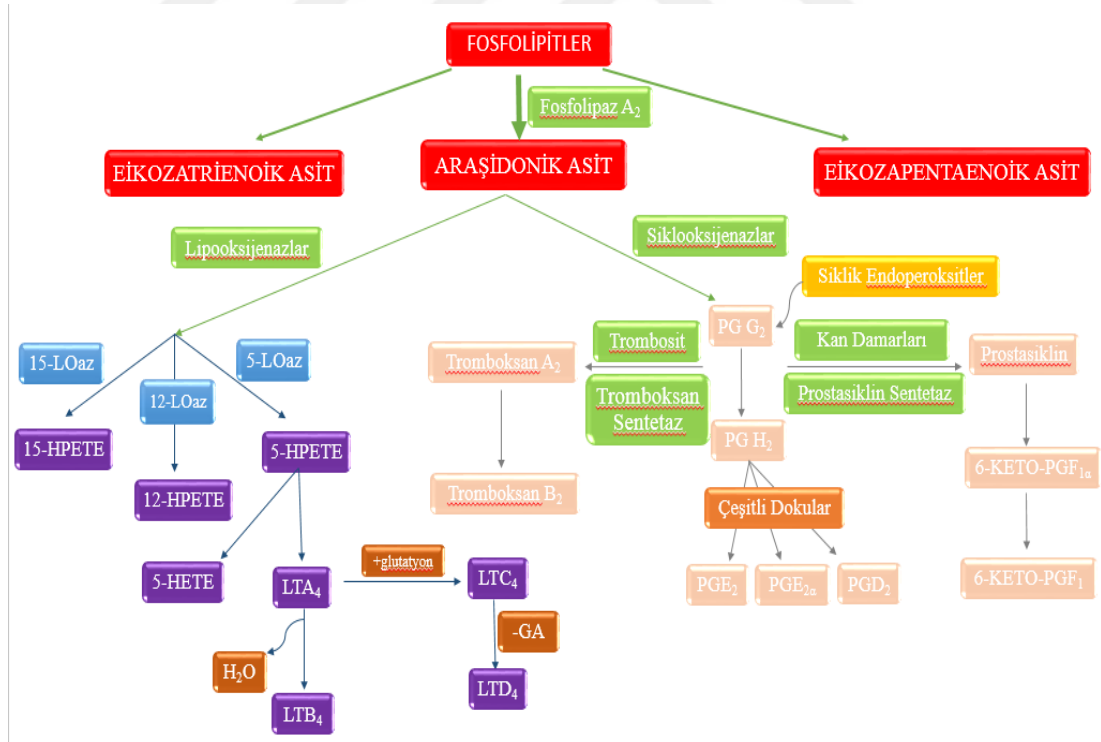
Oral kullanımdan sonra diflunisalin plazma pik düzeyinde 2 saat sonra ulaşır. Antiasitlerle kombine kullanıldığında ise diflunisalin biyoyararlanımı belirgin olarak azalmaktadır. Diflunisalin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda dağılım hacmi 7,5 L olarak kaydedilmiştir (Brogden ve ark., 1980)

Diflunisalin salisilik aside dönüşmeyip, direkt olarak vücuttan glukuronidasyon ile atılmaktadır. Oral kullanımda alınan diflunisalinin %80-95 arası 72-96 saat içinde idrarla atılmaktadır. Alınan tek doz diflunisalinin %5 kadarı feçes ile atılmaktadır (Brogden ve ark., 1980).

Gastrointestinal (GI) sistemde yan etki oluşturma bakımından non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar üç kategoriye ayrılırlar; 1) ketorolak, indometazin, azapropazon, piroksikam ve tolmetin en yüksek risk içeren, 2) aspirin, naproksen, fenprofen ve sulindak orta riskte, 3) ibuprofen, diklofenak, etodolak ve diflunisalin en

az GI yan etkilere sahip bileşikler olarak kaydedilmiştir (Kayaalp O, 2002). Non steroidal antienflamatuvar ilaçların oluşabilecek GI yan etkilerini önlemek amacı ile bu ilaçlar enterik kaplı olarak hazırlanabilir ya da H₂ reseptör antagonistleri veya ciddi lezyonlarda proton pompası inhibitörleri ile beraber verilebilirler.

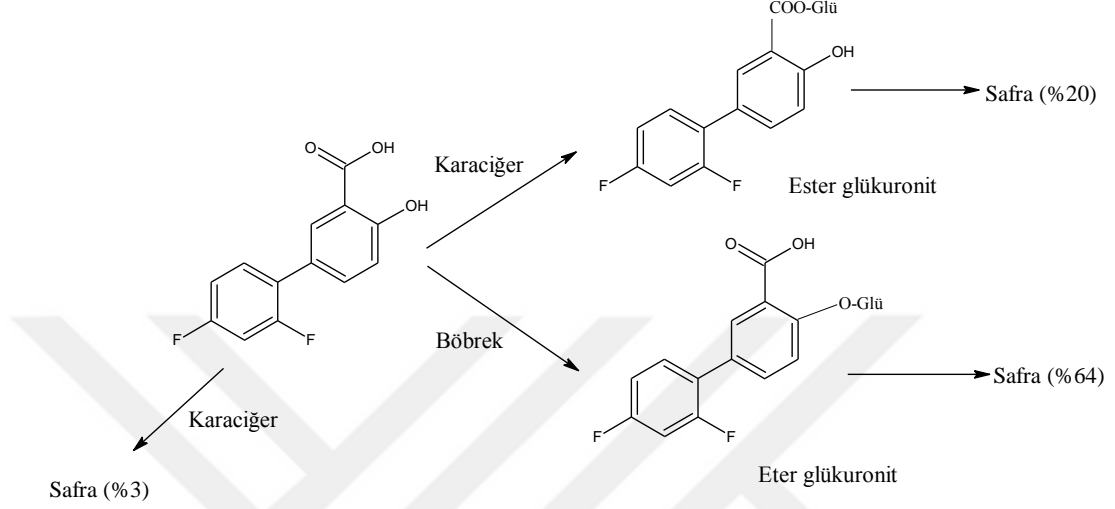
Diflunisal vücutta salisilik aside metabolize edilmez. Aynı dozda kullanılan aspirin veya parasetamol ile aynı antienflamatuvar etkinliği gösterir. Diflunisalin ayrıca ürikozürük etkisi de bulunmaktadır (Kayaalp O, 2002). Diflunisal GI sistemden iyi emilir ve karaciğerde glukuronik asit ile konjuge edilerek atılır. Aspirine göre yarılanma ömrü ve etki süresi daha uzundur. Ağrı kesici olarak kullanıldığında başlangıçta 1 g ve daha sonra 8-12 saat ara ile 0.5 g dozda oral olarak kullanılır. En sık görülen advers etkileri bulantı, dispepsi, karın ağrısı ve diyaredir. Çok zayıf olmakla beraber nefrotoksik ve hepatotoksik etki potansiyeli bulunmaktadır (Kayaalp O, 2002).



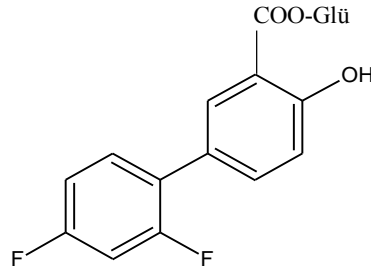
Şekil 6 Araşidonik asit sentezi ve non steroidal antienflamatuvar ilaçların etki yolu (Kayaalp O, 2002)

4.1.4. Metabolizması

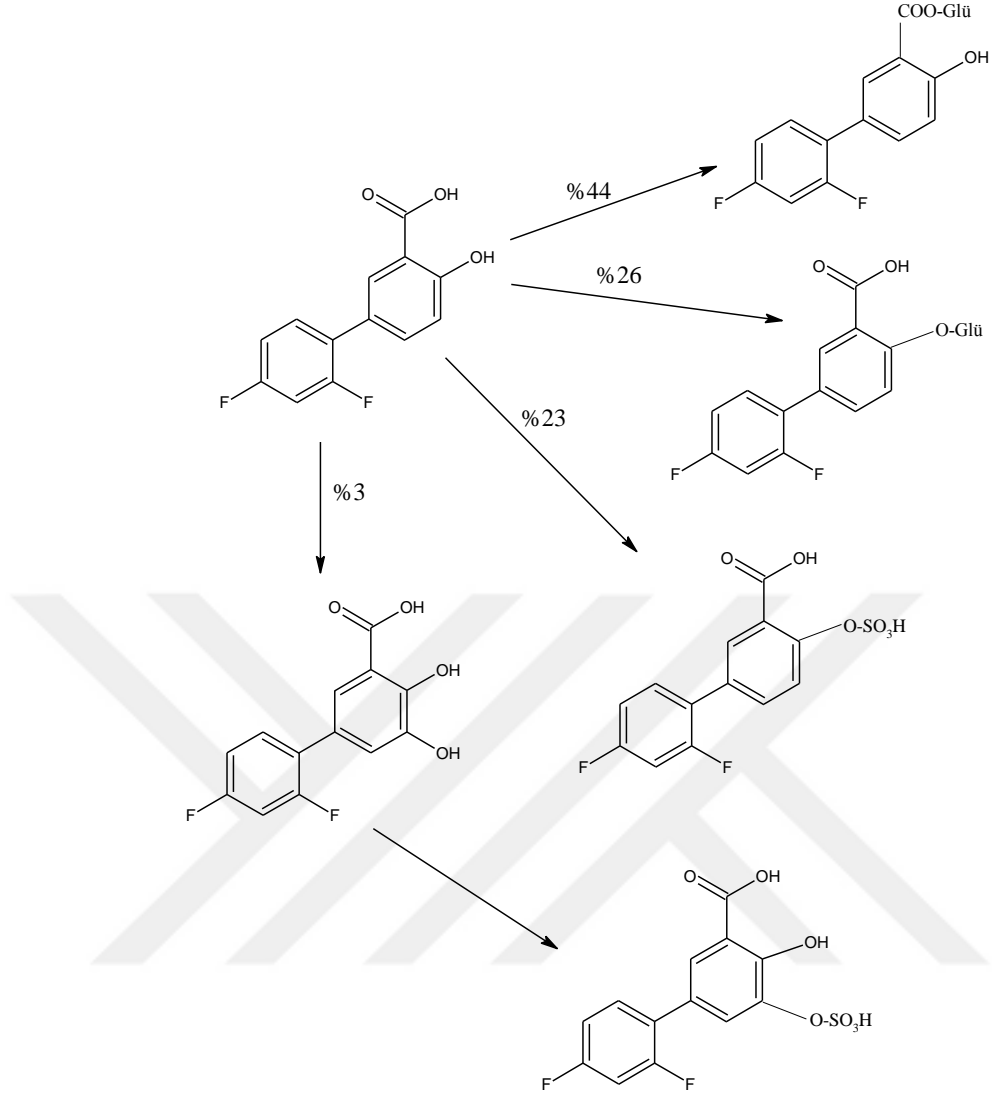
Karboksilik asit grubu içeren ilaçların genel olarak glukuronik asit ile konjugasyona uğradığı bilinmektedir. Diflunisal de vücuda alındıktan sonra tamamına yakını böbreklerden glukuronit konjugatı şeklinde atılır.



Açıl glukuronit metabolitlerinin kimyasal olarak aktif olduğu ve vücutta birçok reaksiyona katıldığı bilinmektedir. Bunlar hidroliz ile etken maddenin açığa çıktığı reaksiyonlar, molekül içi yeniden düzenlenme şeklindedir. 1998 yılında yapılan bir çalışmada (Wang ve ark., 1998) diflunisalin açıl glukuronit konjugatının plazma proteinlerine de bağlandığını göstermişlerdir.



Brunelle ve arkadaşları (Brunelle ve ark., 1997) sıçanlarda yaptıkları çalışmada diflunisalin %24 ester üzerinden ve %26 fenol üzerinden açıl glukuronit ve %23 sülfat konjugatı olarak atıldığını göstermişlerdir. Ayrıca %3 oranında diflunisalin hidroksilasyona uğrayıp ardından sülfat konjugatı şeklinde elimine edildiğini bildirmişlerdir.



4.2. Diflunisal Türevleri Üzerinde Çalışmalar

Non steroidal antiinflamatuvar ilaçların çok çeşitli aktivitelerinin bildirilmesi ile bu moleküller üzerinde yapılan çalışmalar da artmıştır. Diflunisalin antiinflamatuvar etkisinin yanında, diflunisal üzerinden sentezlenen yeni türevlerin de çok çeşitli biyolojik aktiviteleri görülmüştür.

Teicher ve arkadaşları, diflunisal etken maddesini bir antikanser ilaç olan siklofosfamid ile kombine kullanmış (Teicher ve ark., 1993) ve siklofosfamidin tek başına kullanımına oranla kemik iliği ve mürin memeli kanser hücresinde sitotoksitenin arttığını gözlemlemişlerdir.

Lu ve arkadaşlarının, kanatlılarda fibrosarkomlara neden olan Rous sarkom virüsüne karşı yapılan bir çalışmada (Lu ve ark., 1995), diflunisal 100 µM konsantrasyonda virüse karşı inhibisyon göstermiştir. Diflunisalin apoptoz üzerine etkisi Kreutz ve arkadaşları (Kreutz ve ark., 2006) tarafından çalışılmış ve diflunisalin pH'a bağlı laktat-transport hücrelerinde apoptozu indüklediği ve kanser hücrelerinde de gözenek oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Diflunisalin ve diflunisal metaboliti olan açıl glukuronidin kolon kanser hücreleri üzerindeki etkinliği çalışıldığında (Cannel ve ark., 2001), metabolitin diflunisalden çok daha güçlü antikanser etki gösterdiği bildirilmiştir. Kreutz ve arkadaşları, analjezik ve antienflamatuvar etkili diflunisalin doza bağlı olarak antikanser aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir (Kreutz ve ark., 2006).

Küçükgüzel ŞG ve arkadaşları (Küçükgüzel ŞG ve ark., 2003) diflunisal üzerinden sentezledikleri hidrazit-hidrazon yapısındaki molekülleri olası antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri için taramışlardır. Sentezlenen bileşiklerden 2',4'-difluoro-4-hidroksi-N'-[(Z)-(5-nitrofuran-2-il)metiliden]bifenil-3-karbohidrazit bileşiği *Staphylococcus epidermis* HE-5 ve *Staphylococcus aureus* HE-9 suşlarına sırası ile 18.75 ve 37.5 µg/ml konsantrasyonda aktivite göstermiştir. Aynı çalışmada sentezlenen 2',4'-difluoro-4-hidroksi-N'-[(Z)-(2,4,6-trimetilfenil)metiliden]bifenil-3-karbohidrazit bileşiği *Acinetobacter calcoaceticus*'a karşı 37.5 µg/ml konsantrasyonda aktif bulunmuştur. Çalışmada antibakteriyel aktivite ile beraber sentezlenen bileşiklerin antikonvulsan aktivitesi de çalışılmış ve 4-metilfenil sübstitüenti taşıyan 2',4'-difluoro-4-hidroksi-N'-[(Z)-(4-metilfenil)metiliden]bifenil-3-karbohidrazit bileşiği konvulsyonda % 25 koruma sağlamıştır.

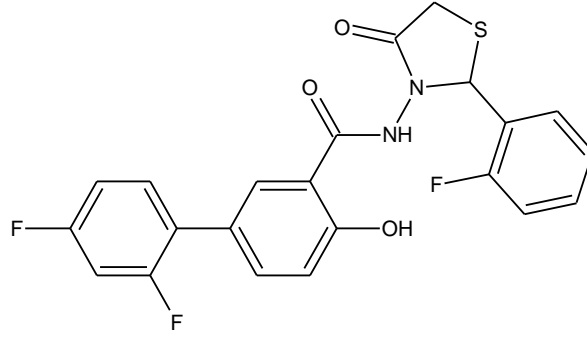
Küçükgüzel ŞG ve arkadaşlarının (Küçükgüzel ŞG ve ark., 2006) 2006 yılında yaptıkları çalışmada diflunisal hidraziti üzerinden sentezlenen tiyosemikarbazit ve 4-tiyozolidinon bileşiklerinin antibakteriyel, antimikobakteriyel ve antiviral aktiviteleri araştırılmıştır. Test edilen bileşiklerden yalnızca 1-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-etiltiyosemikarbazit bileşiği *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı 6.25 µg/ml dozda % 25 inhibisyon göstermiştir. Diğer bileşikler %90 inhibisyon sağlamışlardır. Antiviral aktiviteye bakıldığında 2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-metiltiyosemikarbazit ve 1-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-alliltiyosemikarbazit bileşikleri *Vaccinia virus* ve

Herpes simplex virus-1 türüne karşı sırası ile 16 µg/ml ve 9.6 µg/ml dozda aktivite göstermişlerdir.

1-(2',4'-Difluoro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-feniltiyosemikarbazit ve 1-(2',4'-difluoro-4-hidroksi bifenil-3-karbonil)-4-(4-metilfenil)tiyosemikarbazit bileşikleri ise *H. simplex* virus-1 TK-KOS ve *Punto Torovirus* türlerine karşı sırası ile 9.6 µg/ml ve 0.64 µg/ml dozda aktivite göstermiştir. Burada sentezlenen bileşiklerden antiviral aktivite için tiyosemikarbazit yapısının önemli olduğu görülmüştür.

2007 Yılında yapılan başka bir çalışmada, yine diflunisal etken maddesi üzerinden çok çeşitli bileşikler ve bazı heterosiklik halkalar sentezlenmiştir (Küçükgül ŞG ve ark., 2007). 2',4'-Difluoro-3-[5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]bifenil-4-ol bileşiği *Escherichia coli* A1 ve *Streptococcus pyogenes* ATCC-176 suşlarına karşı 31.25 mg/ml konsantrasyonda aktivite göstermiştir. 5-(2',4'-Difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiği ise *Aspergillus variecolor* ve *Trichophyton rubrum* suşlarına karşı sırası ile 31.25 µg/ml ve 15.25 µg/ml konsantrasyonda aktivite göstermiştir. En yüksek antiviral aktivite metil sübstitüenti taşıyan 2',4'-difluoro-3-[5-(metilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]bifenil-4-ol bileşiğinde *Sindbis virüsüne* karşı 9.6 µg/mL dozda tespit edilmiştir. Ayrıca, sentezlenen bileşikler antienflamatuvar aktivitesi için taranmış ve 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(prop-2-en-1-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiği %73.03 ile antienflamatuvar tedavide kullanılan diflunisalden (%24.16) daha yüksek aktivite gösterdiği görülmüştür.

2008 Yılında yapılan bir çalışmada, diflunisal üzerinden sentezlenen yeni 4-tiyazolidinon bileşikleri olası NS5B polimeraz enzim aktivitesi açısından taranmıştır (Kaushik-Basu ve ark., 2008). 2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit[2-(5-nitro-2-furil/sübstitüefenil)-4-tiyazolidinon-3-il]amit; 2-(2',4'-difluoro-4-hidroksi bifenil-3-karbonil-hidrazono-3-alkil/aryl-4-tiyazolidinon; 2-[4-(4-metoksi benzoil amino)benzoilhidrazono]-3-alkil-4-tiyazolidinon ve 2-sübstitüe-3-{[4-(4-metoksi benzoilamino)benzoil]amino}-4-tiyazolidinon üzerinden sentezlenen türevler 45-75 µM arasında bir IC₅₀ değeri ile HCV NS5B RdRp enzimine karşı aktivite göstermişlerdir. En yüksek aktivite ise 2-fluorofenil sübstitüenti taşıyan 2',4'-difluoro-*N*-[2-(2-fluorofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-4-hidroksibifenil-3-karboksamit bileşiğinde 48 µM IC₅₀ değeri ile tespit edilmiştir.



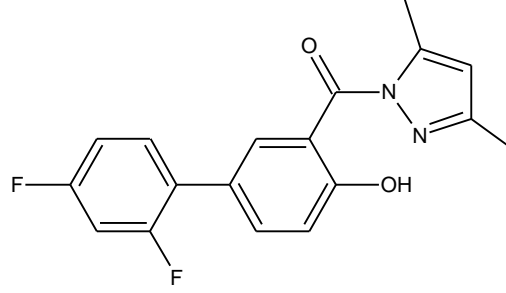
Diflunisal bileşiği üzerinden sentezlenen amit ve ester ön ilaçlarının kolay absorbe olması ve çözünlük özelliklerinin iyileştirilmiş olması bu türevlerin sentezinin önemini daha da arttırmıştır. Sentezlenen bu türevlerin güçlü analjezik etkilerinin yanında ayrıca antimikrobiyal, antiviral aktivitelerinin bildirilmesi bu etken madde üzerinden farklı yapıda bileşikler sentezlenmesinin önünü açmıştır.

Diflunisal üzerinden 3-(1,3-dihidro-2*H*-izoindol-2-il-karbonil)-2',4'-difluoro bifenil-4-ol bileşiği sentezlenmiş ve bu bileşiğin stress proteinleri olarak da adlandırılan Hsp proteinlerinden özellikle tümörlü hücrelerde belirgin oranda artış gösteren (Aşkar ve ark., 2007) Hsp-90 proteinine etkili olduğu görülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada (Funk ve ark., 2006) ise diflunisal üzerinden sentezlenen 3-(1,3-dihidro-2*H*-izoindol-2-il-karbonil)-2',4'-difluoro bifenil-4-ol bileşiğinin Hsp-90 proteinini inhibe ettiği bildirilmiştir.

Diflunisalin amit türevleri Zhong ve arkadaşları (Zhong ve ark., 2009), tarafından sentezlenmiş ve bu bileşiklerin akciğer ve endometriyal adenokarsinom hücrelerine karşı antikanser aktivitesi incelenmiştir. Akciğer kanser hücre hattı için sisplatin standart ilaç olarak kullanılmış ve IC₅₀ değeri 8,73 µmol/l olarak kaydedilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden 3-[(3-klorofenil)karbamoil]-2',4'-difluorobifenil-4-il benzoat bileşiği 8,36 µmol/l IC₅₀ değeri ile en etkili bileşik olarak kaydedilmiştir. Aynı bileşiğin endometriyal adenokarsinom hücresinde, IC₅₀ değerinin 0,09-0,94 µmol/l arasında olduğu tespit edilmiştir.

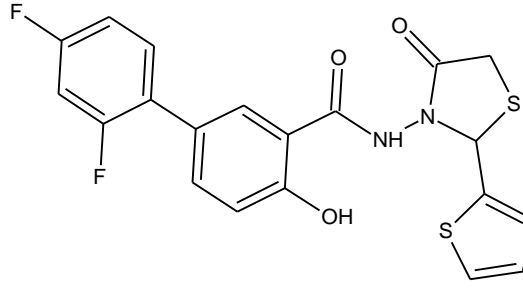
Aydın ve arkadaşları diflunisal üzerinden sentezlenen diflunisal hidrazidinin mikrodalga yöntemi ile asetilaseton üzerinden sentezlenen 3-[(3,5-dimetil-1*H*-

pirazol-1-il)karbonil]-2',4'- difluorobifenil-4-ol bileşiği (Aydın ve ark., 2014) K-562 lösemi hücre hattına karşı çalışılmıştır. Bileşiğin bu hücre hattındaki aktivitesi 4 µM IC₅₀ değeri ile kaydedilmiş ve apoptoz üzerine etkileri araştırılmıştır. Üç farklı konsantrasyon aralığında apoptotik etkisi taranan bileşiğin yapılan çalışmada apoptozu indüklediği tespit edilmiştir.



2016 Yılında Şenkardeş ve arkadaşlarının (Şenkardeş, Basu ve ark., 2016) yaptığı çalışmada diflunisal üzerinden sentezlenen hidrazit-hidrazon bileşiklerinin hepatit-C virüsüne karşı ve buna bağlı olarak gelişen karaciğer kanserine karşı aktivitesini taramışlardır. Sentezlenen hidrazit-hidrazon türevlerinin çoğu Huh7/Rep-Feo1b ve Huh 7.5-FGR-JCI-Rluc2A hücrelerinde viral replikasyonu durdurmuştur. Test edilen bileşiklerden 2-piridin süstitüenti taşıyan 2',4'-difluoro-4-hidroksi-*N'*-(2-piridil metiliden)bifenil-3-karbohidrazit bileşiği 2.5-40 µM arası değişen konsantrasyonlarda Huh7, HepG2, Hep3B, Mahlavu, FOCUS ve SNU-475 karaciğer kanser hücre hatlarına karşı denenmiştir. 2-Piridin süstitüenti taşıyan diflunisal hidrazit-hidrazon bileşiği bu hücre hatlarına sırası ile 10, 10.34 16.21 4.74, 9.29 ve 8.33 mM IC₅₀ değerleri ile karaciğer kanser hücre hatlarında sitotoksik etki göstermiştir.

Diflunisal üzerinden sentezlenen yeni 4-tiyazolidinon bileşikleri (Şenkardeş, Özakpınar ve ark., 2016) National Cancer Institute (NCI) tarafından 60 kanser hücre hattına karşı denenmiştir. Bileşiklerden 2',4'-difluoro-4-hidroksi-*N'*-[4-okso-2-(tiyofen-2-il)-1,3-tiyazolidin-3-il]bifenil-3-karboksamit bileşiği K-562 kanser hücre hattında %58.59 oranda ve 10 µM konsantrasyonda büyümeyi engellemiştir. Aynı bileşiğin sağlıklı hücre hattında yapılan çalışmada (HIH-3T3) sitotoksik etki göstermediği bildirilmiştir. Bileşik 5.2 µM konsantrasyonda lösemi kanser hücre hattına (K-562) karşı aktivite göstermiştir.



4.3. Kanser Hakkında Genel Bilgiler

Kanser hastalığı çağımızın hayatı tehdit eden hastalıkları arasında olup tekrar etme riski görülen ve halen kesin tedavisi bulunamamış bir hastalıktır. Kanser kontrolsüz hücre bölünmesi olarak tanımlansa da patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Kanser patogenezindeki sebeplerin araştırılması, metastaz yapmasındaki etkilerin gün geçtikçe daha da incelenmesi kanser tedavisinde bir adım olmuştur. Bunun bir sonucu olarak da antikanser ilaçların bu patogeneze göre kendi etki mekanizmaları olmaktadır. Şu an tedavide kullanılan antikanser ajanların hepsi kanser hücrelerinin yanında vücutta sağlıklı hücreyi de öldürmektedir. Tedavi ameliyatla kanserli bölgenin çıkarılması ve ardından uygulanan kemoterapi ve radoterapi ile yapılmaktadır. Bu sebepten dolayı da tedavide seçici antikanser ajanların kullanımı çok önem kazanmış, kanserde makromoleküler hedeflere yönelik akılcı ilaç tasarımı ile yeni model bileşiklerin çalışılmasına neden olmuştur.

DNA'da oluşan genetik değişiklikler (kansere durumundan genetik kararsızlık) buna bağlı bir mutasyon gelişimi kanserin oluşmasına neden olur. Kanserli hücre oluşumunda hücre siklusunun düzenlenmesi, apoptoz, hücre farklılaşması gibi birçok etmenin de içinde olduğu mutasyon gereklidir. Örneğin kolon kanserinde hücrelerde 6 veya 7 genin mutasyona uğradığı görülmüştür (Debeleç-Bütüner ve ark., 2006). Dolayısı ile kanserlerin çoğu tamir edilmemiş DNA genom hasarlarından kaynaklanır. Eğer bu DNA hasarları çok büyük ise tümör baskılayıcı gen (p53) tarafından hücre apoptoza sürüklenir.

Kanserojenizde kanser tek bir hücreden başlar. Bu hücre komşusundaki hücrelere göre daha çabuk çoğalır ve komşu dokuları invaze etmeye başlar. Bir hücrenin kanser hücresi haline dönüşebilmesi için birden çok mutasyona uğraması gerekmektedir. Bu da DNA'da nükleik asitlerin sıralamasındaki anomali ile başlar.

Kanserogenez sırasında hücre içinde hipoksi ve asidoz gözlenir. Hipoksi gelişimi, oluşan kontrolsüz çoğalmaya bağlıdır. Kanser hücresi hipoksi oluşumunu normal hücrenin aksine vaskülarizasyon için kullanabilmektedir. Vaskülarizasyon sorunu yaşayan bir hücreye glukoz giremezken kanserli hücre bu zorluğu yaşamaz. Kanser hücreleri normal hücreye göre kandan glukozu 5-10 kat daha fazla alır ve ağırlığının %30'u kadar glukoz tüketebilir (Hamanaka ve ark., 2012). Bu nedenle kanser hücrelerinin karbonhidrat metabolizmasında hipoksi ve hipoglisemi önem taşımaktadır (Erdamar ve ark., 2015).

Kanser oluşumunda bugüne kadar viral enfeksiyonlar, kromazomal anomali, somatik mutasyonlar, iyileşmeyen yaralar, non-mutojenik mekanizmalar gibi çeşitli etmenler sorumlu tutulmuştur (Meng ve ark., 2012). Şu an ise hücre farklılaşmasını ve büyümesini düzenleyen kritik genlerdeki rastgele mutasyonlar ve elbetteki kontrolsüz hücre çoğalması kanser oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Kanser oluşumu ile ilgili bir yeni teori de kanserin yara iyileşme süreci ile aynı mekanizmada ilerliyor olmasıdır (Meng ve ark., 2012). Bu mekanizmaya göre; kanserde görülen onkogen aktivitesi yara iyileşme sürecinde de görülmektedir. Yani fiziksel, kimyasal ve biyolojik hasarlar ile meydana gelen yaralar, o dokuyu kansere götürmektedir. Dolayısı ile yara iyileşme sürecinde kullanılan anti-enflamatuvar ilaçların bazı kanser türlerinde aktivite göstermesi bu teoriyi desteklemektedir. Özellikle yaralı dokuda artan onkogen aktivitesi yara iyileşme sürecine yardım ettiği için, bir kanser hücrelerinin yaralı dokuda normale göre daha hızlı iyileştirme yapabileceği de gösterilmiştir (Pietramaggiore ve ark., 2008).

Kanser biyolojisine daha detaylı baktığımızda protoonkogenlerin ve onkogenlerin büyük bir öneme sahip olduğunu görürüz. Protoonkogenler hücrelerin büyümesinde, çoğalmasında, farklılaşmasında ve apoptozunda görev alan birçok proteinin sentezinden sorumlu genlerdir. Proteinleri kodlayan bu protoonkogenlerin mutasyona uğramaları durumunda büyüme faktörleri çok fazla üretilir ve hücre bölünmesi hızlanır. Bu protoonkogenlerden bazıları sis, hst-1, int-2, erb-B1, erb-B2, fms, ret, ras, abl, myc, N-myc, cyclin D, CDK4 vb. şeklindedir. Bu protoonkogenler onkogen haline dönüşürse kontrolsüz hücre büyümesi ve bölünmesi başlar bu da en sonunda hücrenin kanserli hale gelmesine sebep olur. Onkogenlerin görevi hücre farklılaşmasını başlatmak ve bu süreci devam ettirmektir. Onkogenler ayrıca hücre

siklusunun normal çalışma düzenini bozarak yeterli derecede çoğalma göstermeyen hücreleri yok ederek apoptozu tetikler. İnsanlardaki kanserli hücrelerde en sık karşılaşılan onkogen anomalisi ras geni mutasyonudur. Normalde inaktif durumda olan bu proteinler GDP'ye bağlanır ve hücreler diğer büyüme faktörleri ile aktive edildiğinde GTP şekline dönüşmektedir. Aktive olan ras proteini başta sitoplazmik kinazları etkileyerek hücre çoğalması için aşırı derecede uyarı almaktadır. Normal ras proteininde bu durum kısa sürer ve GTPaz aktivitesi ile protein etkisiz hale gelir. Aktif ras proteininde ise bu enzimin aktivitesi artmaktadır. Bu sayede kontrolsüz ras aktivasyonundan korunulmaktadır. Mutasyona uğramış ras proteini GTPaz aktive eden proteinlere bağlanır ve bu enzimin aktivitesini arttıramaz. Tümörlü hücrelerde yaygın şekilde bulunan myc geni de sinyal aldığı hücreyi bölünmeye götürür. Normal durumda bu gen hücre döngüsü başlamadan minimum düzeye inmektedir fakat onkogenik myc geni devamlı salınarak hücrenin sürekli olarak bölünmesine neden olur. Kanserli hücrede bu nedenle hedef makromoleküller büyümeyi destekleyen protoonkogenler, gerektiğinde büyümeyi sınırlandıran tümör baskılayıcı genler (pRb, p53, p21 proteinleri sentezleyen genler, CDK inhibitörleri) ve apoptozu denetleyen genler olarak düşünülebilir (Yokuş ve ark., 2012).

4.3.1. Tiyosemikarbazitlerin antikanser etkinlikteki yeri

Kanser hastalığı günümüz teknolojisine rağmen halen etkili çözüm bulunamayan ve tüm dünyada kalp-damar hastalıklarından sonra en çok can kaybının yaşandığı hastalık haline gelmiştir. Bu sebeple, yapılan bilimsel çalışmalar sadece kanser hücresine yönelik spesifik bir ilaç etken maddesinin bulunmasına ve geliştirilmesine yöneliktir.

Hidrazitlere isotiyosiyanatların katımı sonucu oluşan tiyosemikarbazitler, 1,3,4-oksadiazol, 1,3,4-tiyadiazol, 1,2,4-triazol (Küçükgüzel ve ark., 2007) ve 4-tiyazolidon (Küçükgüzel ve ark., 2006) heterosiklik yapıların sentezinde kullanılan ara bileşiklerdir. Aynı zamanda da çeşitli biyolojik etkilere sahip olduğu da bildirilmiştir (Singhal ve ark, 2013). Tiyosemikarbazitlerin antikonvulsan (Parmar ve ark., 1974; Ali ve ark., 1975; Parmar ve ark., 1975; Singh ve ark., 1978), antiviral (Singh ve ark., 1983; Küçükgüzel ŞG ve ark., 2006), hepatit-C NS5B polimeraz inhibitörü (Çıkla ve ark., 2013), antienflamatuvar (Raman ve ark., 1993; Nargund ve

ark., 1994), antimalarial (Dzitko ve ark., 2014), antibakteriyal (Habib ve ark., 1984; Goswami ve ark., 1984; Rida ve ark., 1986; Kumar ve ark., 1990; Ergenç ve ark., 1992; Doğan ve ark., 1998; Doğan ve ark., 1999; Gökçe ve ark., 2000; Pishawikar ve ark., 2013; Sambanthamoorthy ve ark., 2015), antimikobakteriyal (Küçükgül ŞG ve ark., 2006; Cesur ve ark., 1994; Cesur ve ark., 1998; Cesur ve ark., 2002), antioksidan (Ünver ve ark., 2014), antifungal (Ram ve ark., 1974; Kalyoncuoğlu ve ark., 1992; Rollas ve ark., 1996; Çapan ve ark., 1999; Varvaresou ve ark., 2000) ve antikanser aktiviteleri (Küçükgül ŞG ve ark., 2016) bildirilmiştir. Tiyosemikarbazitlerin sentez ara maddeleri olan izotiyosiyanatların da antikanser aktiviteleri bildirilmiştir. Wu ve arkadaşları (Wu ve ark., 2010) benzil izotiyosinayat ve fenetil izotiyosinayatın antikanser aktivitesini çalışmış ve metastatik insan akciğer kanser hücre hattına (L9981) sırası ile 5.0 ve 9.7 μM IC_{50} değeri ile aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

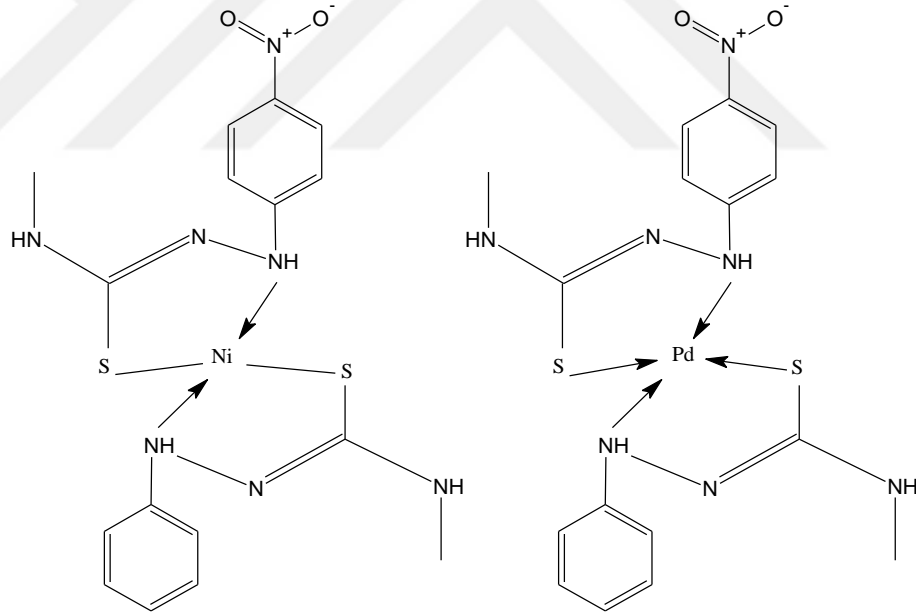


Son yıllarda tiyosemikarbazitlerin metal komplekslerinin de antikanser etkinliği üzerine çalışmalar yapılmıştır. Tiyosemikarbazitlerin metal komplekslerinin antikanser aktivitesi tam olarak aydınlatılamasa da bu bileşiklerin güvenli ve etkili antikanser ilaç olabilecekleri düşünülmektedir (Sathisha ve ark., 2010).

Singh ve arkadaşları (Singh ve ark., 1997) *N*-salisiloyl-*N'*-(*p*-hidroksibenziyoyl) hidrazin ve bu bileşiğin bakır (II) kompleksini sentezlemişler ve bileşikleri C3H/J farelerde meme kanserine, *in vitro* murin mast tümör hücreleri (P-815) ve insan lösemi (K-562) hücre hatlarına karşı denemişlerdir. Ayrıca, 1,4-dibenzoil-3-tiyosemikarbazidin bakır (II) kompleksinin antikanser aktivitesini araştırılmış ve Jurket ve Dalton lenfoma tümör hücrelerinde timidin sentezinde diğer bileşiğe göre daha etkili olduğunu görmüşlerdir. Bu bulguya ek olarak, ligand, apoptoz yolağını kullanarak etki gösterirken, metal kompleksinin apoptozu indüklediği, inhibisyonu DNA'ya bağlanıp büyümeyi durdurarak yaptığını tespit etmişlerdir (Singh ve ark., 2001).

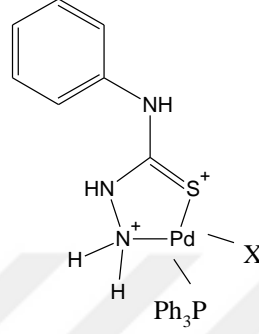
Shrivastava ve arkadaşları *N*-salisiloyil-*N'*-*o*-hidroksitiyobenzhidrazit ve bu bileşiğin Mn(II), Cu(II), Ni(II), Fe(III), Co(II), Zn(II) komplekslerini sentezlemişlerdir (Shrivastava ve ark., 2002). Mn (II), Cu (II) ve Ni (II) komplekslerinin tümör büyümesini durdurduğu görülürken, Fe (III), Co (II) ve Zn (II) komplekslerinin bu etkiyi gerçekleştirmediğini tespit etmişlerdir. Aktif çıkan komplekslerin lenfositlerde apoptozu indüklediği görülmüştür. Bu çalışma sonunda, Mn ve Cu komplekslerinin tümörlü farelerde hayatta kalma oranını arttırdığı bulunmuştur.

El-Metwally ve arkadaşları 1-(4-nitrofenil)-4-metil tiyosemikarbazidin Vo (II), Ni (II), Pd (II) ve Cu (II) kompleksleri sentezlenmişlerdir. Pd (II) ve Ni (II) komplekslerinin, DNA hasarı meydana getirmiş olduğu ve bu hasarın zamana bağlı olmadığı görülmüştür. Bu kompleksler kanserli hücrelerde DNA'nın bölünmesini bloke etmişlerdir. İleri çalışmalarda, bu ajanların yeni antikanser ilaç olabileceği düşünülmektedir (El-Metwally ve ark., 2013).



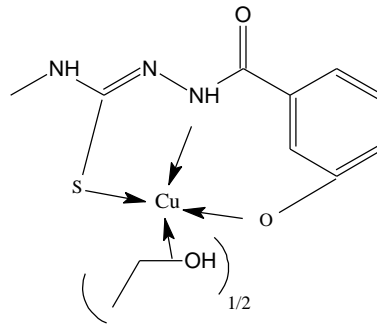
Sisplatin günümüzde kanser tedavisinde en sık kullanılan ajandır. Sisplatinin Rosenberg tarafından bulunması ile platin kökenli ilaçlar ve diğer kompleksler antikanser tedavide önem kazanmıştır. Bu sebeple, Rocha ve arkadaşları (Rocha ve ark., 2013) tarafından 4-fenil-3-tiyosemikarbazidin trifenilfosfat ve platin ile termodinamik benzerlikleri olan palladium kompleksleri sentezlenmiştir. Bileşiklerin Cl, Br, I ve -S-C≡N türevleri hazırlanmıştır. Cl ve -S-C≡N türevlerinin MTT deneyi ile yapılan *in vitro* büyüme inhibisyonu değerleri sisplatine karşı LM3 (memeli

adenokarsinom) ve LP07 (akciğer adenokarsinom) iki mürin kanser hücresinde yapılmıştır. LM3 hücre hattına karşı tüm palladium kompleksleri 2.79–8.84 μM IC_{50} değerleri ile sisplatinden daha aktif bulunmuştur. Sisplatin bu hücre hattında 30.3 μM IC_{50} değeri ile aktivite gösterirken LP07 hücre hattında 4.3 μM IC_{50} değeri ile aktivite göstermiştir. Bu çalışma sonunda tüm bileşiklerin LM3 hücre hattında sisplatinden daha iyi sitotoksosite gösterdiği tespit edilmiştir.



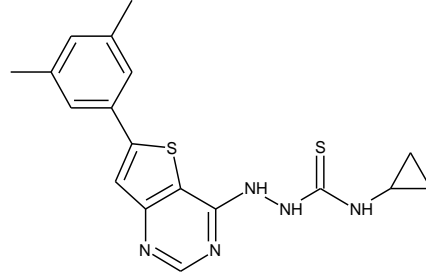
X: Br, I, SCN

Tiyosemikarbazitlerinin metal komplekslerinin DNA hasarı yaptığı Mlahi ve arkadaşları tarafından (Mlahi ve ark., 2015) bildirilmiştir. 4-Allil-1-(2-hidroksibenzoil)tiyosemikarbazidin ikili ve üçlü kompleksleri sentezlenmiş ve tiyosemikarbazit ve kompleksleri agaroz jel elektroforez yöntemi ile DNA hasarına karşı çalışılmıştır. Bileşiklerden Cu (II) kompleksi, belirgin bir şekilde DNA hasarı göstermiştir.

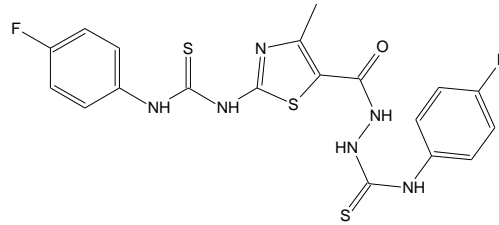


Son yıllarda çok çeşitli yapılar üzerinden tiyosemikarbazitler sentezlenmiş ve antikanser etkinlikleri araştırılmıştır. Gururaja ve arkadaşları (Gururaja ve ark., 2006) tiyeno[3,2-d]pirimidin bileşikleri üzerinden yeni tiyosemikarbazit yapısında bileşikler sentezlemiş ve bu bileşikleri çeşitli kanser hücre hatlarında mikrotübül ağı inhibisyonu için araştırmışlardır. Mikrotübül ağı kanserli hücrelerde kontrolsüz hücre bölünmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu yolağın spesifik olarak inhibisyonu

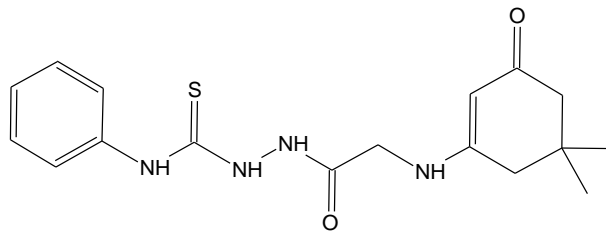
sadece kanserli hücreleri etkilerken normal hücreler sağlıklı bir şekilde kalmaktadır. Sentezlenen bileşiklerden R-253, *N*-siklopropil-2-[6-(3,5-dimetilfenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-il]hidrazinokarbonyoamid bileşiği test edilen kanser hücre hatlarında mikrotübül ağını bloke ederek seçici inhibisyon sağlamış ve 20 nmol/l EC₅₀ değerinde antikanser aktivite göstermiştir.



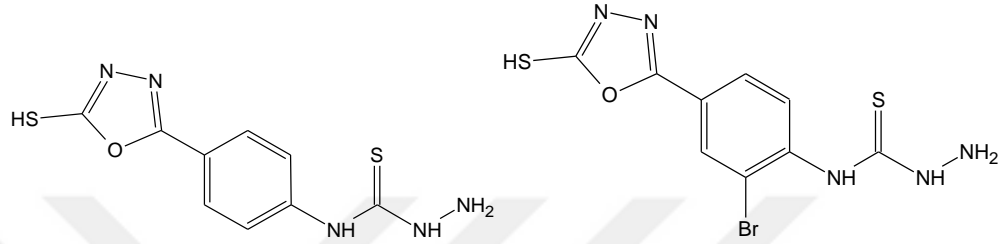
Al-Saadi ve arkadaşları (Al-Saadi ve ark., 2008), bazı 2,3,5-trisubstitüe tiyazol bileşiklerinin antikanser aktivitesini araştırmışlar, sentezledikleri ara ürün olan tiyosemikarbazit bileşiklerinden 4-fluorofenil-1[2-(*N*-4-fluorofeniltiyoürido)-4-metiltiyazol-5-karbonil]tiyosemikarbazidin HOP-92 (küçük hücreli akciğer kanseri) ve SK-MEL-2 (melonoma) hücre hatlarında *in vitro* antitümör aktiviteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir.



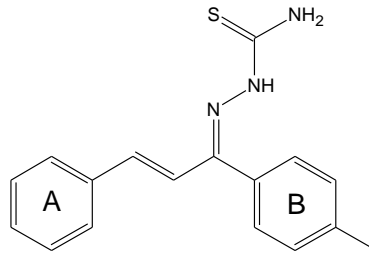
Etanollü ortamda sübstitüe hidrazitin fenil izotiyosiyanatla ekimolar reaksiyonu sonucu elde edilen *N*¹-[2-(5,5-dimetil-3-oksosikloheks-1-enilamino)asetil]-*N*⁴-fenil tiyosemikarbazit bileşiği MTT kolorimetrik yöntemle HepG2 kanser hücre hattına karşı denenmiş ve 10 µmol/ml dozda hepatoma kanser hücre hatlarına karşı, siklik akridin türevlerine göre daha iyi aktivite göstermiştir (El-Sabbagh ve ark., 2009).



Stemazol bileşiği üzerinden tiyosemikabazit yapısında bileşikler Sun ve arkadaşları (Sun ve ark., 2011), tarafından sentezlenmiştir. Daha önceden yapılan yapı aktivite ilişkileri çalışmasında 4-(4-(5-merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)fenil)tiyosemikabazit (Stemazole) ve 4-(2-bromo-4-(5-merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)fenil) tiyosemikabazit (Br-Stemazole) bileşiklerinin kök hücrelerin çoğalmasını aktive eden bileşikler olduğunu bildirmişlerdir. Stemazol insan HSCs büyümesini doza ve zamana bağlı olarak arttırmıştır.

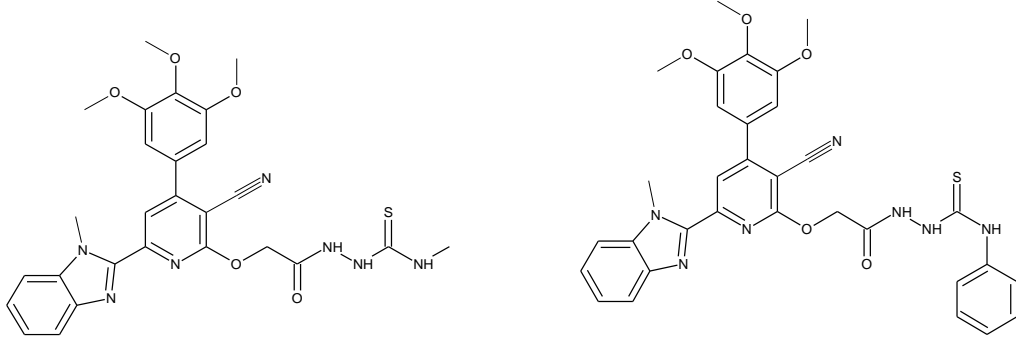


Epidermal growth factor receptor (EGFR) giraz inhibitörleri olarak Zhang ve arkadaşları (Zhang ve ark., 2011), şalgon tiyosemikabazit yapısında bileşikler sentezlemişler, B fenil halkasının para konumunda metil grubu taşıyan bileşiğin kuvvetli EGFR giraz inhibitörü olduğunu ve EGFR'yi $IC_{50} = 0.35 \mu M$ dozda inhibe ettiğini, ayrıca hepatoma kanser hücresi olan HepG2'ye karşı $IC_{50} = 0.78 \pm 0.05 \mu M$ dozda etkin olduğunu vurgulamışlardır. Bileşiğin antikanser etki mekanizmasının ise apoptozu indüklemesine bağlı olduğu görülmüştür.

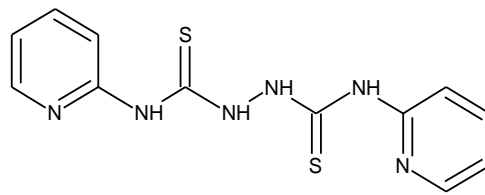


Nofal ve arkadaşları (Nofal ve ark., 2011) benzimidazol üzerinden sentezledikleri yeni tiyosemikabazit yapısındaki bileşiklerini PC12 ve HepG2 kanser hücre hatlarına karşı denemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden (2-(3-siyano-4-(3,4,5-trimetoksifenil)-6-(1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il) piridin-2-iloksi)asetil)-4-metiltiyosemikabazit ve (2-(3-siyano-4-(3,4,5-trimetoksifenil)-6-(1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piridin-2-iloksi)asetil)-4-feniltiyosemikabazit, IC_{50} değerleri

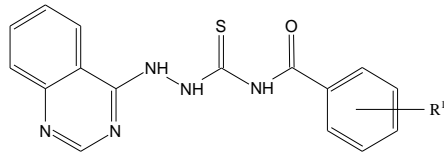
sırasıyla 0.251 and 1.5 μM olarak PC12 kanser hücre hattına karşı en yüksek aktiviteyi göstermişlerdir. Daha küçük yapıda olan metil türevinin yapıya eklenmesinin ise antikanser spektrumu arttırdığı tespit edilmiştir.



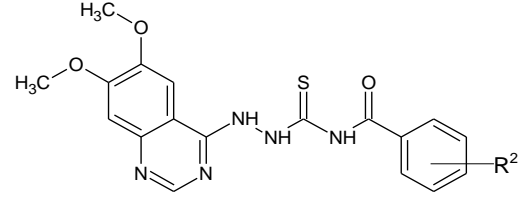
Yousef ve arkadaşları (Yousef ve ark., 2011) fenil izotiyosiyanat, benzoil izotiyosiyanat, fenil izosiyanat ve 4-piridil izotiyosiyanattan hareketle 4-(2-piridil)-3-tiyosemikarbazit bileşikleri sentezlemişler ve bu bileşikleri antikanser aktiviteler için Erlich Ascites Carcinoma (EAC) taşıyan farelerde denemişlerdir. Kontrol grubuna nazaran test edilen maddeler çok az advers etki göstermiştir. Test edilen bileşiklerden 1-(amino-*N*-(piridin-2-il)metanetiyoil-4-(piridin-2-il)tiyosemikarbazidin astisik hücrelerde azalma sağladığı görülmüştür. Yapıdaki iki piridin halkası ve SH grupları aktiviteyi arttırmıştır. Bu bilgiler ışığında ise, kanser tedavisinde yeni bir yaklaşım demir ile şelasyon olabildiği, bu durumun yapıdaki SH gruplarının demir ile şelasyon yapma yeteneğinin oksijenden daha fazla olduğu şeklinde olduğu bildirilmiştir.



Kinazolin yapısı içeren tiyosemikarbazit bileşikleri He ve arkadaşları (He ve ark., 2012) tarafından sentezlenmiş, tiyosemikarbazit yapısını oluşturan isotiyosiyanat kısmında yer alan süstitüentlerin halojen olduğu zaman antikanser etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Sentezlenen bileşikler oral, nazofaringeal, gastrik, meme ve akciğer kanser hücre hatlarına denenmiş ve sentezlenen tüm bileşiklerin antikanser aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

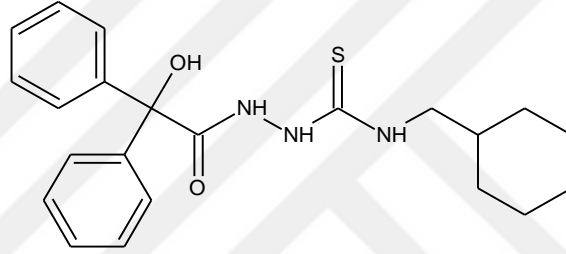


R¹: 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-F, 4-F

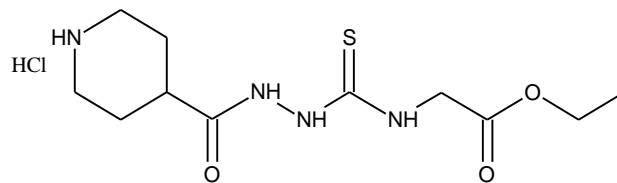


R²: 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-F, 4-F

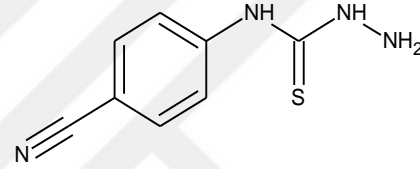
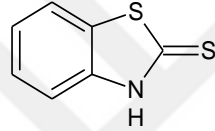
Çoruh ve arkadaşları (Çoruh ve ark., 2012) 1-(α,α -difenil- α -hidroksi)asetil-4-sikloheksilmetiltiyosemikarbazit bileşiğinin HEK293 (Human Embryonic Kidney) hücre hattına karşı 10 mg/ml konsantrasyonda sitotoksik etki gösterdiğini kanıtlamışlardır.



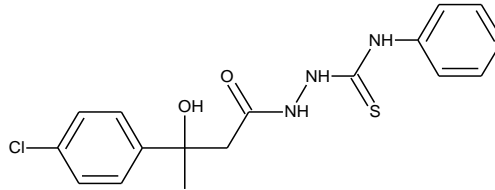
Siwek ve arkadaşları (Siwek ve ark., 2013) sentezledikleri 4-etoksikarbonilmetil-1-(piperidin-4-il-karbonil)tiyosemikarbazit bileşiğini potent topoizomeraz II inhibitörü olarak test etmişler ve yapılan doking çalışmalarında aktivitenin enzimde ATP bağlama bölgesini bağlayarak gerçekleştiğini tespit etmişlerdir. MTT kolorimetrik yöntemini kullanılarak yapılan antikanser aktivite çalışmalarında bileşik, MCF-7 (östrojen reseptör pozitif) meme kanseri hücre hattı ve MDA-MB-23 (östrojen reseptör negatif) meme kanseri hücre hattında denenmiştir. Bileşiğin, bu hücre hatlarında IC₅₀ değerleri sırası ile 146 \pm 2 μ M and 132 \pm 2 μ M olarak belirlenmiştir.



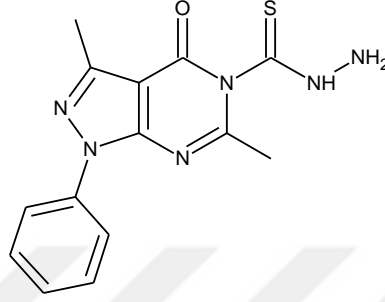
Serra ve arkadaşları (Serra ve ark., 2014) immuno-enflamatuvar etkileri olan indolamin-2,3-dioksijenaz (IDO) enzimini, antikanser terapisinde hedef molekül olarak düşünmüşlerdir. Daha önceden bu enzime karşı aktivitesi belirlenmiş *N*-feniltiyosemikarbazit ve benzo[d]tiyazol-2(3H)tiyon türevleri sentezlemişler ve benzo[d]tiyazol-2(3H)tiyon daha önceden bildirilen IDO enzim inhibitörü olmasına rağmen, süstitüe tiyosemikarbazit bileşiklerinde daha iyi aktivite bulmuşlardır. Özellikle fenil halkası üzerine yapılan 3 ve 4. konumdaki süstitüsyonların daha aktif olduğu görülmüştür. Çalışmada, IC₅₀ değeri 1.2 µM değeriyle 4-siyano türevi en güçlü aktiviteyi göstermiş iken, 3 ve 4. konumlarında brom, flor ve klor bulunan türevlerin 4-siyano türevine hemen hemen yakın bir IC₅₀ değerine (1.6-1.8 µM) sahip olduğunu kaydetmişlerdir.



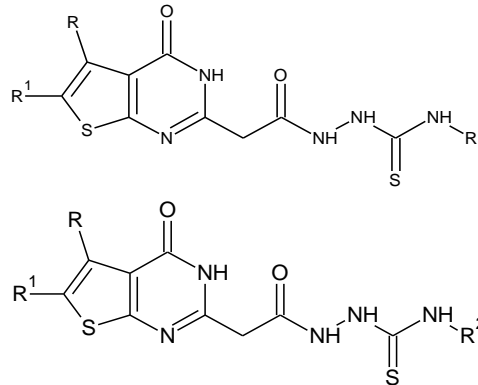
Malki ve arkadaşları (Malki ve ark., 2014) yeni tiyosemikarbazit ve 1,3,4-oksadiazol bileşikleri sentezlemişler ve bu bileşikleri MCF-7 meme kanser hücre hatlarına karşı denemişlerdir. 2-(3-(4-klorofenil)-3-hidroksibutanoil)-*N*-fenilhidrazinokarbotiyoamid bileşiği MCF-7 hücre hattına karşı en yüksek aktiviteyi göstermiştir. Bileşik western blotting testlerinde yaşam-öncesi proteinleri (Bax, Bad and ERK1/2) stimüle ederken anti-apoptotik proteinleri (Bcl-2, Akt and STAT-3) stimüle etmemiştir. Aktif bileşiğin bu sebeple c-Jun N-terminal kinaz (JNK) sinyalinin etkileyerek MCF-7 hücrelerinde apoptozu indükleyebileceği düşünülmüştür.



MCF-7 meme kanseri hücre hattına karşı yapılan başka bir çalışmada (Khaled ve ark., 2014) ise hidroksilamin hidroklorür, üre, tiyosemikarbazit, fenil hidrazin ve aromatik amin türevleri sentezlenmiş ve tüm bileşikler antikanser aktivite göstermiştir. Tiyosemikarbazit türevi olan, 3,6-dimetil-4-okso-1-fenil-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-karbotiyohidrazit bileşiği 52 μM IC_{50} değeri ile antikanser aktivite göstermiştir.



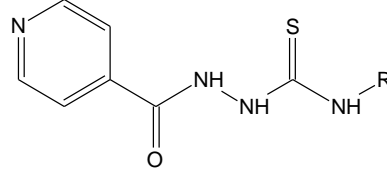
Mavrova ve arkadaşları (Mavrova ve ark., 2014), tiyeno[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-on üzerinden yeni tiyosemikarbazit yapısında bileşikler sentezleyerek bunları HT-29, MDA-MB-231, HeLa, HepG2 ve Lep3 kanser hücre hatlarına karşı denemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden *N*-etil-2-{[5-metil-4-okso-6-(2-oksobütül)-3,4-dihidrotiyeno[2,3-*d*]pirimidin-2-il]asetil}hidrazinokarbotiyooamit ve *N*-fenil-2-{[5-metil-4-okso-6-(2-oksobütül)-3,4-dihidrotiyeno[2,3-*d*]pirimidin-2-il]asetil}hidrazinokarbotiyooamit bileşikler MDA-MB-231 ve HeLa kanser hücre hatlarına aktivite gösterirken; fenil türevi test edilen tüm kanser hücre hatlarına aktivite göstermiştir. Tiyosemikarbazit yapılu bileşikler etil ester türevlerinde sentezlendiğinde aktiviteleri $1,6 \times 10^{-3} \mu\text{M}$ ve $9,3 \mu\text{M}$ IC_{50} değeri arasında değişirken, alkil grubu şeklinde kaldığında aktivite kaybolmuştur.



MDA-MB-231 ve HeLa; R:CH₃, R¹: COOC₂H₅, R²: C₂H₅

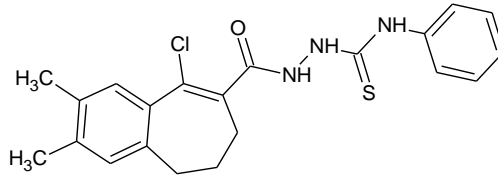
HT-29, MDA-MB-231, HepG2, HeLa, Lep3 R: CH₃, R¹: COOC₂H₅, R²: C₆H₅

Fenil, 4-klorofenil ve 2-nitrofenil türevi taşıyan tiyosemikarbazit yapıları bileşikler Bhat ve arkadaşları (Bhat ve ark., 2014) tarafından sentezlenmiştir. Bu bileşikler sitotoksik etkileri için HT1080 (deri), HepG2 (karaciğer) ve A549 (akciğer) kanser hücre hatlarına karşı denenmiş ve test edilen bileşiklerin antikanser ajan olabileceği düşünülmüştür.

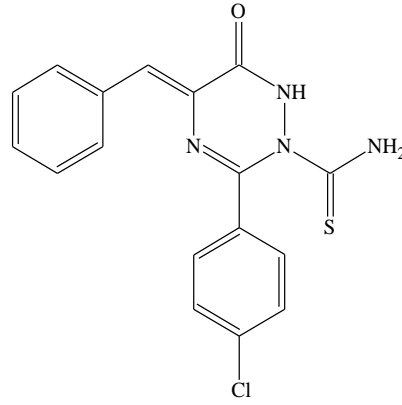


R: Fenil, 4-klorofenil, 2-nitrofenil

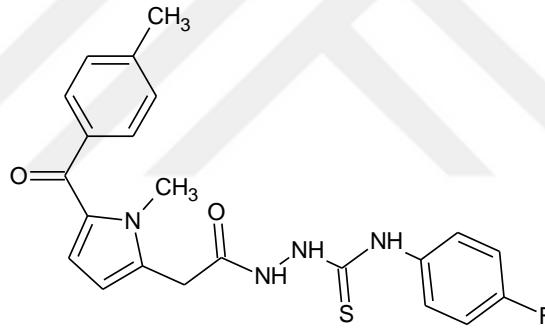
Yadagiri ve arkadaşları (Yadagiri ve ark., 2014) tiyosemikarbazitlerden hareketle 1,3,4-oksadiazol, 1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazol bileşiklerini sentezlemiş ve bu bileşiklerini antikanser aktiviteleri için serviks, meme, pankreas ve akciğer kanser hücre hatlarına karşı denemişlerdir. 2-[(9-kloro-2,3-dimetil-6,7-dihidro-5H-benzo[7]anulen-8-il) karbonil]-N-fenil hidrazinokarbotiyoamit bileşiği kanser hücre büyümesini belirgin bir şekilde engellemiş ve GI₅₀ değerleri sırasıyla HeLa'ya 0,471 µM, PANC1'e 0,928 µM, ve A549'a 0,759 µM olarak tespit edilmiştir.



Refat ve arkadaşları (Refat ve ark., 2015) yeni tiyosemikarbazit bileşiklerini ve bunların metal komplekslerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerini MCF-7, HEPG-2 ve HCT hücre hatlarına karşı denemişler ve metal komplekslerinin yanı sıra 5-benziliden-3-(4-klorofenil)-6-okso-5,6-dihidro-1,2,4-triazin-2(1H)-karbotiyoamit bileşiği bu hücre hatlarına sırasıyla 0,800; 1,60; 1,00 µg IC₅₀ değeri ile aktif bulunmuştur.



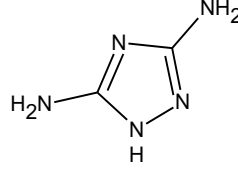
Dadaş ve arkadaşları (Dadaş ve ark., 2015) tolmetin üzerinden yeni tolmetin tiyosemikarbazitleri sentezlemişler bu bileşikleri PC-3 (androjene bağımlı olmayan prostat) ve HCT-116 (kolon) kanser hücre hatlarına karşı test etmişlerdir. Test edilen bileşiklerden *N*-(4-fluorofenil)-2-{{1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirol-2-il}asetil} hidrazinokarbotiyoamit bileşiği 185,4 μ M IC₅₀ değeriyle PC-3 kanser hücre hattına karşı aktif bulunmuştur.



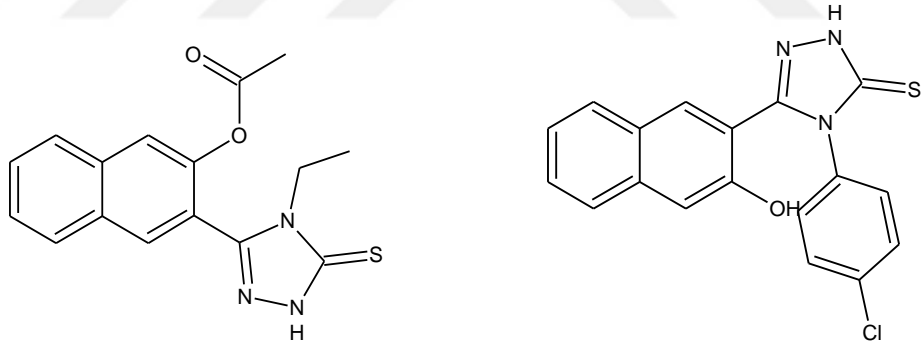
4.3.2. 1,2,4-Triazol-3-tiyon bileşiklerinin antikanser etkinlikteki yeri

Tiyosemikarbazitlerin alkali ortamda siklizasyonundan sentezlenen 1,2,4-triazol-3-tiyon yapısındaki bileşiklerin çeşitli biyolojik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Küçükgül ve Süzgün, 2015). Son yıllarda ise, 1,2,4-triazol-3-tiyon yapısındaki bileşiklerin antikanser ve antiüreaz etkinlikleri araştırmacılar tarafından çalışılmıştır. Aromataz enzim inhibitörleri olan ve göğüs kanseri tedavisinde kullanılan Letrozol ve Anastrozol 1,2,4-triazol yapısına sahiptir. Karsinogenez üzerine etkili sentetik küçük molekül yapısında birkaç triazol halkası içeren moleküller bildirilmiş ve bunların bazıları üzerinde klinik deneyler yapılmaktadır.

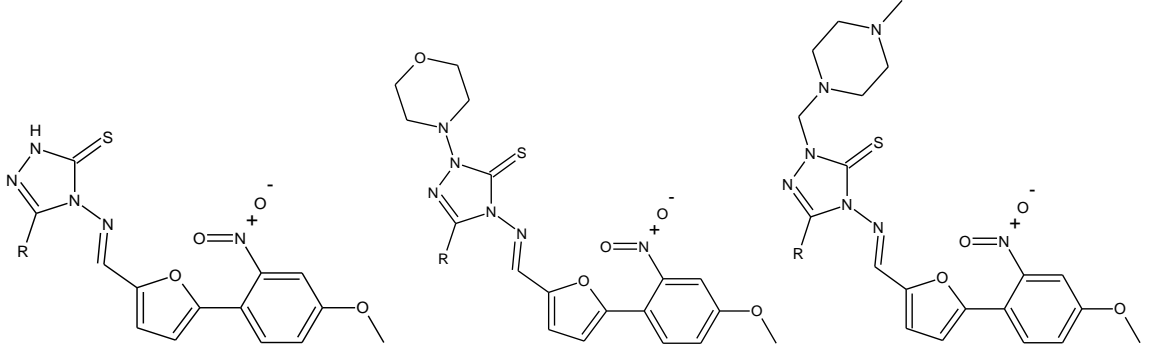
Hahn ve Adamson (Hahn ve Adamson, 1972) 3,5-diamino-1,2,4-triazol bileşiminin (Guanazole) lösemi L1210, Walker 256 karsinosarkoma karşı sitotoksik etkide olduğunu, DNA sentezi inhibisyonu yaptığını bildirmişlerdir.



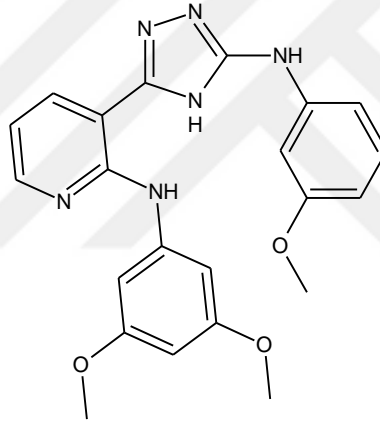
Duran ve arkadaşları, (Duran ve ark., 2002), 1,4-dihidro-3-(3-asetiloksi-2-naftil)-4-etil-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiminin *in vitro* kanser taramasında 7,099 olan $\log_{10}GI_{50}$ değeri ile lösemi hücre dizisi olan HL-60 TB hücresine karşı oldukça aktif olduğunu tespit etmişlerdir. Doğan ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmada (Doğan ve ark., 2005) 1H-4,5-dihidro-3-(3-hidroksi-2-naftil)-4-(p-klorofenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşimini lösemi, melanoma, akciğer, ovaryum, prostat, göğüs, böbrek ve merkezi sinir sistemlerini içeren altmış insan tümör hücre dizisine karşı daha düşük $\log_{10}GI_{50}$ değerleri ile 5-florourasil'den daha etkili olduğunu tespit etmişlerdir.



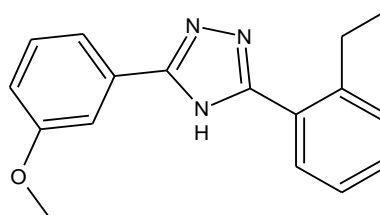
Holla ve arkadaşları (Holla ve ark., 2003) bir dizi 3-sübstitüe 4-[5-(4-metoksi-2-nitrofenil)-2-furfuriliden]amino-5-merkapt-1,2,4-triazol ve Mannich bazları sentezlemişler ve bu bileşikleri akciğer, kolon, melanoma, böbrek, over, CNS ve lösemi kanser hücrelerinden türetilen 60 adet kanser hücre hattında denemişlerdir (NCI protokolüne göre). Büyüme yüzdesinin %32 ve daha az olarak tespit edilen bileşikler aktif bileşikler olarak değerlendirilmiştir. Sentezlenen tüm 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşikleri IC_{50} değerleri 10-100 μM arasında değişen aktiviteler göstermiştir.



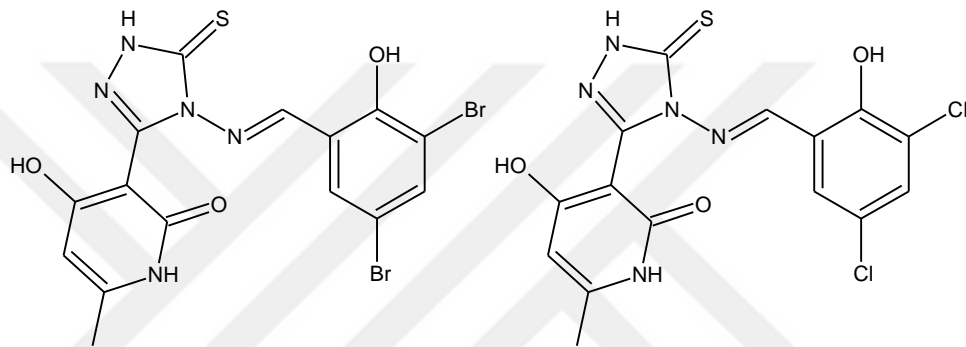
Ouyang ve arkadaşları, (Ouyang ve ark., 2005) 5-(2-(3,5-dimetoksifenil)anilino-piridin-3-il)-3-(3-metoksifenilamino)-4H-1,2,4-triazol bileşiğinin kanser hücrelerinde tübülün polimerizasyon inhibitörü olduğunu belirtmişlerdir.



He ve arkadaşları, (He ve ark., 2005) 3-(2-etilfenil)-5-(3-metoksifenil)-1H-1,2,4-triazol (DL111-IT; Contragestazol) bileşiğinin androjene bağlı olmayan prostat kanser hücre hattı olan PC3 *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda antikanser etkiye sahip olduğunu; Yang ve arkadaşları (Yang ve ark., 2007) 3-(2-etilfenil)-5-(3-metoksifenil)-1H-1,2,4-triazol (DL111-IT; Contragestazol) bileşiğinin *in-vitro* ve *in vivo* insan tumor hücrelerinde antikanser aktiviteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir.

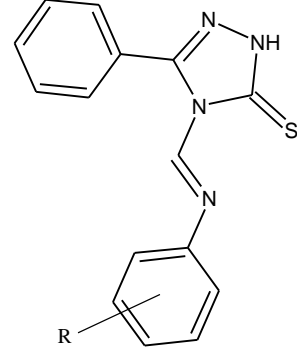
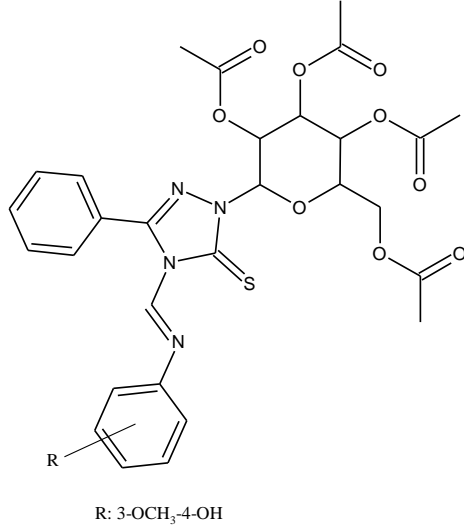


Yang ve arkadaşları (Yang ve ark., 2007) yeni 3-[(4-hidroksi-6-metil-2(1*H*)-piridinon)-3-il]-4-sübstitüte-(1*H*)-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşikleri sentezlemişler ve bu bileşikleri SRB yöntemi ile insan hepatoselüler karsinoma (Bel-7402), ağız epidermal karsinoma (KB) ve MTT yöntemi ile insan promiyelositik lösemi hücrelerine (HL-60) ve insan gastrik kanser hücrelerine (BGC-823) karşı denemişlerdir. Sentezlenen bileşikler içinde bromo türevi triazol bileşiği KB hücrelerine ve kloro türevi triazol bileşiği ise Bel-7402 hücrelerine aktif bulunmuştur. Çalışma sonucu meta konumunda bulunan elektron çekici halojen gruplarının aktiviteyi arttırdığı görülmüştür.

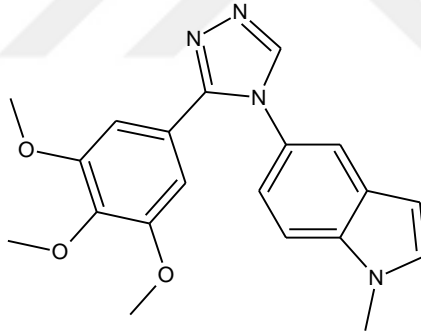


Zhang ve arkadaşları (Zhang ve ark., 2007) 1,2,4-triazol yapısında çeşitli bileşiklerin tubulin polimerizasyonuna karşı inhibisyonunu ve çeşitli kanser hücrelerinde (dirençli hücreler dahil) aktivitesini araştırmışlardır. Test edilen bileşiklerden yapı-aktivite ilişkileri de çalışılarak *N*-metil-5-indolil yapısı içeren bileşiğin potansiyel antikanser terapötik ajan olarak belirlendiğini bildirmişlerdir.

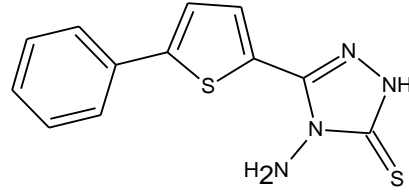
Li ve arkadaşları (Li ve ark., 2009) bir dizi yeni *N*-2-2,3,4,6-tetra-*O*-asetil- σ -*D*-glukopiranozil-4-(aril metilidenamino)-5-fenil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon ve 4-(arilmetilidenamino)-5-fenil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon bileşikleri sentezlemişler ve bu bileşikleri standart ilaç 5-florourasile karşı meme kanseri hücre hattı (MCF-7) ve Bel-7402 hücre hattına karşı denemişlerdir. *N*-2-2,3,4,6-tetra-*O*-asetil- σ -*D*-glukopiranozil-(*E*)-4-(4-hidroksi-3-metoksibenzilidenamino)-5-fenil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon (R=3-OCH₃-4-OH) bileşiği 9.7±0.6 μ M IC₅₀ değeri ile MCF-7 hücre hattına, 8.6±0.6 μ M IC₅₀ değeri ile Bel-7402 hücre hattına karşı en aktif bileşik olarak bildirilmiştir.



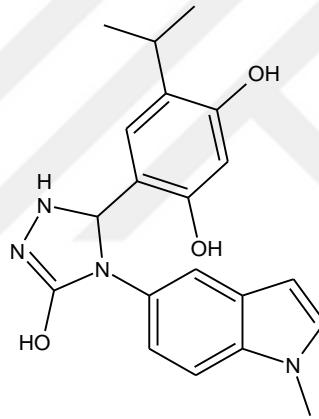
Arora ve arkadaşları (Arora ve ark., 2009) *in-vivo* ve *in-vitro* etkinliği gösterilen 1-metil-5-(3-(3,4,5-trimetoksifenil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol molekülünün tübülün içerisinde kolşisin ile yarıştığı, sağlam tübülün polimerizasyon inhibisyonu oluşturduğu ve hücre içerisindeki mikrotübül ağ sistemini bozduğunu, insan kanser hücresini G2/M fazında durduran mikrotübül destabilize etken madde adayı olduğunu kanıtlamışlardır.



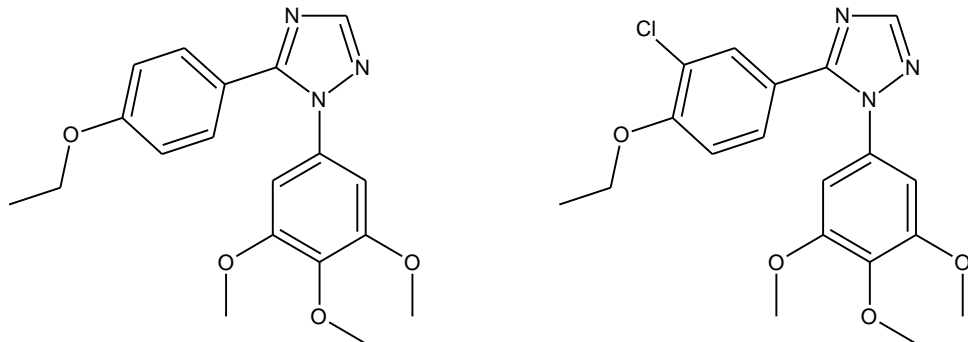
Mavrova ve arkadaşları (Mavrova ve ark., 2009), 4-amino-5-(5-feniltiyen-2-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşimini 0,012 μ M IC₅₀ değeri ile lenfositlere karşı en toksik bileşik olduğunu ve bu bileşiklerin β -hücrelerinin cevabı üzerine genel bir stimulasyon etki gösterdiğini bildirmişlerdir.



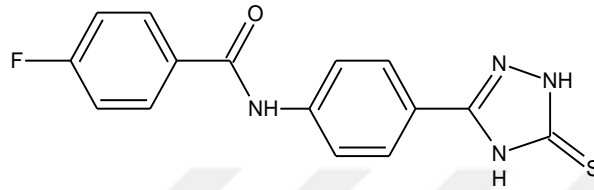
Wang ve arkadaşları (Wang ve ark., 2010) 3-(2,4-dihidroksi-5-izopropil-fenil)-4-(1-metil-indol-5-il)-5-hidroksi-1,2,4-triazol (STA-9090= Ganetespib) kolorektal, ösofagus, gastrointestinal stromal, hematoloji neoplazma, hepatoselluler karsinom, melanoma, NSCLC, oküler pankreas, küçük hücreli akciğer, solid ve mide tümörlerinde Hsp 90 inhibitörü olarak tespit etmişlerdir. Resorsinol-triazol içeren bu bileşik, Synta Pharmaceuticals tarafından kan ve solid malign tümörlere i.v. olarak uygulanan klinikte Faz II aşamasında olan ikinci jenerasyon Hsp 90 inhibitörü olarak literatürde görülmektedir.



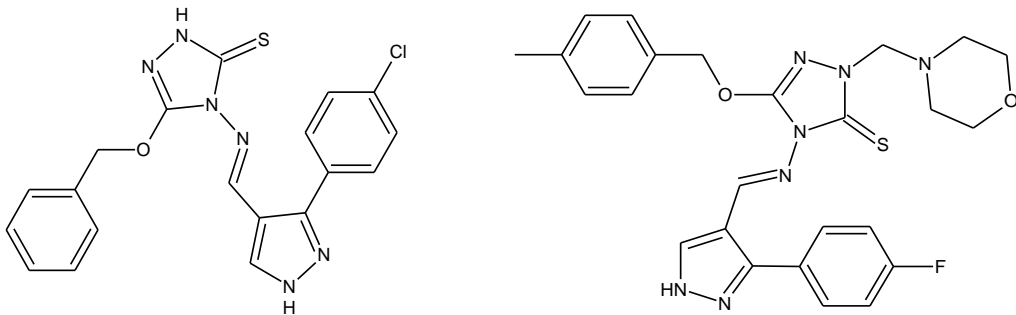
Romagnoli ve arkadaşları (Romagnoli ve ark, 2010) ise, sentezlemiş oldukları 1,5-disüstitüe 1,2,4-triazol yapısındaki bileşiklerden bazılarının konsantrasyona bağlı olarak hücre siklusunun G2/M fazında HeLa ve Jurkat hücrelerine karşı aktif olmalarını, bu hücrelerin apoptozu, mitokondriyal depolarizasyon ve reaktif oksijen türlerinin oluşumuna bağlı olduğunu göstermişlerdir.



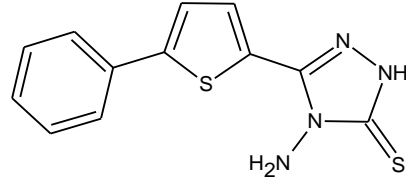
Karakuş ve arkadaşları, (Karakuş ve ark., 2010), 5-[4-(4-fluorobenzoyl)amino)fenil]-4-sübstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşikler sentezleyerek bu bileşiklerden prototip olarak seçilmiş olan metil, allil ve siklohegzil sübstitüentlerini içeren bileşiklerin sitotoksik aktivitelerini kanserli hücrelere karşı normal hücre dizisinden daha yüksek sitotoksik aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir.



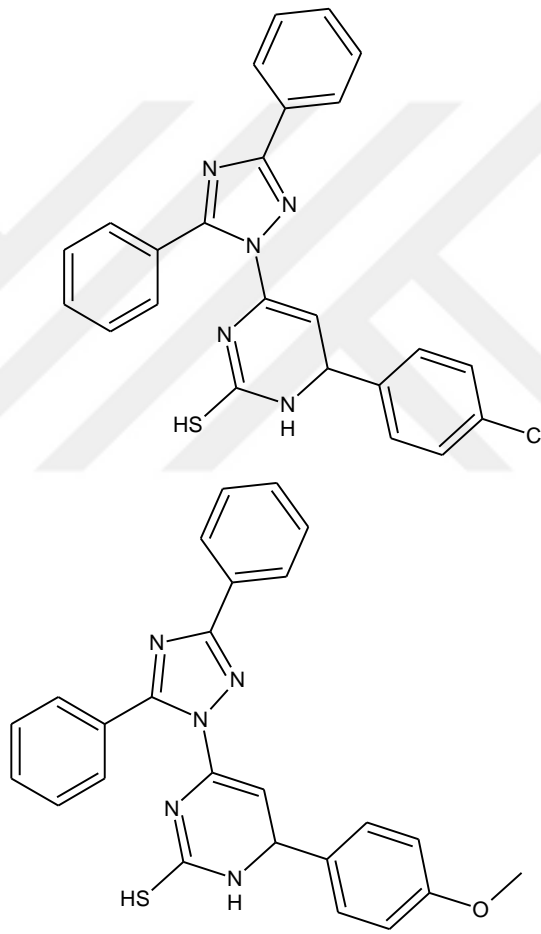
Sunil ve arkadaşları (Sunil ve ark., 2010) bir dizi yeni 5-sübstitüe-4-amino-3-merkpto-1,2,4-triazol bileşiklerini ve bunların Schiff ve Mannich bazlarını sentezlemişlerdir. Seçilen bazı Schiff ve Mannich bazları insan karaciğer kanser hücre hattı olan HepG2'ye karşı sitotoksik aktiviteleri için MTT kolorimetrik yöntemi ile test edilmiştir. 5-(benziloksi)-4-[(*E*)-{3-(4-klorofenil)-1*H*-pirazol-4-il]metiliden} amino]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiği 0,018 g/l IC₅₀ değeri ile; 4-[(*E*)-{3-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-il]metiliden} amino]-5-[(4-metilbenzil)oksi]-2-morfolino metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiği ise 0,034 g/l IC₅₀ değeri ile karaciğer kanseri hücre hattına aktif bulunmuştur. Çalışmada standart ilaç doksurobusinin IC₅₀ değeri 0,017 g/l olarak bildirilmiştir.



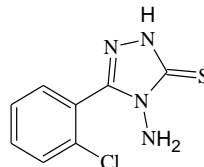
Mavrova ve arkadaşları (Mavrova ve ark., 2012) 4-etil-5-(5-(4-metilfenil)tiyen-2-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğini normal hücrelerde toksik olmadığını, Pts-virüsle infekte edilen tümör oluşturulmuş tavuklarda sitotoksik etki oluşturduğunu ortaya koymuşlardır.



Khanage ve arkadaşları (Khanage ve ark., 2012) 1-[5-(2-furil)-1,2-oksazol-3-il]-3,5-difenil-1*H*-1,2,4-triazol yapısındaki bileşiklerin lösemi kanser hücre hatlarına karşı seçici etki gösterdiği ve özellikle SR hücre hattının gelişimini %71.72 oranında inhibe ettiğini belirtmişlerdir.



Singha ve arkadaşları, (Singha ve ark., 2012) 4-amino-5-tiyon-3-sübstitüefenil-1,2,4-triazol bileşiklerinin EAC (Erlich Ascites Carcinoma) taşıyan farelerde antikanser etkiye sahip olduklarını tespit etmişlerdir.



4.4. Apoptoz Hakkında Genel Bilgiler

Hücre biyolojisine bakıldığı zaman, gerçekleşen birçok aktivitenin yanında hücreye organizmanın daha fazla ihtiyacı olmaz ise hücre basitçe kendisini intihara götürmektedir. Bu olayı aktive etmek için ise hücre içinde belirli mekanizmalar tetiklenir. Burada tetiklenen mekanizma hücre içi ölüm mekanizmasıdır ve bu olay ‘programlı hücre ölümü’ şeklinde adlandırılır. Apoptoz kelimesi ise programlı hücre ölümü yerine kullanılan ve Yunanca ‘ağaçtan yaprakların düşmesi’ anlamını taşıyan bir kelimedir (Alberts ve ark., 2002).

Apoptoz, sağlıklı organizmada birçok dokuda görülmektedir. Embriyonik yaşamda bile uzuvların gelişiminde apoptoz önemli bir yol oynamaktadır. Ayrıca organizmanın dokularında hücre bölünme ve çoğalmasını apoptoz mekanizması dengede tutmaktadır.

Herhangi bir stres sonrası hücrelerin ölmesi durumunda hücreler basitçe şişer ve patlarlar. Bu durumda hücre içeriği dışarı çıkar ve bu olaya ‘hücre nekrozu’ adı verilir. Bundan farklı olarak apoptoza giden hücre komşu hücreleri hasara uğratmadan ölür. Hücre küçülür ve sıvılaşır. Hücre iskeleti çöker ve DNA parçalanmaya başlar. Hücre yüzeyi açığa çıkan hücre içeriğinin makrofajlar tarafından tekrar kullanılması için değişime uğrar (Alberts ve ark., 2002).

Memeli hücrelerinde görülen apoptoz mekanizması benzerlik gösterir. Bu mekanizma içinde sorumlu olan proteaz enzim ailesi aktif bölgelerinde sistein aminoasidi bulundurur ve hedef proteinleri aktive ederek spesifik aspartik asit oluşturur. Bu nedenle bu enzimlere ‘kaspazlar’ denilir. Hücrede bu kaspazlar inaktif prekürsörler olarak sentezlenir ve diğer kaspazlar tarafından aspartik aside parçalanarak aktif hale geçerler. Bazı kaspazlar hücre içindeki başka proteinleri aktive eder. Bazıları DNAaz enzimini aktive ederek DNA parçalanmasına sebep olur. Bu sayede ise hücrenin ‘cesedi’ diğer hücreler tarafından parçalanarak yok edilir (Alberts ve ark., 2002).

Hücre içi proteinlerde Bcl-2 (antiapoptotik) protein ailesi prokaspazları aktive ederler. Bu ailenin bazı üyeleri (Bcl-2 ya da Bcl-X_L) apoptozu inhibe eder. Bunu da mitokondrilerden kısmen sitokrom c salınımını bloke ederek yaparlar. Bcl-2 ailesinin

diğer üyeleri ‘ölüm inhibitörleri’ değildir, bunun yerine prokaspaz aktivasyonu yapar ve hücre ölümüne sebep olur. Bu apoptoz indükleyiciler (Bad gibi) ölüm inhibitörlerini inaktive ederler, ama diğerleri (Bax ve Bak gibi) mitokondriden sitokrom c salınımı stimüle eder. Bax ve Bak proteinlerini kodlayan genler inaktive olursa hücre apoptoz indükleyicilere direnç kazanır. Bax ve Bak proteinleri Bcl-2 protein ailesi içindeki başka proteinler tarafından aktive edilir (Bid gibi) (Alberts ve ark., 2002).

Hücre içi apoptoz düzenleyecilerinden bir başka önemli protein ailesi de IAP (inhibitor of apoptosis-apoptoz inhibitörleri) ailesidir. Bu proteinlerin apoptozu iki şekilde inhibe ettiği düşünülmektedir; bazı prokaspazlara bağlanarak onların aktivasyonunu engeller ya da direk olarak bazı kaspazlara bağlanarak bu proteinlerin de inaktivasyonunu sağlarlar. IAP proteinleri ilk defa bazı virüslerde keşfedilmiştir. Virus bu proteinleri hücre içinde kolonize olmak ve çoğalmak için konak hücrenin kendisini öldürmemesi için kullanır. Mitokondri sitokrom c’yi saldıgı zaman Apaf-1 aktive olur. Ayrıca IAP’leri inaktive eden bir protein salar. Böylece hücrenin apoptoz yolağını başlatmış olur.

Hücre içi ölüm programı aynı zamanda hücre dışı sinyaller tarafından da kontrol edilebilir. Bu sinyal molekülleri temel olarak Bcl-2 ve IAP protein ailesi üyelerinin seviyelerini değiştirir.

Literatür verilerine baktığımızda tiyosemikarbazit ve 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin antikanser etkinliklerinin yapılan Annexin deneylerinde apoptozu indüklediği tespit edilmiştir. Bu bileşikler bölüm 4.3.1 ve 4.3.2’de açıklanmıştır.

4.5. Antiürez Etkinlik Hakkında Genel Bilgiler

Gastrointestinal reflü, mide ve bağırsak hastalıkları arasında en sık görülen vakadır. Bu hastalık bireyin günlük rejimini etkilemekle beraber kullandığı ilaçlarda da ciddi anlamda etkisi olmaktadır. Reflü durumunda NSAİİ hastada tercih sebebi ise, bir mide koruyucu ile birlikte verilmektedir. Hastada görülen reflü, mide asidinin artması şeklinde tanımlanabilir. Fakat, çok ciddi reflü vakaları, *Helicobacter pylori* adlı bakteri kaynaklı olabilmektedir. Bakteri mide içine girdikten sonra dokuyu enfekte etmek ve kolonize olmak için 4 durumu tamamlaması gerekmektedir; 1) asidik ortamda hayatta kalma, 2) epitel doku içine doğru ilerleme, 3) reseptör

etkileşimleri ile konak hücreye tutunma, 4) toksin salınımı ile organ hasarı oluşturma (Kao ve ark., 2016) .

Bu 4 aşamadan en önemlisi; bakterinin asidik ortamda yaşamasına olanak veren üreaz enzim aktivitesidir. Üreaz üreyi hidroliz eden, amonyak ve karbondioksit dönuştüren nikel içeren bir enzimdir. *H. pylori* bakterisinin üreaz aktivitesi gastrik ve peptik ülserin patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Üreaz geni katalitik altünite (ureA/B), asit-geçitli üre kanalı (ureI) ve ek ana proteinleri (ureE-H) de içeren 7 gen tarafından kontrol edilmektedir. Bu enzimde nikel, aktivite için hayati önem taşımaktadır. Fakat nikelin enzim içine nasıl transfer edildiği tam olarak aydınlatılamamıştır. Enzimin hücre içinde üreyi parçalayarak aktivite göstermesi UreI geni tarafından kontrol edilmektedir. UreI kanalları membranın iç yüzünde ve pH 7.0 olduğunda kapalı iken pH 5.0 olduğunda açılır ve ürenin içeri gitmesine olanak sağlar. Bu sayede hızlıca parçalanan üre, mide içindeki asidik ortamı membranda nötrale ederek bakterinin yaşamasına olanak verir. Üreaz enzimi bu işlemleri bakterinin dışında da yapmak zorundadır. Bu sayede bakterinin asidik ortamda çevresinde bir film tabakası oluşturarak epitel dokuda ilerlemesine olanak verir (Kao ve ark., 2016). Bunun da ötesinde Schwartz ve Allen (Schwartz ve ark., 2006) üreazın makrofajlar içinde yaşamasını sağlayan sistemini fagozom pH'sını ve megazom oluşumunu modüle etmesine dayandırmaktadır.

H. pylori'ye bağılı enfeksiyonların tedavisi günümüzde bakterinin direnç geliştirmesi ile daha da zorlaşmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalar üreaz enzimine sahip olmayan bakteri suşlarının asidik ortamda hayatta kalamadığını göstermiştir (Eaton ve ark., 1991; Schoep ve ark., 2010).

Bunun da ötesinde nikel bakımından yoksun bir diyet *H. pylori* kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde yardımcı bir rol oynamaktadır (Campanale ve ark., 2014).

Gastrointestinal reflünün tedavi süresince sürekli nüksetmesi de bu hastalığın bakteri kaynaklı olabileceğini doğrulamaktadır. Bakteriyel kaynaklı reflü bu anlamda tedavi edilmediği sürece tam bir iyileşme sağlanamaz. Günümüzde ise bu enfeksiyonun tedavisi üçlü tedavi paketi (Amoksisilin, klaritromisin ve pantoprozol) ile yapılmaktadır. Fakat son zamanlarda bakterinin direnç kazanması bu tedavi

seçeneğini de etkisiz kılmaktadır. Midede görülen bu enfeksiyonun ilerlemesi halinde ise hastada mide kanserleri görülebilmektedir. Bu sebepten dolayı bakteriyel kaynaklı reflünün erken tanı ile mide kanserine çevirmeden spesifik olarak tedavisi yeni bir tedavi rejimi haline gelmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar tiyosemikarbazit ve 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin üreaz enziminin substratı olan üreye yapıcı benzemelerinden dolayı bu bileşiklerin antiüreaz etkinlik gösterebileceğini düşündürmüştür. Taha ve arkadaşlarının (Taha ve ark., 2016) benzotiyazol üzerinden sentezledikleri tiyosemikarbazit bileşiklerinin [2-(4-(benzo[d]tiyazol-2-il)benzoil)-*N*-(substitüe)hidrazinokarbotiyoamit] hemen hemen hepsi standart tiyoüreye göre (IC_{50} $19.46 \pm 1.20 \mu M$) daha yüksek aktivite (1.4 ± 0.10 ile $34.43 \pm 2.10 \mu M$ arası) göstermiştir.

Tiyoüre üreaz enzim inhibisyonu gösteren bir yapıdır (Upadhyay ve ark., 2012). Abid ve arkadaşları 2010 yılında triazol içeren bileşikleri yeni üreaz inhibitörleri olarak tanımlamışlardır (Abid ve ark., 2010). Serwar ve arkadaşları (Serwar ve ark, 2009) şiral 5-aril-4-(1-fenilpropil)-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyonların üreaz inhibisyonu etkilerini tespit etmişlerdir. Bileşiklerin 5. konumunda 2-bromofenil, 3-bromofenil, 4-klorofenil ve 2-fluorofenil süstitüentleri içeren triazollerin IC_{50} değerlerini sırasıyla 7.8 ± 0.2 , $12.4 \pm 0.2 \mu M$, 35.9 ± 0.7 ve $31.1 \pm 0.5 \mu M$ (IC_{50} tiyoüre = $21.0 \pm 0.1 \mu M$) olarak tespit etmişlerdir.

Bu sebeple sentezlenen tiyosemikarbazit ve 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin yapısal olarak üreye benzemesi sonucu kuvvetli antiüreaz aktivite gösterebileceği düşünülmüş ve *H. pylori* bakterisinin üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

5. DENEYSEL BÖLÜM (GEREÇ ve YÖNTEM)

5.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

5.1.1. Kimyasal maddeler

Diflunisal*, etanol (Merck), metanol (Merck), hidrazin hidrat (%80, Merck), derişik sülfürik asit (Merck), petrol eteri (Merck), etil asetat (Merck), dimetilformamit (Sigma-Aldrich), NaOH (Sigma-Aldrich), HCl (Sigma-Aldrich) 4-nitrofenilizotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 2-fluorofenilizotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 4-fluorofenilizotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 2,6-difluorofenilizotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 4-klorofenilizotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 2,4-diklorofenilizotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 2,6-diklorofenilizotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 4-bromofenilizotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 2-metoksifenilizotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), benzilizotiyosiyanat (Sigma-Aldrich). propilizotiyosiyanat, (Sigma-Aldrich), 3-fluorofenilizotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 3-klorofenilizotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 2-bromofenilizotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 3-bromofenilizotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), benzoilizotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 4-(trimetilfenil)izotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 4-etilfenilizotiyosiyanat (Sigma-Aldrich).

5.1.2. Elektronik cihazlar

Infrared Spektrofotometre	Schimadzu FTIR-8400 S
Elementel Analiz Cihazı**	CHNS-932 (LECO)
Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi**	AVANCE III HD (600 MHz) BRUKER 300 MHz Ultrashield TM
Erime Derecesi Tayin Cihazı	Thermoscientific 9300
Su Banyosu	Memmert
Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi	Agilent 1100 Series Quaternary
Kütle Spektrometresi***	Agilent 1100 LC-MS
* : Diflunisal etken maddesi Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş.'den temin edilmiştir. ** : Bileşiklerin analizi İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi'nde yapılmıştır. ***: Kütle çalışmalarını yapan Heidelberg Üniversitesi Organik Kimya Bölümü'nden Dr. Jürgen Gross'a teşekkür ederim.	

5.2. Genel Sentez Yöntemleri

5.2.1. 2',4'-Difluoro-4-hidroksi-bifenil-3-karboksilik asit metil esteri [1]

Metanolde (20 ml) çözülen diflunisal (0,01 mol) üzerine derişik sülfürik asit (1 ml) ilave edilen karışım 3 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Reaksiyon ortamı NaHCO₃ çözeltisi (%10) ile muamele edilir. Su ile yıkanır. Metanol ile kristallendirilir (Küçükgüzel ŞG ve ark., 2003).

5.2.2. 2',4'-Difluoro-4-hidroksi-bifenil-3-karboksilik asit hidrazidi [2]

Elde edilen ester (0,01 mol) metanolde (20 ml) çözündürülür. Üzerine hidrazin-hidrat (7,5 ml) ilave edilerek 2 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılır, soğutulur ve çöken katı madde su ile yıkanır. Metanol ile kristallendirilir (Küçükgüzel ŞG ve ark., 2003).

5.2.3 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(süstitüe) hidrazino karbotiyooamit [SGK 503-511; SGK 531; SGK 533-539; SGK 541]

Etanolde çözülen madde [2] üzerine (0.003 mol) eş molar süstitüe izotiyosiyatlanlar eklenerek geri çeviren soğutucu altında 2 ila 6 saat arasında ısıtılır. Reaksiyon sonunda madde bir gece çökmesi için buzdolabında bekletilir, çöken madde süzülür, kurutulur ve etanol ile kristallendirilir (kristallendirme aşamasına gerektiği durumlarda birkaç damla DMF ilave edilir).

5.2.4 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(süstitüe)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 513-514; SGK 516-517; SGK 519-520; SGK 542; SGK 544-545; SGK 547; SGK 549; SGK 552]

Diflunisal tiyosemikarbazit bileşikleri (0.002 mol) üzerine 2N NaOH ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. 4 saat sonunda madde su banyosundan alınır, soğutulur ve derişik HCl ile nötralleştirilir. Nötralleştirilen madde çökmesi için bir gece buzdolabında bekletilir. Çöken madde distile su ile yıkanır, süzülür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir (gerektiği durumlarda birkaç damla DMF ilave edilir).

5.3 Kromatografik Çalışmalar

5.3.1 İnce tabaka kromatografisi

Sentezlenen maddelerin reaksiyon takibi ve saflığı ince tabaka kromatografisi (İTK) ile belirlenmiştir. Adsorban olarak 0,2 mm kalınlığındaki 20x20 cm hazır silika jel plaklar (Merck-f-254) kullanılmıştır.

Kromatografi tanklarına S1: Petrol Eteri: Etil asetat 50:50 (h/h) çözücü sistemi konularak (yaklaşık 10 ml) çözücü buharı ile doyması sağlanmıştır. Doygunluğa ulaştıktan sonra diflunisal ve sentez maddeleri etanol ya da metanol ile seyreltilerek plağa tatbik edilmiştir. Sürüklenme bittikten sonra Rfx100 değerleri (21 °C'de) dalga boyu 254 nm olan UV lambası altında lekeler işaretlenmiştir. İşaretlenen yerlerden Rfx100 değerleri hesaplanmış olup lekeler mor renkte tespit edilmiştir.

5.3.2 Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi

Bileşiklerimizin saflık kontrollerinde uygulanan, Zıt Fazlı Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (RP-HPLC) yönteminde; Agilent 1100 Series Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi cihazı, Zorbax SB C₈ 5 µm, 250 x 4.6 mm kolon (**M1**) ve ACE 3 C₁₈ 100x4.0 mm kolon (**M2**) kullanılmıştır. ACE-111-1004 1311A Quat pompa, G 1315A DAD detektör, yazılım programı Chem Station A-08.03 [847]-2000 olan HP Vectra VL-DOO DT bilgisayar kullanılmıştır.

Bileşiklerin kromatografi yönteminde kullanılan izokratik çözücü sistemi **M1**: asetonitril/trietilamin-fosfat tamponu karışımı (pH:3.7) (70:30, h/h) ve **M2**: asetonitril/trietilamin-fosfat tamponu karışımı (pH:3.7) (60:40, h/h) kullanılmıştır. Kullanılan çözücüler HPLC kalitededir. Sentezlenip saflaştırılan bileşiklerin, metanolde çözündürülmeleri ile hazırlanan stok çözeltiler hedef derişime (10 µg/ml) mobil fazla seyreltilmiştir. Çözeltiler, 100 µl hacminde, mobil fazın akış hızı 1 ml/dk olan sisteme enjekte edilmiştir.

Bileşiklere ait pikler PDA detektör ile dalga boyu, 254.4 nm, 280.4 nm ve 310.4 nm'de incelenmiştir. Bileşiklerin alıkonma zamanları saptanmıştır.

5.4 Biyolojik Çalışmalar

5.4.1 Antikanser etki çalışmaları

Antikanser çalışmaları, Yeditepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü'nde çalışılmıştır. Çalışmada, Hücre canlılığı MTS-Hücre canlılık kiti (CellTiter96 Aqueous One Solution, Promega, UK, cat # 2587530) kullanılmıştır. MTS (3-(4,5-dimetil-tiyazol-2-il)-5-(3-karboksi-metoksi-fenil)-2-(4-sülfenil)-2H-tetrazolyum) tetrazolyum tuzu temelli bir kolorimetrik testtir. Test MTS'i mor renkli formazana indirgeyen enzim aktivitesini ölçer (Li ve ark., 2006). İki saat inkübe edilen hücre kültürleri ELISA yardımıyla 490 nm dalga boyundaki absorbanlar ölçülerek okunur. MTS Analizleri 24, 48 ve 72. saatlerde yapılır ve sonucunda % 50 oranında (IC₅₀) ölmüş hücrelerin bulunduğu konsantrasyonlar belirlenip, sonraki aşamalara bu dozajlarla devam edilir.

Çalışmada kullanılan hücre hatları:

T47D: Süt bezlerinde görülen ve metastatik bölgeden üretilen insan meme kanseri hücresi

MCF7: Metastatik bölgeden üretilen insan göğüs adenokarsinom hücresi

HCT116: İnsan kolorektal kanser hücresi

PC-3: Androjene bağlı olmayan protostat kanser hücresi

HEK: Embriyonik böbrek hücresi (sağlıklı hücre hattı)

Çalışmada kullanılan hücre hatları ve bu hatların mediumları aşağıdaki şekilde hazırlanmıştır;

T47D: Özel Medium/RPM 1640 + %10 FBS + %1 PSA + 0.2 Bovine insulin

MCF7: DMEM High + %10 FBS + %1 PSA

HCT116: DMEM F12 + %10 FBS + %1 PSA

PC-3: RPM 1640 + %10 FBS + %1 PSA

HEK: DMEM High + %10 FBS + %1 PSA (sağlıklı hücre hattı)

5.4.2. Hücrelerin kültüre edilmesi

Bu çalışma kapsamında HCT116 (ATCC® CCL-247™) kolorektal kanser hücre hattı, androjen-bağımlı olmayan prostat kanseri hücre hattı PC3 (ATCC® CRL-1435™), meme kanseri hücre hatları olan T47D (ATCC® HTB-133™), MCF7 (ATCC® HTB-22™) ve son olarak sağlıklı kontrol hücre hattı olarak da HEK293 (ATCC® CRL-1573™) hücreleri kullanılmıştır. Hücrelerin kültüre edilmesi için %10 FBS (fetal bovine serum) ve %1 PSA (penicillin streptomycin amfoterycin) içeren besiyerinde ve T-75 lik flasklarda yetiştirilip ve %95 hava ve %5 CO₂'li inkübatöründe, kültüre edilmişlerdir. ATCC baz alınarak MCF7, ve HEK293 hücre hatları için DMEM High besiyeri kullanılırken, T47D ve PC3 hücre hatları için RPM 1640 ve HCT116 hücre hattı için DMEM F12 besiyerleri kullanılmıştır. T47D hücre hattı için farklı olarak kendi besiyerine 0.2 unit/mL Bovine insulin eklenmiştir. %80 yoğunluğa ulaştığında pasaj yapılarak hücrelerin çoğalması sağlanmıştır.

5.4.3. MTS hücre canlılık testleri ve IC₅₀ doz belirlenmesi

Bu proje kapsamında sentezlenen maddeler 20 mg tartılıp 1 mL DMSO'da çözdükten sonra kanser hücre hatlarının ilgili mediumlarında 20 mg/10 mL olacak şekilde çözülmüş ve 0.2-µm filtreden (Sartorius AG, Göttingen, Germany) geçirilmiştir. Stok kabul edilen bu çözeltiden 1/10, 1/100 ve 1/1000 oranlarında seyreltme yapılarak hücre hatlarına eklenmiştir. DMSO'nun kendi başına etkisini belirlemek amacıyla aynı oranlarda mediumlara eklenerek hücrelere tatbik edilmiştir. Kullanılan hücre hatlarının 96 kuyucuklu plakada yoğunlukları şu şekildedir: PC3, HCT116 ve HEK293, 5000 hücre/kuyucuk; T47D, 20000 hücre/kuyucuk; MCF7, 10000 hücre/kuyucuk. Çalışmada, Hücre canlılığı MTS-Hücre canlılık kiti (CellTiter96 Aqueous One Solution, Promega, UK, cat # 2587530) kullanılmıştır. MTS (3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-5-(3-karboksi- methoksi-fenil)-2-(4-sülfo-fenil)-2H-tetrazolyum) tetrazolyum tuzu temelli bir kolorimetrik testtir. Test MTS'i mor renkli formazana indirgeyen enzim aktivitesini ölçer (Li ve ark., 2006). 96 kuyucuklu plakada iki saat inkübe edilen hücre kültürleri ELISA yardımıyla 490nm dalga boyundaki absorbanslar ölçülerek okunur. MTS Analizleri 72. saatte yapıлып kontrole kıyasla % 50 oranında ölmüş hücrelerin bulunduğu konsantrasyonlar belirlenmiştir. Hücreler inkübe edildikten sonra aynı konsantrasyondaki DMSO'da öldürmeyen fakat aynı dozda içinde etken madde bulunan ve hücre hattına inhibisyon gösteren

maddeler belirlenmiştir. Belirlenen maddeler sağlıklı hücre hattında da denenip (HEK293) inhibisyon yapmayan bileşikler tespit edilmiştir. Bu bileşiklerin IC₅₀ dozlarını belirlemek için MTS deneyi daha dar bir aralıkta tekrarlanmıştır.

5.4.4. Akış sitometri analizleri

MTS hücre canlılık testiyle belirlenen dozajda (EC₅₀) madde uygulanmış kanser hücrelerinin ölüm oranlarının apoptoza bağlı olup olmadığını belirlemek amacıyla hücrelere Annexin V kiti (Annexin V Fluos Staining Kit – Roche) uygulanır. Normal hücrelerde hücre zarının yüzeyinde bir lipid çeşidi olan fosfatidilserin (PS) bulunmaktadır. Apoptoz sırasında hücre zarında bulunan PS, hücre zarının dış yüzeyine taşınır. Bu taşınma hücre zarının bütünlüğünü bozamaz. Annexin V, hücrenin dış yüzeyine taşınmış olan PS'lere bağlanarak apoptotik hücreyi görünür kılar ve akış sitometrisi ile ölçülür. Nekrotik hücrelerin yüzeylerinde de Annexin V bağlanması görülebildiği için ikinci boya olarak sadece ölü hücreleri boyayan Propidyum İyodür (Red Fluorescence) eklenmiştir. Annexin V-FITC (Green Fluorescence) ve Propidyum İyodür (Red Fluorescence) ile aynı zamanda boyanan hücreler, canlı hücreler (FITC-PI-), erken apoptotik hücreler (FITC+PI-) ve geç apoptotik veya nekrotik hücrelerin (FITC+PI+) birbirinden ayırt edilmesine izin verir. Annexin V - FITCH konjuge işaretleyicilerle işaretlenmiş olan hücreler akış sitometri yöntemi ile incelenir.

5.4.5. Antibakteriyel etki çalışmaları

Antibakteriyel etki çalışmaları, Yeditepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik bölümü'nde çalışılmıştır. Bu çalışmada, mikrodilüsyon yöntemi (micro-well dilution assay) kullanılmıştır. Mikrodilüsyon yöntemi "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)** tarafından önerildiği gibi uygulanmıştır. Doksan altı çukurlu plakların tüm çukurlarına *H. pylori* için 100 µl katyon ayarlı Brucella Broth konulur. Plaklar 2 tekrarlı olmak üzere; 12 çukurlu her bir sırası tek bir mikroorganizma için kullanılmıştır. Son çukur üreme kontrolü olacağından etken madde eklenmemiştir.

**Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 18th Informational Supplement. M100-S18. 2008. CLSI, Wayne, PA.

Stok solüsyonlar 4096 µg/mL ve 8192 µg/mL ayarlanmıştır. Daha sonra bundan 100 µl alınarak ikinci çukurdaki 100 µl'lik besiyerine konularak 11 çukurda seri dilüsyonları yapılmıştır. Dilüsyon sonrası 2048-1,0 µg/mL ve 4096-2,0 µg/mL olan etken maddeler konsantrasyonu son aşama da 100 µl bakteri süspansiyonu eklenmesiyle 1024-0,5 µg/mL ve 2048-1,0 µg/mL olmuştur.

Çalışmadan önce ise *H. pylori* Brain Heart Kanlı Agara ekilmiş ve 37° de % 10 CO₂ ortamda 5 gün inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında izolatların saflığı kontrol edilerek 0,5 Mc Farland bulanıklığına ayarlanmıştır. Burdan mikroorganizmalar alınarak 1/100 oranında Brucella broth (BB) ile dilüe edilerek her çukura 100 µl inoküle edilmiştir. Plaklar 37° C de 5 gün ve 37° C de (veya minimum 3 gün) inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda üremenin olmadığı son kuyucuk minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) değeri olarak belirlenmiştir.

5.5 COX Enzimi İçin Doking Çalışmaları

Doking çalışmaları Kadir Has Üniversitesi Biyoinformatik ve Genetik Bölümü'nde yapılmıştır. Bu çalışmada siklooksijenaz enzimi 1 (COX-1) ve siklooksijenaz enzimi 2 (COX-2) üzerine 1,2,4-triazol-3-tyon bileşiklerinin doking çalışması yapılmıştır. Proteinlerin ve bileşiklerin hazırlanması BIOVA Discovery Studio 4.5 programında gerçekleştirilmiştir. COX-1 ve COX-2 enzimlerinin kristal yapıları Protein Data Bank (PDB) üzerinden indirilmiştir (erişim kodları COX-1 için 1EQG, COX-2 için 3NT1 dir <http://www.rcsb.org/pdb/>).

İki protein yapısı da inhibitörler, su molekülleri ve etkileşmeyen iyonlardan kurtarılmış ama kofaktör yapıda tutulmuştur. İki protein yapısına da tüm hidrojenler eklenmiş ve 'Clean Geometry' aracı ile minimize edilmiştir. Sonrasında tamamen optimize etmek için 'Prepare Macromolecule' protokolüne geçilmiştir. Makromolekülde pH 7.4 de olması gereken hidrojenler CHARM güç alanı kullanılarak eklenmiştir.

Aynı güç alanında bileşikler hazırlanmış ve minimize edilmiştir. Tüm hazırlıklardan sonra AutoDock 4.2 programı ile doking gerçekleştirilmiştir (<http://autodock.scripps.edu>). Tüm bileşikler esnek tutulurken protein katı olarak

tutulmuştur. Autodock, protein-ligand komplekslerinin serbest enerji değerlerini verirken; bu değerler ligandın protein inhibe etme katsayısını kıyaslama şansı tanır. Bağlanma bölgesinin merkezi kör doking çalışması ile belirlenerek Phe518 olarak ayarlanmıştır. Grid box'lar 70,70,70 olarak ayarlanmıştır. Kullanılan algoritma Lamarkian genetik algoritmasını içermektedir.

Ayrıca, bağlanmayan etkileşimleri görmek için BIOVIA Discovery Studio 4.5 programı kullanılmıştır.

5.6. Üreaz Enzimi İçin Doking Çalışmaları

Doking çalışmaları Kadir Has Üniversitesi Biyoinformatik ve Genetik Bölümü'nde yapılmıştır. Bu çalışmada üreaz enzimi üzerine sentezlenen tüm bileşiklerin doking çalışması yapılmıştır. Proteinlerin ve bileşiklerin hazırlanması BIOVA Discovery Studio 4.5 programında gerçekleştirilmiştir. Üreaz enziminin kristal yapısı Protein Data Bank (PDB) üzerinden indirilmiştir (erişim kodu 4LPS; <http://www.rcsb.org/pdb/>).

Protein yapısı inhibitörler, su molekülleri ve etkileşmeyen iyonlardan kurtarılmış ama nikel iyonu yapıda tutulmuştur. Protein yapısına tüm hidrojenler eklenmiş ve 'Clean Geometry' aracı ile molekül minimize edilmiştir. Sonrasında tamamen optimize etmek için 'Prepare Macromolecule' protokolüne geçilmiştir. Makromolekülde pH 7.4 de olması gereken hidrojenler CHARM güç alanı kullanılarak eklenmiştir.

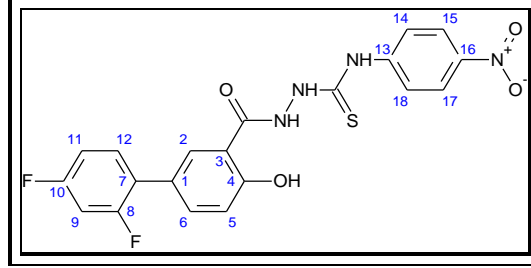
Bileşikler aynı güç alanında hazırlanmış ve minimize edilmiştir. Tüm hazırlıklardan sonra AutoDock 4.2 programı ile doking gerçekleştirilmiştir (<http://autodock.scripps.edu>). Tüm bileşikler esnek tutulurken protein katı olarak tutulmuştur. Autodock, protein-ligand komplekslerinin serbest enerji değerlerini verirken; bu değerler ligandın protein inhibe etme katsayısını kıyaslama şansı tanır. Bağlanma bölgesinin merkezi kör doking çalışması ile belirlenerek His107 olarak ayarlanmıştır. Grid box'lar 70,70,70 olarak ayarlanmıştır. Kullanılan algoritma Lamarkian genetik algoritmasını içermektedir.

Ayrıca, bağlanmayan etkileşimleri görmek için BIOVIA Discovery Studio 4.5 programı kullanılmıştır.

6. BULGULAR

6.1. Fiziksel, Kimyasal ve Spektroskopik Bilgiler

6.1.1. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(4- nitrofenilhidrazino karbotiyoamit [SGK 503]



Bileşik [2] (0.003 mol) üzerine etil alkol (15 mL) ve 4-nitrofenil izotiyosiyanat (0.003 mol) eklenerek genel sentez yöntemlerinde verilen yönteme göre elde edilir. Reaksiyon bitiminde katı madde süzülür, kurutulur ve etanol ile birkaç damla DMF'den kristallendirilir.

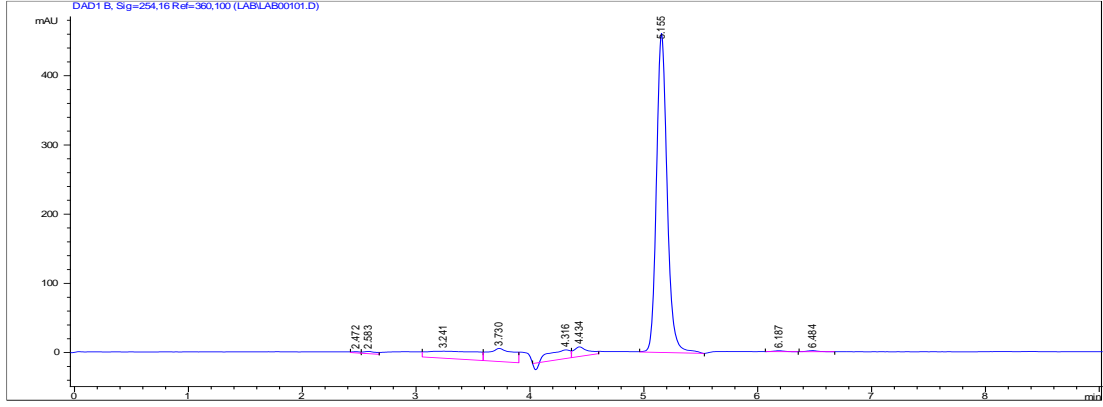
- ✚ Sarı renkli toz madde
- ✚ Verim : % 75
- ✚ E.n. : 158-160 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ✚ Analiz C₂₀H₁₄F₂N₄O₄S. DMF için (M.A.: 517.5051 g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 53.38	H: 4.09	N: 13.53
Bulunan (%)	C: 53.33	H: 4.02	N: 13.32

Kromotografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 5 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri (dk): 5.15 dk (M1) (Şekil 7).

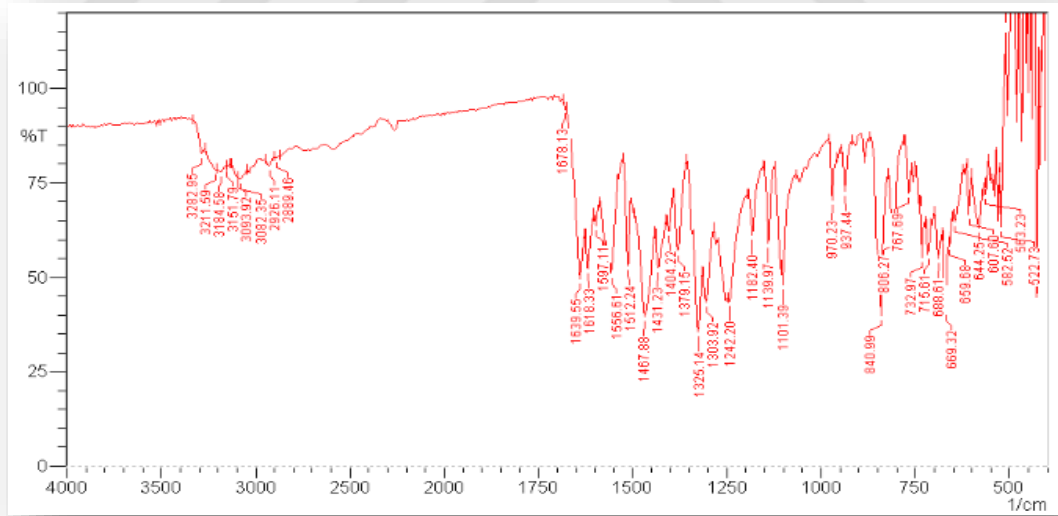


Şekil 7 SGK 503'ün HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

v maks. (cm⁻¹): 3282 (Ar-OH g.b.), 3211 (N-H g.b.), 3082 (=C-H g.b.), 1678 (DMF C=O g.b.), 1639 (Amid C=O g.b.), 1597, 1556, 1467, 1431 (N-H e.b., Ar-C=C- g.b., C-N g.b.), 1512 (Ar-NO₂ g.b.), 1379 (Ar-NO₂ e.b.), 1325 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1242 (C=S g.b.), 1139 (Ar-F g.b.), 840 (1,2,4-trisubstitüe benzen e.b.), 806 (1,4 disubstitüe benzen e.b.) (Şekil 8).



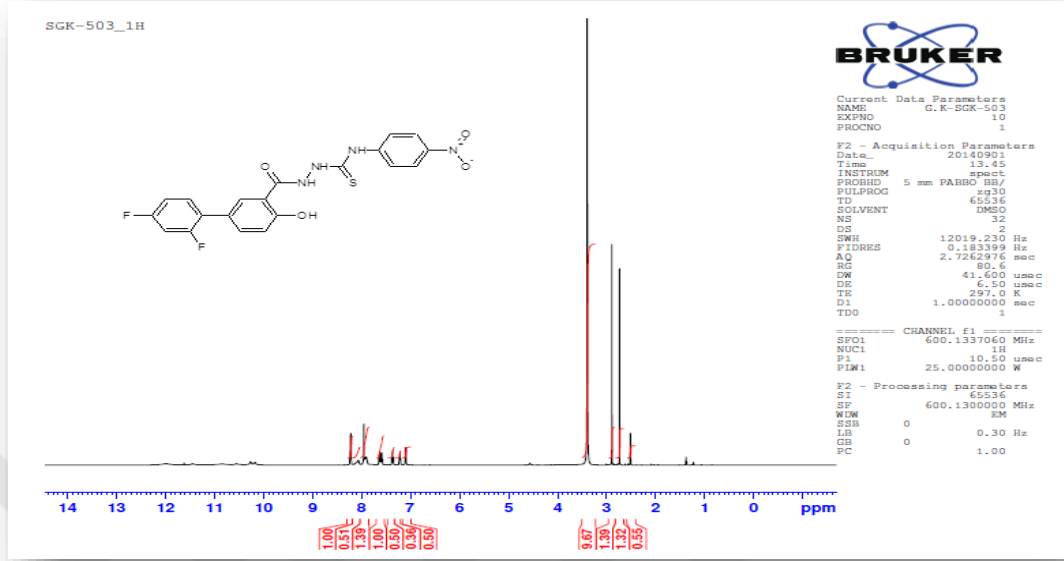
Şekil 8 SGK 503'ün FT-IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

(600 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm:

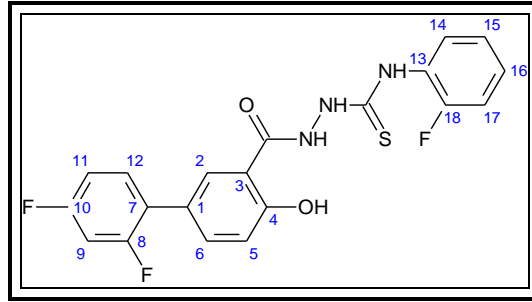
2.50 (Çözücü piki), 2.73 (s, 3H, DMF metil protonu), 2.89 (s, 3H, DMF metil protonu), 3.39 (Çözücü içindeki su piki), 7.09-8.22 (m, 10H, Ar-H), 7.93 (s, 1H,

CHO aldehit protonu) *Tiyosemikarbazit protonları döteryum ile yer değiştirmiştir.* (Şekil 9).



Şekil 9 SGK 503'ün ¹H-NMR spektrumu

6.1.2 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(2-fluorofenil)hidrazinokarbotiyoamit [SGK 504]



Bileşik [2] (0.003 mol) üzerine etil alkol (15 mL) ve 2-fluorofenil izotiyosiyanat (0.003 mol) eklenerek genel sentez yöntemlerinde verilen yönteme göre elde edilir. Reaksiyon bitiminde katı madde süzülür, kurutulur ve etanol ile kristallendirilir.

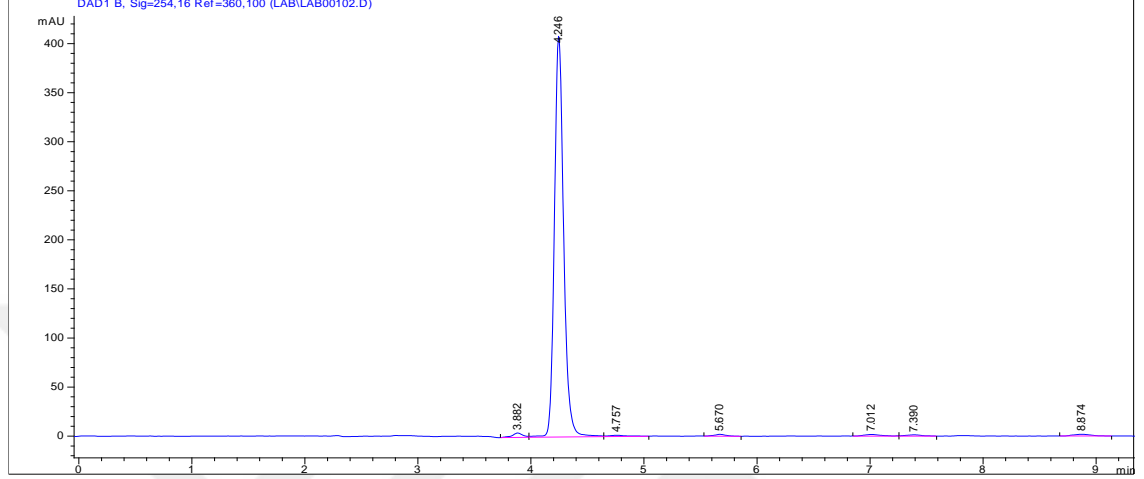
- ✚ Beyaz renkli toz madde
- ✚ Verim : % 51.83
- ✚ E.n. : 183-185 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ✚ Analiz C₂₀H₁₄F₃N₃O₂S . C₂H₅OH (M.A.: 463.4727g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 57.01	H: 4.35	N: 9.07	S: 6.92
Bulunan (%)	C: 57.19	H: 4.43	N: 9.43	S: 7.27

Kromatografik Bulgular

%Rf x 100 değeri: 70 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri, (dk): 4.24 dk (M1) (Şekil 10).

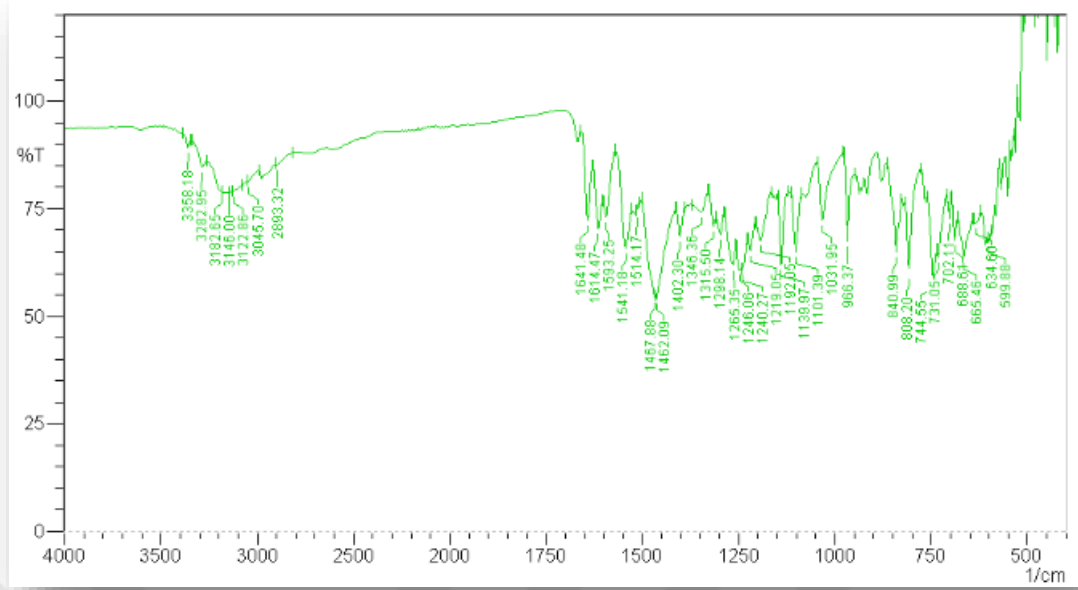


Şekil 10 SGK 504'ün HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

ν maks. (cm^{-1}): 3282 (Ar-OH g.b.), 3182 (N-H g.b.), 3045 (=C-H g.b.), 1641 (Amit C=O g.b.), 1593, 1541, 1514, 1462, (N-H e.b. ve Ar-C=C- g.b., C-N g.b.), 1346 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1246 (C=S g.b.), 1139 (Ar-F g.b.), 840 (1,2,4-trisubstitüe benzen e.b.), 731 (1,2-disubstitüe benzen e.b.) (Şekil 11).

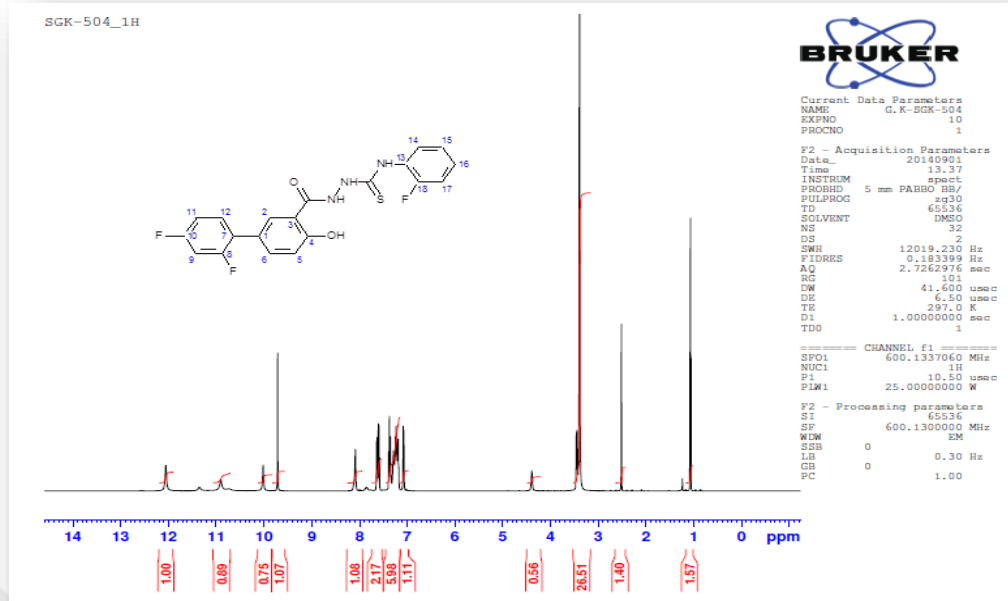


Şekil 11 SGK 504'ün FT-IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

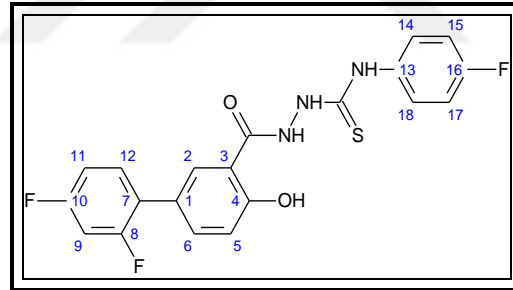
(600 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm:

1.06 (Etanol –CH₃), 2.50 (Çözücü piki), 3.38 (Çözücü içindeki su piki, Etanol –CH₂), 4.38 (Etanol –OH), 7.06-8.08 (m, 10H, Ar-H), 9.71 (s, 1H, Ar-OH), 10.01 (s, 3/4H, CSNH-Ar), 10.90 (s, 1H, NHNHCS), 12.05 (s, 1H, CONH) (**Şekil 12**).



Şekil 12 SGK 504'ün ¹H-NMR spektrumu

6.1.3 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(4-fluorofenil)hidrazinokarbotiyoamit [SGK 505]



Bileşik [2] (0.003 mol) üzerine etil alkol (15 mL) ve 4-fluorofenil izotiyosiyanat (0.003 mol) eklenerek genel sentez yöntemlerinde verilen yöntemle elde edilir. Reaksiyon bitiminde katı madde süzülür, kurutulur ve etanol ile kristallendirilir.

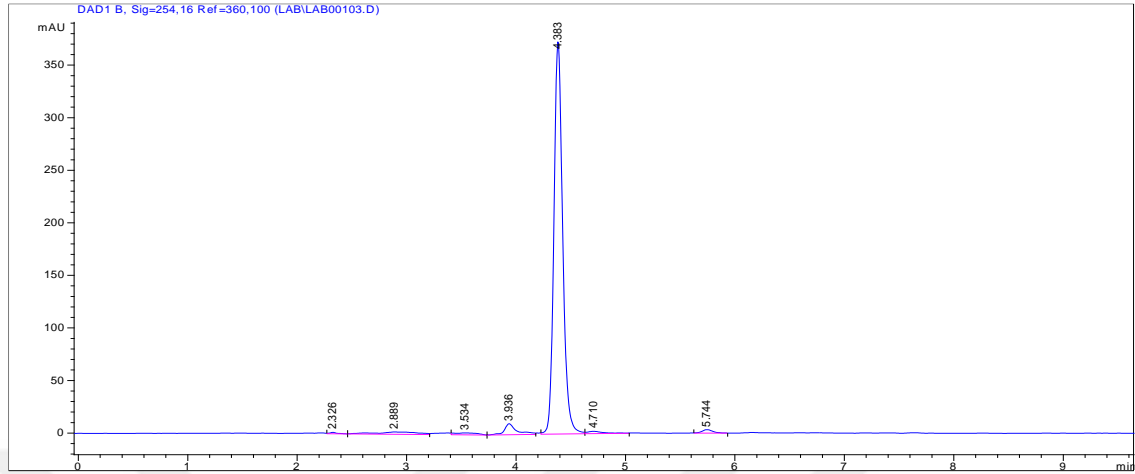
- ✚ Beyaz renkli toz madde
- ✚ Verim : % 76.66
- ✚ E.n. : 204-206 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ✚ Analiz C₂₀H₁₄F₃N₃O₂S (M.A.: 417.404 g/mol);

Hesaplanan (%)	C:57.55	H:3.38	N:10.07	S:7.68
Bulunan (%)	C:57.42	H:3.48	N:9.79	S:7.28

Kromotografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 54 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri (dk): 4.38 dk (M1) (Şekil 13).

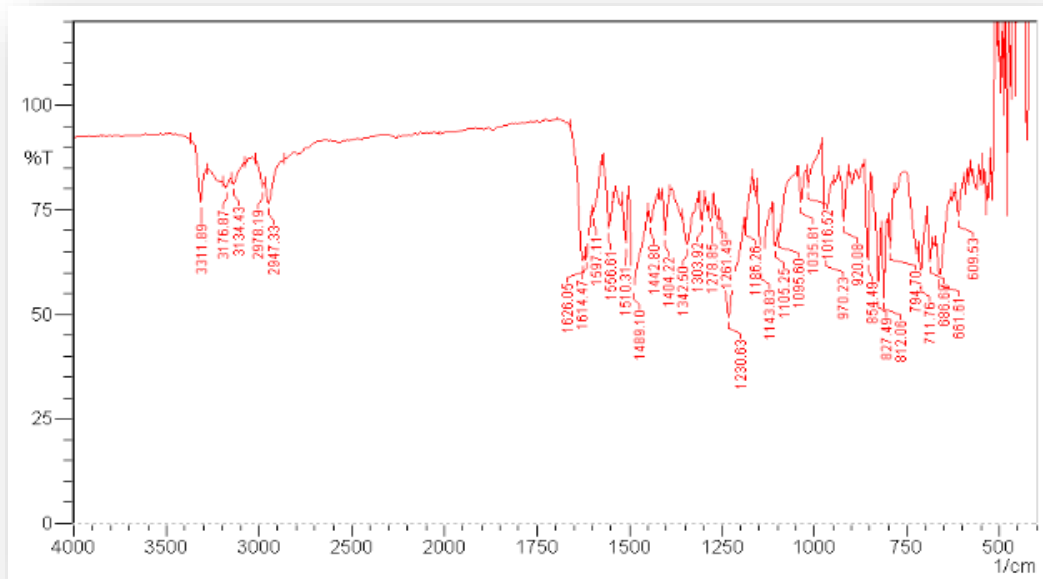


Şekil 13 SGK 505'in HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

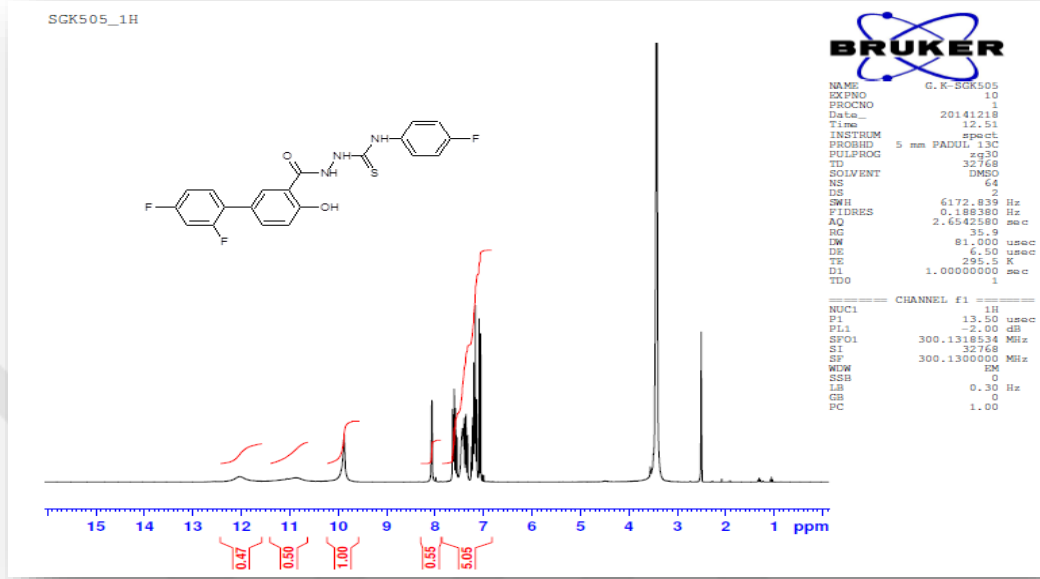
v maks. (cm⁻¹): 3311 (Ar-OH g.b.), 3176-3134 (N-H g.b. ve =C-H g.b.), 1626 (Amit C=O g.b.), 1556, 1510, 1489, 1442 (N-H e.b., Ar-C=C- g.b., C-N g.b.), 1342 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1230 (C=S g.b.), 1143 (Ar-F g.b.), 854 (1,2,4-trisubstitüe benzen e.b.), 794 (1,4-disubstitüe benzen e.b.) (Şekil 14).



Şekil 14 SGK 505'in FT-IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 2.50 (çözücü piki), 3.50 (çözücü içindeki su piki), 7.06-8.06 (m, 10H, Ar-H), 9.88 (s, 2H, CS-NH-Ar ve Ar-OH), 10.88 (ys, 1H, CONHNH), 12.03 (ys, 1H, CONH) (Şekil 15).



Şekil 15 SGK 505'in ¹H-NMR spektrumu

¹³C-NMR Spektrumu

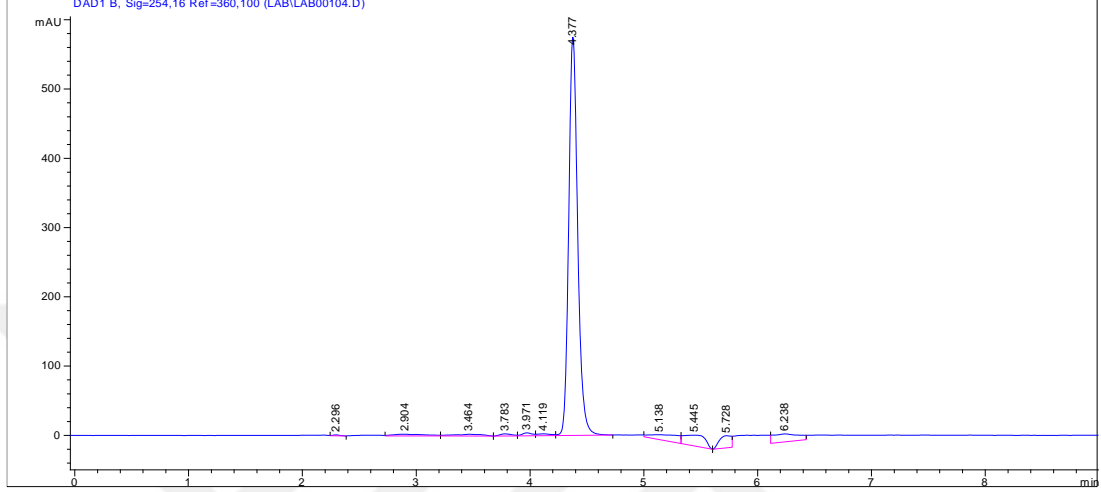
(75 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 104.44 (C-9), 112.00 (C-11), 114.60-114.90 (C-15,17), 115.32 (C-5), 117.43 (C-3), 124.00 (C-7), 124.57 (C-1), 127.56 (C-14,18), 129.11 (C-13), 131.50 (C-12), 134.26 (C-2), 135.37 (C-6), 159.11 (C-4), 160.72-157.43 (C-8), 163.09- 159.75 (C-10), 168.39 (C=O), 161 (C-16), 180.00 (C=S) (Şekil 16).

Hesaplanan (%)	C: 55.17	H: 3.01	N: 9.65	S: 7.36
Bulunan (%)	C: 55.23	H: 2.99	N: 9.57	S: 7.99

Kromatografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 78 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri, (dk): 4.37 dk (M1) (Şekil 17).

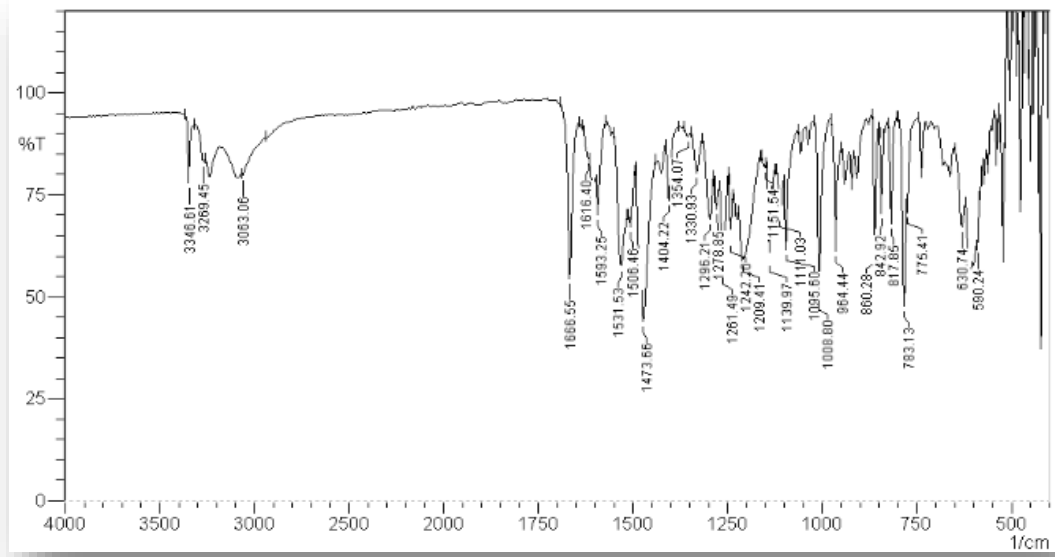


Şekil 17 SGK 506'nin HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

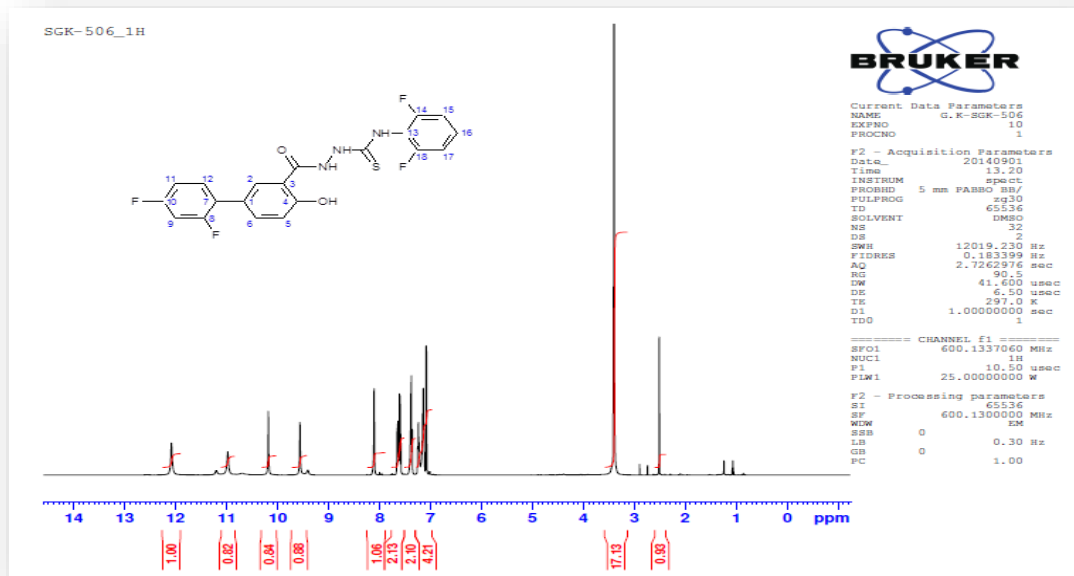
v maks. (cm⁻¹): 3346 (Ar-OH g.b.), 3269 (N-H g.b.), 3063 (=C-H g.b.), 1666 (Amit C=O g.b.), 1593, 1531, 1506, 1473 (N-H e.b. ve Ar-C=C g.b., C-N g.b.), 1330 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b), 1242 (C=S g.b.), 1139 (Ar-F g.b.), 842 (1,2,4-trisubstitüe benzen e.b.), 783 (1,2,3-trisubstitüe benzen e.b.) (Şekil 18).



Şekil 18 SGK 506'nin FT-IR spektrumu

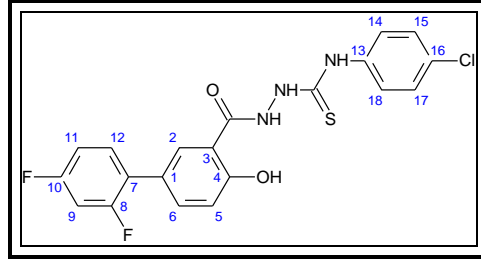
¹H-NMR Spektrumu:

(600 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 2.50 (Çözücü piki), 3.39 (Çözücü içindeki su piki), 7.07-8.10 (m, 9H, Ar-H), 9.56 (s, 1H, Ar-OH), 10.18 (s, 1H, CSNH-Ar), 10.97 (s, 1H, NHHCS), 12.08 (s, 1H, CONH) (Şekil 19).



Şekil 19 SGK 506'nin ¹H-NMR spektrumu

6.1.5. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(4-klorofenil)hidrazinokarbotiyoamit [SGK 507]



Bileşik [2] (0.003 mol) üzerine etil alkol (15 mL) ve 4-klorofenil izotiyosiyanat (0.003 mol) eklenerek genel sentez yöntemlerinde verilen yönteme göre elde edilir. Reaksiyon bitiminde katı madde süzülür, kurutulur ve etanol ile kristallendirilir.

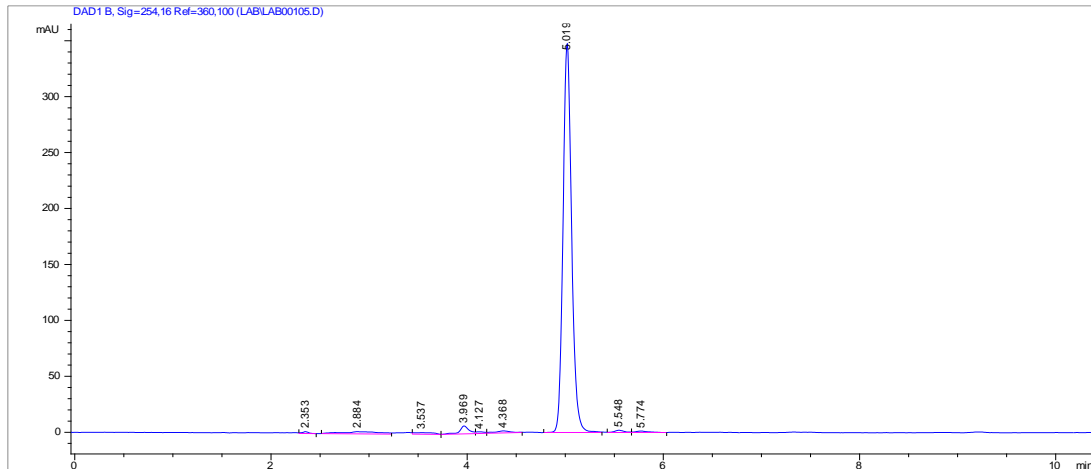
- ✚ Beyaz renkli toz madde
- ✚ Verim : % 79.51
- ✚ E.n. : 199 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ✚ Analiz $C_{20}H_{14}ClF_2N_3O_2S$ (M.A.: 433.858g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 55.37	H: 3.25	N: 9.69	S: 7.39
Bulunan (%)	C: 55.04	H: 3.28	N: 9.51	S: 7.81

Kromotografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 65 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri, (dk): 5.01 dk (M1) (Şekil 20).

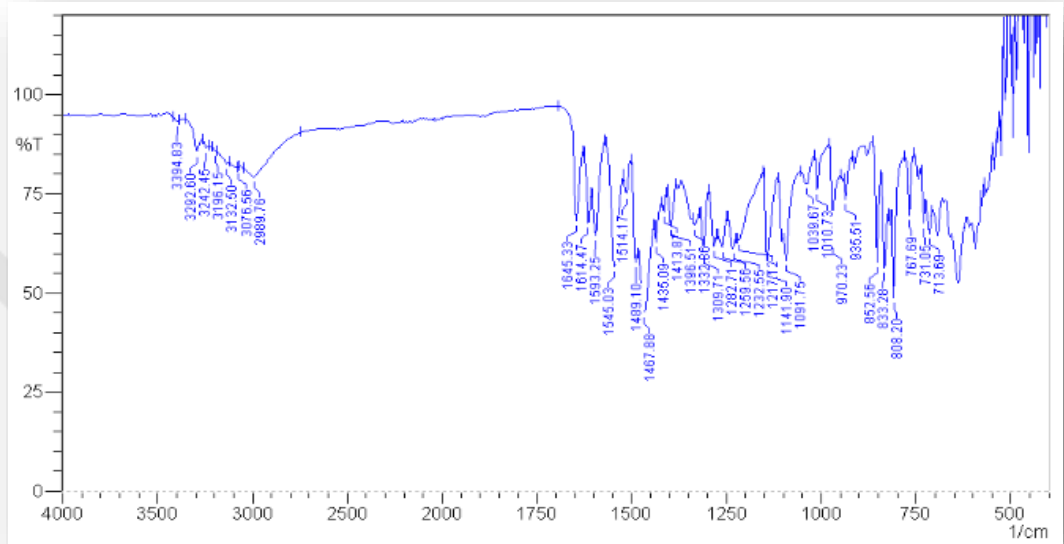


Şekil 20 SGK 507'nin HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

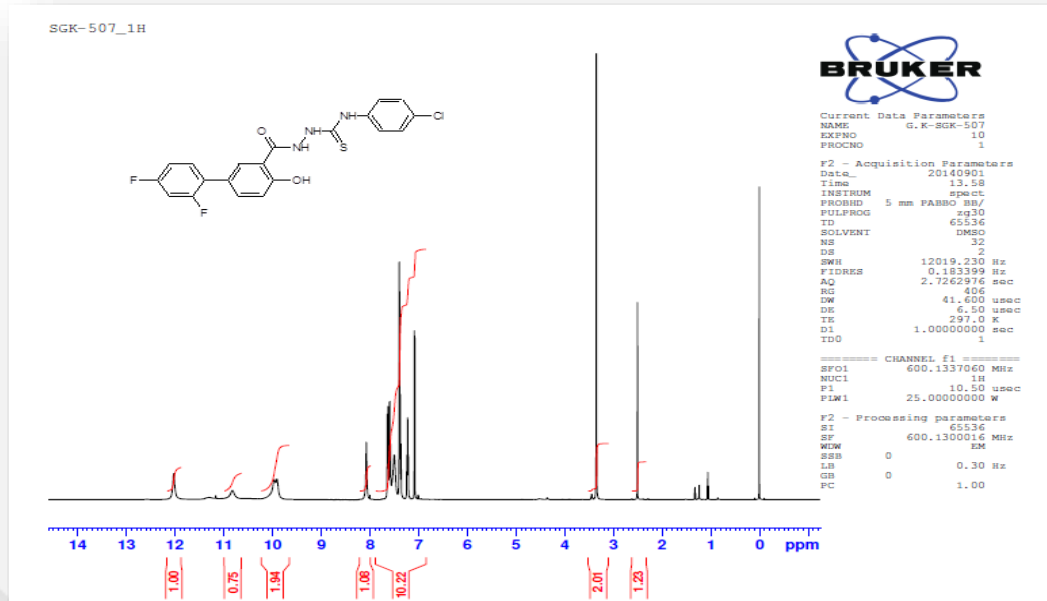
v maks. (cm⁻¹): 3394 (Ar-OH g.b.), 3242 (N-H g.b.), 3076 (=C-H g.b.), 1645 (Amit C=O g.b.), 1545, 1514, 1489, 1467 (N-H e.b. ve Ar-C=C- g.b., C-N g.b.), 1332 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1261 (C=S g.b.), 1141 (Ar-F g.b.), 1091 (Ar-Cl g.b.), 852 (1,2,4-trisubstitue benzen e.b.), 808 (1,4-disubstitue benzen e.b.) (Şekil 21).



Şekil 21 SGK 507'nin FT-IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

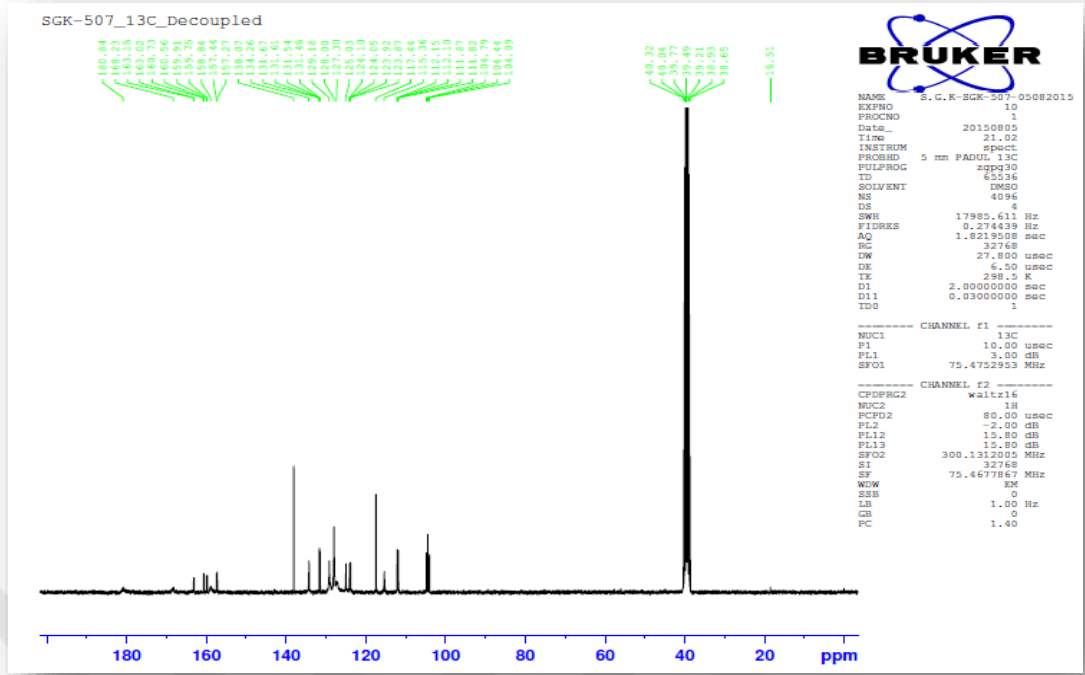
(600 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 2.50 (Çözücü piki), 3.34 (Çözücü içindeki su piki), 7.07-8.07 (m, 10H, Ar-H), 9.90 (s, 1H, Ar-OH), 9.96 (s, 1H, CSNH-Ar), 10.82 (s, 3/4H, NHNHCS), 12.03 (s, 1H, CONH) (Şekil 22).



Şekil 22 SGK 507'nin ¹H-NMR spektrumu

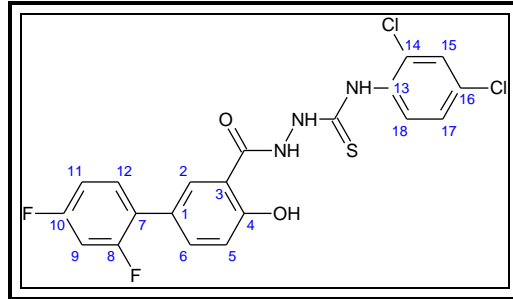
¹³C-NMR Spektrumu

(75 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 104.44 (C-9), 111.98 (C-11), 115.36 (C-5), 117.44 (C-3), 124.00 (C-7), 125.03 (C-1), 127.30 (C-15,17), 128.00 (C-14,18), 129.18 (C-13), 131.58 (C-12), 134.26 (C-2), 138.07 (C-6), 140.00 (C-16), 158.84 (C-4), 157.35-160.60 (C-8), 159.80-163.10 (C-10), 168.23 (C=O), 180.84 (C=S) (Şekil 23).



Şekil 23 SGK 507'nin ¹³C-NMR spektrumu

6.1.6. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(2,4-diklorofenil)hidrazinokarbotiyomit [SGK 508]



Bileşik [2] (0.003 mol) üzerine etil alkol (15 mL) ve 2,4-diklorofenil izotiyosiyanat (0.003 mol) eklenerek genel sentez yöntemlerinde verilen yöntemle elde edilir. Reaksiyon bitiminde katı madde süzülür, kurutulur ve etanol ile kristallendirilir.

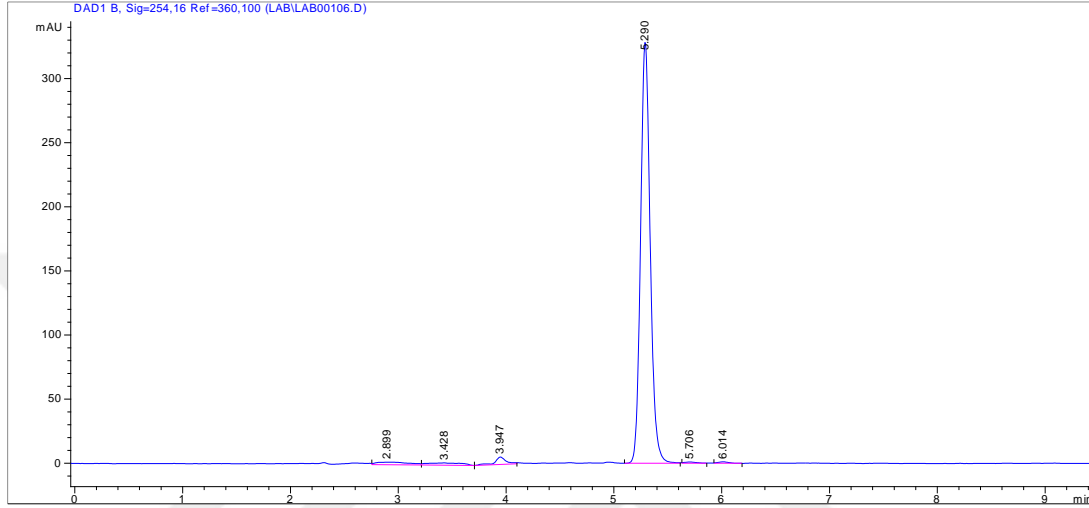
- ☒ Beyaz renkli toz madde
- ☒ Verim : % 71.10
- ☒ E.n. : 172-174 °C
- ☒ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ☒ Analiz C₂₀H₁₃Cl₂F₂N₃O₂S . ½ C₂H₅OH (M.A.: 514.372g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 51.33	H: 3.28	N: 8.55	S: 6.53
Bulunan (%)	C: 51.03	H: 3.40	N: 8.32	S:6.72

Kromotografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 64 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri (dk): 5.29 dk (M1) (Şekil 24).

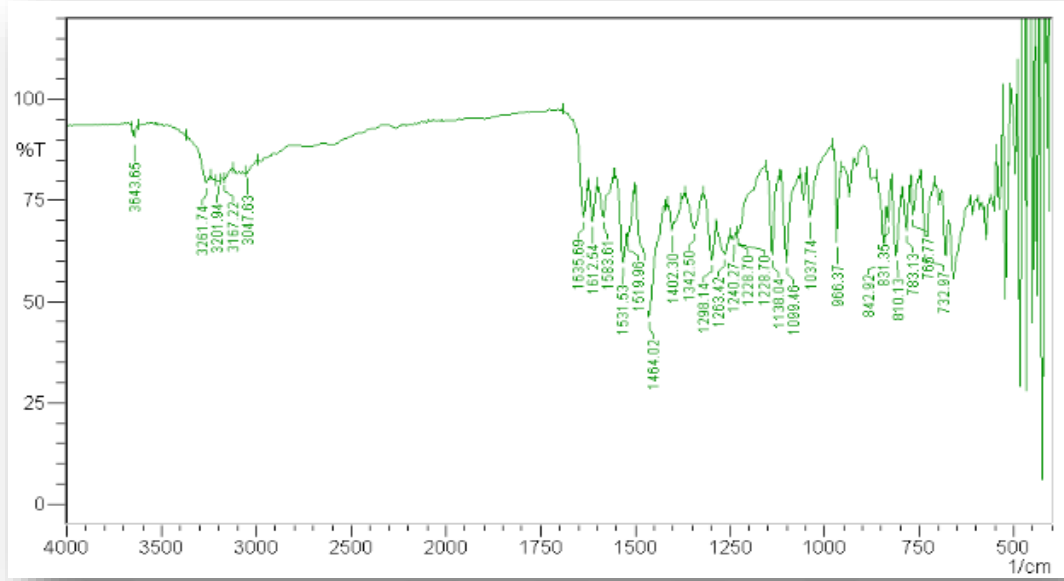


Şekil 24 SGK 508'in HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

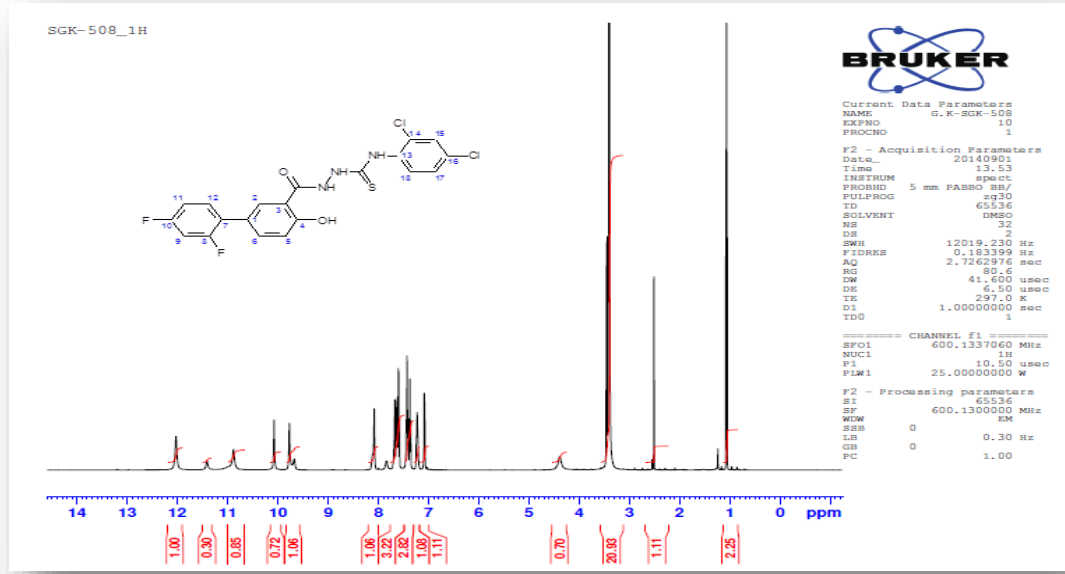
v maks. (cm⁻¹): 3261 (Ar-OH g.b.), 3201 (N-H g.b.), 3047 (=C-H g.b.), 1635 (Amit C=O g.b.), 1583, 1531, 1519, 1464 (N-H e.b. ve Ar-C=C- g.b., C-N g.b.), 1342 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1240 (C=S g.b.), 1138 (Ar-F g.b.), 1099 (Ar-Cl g.b.), 842 (1,2,4-trisubstüie benzen e.b.) (Şekil 25).



Şekil 25 SGK 508'in FT-IR spektrumu

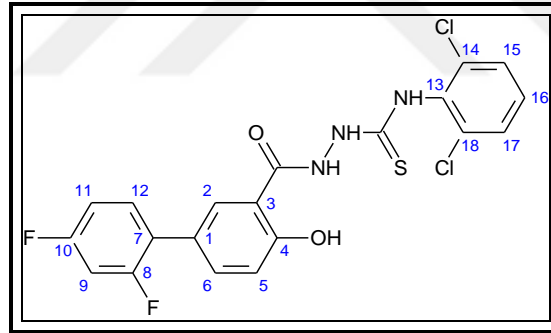
¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1.2 (Etanol -CH₃) 2.50 (Çözücü piki), 3.44 (Çözücü içindeki su piki, etanol -CH₂), 4.40 (Etanol OH), 7.07-8.08 (m, 9H, Ar-H), 9.76 (s, 1H, Ar-OH), 10.07 (s, 0.7H, CSNH-Ar), 10.88 (s, 0.85H, NHNHCS), 11.41 (s, 0.3H, Tiyol protonu), 12.03 (s, 1H, CONH) (Şekil 26).



Şekil 26 SGK 508'in ¹H-NMR spektrumu

6.1.7. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(2,6-diklorofenil)hidrazinokarbotiyoamit [SGK 509]



Bileşik [2] (0.003 mol) üzerine etil alkol (15 mL) ve 2,6-diklorofenil izotiyosiyanat (0.003 mol) eklenerek genel sentez yöntemlerinde verilen yöntemle elde edilir. Reaksiyon bitiminde katı madde süzülür, kurutulur ve etanol ile kristallendirilir.

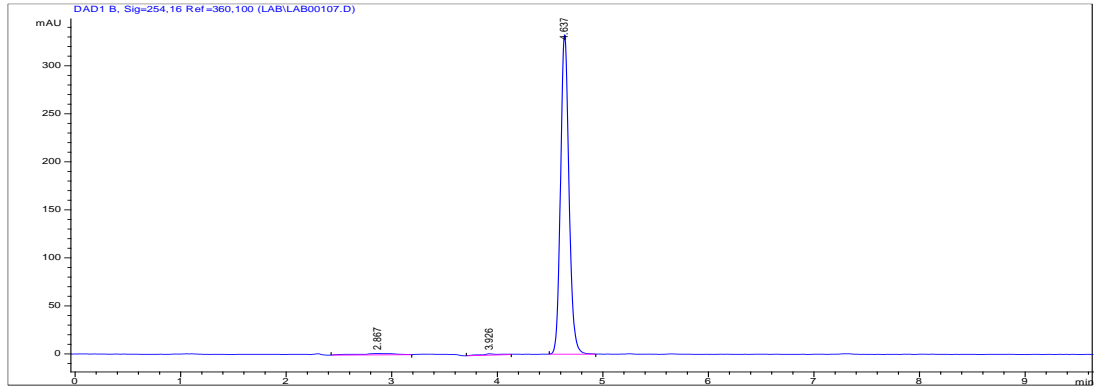
- ✚ Beyaz renkli toz madde
- ✚ Verim : % 46.22
- ✚ E.n. : 196-198 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ✚ Analiz C₂₀H₁₃Cl₂F₂N₃O₂S (M.A.: 468.303 g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 51.29	H: 2.80	N: 8.97	S: 6.85
Bulunan (%)	C: 51.07	H: 2.82	N: 8.93	S: 6.84

Kromotografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 84 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri (dk): 4.63 dk (M1) (Şekil 27).

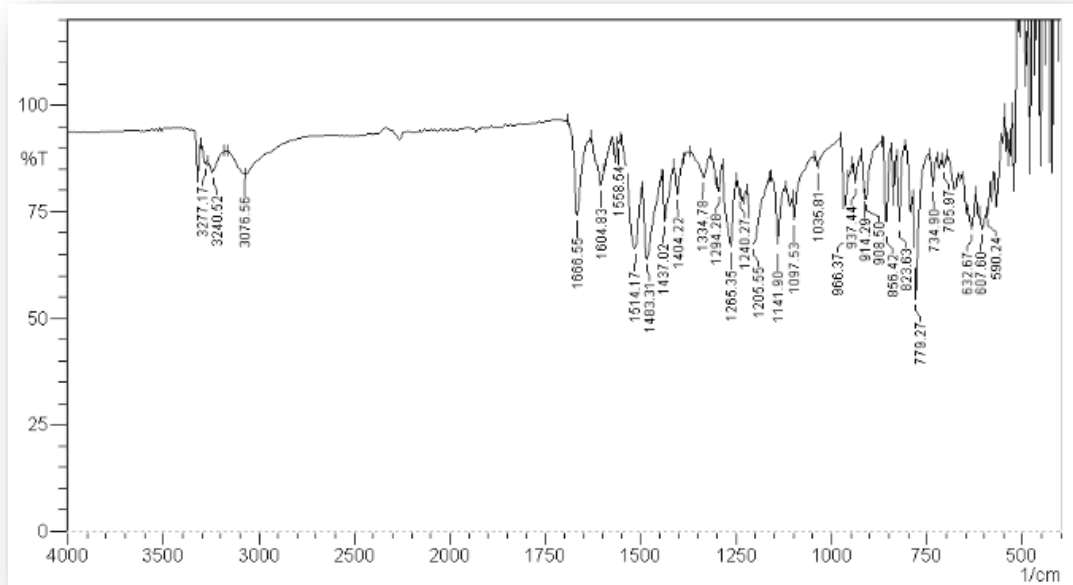


Şekil 27 SGK 509'un HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

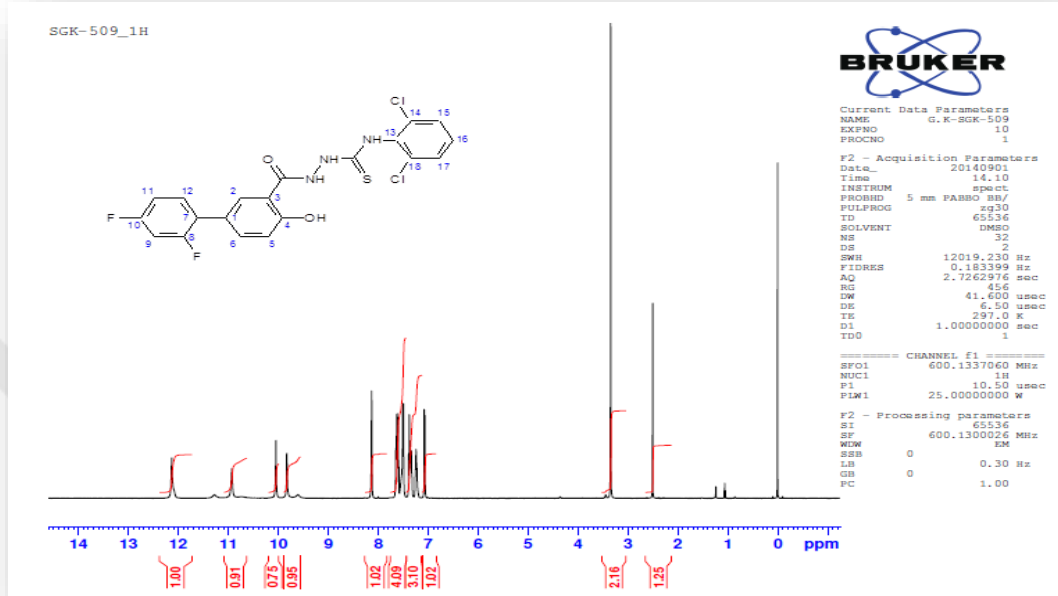
v maks. (cm⁻¹): 3277 (Ar-OH g.b.), 3240 (N-H g.b.), 3076 (=C-H g.b.), 1666 (Amit C=O g.b.), 1558, 1514, 1483, 1437 (N-H e.b. ve Ar-C=C- g.b., C-N g.b.), 1334 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1240 (C=S g.b.), 1141 (Ar-F g.b.), 1097 (Ar-Cl g.b.), 864 (1,2,4-disubstitue benzen e.b.), 779 (1,2,3-disubstitue benzen e.b.) (Şekil 28).



Şekil 28 SGK 509'un FT-IR spektrumu

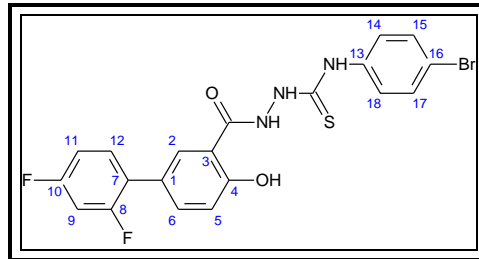
¹H-NMR Spektrumu:

(600 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 2.50 (Çözücü piki), 3.34 (Çözücü içindeki su piki), 7.06-8.13 (m, 9H, Ar-H), 9.82 (s, 1H, Ar-OH), 10.04 (s, 3/4H, CSNH-Ar), 10.93 (s, 1H, NHNHCS), 12.13 (s, 1H, CONH) (Şekil 29).



Şekil 29 SGK 509'un ¹H-NMR spektrumu

6.1.8. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(4-bromofenil)hidrazinokarbotiyoamit [SGK 510]



Bileşik [2] (0.003 mol) üzerine etil alkol (15 mL) ve 4-bromofenil izotiyosiyanat (0.003 mol) eklenerek genel sentez yöntemlerinde verilen yönteme göre elde edilir. Reaksiyon bitiminde katı madde süzülür, kurutulur ve etanol ile kristallendirilir.

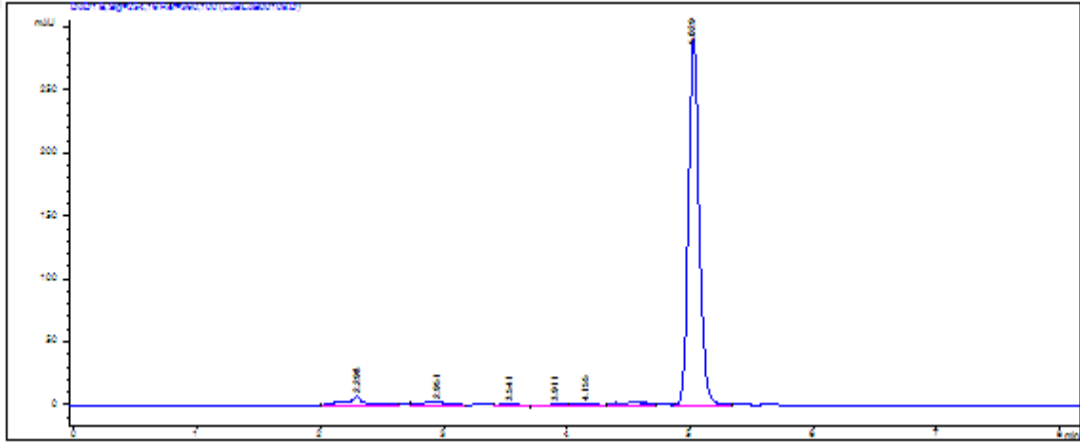
- ✚ Beyaz renkli toz madde
- ✚ Verim : % 93.78
- ✚ E.n. : 196 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ✚ Analiz $C_{20}H_{14}BrF_2N_3O_2S$. DMF (M.A.: 551.502 g/mol)

Hesaplanan (%)	C: 50.10	H: 3.84	N: 10.16	S: 5.82
Bulunan (%)	C: 50.03	H: 3.96	N: 10.12	S: 5.98

Kromotografik Bulgular

Rf x değeri: 62 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri (dk): 5.02 dk (M1) (Şekil 30).

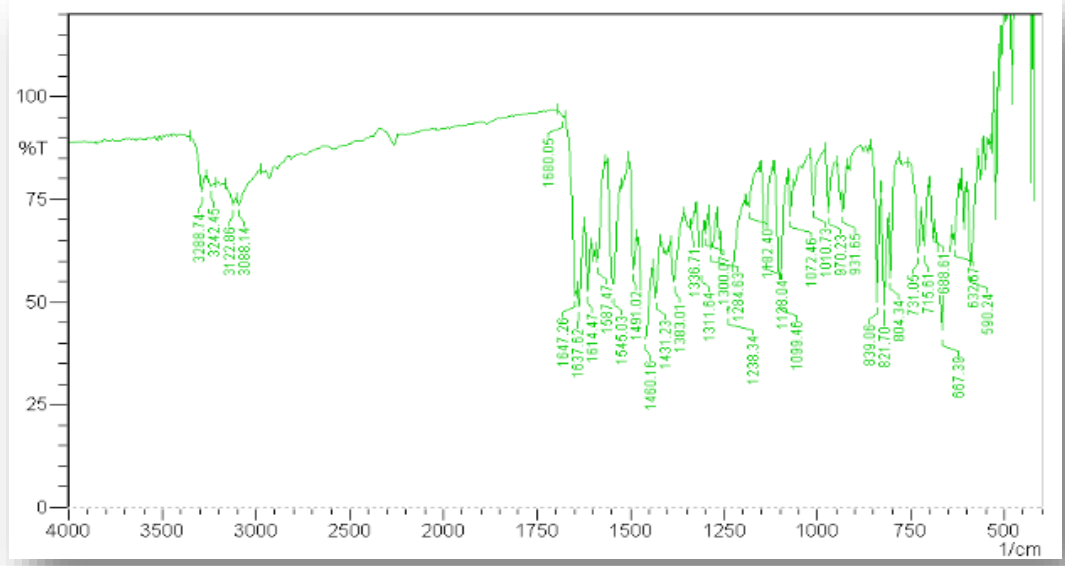


Şekil 30 SGK 510'un HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

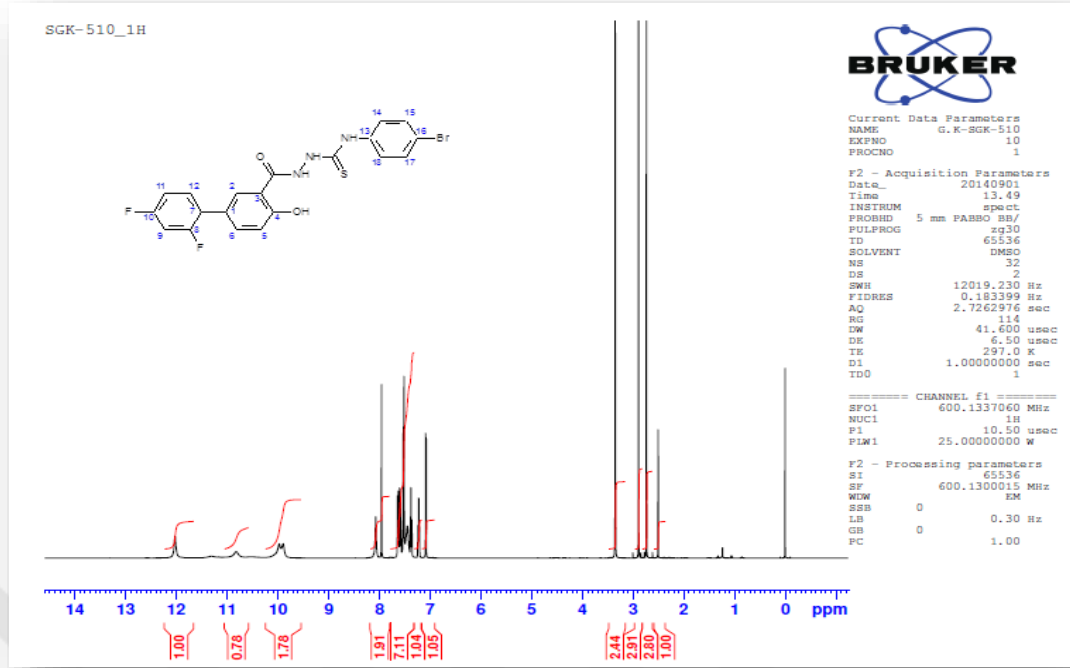
ν maks. (cm⁻¹): 3288 (Ar-OH g.b.), 3242 (N-H g.b.), 3088 (=C-H g.b.), 1680 (DMF C=O g.b.), 1637 (Amit C=O g.b.), 1587, 1545, 1491, 1460 (N-H e.b. ve Ar-C=C- g.b., C-N g.b.), 1336 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1238 (C=S g.b.), 1138 (Ar-F g.b.), 1072 (Ar-Br g.b.), 839 (1,2,4-disubstitue benzen e.b.), 804 (1,4-disubstitue benzen e.b.) (Şekil 31).



Şekil 31 SGK 510'un FT-IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

(600 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 2.50 (Çözücü piki), 2.73 (DMF metil protonları), 2.89 (DMF metil protonları), 3.34 (Çözücü içindeki su piki), 7.07-7.95 (m, 10H, Ar-H), 8.07 (CHO protonu), 9.89 (s, 1H, Ar-OH), 9.97 (s, 1H, CSNH-Ar), 10.82 (s, 0.8H, NHHCS), 12.02 (s, 1H, CONH) (Şekil 32).

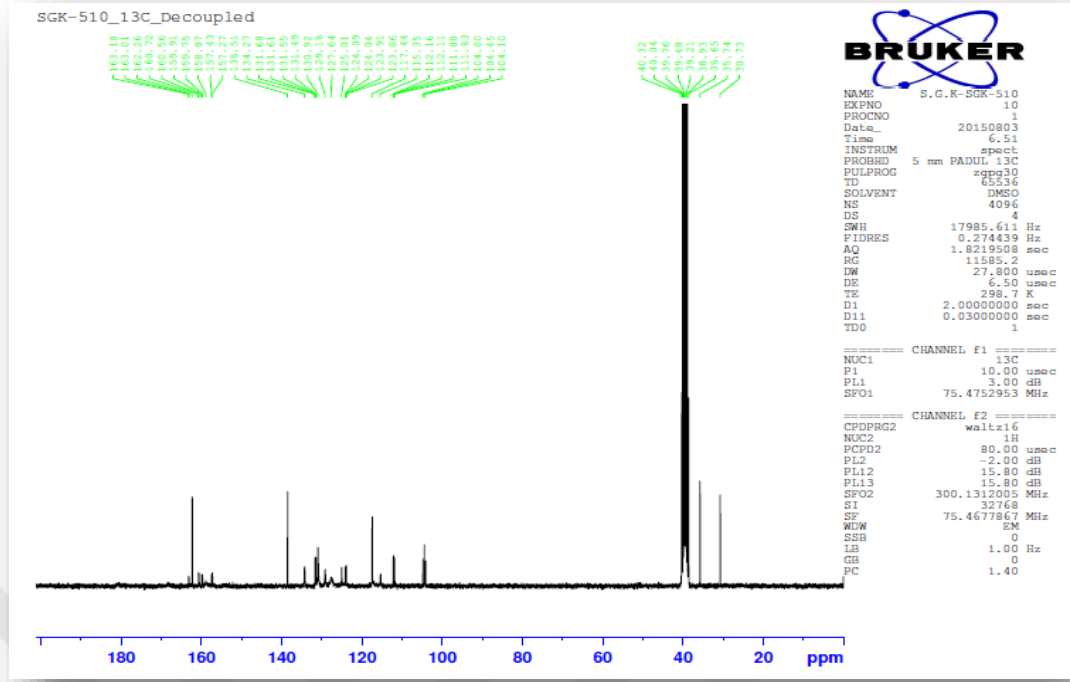


Şekil 32 SGK 510'un ¹H-NMR spektrumu

¹³C-NMR Spektrumu

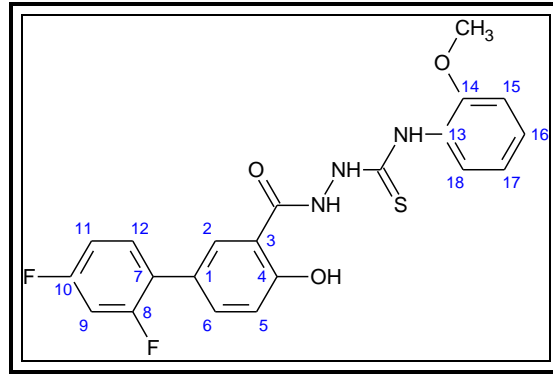
(75 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 104.45 (C-9), 111.98 (C-11), 115.35 (C-5), 117.44 (C-3), 123.97 (C-7), 125.01 (C-1), 127.64 (C-14,15,17,18), 129.18 (C-13), 130.32 (C-16), 131.58 (C-12), 134.27 (C-2), 138.51 (C-6), 158.87 (C-4), 157.35-160.65 (C-8), 159.88-163.09 (C-10), 167.00 (C=O), 180.00 (C=S) (Şekil 33).

(DMF Karbonlarına ait pikler 30.73, 35.34 ve 162.26 ppm de tespit edilmiştir.)



Şekil 33 SGK 510'un ^{13}C -NMR spektrumu

6.1.9. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(2-metoksifenil)hidrazinokarbotiyoamit [SGK 511]



Bileşik [2] (0.003 mol) üzerine etil alkol (15 mL) ve 2-metoksifenil izotiyosiyanat (0.003 mol) eklenerek genel sentez yöntemlerinde verilen yöntemle elde edilir. Reaksiyon bitiminde katı madde süzülür, kurutulur ve etanol ile kristallendirilir.

- ☒ Beyaz renkli toz madde
- ☒ Verim : % 82.96
- ☒ E.n. : 195 °C
- ☒ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.

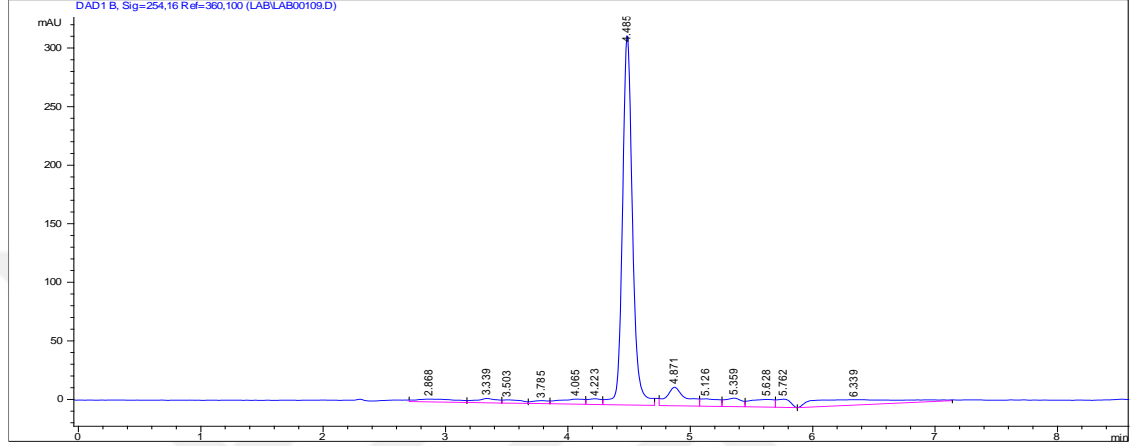
Analiz $C_{21}H_{17}F_2N_3O_3S$. DMF (M.A.: 502.532 g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 57.36	H: 4.81	N: 11.15	S: 6.38
Bulunan (%)	C: 56.66	H: 4.77	N: 10.95	S: 6.57

Kromotografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 68 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri (dk): 4.48 dk (M1) (Şekil 34).

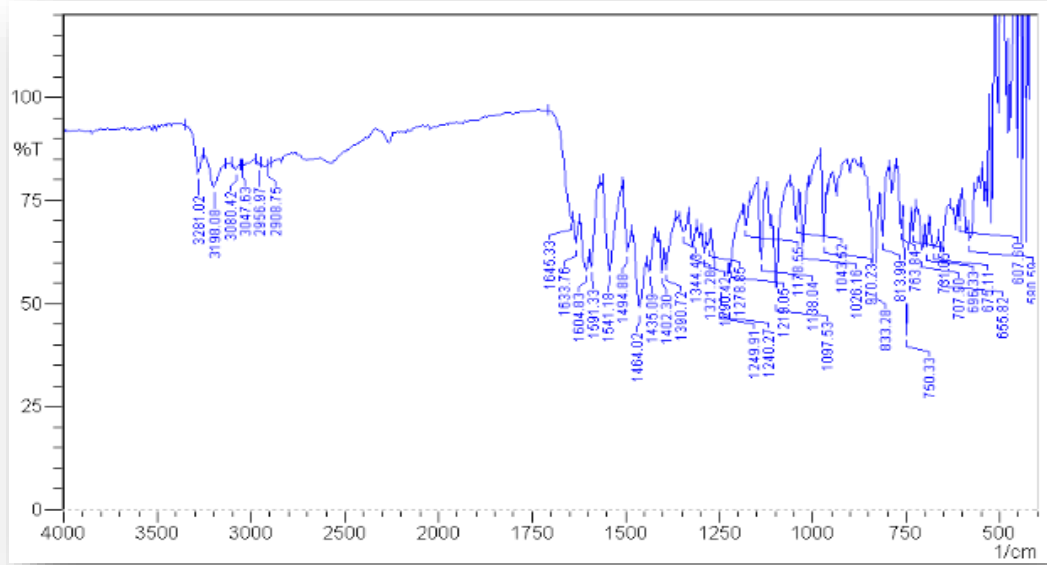


Şekil 34 SGK 511'in HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

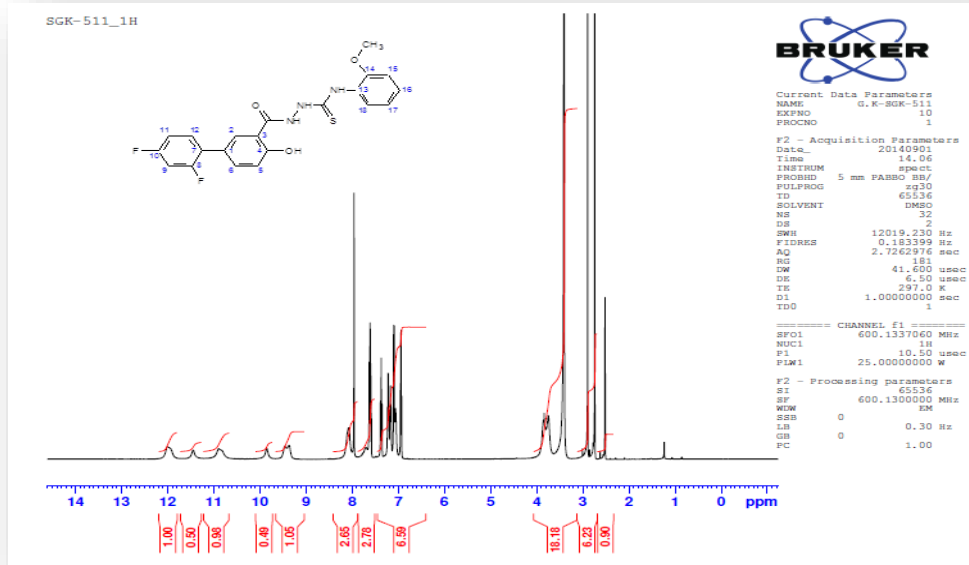
ν maks. (cm^{-1}): 3281 (Ar-OH g.b.), 3198 (N-H g.b.), 3080 (=C-H g.b.), 2956-2908, (C-H asim.-sim. g.b.), 1645 (DMF C=O g.b.), 1633 (Amid C=O g.b.), 1541, 1494, 1464, 1435 (N-H e.b. ve Ar-C=C- g.b., C-N g.b.), 1344 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1240 (C=S g.b.), 1138 (Ar-F g.b.), 833 (1,2,4-disubstitue benzen e.b.), 763 (1,2-disubstitue benzen e.b.) (Şekil 35).



Şekil 35 SGK 511'in FT-IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

(600 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 2.50 (Çözücü piki), 2.73 (DMF metil protonları), 2.88 (DMF metil protonları), 3.39 (Çözücü içindeki su piki ve O-CH₃ protonları), 6.92-7.95 (m, 10H, Ar-H), 8.07 (CHO protonu), 9.36 (s, 1H, Ar-OH), 9.84 (s, 1H, CSNH-Ar), 10.85 (s, 1/2H, NHNHCS), 11.44 (s, 1/2H, tiyol protonu), 11.99 (s, 1H, CONH) (Şekil 36).

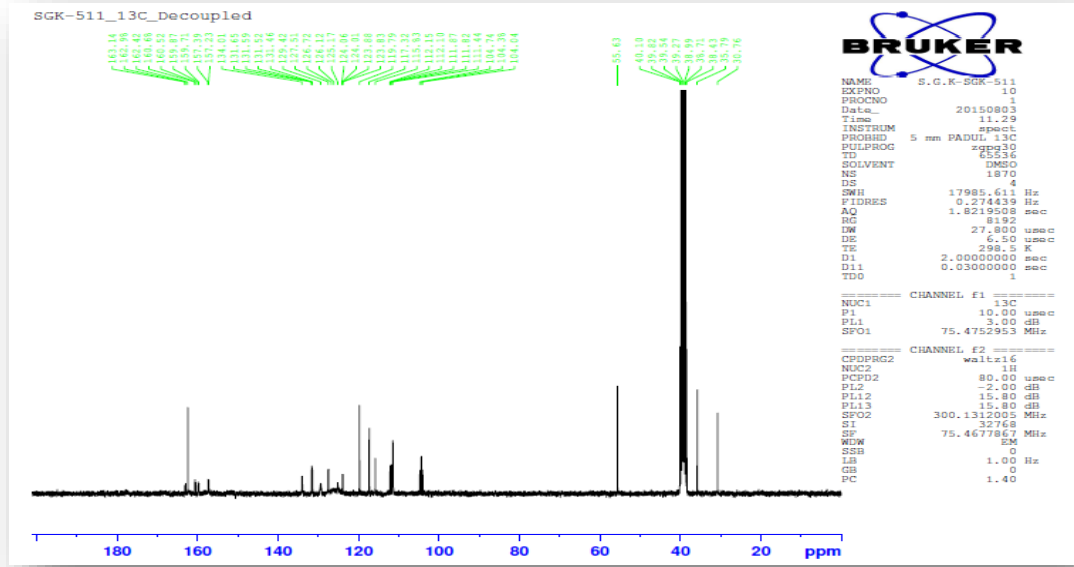


Şekil 36 SGK 511'in ¹H-NMR spektrumu

¹³C-NMR Spektrumu

(75 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 55.63 (O-CH₃), 104.38 (C-9), 111.44 (C-16), 112.00 (C-11), 115.83 (C-5), 117.32 (C-3), 119.79 (C-14), 123.94 (C-7), 125.17 (C-1), 126.12-126.72 (C-15,17,18), 127.51 (C-13), 131.55 (C-12), 129.42 (C-2), 134.01 (C-6), 159.50 (C-4), 157.31-160.58 (C-8), 159.78-162.06 (C-10), 166.20 (C=O), 180.00 (C=S) (Şekil 37).

(DMF Karbonlarına ait pikler 30.76, 35.79 ve 162.42 ppm de tespit edilmiştir.)

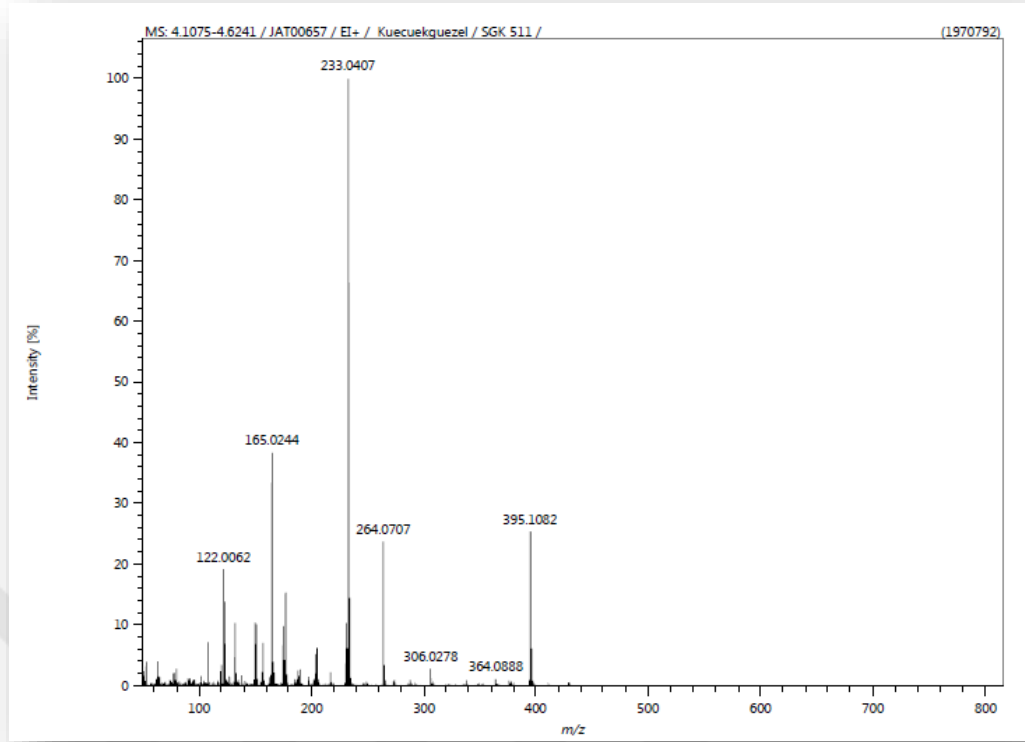


Şekil 37 SGK 511'in ^{13}C -NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

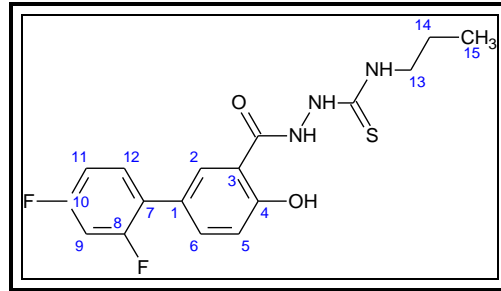
HRMS (EI, m/z): $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ için monoizotopik kütle (hesaplanan/bulunan):
 429.0953/429.0953

EI-MS m/z (%): 429 ($[\text{M}^+]$, 0.66), 395 (28.84), 376 (0.99), 364 (1.34), 352 (0.34), 338 (1.02), 306 (3), 264 (24.35), 233 (100), 205 (7.16), 165 (36.57), 150 (10.09), 122 (17.76) (Şekil 38).



Şekil 38 SGK 511 bileşiğine ait HR-MS spektrumu

6.1.10. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(propil) hidrazino karbotiyomit [SGK 531]



Bileşik [2] (0.003 mol) üzerine 15 mL etil alkol ve propil izotiyosiyanat (0.003 mol) eklenerek genel sentez yöntemlerinde verilen yöntemle göre elde edilir. Reaksiyon bitiminde katı madde süzülür, kurutulur ve etanol ile kristallendirilir.

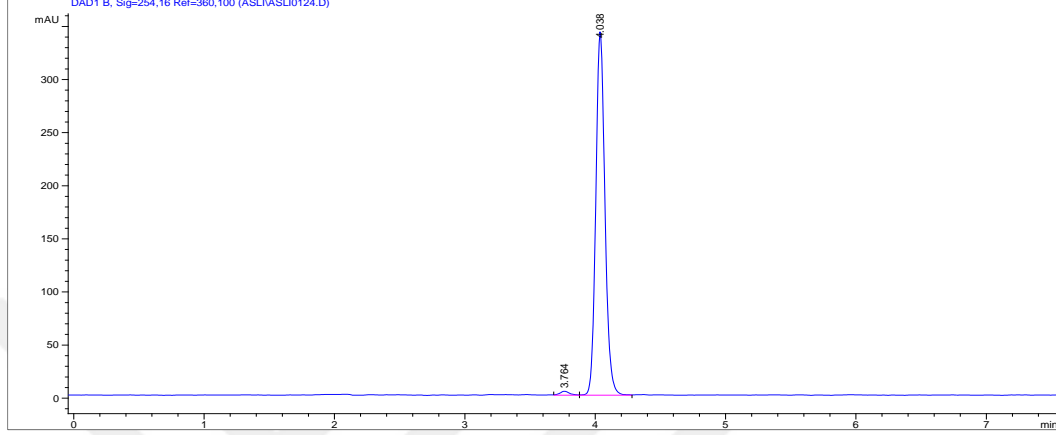
- ☑ Beyaz renkli kristal madde
- ☑ Verim : % 65.04
- ☑ E.n. : 193-194 °C
- ☑ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ☑ Analiz $C_{17}H_{17}F_2N_3O_2S \cdot \frac{1}{2} H_2O$ için (M.A.: 374.3975 g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 54.48	H: 4.80	N: 11.21	S: 8.54
Bulunan (%)	C: 54.81	H: 5.34	N: 11.18	S: 8.59

Kromotografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 36 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri (dk): 4.038 dk (M1) (Şekil 39).

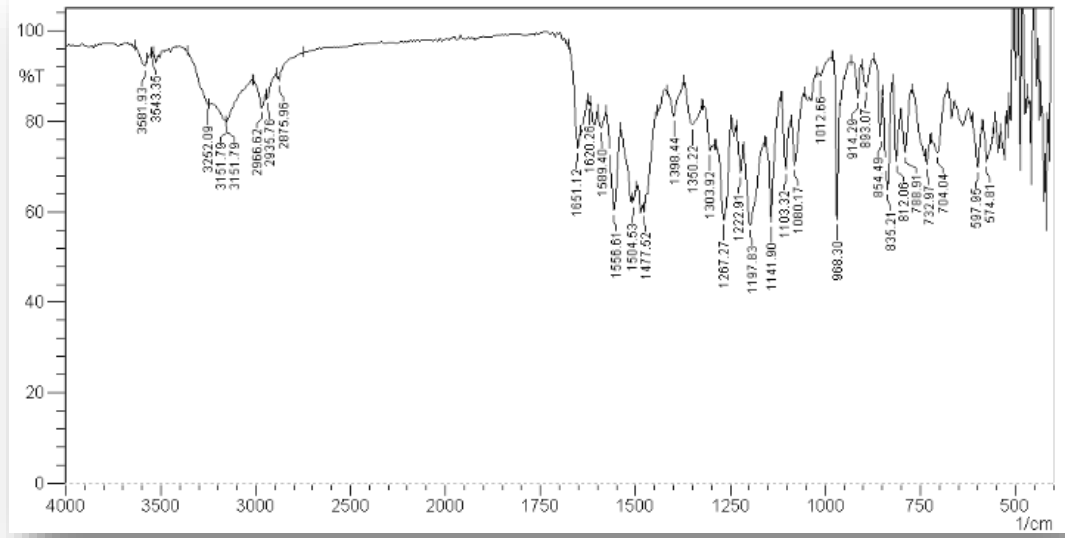


Şekil 39 SGK 531'in HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

v maks. (cm⁻¹): 3501 (O-H g.b.), 3252 (N-H g.b.), 3151 (Ar-C=C-H), 2966-2935 (Alifatik CH₃ asim. ve sim. g.b.), 1651 (Amit C=O g.b.), 1589, 1556, 1504, 1477 (N-H e.b., Ar-C=C- g.b., C-N g.b. ve C-H e.b.), 1350 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1267 (C=S g.b.), 1141 (Ar-F g.b.), 852 (1,2,4-trisubstitue benzen e.b.) (Şekil 40)

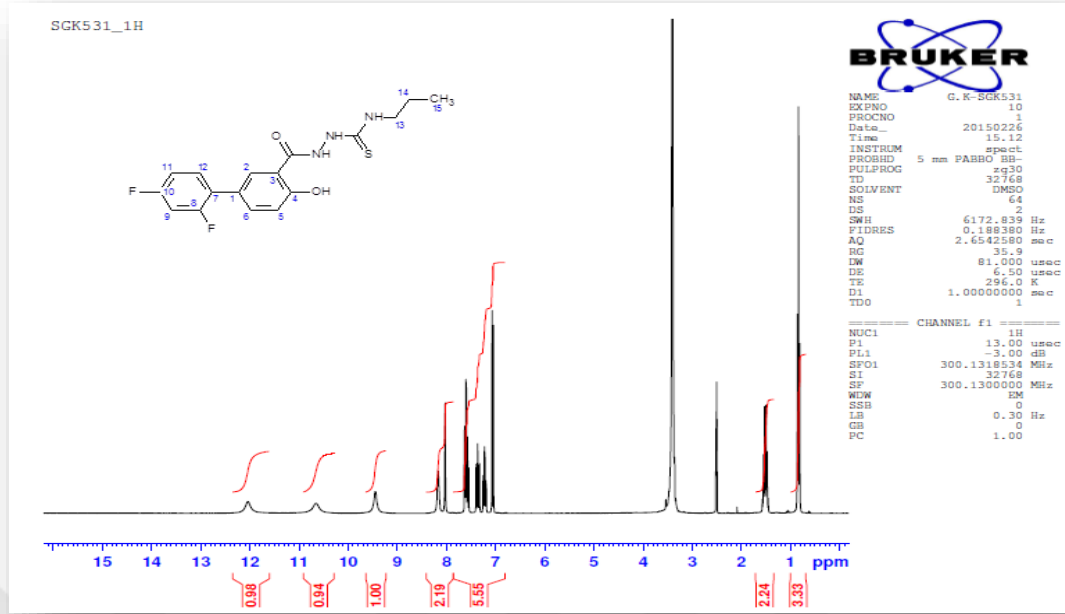


Şekil 40 SGK 531'in FT-IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

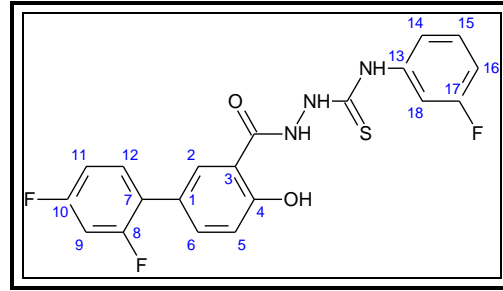
(300 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm:

0.83 (t, 3H, CH₂-CH₂-CH₃), 1.51 (q, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 2.50 (çözücü piki), 3.50 (çözücü içindeki su piki ve N-CH₂-CH₂-CH₃), 7.04-8.03 (m, 6H, Ar-H), 8.17 (t, 1H, CSNH), 9.44 (s, 1H, Ar-OH), 10.65 (ys, 1H, CONHNH), 12.04 (ys, 1H, CONH). (Şekil 41).



Şekil 41 SGK 531'in ¹H-NMR spektrumu

6.1.11. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(3-fluorofenil)hidrazino karbotiyoamit [SGK 533]



Bileşik [2] (0.003 mol) üzerine 15 mL etil alkol ve 3-fluorofenil izotiyosiyanat (0.003 mol) eklenerek genel sentez yöntemlerinde verilen yöntemle elde edilir. Reaksiyon bitiminde katı madde süzülür, kurutulur ve etanol ile kristallendirilir.

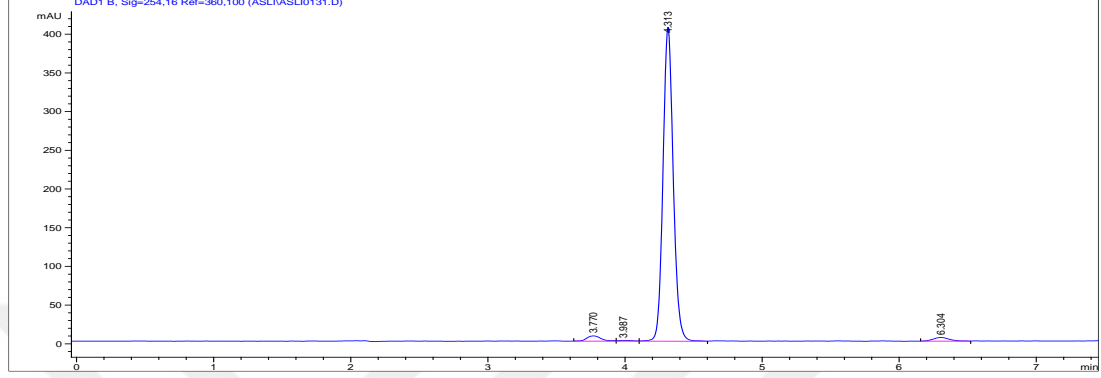
- ✚ Beyaz renkli kristal madde
- ✚ Verim : % 81.28
- ✚ E.n. : 198-200 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ✚ Analiz C₂₀H₁₄F₃N₃O₂S · H₂O (M.A.: 435.4042 g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 55.11	H: 3.67	N: 9.64	S: 7.34
Bulunan (%)	C: 55.25	H: 3.59	N: 9.56	S: 7.37

Kromatografik Bulgular

%Rf x 100 değeri: 22 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri, (dk): 4.313 dk (M1) (Şekil 42).

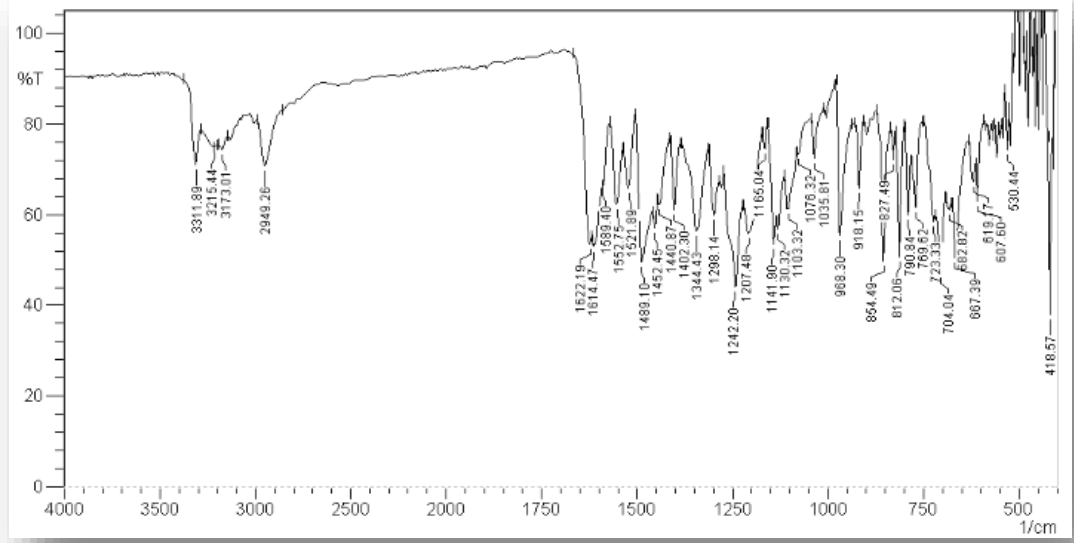


Şekil 42 SGK 533'ün HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

v maks. (cm⁻¹): 3311 (Ar-OH g.b.), 3215 (N-H g.b.), 1622 (Amit C=O g.b.), 1589, 1552, 1521, 1489 (N-H e.b., Ar-C=C- g.b. ve C-N g.b.), 1344 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1242 (C=S g.b.), 1141 (Ar-F g.b.), 854 (1,2,4-trisubstitue benzen e.b.), 723 (1,3-disubstitue benzen e.b.) (Şekil 43).

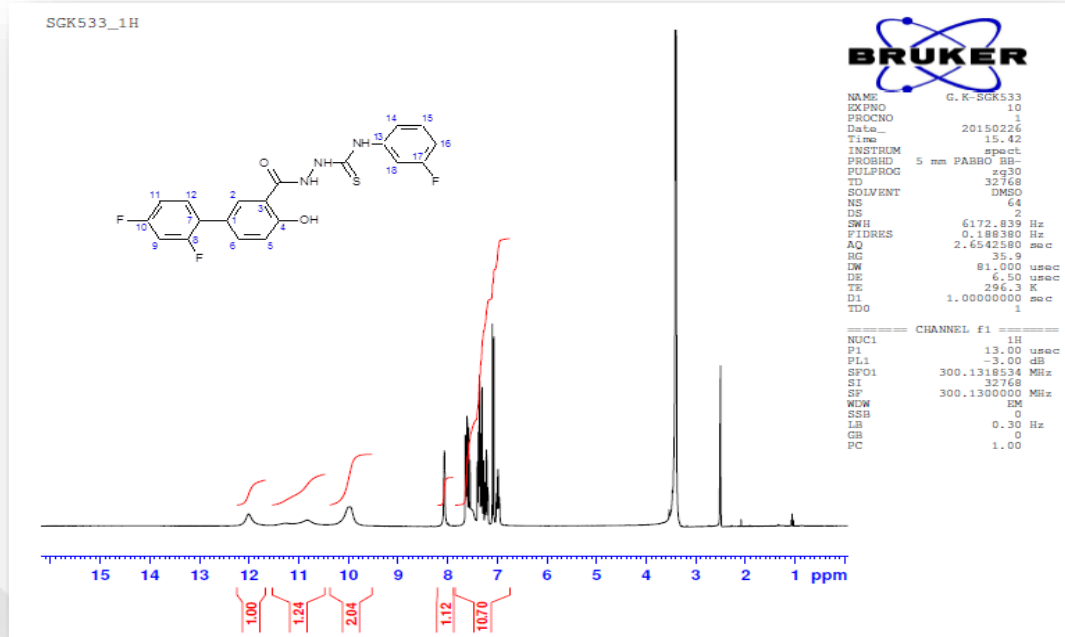


Şekil 43 SGK 533'ün FT-IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm:

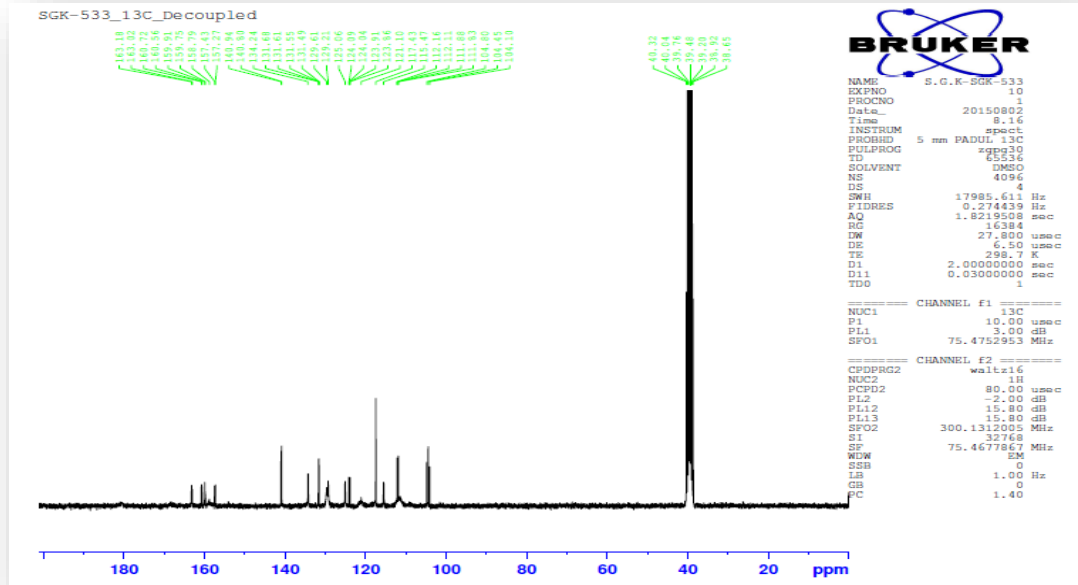
2.50 (çözücü piki), 3.50 (çözücü içindeki su piki), 6.96-8.06 (m, 10H, Ar-H), 9.97 (ys, 2H, Ar-OH ve CSNH), 10.82 (ys, 1H, CONHNH), 12.00 (ys, 1H, CONH) (Şekil 44).



Şekil 44 SGK 533'ün ¹H-NMR spektrumu

¹³C-NMR Spektrumu

(75 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 104.45 (C-9), 111.98 (C-11), 112.98 (C-17,18), 115.47 (C-5), 117.43 (C-3), 123.98 (C-7), 124.50 (C-14,16), 125.06 (C-1), 129.21 (C-13), 131.60 (C-12), 129.61 (C-2), 134.24 (C-6), 140.87 (C-15), 158.79 (C-4), 157.33-160.64 (C-8), 159.83-163.09 (C-10), 168.30 (C=O), 180.00 (C=S) (Şekil 45).

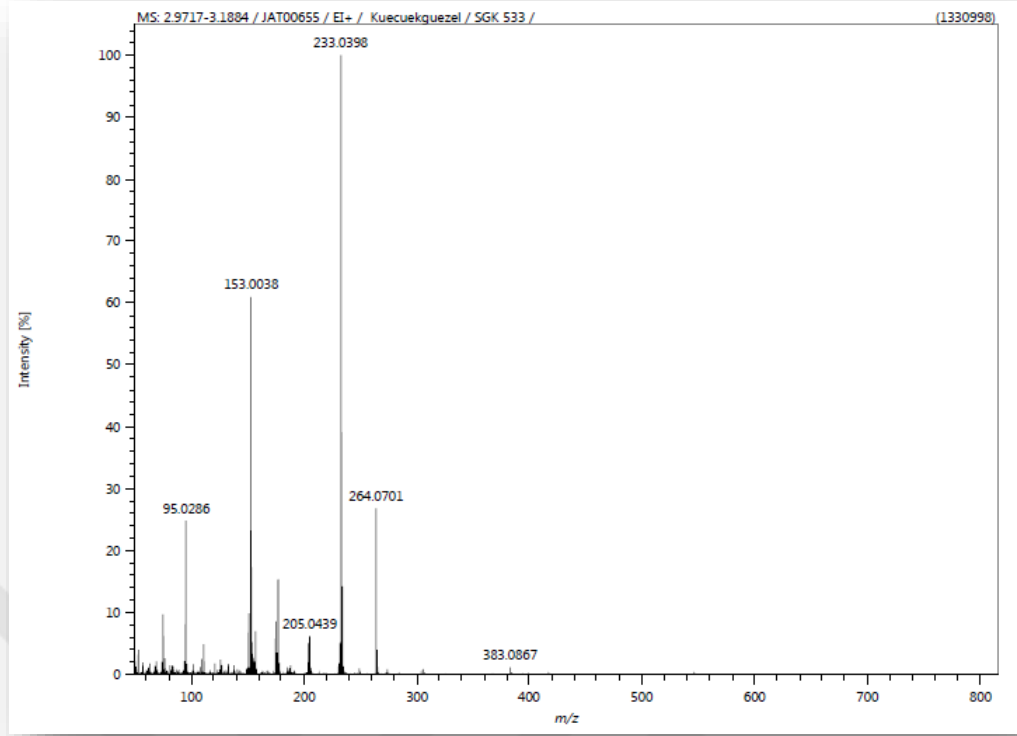


Şekil 45 SGK 533'ün ¹³C-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

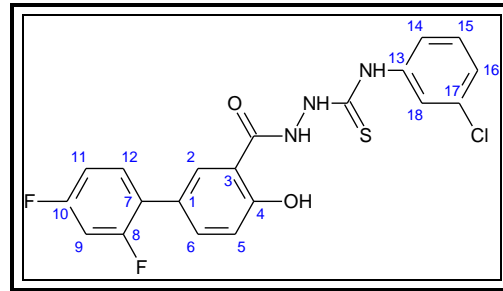
HRMS (EI, m/z): C₂₀H₁₄F₃N₃O₂S için monoizotopik kütle (hesaplanan/bulunan):
 417.0753/417.0753

EI-MS m/z (%): 417 ([M⁺], 0.19), 399 (0.25), 383 (1.33), 367 (0.06), 350 (0.02),
 326 (0.07), 306 (0.97), 284 (0.15), 274 (0.92), 264 (27.92), 233 (100), 205 (7.04),
 177 (15.76), 153 (55.73), 138 (1.46), 111 (4.34), 95 (21.38), 75 (8.91) (Şekil 46).



Şekil 46 SGK 533 bileşiğine ait HR-MS spektrumu

6.1.12. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(3-klorofenil)hidrazino karbotiyoamit [SGK 534]



Bileşik [2] (0.003 mol) üzerine 15 mL etil alkol ve 3-klorofenil izotiyosiyanat (0.003 mol) eklenerek genel sentez yöntemlerinde verilen yonteme göre elde edilir. Reaksiyon bitiminde katı madde süzülür, kurutulur ve etanol ile kristallendirilir.

- ✚ Beyaz renkli toz madde
- ✚ Verim : % 70.86
- ✚ E.n. : 194-195 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.

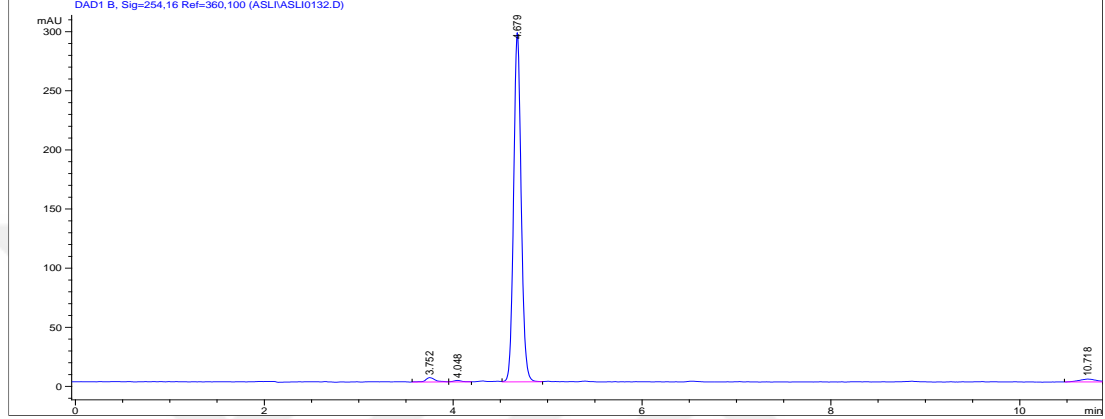
Analiz $C_{20}H_{14}ClF_2N_3O_2S$ (M.A.: 433.8588 g/mol);

Hesaplanan (%)	C:55.37	H:3.25	N:9.69	S:7.39
Bulunan (%)	C:55.21	H:3.53	N:9.60	S:7.20

Kromotografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 23 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri (dk): 4.679 dk (M1) (Şekil 47).

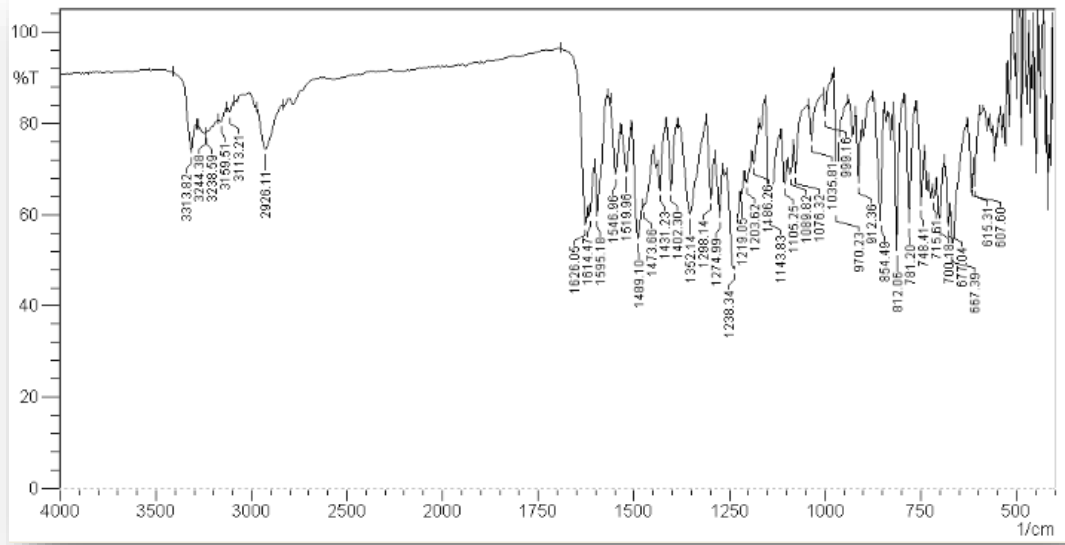


Şekil 47 SGK 534'ün HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

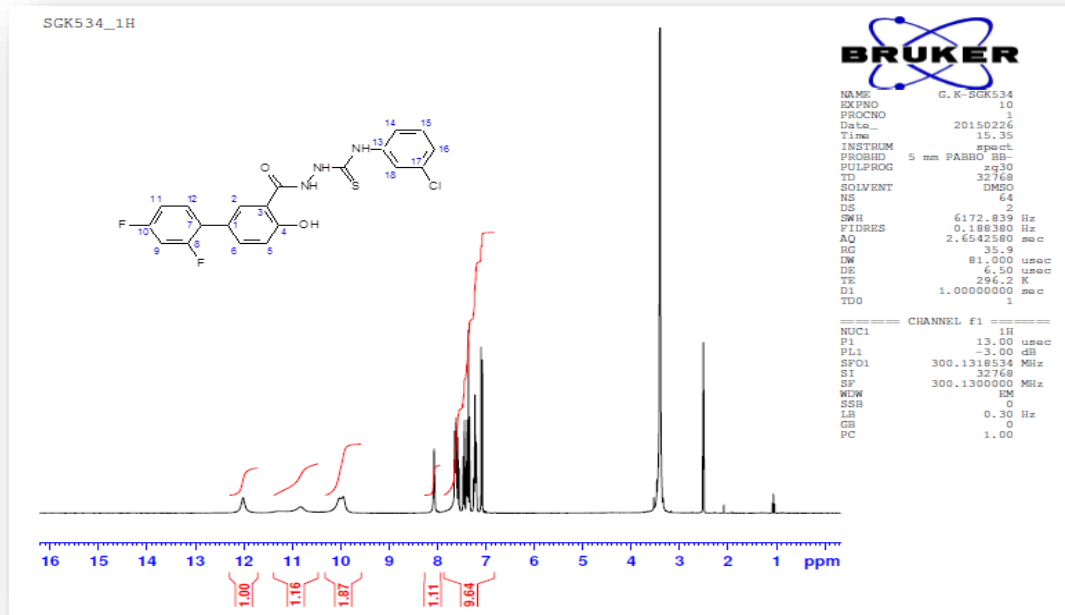
v maks. (cm⁻¹): 3313 (Ar-OH g.b.), 3244 (N-H g.b.), 3123 (Ar-C=C-H), 1626 (Amit C=O g.b.), 1595, 1546, 1519, 1489 (N-H e.b., Ar-C=C- g.b. ve C-N g.b.), 1352 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1274 (C=S g.b.), 1143 (Ar-F g.b.), 1089 (Ar-Cl g.b.) 850 (1,2,4-trisubstitue benzen e.b.), 715 (1,3-disubstitue benzen e.b.) (Şekil 48).



Şekil 48 SGK 534'ün FT-IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

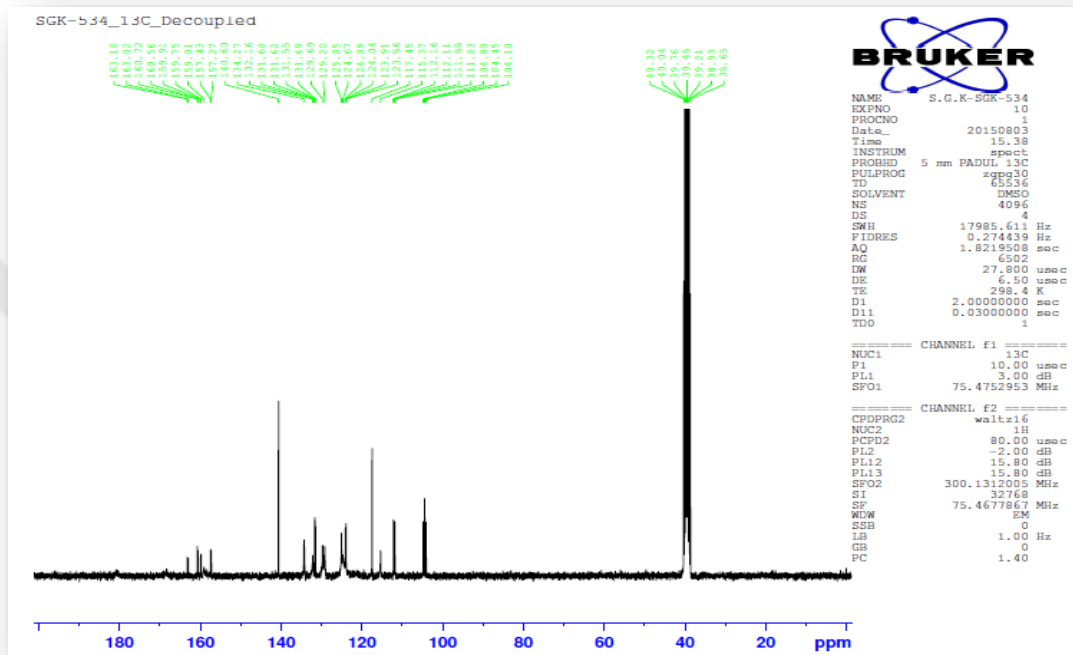
(300 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.50 (çözücü piki), 3.50 (çözücü içindeki su piki), 7.07-8.06 (m, 10H, Ar-H), 9.95-10.02 (s, 2H, Ar-OH ve CSNH), 10.83 (s, 1H, CONHNH), 12.01 (s, 1H, CONH) (Şekil 49).



Şekil 49 SGK 534'ün ¹H-NMR spektrumu

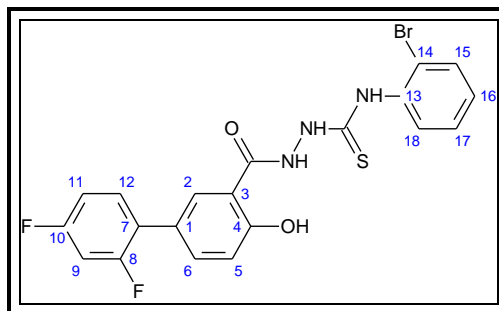
¹³C-NMR Spektrumu

(75 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 104.45 (C-9), 111.96 (C-11), 115.37 (C-5), 117.45 (C-3), 123.96 (C-7), 124.67 (C-17,18), 125.07 (C-1), 129.20 (C-13), 129.69 (C-14,16), 131.60 (C-12), 132.16 (C-2), 134.27 (C-6), 140.60 (C-15), 159.01 (C-4), 157.33-160.62 (C-8), 159.80-163.09 (C-10), 168.50 (C=O), 180.00 (C=S) (Şekil 50).



Şekil 50 SGK 534'ün ¹³C-NMR spektrumu

6.1.13. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(2-bromofenil)hidrazino karbotiyoamit [SGK 535]



Bileşik [2] (0.003 mol) üzerine 20 mL etil alkol ve 2-bromofenil izotiyosiyanat (0.003 mol) eklenerek genel sentez yöntemlerinde verilen yönteme göre elde edilir. Reaksiyon bitiminde katı madde süzülür, kurutulur ve etanol ile kristallendirilir.

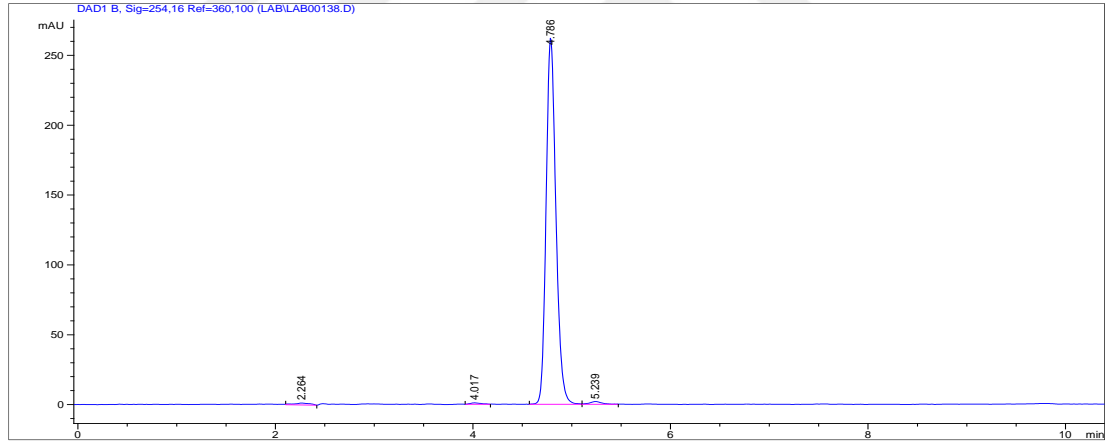
- ✚ Beyaz renkli kristal madde
- ✚ Verim : % 66.67
- ✚ E.n. : 175-177 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ✚ Analiz $C_{20}H_{14}BrF_2N_3O_2S$ için (M.A.: 478.3098 g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 50.22	H: 2.95	N: 8.79	S: 6.70
Bulunan (%)	C: 50.30	H: 3.08	N: 8.88	S: 6.62

Kromotografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 58 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri (dk): 4.78 dk (M1) (Şekil 51).

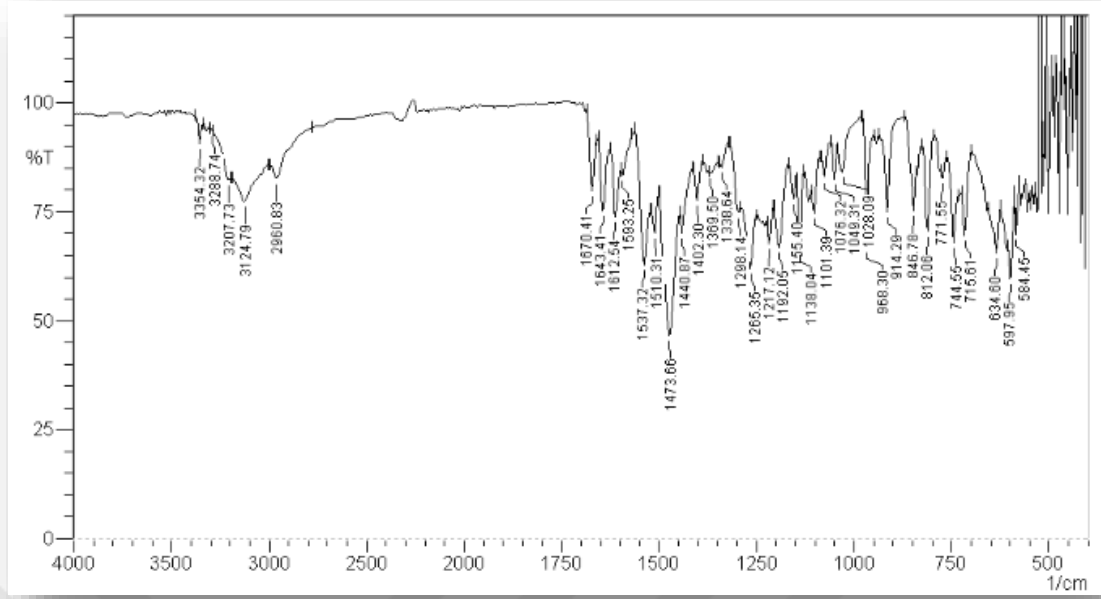


Şekil 51 SGK 535'in HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

v maks. (cm⁻¹): 3354 (Ar-OH g.b.), 3207-3126 (N-H g.b., =C-H g.b.), 1643 (Amit C=O g.b.), 1593, 1537, 1510, 1473 (N-H e.b. ve Ar-C=C g.b., C-N g.b.), 1338 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1265 (C=S g.b.), 1138 (Ar-F g.b.), 1049 (Ar-Br g.b.), 846 (1,2,4-trisubstitüe benzen e.b.), 744 (1,2-trisubstitüe benzen e.b.) (Şekil 52).

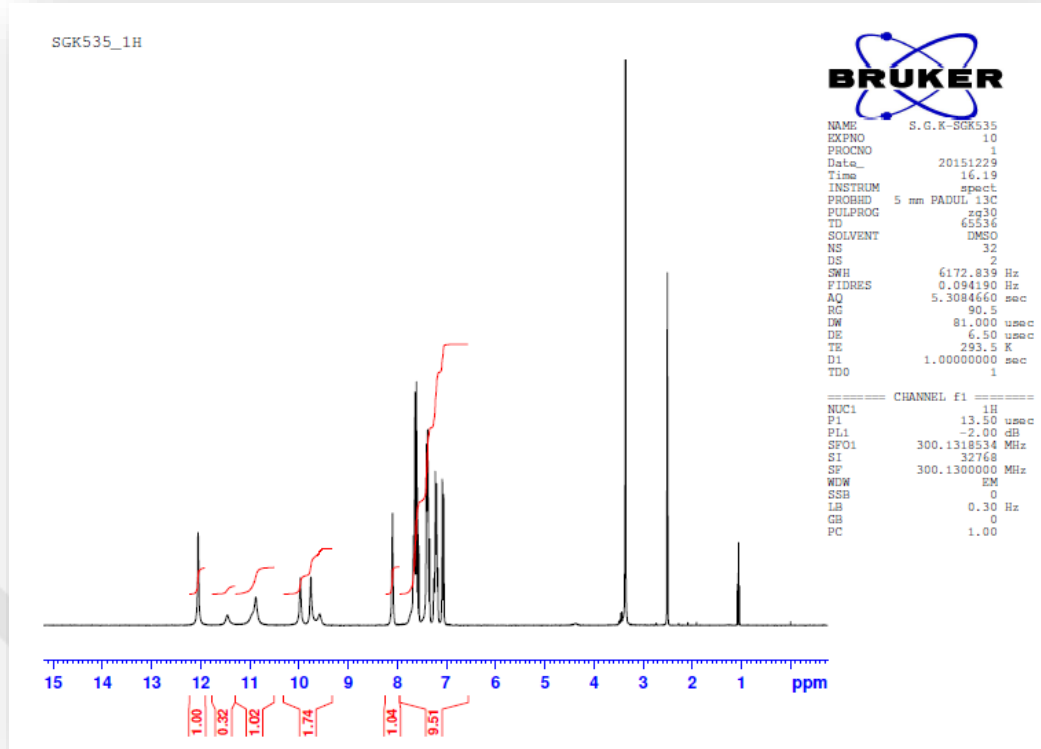


Şekil 52 SGK 535'in FT-IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

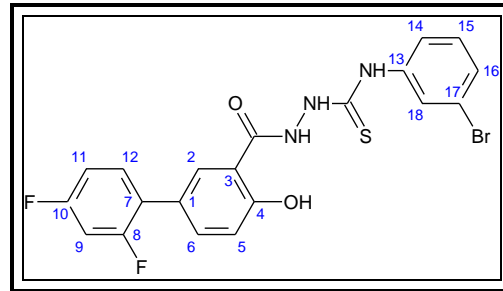
(300 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm:

2.50 (çözücü piki), 3.50 (çözücü içindeki su piki), 7.05-8.09 (m, 10H, Ar-H), 9.76 (s, 1H, Ar-OH), 9.97 (s, 1H, CSNH), 10.88 (s, 1H, CONHNH), 12.05 (s, 1H, CONH). (Şekil 53).



Şekil 53 SGK 535'in ¹H-NMR spektrumu

6.1.14. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(3- bromofenil) hidrazino karbotiyoamit [SGK 536]



Bileşik [2] (0.003 mol) üzerine 15 mL etil alkol ve 3-bromofenil izotiyosiyanat (0.003 mol) eklenerek genel sentez yöntemlerinde verilen yöntemle elde edilir. Reaksiyon bitiminde katı madde süzülür, kurutulur ve etanol ile kristallendirilir.

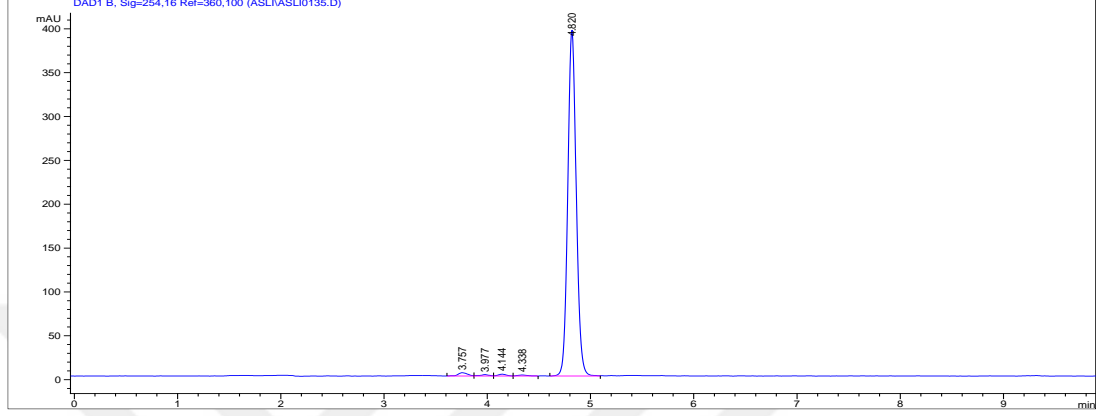
- ✚ Beyaz renkli toz madde
- ✚ Verim : % 83.65
- ✚ E.n. : 199 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ✚ Analiz C₂₀H₁₄BrF₂N₃O₂S (M.A.: 478.3098 g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 50.22	H: 2.95	N: 8.79	S: 6.70
Bulunan (%)	C: 50.22	H: 3.27	N: 8.77	S: 6.60

Kromotografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 21 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri, (dk): 4.82 dk (M1) (Şekil 54).

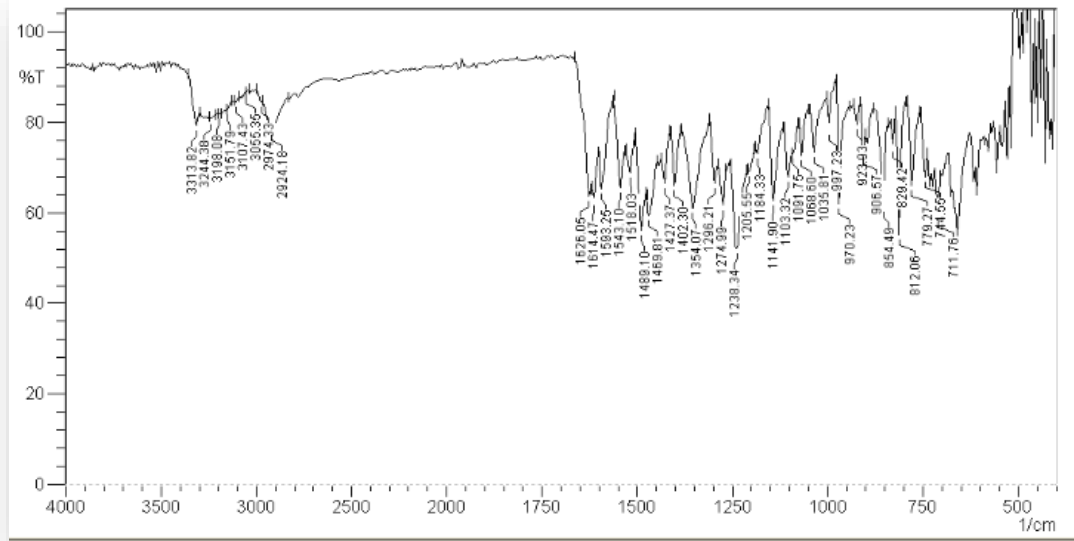


Şekil 54 SGK 536'nın HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

ν maks. (cm⁻¹): 3313 (Ar-OH g.b.), 3244 (N-H g.b.), 3055 (Ar-C=C-H g.b.), 1626 (Amit C=O g.b.), 1593, 1543, 1518, 1489 (N-H e.b., Ar-C=C- g.b. ve C-N g.b.), 1354 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1274 (C=S g.b.), 1141 (Ar-F g.b.), 1068 (Ar-Br g.b.), 854 (1,2,4-trisubstitue benzen e.b.), 711 (1,3-disubstitue benzen e.b.) (Şekil 55).

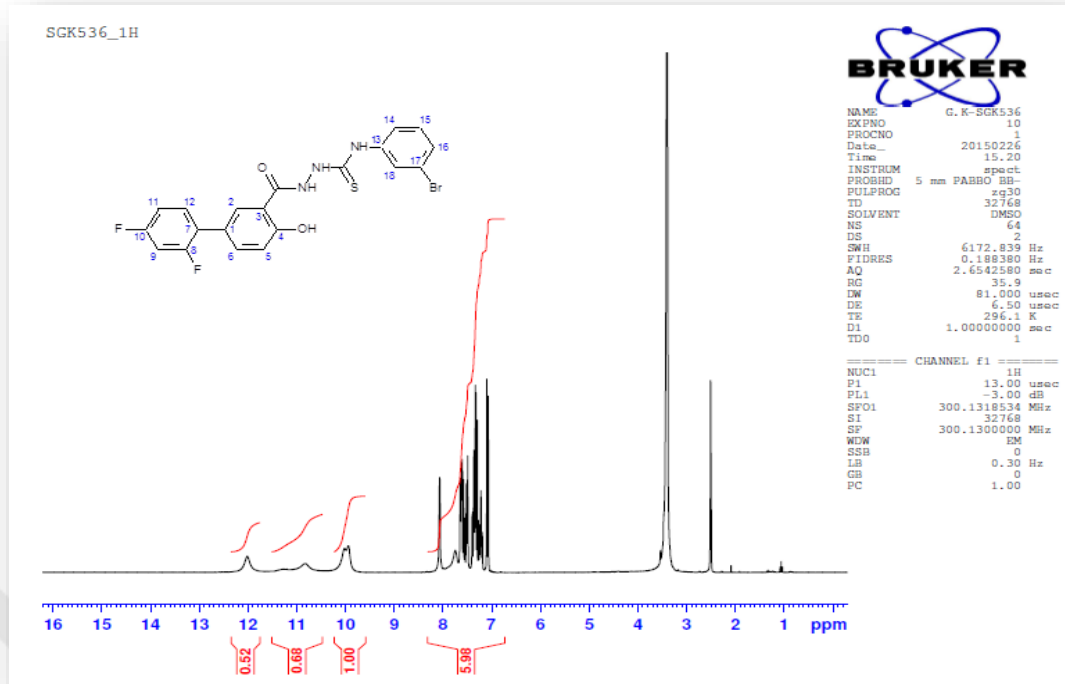


Şekil 55 SGK 536'nın FT-IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.50 (çözücü piki), 3.50 (çözücü içindeki su piki), 7.07-8.06 (m, 10H, Ar-H), 9.94 (s, 1H, Ar-OH), 10.02 (s, 1H, CSNH), 10.82 (s, 1H, CONHNH), 12.01 (s, 1H, CONH) (Şekil 56).

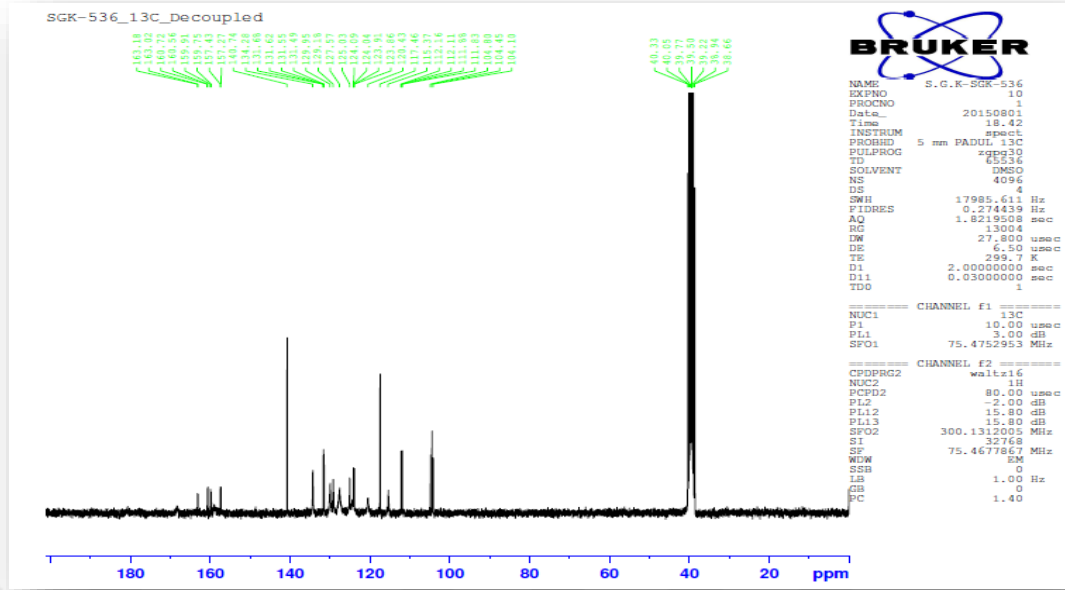
(*N*₁, *N*₂, *N*₄ ve -OH protonu D₂O spektrumunda döteryum ile yer değiştirmiştir.)



Şekil 56 SGK 536'nin 1H-NMR spektrumu

¹³C-NMR Spektrumu

(75 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 104.45 (C-9), 111.98 (C-11), 115.37 (C-5), 117.46 (C-3), 120.43 (C-17,18), 123.97 (C-7), 125.03 (C-1), 129.95 (C-13), 129.18 (C-14,16), 131.58 (C-12), 127.57 (C-2), 134.28 (C-6), 140.74 (C-15), 159.00 (C-4), 157.32-160.62 (C-8), 159.82-163.09 (C-10), 169.00 (C=O), 180.00 (C=S) (Şekil 57).



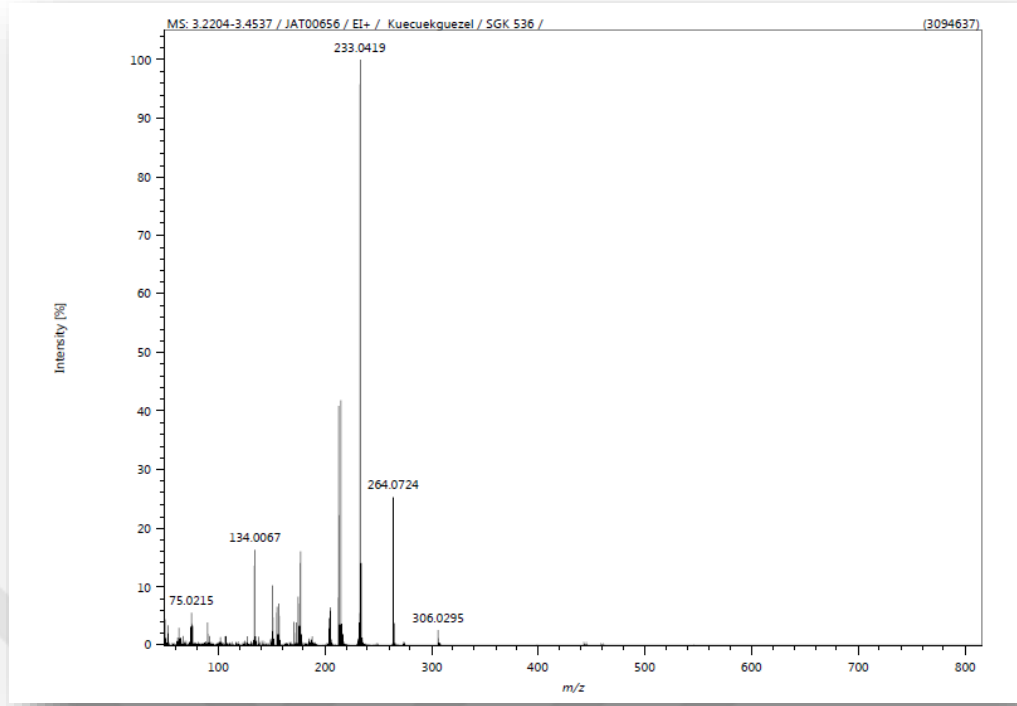
Şekil 57 SGK 536'nın ^{13}C -NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

HRMS (EI, m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{BrF}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ için monoizotopik kütle (hesaplanan/bulunan):

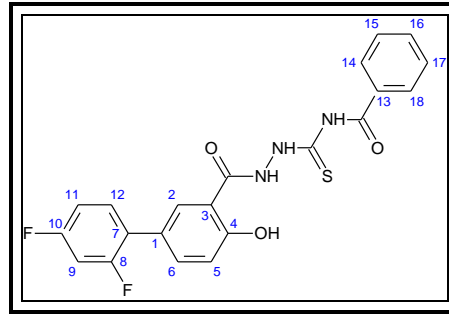
476.9952/476.9952

EI-MS m/z (%): 478 ($[\text{M}^+]+2$), 476 ($[\text{M}^+]$, 0.02), 458 (0.13), 443 (0.26), 427 (0.02), 411 (0.01), 399 (0.04), 383 (0.02), 306 (2.65), 264 (25.56), 233 (100), 214 (39.80), 177 (16.23), 151 (10.01), 134 (15.17), 90 (3.47), 75 (5.49) (Şekil 58).



Şekil 58 SGK 536 bileşiğine ait HR-MS spektrumu

6.1.15. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-benzoilhidrazino karbotioamit [SGK 537]



Bileşik [2] (0.003 mol) üzerine 15 mL etil alkol ve benzoil izotiyosiyanat (0.003 mol) eklenerek genel sentez yöntemlerinde verilen yönetme göre elde edilir. Reaksiyon bitiminde katı madde süzülür, kurutulur ve etanol ile kristallendirilir.

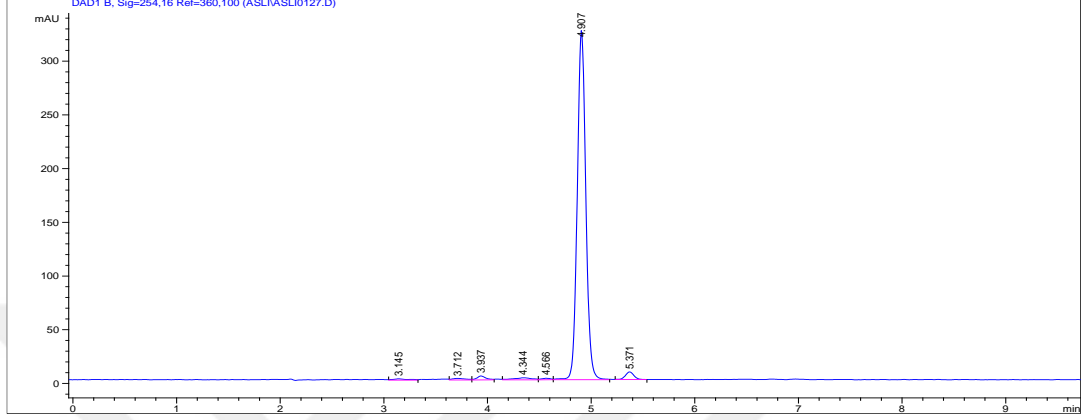
- ✚ Beyaz renkli toz madde
- ✚ Verim : % 91.47
- ✚ E.n. : 233 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ✚ Analiz $C_{21}H_{15}F_2N_3O_3S$ (M.A.: 427.4239 g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 59.01	H: 3.54	N: 9.83	S: 7.50
Bulunan (%)	C: 58.38	H: 3.98	N: 9.61	S: 7.27

Kromotografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 16 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri, (dk): 4.907 dk (M1) (Şekil 59).

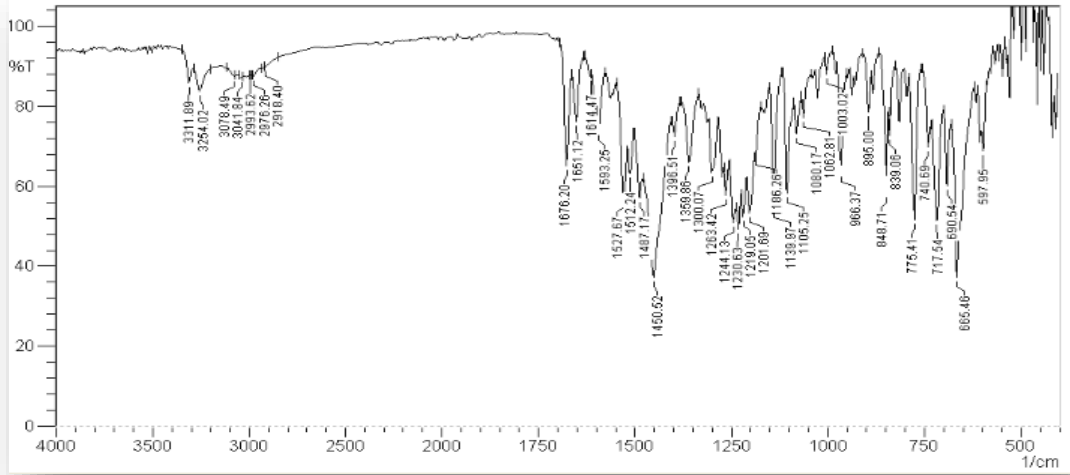


Şekil 59 SGK 537'nin HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

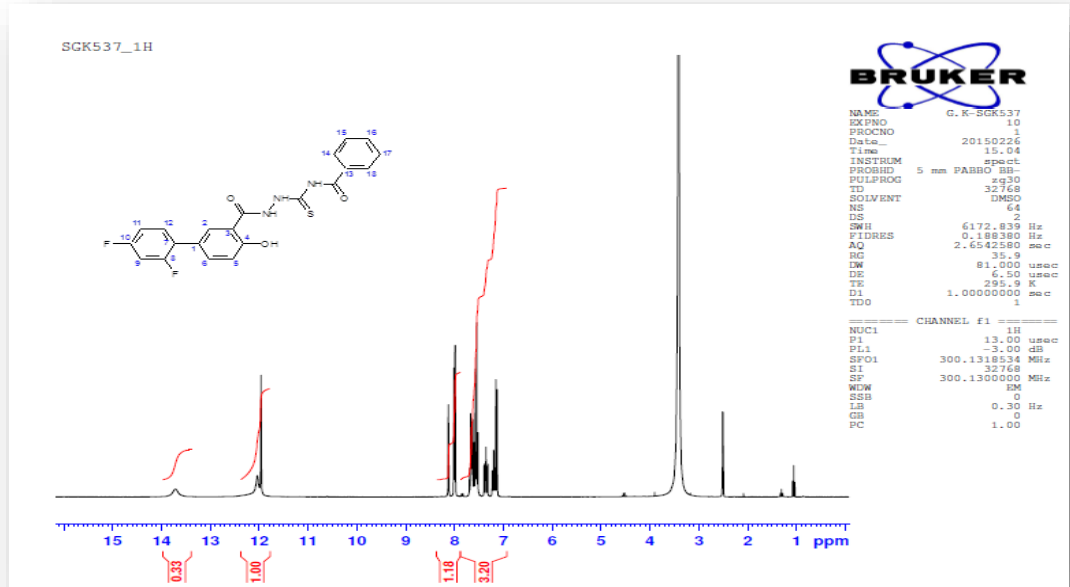
v maks. (cm⁻¹): 3311 (Ar-OH g.b.), 3254 (N-H g.b.), 3078 (Ar-C=C-H g.b.), 1676 (Benzoil C=O g.b.) 1651 (Amit C=O g.b.), 1593, 1527, 1512, 1487 (N-H e.b., Ar-C=C- g.b. ve C-N g.b.), 1359 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1263 (C=S g.b.), 1139 (Ar-F g.b.), 848 (1,2,4-trisubstitue benzen e.b.), 775 (1,4-disubstitue benzen e.b.) (Şekil 60).



Şekil 60 SGK 537'nin FT-IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.50 (çözücü piki), 3.50 (çözücü içindeki su piki), 7.12-8.13 (m, 11H, Ar-H), 11.96 (s, 2H, Ar-OH ve CONHNH), 12.03 (s, 1H, CSNH), 13.71 (s, 1H, CONH) (Şekil 61).



Şekil 61 SGK 537'nin ¹H-NMR spektrumu

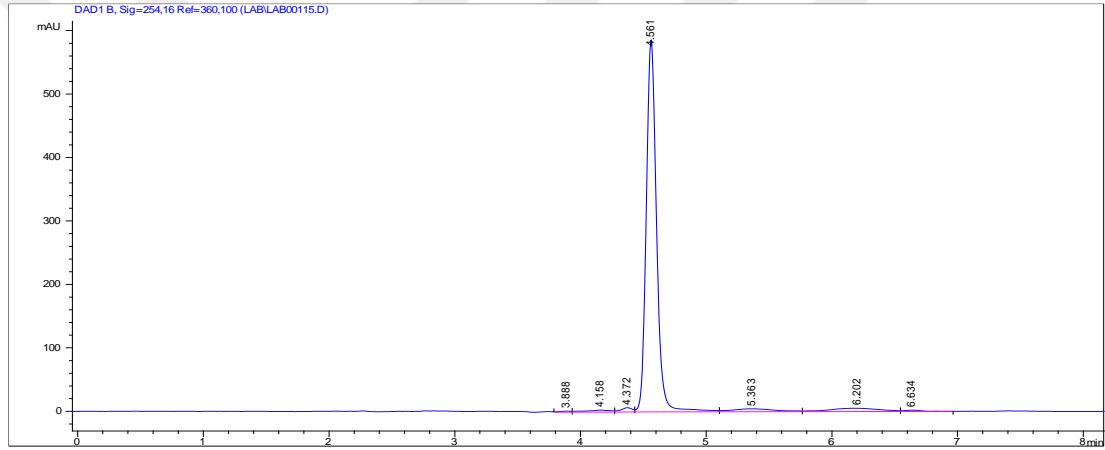
- ✚ Beyaz renkli toz madde
- ✚ Verim : % 80.62
- ✚ E.n. : 218-220 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ✚ Analiz $C_{21}H_{17}F_2N_3O_2S$ (M.A.: 413.440 g/mol);

Hesaplanan (%)	C:61.01	H: 4.14	N: 10.16	S: 7.76
Bulunan (%)	C:60.89	H: 4.14	N: 10.12	S: 7.61

Kromotografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 80 S1, t: 21 °C)

Rt değeri (dk): 4.56 dk (M1) (Şekil 63).

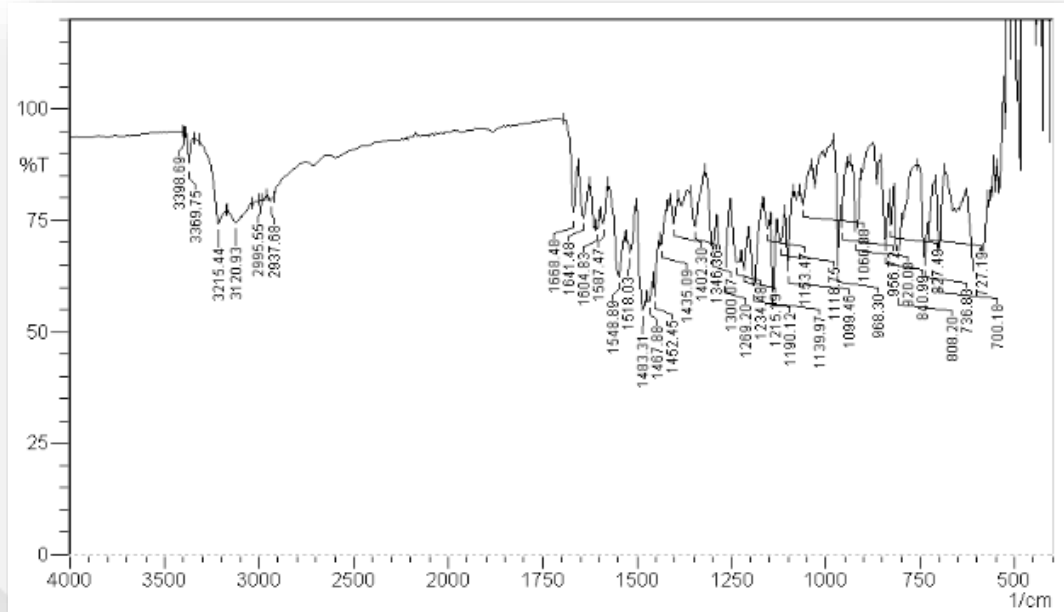


Şekil 63 SGK 538'in HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

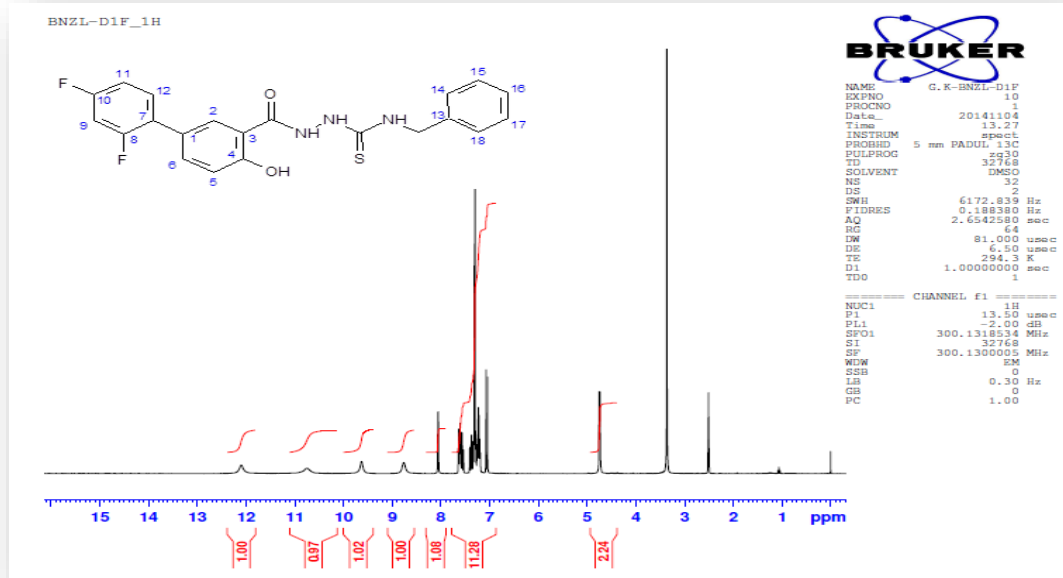
v maks. (cm⁻¹): 3369 (Ar-OH g.b.), 3215 (Amit N-H g.b.), 3097 (=C-H g.b.), 2995-2937 (Alifatik C-H asim.-sim. g.b.), 1641 (Amit C=O g.b.), 1587, 1548, 1518, 1483 (N-H e.b., Ar-C=C- g.b. C-N g.b.), 1467 (C-H e.b.), 1346 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1234 (C=S g.b.), 1139 (Ar-F g.b.), 840 (1,2,4-trisubstüie benzen e.b.), 736 (monosubstüie benzen e.b.) (Şekil 64).



Şekil 64 SGK 538'in FT-IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

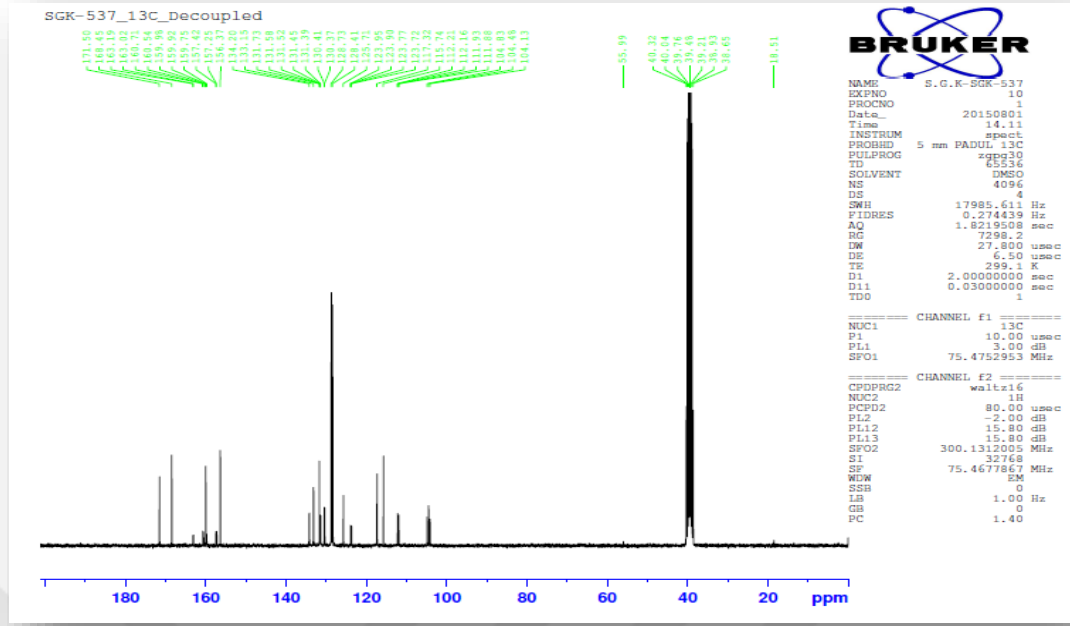
(300 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 2.50 (çözücü piki), 3.35 (çözücü içindeki su piki), 4.73 (d, 2H, -CH₂-Ar), 7.04-8.05 (m, 11H, Ar-H), 8.76 (s, 1H, NHCH₂-Ar), 9.62 (s, 1H, Ar-OH), 10.74 (s, 1H, NHNHCS), 12.09 (s, 1H, CONH) (Şekil 65).



Şekil 65 SGK 538'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

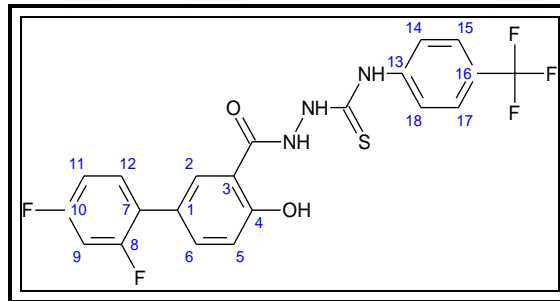
$^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu

(75 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 46.77 (Benzil - CH_2 -), 104.43 (C-9), 111.98 (C-11), 114.94 (C-5), 117.47 (C-3), 124.00 (C-7), 124.88 (C-1), 126.01 (C-2), 127.00 (C-14,18), 128.91 (C-13), 131.59 (C-12), 131.73 (C-15,17), 134.36 (C-6), 156.37 (C-16), 159.18 (C-4), 157.32-160.60 (C-8), 159.82-163.08 (C-10), 168.41 (C=O), 182.02 (C=S) (Şekil 66).



Şekil 66 SGK 538'in ¹³C-NMR spektrumu

6.1.17. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(4-trifluorometilfenil)hidrazino karbotiyoamit [SGK 539]



Bileşik [2] (0.003 mol) üzerine 20 mL etil alkol ve 4-trifluorometilfenil izotiyosiyanat (0.003 mol) eklenerek genel sentez yöntemlerinde verilen yönteme göre elde edilir. Reaksiyon bitiminde katı madde süzülür, kurutulur ve etanol ile kristallendirilir.

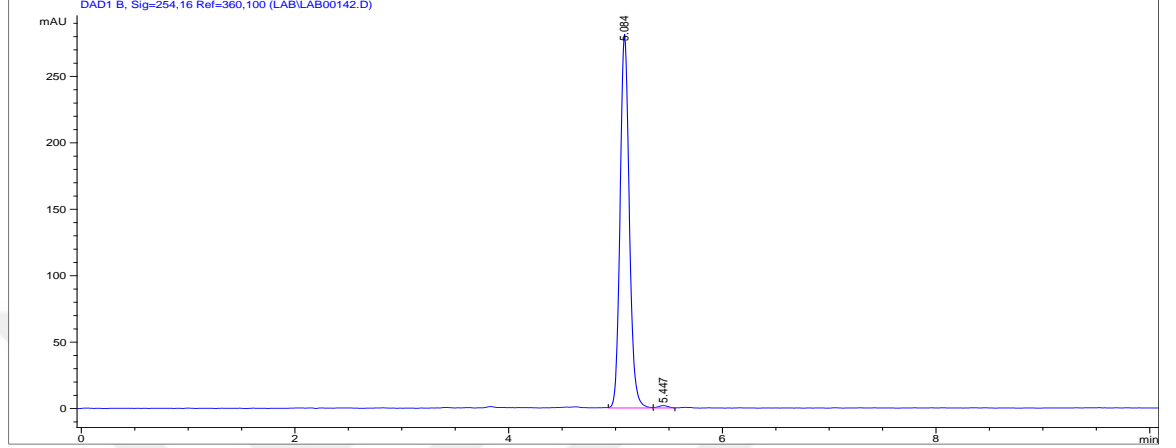
- ✚ Beyaz renkli kristal madde
- ✚ Verim : % 57.65
- ✚ E.n. : 200-202 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ✚ Analiz C₂₁H₁₄F₅N₃O₂S (M.A.: 467.4117 g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 53.96	H: 3.02	N: 8.99	S: 6.86
Bulunan (%)	C: 53.92	H: 3.24	N: 8.90	S: 6.69

Kromatografik Bulgular

%Rf x 100 değeri: 50 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri, (dk): 5.08 dk (M1) (Şekil 67).

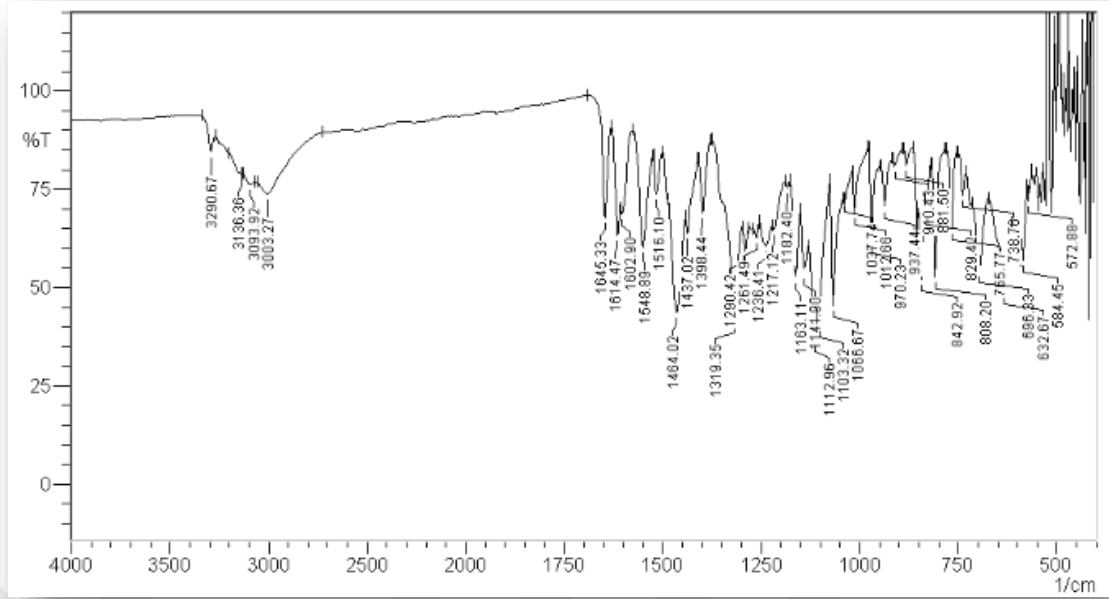


Şekil 67 SGK 539'un HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

ν maks. (cm⁻¹): 3290 (Ar-OH gb), 3136 (N-H gb), 3093 (Ar-C=C-H), 1645 (Amid C=O), 1602, 1548, 1516, 1464 (N-H eb ve Ar-C=C- gb, C-N gb), 1319 (Ar-OH eb ve C-O gb), 1261 (C=S), 1141 (Ar-F gb), 842 (1,2,4-trisubstitue benzen eb), 808 (1,4-disubstitue benzen eb) (Şekil 68).

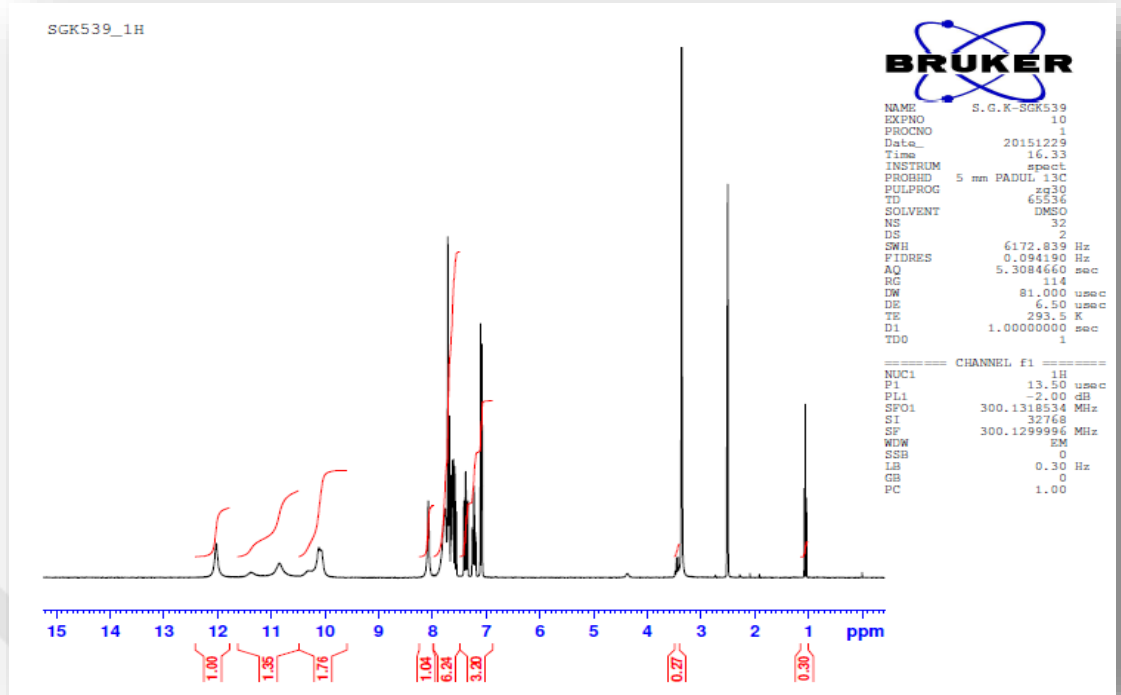


Şekil 68 SGK 539'un FT-IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

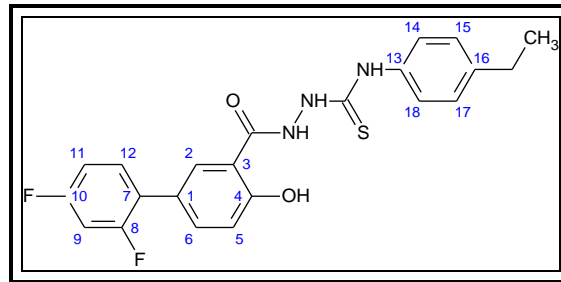
(300 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm:

2.50 (çözücü piki), 3.50 (çözücü içindeki su piki), 7.07-8.07 (m, 10H, Ar-H), 10.07-10.11 (ys, 2H, Ar-OH ve CSNH), 10.85-11.38 (ss, 1H, CONHNH), 12.02 (s, 1H, CONH) (Şekil 69).



Şekil 69 SGK 539'un ¹H-NMR spektrumu

6.1.18. 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(4-etilfenil) hidrazino karbotiyomit [SGK 541]



Bileşik [2] (0.003 mol) üzerine 15 mL etil alkol ve 4-etilfenil izotiyosiyanat (0.003 mol) eklenerek genel sentez yöntemlerinde verilen yöntemle göre elde edilir. Reaksiyon bitiminde katı madde süzülür, kurutulur ve etanol ile kristallendirilir.

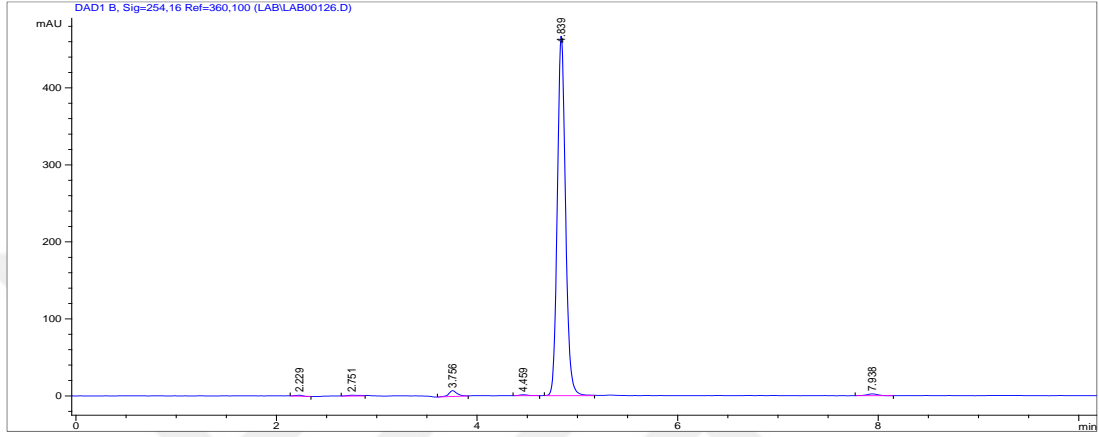
- ✚ Beyaz renkli toz madde
- ✚ Verim : % 89.85
- ✚ E.n. : 185-186 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ✚ Analiz C₂₂H₁₉F₂N₃O₂S. C₂H₅OH (M.A.: 473.5454 g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 60.81	H: 5.27	N: 8.86	S: 6.75
Bulunan (%)	C: 60.24	H: 5.23	N: 8.91	S: 6.87

Kromotografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 38 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri (dk): 4.839 dk (M1) (Şekil 70).

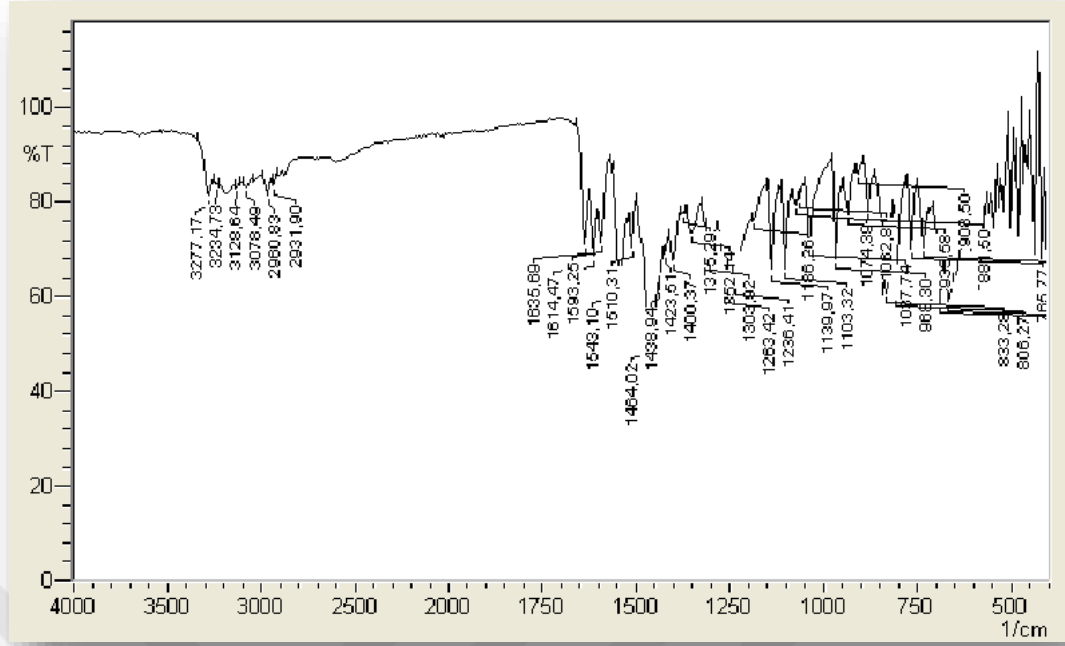


Şekil 70 SGK 541'in HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

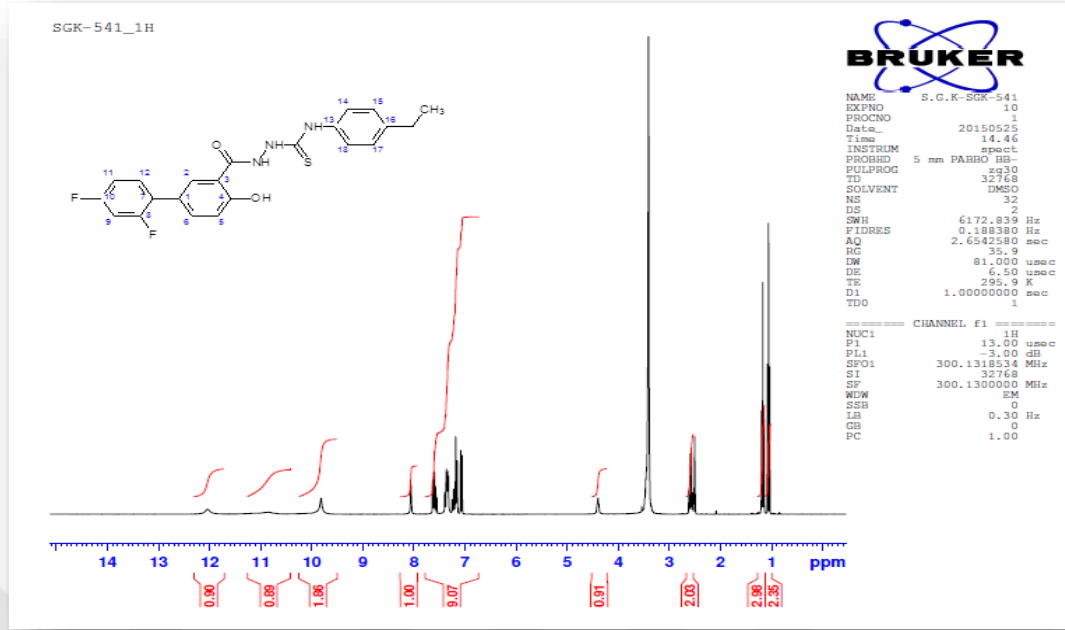
v maks. (cm⁻¹): 3277 (Ar-OH g.b.), 3234 (N-H g.b.), 3078 (Ar-C=C-H g.b.), 2960-2931 (Alifatik C-H asim. sim g.b.), 1635 (Amit C=O g.b.), 1593, 1543, 1510, 1464 (N-H e.b., Ar-C=C- g.b. ve C-N g.b.), 1438 (Alifatik C-H e.b.), 1352 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1263 (C=S g.b.), 1139 (Ar-F g.b.), 881 (1,2,4-trisubstitue benzen e.b.), 806 (1,4-disubstitue benzen e.b.) (Şekil 71).



Şekil 71 SGK 541'in FT-IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 1.05 (Etanol –CH₃), 1.17 (t, 3H, -C₆H₄-CH₂-CH₃), 2.50 (Çözücü piki), 2.57 (q, 2H, -C₆H₄-CH₂-CH₃), 3.40 (Çözücü içindeki su piki ve Etanol –CH₂), 4.39 (Etanol –OH), 7.05-8.06 (m, 10H, Ar-H), 9.82 (s, 2H, Ar-OH ve CSNH-Ar), 10.85 (s, 1H, NHNHCS), 12.04 (s, 1H, CONH) (Şekil 72).

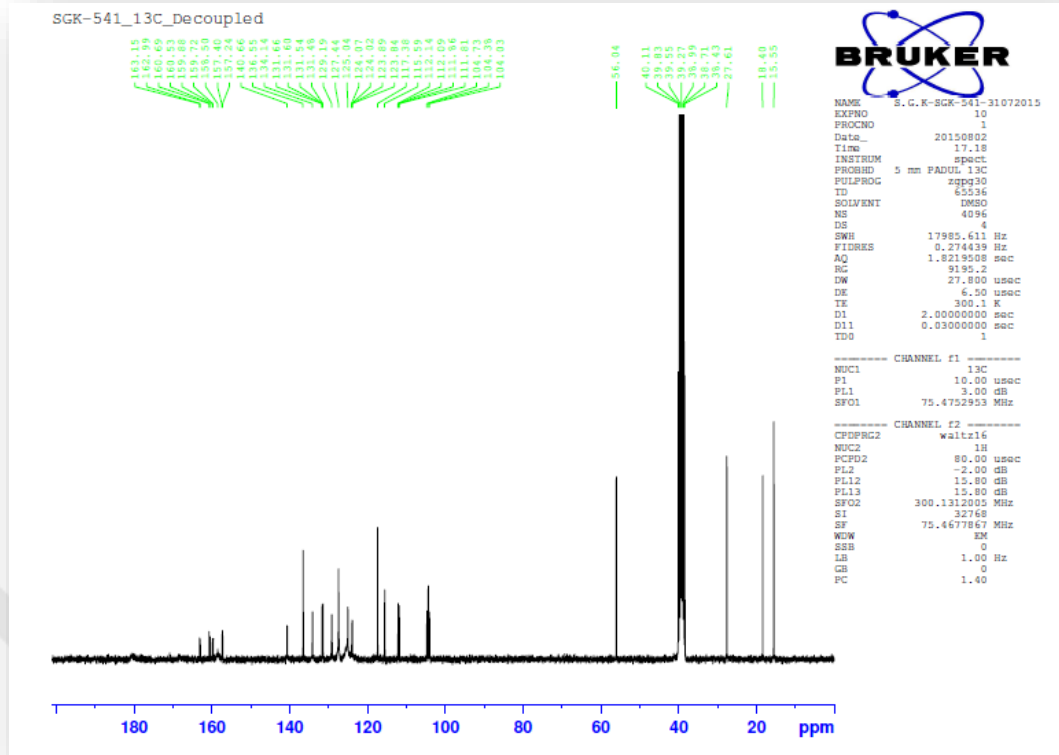


Şekil 72 SGK 541'in ¹H-NMR spektrumu

¹³C-NMR Spektrumu

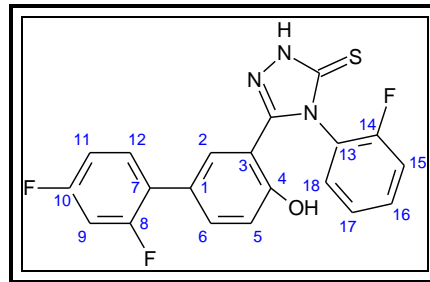
(75 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 15.55-27.61 (-CH₂CH₃-) 104.38 (C-9), 111.93 (C-11), 115.59 (C-5), 117.38 (C-3), 123.96 (C-7), 125.04 (C-1), 127.44 (C-14,18), 128.03 (C-15,17), 129.19 (C-13), 131.56 (C-12), 134.14 (C-2), 136.55 (C-6), 139.17 (C-16), 158.50 (C-4), 157.32-160.60 (C-8), 159.81-163.07 (C-10), 168.00 (C=O), 180.00 (C=S) (Şekil 73).

(Etanole ait karbonlar 18.40 ve 56.04 ppm'de tespit edilmiştir).



Şekil 73 SGK 541'in ¹³C-NMR spektrumu

6.1.19. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(2-fluorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 513]



Bileşik [SGK 504] (0.002 mol) üzerine 2N NaOH ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde verilen yönetme göre elde edilir. Reaksiyon sonunda madde süzülür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir.

- ✚ Beyaz renkli toz madde
- ✚ Verim : % 45.04
- ✚ E.n. : 226-228 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.

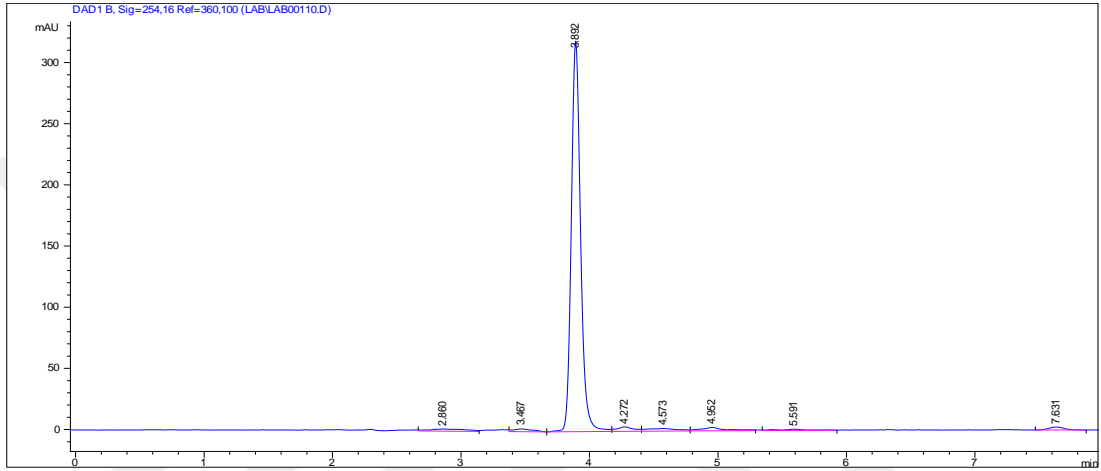
Analiz $C_{20}H_{12}F_3N_3OS \cdot H_2O$ (M.A.: 417.388 g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 57.55	H: 3.38	N: 10.07	S: 7.68
Bulunan (%)	C: 57.72	H: 3.53	N: 9.84	S: 7.47

Kromatografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 66 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri (dk): 3.89 dk (M1) (Şekil 74).

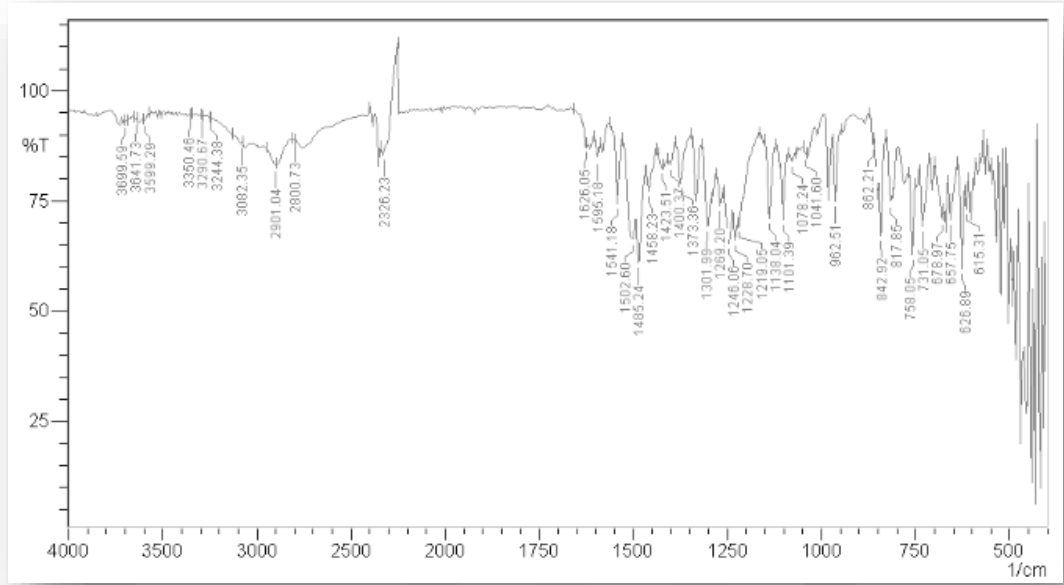


Şekil 74 SGK 513'ün HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

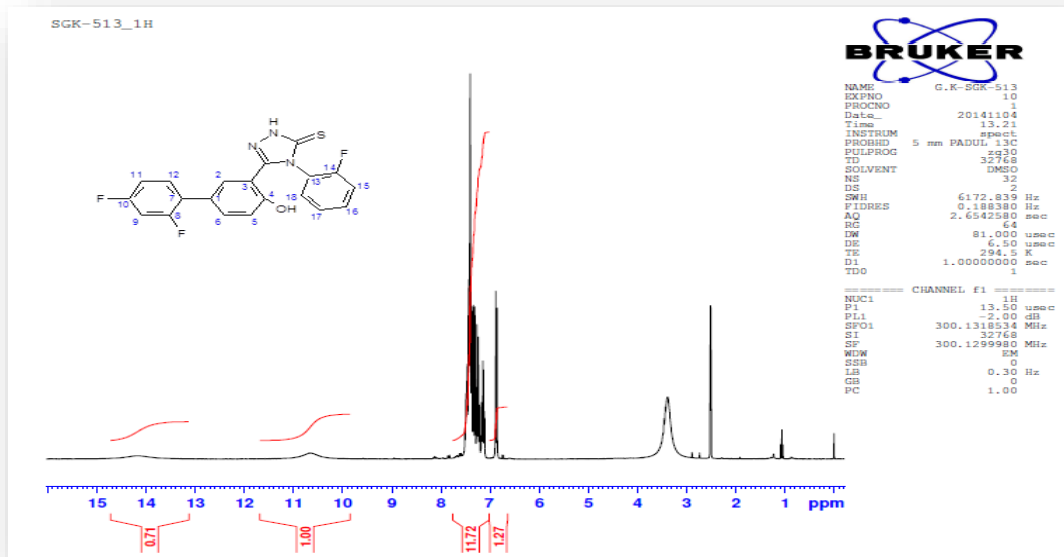
ν maks. (cm^{-1}): 3350 (Ar-OH g.b.), 3244 (N-H g.b.), 3082 (=C-H g.b.), 1626 (triazol C=N g.b.), 1595, 1541, 1502, 1485 (Ar-C=C- g.b. ve C-N g.b., N-H e.b.), 1373 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1246 (C=S g.b.), 1138 (Ar-F g.b.), 842 (1,2,4-trisubstitue benzen e.b.), 721 (1,2-disubstitue benzen e.b.) (Şekil 75).



Şekil 75 SGK 513'ün FT-IR spektrumu

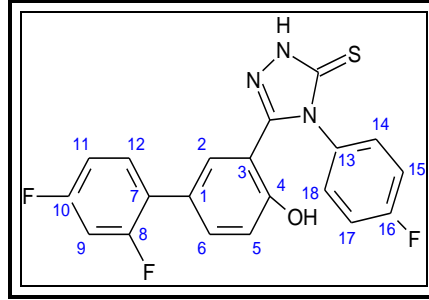
¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 2.51 (çözücü piki), 3.42 (çözücü içindeki su piki), 6.86-7.49 (m, 10H, Ar-H), 10.65 (s, 0.8H, Ar-OH), 14.16 (s, 0.6H, NH) (Şekil 76).



Şekil 76 SGK 513'ün ¹H-NMR spektrumu

6.1.20. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(4-fluorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 514]



Bileşik [SGK 505] (0.002 mol) üzerine 2N NaOH ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde verilen yönteme göre elde edilir. Reaksiyon sonunda madde süzülür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir.

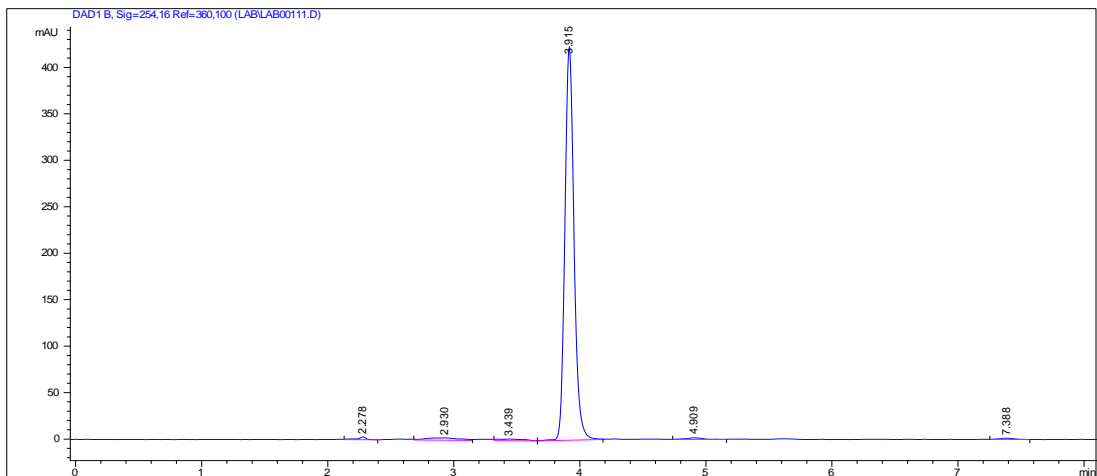
- ✚ Beyaz renkli toz madde
- ✚ Verim : % 76.41
- ✚ E.n. : 249-251 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ✚ Analiz $C_{20}H_{12}F_3N_3OS \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (M.A.: 408.388g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 58.82	H: 3.21	N: 10.29	S: 7.65
Bulunan (%)	C: 58.57	H: 3.38	N: 9.99	S: 7.67

Kromotografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 66 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri (dk): 3.91 dk (M1) (Şekil 77).

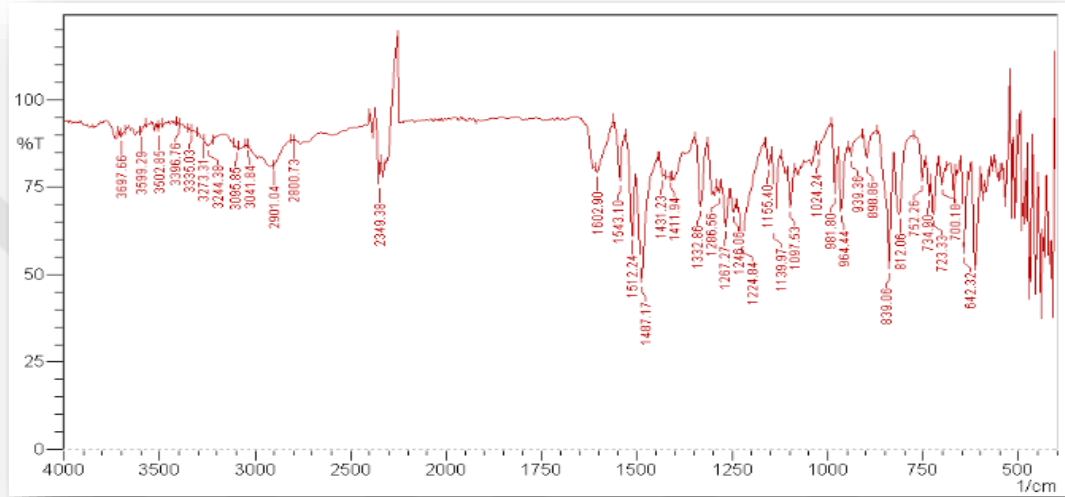


Şekil 77 SGK 514'ün HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

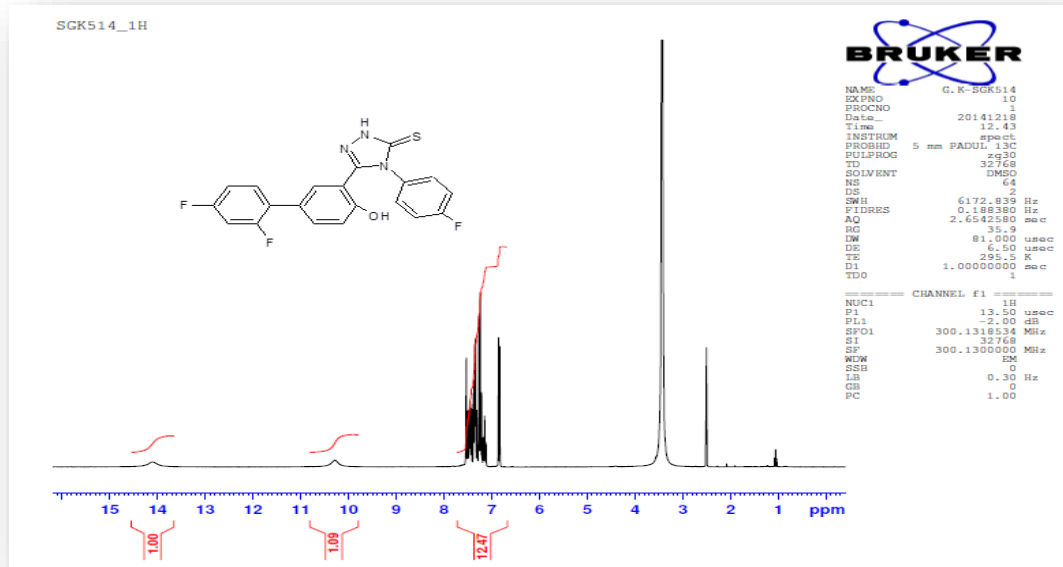
ν maks. (cm^{-1}): 3335 (Ar-OH g.b.), 3244 (N-H g.b.), 3041 (=C-H g.b.), 1602, 1543, 1512, 1487 (triazol C=N g.b, Ar-C=C- g.b. ve C-N g.b., N-H e.b.), 1332 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1246 (C=S g.b.), 1139 (Ar-F g.b.), 839 (1,2,4-trisubstüie benzen e.b.), 812 (1,4-disubstüie benzen e.b.) (Şekil 78).



Şekil 78 SGK 514'ün FT-IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu:

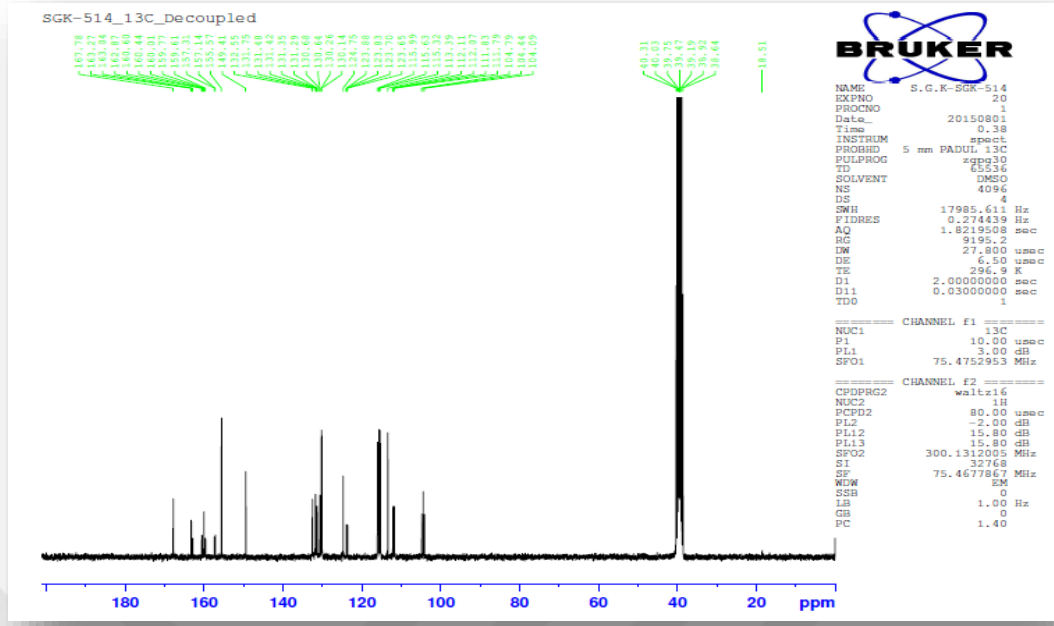
(300 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 2.50 (çözücü piki), 3.50 (çözücü içindeki su piki), 6.83-7.54 (m, 10H, Ar-H), 10.28 (s, 1H, Ar-OH), 14.10 (ys, 0.8H, NH) (Şekil 79).



Şekil 79 SGK 514'ün ^1H -NMR spektrumu

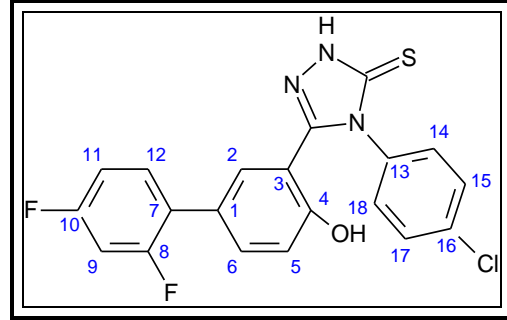
^{13}C -NMR Spektrumu

(75 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 104.44 (C-9), 111.93 (C-11), 113.39 (C-5), 115.32 (C-3), 115.99-115.63 (C-15,17), 123.76 (C-7), 125.75 (C-1), 130.20 (C-14,18), 130.66 (C-13), 131.38 (C-12), 131.75 (C-2), 132.55 (C-6), 149.41 (C-4), 155.57 (C=N), 157.22-160.52 (C-8), 160.01-163.27 (C-16), 159.69-162.95 (C-10), 167.78 (C=S) (Şekil 80).



Şekil 80 SGK 514'ün ¹³C-NMR spektrumu

6.1.21. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(4-klorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 516]



Bileşik [SGK 507] (0.002 mol) üzerine 2N NaOH ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde verilen yöntemle elde edilir. Reaksiyon sonunda madde süzülür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir.

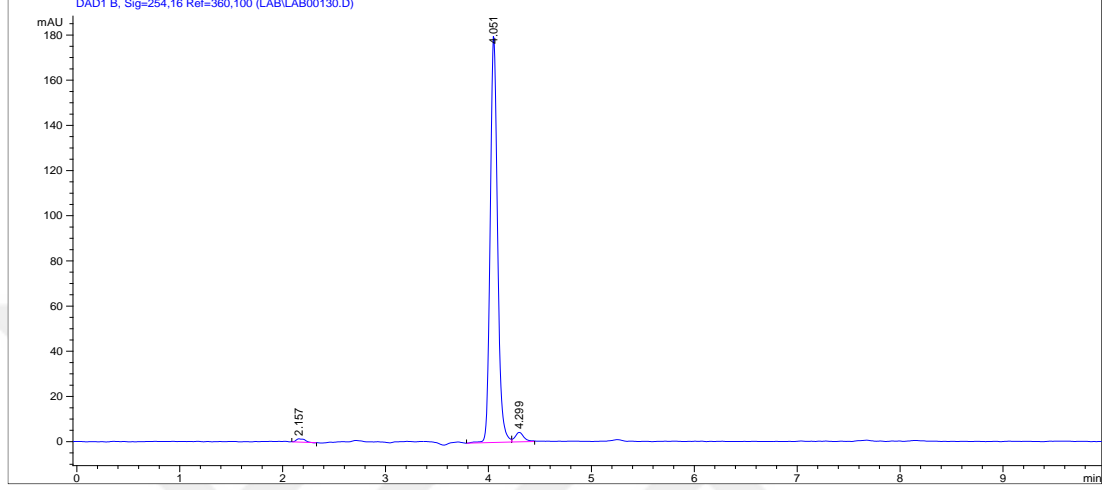
- ☒ Beyaz renkli toz madde
- ☒ Verim : % 95.08
- ☒ E.n. : 255 °C
- ☒ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ☒ Analiz C₂₀H₁₁ClF₂N₃OS ½. H₂O (M.A.: 424.843 g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 56.49	H: 3.05	N: 9.88	S: 7.53
Bulunan (%)	C: 56.16	H: 3.17	N: 9.70	S: 7.33

Kromotografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 33 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri (dk): 4.051 dk (M1) (Şekil 81).

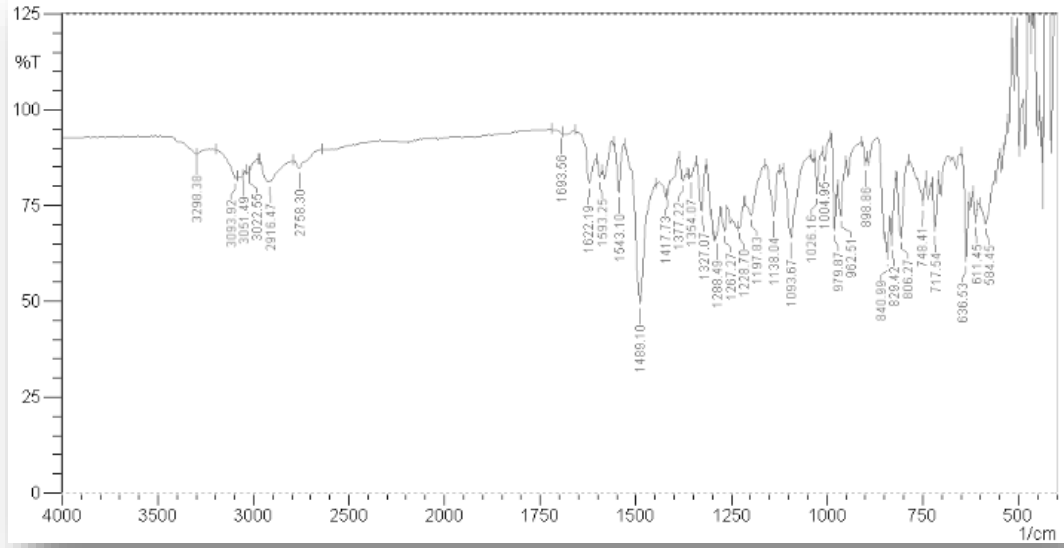


Şekil 81 SGK 516'nin HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

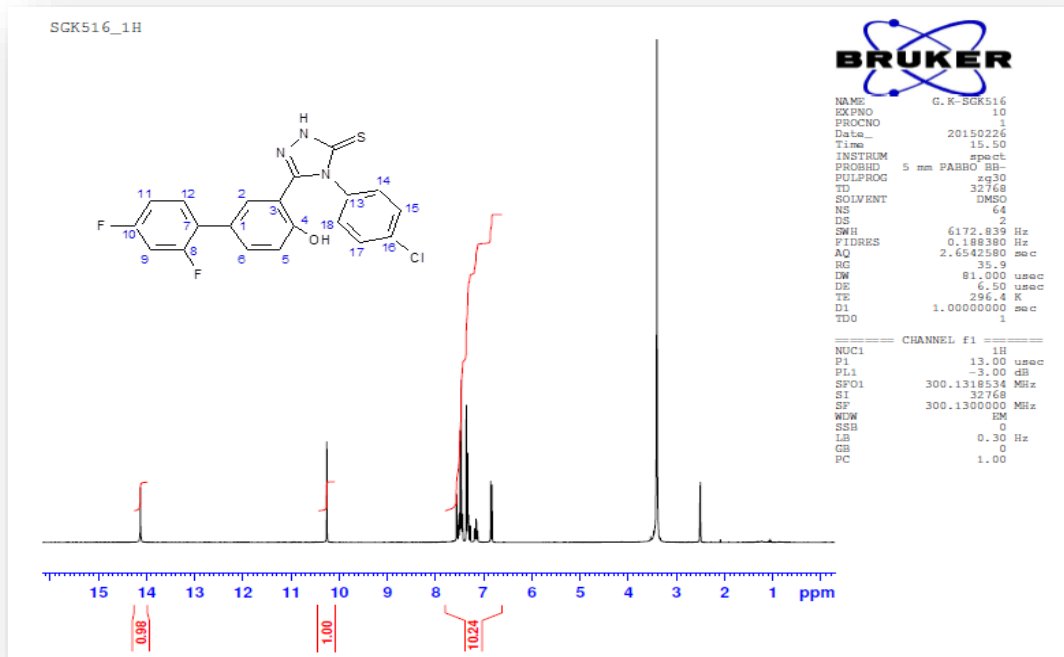
ν maks. (cm⁻¹): 3298 (Ar-OH g.b., ve N-H g.b.), 3093 (Ar-C=C-H g.b.), 1622 (Triazol C=N g.b), 1593, 1543, 1489, 1417 (Ar-C=C- g.b., C-N g.b. ve N-H e.b.), 1327 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1267 (C=S g.b.), 1138 (Ar-F g.b.), 1093 (Ar-Cl g.b.), 840 (1,2,4-trisubstitue benzen e.b.), 806 (1,4-disubstitue benzen e.b.). (Şekil 82).



Şekil 82 SGK 516'nin FT-IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

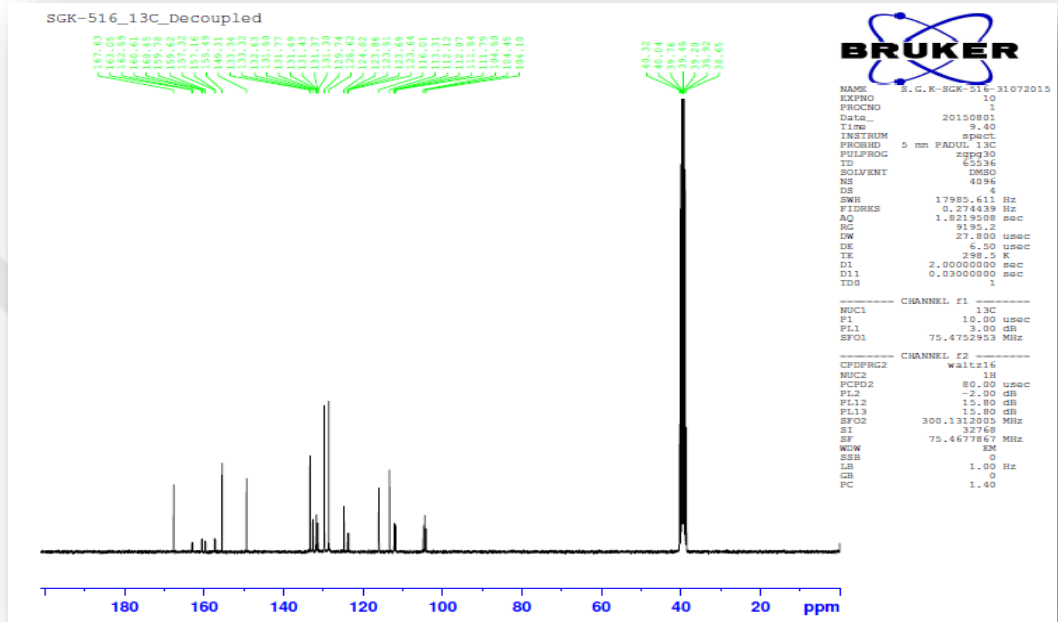
(300 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.50 (çözücü piki), 3.50 (çözücü içindeki su piki), 6.83-7.57 (m, 10H, Ar-H), 10.25 (s, 1H, Ar-OH), 14.13 (s, 1H, triazol NH) (Şekil 83).



Şekil 83 SGK 516'nin ¹H-NMR spektrumu

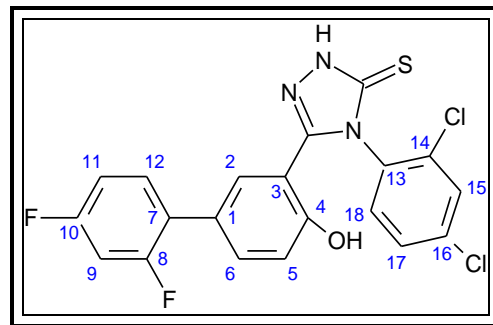
¹³C-NMR Spektrumu

(75 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 104.45 (C-9), 111.94 (C-11), 113.31 (C-5), 116.01 (C-3), 123.75 (C-7), 124.82 (C-1), 128.62 (C-14,18), 129.74 (C-15,17), 131.40 (C-12), 131.72 (C-16), 131.80 (C-13), 132.63 (C-2), 133.33 (C-6), 149.31 (C-4), 155.49 (C=N), 157.24-160.53 (C-8), 159.68-162.97 (C-10), 167.63 (C=S) (Şekil 84).



Şekil 84 SGK 516'nin ¹³C-NMR spektrumu

6.1.22. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(2,4-diklorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 517]



Bileşik [SGK 508] (0.002 mol) üzerine 2N NaOH ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde verilen yönetme göre elde edilir. Reaksiyon sonunda madde süzülür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir.

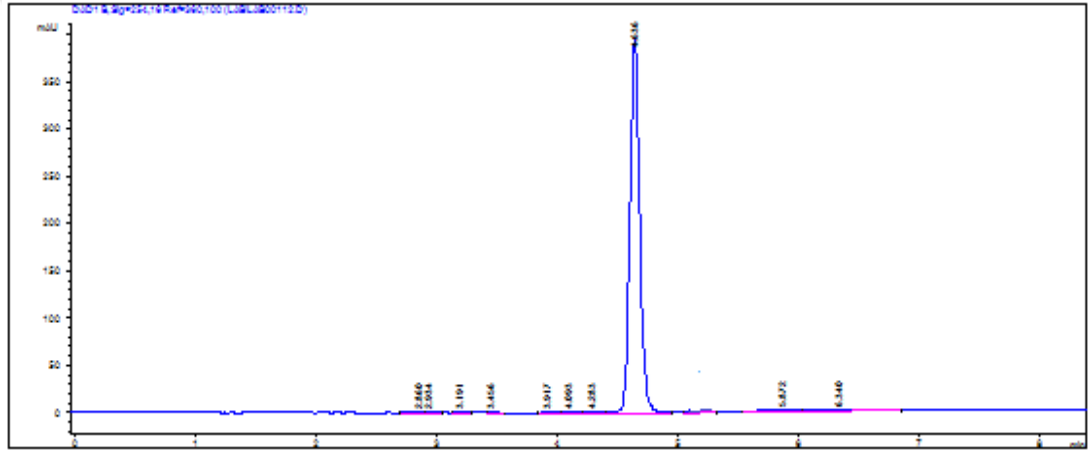
- ✚ Beyaz renkli toz madde
- ✚ Verim : % 77.79
- ✚ E.n. : 215-217 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ✚ Analiz $C_{20}H_{11}Cl_2F_2N_3OS \cdot H_2O$ (M.A.: 468.288 g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 51.29	H: 2.80	N: 8.97	S: 6.85
Bulunan (%)	C: 51.89	H: 2.72	N: 8.90	S: 6.83

Kromotografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 65 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri (dk): 4.63 dk (M1) (Şekil 85).

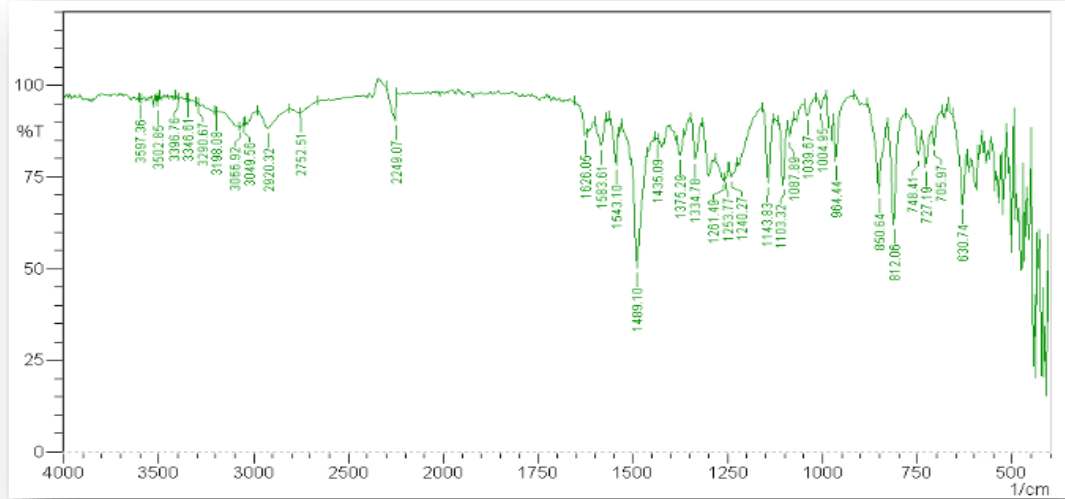


Şekil 85 SGK 517'nin HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

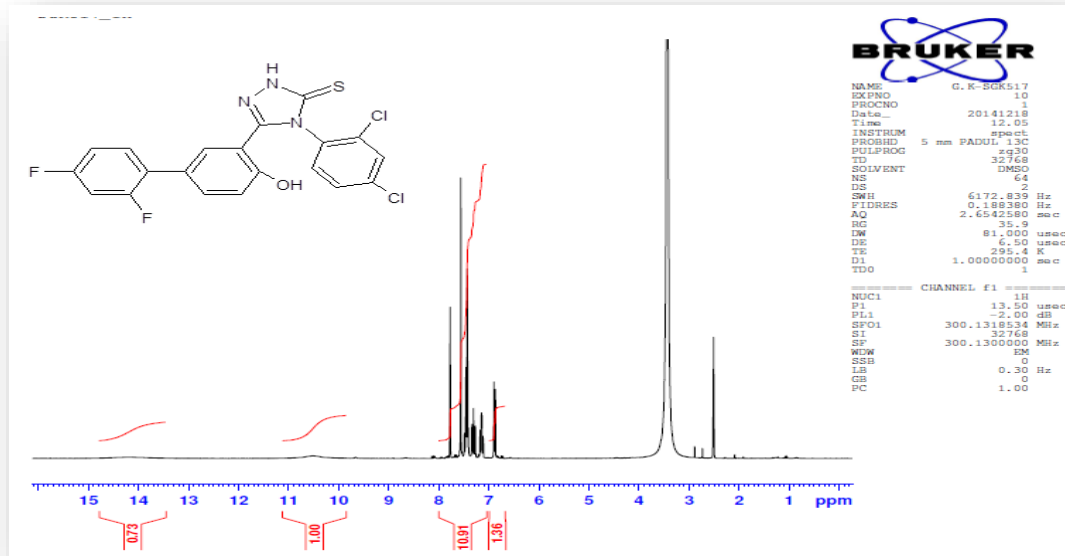
v maks. (cm⁻¹): 3346 (Ar-OH g.b.), 3198 (N-H g.b.), 3066 (=C-H g.b.), 1626 (triazol C=N g.b.), 1583, 1543, 1489, 1435 (Ar-C=C- g.b. ve C-N g.b., N-H e.b.), 1334 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1253 (C=S g.b.), 1143 (Ar-F g.b.), 1103 (Ar-Cl g.b.), 850 (1,2,4-trisubstitue benzen e.b.) (Şekil 86).



Şekil 86 SGK 517'nin FT-IR spektrumu

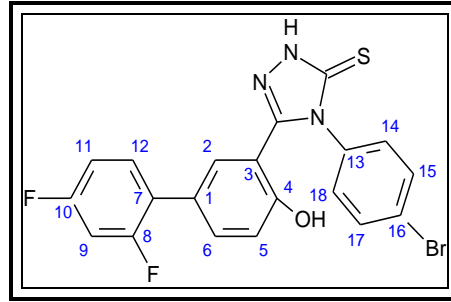
¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 2.50 (çözücü piki), 3.50 (çözücü içindeki su piki), 6.86-7.77 (m, 9H, Ar-H), 10.48 (s, 0.7H, Ar-OH), 14.17 (s, 1/2H, NH) (Şekil 87).



Şekil 87 SGK 517'nin ¹H-NMR spektrumu

6.1.23. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(4-bromofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 519]



Bileşik [SGK 510] (0.002 mol) üzerine 2N NaOH ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde verilen yönteme göre elde edilir. Reaksiyon sonunda madde süzülür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir.

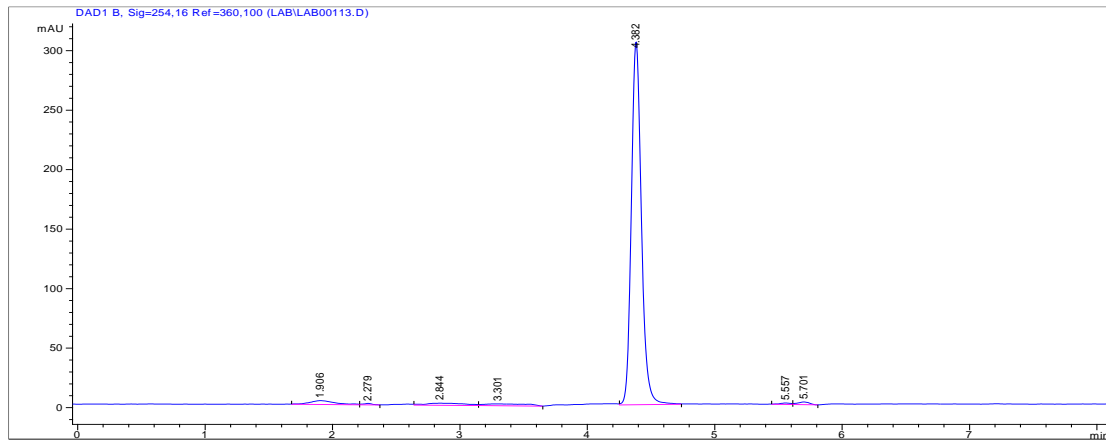
- ✚ Beyaz renkli toz madde
- ✚ Verim : % 69.16
- ✚ E.n. : 263-264 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ✚ Analiz C₂₀H₁₂BrF₂N₃OS (M.A.: 460.294 g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 52.19	H: 2.63	N: 9.13	S: 6.97
Bulunan (%)	C: 52.27	H: 2.91	N: 8.80	S: 6.77

Kromotografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 60 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri (dk): 4.38 dk (M1) (Şekil 88).

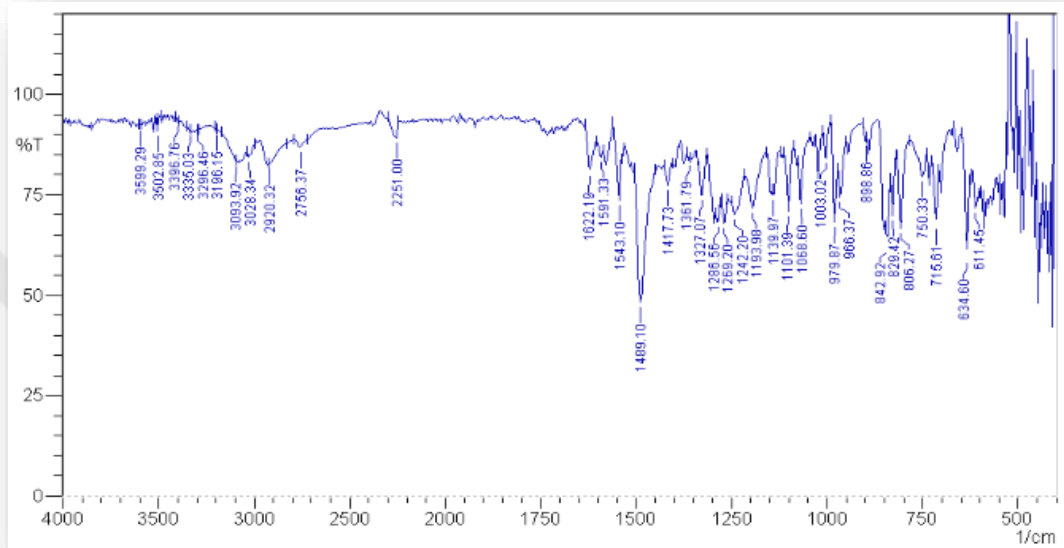


Şekil 88 SGK 519'un HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

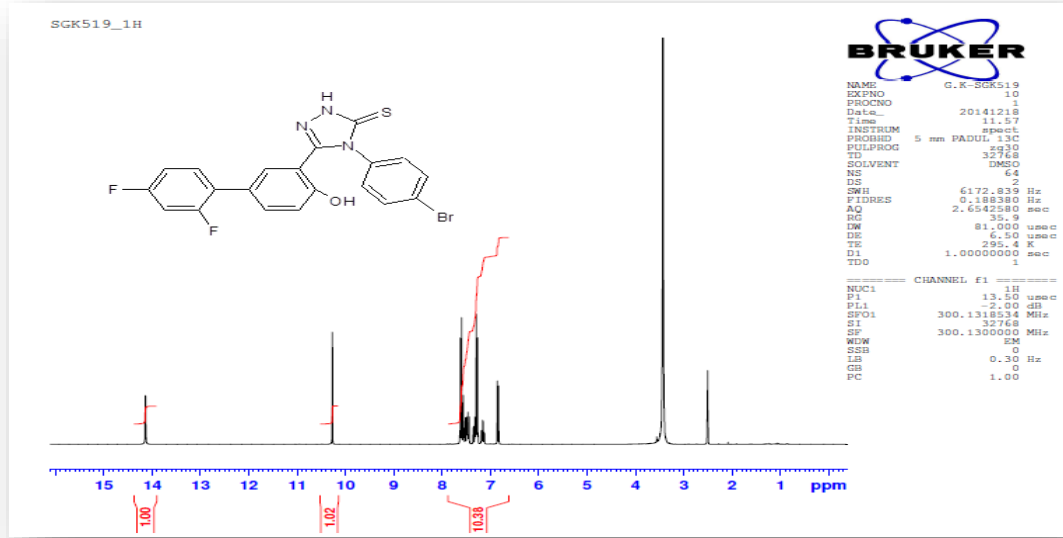
ν maks. (cm⁻¹): 3335 (Ar-OH g.b.), 3196 (N-H g.b.), 3093 (=C-H g.b.), 1622 (triazol C=N g.b.), 1591, 1543, 1489, 1417 (Ar-C=C- g.b. ve C-N g.b., N-H e.b.), 1361 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1242 (C=S g.b.), 1139 (Ar-F g.b.), 1101 (Ar-Br g.b.), 842 (1,2,4-trisubstitue benzen e.b.), 806 (1,4-disubstitue benzen e.b.) (Şekil 89).



Şekil 89 SGK 519'un FT-IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

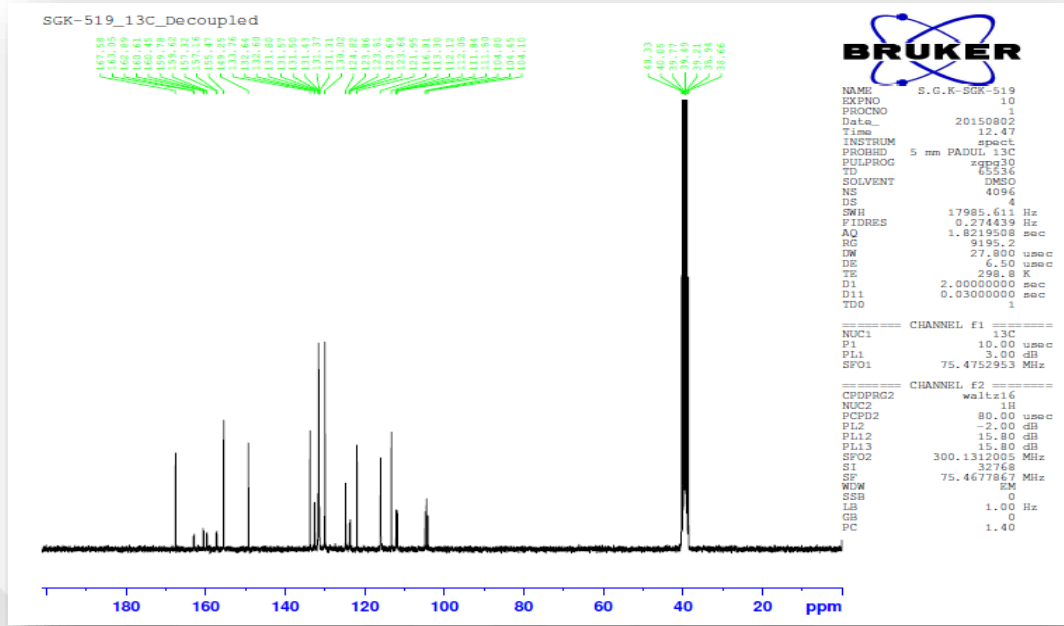
(300 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 2.50 (çözücü piki), 3.50 (çözücü içindeki su piki), 6.82-7.26 ve 7.30-7.59; 7.62 (m, 6H, Ar-H), 7.28 (d, 2H, Ar-H, broma komşu, $J= 6.6$ Hz), 7.61 (d, 2H, Ar-H, triazole komşu, $J= 6.6$ Hz), 10.27 (s, 1H, Ar-OH), 14.13 (s, 1H, NH) (Şekil 90).



Şekil 90 SGK 519'un ¹H-NMR spektrumu

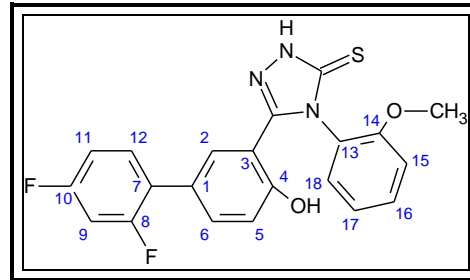
¹³C-NMR Spektrumu

(75 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 104.45 (C-9), 111.90 (C-11), 113.30 (C-5), 116.01 (C-3), 121.95 (C-14,18), 123.75 (C-7), 124.82 (C-1), 130.02 (C-15,17), 131.40 (C-12), 131.57 (C-13), 131.80 (C-16), 132.62 (C-2), 133.76 (C-6), 149.25 (C-4), 155.47 (C=N), 157.24-160.53 (C-8), 159.70-162.97 (C-10), 167.58 (C=S) (Şekil 91).



Şekil 91 SGK 519'un ¹³C-NMR spektrumu

6.1.24. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(2-metoksifenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 520]



Bileşik [SGK 511] (0.002 mol) üzerine 2N NaOH ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde verilen yönetme göre elde edilir. Reaksiyon sonunda madde süzülür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir.

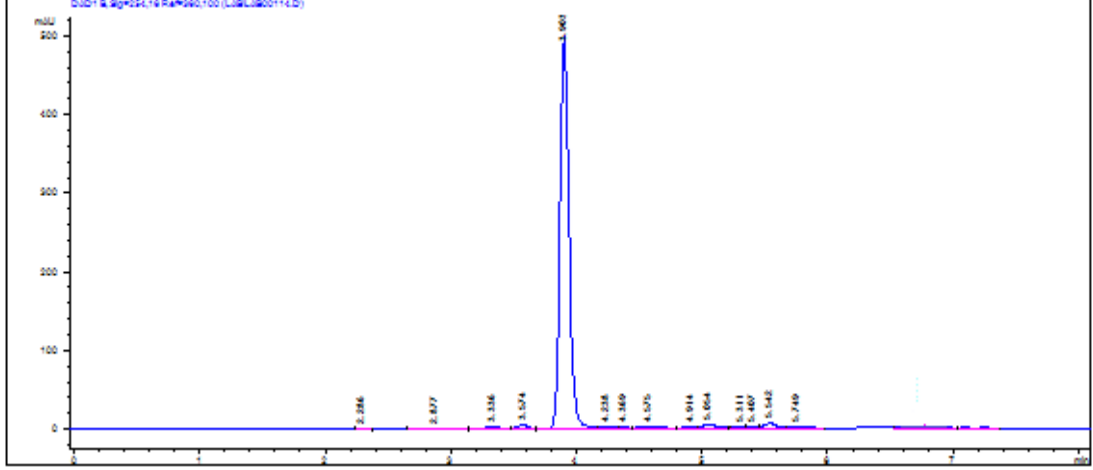
- ✚ Beyaz renkli toz madde
- ✚ Verim : % 65.70
- ✚ E.n. : 196 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ✚ Analiz C₂₁H₁₅F₂N₃O₂S. C₂H₅OH (M.A.: 457.4929 g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 60.32	H: 4.59	N: 9.18	S: 6.99
Bulunan (%)	C: 60.06	H: 4.05	N: 9.63	S: 7.26

Kromatografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 60 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri (dk): 3.90 dk (M1) (Şekil 92).

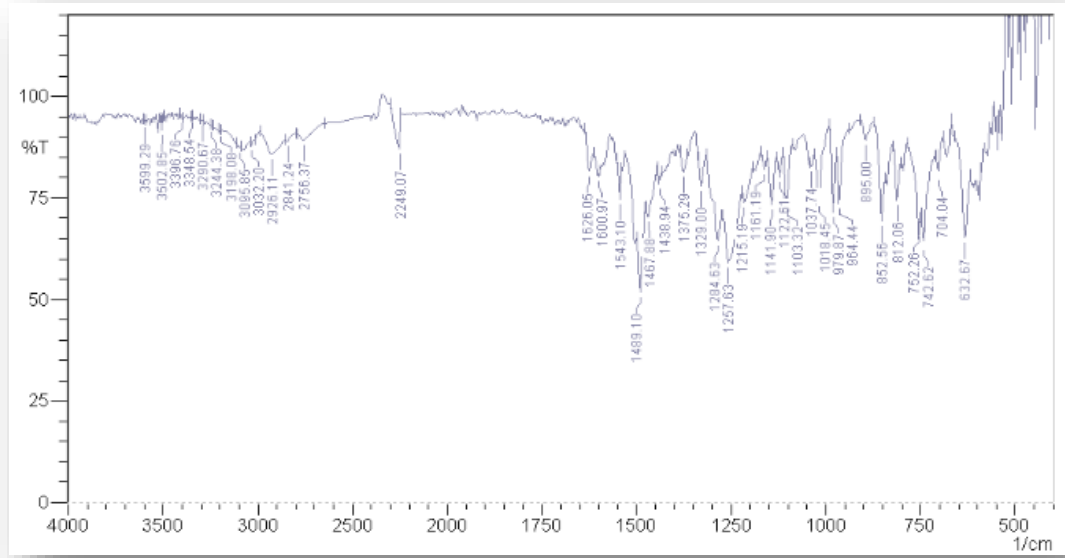


Şekil 92 SGK 520'nin HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

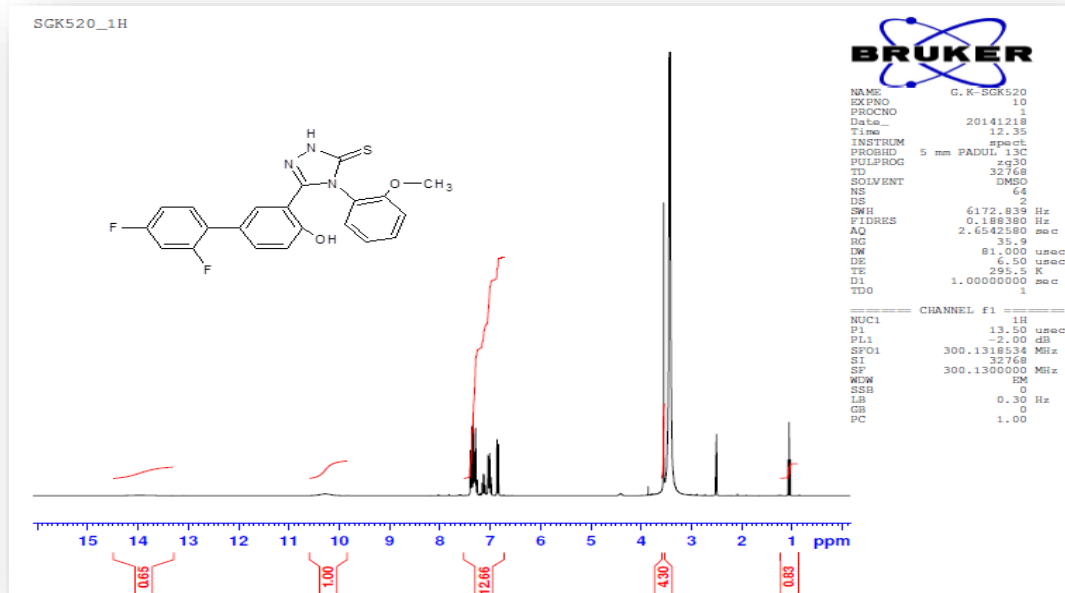
ν maks. (cm⁻¹): 3348 (Ar-OH g.b.), 3198 (N-H g.b.), 3095 (=C-H g.b.), 2926-2841 (Alifatik C-H asim.-sim. g.b.), 1626 (triazol C=N g.b.), 1543, 1489, 1467, 1438 (Ar-C=C- g.b. ve C-N g.b., N-H e.b.), 1329 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1257 (C=S g.b.), 1141 (Ar-F g.b.), 852 (1,2,4-trisubstitue benzen e.b.), 742 (1,2-disubstitue benzen e.b.) (Şekil 93).



Şekil 93 SGK 520'nin FT-IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1.05 (Etanol –CH₃), 2.50 (çözücü piki), 3.43 (çözücü içindeki su piki ve etanol –CH₂), 3.55 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3.90 (Etanol –OH) 6.83-7.39 (m, 10H, Ar-H), 10.31 (s, 1H, Ar-OH), 14.02 (ys, 1/2H, NH) (Şekil 94).

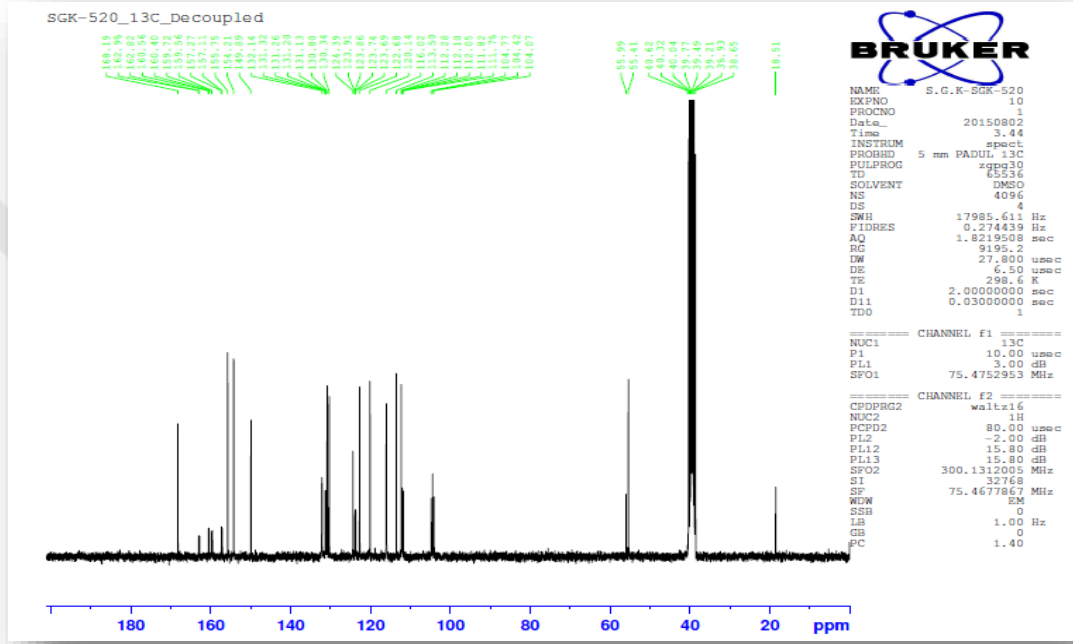


Şekil 94 SGK 520'nin ¹H-NMR spektrumu

¹³C-NMR Spektrumu

(75 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 55.41 (O-CH₃), 104.42 (C-9), 111.93 (C-11), 112.28 (C-15), 116.02 (C-5), 120.14 (C-17) 122.68 (C-16,18), 123.80 (C-7), 124.39 (C-1), 130.34 (C-13), 130.80 (C-2), 131.23 (C-12), 132.14 (C-6), 133.50 (C-3), 149.89 (C-4), 154.21 (C-14), 155.75 (C=N), 157.19-160.48 (C-8), 159.64-162.90 (C-10), 168.19 (C=S) (Şekil 95).

(Etanole ait karbonlar 18.51 ve 55.99 ppm 'de tespit edilmiştir).



Şekil 95 SGK 520'nin ¹³C-NMR spektrumu

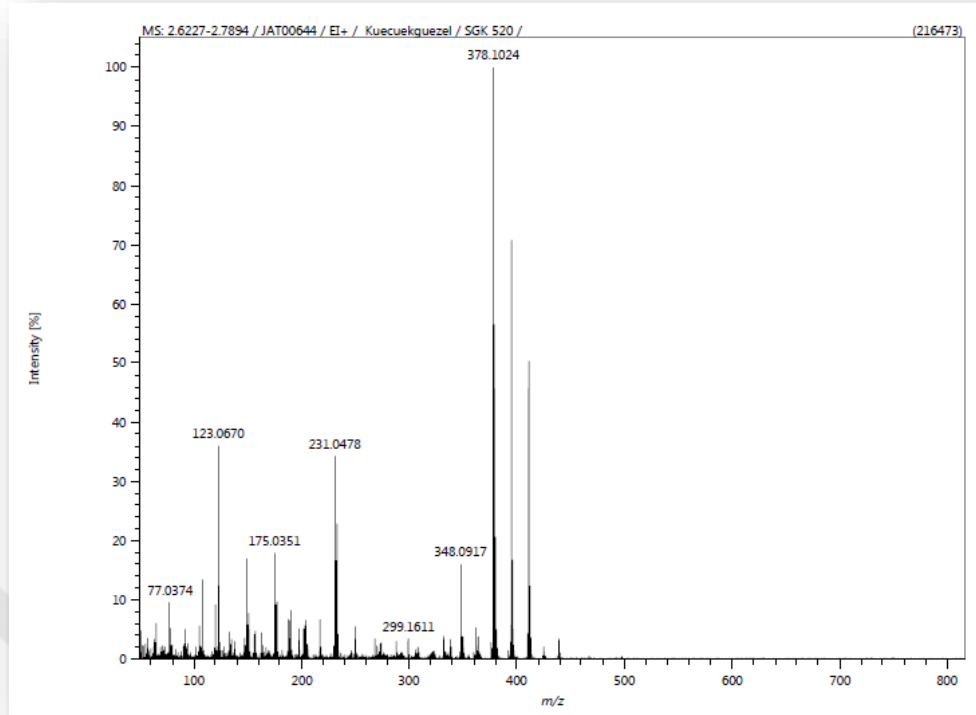
Kütle Spektrumu:

HRMS (EI, m/z): C₂₁H₁₅F₂N₃O₂S için monoizotopik kütle (hesaplanan/bulunan):

411.0847/411.0847

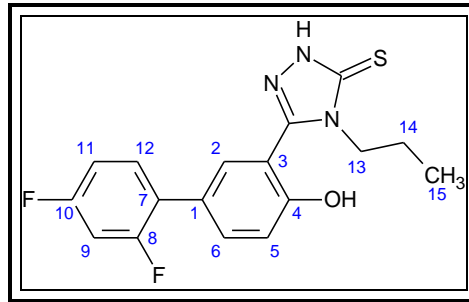
EI-MS m/z (%): 411 ([M⁺], 50.02), 395 (70.43), 378 (100), 362 (6.18), 348 (15.88), 332 (3.92), 299 (3.30), 288 (3.22), 231 (30.16), 175 (15.24), 123 (27.24), 77 (7.35)

(Şekil 96).



Şekil 96 SGK 520 bileşiğine ait HR-MS spektrumu

6.1.25. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-propil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 542]



Bileşik [SGK 531] (0.002 mol) üzerine 2N NaOH ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde verilen yönetme göre elde edilir. Reaksiyon sonunda madde süzülür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir.

- ✚ Beyaz renkli toz madde
- ✚ Verim : % 69.01
- ✚ E.n. : 177-179 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.

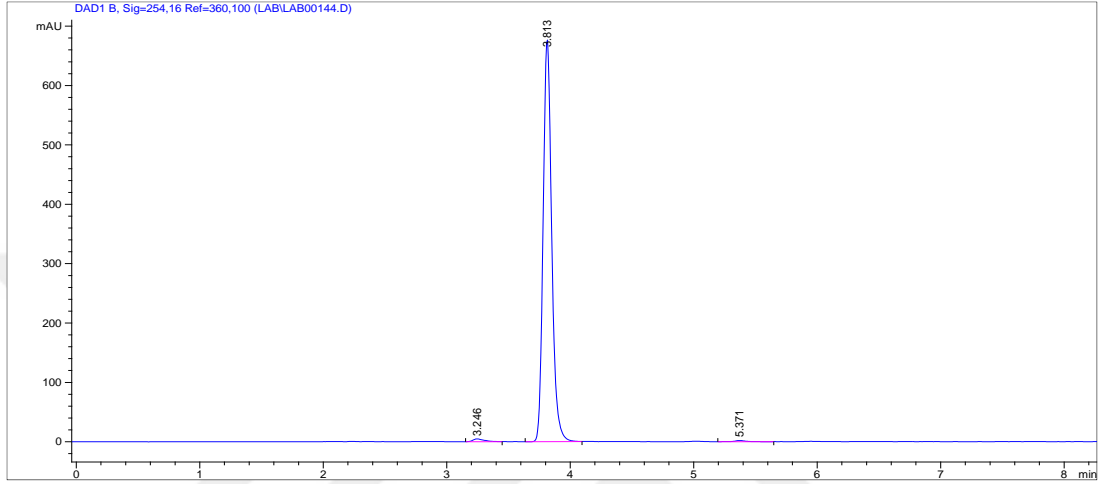
Analiz $C_{17}H_{15}F_2N_3OS$ (M.A.: 347.3823 g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 58.78	H: 4.35	N: 12.10	S: 9.23
Bulunan (%)	C: 58.28	H: 4.50	N: 11.99	S: 9.56

Kromotografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 35 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri (dk): 3.813 dk (M1) (Şekil 97).

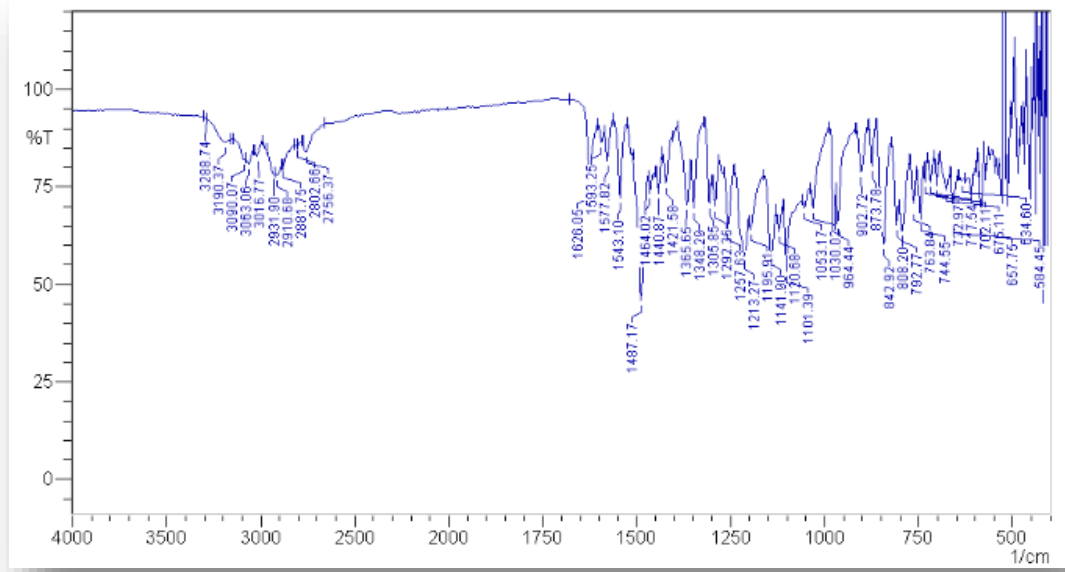


Şekil 97 SGK 542'nin HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

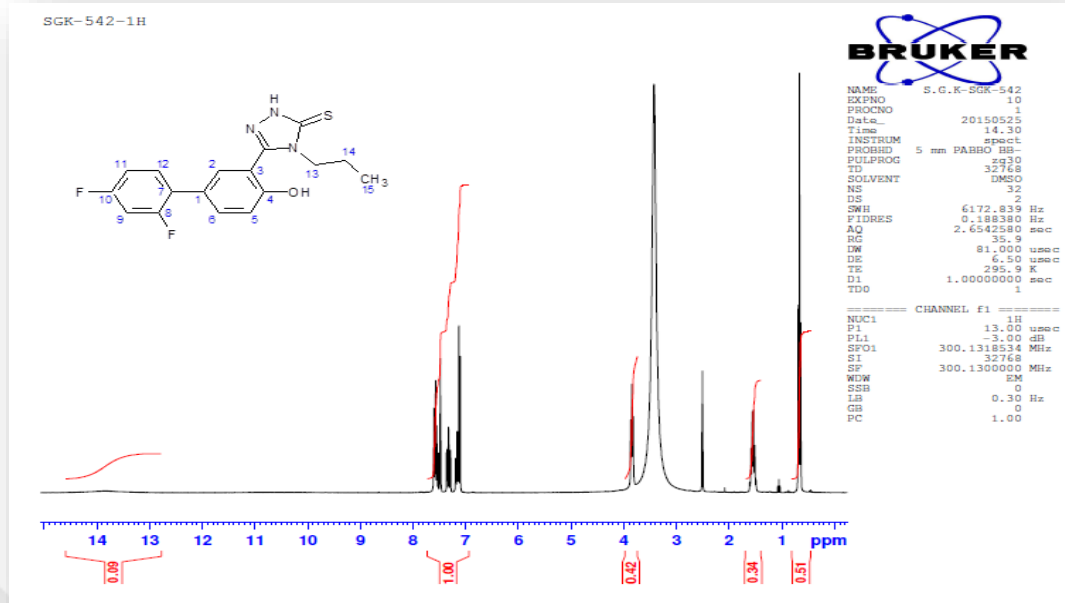
ν maks. (cm^{-1}): 3288 (Ar-OH g.b.), 3190 (N-H g.b.), 3090 (Ar-C=C-H g.b.), 2931-2910 (C-H asim. ve sim. g.b.), 1626 (Triazol C=N g.b.), 1593, 1577, 1543, 1487 (Ar-C=C- g.b., C-N g.b. ve N-H e.b.), 1464 (Alifatik C-H e.b.), 1348 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1257 (C=S g.b.), 1141 (Ar-F g.b.), 842 (1,2,4-trisubstitue benzen e.b.) (Şekil 98).



Şekil 98 SGK 542'nin FT-IR spektrumu

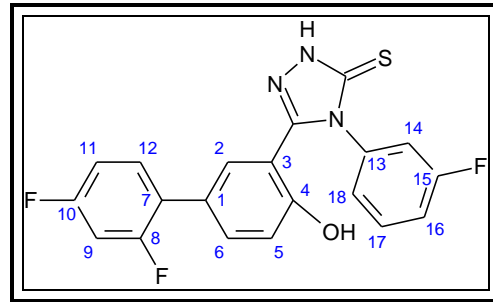
¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 0.66 (t, 3H, -CH₂-CH₂-CH₃), 1.54 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CH₃), 2.50 (çözücü piki), 3.42 (çözücü içindeki su piki), 3.84 (t, 2H, -CH₂-CH₂-CH₃), 7.10-7.61 (m, 6H, Ar-H), 13.76 (ys, 1/2H, triazol NH). *Ar-OH* çözücününün döteryumu ile yer değiştirmiştir (Şekil 99).



Şekil 99 SGK 542'nin ¹H-NMR spektrumu

6.1.26. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(3-fluorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 544]



Bileşik [SGK 533] (0.002 mol) üzerine 2N NaOH ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde verilen yöntemle göre elde edilir. Reaksiyon sonunda madde süzülür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir.

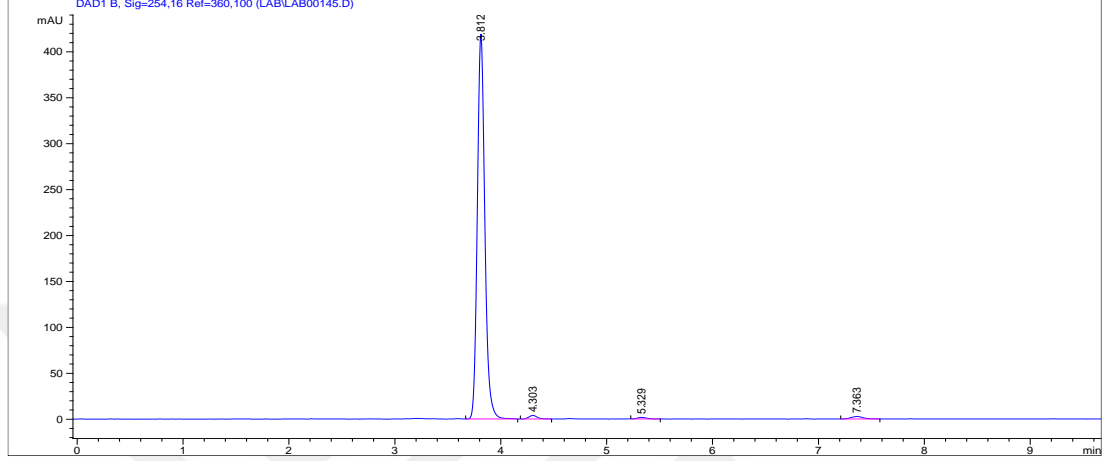
- ✚ Beyaz renkli toz madde
- ✚ Verim : % 98.28
- ✚ E.n. : 244 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ✚ Analiz C₂₀H₁₂F₃N₃OS (M.A.: 399.3889 g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 60.15	H: 3.03	N: 10.52	S: 8.03
Bulunan (%)	C: 59.85	H: 3.27	N: 10.46	S: 8.16

Kromotografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 37 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri (dk): 3.812 dk (M1) (Şekil 100).

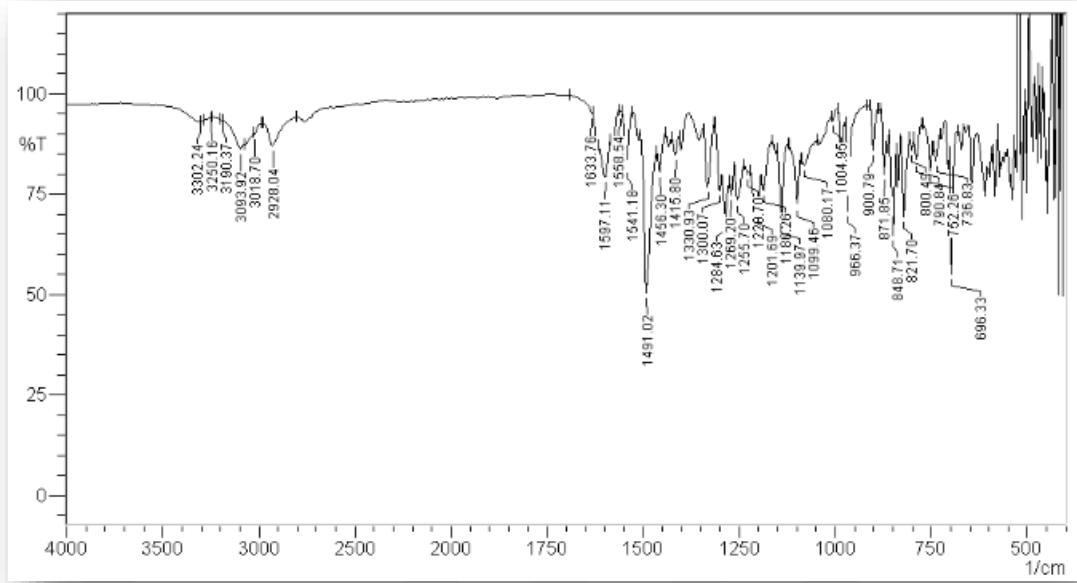


Şekil 100 SGK 544'ün HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

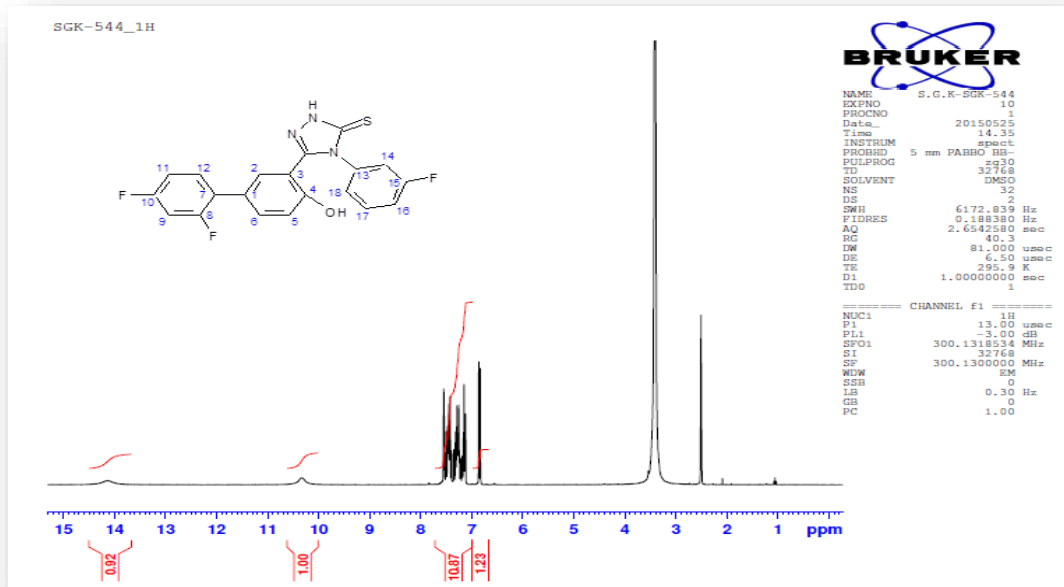
ν maks. (cm⁻¹): 3302 (Ar-OH g.b.), 3250 (N-H g.b.), 3093 (Ar-C=C-H g.b.), 1633 (Triazol C=N g.b), 1597, 1558, 1541, 1491 (Ar-C=C- g.b., C-N g.b. ve N-H e.b.), 1330 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1255 (C=S g.b.), 1139 (Ar-F g.b.), 848 (1,2,4-trisubstitue benzen e.b.), 752 (1,3-disubstitue benzen e.b.) (Şekil 101).



Şekil 101 SGK 544'ün FT-IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

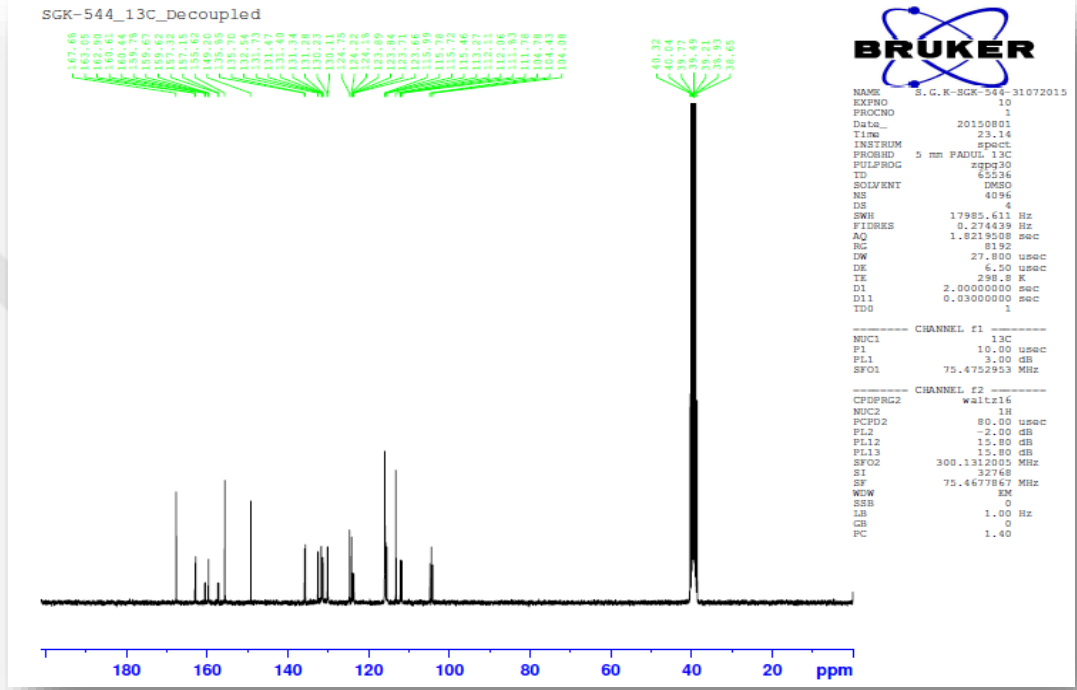
(300 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.50 (çözücü piki), 3.43 (çözücü içindeki su piki), 6.83-7.53 (m, 10H, Ar-H), 10.32 (s, 1H, Ar-OH), 14.14 (ys, 1H, triazol NH) (Şekil 102).



Şekil 102 SGK 544'ün ¹H-NMR spektrumu

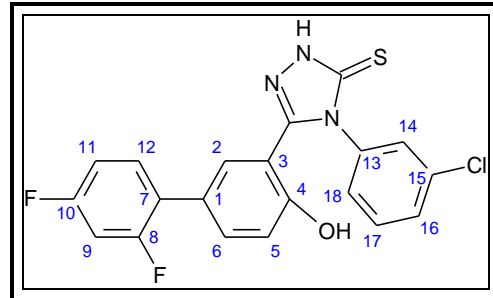
¹³C-NMR Spektrumu

(75 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 104.43 (C-9), 111.94 (C-11), 113.27 (C-5), 115.46 (C-17) 115.75 (C-16), 115.99 (C-3), 123.77 (C-7), 124.20 (C-14), 124.75 (C-1), 130.17 (C-13), 132.54 (C-2), 131.36 (C-12), 131.73 (C-18), 135.77 (C-6), 149.20 (C-4), 155.62 (C=N), 157.22-160.57 (C-8), 159.71-162.97 (C-10), 159.62 (C-15), 167.68 (C=S) (Şekil 103).



Şekil 103 SGK 544'ün ¹³C-NMR spektrumu

6.1.27. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(3-klorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iyon [SGK 545]



Bileşik [SGK 534] (0.002 mol) üzerine 2N NaOH ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde verilen yönteme göre elde edilir. Reaksiyon sonunda madde süzülür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir.

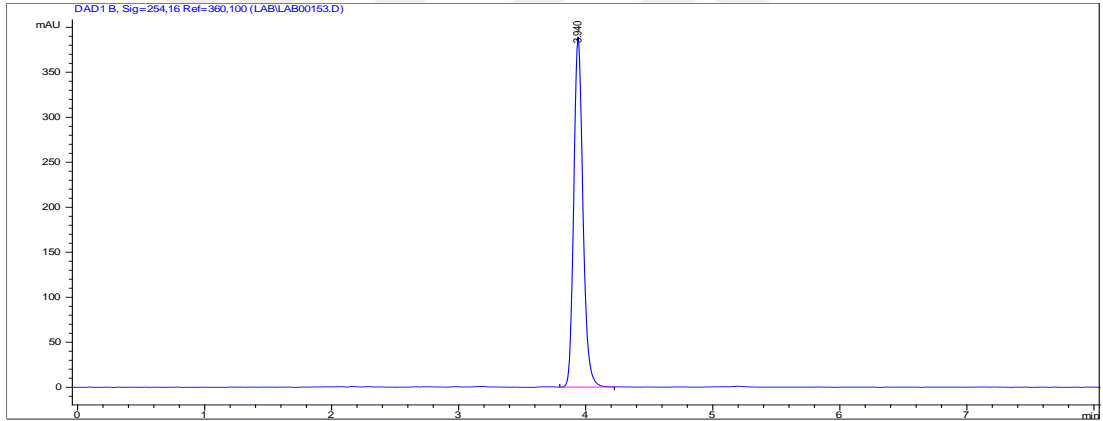
- ✚ Beyaz renkli toz madde
- ✚ Verim : % 95.08
- ✚ E.n. : 243-244 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ✚ Analiz $C_{20}H_{12}ClF_2N_3OS$ 1/5 C_2H_5OH (M.A.: 425.0572 g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 57.59	H: 3.10	N: 9.88	S: 7.52
Bulunan (%)	C: 57.54	H: 3.25	N: 10.13	S: 8.03

Kromotografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 36 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri (dk): 3.940 dk (M1) (Şekil 104).

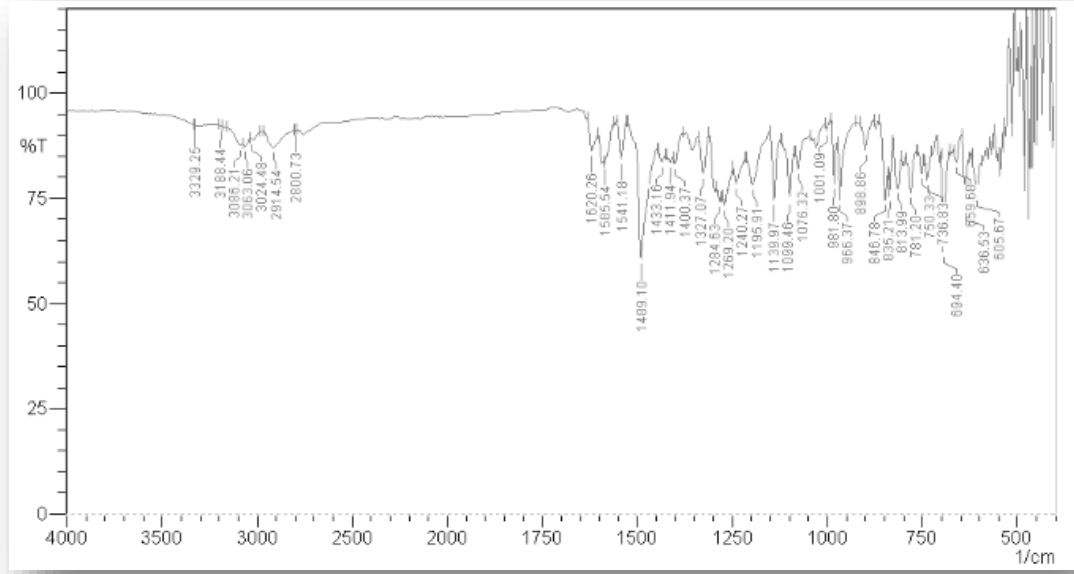


Şekil 104 SGK 545'in HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

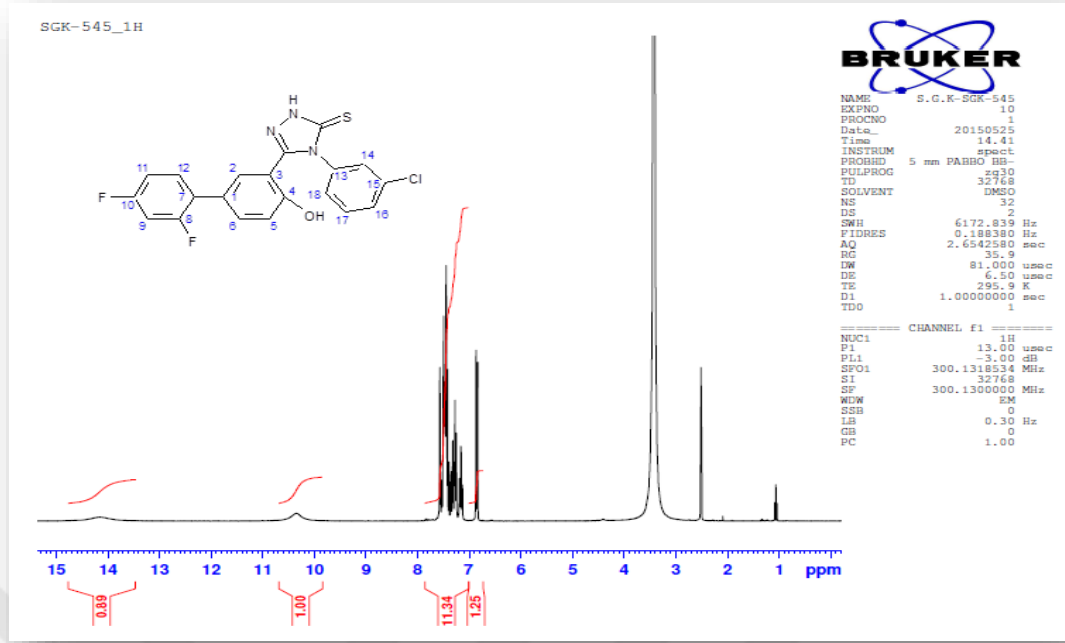
v maks. (cm⁻¹): 3329 (Ar-OH g.b.), 3188 (N-H g.b.), 3086-3063 (Ar-C=C-H g.b.), 1620 (Triazol C=N g.b.); 1585, 1541, 1489, 1433 (Ar-C=C- g.b., C-N g.b. ve N-H e.b.), 1327 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1269 (C=S g.b.), 1139 (Ar-F g.b.), 1099 (Ar-Cl g.b.), 846 (1,2,4-trisubstitue benzen e.b.), 781-813 (1,3-disübstitüe benzen e.b.) (Şekil 105).



Şekil 105 SGK 545'in FT-IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 1.3 (Etanol –CH₃), 2.50 (çözücü piki), 3.43 (çözücü içindeki su piki ve etanol –CH₂), 4.4 (Etanol –OH), 6.83-7.57 (m, 10H, Ar-H), 10.34 (s, 1H, Ar-OH), 14.16 (ys, 3/4H, triazol NH) (Şekil 106).

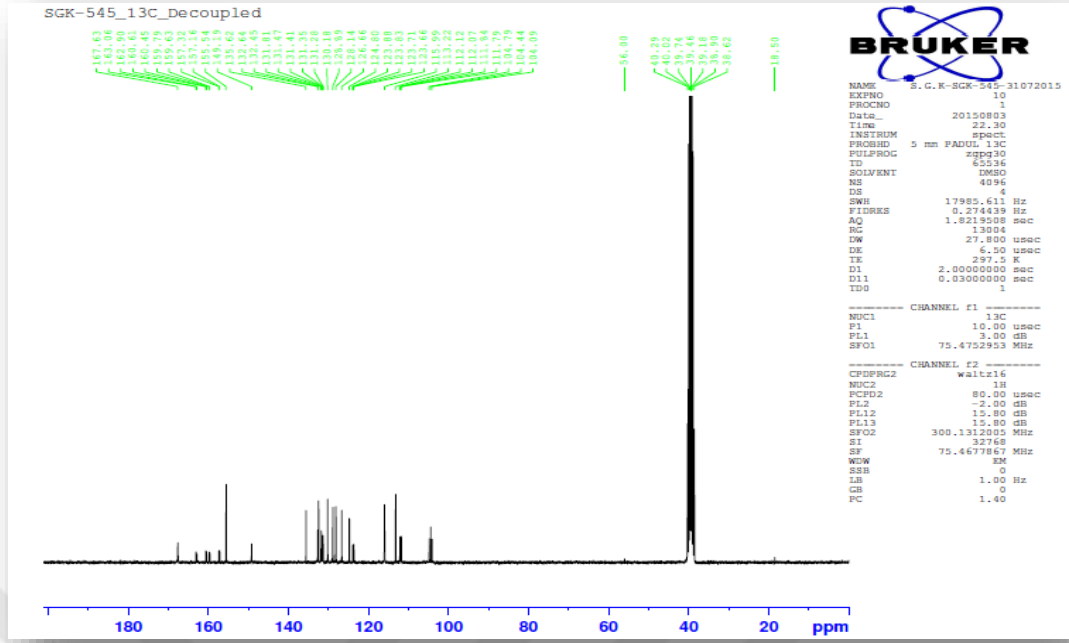


Şekil 106 SGK 545'in ¹H-NMR spektrumu

¹³C-NMR Spektrumu

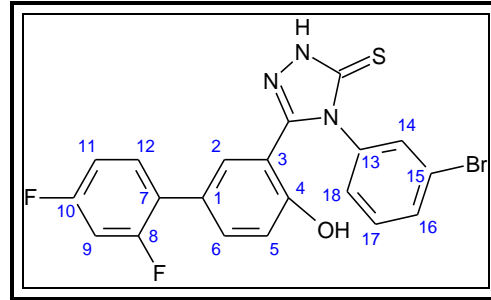
(75 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 104.44 (C-9), 111.93 (C-11), 113.22 (C-5), 115.99 (C-3), 123.77 (C-7), 124.80 (C-1), 126.66-128.14-128.89 (C-14,16,17), 130.18 (C-13), 132.45 (C-2), 131.38 (C-12), 131.81 (C-18), 132.65 (C-15), 135.62 (C-6), 149.19 (C-4), 155.54 (C=N), 157.24-160.53 (C-8), 159.71-162.98 (C-10), 167.63 (C=S) (Şekil 107).

(Etanol karbonları 18.50 ve 56.00 ppm'de tespit edilmiştir).



Şekil 107 SGK 545'in ¹³C-NMR spektrumu

6.1.28. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(3-bromofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 547]



Bileşik [SGK 536] (0.002 mol) üzerine 2N NaOH ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde verilen yöntemle elde edilir. Reaksiyon sonunda madde süzülür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir.

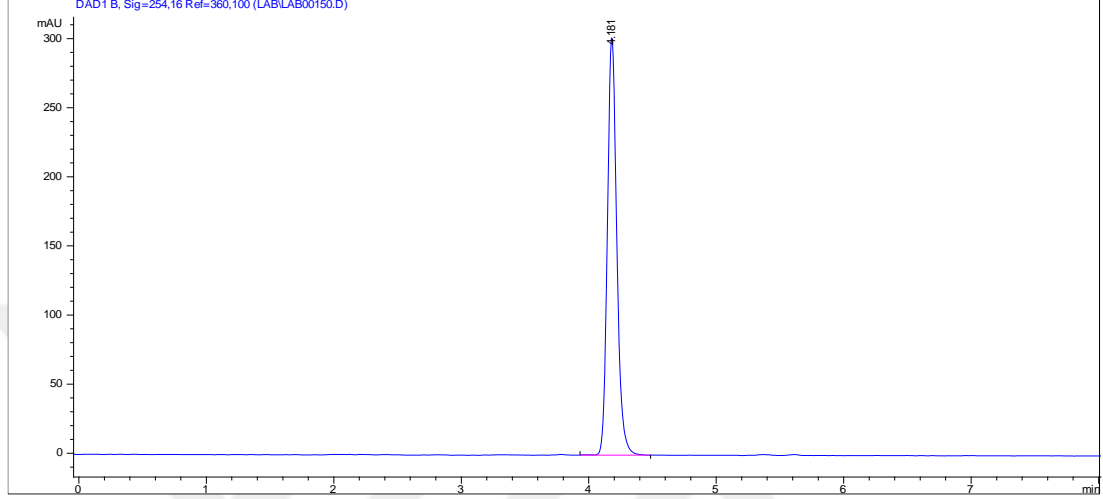
- ✚ Beyaz renkli toz madde
- ✚ Verim : % 84.46
- ✚ E.n. : 232-233 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ✚ Analiz C₂₀H₁₂BrF₂N₃OS (M.A.: 460.2945 g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 52.19	H: 2.63	N: 9.13	S: 6.97
Bulunan (%)	C: 51.31	H: 3.01	N: 9.06	S: 6.62

Kromotografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 36 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri (dk): 4.181 dk (M1) (Şekil 108).

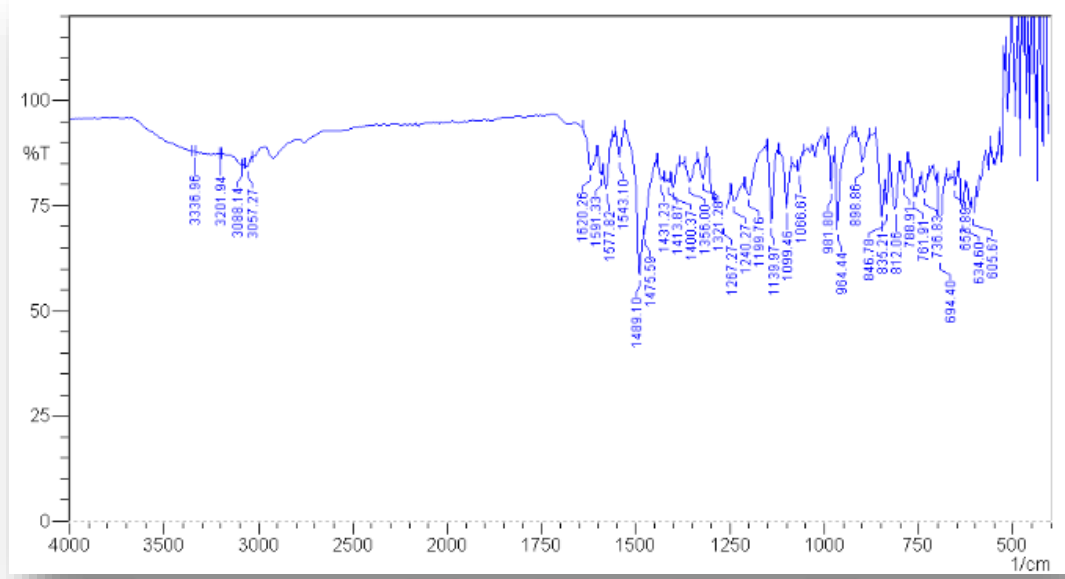


Şekil 108 SGK 547'nin HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

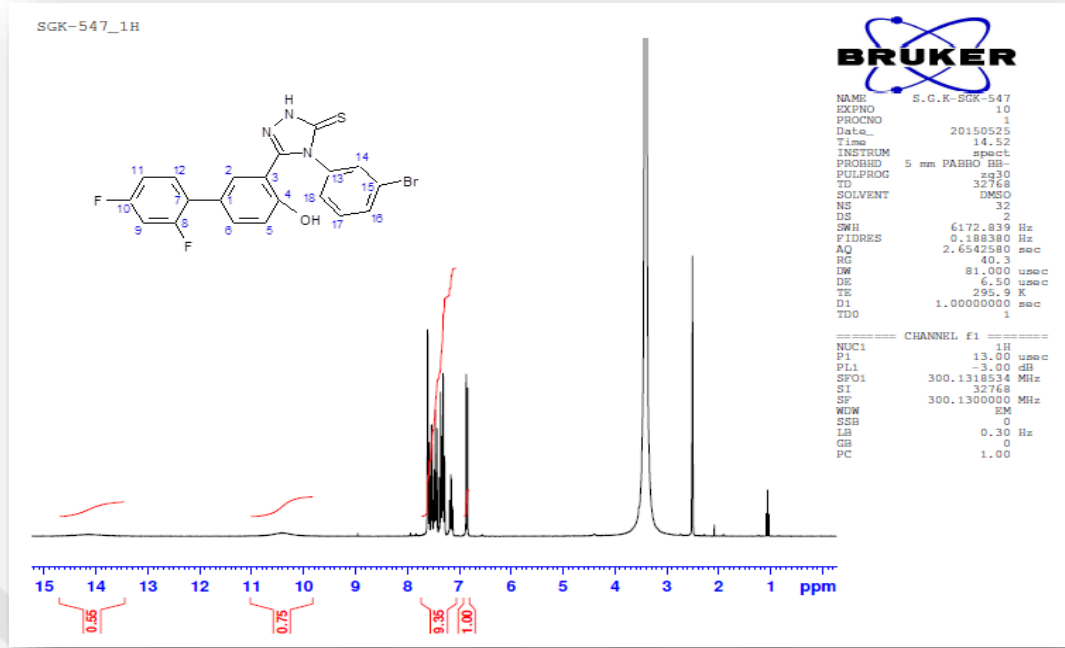
v maks. (cm⁻¹): 3336 (Ar-OH g.b.), 3201 (N-H g.b.), 3088 (Ar-C=C-H g.b.), 1620 (Triazol C=N g.b.), 1591, 1577, 1543, 1489 (Ar-C=C- g.b., C-N g.b. ve N-H e.b.), 1321 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1240 (C=S g.b.), 1139 (Ar-F g.b.), 1066 (Ar-Br g.b.), 846 (1,2,4-trisubstitue benzen e.b.), 788-812 (1,3-disubstitue benzen e.b.) (Şekil 109).



Şekil 109 SGK 547'nin FT-IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

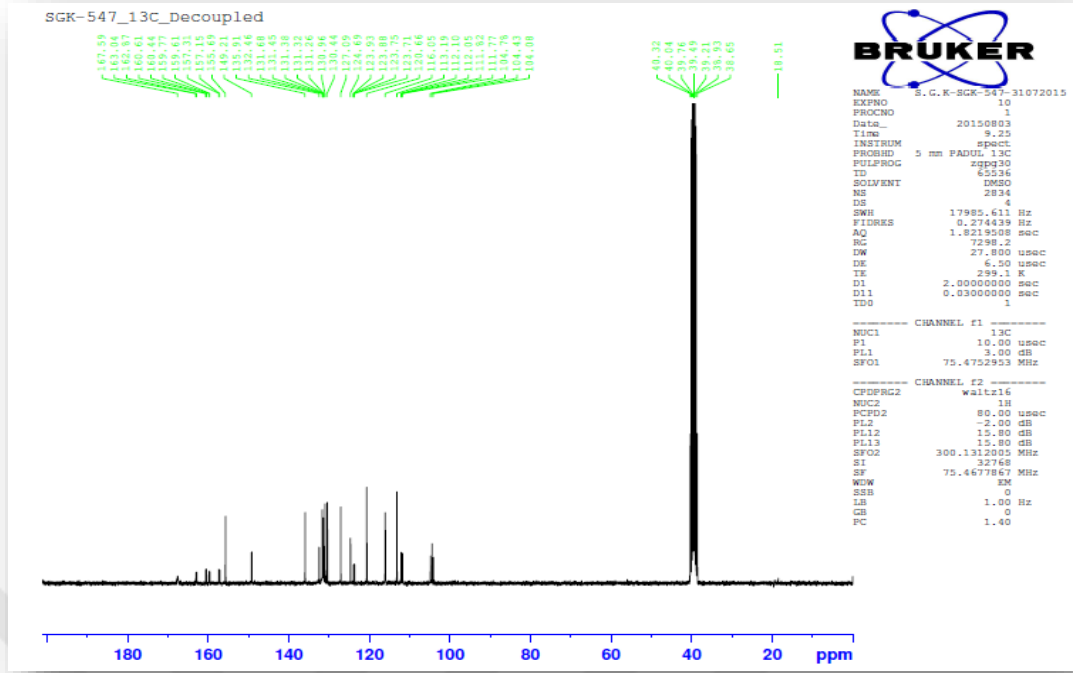
(300 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.50 (çözücü piki), 3.43 (çözücü içindeki su piki), 6.84-7.59 (m, 10H, Ar-H), 10.42 (s, ³/₄ H, Ar-OH), 14.12 (ys, ¹/₂ H, triazol NH) (Şekil 110).



Şekil 110 SGK 547'nin ¹H-NMR spektrumu

¹³C-NMR Spektrumu

(75 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 104.43 (C-9), 111.93 (C-11), 113.19 (C-5), 116.05 (C-3), 123.81 (C-7), 124.69 (C-1), 127.09 (C-14,16), 130.44 (C-13), 130.96 (C-17,18), 131.36 (C-12), 131.68 (C-15), 132.46 (C-2), 135.91 (C-6), 149.21 (C-4), 155.69 (C=N), 157.22-160.52 (C-8), 159.69-162.95 (C-10), 167.59 (C=S) (Şekil 111).



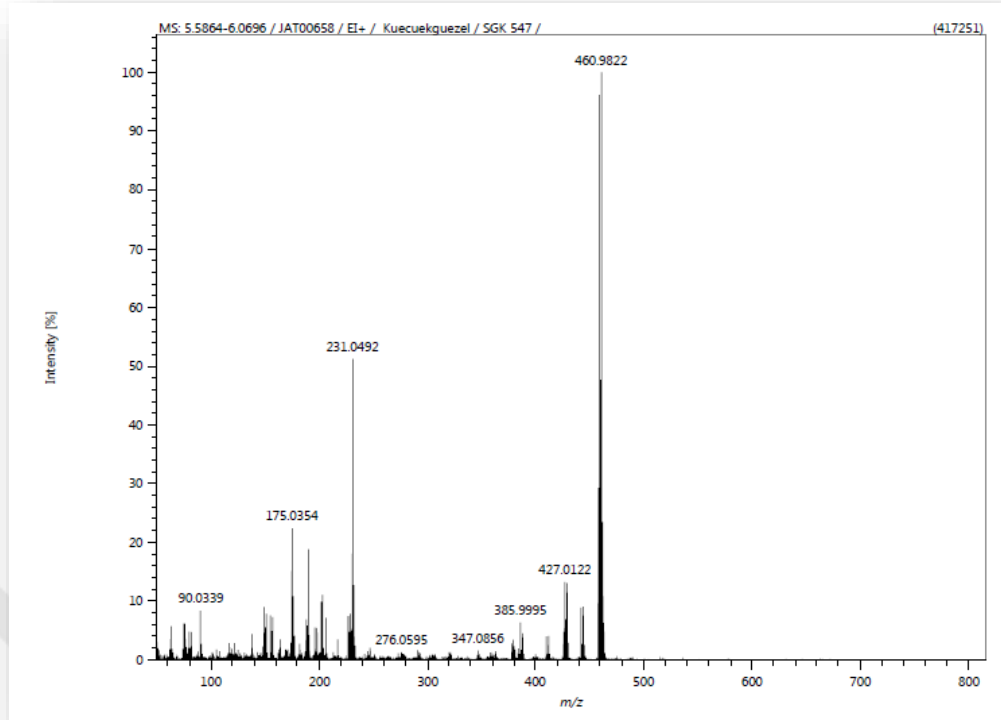
Şekil 111 SGK 547'nin ^{13}C -NMR spektrumu

Kütle Spektrumu:

HRMS (EI, m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{BrF}_2\text{N}_3\text{OS}$ için monoizotopik kütle (hesaplanan/bulunan):

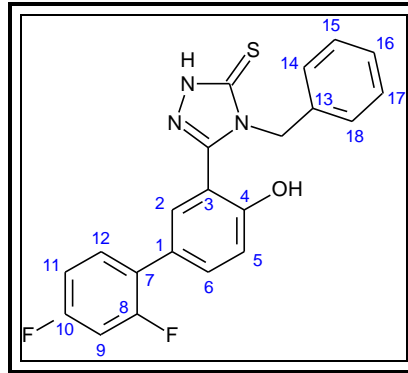
458.9846/458.9847

EI-MS m/z (%): 460 ($[\text{M}^+]+2$), 458 ($[\text{M}^+]$, 100), 427 (13.05), 385 (6.43), 357 (1.32), 320 (1.49), 273 (1.29), 231 (43.16), 175 (17.94), 149 (8.01), 90 (6.08) (Şekil 112).



Şekil 112 SGK 547 bileşiğine ait HR-MS spektrumu

6.1.29. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-benzil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 549]



Bileşik [SGK 538] (0.002 mol) üzerine 2N NaOH ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde verilen yönetime göre elde edilir. Reaksiyon sonunda madde süzülür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir.

- ☑ Beyaz renkli toz madde
- ☑ Verim : % 92.03
- ☑ E.n. : 238 °C

✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.

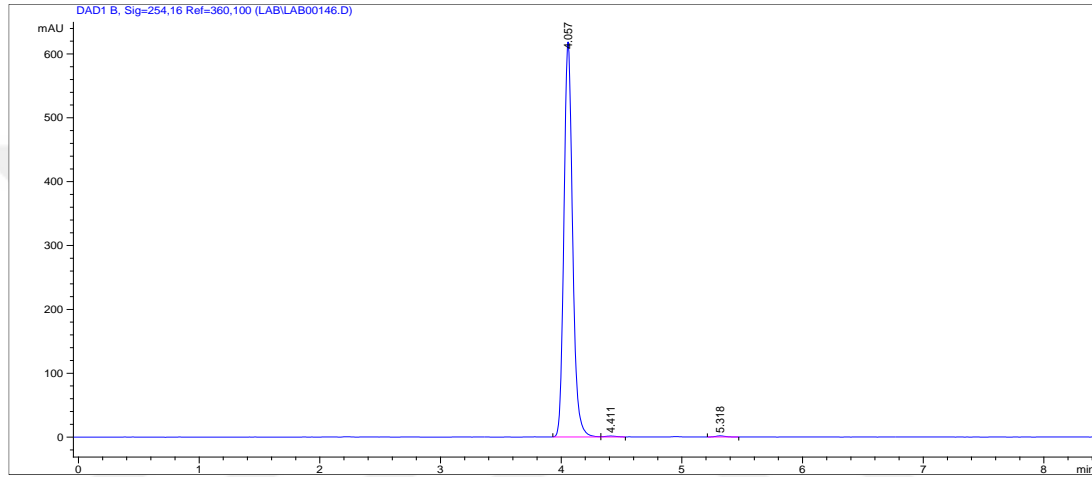
✚ Analiz $C_{21}H_{15}F_2N_3OS$ (M.A.: 395.425 g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 63.79	H: 3.82	N: 10.63	S: 8.11
Bulunan (%)	C: 63.46	H: 4.19	N: 10.48	S: 7.82

Kromatografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 38 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri (dk): 4.057 dk (M1) (Şekil 113).

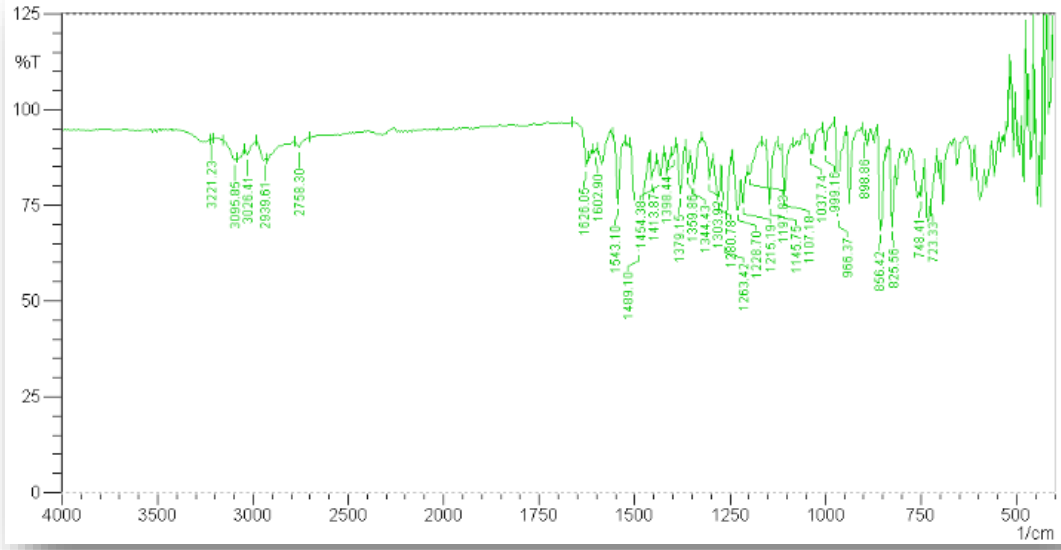


Şekil 113 SGK 549'un HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

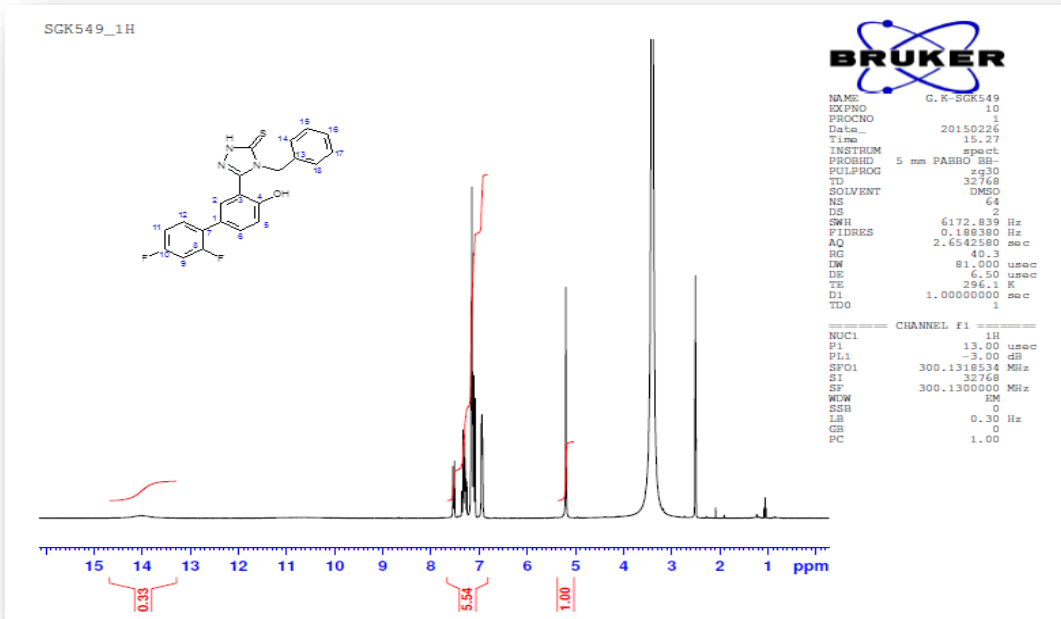
ν maks. (cm^{-1}): 3221 (Ar-OH g.b., N-H g.b.), 3095 (Ar-C=C-H g.b.), 2939 (Alifatik C-H g.b.), 1626 (Triazol C=N g.b.), 1602, 1543, 1489, 1454 (Ar-C=C- g.b., C-N g.b., N-H e.b. ve Alifatik C-H e.b.), 1344 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1263 (C=S g.b.), 1145 (Ar-F g.b.), 856 (1,2,4-trisüstitüe benzen e.b.), 748 (monosüstitüe benzen e.b.) (Şekil 114).



Şekil 114 SGK 549'un FT-IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

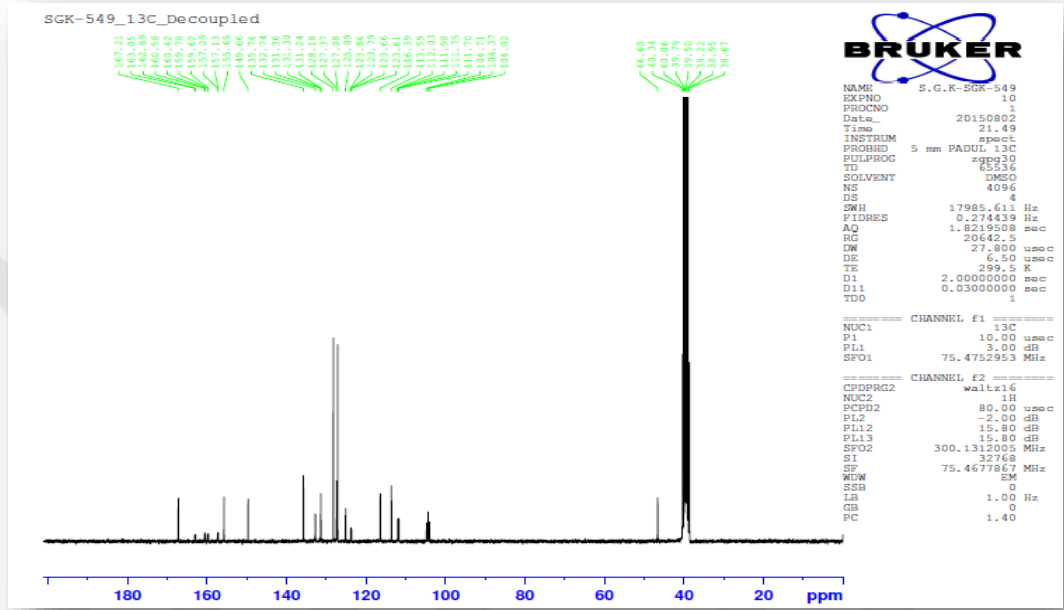
(300 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.50 (çözücü piki), 3.50 (çözücü içindeki su piki), 5.19 (s, 2H, Benzil -CH₂-), 6.92-7.54 (m, 11H, Ar-H), 14.01 (ys, 1H, triazol NH). *Ar-OH* çözünün döteryumu ile yer değiştirmiştir (Şekil 115).



Şekil 115 SGK 549'un ¹H-NMR spektrumu

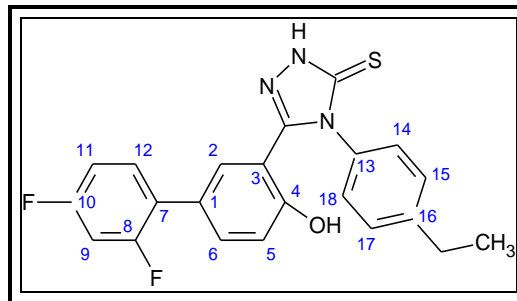
¹³C-NMR Spektrumu

(75 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 104.37 (C-9), 111.86 (C-11), 113.59 (C-5), 116.39 (C-3), 123.72 (C-7), 125.09 (C-1), 127.08 (C-14,18), 128.18 (C-15,17), 127.37 (C-16), 131.26 (C-12), 131.36 (C-13), 132.74 (C-2), 135.74 (C-6), 149.66 (C-4), 155.68 (C=N), 157.20-159.80 (C-8), 159.70-162.93 (C-10), 167.21 (C=S) (Şekil 116).



Şekil 116 SGK 549'un ¹³C-NMR spektrumu

6.1.30. 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(4-etilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 552]



Bileşik [SGK 541] (0.002 mol) üzerine 2N NaOH ilave edilerek genel sentez yöntemlerinde verilen yöntemle elde edilir. Reaksiyon sonunda madde süzülür, kurutulur ve etanolden kristallendirilir.

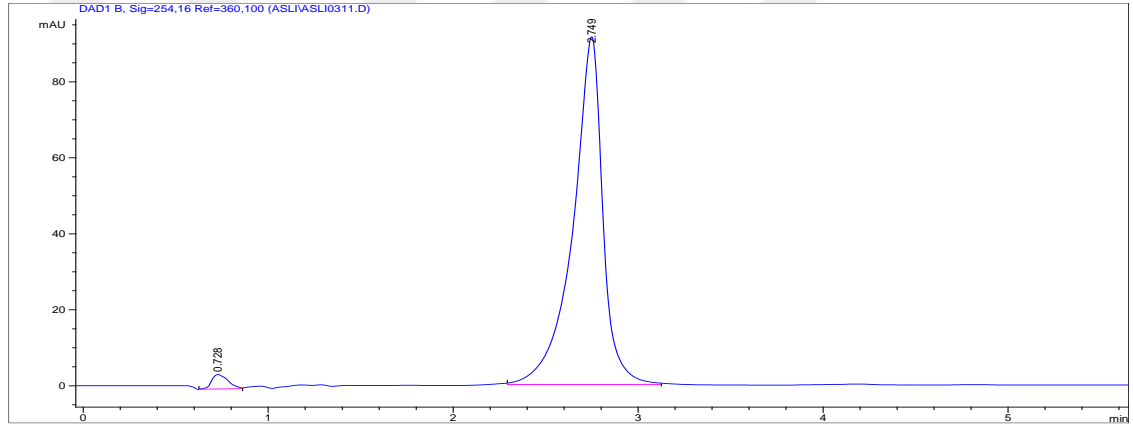
- ✚ Beyaz renkli toz madde
- ✚ Verim : % 94.13
- ✚ E.n. : 265-267 °C
- ✚ DMSO'de çözünür; su, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.
- ✚ Analiz $C_{22}H_{17}F_2N_3OS \cdot 1/3 C_2H_5OH$ (M.A.: 424.8078 g/mol);

Hesaplanan (%)	C: 64.53	H: 4.18	N: 10.26	S: 7.83
Bulunan (%)	C: 64.02	H: 4.47	N: 9.88	S: 7.53

Kromatografik Bulgular

Rf x 100 değeri: 53 (S1, t: 21 °C)

Rt değeri (dk): 2.75 dk (M2) (Şekil 117).

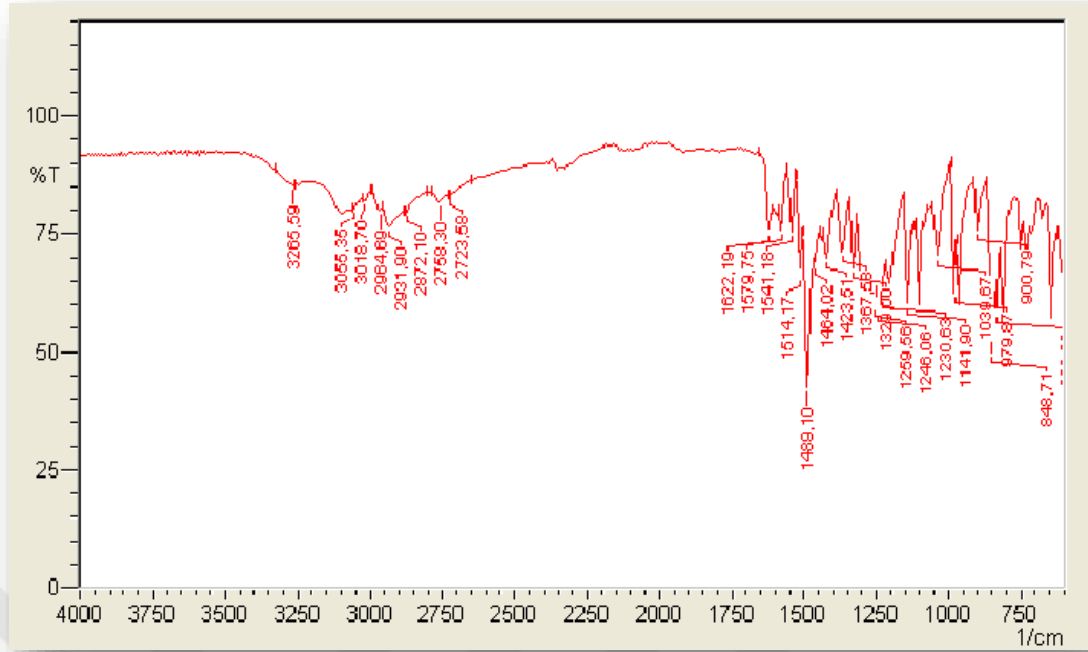


Şekil 117 SGK 552'nin HPLC spektrumu

Spektral Bulgular

FT-IR spektrumu:

ν maks. (cm^{-1}): 3265 (Ar-OH g.b., N-H g.b.), 3055-3018 (Ar-C=C-H g.b.), 2964 (Alifatik asimetric C-H g.b.), 2932 (Alifatik simetric C-H g.b.), 1622 (Triazol C=N g.b.); 1579, 1541, 1514, 1489 (Ar-C=C- g.b., C-N g.b. ve N-H e.b.), 1464 (Alifatik C-H e.b.), 1329 (Ar-OH e.b. ve C-O g.b.), 1259 (C=S g.b.), 1141 (Ar-F g.b.), 848 (1,2,4-trisubstitue benzen e.b.), 833 (1,4-disubstitue benzen e.b.) (Şekil 118).

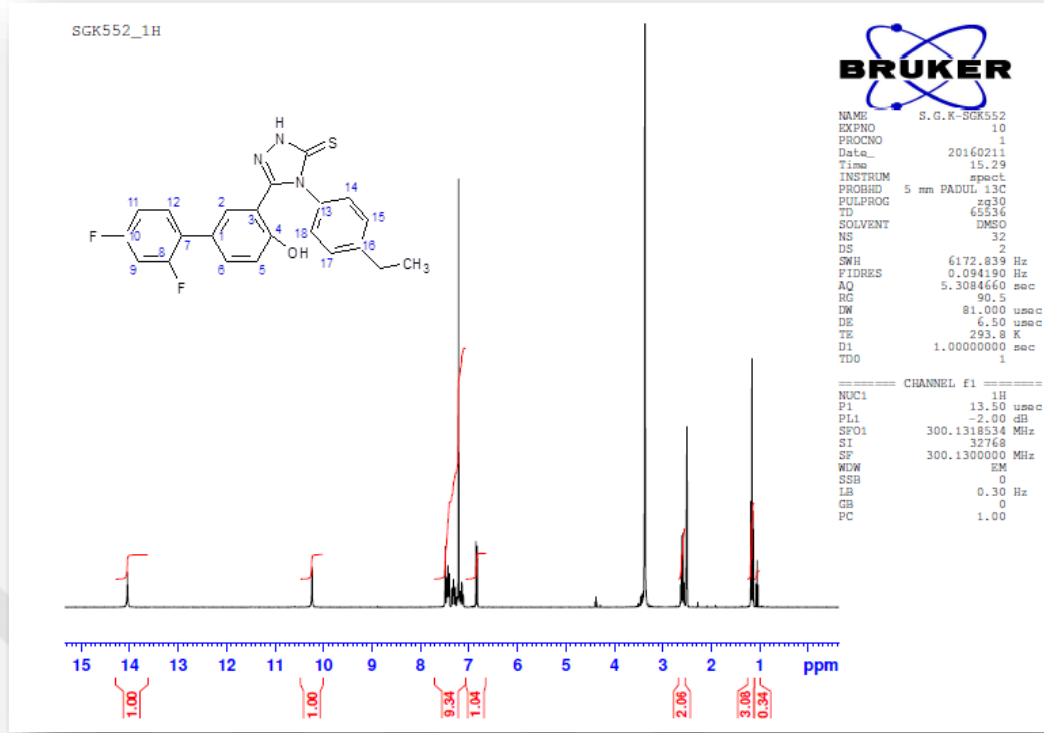


Şekil 118 SGK 552'nin FT-IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 1.06 (Etanol –CH₃), 1.16 (t, 3H, -CH₂CH₃), 2.50 (çözücü piki), 2.59 (q, 2H, -CH₂CH₃), 3.50 (çözücü içindeki su piki, Etanol –CH₂), 4.4 (Etanol –OH), 6.82-7.49 (m, 10H, Ar-H), 10.24 (s, 1H, Ar-OH), 14.04 (s, 1H, triazol NH). (Şekil 119).

(Triazol -NH ve fenol protonları D₂O spektrumunda döteryum ile yer değiştirmiştir.)

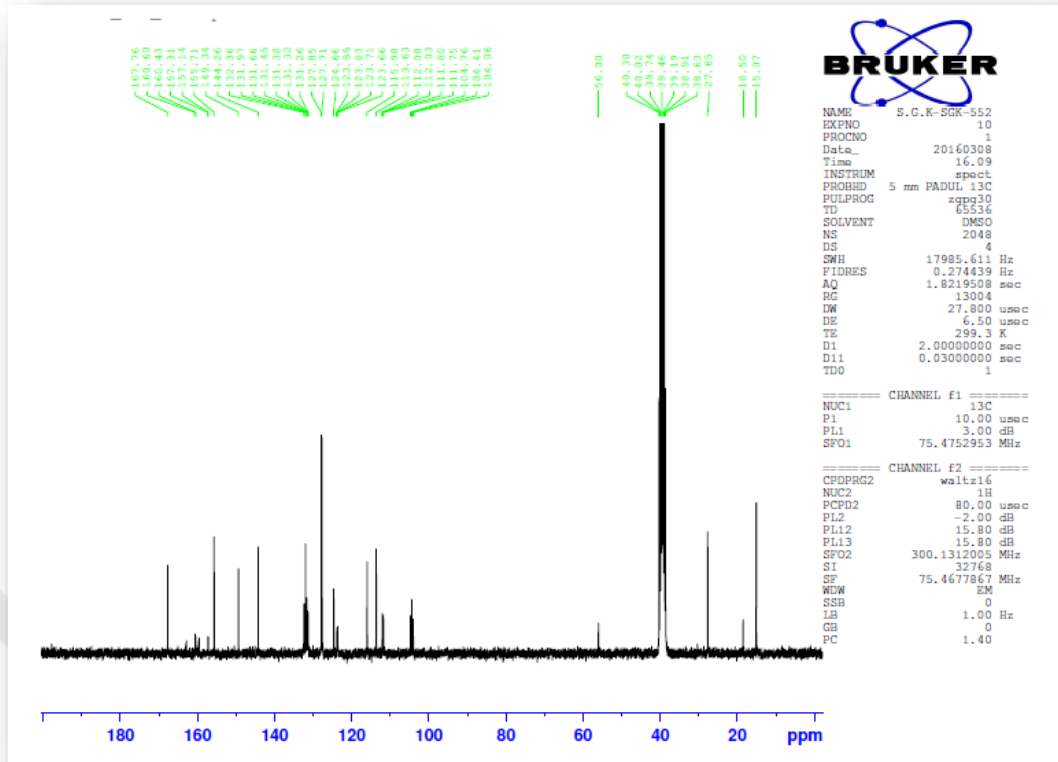


Şekil 119 SGK 552'nin ¹H-NMR spektrumu

¹³C-NMR Spektrumu

(75 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 15.07-27.65 (CH₂-CH₃), 104.41 (C-9), 111.91 (C-11), 113.63 (C-3), 115.98 (C-5), 123.77 (C-7), 124.66 (C-1), 127.78 (C-14,18), 131.34 (C-12), 131.66 (C-13), 131.97 (C-15,17), 132.36 (C-2), 135.00 (C-16), 144.26 (C-6), 149.34 (C-4), 155.71 (C=N), 157.22-160.51 (C-8), 159.00-163.00 (C-10), 167.76 (C=S) (Şekil 120).

(Etanol karbonları 18.50 ve 56.00 ppm 'de tespit edilmiştir).



Şekil 120 SGK 552'nin ¹³C-NMR spektrumu

6.2. Biyolojik Bulgular

6.2.1. Antikanser aktivite ve apoptoz bulguları

Sentezlenen bileşikler PC-3, HCT-116, MCF-7 ve T47D kanser hücre hatlarına karşı denenmiş ve HEK hücre hattı ise sitotoksisite hücre hattı olarak kullanılmıştır. Bileşiklerden **SGK 519** 145 nM IC_{50} değeri ile PC-3 hücre hattına, **SGK 520** 6.2 nM IC_{50} değeri ile HCT116, hücre hattına, **SGK 536** 41.8 nM IC_{50} değeri ile PC-3 hücre hattına, **SGK 541** 11.7 nM IC_{50} değeri ile PC-3 hücre hattına, T47D hücre hattına ise **SGK 519, 520** ve **536** kodlu bileşikler sırasıyla 43.4, 23.7 ve 100 nM IC_{50} değeri ile aktif bulunmuştur (**Tablo 1**).

Kanser hücre hatlarına etkili olan bileşiklerin Annexin deneyleri **Tablo 3**, **Tablo 4** ve **Tablo 5**'de verilmiştir

Tablo 1 PC-3, HCT-116 ve T47D kanser hücre hatlarına etkili olan bileşiklerin IC_{50} değerleri

Kod	PC-3	HCT116	T47D
SGK 519	<i>IC_{50}: 145 nM</i>		<i>IC_{50}: 43.4 nM</i>
SGK 520		<i>IC_{50}: 6.2 nM</i>	<i>IC_{50}: 23.7 nM</i>
SGK 536	<i>IC_{50}: 41.8 nM</i>		<i>IC_{50}: 100 nM</i>
SGK 541	<i>IC_{50}: 11.7 nM</i>		

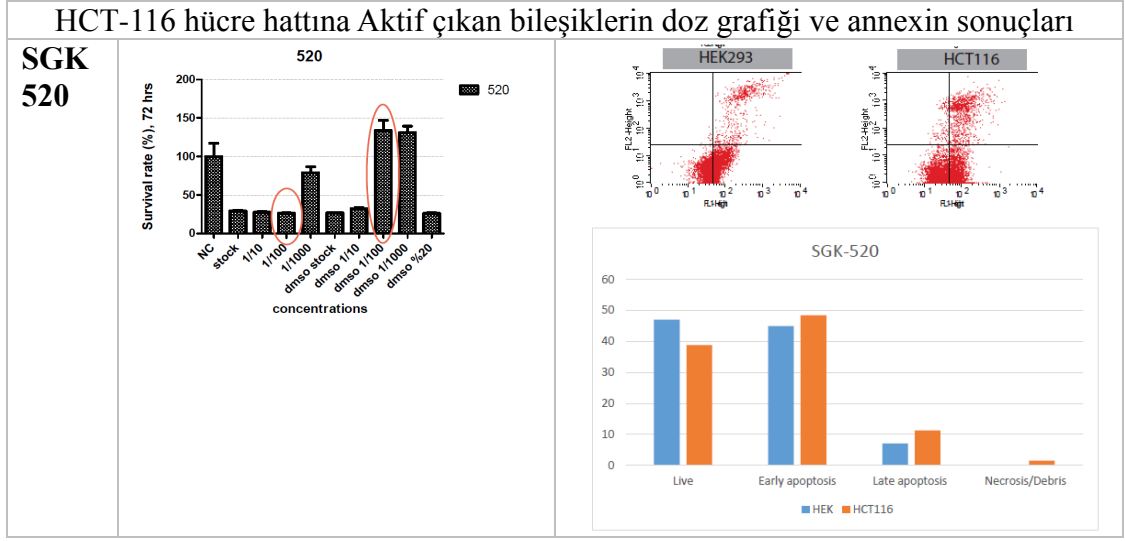
Tablo 2 Sağlıklı Hücre Hattındaki (HEK) IC₅₀ Değerleri

Kod	HEK	Doz Grafikleri																		
SGK 519	<i>IC₅₀: 145 nM</i>	<p>HEK 519</p> <p>Cell Survival (%)</p> <p>519</p> <table border="1"><caption>Approximate data for HEK 519</caption><thead><tr><th>Concentration (nM)</th><th>Cell Survival (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>10</td><td>45</td></tr><tr><td>20</td><td>50</td></tr><tr><td>30</td><td>55</td></tr><tr><td>40</td><td>55</td></tr><tr><td>50</td><td>60</td></tr><tr><td>70</td><td>75</td></tr><tr><td>90</td><td>85</td></tr></tbody></table>	Concentration (nM)	Cell Survival (%)	10	45	20	50	30	55	40	55	50	60	70	75	90	85		
Concentration (nM)	Cell Survival (%)																			
10	45																			
20	50																			
30	55																			
40	55																			
50	60																			
70	75																			
90	85																			
SGK 520	<i>IC₅₀: 53 nM</i>	<p>HEK 520</p> <p>Cell Survival (%)</p> <p>520</p> <table border="1"><caption>Approximate data for HEK 520</caption><thead><tr><th>Concentration (nM)</th><th>Cell Survival (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>10</td><td>30</td></tr><tr><td>20</td><td>30</td></tr><tr><td>30</td><td>35</td></tr><tr><td>40</td><td>30</td></tr><tr><td>50</td><td>35</td></tr><tr><td>70</td><td>30</td></tr><tr><td>90</td><td>45</td></tr><tr><td>100</td><td>65</td></tr></tbody></table>	Concentration (nM)	Cell Survival (%)	10	30	20	30	30	35	40	30	50	35	70	30	90	45	100	65
Concentration (nM)	Cell Survival (%)																			
10	30																			
20	30																			
30	35																			
40	30																			
50	35																			
70	30																			
90	45																			
100	65																			
SGK 536	<i>IC₅₀: 93 nM</i>	<p>HEK 536</p> <p>Cell Survival (%)</p> <p>536</p> <table border="1"><caption>Approximate data for HEK 536</caption><thead><tr><th>Concentration (nM)</th><th>Cell Survival (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>10</td><td>25</td></tr><tr><td>20</td><td>35</td></tr><tr><td>40</td><td>45</td></tr><tr><td>50</td><td>55</td></tr><tr><td>70</td><td>110</td></tr><tr><td>90</td><td>115</td></tr></tbody></table>	Concentration (nM)	Cell Survival (%)	10	25	20	35	40	45	50	55	70	110	90	115				
Concentration (nM)	Cell Survival (%)																			
10	25																			
20	35																			
40	45																			
50	55																			
70	110																			
90	115																			
SGK 541	<i>IC₅₀: 94 nM</i>	<p>HEK 541</p> <p>Cell Survival (%)</p> <p>541</p> <table border="1"><caption>Approximate data for HEK 541</caption><thead><tr><th>Concentration (nM)</th><th>Cell Survival (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>10</td><td>25</td></tr><tr><td>20</td><td>30</td></tr><tr><td>30</td><td>35</td></tr><tr><td>40</td><td>45</td></tr><tr><td>50</td><td>45</td></tr><tr><td>70</td><td>85</td></tr><tr><td>90</td><td>90</td></tr></tbody></table>	Concentration (nM)	Cell Survival (%)	10	25	20	30	30	35	40	45	50	45	70	85	90	90		
Concentration (nM)	Cell Survival (%)																			
10	25																			
20	30																			
30	35																			
40	45																			
50	45																			
70	85																			
90	90																			

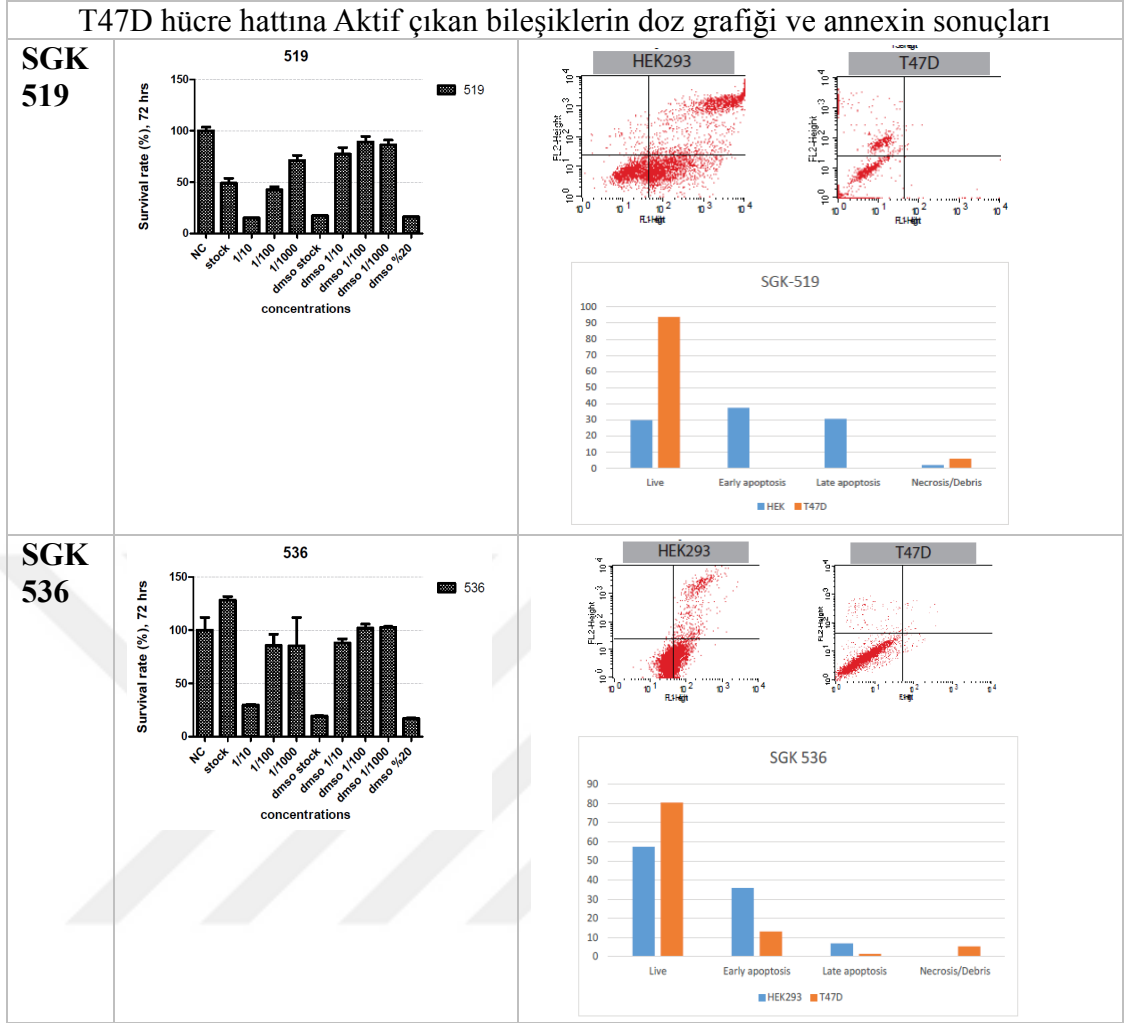
Tablo 3 PC-3 Hücre Hattında etkili olan bileşiklerin doz grafiği ve annexin sonuçları

PC-3 Hücre Hattında Aktif çıkan bileşiklerin doz grafiği ve annexin sonuçları			
<p>SGK 519</p>	<p>519</p> <p>Survival rate (%), 72 hrs</p> <p>concentrations</p>		<p>SGK-519</p> <p>Live Early apoptosis Late apoptosis Necrosis/Debris</p> <p>■ HEK293 ■ PC3</p>
<p>SGK 536</p>	<p>536</p> <p>Survival rate (%), 72 hrs</p> <p>concentrations</p>		<p>SGK-536</p> <p>Live Early apoptosis Late apoptosis Necrosis/Debris</p> <p>■ HEK ■ PC3</p>
<p>SGK 541</p>	<p>PC3</p> <p>Survival rate (%), 72 hrs</p> <p>concentrations</p>		<p>SGK-541</p> <p>Live Early apoptosis Late apoptosis Necrosis/Debris</p> <p>■ HEK293 ■ PC3</p>

Tablo 4 HCT-116 hücre hattına etkili olan bileşiklerin doz grafiği ve annexin sonuçları



Tablo 5 T47D hücre hattına etkili olan bileşiklerin doz grafiği ve annexin sonuçları



6.2.2. Antibakteriyel aktivite çalışmaları

Sentezlenen bileşiklerin *H. pylori* suşuna karşı antibakteriyel aktivite çalışmaları yapılmıştır. Test edilen bileşiklerin hepsi bu bakteriye karşı aktivite göstermiş ve aktivite sonuçları **Tablo 6**'da verilmiştir. Test edilen bileşiklerden **SGK 541**, **SGK 542** ve **SGK 544** kodlu maddeler dışındaki tüm bileşikler *H. pylori*'ye literatür verilerine bağlı olarak denenilen standart ilaçlardan (ornidazol, metronidazol, nitrimidazin ve klaritromisin) daha yüksek aktivite göstermişlerdir (Huang ve ark., 2015). Test edilen bileşiklerin ayrıca MBC değerleri de çalışılmış ve sonuçları **Tablo 7**'de verilmiştir.

Tablo 6 *H. pylori* suşuna karşı test edilen bileşiklerin aktivitesi (MIC Değerleri)

Kod	Stok Solüsyon (µg/ml)	Sonuç (µg/ml)
SGK 503	8192 µg/ml	2 µg/ml
SGK 504	8192 µg/ml	16 µg/ml
SGK 505	8192 µg/ml	16 µg/ml
SGK 506	8192 µg/ml	16 µg/ml
SGK 507	8192 µg/ml	8 µg/ml
SGK 508	8192 µg/ml	4 µg/ml
SGK 509	8192 µg/ml	16 µg/ml
SGK 510	8192 µg/ml	16 µg/ml
SGK 511	8192 µg/ml	8 µg/ml
SGK 513	4096 µg/ml	16 µg/ml
SGK 516	8192 µg/ml	4 µg/ml
SGK 517	8192 µg/ml	16 µg/ml
SGK 519	8192 µg/ml	4 µg/ml
SGK 531	8192 µg/ml	16 µg/ml
SGK 533	8192 µg/ml	16 µg/ml
SGK 534	8192 µg/ml	32 µg/ml
SGK 536	8192 µg/ml	16 µg/ml
SGK 537	8192 µg/ml	16 µg/ml
SGK 538	8192 µg/ml	2 µg/ml
SGK 541	8192 µg/ml	128 µg/ml
SGK 542	8192 µg/ml	256 µg/ml
SGK 544	8192 µg/ml	128 µg/ml
SGK 545	8192 µg/ml	16 µg/ml
SGK 547	8192 µg/ml	8 µg/ml
SGK 549	8192 µg/ml	16 µg/ml
*Ornidazol		128 µg/ml
*Metronidazol		64 µg/ml
*Nitrimidazin		128 µg/ml
*Klaritromisin		64 µg/ml

*Standart ilaçların (Huang ve ark., 2015) etkin olduğu MIC₅₀ değerleri

Tablo 7 *H. pylori* suşuna karşı test edilen bileşiklerin aktivitesi (MBC Değerleri)

Kod	Stok Solüsyon (µg/ml)	Sonuç(µg/ml)
SGK 503	8192 µg/ml	256 µg/ml
SGK 504	8192 µg/ml	256 µg/ml
SGK 505	8192 µg/ml	512 µg/ml
SGK 506	8192 µg/ml	512 µg/ml
SGK 507	8192 µg/ml	256 µg/ml
SGK 508	8192 µg/ml	512 µg/ml
SGK 509	8192 µg/ml	512 µg/ml
SGK 510	8192 µg/ml	1024 µg/ml
SGK 511	8192 µg/ml	256 µg/ml
SGK 513	4096 µg/ml	512 µg/ml
SGK 514	4096 µg/ml	512 µg/ml
SGK 516	8192 µg/ml	256 µg/ml
SGK 517	8192 µg/ml	512 µg/ml
SGK 519	8192 µg/ml	512 µg/ml
SGK 520	4096 µg/ml	512 µg/ml
SGK 531	8192 µg/ml	512 µg/ml
SGK 533	8192 µg/ml	512 µg/ml
SGK 534	8192 µg/ml	512 µg/ml
SGK 536	8192 µg/ml	512 µg/ml
SGK 537	8192 µg/ml	256 µg/ml
SGK 538	8192 µg/ml	256 µg/ml
SGK 541	8192 µg/ml	512 µg/ml
SGK 542	8192 µg/ml	512 µg/ml
SGK 544	8192 µg/ml	512 µg/ml
SGK 545	8192 µg/ml	512 µg/ml
SGK 547	8192 µg/ml	256 µg/ml
SGK 549	8192 µg/ml	512 µg/ml

6.2.3. COX enzimi için doking sonuçları

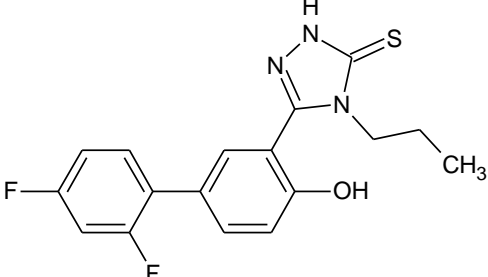
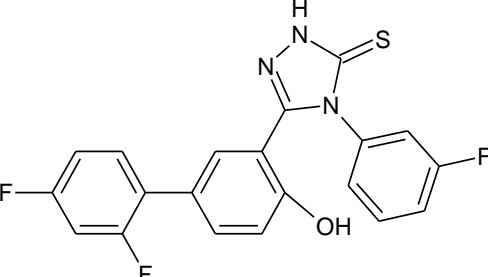
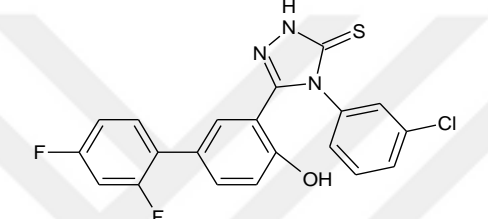
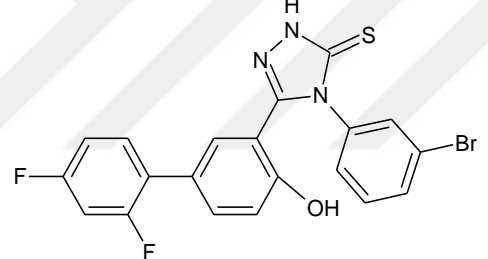
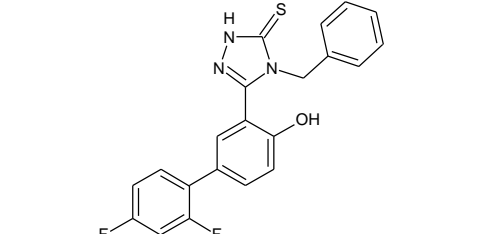
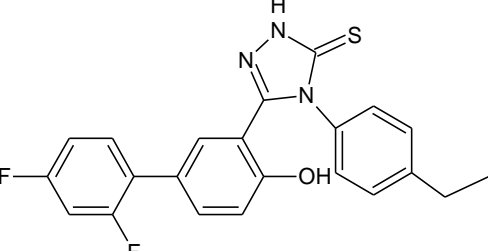
Tüm bileşikler potansiyel inhibitör olarak bulunmuştur, bazı bileşikler COX-1'e daha çok afinite gösterirken bazıları COX-2'ye daha çok afinite göstermiştir. **SGK 514** ve **SGK 542** test edilen tüm bileşikler içinde COX-2'ye en çok selektivite gösteren olarak belirlenmiştir (**Tablo 8**). COX-1 ile olan önemli etkileşimler ise Val349, Tyr355, Trp387, Tyr385, Ile523 ve Phe518 aminoasitleri ile gözlenmiştir.

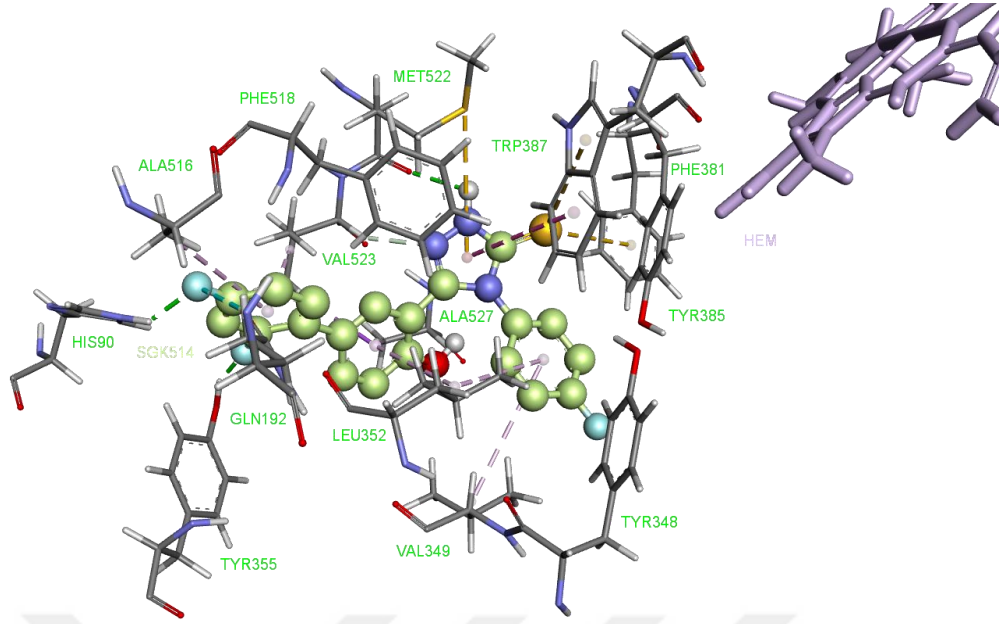
COX-2 selektif bileşikler enzimin His90, Phe205, Phe381, Tyr348, Tyr385, Trp387 ve Phe518 aminoasitlerini içeren hidrofobik cebine girmiştir. Süstitüente

göre diğer önemli etkileşimler hidrojen bağları, Glu198, Tyr355, Leu352, Ala527 ile olan Pi-kükürt etkileşimleri olarak görülmüştür.

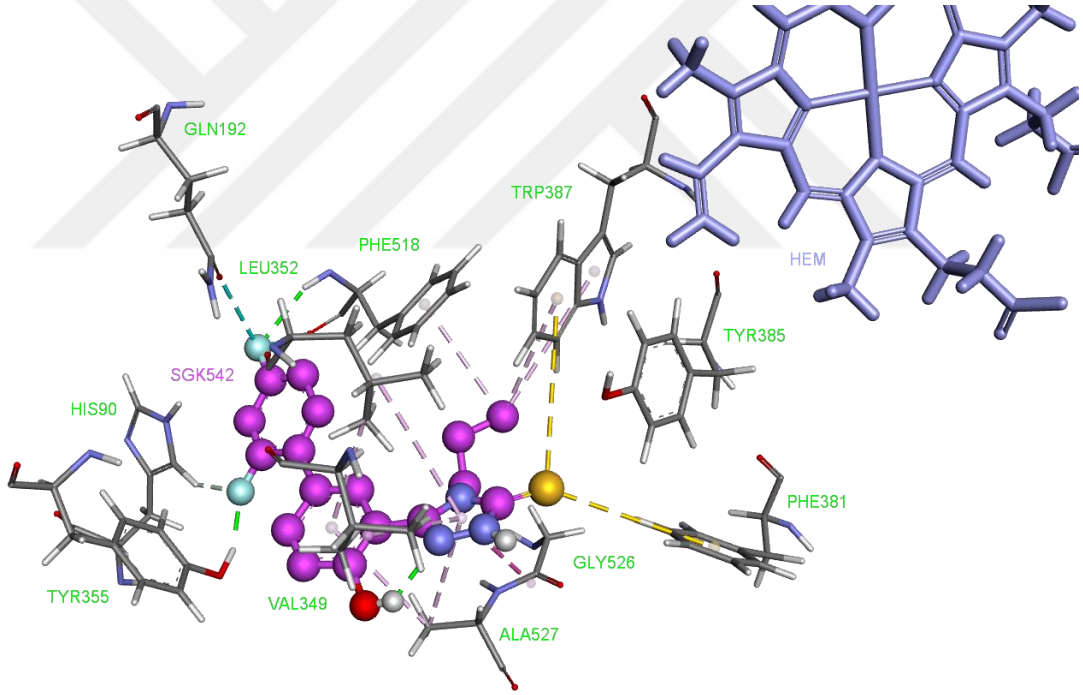
Tablo 8 COX-1 ve COX-2 Enzimi Doking Sonuçları (COX-2 selektif bileşikler mor renk ile belirtilmiştir)

Lab Kodu	Molekül Formülü	COX-1	COX-2
SGK 513		$\Delta G = -8.61$ Ki = 490.44 nM	$\Delta G = -10.47$ Ki = 20.99 nM
SGK 514		$\Delta G = -9.48$ Ki = 113.34 nM	$\Delta G = -10.53$ Ki = 19.11 nM
SGK 516		$\Delta G = -9.97$ Ki = 49.50 nM	$\Delta G = -10.83$ Ki = 11.56 nM
SGK 517		$\Delta G = -9.59$ Ki = 93.80 nM	$\Delta G = -7.65$ Ki = 2.48 uM
SGK 519		$\Delta G = -10.11$ Ki = 39.01 nM	$\Delta G = -10.57$ Ki = 17.73 nM
SGK 520		$\Delta G = -9.41$ Ki = 127.04 nM	$\Delta G = -9.60$ Ki = 92.25 nM

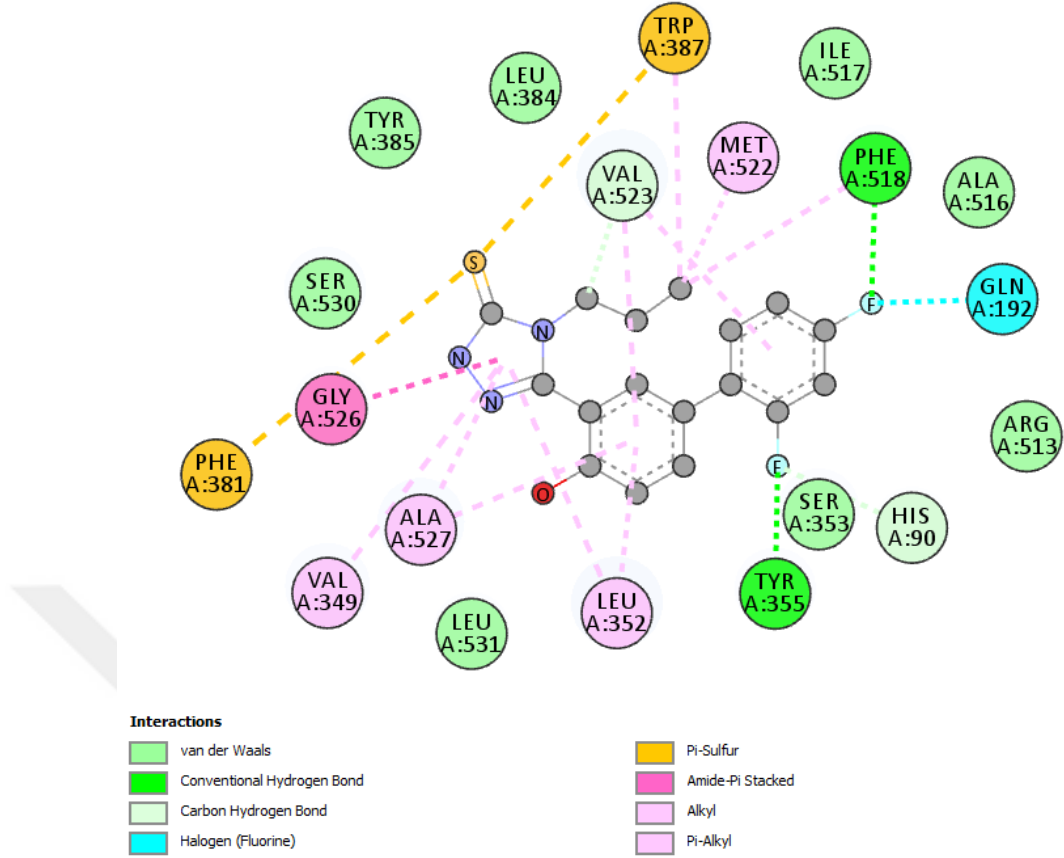
SGK 542		$\Delta G = -8.16$ $K_i = 1.04 \mu\text{M}$	$\Delta G = -8.89$ $K_i = 302.33 \text{ nM}$
SGK 544		$\Delta G = -9.55$ $K_i = 100.35 \text{ nM}$	$\Delta G = -10.54$ $K_i = 18.82 \text{ nM}$
SGK 545		$\Delta G = -10.07$ $K_i = 41.36 \text{ nM}$	$\Delta G = -11.20$ $K_i = 6.14 \text{ nM}$
SGK 547		$\Delta G = -10.33$ $K_i = 26.73 \text{ nM}$	$\Delta G = -10.66$ $K_i = 15.27 \text{ nM}$
SGK 549		$\Delta G = -9.66$ $K_i = 82.59 \text{ nM}$	$\Delta G = -8.38$ $K_i = 716.48 \text{ nM}$
SGK 552		$\Delta G = -9.70$ $K_i = 78.04 \text{ nM}$	$\Delta G = -11.15$ $K_i = 6.68 \text{ nM}$



Şekil 121 SGK 514 bileşiğinin COX-2 etkileşimi



Şekil 122 SGK 542 bileşiğinin COX-2 etkileşimi



Şekil 123 SGK 542 bileşiğinin iki boyutlu COX-2 etkileşimi

6.2.4. Üreaz enzimi için doking sonuçları

Üreaz enzimine karşı test edilen bileşiklerin çoğu potansiyel inhibitör olarak bulunmuştur. Doking sonuçlarına bakıldığında en iyi aktivitenin **SGK 507**, **SGK 511**, **SGK 517**, **SGK 519** ve **SGK 536** kodlu bileşikler olduğu görülür (**Tablo 9**). **SGK 541**, **SGK 542** ve **SGK 544** bileşiklerinin ise hemen hemen hiç inhibisyon yapmadığı görülmüştür. Bu bileşiklerin enzim ile yaptığı önemli etkileşimler His107 ve Cys142 olarak bulunmuştur.

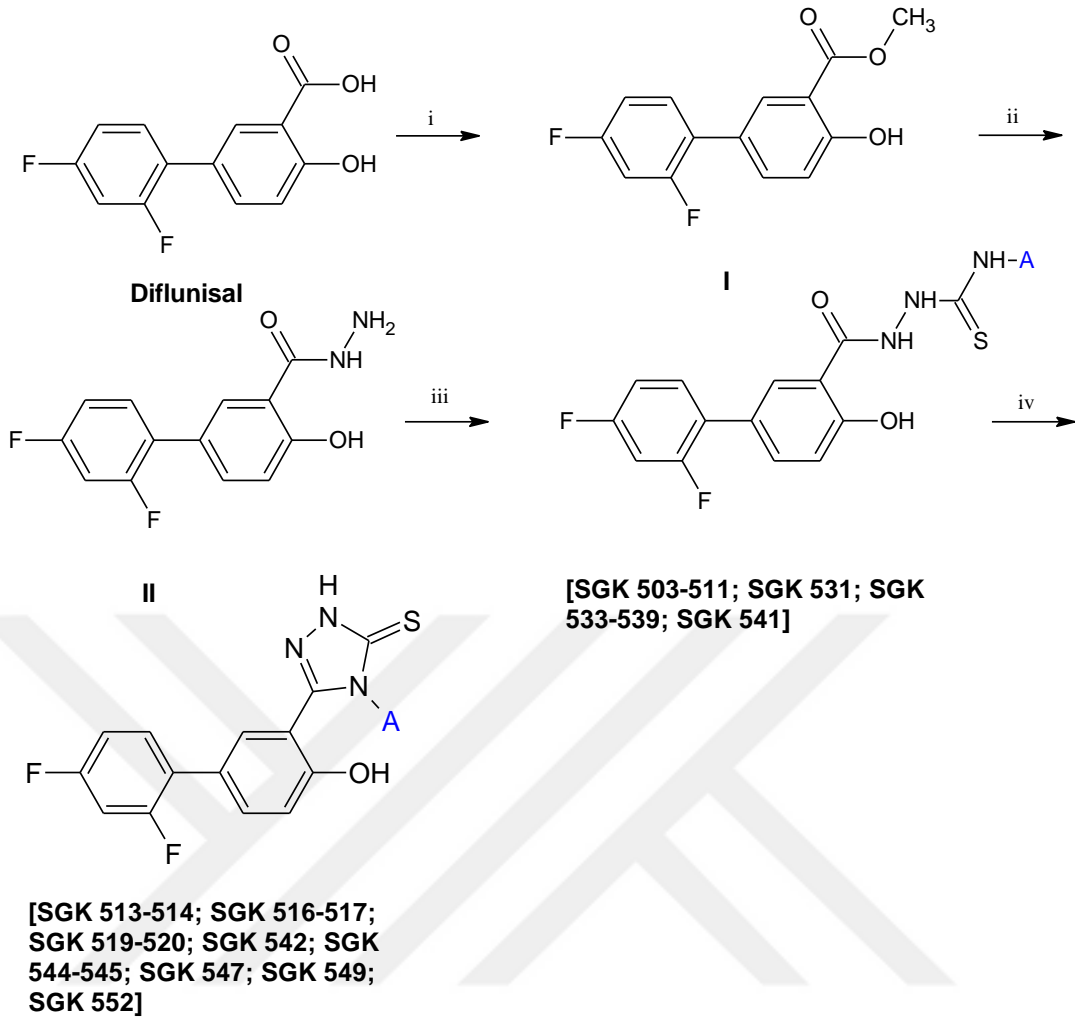
Tablo 9 Sentezlenen Diflunisal türevlerinin üreaz enzimi için doking sonuçları

Üreaz Aktivitesi		
	ΔG kcal/mol	Ki μM
SKG 503	-6,43	19,43
SKG 504	-6,45	18,81
SKG 505	-6,35	22,17
SKG 506	-6,12	32,67
SKG 507	-6,86	9,41
SKG 508	-6,7	12,34
SKG 509	-5,96	42,42
SKG 510	-6,3	24,03
SKG 511	-6,85	9,49
SKG 513	-6,19	28,8
SKG 514	-6,19	29,4
SKG 516	-6,7	12,33
SKG 517	-7,11	6,15
SKG 519	-6,81	10,11
SKG 520	-6,17	29,8
SKG 531	-5,52	89,47
SKG 533	-5,94	44,56
SKG 534	-6,8	10,28
SKG 535	-5,88	48,72
SKG 536	-7,12	6,05
SKG 537	-6,19	29,05
SKG 538	-6,83	9,9
SKG 539	-5,96	42,63
SKG 541	-3,85	1510
SKG 542	-4,58	439,96
SKG 544	-4,53	477,11
SKG 545	-5,68	68,77
SKG 547	-5,86	50,28
SKG 549	-4,86	274,43

7. TARTIŞMA

Bu çalışmada sentezlenen tiyosemikarbazit ve 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşikler bir non-steroidal antienflamatuvar ilaç olan diflunisalin üzerinden sentezlenmiştir. Diflunisalin üzerinden bu yapıdaki bileşikler ilk defa anabilim dalımızda Küçükgüzel ŞG ve arkadaşları (Küçükgüzel ŞG ve ark., 2007) tarafından sentezlenmiş ve yeni diflunisalin tiyosemikarbazit ve 1,2,4-triazol-3-tiyonlar da bu çalışmada elde edilmiştir.

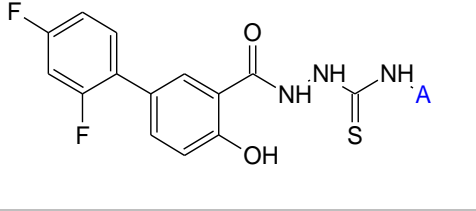
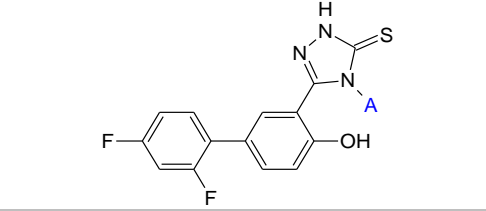
Sentez şemasında da belirtildiği gibi 2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit (Diflunisalin) molekül yapısında bulunan karboksilik asit grubu üzerinden metanol ile derişik sülfürik asit katalizörlüğünde 2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit metil esteri [1], diflunisalin esterinin metanollü ortamda hidrazin-hidratla ısıtılması sonucu 2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit hidrazidi [2], hidrazidin ise çeşitli sübtitüe izotiyosiyanatlarla 2-6 saat arasında ısıtılması sonucu 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-*N*-(sübtitüe)hidrazinokarbotiyoamit [SGK 503-511; SGK 531; SGK 533-539; SGK 541], yapısındaki bileşikler, bu bileşiklerin de literatürde belirtilen yöntemle (Küçükgüzel ŞG ve ark., 2007) sodyum hidroksitli (2N) ortamda 4 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılması ile, orijinal 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(sübtitüe)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 513-514; SGK 516-517; SGK 519-520; SGK 542; SGK 544-545; SGK 547; SGK 549; SGK 552] yapısındaki bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 124).



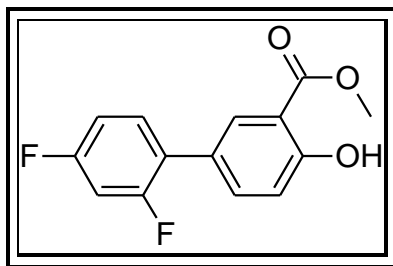
i: CH₃OH/H₂SO₄ ii: NH₂NH₂.H₂O/EtOH, iii: R-NCS/EtOH, iv: 2N NaOH

Şekil 124 Diflunisalden hareketle sentezlenen tiyosemikarbazit [SGK 503-511; SGK 531; SGK 533-539; SGK 541], ve 1,2,4-triazol-3-tyyon [SGK 513-514; SGK 516-517; SGK 519-520; SGK 542; SGK 544-545; SGK 547; SGK 549; SGK 552] bileşiklerinin genel sentez şeması

Tablo 10 Sentezlenen bileşiklere ait laboratuvar kodları ve sübstütüentleri

			
Lab Kodu	A	Lab Kodu	A
SGK 503	4-nitrofenil	SGK 513	2-fluorofenil
SGK 504	2-fluorofenil	SGK 514	4-fluorofenil
SGK 505	4-fluorofenil	SGK 516	4-klorofenil
SGK 506	2,6-difluorofenil	SGK 517	2,4-diklorofenil
SGK 507	4-klorofenil	SGK 519	4-bromofenil
SGK 508	2,4-diklorofenil	SGK 520	2-metoksifenil
SGK 509	2,6-diklorofenil	SGK 542	Propil
SGK 510	4-bromofenil	SGK 544	3-fluorofenil
SGK 511	2-metoksifenil	SGK 545	3-klorofenil
SGK 531	Propil	SGK 547	3-bromofenil
SGK 533	3-fluorofenil	SGK 549	Benzil
SGK 534	3-klorofenil	SGK 552	4-etilfenil
SGK 535	2-bromofenil		
SGK 536	3-bromofenil		
SGK 537	Benzoil		
SGK 538	Benzil		
SGK 539	4-(trifluorometil) fenil		
SGK 541	4-etilfenil		

7.1. 2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit metil esteri [1]



Verim : % 80

E.n. : 103 °C (lit 102-104)

R_f × 100 değeri: 77.77 (S1, t: 21 °C).

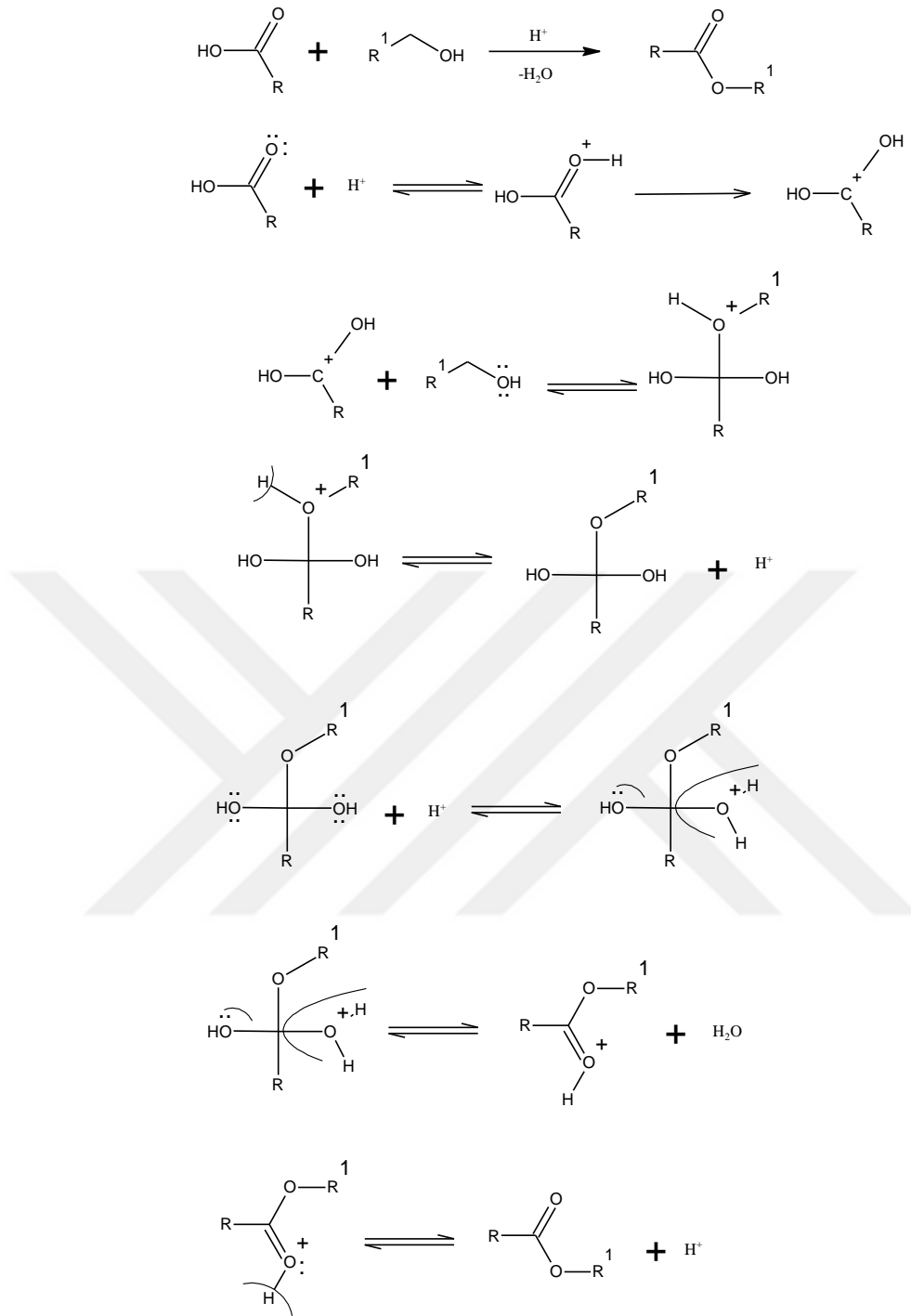
M.A.: 264.224 g/mol

2',4'-Difluoro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asitin (Diflunisal) metanol ile derişik sülfürik asit katalizörlüğünde % 80 verimle ve literatürde kayıtlı yöntemle

sentezlenmiştir (Küçükgüzel ŞG ve ark., 2003). Diflunisal metil esterinin erime derecesi 103 °C olarak bulunmuş ve literatür verileri ile (lit 102-104 °C) uyumlu olduğu tespit edilmiştir (Küçükgüzel ŞG ve ark., 2003).

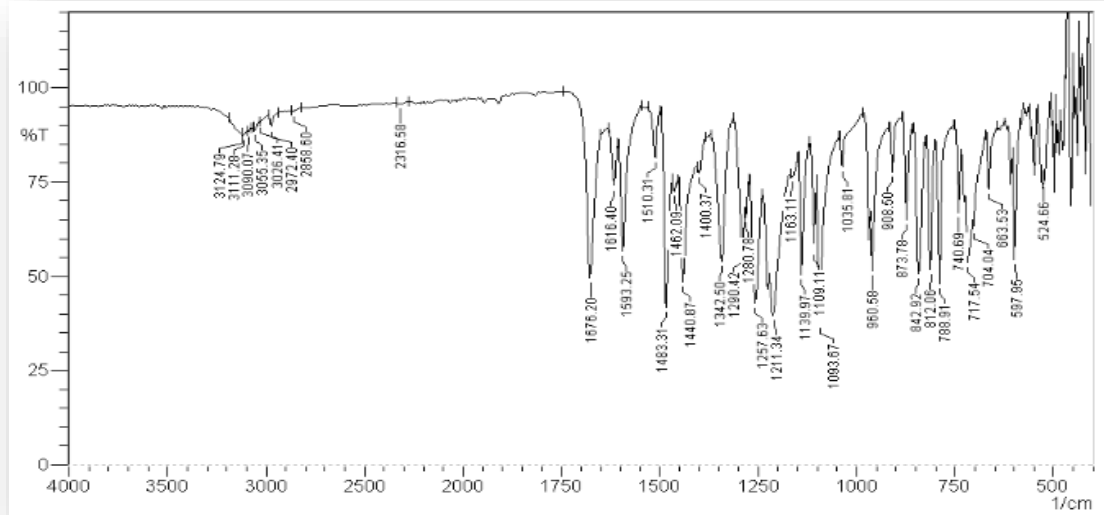
Esterleşme reaksiyonu asitle katalize edilen bir nükleofilik katım reaksiyonudur. Reaksiyonun mekanizmasına bakıldığı zaman aşağıda belirtilen mekanizma ile gerçekleştiği görülür (**Şekil 125**).

Esterleşme reaksiyonlarında görülen en büyük problem reaksiyondan çıkan suyun reaksiyonu tersi yönde etkilemesidir. Bunu önlemek için öncelikle reaksiyon ortamının kuru olması, kullanılan malzemelerin ıslak olmaması ve reaksiyon ortamına girebilecek olası suyu uzaklaştıracak önlemler alınmalıdır. Reaksiyon sırasında oluşan suyu tutmak için ise ortama derişik sülfürik asit eklenir. Bu sayede, esterleşme reaksiyonları yüksek verimle yürür.



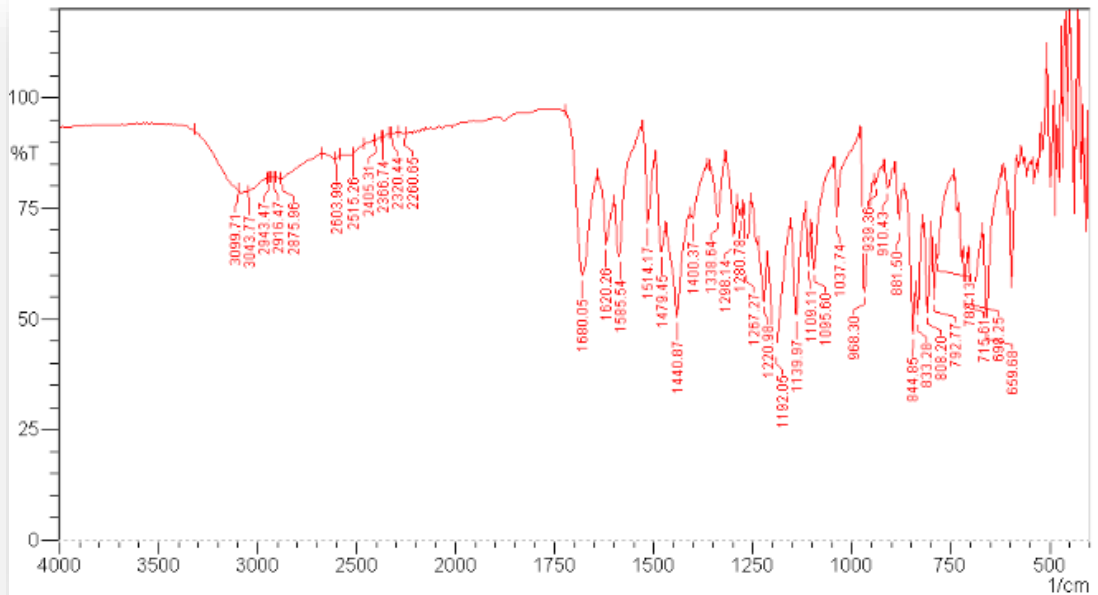
Şekil 125 Ester reaksiyonlarının mekanizması

Esterlerin sentezi IR spektrumunda verdikleri karakteristik C=O ve C-O gerilme bantları ile tespit edilebilir. Diflunisal esterinin FT-IR spektrumu incelendiğinde literatür verilerine de uygunluğu kanıtlanarak C=O gerilme ve C-O gerilme bantları sırası ile 1676 cm^{-1} ve 1290 cm^{-1} 'de tespit edilmiştir (**Şekil 126**).

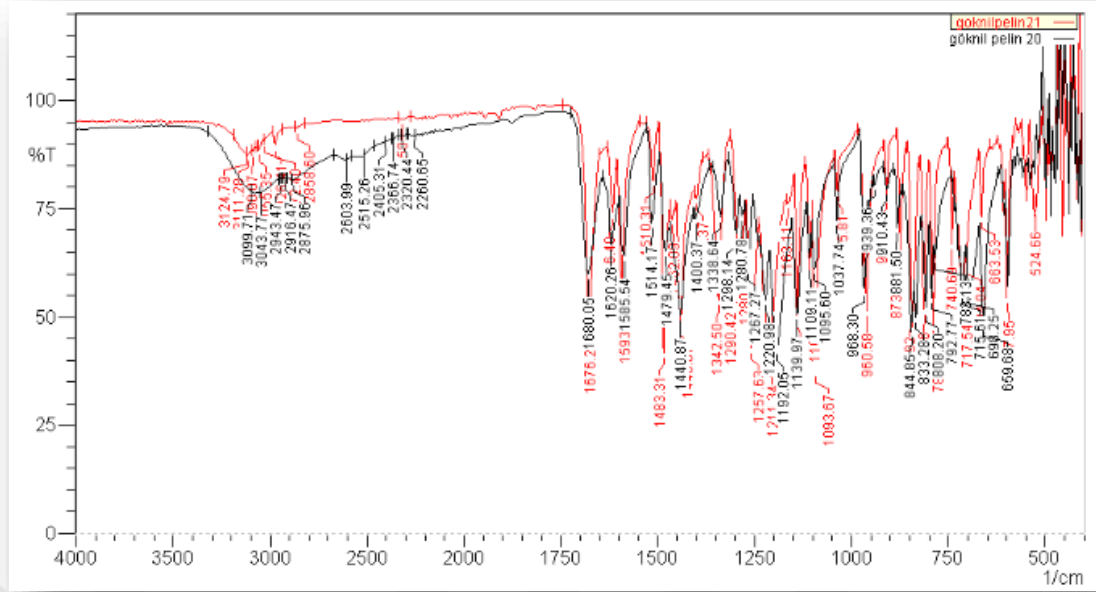


Şekil 126 Diflunisal esterinin FT-IR spektrumu

Diflunisal esterinin sentezlenmiş olduğu FT-IR verilerinde diflunisalin kendisi ile karşılaştırma yapılarak da kanıtlanabilir. Diflunisalin karboksilli asit kısmından gelen C=O gerilme bandının 1680 cm^{-1} 'de olduğu görülmüştür. Esterleşme durumunda ise bu bandın 1676 cm^{-1} 'de olması bize ester sentezinin gerçekleştiğini göstermektedir (Şekil 127-128).



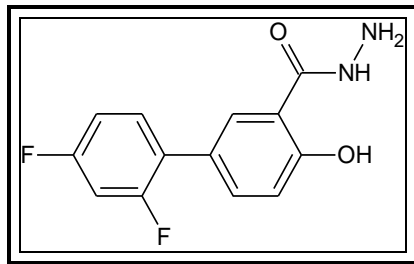
Şekil 127 Diflunisalin FT-IR spektrumu



Şekil 128 Diflunisal ve diflunisal esterinin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu

Diflunisal esteri tez kapsamında sentezlenmiş fakat literatürde daha önceden tespit edildiği için orijinal bir bileşik değildir. Küçüküzül ve arkadaşlarının (Küçüküzül ŞG ve ark., 2003) sentezledikleri diflunisal esterine baktığımızda metil grubuna ait protonların $^1\text{H-NMR}$ çalışmalarında singlet, üç proton integrasyonda ve 3.90 ppm'de olduğu bildirilmiştir. Yapılan FT-IR çalışmalarında ester karboniline ait bandın 1679 cm^{-1} 'de olduğu görülür ve tez çalışmamızla uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

7.2. 2',4'-Difluoro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit hidrazidi [2]



Verim : % 67

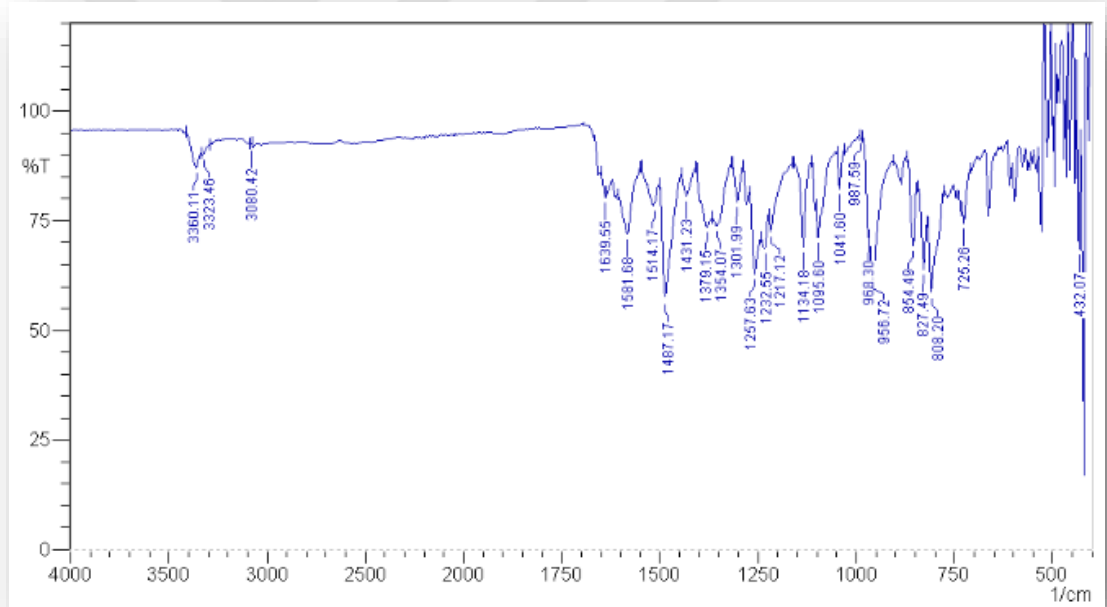
E.n. : 200-202 °C (lit 200-202)¹

Rf × 100 değeri: 38 (S1, t: 21 °C).

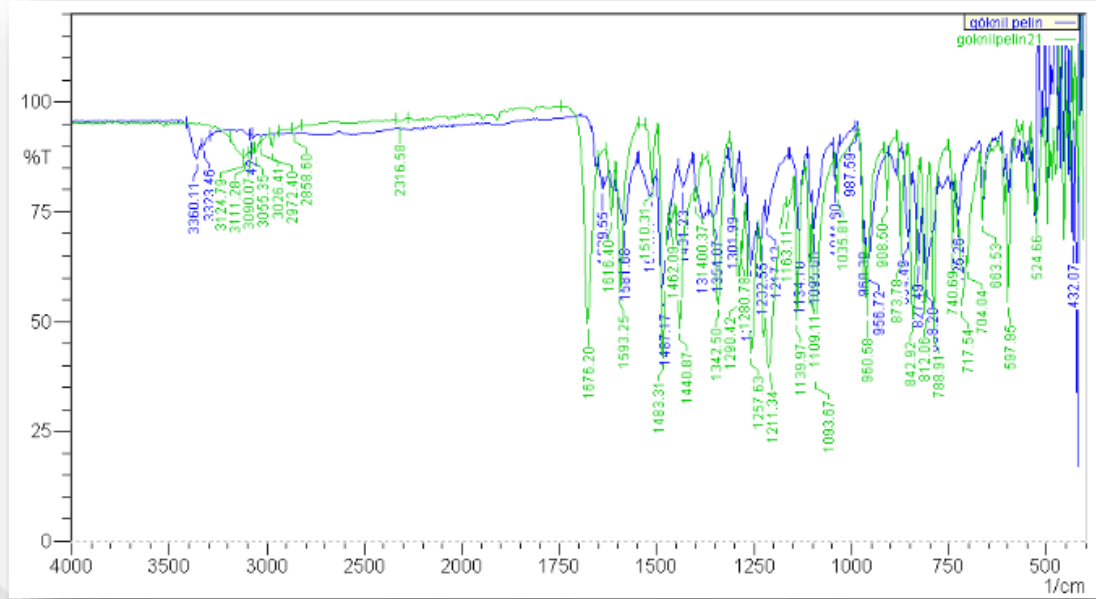
M.A.: 264.227 g/mol

Diflunisal hidrazidi literatürde bildirilen yöntemle sentezlenmiş ve % 67 verimle elde edilmiştir (Küçükgül ŞG ve ark., 2003). Tez kapsamında yapılan çalışmada diflunisal hidrazidi, diflunisal esterinin metanol içinde hidrazin-hidrat ile ısıtılması sonucu elde edilmiştir. Ester üzerinden sentezlenen hidrazidin yapılan ince tabaka kromatografisi çalışmasında Rf_x100 değerinin esterden farklı olması hidrazit sentezinin gerçekleştiğini göstermiştir. Bunun yanında, erime derecesi esterden farklı bulunmuş ve FT-IR verileri de bu bilgiyi desteklemiştir.

Diflunisal esterine ait karbonil karbonu 1676 cm⁻¹'de tespit edilmiştir. Hidrazit oluşumunda ise moleküller arası hidrojen bağı yapmasından ötürü bu karbonil bandının daha düşük frekansa kayması beklenir. Tez kapsamında sentezlenen diflunisal hidrazitinin karbonil karbonu 1639 cm⁻¹'de tespit edilmiştir (Şekil 129-130).



Şekil 129 Diflunisal hidrazitine ait FT-IR spektrumu

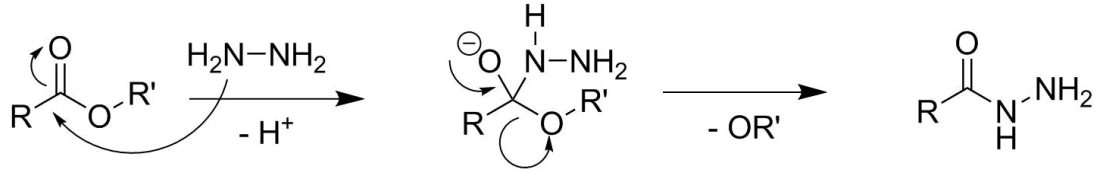


Şekil 130 Diflunisal ester ve hidrazitine ait karşılaştırmalı FT-IR spektrumu

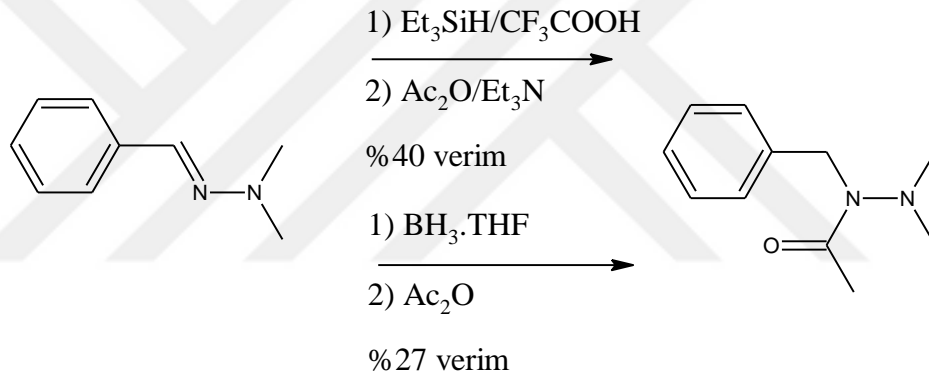
Literatürde sentezlenen diflunisal hidrazidinin spektroskopik verilerine baktığımızda, FT-IR çalışmalarında amit karboniline ait bandın 1641 cm^{-1} 'de olduğu ve tez verilerimizle uyumlu olduğu görülür (Küçükgül ŞG ve ark., 2003). Diflunisal hidrazidinin $^1\text{H-NMR}$ çalışmalarında da, literatür verilerinde metil protonlarının kaybolduğu ve yerine $-\text{CONHNH}_2$ protonlarına ait piklerinin geldiği görülür. $-\text{NH}_2$ protonlarının yaygın singlet olarak iki protonluk bir integrasyonda 4.15-5.74 ppm aralığında, NH protonunun ise karbonile komşu olmasından ötürü kimyasal kaymaya uğrayarak yaygın singlet ve bir protonluk integrasyon halinde 11.77-13.66 ppm aralığında olduğu bildirilmiştir (Küçükgül ŞG ve ark., 2003).

Hidrazitler, karboksilik asit esterlerinin hidrazin hidratla ısıtılması sonucu sentezlenir ve en çok tercih edilen yöntemdir. Bunun yanında hidrazitler hidrazin hidratın asit klorür ve asit anhidrit ile reaksiyonu sonucu da oluşabilir. Tek sorun, kullanılan bu karbonil türevlerinin reaksiyon ortamında diaçil hidrazin oluşturmasıdır. Reaksiyon mekanizmasına baktığımızda esterler üzerinden sentezlenen hidrazitlerin, hidrazin hidratın karbonil karbonuna nükleofilik atak yaptığı görülür. Karbonildeki oksijen karbondan daha elektronegatif olduğu için elektronları kendi üzerine çekerek kısmi negatif yüklenir ve nükleofilin karbona bağlanmasına

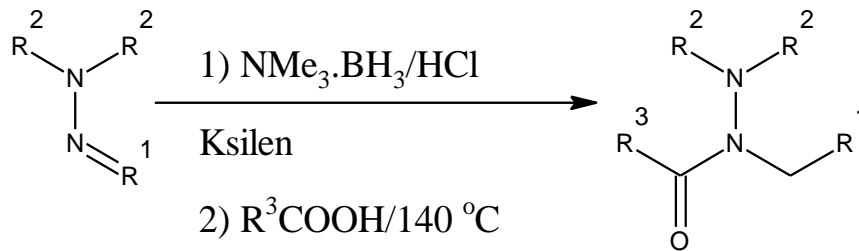
yardımcı olur. Oksijen üzerindeki elektron çiftinin bir çifte bağ oluşturması ve aynı karbona bağlı alkoksi grubunun ayrılması ile hidrazit sentezlenmiş olur.



Literatürde hidrazitlerin tek basamakta hidrazonlardan da sentezlendiği görülmüştür. Perdicchia ve arkadaşları (Pedicchia ve ark., 2003) bu işlemi hidrazonları açilleyerek gerçekleştirmişlerdir. İlk başlarda 2-benziliden-1,1-dimetil hidrazinin BH₃.THF veya Et₃SiH ve CF₃COOH'li ortamda redüklenmesi ve ardından açillenmesi ile sentezlenmiştir.

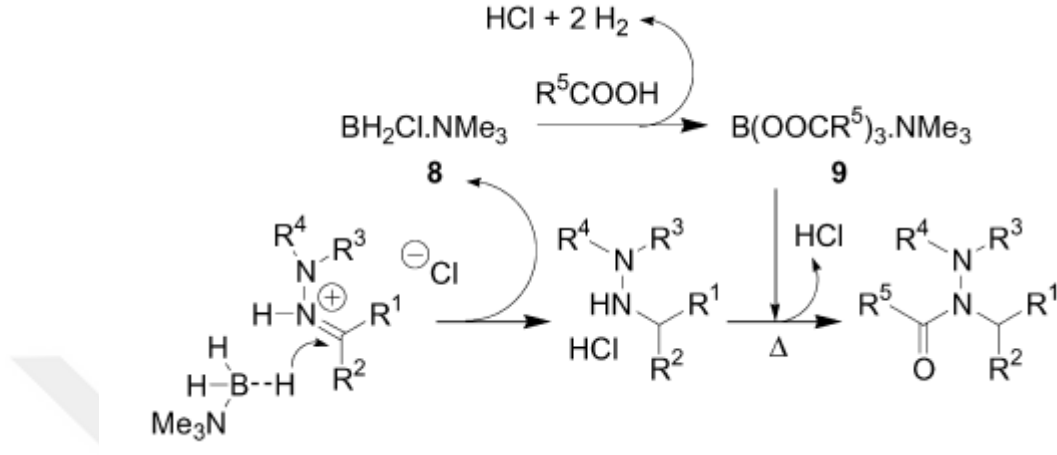


Sonrasında daha yüksek verimle ve tek basamakta ksilenli ortamda trimetil amin ve boran ile redüklenerek çeşitli süstitüe asetik asit türevleri ile açillenerek hidrazitler sentezlenmiştir.



Bu tek basamak sentezin reaksiyon mekanizmasını ise Perdicchia ve arkadaşları şu şekilde açıklamıştır; iminlerin amin-boran karışımındaki redüksiyonu protone olmuş ve redüklenecek atoma hidrür transferini sağlar. Bu mekanizmanın hidrazon olduğu durumda da olabileceği düşünülmektedir. Bu sebeple borandan

gelen hidrür transferi protone olmuş hidrozana giderek kloroboran oluşturur. Reaksiyona karboksilik asit eklenmesi açiloksiboran oluşturur, bu da bu mekanizmada açillenmeyi sağlar (Şekil 131).



Şekil 131 Perdicchia ve arkadaşlarının önerdiği hidrazon üzerinden hidrazit oluşum mekanizması

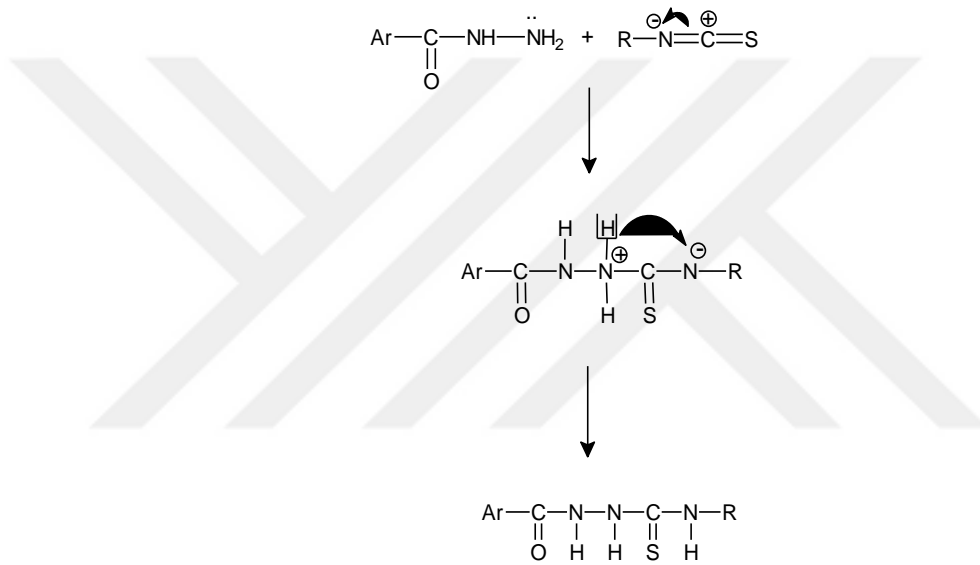
7.3. 2-[(2',4'-Difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(süstitüe)hidrazino karbotiyomitler [SGK 503-511; SGK 531; SGK 533-539; SGK 541]

Tiyosemikarbazitler temel olarak hidrazitlerin süstitüe izotiyosiyanatlarla çeşitli çözücüler içinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılması ile sentezlenir. Literatürde en çok kullanılan çözücü etanol (Habib ve ark., 1986; Durgun ve ark., 1995) olarak görülürken, dioksan (Rollas ve ark., 1983), asetonitril (Mır ve ark., 1991), kuru benzen (Bahadur ve ark., 1982), metanol (Mishra ve ark., 1991), tetrahidrofuran (Boschelli ve ark., 1993), piridin (Kane ve ark., 1994), izopropanol (Serra ve ark., 2014) gibi çözücülerin de tiyosemikarbazit sentezinde kullanıldığı görülmektedir.

Literatürde genel olarak yayınlanmış ve sıklıkla kullanılan tiyosemikarbazit sentezinin çeşitli süstitüe izotiyosiyanatlarla ısıtılması sonucu elde edildiğini görürüz. Bunun yanında tiyosemikarbazitlerin tiyosemikarbazonlardan sodyumborahidrürle sentezi de söz konusudur. Bu durumda ise tiyosemikarbazon mono-, di- ve tri-süstitüe halinde ise bu sentez gerçekleşir (tetra- ve penta-süstitüe durumda reaksiyon yürümez). Bir başka tiyosemikarbazit sentez yöntemi ise hidrazinlerin tiyokarbamik asit ile ısıtılmasıdır fakat bu yöntem de yan ürün oluşumu

söz konusudur. Siyanohidrazinlerin hidrojen sülfür ile olan reaksiyonu mono ya da disüstitüe tiyosemikarbazit oluşumu ile sonuçlanır. Son olarak 1,2,4-triazolil ya da bis(imidazolil)metantiyon bileşiklerinin aminlerle kondensasyonu da di- ya da tri-süstitüe tiyosemikarbazitleri verir (Katritzky ve ark., 2006).

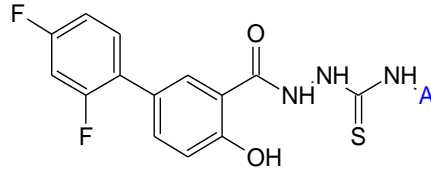
Hidrazidin nükleofilik amin grubu, izotiyosiyanat grubu üzerinde dipol oluşumunu katalizler. Oluşan dipol sonucu kısmi olarak pozitif yüklenen karbona nükleofilik aminin katımı gerçekleşir. İzotiyosiyanat yapısındaki azot da bu dipol sonucu kısmi negatif yüklendiğinden protonun buraya hücumu sonucu tiyosemikarbazitler oluşur (Şekil 132).



Şekil 132 Tiyosemikarbazit sentezinin mekanizması

2',4'-Difluoro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit hidrazidi [2] bileşiğinin süstitüe izotiyosiyanatlarla etanollü ortamda su banyosunda 2-6 saat arasında geri çeviren soğutucu altında ısıtılması sonucu, diflunisal tiyosemikarbazitleri literatürde belirtilen yöntemle (Küçüküzümlü ŞG ve ark., 2006) sentezlenmiştir. Elde edilen orijinal 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(süstitüe)hidrazino karbotiyooamit [SGK 503-511; SGK 531; SGK 533-539; SGK 541] bileşiklerinin reaksiyon süresi izotiyosiyanatların süstitüentlerine göre değişmektedir. Tiyosemikarbazit yapısındaki bu bileşikler % 46.22 ile % 93.78 verimle elde edilmiştir. Bileşiklerin saflık kontrolleri elementel analiz, YBSK ile ve de İTK ile yapılmış ve S1 mobil fazında İTK'da Rf x 100 değerleri tespit edilmiştir. Bileşiklerin

hidrazitten farklı Rf x 100 değerine sahip oldukları görülmüştür. Bu bileşiklerin fiziksel bulguları **Tablo 11**'de verilmiştir.



Tablo 11 Sentezlenen tiyosemikarbazitlerin fizikokimyasal ve analitik verileri

Bileşik	A	Molekül Formülü	E.n. (°C)	Rf x 100	Rt (dk)	Verim (%)	Elementel Analiz (Hesaplanan/Bulunan)			
							C	H	N	S
SGK 503	4-nitrofenil	C ₂₀ H ₁₄ F ₂ N ₄ O ₄ S .DMF	158-160	5	5.15	75.00	53.38/ 53.33	4.09/ 4.02	13.53/ 13.32	-
SGK 504	2-fluorofenil	C ₂₀ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂ S .C ₂ H ₅ OH	183-185	70	4.24	51.83	57.01/ 57.19	4.35/ 4.43	9.07/ 9.43	6.92/ 7.27
SGK 505	4-fluorofenil	C ₂₀ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂ S	204-206	54	4.38	76.66	57.55/ 57.42	3.38/ 3.48	10.07/ 9.79	7.68/ 7.28
SGK 506	2,6-difluorofenil	C ₂₀ H ₁₃ F ₄ N ₃ O ₂ S	193	78	4.37	73.58	55.17/ 55.23	3.01/ 2.99	9.65/ 9.57	7.36/ 7.99
SGK 507	4-klorofenil	C ₂₀ H ₁₄ ClF ₂ N ₃ O ₂ S	199	65	5.01	79.51	55.37/ 55.04	3.25/ 3.28	9.69/ 9.51	7.39/ 7.81
SGK 508	2,4-diklorofenil	C ₂₀ H ₁₃ Cl ₂ F ₂ N ₃ O ₂ S ½ C ₂ H ₅ OH	172-174	64	5.29	71.10	51.33/ 51.03	3.28/ 3.40	8.55/ 8.32	6.53/ 6.72
SGK 509	2,6-diklorofenil	C ₂₀ H ₁₃ Cl ₂ F ₂ N ₃ O ₂ S	196-198	84	4.63	46.22	51.29/ 51.07	2.80/ 2.82	8.97/ 8.93	6.85/ 6.84
SGK 510	4-bromofenil	C ₂₀ H ₁₄ BrF ₂ N ₃ O ₂ S .DMF	196	62	5.02	93.78	50.10/ 50.03	3.84/ 3.96	10.16/ 10.12	5.82/ 5.98
SGK 511	2-metoksifenil	C ₂₁ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₃ S .DMF	195	68	4.48	82.96	57.36/ 56.66	4.81/ 4.77	11.15/ 10.95	6.38/ 6.57

Tablo 11. Sentezlenen tiyosemikarbazitlerin fizikokimyasal ve analitik verileri (Devamı)

Bileşik	A	Molekül Formülü	E.n. (°C)	Rf x 100	Rt (dk)	Verim (%)	Elementel Analiz (Hesaplanan/Bulunan)			
							C	H	N	S
SGK 531	Propil	C ₁₇ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₂ S . ½ H ₂ O	193-194	36	4.04	65.04	54.48/ 54.81	4.80/ 5.34	11.21/ 11.18	8.54/ 8.59
SGK 533	3-fluorofenil	C ₂₀ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂ S .H ₂ O	198-200	22	4.31	81.28	55.11/ 55.25	3.67/ 3.59	9.64/ 9.56	7.34/ 7.37
SGK 534	3-klorofenil	C ₂₀ H ₁₄ ClF ₂ N ₃ O ₂ S	194-195	23	4.68	70.86	55.37/ 55.21	3.25/ 3.53	9.69/ 9.60	7.39/ 7.20
SGK 535	2-bromofenil	C ₂₀ H ₁₄ BrF ₂ N ₃ O ₂ S	175-177	58	4.78	66.67	50.22/ 50.30	2.95/ 3.08	8.79/ 8.88	6.70/ 6.62
SGK 536	3-bromofenil	C ₂₀ H ₁₄ BrF ₂ N ₃ O ₂ S	199	21	4.82	83.65	50.22/ 50.22	2.95/ 3.27	8.79/ 8.77	6.70/ 6.60
SGK 537	Benzoil	C ₂₁ H ₁₅ F ₂ N ₃ O ₃ S	233	16	4.90	91.47	59.01/ 58.38	3.54/ 3.98	9.83/ 9.61	7.50/ 7.27
SGK 538	Benzil	C ₂₁ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₂ S	218-220	80	4.56	80.62	61.01/ 60.89	4.14/ 4.14	10.16/ 10.12	7.76/ 7.61
SGK 539	4-(trifluorometil)fenil	C ₂₁ H ₁₄ F ₅ N ₃ O ₂ S	200-202	50	5.08	57.65	53.96/ 53.92	3.02/ 3.24	8.99/ 8.90	6.86/ 6.69
SGK 541	4-etilfenil	C ₂₂ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₂ S .C ₂ H ₅ OH	185-186	38	4.84	89.85	60.81/ 60.24	5.27/ 5.23	8.86/ 8.91	6.75/ 6.87

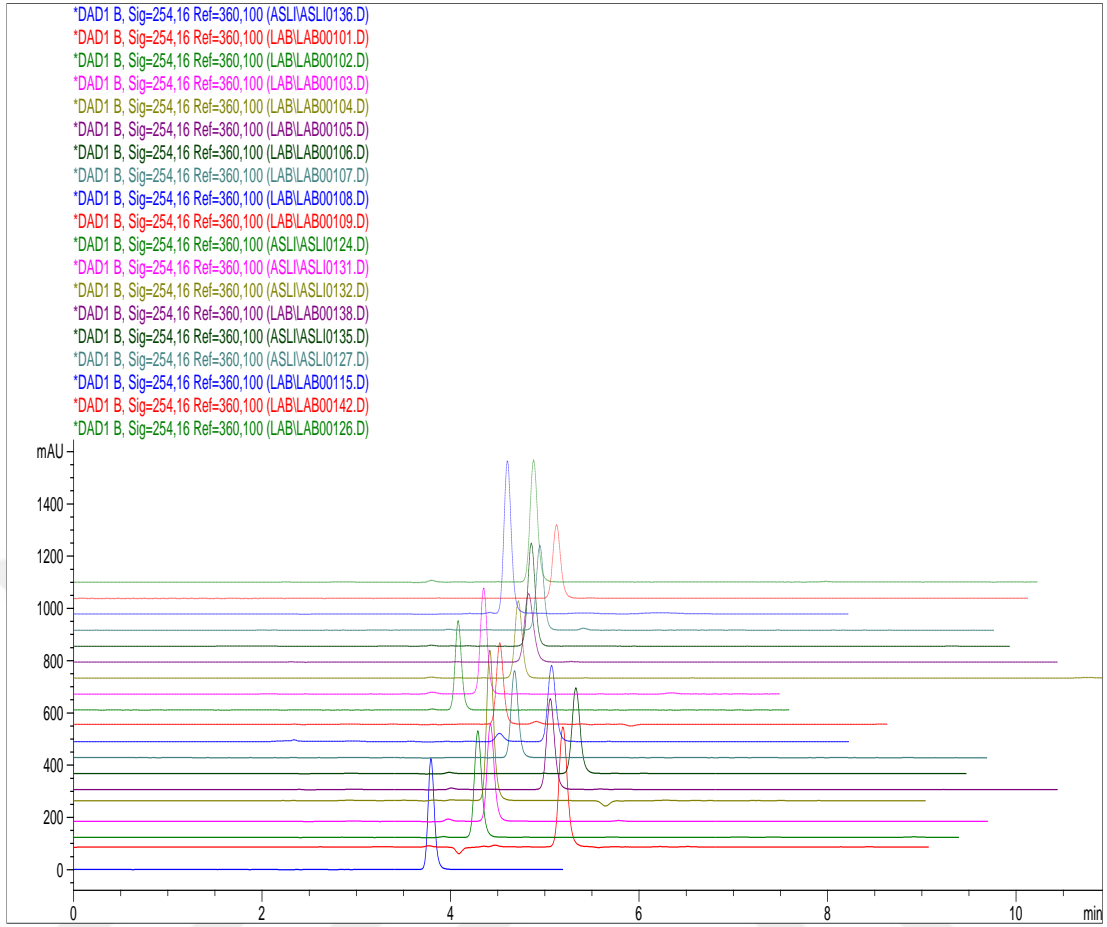
7.3.1.Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (YBSK) bulguları

Tez çalışmamızda sentezlenen diflunisal tiyosemikarbazit bileşiklerinin saflıkları ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilmiş ve elementel analiz ile doğrulanmıştır. Bileşiklerin ayrıca saflık kontrolleri için yüksek basınçlı sıvı kromatografisi çalışması yapılmıştır. Diflunisal türevlerinin anabilim dalımızda yapılan YBSK çalışmalarında daha önceden asetonitril:su (50:50) karışımının gradiyent akışta verildiği ve optimum sonuç alındığı görülmüştür (Şenkardeş S, 2014, Doktora Tezi). Bu çalışmada ise tiyosemikarbazit bileşiklerinin yapılan testler neticesinde izokratik akışta asetonitril:TEA/fosfat tamponu pH:3.7 (70:30) sisteminde en iyi ayırımı gösterdiği ve piklerin kuyruklanma yapmadığı tespit edilmiştir.

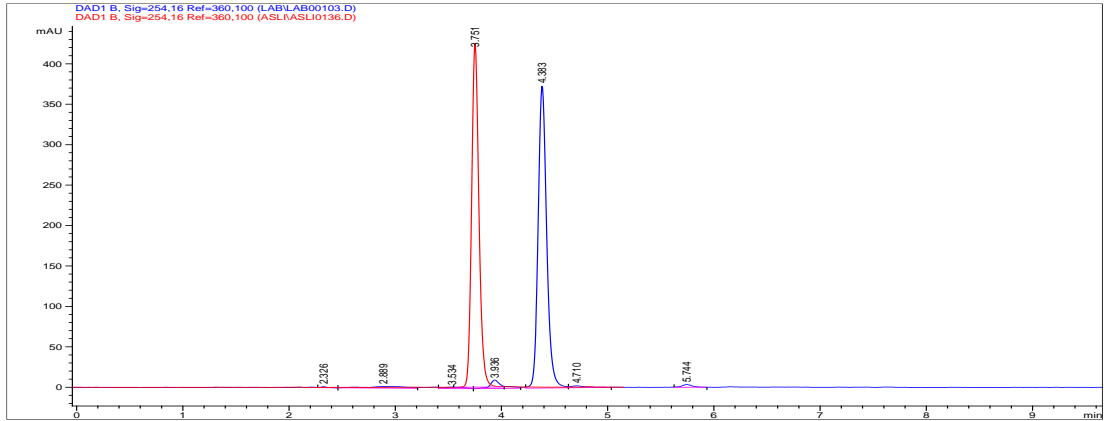
Hung ve arkadaşları (Hung ve ark., 1997) sentezledikleri salisilik asit türevleri ve diflunisal esterleri üzerinden yaptıkları YBSK çalışmasında bu bileşiklerin mobil fazında tampon sistem kullanarak saflığını kanıtlamışlardır. Çalışmada değişik oranlarda pH:2 olacak şekilde asetonitril/fosforik asit/trietilamin karışımı kullanılmıştır.

Flieger ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları çalışmada sentezledikleri tiyosemikarbazit ve 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin YBSK çalışmalarında ters faz sistemde mobil faz olarak asetonitril/su (50:50) karışımı kullanılmış ve optimum sonuç elde edilmiştir (Flieger ve ark., 2015).

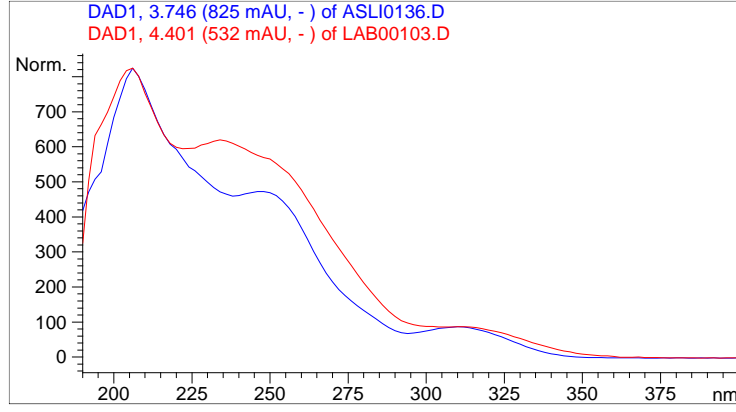
Diflunisal tiyosemikarbazitlerinin YBSK çalışmalarında kromatogramda diflunisal hidrazitine bağlı pikin tespit edilmediği görüldüğünden bileşiklerin saf olarak elde edildiği sonucuna varılmıştır. Sentezlenen tiyosemikarbazit bileşiklerinin polaritesi diflunisal hidrazitinden daha az olduğu için, hidrazite göre kolonda daha çok tutulmuşlar ve farklı alıkonma zamanlarında tespit edilmişlerdir. Diflunisal hidrazitinin alıkonma zamanı 3.75 dk olarak tespit edilmiş ve sentezlenen tiyosemikarbazit bileşiklerinin alıkonma zamanları 4.04-5.29 dk arasında sübstitüentlere bağlı olarak değişmektedir (**Şekil 133**). Aynı zamanda hidrazite ait UV spektrumunun tiyosemikarbazitlerden tespit edilen pikin UV spektrumundan farklı olması bu bileşiklerin saflığını detaylı olarak doğrulamıştır (**Şekil 134-135**).



Şekil 133 Diflunisal hidraziti ve tiyosemikarbazitlerinin karşılaştırmalı kromatogramı

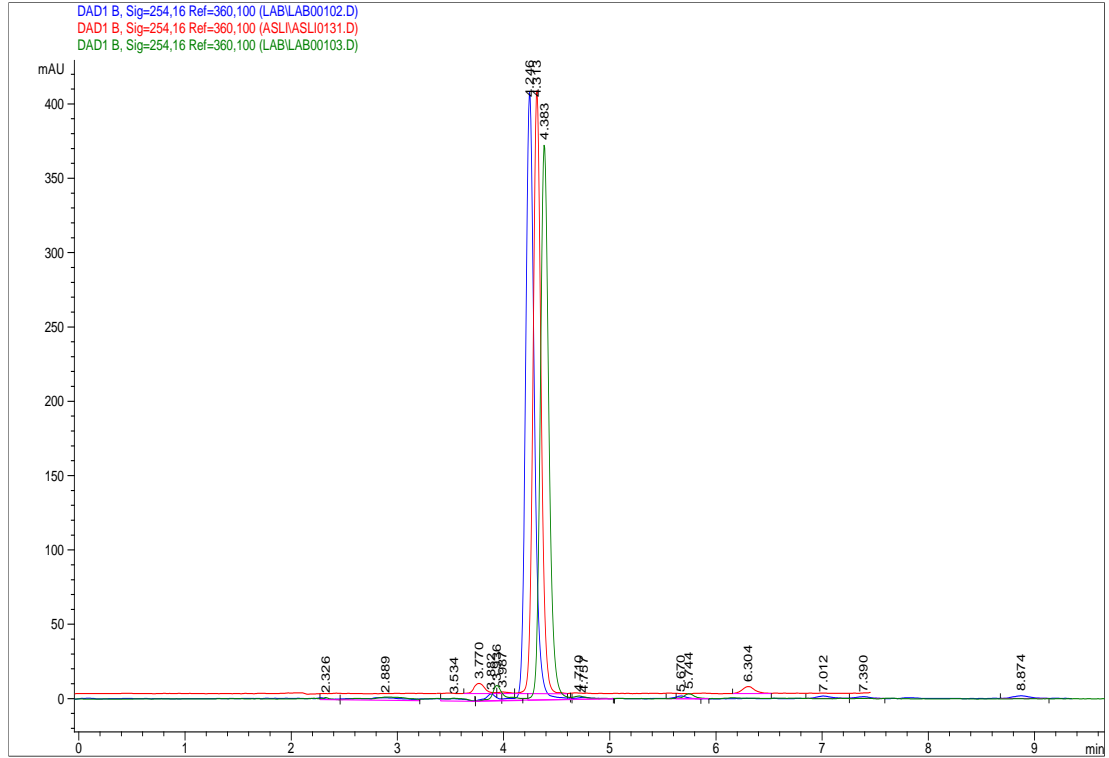


Şekil 134 Prototip olarak seçilen tiyosemikarbazit bileşiği SGK 505 ve diflunisal hidrazitinin karşılaştırmalı HPLC pikleri



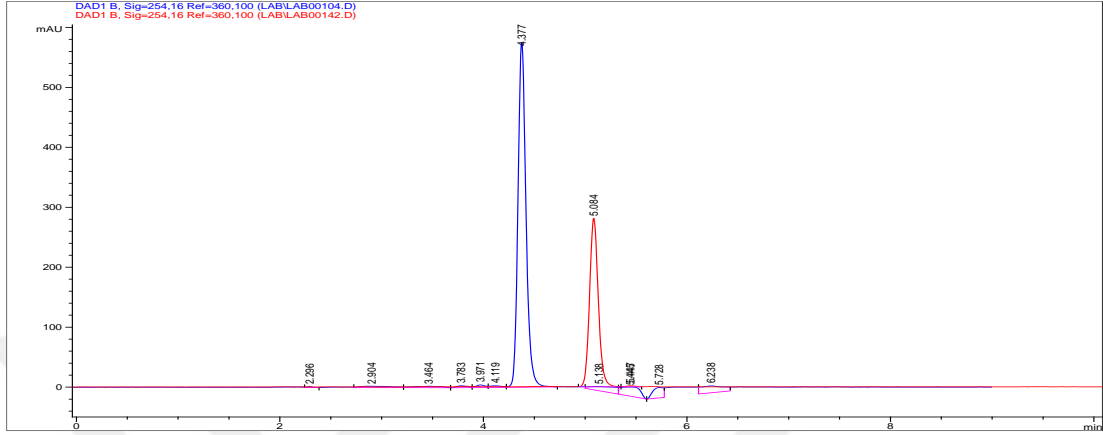
Şekil 135 Prototip tiyosemikarbazit bileşiği SGK 505 ve diflunisal hidrazitinin UV spektrumlarının karşılaştırılması

Aynı halojen süstitüentine sahip, fakat fenil halkasının farklı konumunda olan tiyosemikarbazit bileşikleri YBSK sisteminde birbirine çok yakın alıkonma zamanlarında tespit edilmişlerdir. **SGK 504**, **SGK 533** ve **SGK 505** bileşikleri sırası ile 2-fluorofenil, 3-fluorofenil ve 4-fluoro fenil süstitüetleri taşır. Bu bileşiklerin retensiyon zamanları ise 4.24, 4.31 ve 4.38 dk olarak tespit edilmiştir. Bu durumdan fluor atomunun orto konumdan para konumuna geçişte molekölün polaritesini azalttığı tespit edilebilir (Şekil 136).



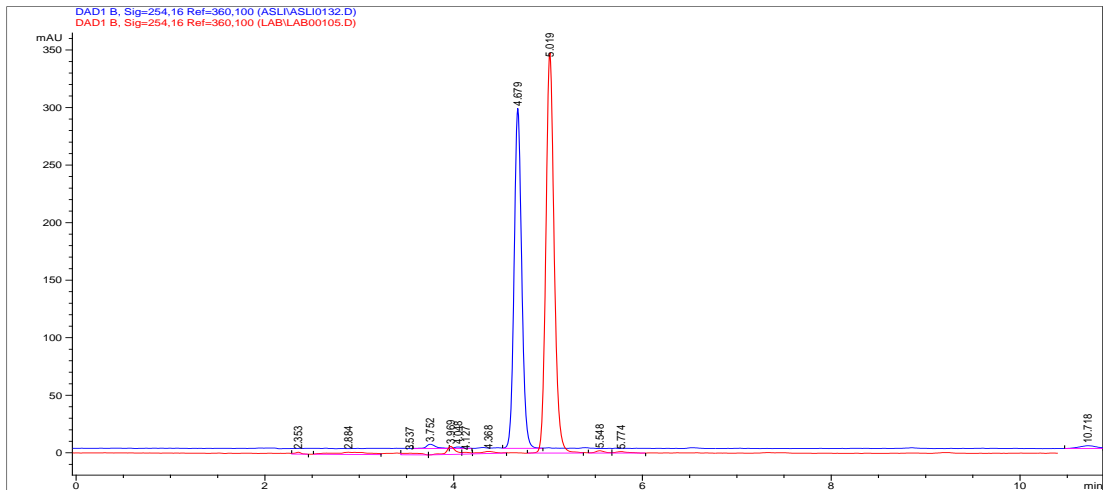
Şekil 136 SGK 504, SGK 533 ve SGK 505 bileşiklerine ait HPLC pikleri

Fluor atomunun yapıda arttıkça polariteyi daha çok azalttığı **SGK 506** ve **SGK 539** bileşiklerinde tespit edilebilir. Bu bileşiklerin retensiyon zamanları sırası ile 4.37 ve 5.08 dk olarak kaydedilmiştir. 2., 3. ve 4. konumdaki fluor sübstitüentlerine göre bu bileşikler ters faz sistemde kolonda daha çok tutulmuştur (**Şekil 137**).



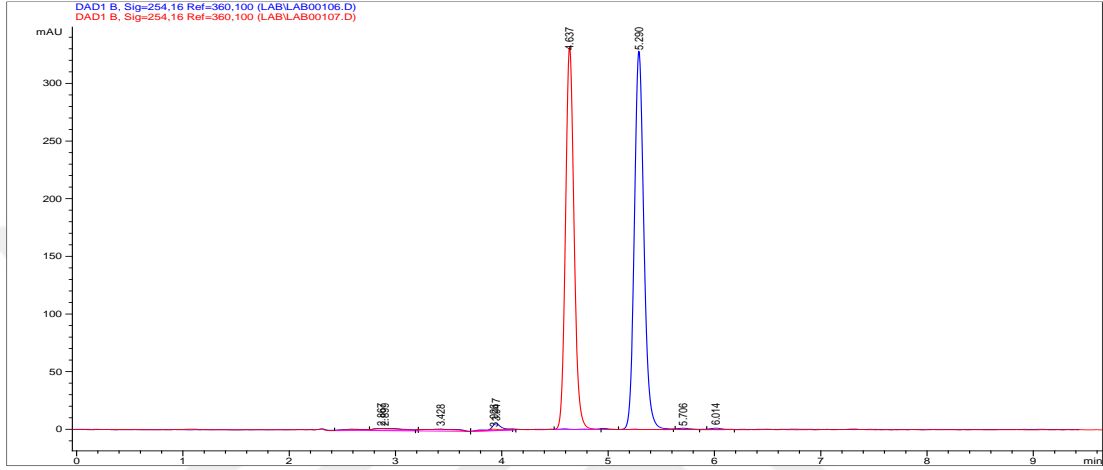
Şekil 137 SGK 506 ve SGK 539 bileşiklerine ait HPLC pikleri

SGK 534 ve **SGK 507** bileşiklerini incelediğimizde bu bileşiklerin sırası ile 3-kloro ve 4-kloro sübstitüentlerini taşıdığını görürüz. Klor atomu flor atomuna göre yapının nonpolar olma özelliğini arttırmaktadır. Bileşiklerin alıkonma zamanları sırası ile 4.68 ve 5.01 dk olarak tespit edilmiş ve fluor sübstitüenti gibi para konumda bulunan halojen yapının nonpolaritesini arttırmıştır (**Şekil 138**).



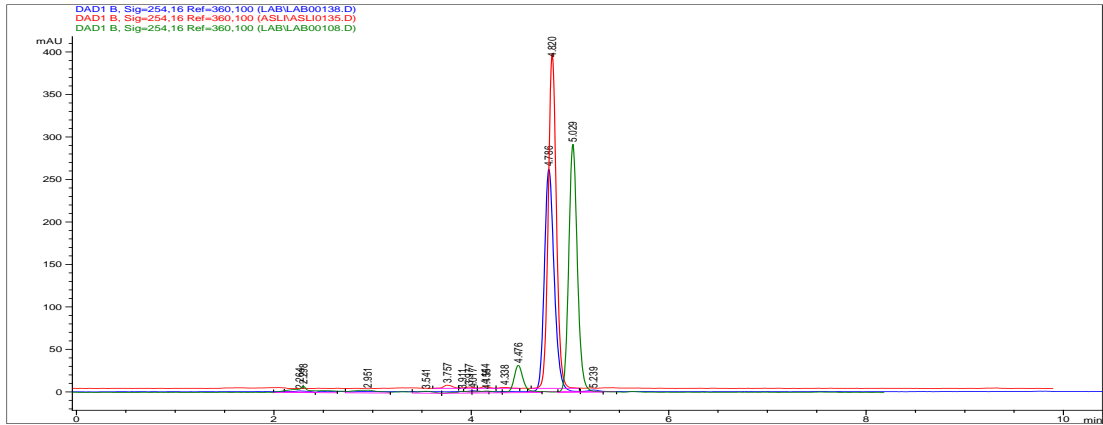
Şekil 138 SGK 534 ve SGK 507 bileşiklerine ait HPLC pikleri

Klor atomunun yapıda birden fazla bulunması ve farklı konumlarda olması da bileşiğin polaritesini etkilemektedir. **SGK 508** bileşiğine baktığımızda alıkonma zamanının 5.29 dk olarak klor süstitüenti taşıyan bileşikler içinde en nonpolar özelliğe sahip olduğunu görürüz. Fakat bunun yanında 2. ve 6. konumda klor elementi taşıyan **SGK 509** bileşiğinin alıkonma zamanı 4.63 dk olarak belirlenmiş ve orta konumlarındaki halojenlerin polariteyi arttırdığı görülmüştür (**Şekil 139**).



Şekil 139 SGK 508 ve SGK 509 bileşiklerine ait HPLC pikleri

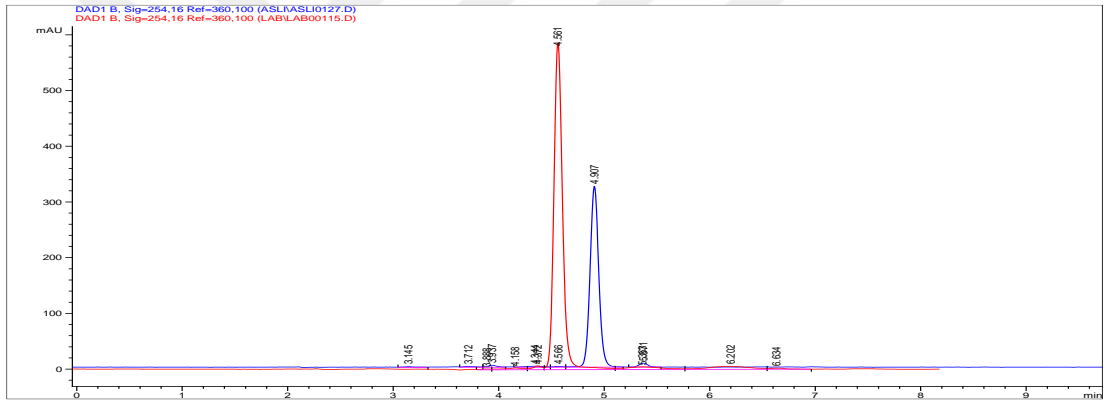
SGK 535, SGK 536 ve SGK 510 bileşiklerini incelediğimizde brom atomunun flor ve kloru göre yapının non polar özelliğini arttırdığını görürüz. Yine orta konumundan para konumuna doğru bu polaritenin azaldığı bu bileşiklerin alıkonma zamanlarına bakılarak tespit edilebilir. Bileşikler sırası ile 4.78, 4.82 ve 5.02 dk'da tespit edilmiştir (**Şekil 140**).



Şekil 140 SGK 535, SGK 536 ve SGK 510 bileşiklerine ait HPLC pikleri

Tiyosemikarbazit bileşikleri içinde 4-nitrofenil türevi taşıyan bileşiğin (**SGK 503**) ise halojen süstitüe bileşiklere göre alıkonma zamanının 5.15 dk olarak tespit edilmesinden yapıya nonpolar özellik kattığı görülebilir. Propil süstitüenti taşıyan **SGK 531** bileşiği ise 4.04 dk alıkonma zamanı ile tiyosemikarbazitler içinde en polar bileşik olarak kaydedilmiştir. Fenil halkasının yapıya eklendiğinde nonpolar karakterinin arttığı bilindiğinden bu durum beklenen verilere uygun olarak kaydedilmiştir.

SGK 537 ve **SGK 538** bileşiklerinin alıkonma zamanları incelendiğinde benzoil ve benzil süstitüentlerin polariteyi nasıl etkilediği görülebilir. Bileşiklerin alıkonma zamanları sırası ile 4.90 ve 4.56 dk olarak tespit edilmiş ve bu durum karbonil grubunun polariteyi azalttığını göstermiştir (**Şekil 141**).

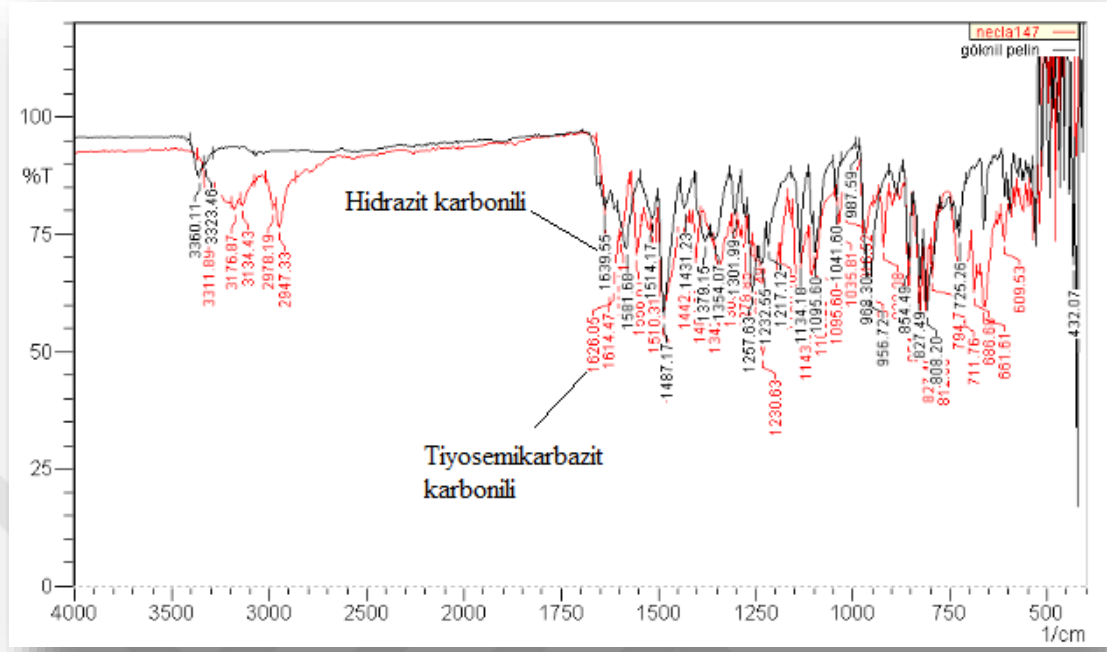


Şekil 141 SGK 537 ve SGK 538 bileşiklerine ait HPLC pikleri

7.3.2. FT-IR bulguları

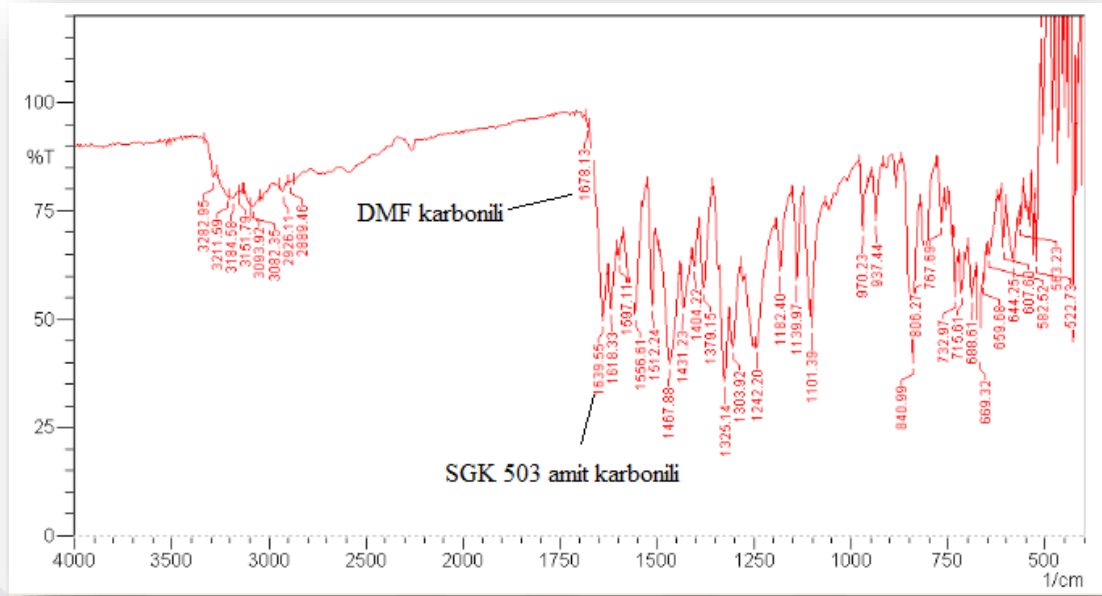
Bileşik 2'nin süstitüe izotiyosiyanatlarla etanollü ortamda 2- 6 saat arasında ısıtılması sonucu sentezlenen tiyosemikarbazitlerin FT-IR spektrumları incelendiğinde tiyosemikarbazit yapısına ait N-H gerilme ve C=O gerilme bantlarının sırası ile 3182-3269 cm^{-1} ve 1622-1666 cm^{-1} 'lerde olduğu tespit edilmiştir. Tiyosemikarbazitlerin sentezinin FT-IR spektrumunda görülen başka kanıtı ise C=S gerilme bantlarıdır. Bu bileşiklerin ise, C=S gerilme bantlarının 1230-1274 cm^{-1} de olduğu görülmüştür (**Tablo 12**). Tiyosemikarbazitlerin diflunisal hidrazitlerinden farklı olduğunun FT-IR spektrumundaki en önemli kanıtı karbonil bandının farklı bir frekansa gözlenmesidir. Bu durum prototip olarak seçilen **SGK 505** bileşiğinin

diflunisal hidrazidi ile yapılan karşılaştırmalı spektrumunda tespit edilebilir (Şekil 142).

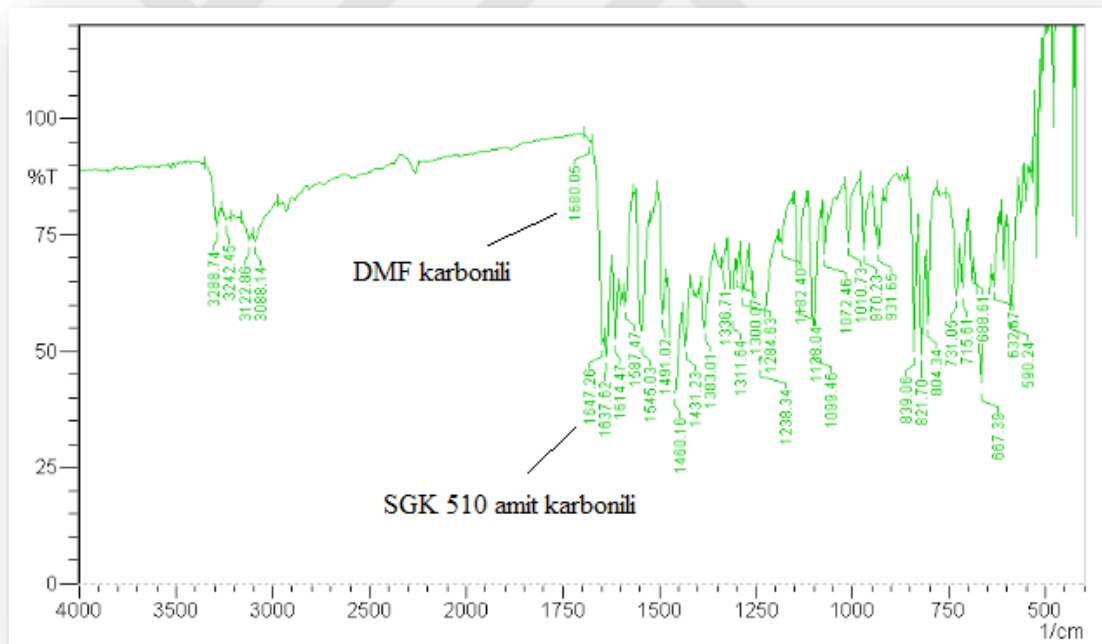


Şekil 142 SGK 505 bileşiğinin diflunisal hidraziti ile karşılaştırmalı FT-IR spektrumu

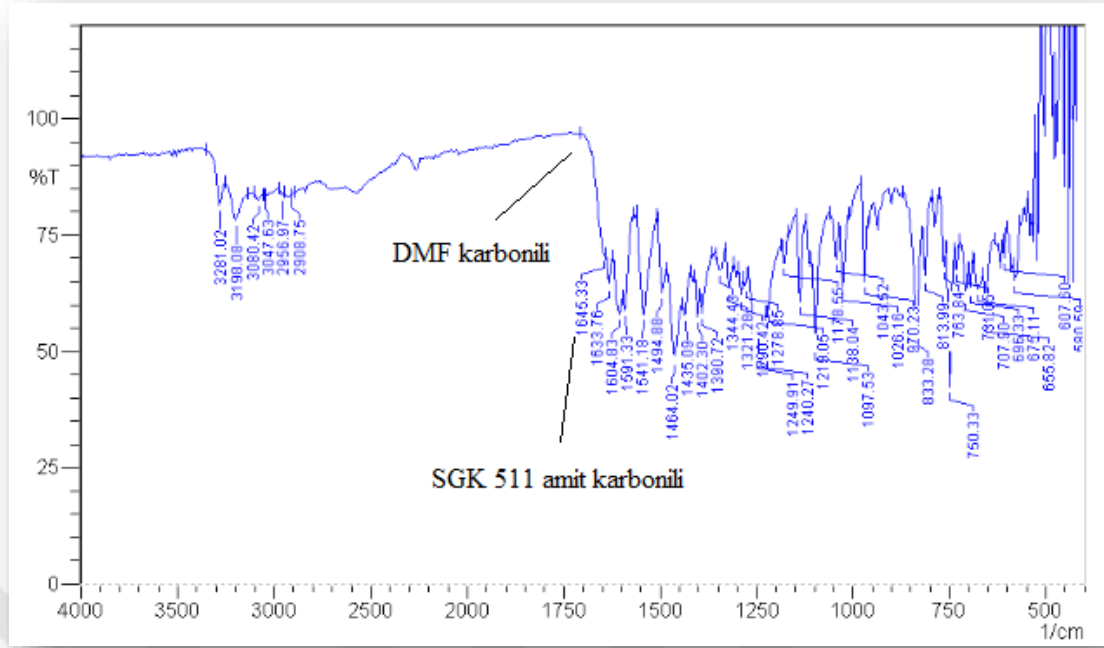
Tez çalışmasında belirtilen yöntemle yapılan YBSK verilerinde saf olduğu gözlenen SGK 503, SGK 510 ve SGK 511 kodlu 4-nitrofenil, 4-bromofenil ve 2-metoksifenil süstitüenti taşıyan bileşiklerin yapılan elementel analiz çalışmaları sonucu dimetilformamit tuttuğu tespit edilmiş ve FT-IR verileri yapıya uyumlu olarak bulunmuştur (Şekil 143-145).



Şekil 143 SGK 503 bileşiminin DMF karbonili

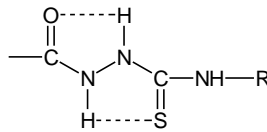


Şekil 144 SGK 510 bileşiminin DMF karbonili



Şekil 145 SGK 511 bileşiğinin DMF karbonili

1-Aroil-4-alkil/ariltiyosemikarbazitlerin IR spektrumları incelendiğinde (Rollas ve ark., 1983), N-H gerilme bandının $3400-3100\text{ cm}^{-1}$ 'de olduğu görülmüştür. Bunun sebebini araştırmacılar, N-H'ların intramoleküler hidrojen bağı yapmasıyla açıklamıştır. Bunun yanında sentezlenen tiyosemikarbazit yapısındaki bileşiklerin C=O g.b $1678-1650$, N-H e.b. $1554-1545$, C=S g.b. $1250-1218\text{ cm}^{-1}$ 'lerde olduğunu bildirmişlerdir.



[(4,5-Difenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo]asetik asit hidrazidi üzerinden sentezlenen tiyosemikarbazit bileşiklerinin (Gürsoy ve ark., 1990) IR spektrumları incelendiğinde C=O ve C=S gerilme bandlarının sırasıyla $1689-1669$ ve $1273-1252\text{ cm}^{-1}$ 'de olduğu görülmüştür.

Kalyoncuoğlu ve arkadaşlarının (Kalyoncuoğlu ve ark., 1992) sentezledikleri 1-[*p*-(benzoilamino)benzoil]-4-alkil/ariltiyosemikarbazitlerin IR spektrumu

çalışmalarında C=O ve C=S bandlarını sırasıyla 1675-1650 ve 1190-1175 cm^{-1} 'lerde ifade etmişlerdir.

2-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroksibenzoil]hidrazinotiyosemikarbazitler Mullican ve arkadaşları (Mullican ve ark., 1993) tarafından sentezlenmiş ve bileşiklerin IR çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait N-H, C=O ve C=S gerime bantları sırasıyla 3626-3300, 1670 ve 1238 cm^{-1} 'lerde tespit edilmiştir.

Nargund ve arkadaşlarının (Nargund ve ark., 1994) sentezledikleri N^1 -{[(asetamidofen-4-il)oksi]asetil}- N^4 -(p-süstitüefenil)-3-tiyosemikarbazitlerin IR çalışmalarında bileşiklere ait N-H, C=O ve C=S gerilme bantlarını sırasıyla 3400-3100, 1660, ve C=S 1080 cm^{-1} 'lerde bildirmişlerdir.

1-[4-(4-fluorobenzoilamino)-benzoil]-4-süstitüetiyosemikarbazitlerin (Durgun ve ark., 1995) tiyosemikarbazit yapılarına ait C=O ve C=S bantları sırası ile 1660-1640 ve 1190-1180 cm^{-1} arasında tespit edilmiştir.

Palaska ve arkadaşları (Palaska ve ark., 2002) bir dizi yeni 2-naftiloksi-asetil-4-süstitüetiyosemikarbazit bileşiğini sentezlemişler ve yaptıkları IR çalışmalarında bileşiklere ait N-H, C=O ve C=S gerilme bantlarını sırası ile 3523-3186, 1713-1677 ve 1257-1215 cm^{-1} arasında bildirmişlerdir.

Amir ve arkadaşları (Amir ve ark., 2005) bir dizi yeni N^1 -[(1-(4-klorobenzoil)-5-(metoksi-2-metilindol-3-il)-asetil)] N^4 -n-bütül/sikloheksiltiyosemikarbazit bileşiklerini sentezlemişlerdir. Bileşiklerin yapılan IR çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait N-H, C=O ve C=S gerilme bantlarını sırası ile 3289-3280, 1672-1664 ve 1098-1093 cm^{-1} aralığında tespit etmişlerdir.

1-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-alkil/ariltiyosemikarbazitler Küçükgüzel ve arkadaşları (Küçükgüzel ŞG ve ark., 2006) tarafından sentezlenmiş ve bileşiklerin IR çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına spesifik gerilme bantlarının; N-H, C=O ve C=S, sırası ile 3225-3186, 1630-1672 ve 1309-1195 cm^{-1} 'de olduğunu bildirmişlerdir.

Amir ve arkadaşları (Amir ve ark., 2007) 2005 yılında yaptıkları çalışmaya ek olarak 2007 yılında yeni N^1 -[2-(6-metoksi-2-naftil)propanoil]- N^4 -alkil/ariltiyosemikarbazit bileşiklerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin IR

çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait N-H, C=O ve C=S gerilme bantlarının sırası ile 3316-3285, 1683-1674 ve 1108-1033 cm^{-1} 'de olduğunu tespit etmişlerdir.

4-Süstitüe-1-(2-(*N*-süstitüetiyöureido)-4-metiltiyenol-5-karbonil) tiyosemikarbazitler Al-Saadi ve arkadaşları (Al-Saadi ve ark., 2008) tarafından sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapılan IR çalışmalarında tiyosemikarbazitler ile ilişkili gerilme bantlarının; N-H ve C=O, sırası ile 3520-2920 ve 1700-1635 cm^{-1} 'de olduğunu göstermişlerdir.

Tatar ve arkadaşları (Tatar ve ark., 2008) bir dizi yeni 1-[2-(benzoilamino)-4-(metiltiyobütiril]-4-süstitüe tiyosemikarbazit bileşiklerini sentezlemişlerdir. Bileşiklerin IR çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait olan N-H, C=O ve C=S gerilme bantlarını sırası ile 3316-3246, 1559-1641 ve 1212-1247 cm^{-1} 'de tespit edildiğini bildirmişlerdir.

Metil-2-piridilditiyokarbamit üzerinden sentezlenen tiyosemikarbazitlerin (Yousef ve ark., 2011) yapılan IR çalışmalarında N-H ve C=O gerilme bantlarının sırası ile 3239-3100 ve 1675 cm^{-1} 'de olduğunu tespit etmişlerdir.

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

Etodolak üzerinden sentezlenen bir dizi yeni 1-[2-(1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-il)asetil]-4-alkil/aril tiyosemikarbazit bileşiklerinin (Çıkla ve ark., 2013) IR çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait N-H, C=O ve C=S gerilme bantları sırası ile 3377-3215, 1688-1674 ve 1217-1188 cm^{-1} 'de tespit edilmiştir.

Pishawikar ve arkadaşları (Pishawikar ve ark., 2013) *N,N*-(disüstitüe)-1,3-disüstitüe-propilamin-3-on Mannich bazı üzerinden sentezledikleri yeni tiyosemikarbazit türevlerinin IR çalışmalarında N-H, C=O ve C=S gerilme bantlarını sırası ile 3250-3240, 1600-1590 ve 1240-1225 cm^{-1} 'de tespit etmişlerdir.

2-[(5,6-Disüstitüe-4-okso-3,4-dihidrotiyeno[2,3-b]pirimidin-2-il)asetil]-*N*-süstitüehidrazin üzerinden sentezlenen yeni tiyosemikarbazit bileşiklerinin

(Mavrova ve ark., 2014) IR çalışmalarına bakıldığında tiyosemikarbazit yapısına ait N-H ve C=O gerilme bantları sırası ile 3380-3228 ve 1681-1651 cm^{-1} 'de tespit edilmiştir.

Ünver ve arkadaşları (Ünver ve ark., 2014) 2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-il-metil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazitten bir dizi yeni tiyosemikarbazit bileşikleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin IR çalışmaları sonucu tiyosemikarbazit yapılarına ait N-H, C=O ve C=S gerilme bantları sırası ile 3467-3091, 1719-1705 ve 1225-1214 cm^{-1} 'de tespit edilmiştir.



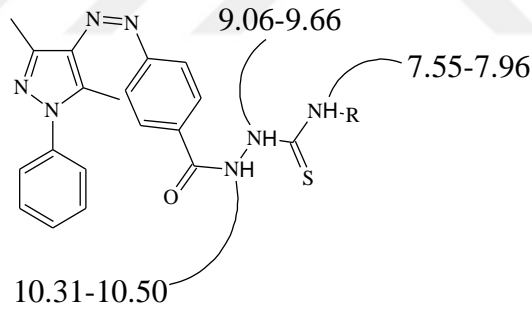
Tablo 12 Diflunisal tiyosemikarbazitlerinin FT-IR verileri

Bileşik v maks. (cm⁻¹)	Ar-OH g.b. ve N-H g.b.	C=O g.b. (tiyosemikarbazit)	Tiyosemikarbazit N-H e.b., Ar-C=C g.b., C-N g.b.	C=S g.b. (tiyosemikarbazit)	Ar-F g.b.
SGK 503	3282, 3211	1639	1597, 1556, 1467, 1431	1242	1139
SGK 504	3282, 3182	1641	1593, 1541, 1514, 1462	1246	1139
SGK 505	3311, 3176	1626	1556, 1510, 1489, 1442	1230	1143
SGK 506	3346, 3269	1666	1593, 1531, 1506, 1473	1242	1139
SGK 507	3394, 3242	1645	1545, 1514, 1489, 1467	1261	1141
SGK 508	3261, 3201	1635	1583, 1531, 1519, 1464	1240	1138
SGK 509	3277, 3240	1666	1558, 1514, 1483, 1437	1240	1141
SGK 510	3288, 3242	1637	1587, 1545, 1491, 1460	1238	1138
SGK 511	3281, 3198	1633	1541, 1494, 1464, 1435	1240	1138
SGK 531	3501, 3252	1651	1589, 1556, 1504, 1477	1267	1141
SGK 533	3311, 3215	1622	1589, 1552, 1521, 1489	1242	1141
SGK 534	3313, 3244	1626	1595, 1546, 1519, 1489	1274	1143
SGK 535	3354, 3207	1643	1593, 1537, 1510, 1473	1265	1138
SGK 536	3313, 3244	1626	1593, 1543, 1518, 1489	1274	1141
SGK 537	3311, 3254	1651	1593, 1527, 1512, 1487	1263	1139
SGK 538	3369, 3215	1641	1587, 1548, 1518, 1483	1234	1139
SGK 539	3290, 3136	1645	1602, 1548, 1516, 1464	1261	1141
SGK 541	3277, 3234	1635	1593, 1543, 1510, 1464	1263	1139

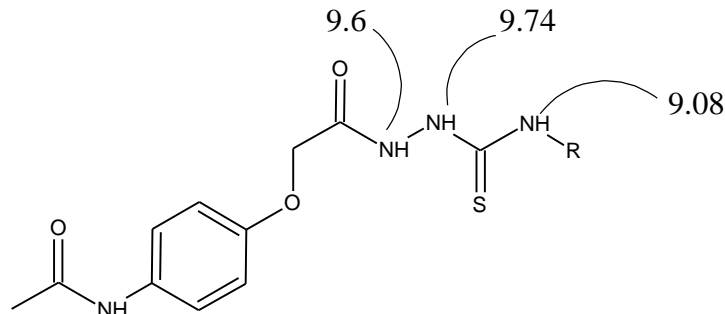
7.3.3. ¹H-NMR bulguları

Sentezlenen diflunisal tiyosemikarbazitlerinin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde hidrazit yapısına ait –NH₂ protonlarının kaybolması ve bunun yerine tiyosemikarbazit yapılarına ait –CONHNHCSNH protonlarının tespit edilmesi bu yapıların sentezlendiğini kanıtlamıştır. Tiyosemikarbazit bileşiklerinin –CONHNHCSNH protonları sırası ile N₁, N₂ ve N₄ protonu şeklinde adlandırılmaktadır. Tiyosemikarbazit yapısındaki bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde tiyosemikarbazit yapısına ait pikler beklenen bölgelerde tespit edilmiştir (**Tablo 13**).

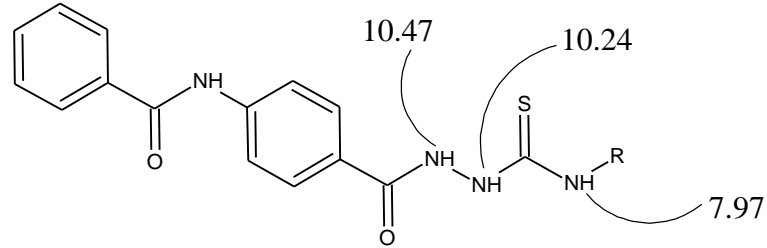
Bazı 1-aroil-4-alkil/ariltiyosemikarbazitler Rollar ve arkadaşları (Rollar ve ark., 1983) tarafından sentezlenmiş ve bu bileşiklerin N₁ protonları 10.31-10.50 ppm'de, N₂ protonlarını 9.06-9.66 ppm'de, N₄ protonlarını da süstitüente bağlı olarak aromatik saha içinde (fenil türevine ait N₄ protonu 9.55 ppm'de tespit edilmiştir) 7.55-7.96 ppm arasında gözlemlenmiştir.



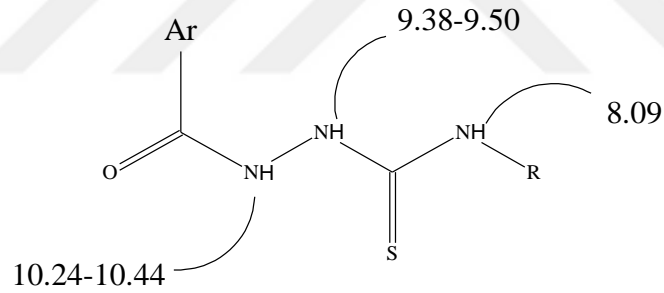
Bir başka çalışmada sentezlenen N¹-[[asetamidofen-4-il]oksi]asetil]-N⁴-(p-tolil)-3-tiyosemikarbazit bileşiğinin N₁ protonları 9.6 ppm, N₂ protonlarını 9.74 ppm ve N₄ protonları ise 9.08 ppm'de görüldüğü bildirilmiştir (Nargund ve ark., 1994).



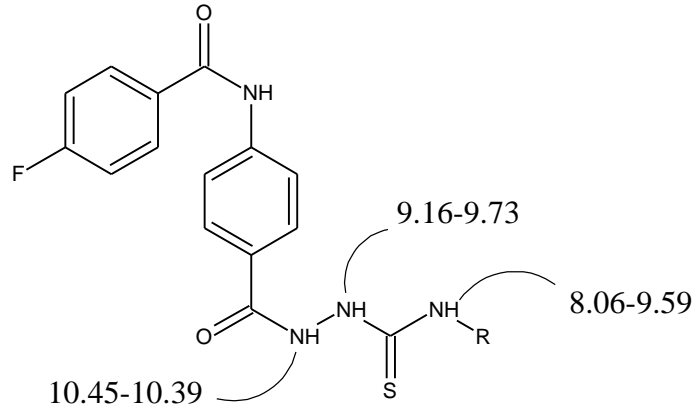
Kalyoncuoğlu ve arkadaşları (Kalyoncuoğlu ve ark., 1992) sentezledikleri 1-[p-(benzoilamino)benzoil]-4-sübstitüetiyosemikarbazit yapısındaki bileşiklerin N₁ protonlarını 10.47, N₂ protonlarını 10.24, N₄ protonlarını da 7.97 ppm'de tespit etmişlerdir.



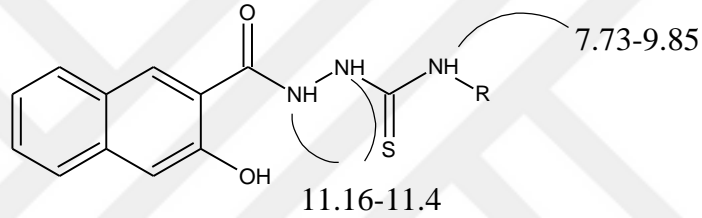
1-(Sübstitüebenzoil)-4-metiltiyosemikarbazit bileşikleri Kane ve arkadaşları (Kane ve ark., 1994) tarafından sentezlenmiş ve bileşiklerin yapılan ¹H-NMR çalışmalarında N₁, N₂ ve N₄ protonları sırası ile 10.24-10.44 ppm, 9.38-9.50 ppm ve 8.09 ppm'de tespit edilmiştir. N₄ protonu ise piridinli ortamda sentezledikleri 3-fluorofenil türevi tiyosemikarbazit bileşiğinde tespit edilmiştir.



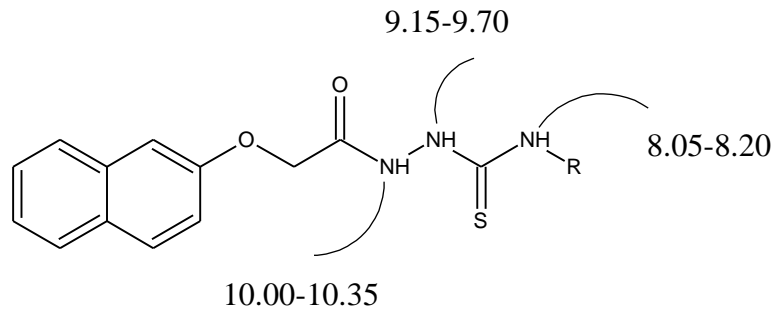
Başka bir çalışmada; 1-[4-(4-fluorobenzoil amino)benzoil]-4-sübstitüetiyosemikarbazit bileşikleri sentezlenmiş (Durgun ve ark., 1995) ve bu bileşiklerin yapılan ¹H-NMR çalışmalarında N₁ protonları 10.45-10.39 ppm, N₂ protonları 9.16-9.73 ppm, N₄ protonlarını ise 8.06-9.59 ppm arasında belirtilmiştir.



1-(3-Hidroksi-2-naftoil)-4-sübstitüe tiyosemikarbazit bileşiklerinin yapılan ^1H -NMR çalışmalarında (Doğan ve ark., 1998) tiyosemikarbazit yapısına ait N_1 ve N_2 protonları 11.16-11.44 ppm'de gözlenirken, N_4 protonu 7.73-9.85 ppm arasında tanımlanmıştır.

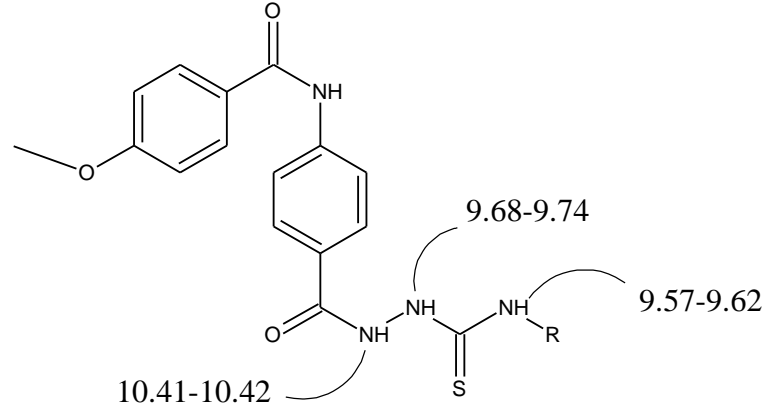


1-(2-Naftiloksiasetil)-4-sübstitüe tiyosemikarbazit bileşikleri Palaska ve arkadaşları tarafından sentezlenmiş (Palaska ve ark., 2002) ve bu bileşiklerin yapılan ^1H -NMR çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait N_1 protonları 10.00-10.35 ppm'de, N_2 protonları 9.15-9.70 ppm'de, N_4 protonları ise 8.05-8.20 ppm'de tespit edilmiştir.

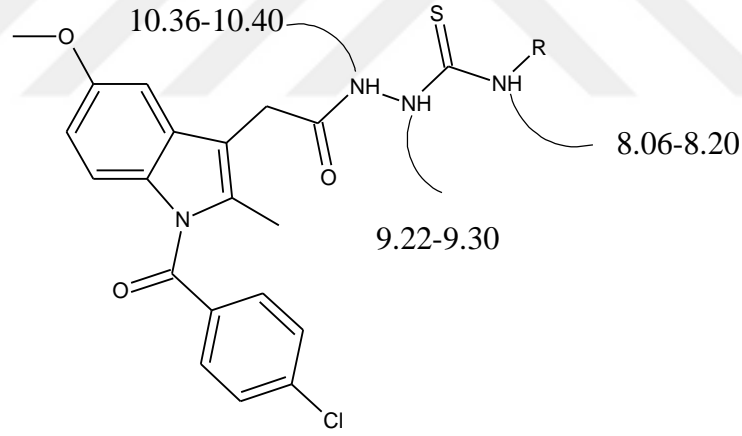


Küçükgül ve arkadaşları (Küçükgül ŞG ve ark., 2002) 1-[4-(4-metoksibenzamido)benzoil]-4-sübstitüfeniltiyosemikarbazit bileşiklerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin yapılan ^1H -NMR çalışmalarında N_1 protonlarını

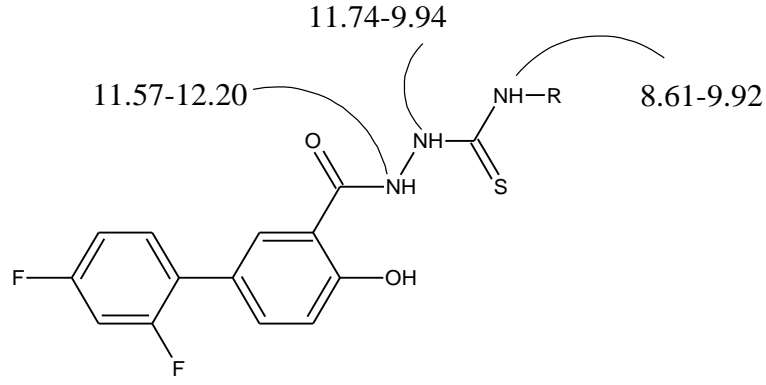
10.41-10.42 ppm'de, N₂ protonlarını 9.68-9.74 ppm'de ve N₄ protonlarını ise 9.57-9.62 ppm arasında tespit etmişlerdir.



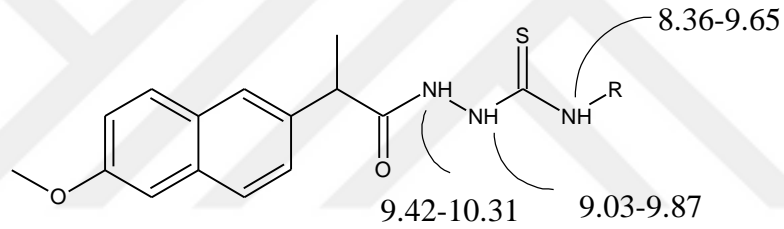
*N*¹-[(1-(4-klorobenzoil)-5-(metoksi-2-metilindol-3-il)-asetil]*N*⁴-n-bütül/sikloheksil tiyosemikarbazit bileşiklerinin ¹H-NMR çalışmalarında (Amir ve ark., 2005) N₁ protonları 10.36-10.40 ppm arasında, N₂ protonları 9.22-9.30 ppm arasında ve N₄ protonları ise 8.06-8.20 arasında bildirilmiştir.



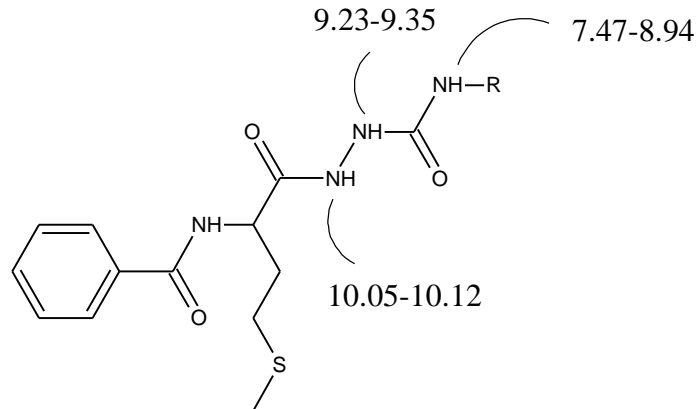
Küçükgül ve arkadaşları (Küçükgül ŞG ve ark., 2006) sentezledikleri 1-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-alkil/ariltiyosemikarbazit bileşiklerinin ¹H-NMR çalışmalarında N₁ protonlarını 11.57-12.20 ppm'de, N₂ protonlarını 11.74-9.94 ppm'de ve N₄ protonlarını ise 8.61-9.92 ppm arasında tespit etmişlerdir.



N^1 -[2-(6-metoksi-2-naftil)propanoil]- N^4 -alkil/aril-tiyosemikarbazit bileşikleri Amir ve arkadaşları tarafından sentezlenmiş (Amir ve ark., 2007) ve bileşiklerin yapılan $^1\text{H-NMR}$ çalışmalarında N_1 protonları 9.42-10.31 ppm arasında, N_2 protonları 9.03-9.87 ppm arasında ve N_4 protonları 8.36-9.65 ppm arasında bildirilmiştir.

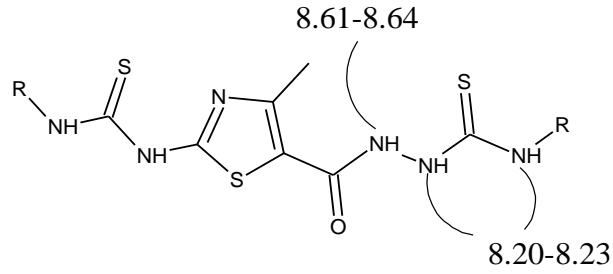


Tatar ve arkadaşları (Tatar ve ark., 2008) yeni 1-[2-(benzoilamino)-4-(metiltiyo)bütiril]-4-süstitüe tiyosemikarbazit bileşikleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ çalışmalarında N_1 protonları 10.05-10.12 ppm'de, N_2 protonları 9.23-9.35 ppm'de, N_4 protonları ise 7.47-8.94 ppm'de tespit edilmiştir.

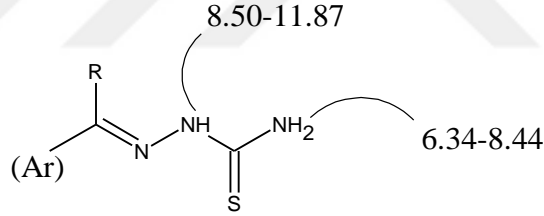


4-Süstitüe-1-[2-(*N*-süstitüetiyoüreido)-4-metiltiyazol-5-karbonil]

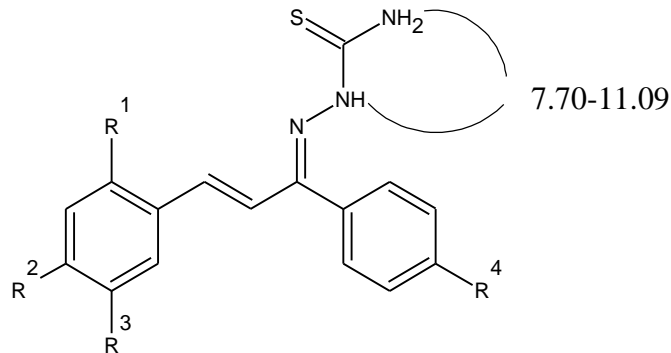
tiyosemikarbazit bileşikleri Al-Saadi ve arkadaşları tarafından (Al-Saadi ve ark., 2008) sentezlenmiş ve bileşiklerin yapılan $^1\text{H-NMR}$ çalışmalarında N_1 protonları 8.61-8.64 ppm arasında, N_2 ve N_4 protonları ise beraber 8.20-8.23 ppm arasında tespit edilmiştir.



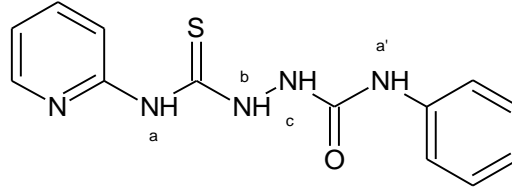
1-(1-Ariletiliden)tiyosemikarbazit bileşikleri Liu ve arkadaşları (Liu ve ark., 2008) tarafından sentezlenmiş ve bileşiklere ait N_2 protonları 8.50-11.87 ppm arasında tespit edilmiştir. N_4 protonları ise süstitüe olmadıkları için ayrı singletler halinde 6.34-8.44 ppm arasında belirlenmiştir.



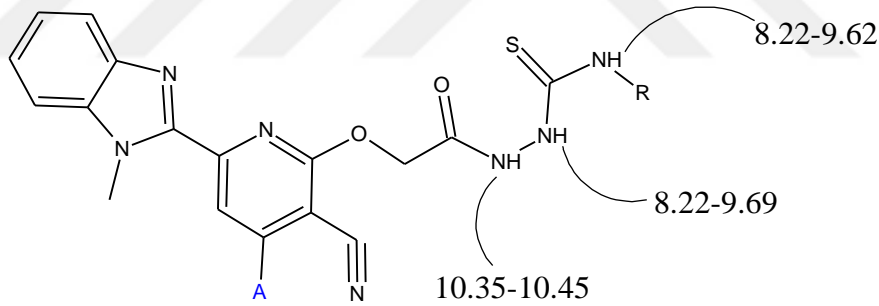
Şalgon tiyosemikarbazit yapısı içeren bileşikler, (*Z*)-2-((*E*)-3-(süstitüe)-1-fenilalliliden)hidrazinkarbotiyoamit bileşikleri, Zhang ve arkadaşları (Zhang ve ark., 2011) tarafından sentezlenmiş ve bileşiklere ait $-\text{C}=\text{N}=\text{N}-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}_2$ protonları 7.70-11.09 ppm arasında gözlemlenmiştir.



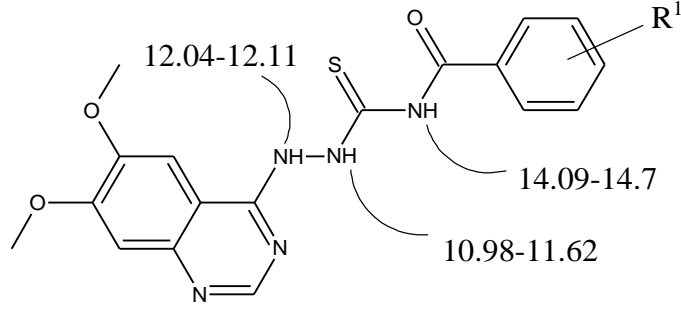
Yousef ve arkadaşları (Yousef ve ark., 2011) aşağıda açık yapısı verilen bileşiği sentezlemişler ve bileşiğin ¹H-NMR çalışmalarında Na protonlarını 12.57 ppm, Na' protonlarını 11.09 ppm'de, Nb protonlarını 9.54 ppm ve Nc protonlarını ise 8.20 ppm'de tespit etmişlerdir.



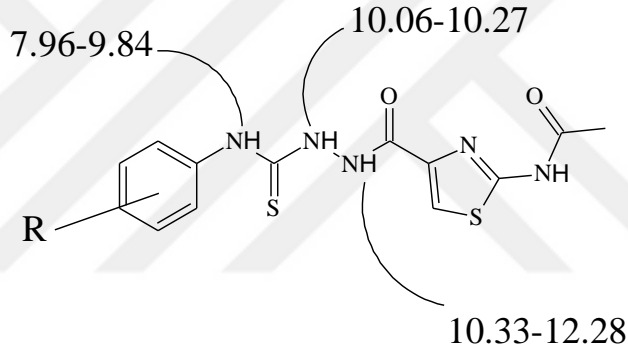
2-(3-Siyano-4-(3,4,5-trimetoksifenil)-6-(1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piridin-2-il-oksi)asetil)-4-metiltiyosemikarbazit ve 2-(3-siyano-4-(3,4,5-trimetoksifenil)-6-(1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piridin-2-il-oksi)asetil)-4-feniltiyosemikarbazit bileşikleri Nofal ve arkadaşları (Nofal ve ark., 2011) tarafından sentezlenmiş ve bileşiklerin yapılan ¹H-NMR çalışmalarında N₁ protonları 10.35-10.45 ppm arasında, N₂ protonları 8.22-9.69 ppm arasında ve N₄ protonları ise 8.22-9.62 ppm arasında tespit edilmiştir.



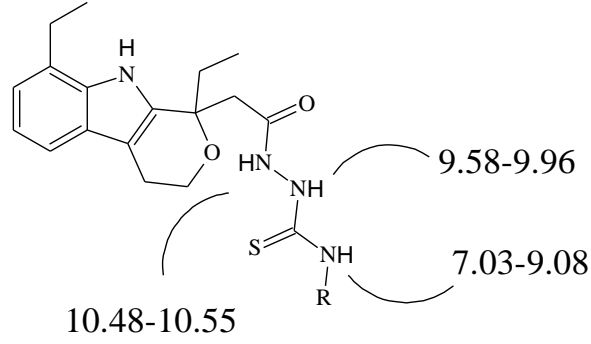
Süstitüe-*N*-(2-(kinazolin-4-il)hidrazinkarbonotiyoil)benzamid bileşikleri He ve arkadaşları tarafından (He ve ark., 2012) sentezlenmiş ve bu bileşiklerin yapılan ¹H-NMR çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait N₁ protonları 14.09-14.7 ppm'de, N₂ protonları 10.98-11.62 ppm'de, N₄ protonlarını ise 12.04-12.11 ppm'de bildirilmiştir.



N-{4-[2-(4-süstitüe-fenilkarbamotiöl)hidrazinokarbonil]tiyazol-2-il}asetamit türevi tiyosemikarbazit yapısındaki bileşikler Hassan ve arkadaşları (Hassan ve ark., 2013) tarafından sentezlenmiş ve bileşiklerin yapılan ¹H-NMR çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait N₁ protonları 10.33-12.28 ppm arasında, N₂ protonları 10.06-10.27 ppm arasında, N₄ protonları ise 7.96-9.84 ppm arasında bildirilmiştir.

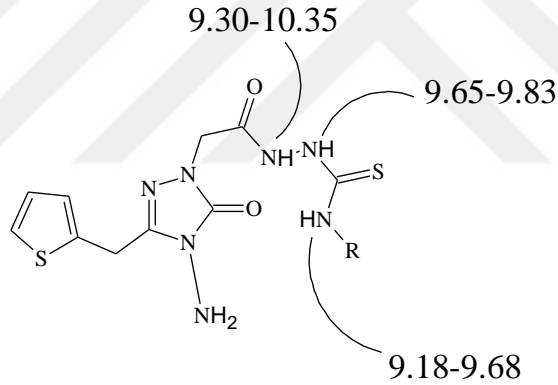


Etodolak hidrazidi üzerinden sentezlenen 1-[2-(1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-*b*]indol-1-il)asetil]-4-alkil/ariltiyosemikarbazitlerin (Çıkla ve ark., 2013) ¹H-NMR çalışmalarında N₁ protonları 10.48-10.55 ppm'de, N₂ protonları 9.58-9.96 ppm'de, N₄ protonları ise 7.03-9.08 ppm'de tespit edilmiştir.

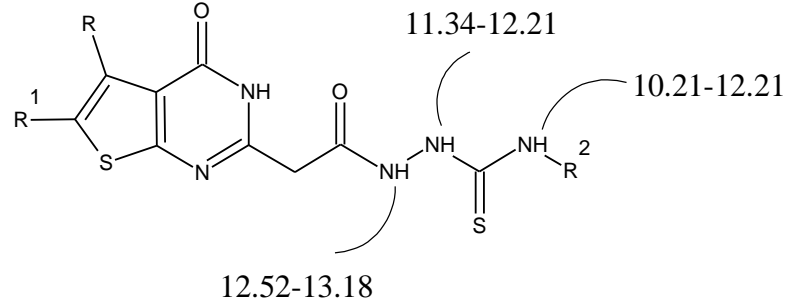


R: -CH₃, -C₄H₉, -CH₂=CH-CH₂

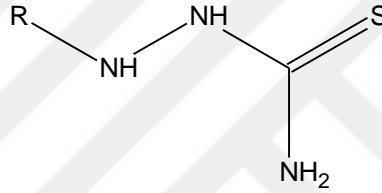
1-(2-(4-Amino-5-okso-3-(tiyofen-2-il-metil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-4-sübstitüetiyosemikarbazit bileşikleri Ünver ve arkadaşları (Ünver ve ark., 2014) tarafından sentezlenmiş ve bileşiklerin yapılan ¹H-NMR çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait N₁ protonları 9.30-10.35 ppm'de, N₂ protonları 9.65-9.83 ppm'de ve N₄ protonları 9.18-9.68 ppm'de bildirilmiştir.



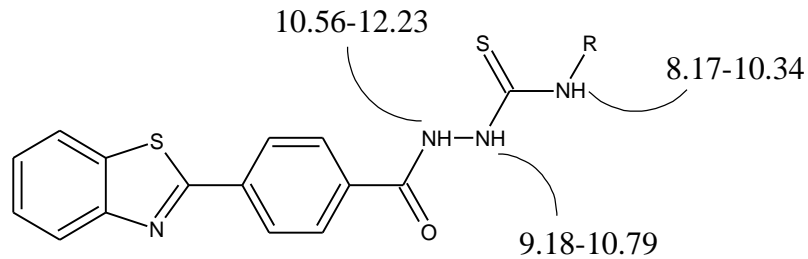
Mavrova ve arkadaşları (Mavrova ve ark., 2014) 2-[(5,6-disübstitüe-4-okso-3,4-dihidrotiyeno[2,3-*d*]pirimidin-2-il)asetil]-*N*-sübstitüehidrazinokarbotiyooamit bileşiklerini sentezlemişler ve bileşiklerin ¹H-NMR çalışmalarında N₁ protonlarını 12.52-13.18 ppm'de N₂ protonlarını 11.34-12.21 ppm'de ve N₄ protonlarını 10.21-12.21 ppm'de tespit etmişlerdir.



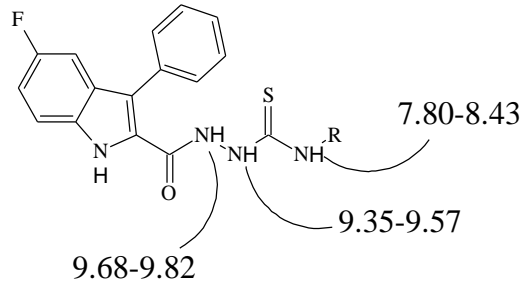
Serra ve arkadaşları (Serra ve ark., 2014) sübtitüe fenil tiyosemikarbazit türevi bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin yapılan $^1\text{H-NMR}$ çalışmalarında N_1 protonlarını 8.77-10.27 ppm'de, N_2 protonlarını 7.51-9.41 ppm'de ve N_4 protonları ise iki protona tekabül eden 2H 'lık singlet şeklinde ve 4.42-6.46 ppm'de tespit etmişlerdir.



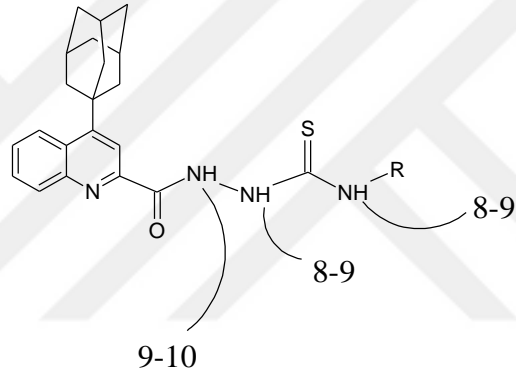
Taha ve arkadaşları (Taha ve ark., 2016) benzotiyazol bileşikleri üzerinden sentezledikleri 2-(4-(benzo[d]tiyazol-2-il)benzoil)-N-(sübtitüe) hidrazino karbotiyoamit bileşiklerinin N_1 , N_2 ve N_4 protonlarını sırası ile 10.56-12.23; 9.18-10.79; 8.17-10.34 ppm aralığında tespit edilmiştir.



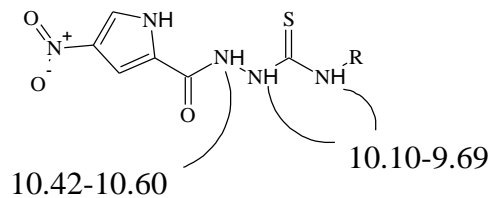
Cihan-Üstündağ (Cihan-Üstündağ ve ark., 2016) ve arkadaşları antiviral etkinliğini taramak amacı ile indol halkası üzerinden sentezledikleri yeni tiyosemikarbazit bileşiklerinin yaptıkları $^1\text{H-NMR}$ çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait N_1 , N_2 ve N_4 protonlarını sırası ile 9.68-9.82, 9.35-9.57 ve 7.80-8.43 ppm aralığında tespit etmişlerdir.



Patel ve arkadaşları (Patel ve ark., 2014) antitüberküler etkilerini araştırmak üzere adamantan halkası üzerinden bir dizi yeni tiyosemikarbazit türevi bileşikler sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin yapılan $^1\text{H-NMR}$ çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait N_1 , N_2 ve N_4 protonlarını sırası ile 9-10, 8-9, 8-9 ppm dolaylarında bildirmişlerdir.



2014 Yılında yapılan bir çalışmada (Rane ve ark., 2014) 4-nitropirol üzerinden sentezlenen tiyosemikarbazit yapıları bileşiklerin yapılan $^1\text{H-NMR}$ çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait N_1 protonlarını 10.42-10.60 ppm, N_2 ve N_4 protonlarını ise iki protona tekabül eden $2\text{H}'$ lık singlet şeklinde süstitüente bağlı olarak 10.10-9.69 ppm aralığında tespit etmişlerdir.



Tablo 13 Diflunisal tiyosemikarbazitlerinin N₁, N₂, N₄ ve Ar-OH protonlarına ait ppm değerleri

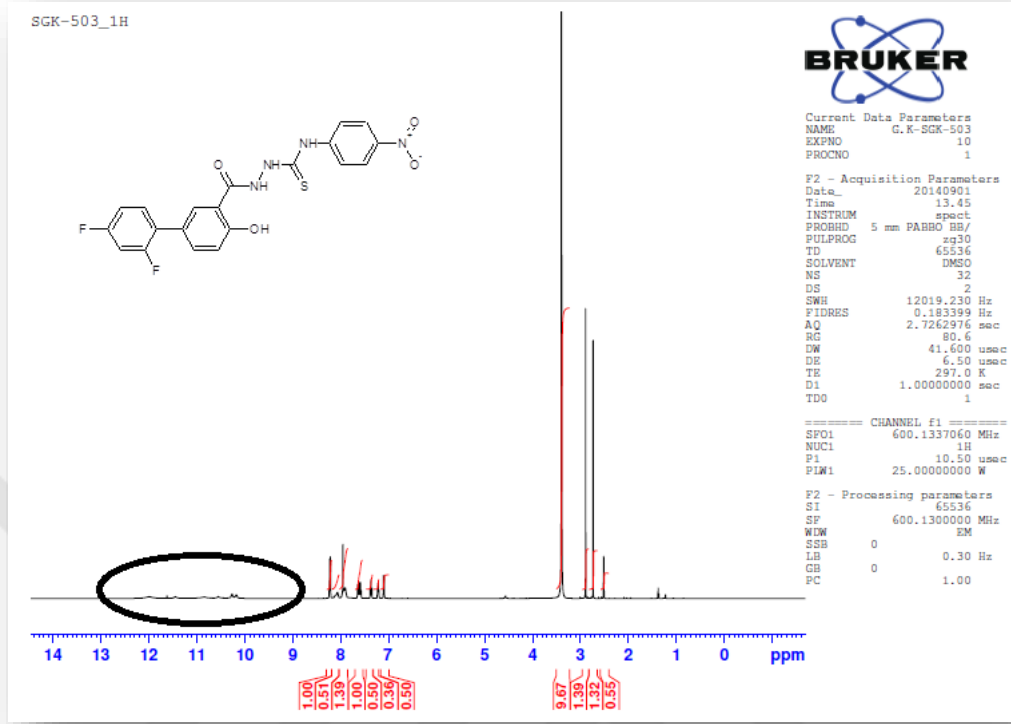
Bileşik	Ar-OH	N ₁	N ₂	N ₄
SGK 503	<i>Tiyosemikarbazit protonları ve Ar-OH protonu çözücü döteryumu ile yer değiştirmiştir.</i>			
SGK 504	9.71 (s, 1H)	12.05 (s, 1H)	10.90 (s, 1H)	10.01 (s, 0.75H)
SGK 505	9.88* (s, 2H)	12.03 (ys, 1H)	10.88 (ys, 1H)	9.88* (s, 2H)
SGK 506	9.56 (s, 1H)	12.08 (s, 1H)	10.97 (s, 1H)	10.18 (s, 1H)
SGK 507	9.90 (s, 1H)	12.03 (s, 1H)	10.82 (s, 3/4H)	9.96 (s, 1H)
SGK 508	9.76 (s, 1H)	12.03 (s, 1H)	10.88** (s, 0.85H) 11.41** (s, 0.3H)	10.07 (s, 0.7H)
SGK 509	9.82 (s, 1H)	12.13 (s, 1H)	10.93 (s, 1H)	10.04 (s, 0.75H)
SGK 510	9.89 (s, 1H)	12.02 (s, 1H)	10.82 (s, 0.8H)	9.97 (s, 1H)
SGK 511	9.36 (s, 1H)	11.99 (s, 1H)	10.85 (s, 0.5H) 11.44 (s, 0.5H)	9.84 (s, 1H)
SGK 531	9.44 (s, 1H)	12.04 (ys, 1H)	10.65 (ys, 1H)	8.17 (t, 1H)
SGK 533	9.97* (ys, 2H)	12.00 (ys, 1H)	10.82 (ys, 1H)	9.97* (ys, 2H)
SGK 534	9.95-10.02* (s, 2H)	12.01 (s, 1H)	10.83 (s, 1H)	9.95-10.02* (s, 2H)
SGK 535	9.76 (s, 1H)	12.05 (s, 1H)	10.88 (s, 1H)	9.97 (s, 1H)
SGK 536	9.94 (s, 1H)	12.01 (s, 1H)	10.82 (s, 1H)	10.02 (s, 1H)
SGK 537	11.96* (s, 2H)	13.71 (s, 1H)	11.96* (s, 2H)	12.03 (s, 1H)
SGK 538	9.62 (s, 1H)	12.09 (s, 1H)	10.74 (s, 1H)	8.76 (s, 1H)
SGK 539	10.07-10.11* (ys, 2H)	12.02 (s, 1H)	10.85-11.38 (ss, 1H)	10.07-10.11* (ys, 2H)
SGK 541	9.82* (s, 2H)	12.04 (s, 1H)	10.85 (s, 1H)	9.82* (s, 2H)

*Bu protonlar 2H'lik bir singlet halinde (**Ar-OH** ve **N₄**, **Ar-OH** ve **N₂** protonu ile birlikte) tespit edilmiştir.

**Tiyon-tiyol tautomerisi gözlenmiştir.

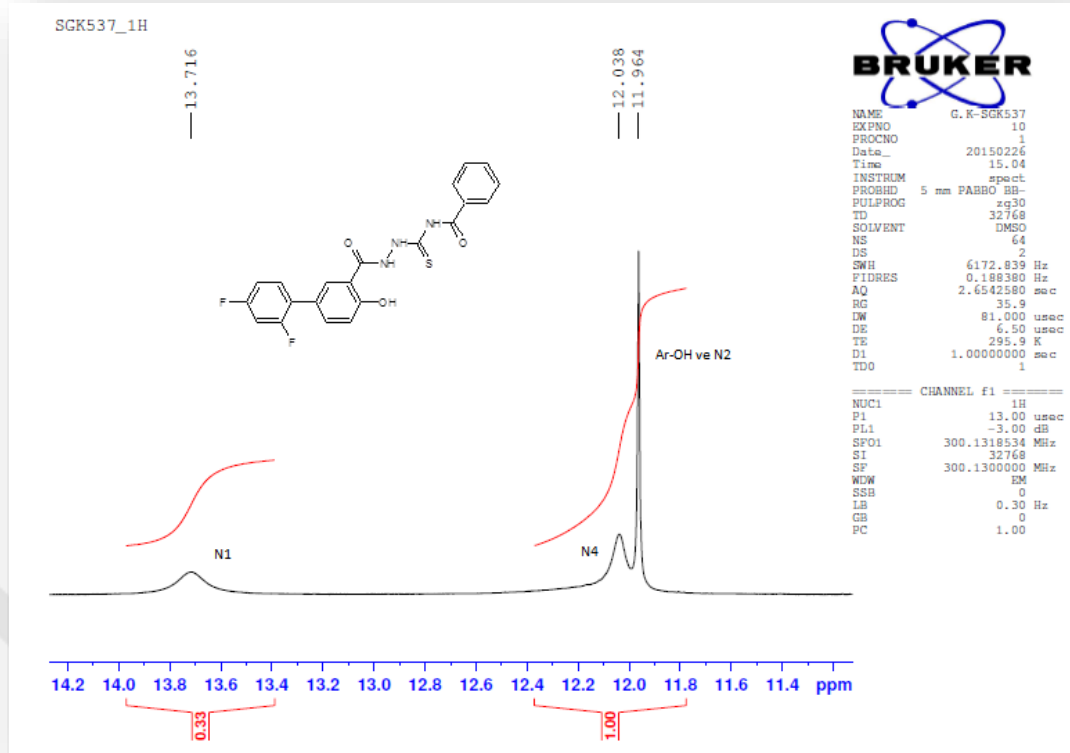
Diflunisal tiyosemikarbazitlerinin ¹H-NMR çalışmaları incelendiğinde bu yapıların tiyosemikarbazit kısımlarına ait protonların literatüre uygun olarak tespit edildiği görülmüştür. Bazı protonların ise tam olarak tam integrasyonda tespit edilmediği görülmüştür. Özellikle N₂ ve N₄ protonlarında görülen bu durum, bu protonların bazı yapılarda çözücünün (DMSO-d₆) döteryumu ile yer değiştirdiğini düşündürmüştür. **SGK 503** bileşiğinin ¹H-NMR çalışmalarında tiyosemikarbazit

kısmına ait protonların beklenen ppm değerinde tespit edilmemesi, bu protonların çözücünün döteryumu ile yer değiştirdiğini düşündürmüştür (Şekil 146).



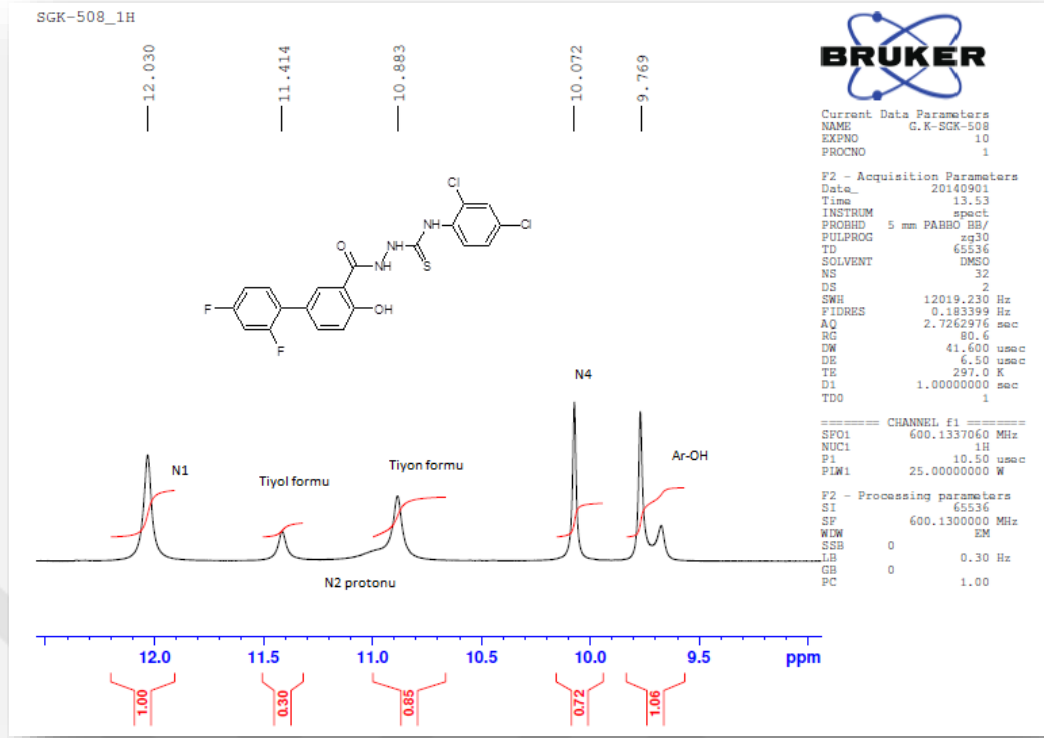
Şekil 146 SGK 503 bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

Diflunisal yapısına ait Ar-OH protonu tiyosemikarbazit protonlarına göre en yüksek alanda tespit edilmiştir. Daha sonra N₄, N₂ ve en düşük enerjili alanda karbonil grubunun elektron çekici etkisinden dolayı N₁ protonu tespit edilmiştir. Bazı yapılarda Ar-OH ve N₄ protonunun ppm değerleri çok yakın olduğu için 2H integrasyonda beraber tespit edilmiştir. SGK 505, 533, 534, 539 ve 541 kodlu diflunisal tiyosemikarbazitlerinin Ar-OH ve N₄ protonları beraber 2H integrasyonda singlet olarak tespit edilmiştir. SGK 537 kodlu benzoil türevi tiyosemikarbazit bileşiğinin ise Ar-OH ve N₂ protonu iki proton integrasyonda singlet olarak beraber tespit edilmiştir. Diğer yapılardan farklı olarak bu yapıda böyle bir durum görülmesi benzoil grubundaki karbonilin elektron çekici özelliğinden ötürü N₄ protonunu düşük enerjili alanda kimyasal kaymaya uğratmasıdır (Şekil 147).

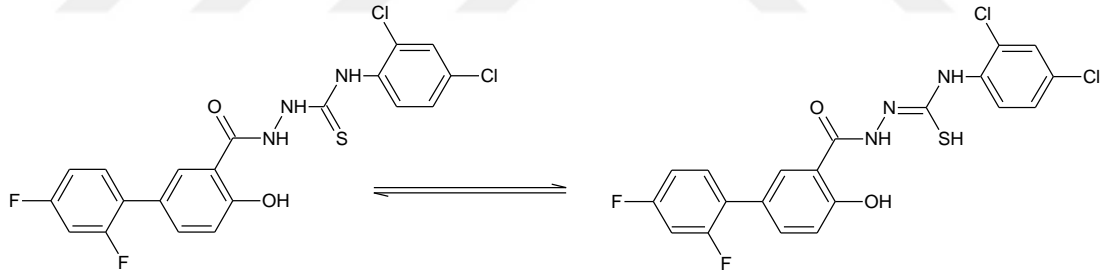


Şekil 147 SGK 537 bileşiğinin tiyosemikarbazit ve Ar-OH protonları

Tiyosemikarbazitlerin çözücü ortamına bağlı olarak bazı durumlarda tiyol formunu tercih ettiği bilinmektedir. Yapılan bu tez çalışmasında sentezlenen bileşiklerden SGK 508 kodlu 2,4-diklorofenil türevi bileşiğin tiyon-tiyol tautomerisi gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 148-149). Dadaş ve arkadaşlarının (Dadaş, 2015) yaptıkları çalışmada sentezledikleri tolmetin tiyosemikarbazitlerinden bazılarının (metil, fenil ve 2,4-diklorofenil türevleri) tiyon-tiyol tautomerisi gösterdiği tespit edilmiş ve bu protonları 9.27-9.35; 9.66-9.74; 9.59-9.89 ppm'de sırası ile tiyon-tiyol olarak tespit etmişlerdir.

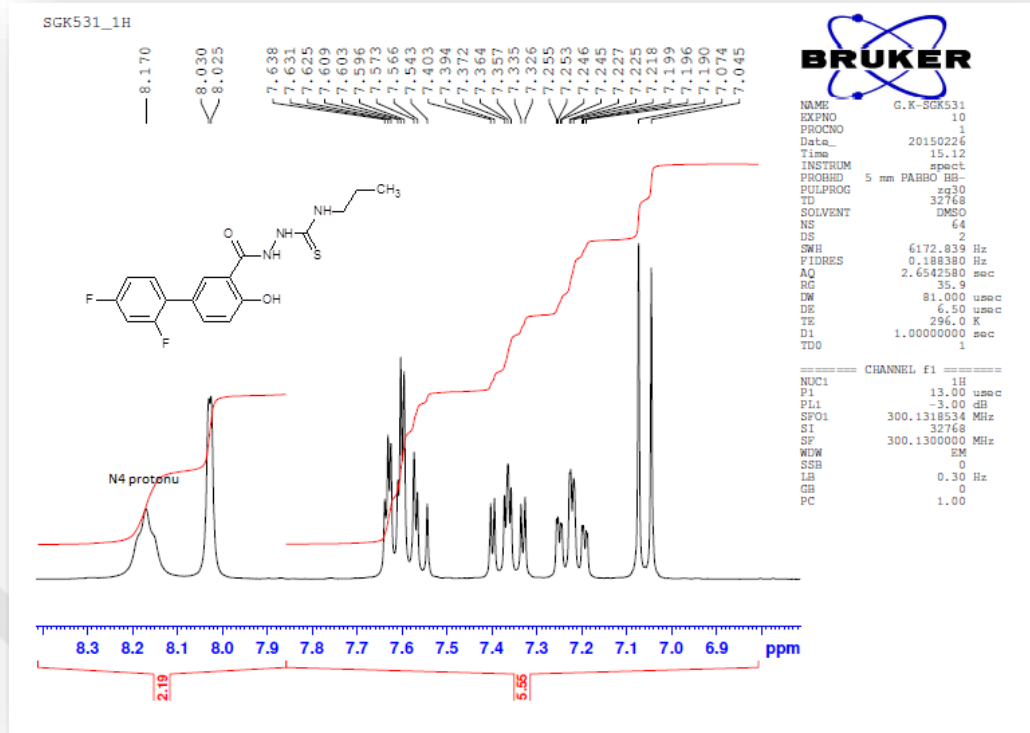


Şekil 148 SGK 508 kodlu bileşiğin tiyosemikarbazit protonlarını gösteren ¹H-NMR spektrumu



Şekil 149 SGK 508 bileşiğine ait tiyol-tiyon tautomerik formu

Diflunisal tiyosemikarbazitlerine ait **SGK 531** kodlu propil türevi bileşiğin N₄ protonu beklenen aksine triplet olarak gözlenmiştir. Diğer tüm yapılardan farklı olarak bu yapı alifatik bir zincire bağlı olduğu için azota bağlı proton komşu karbonundaki protonlar tarafından genel pik yarıma kurallarına göre bölünmeye uğramıştır. Bu nedenle heteroatoma bağlı bu proton singlet olarak beklenirken komşu karbonundaki protonların etkileşiminden dolayı triplet olarak gözlenmiştir (Şekil 150).



Şekil 150 SGK 531 kodlu bileşiğin N₄ protonunu gösteren ¹H-NMR spektrumu

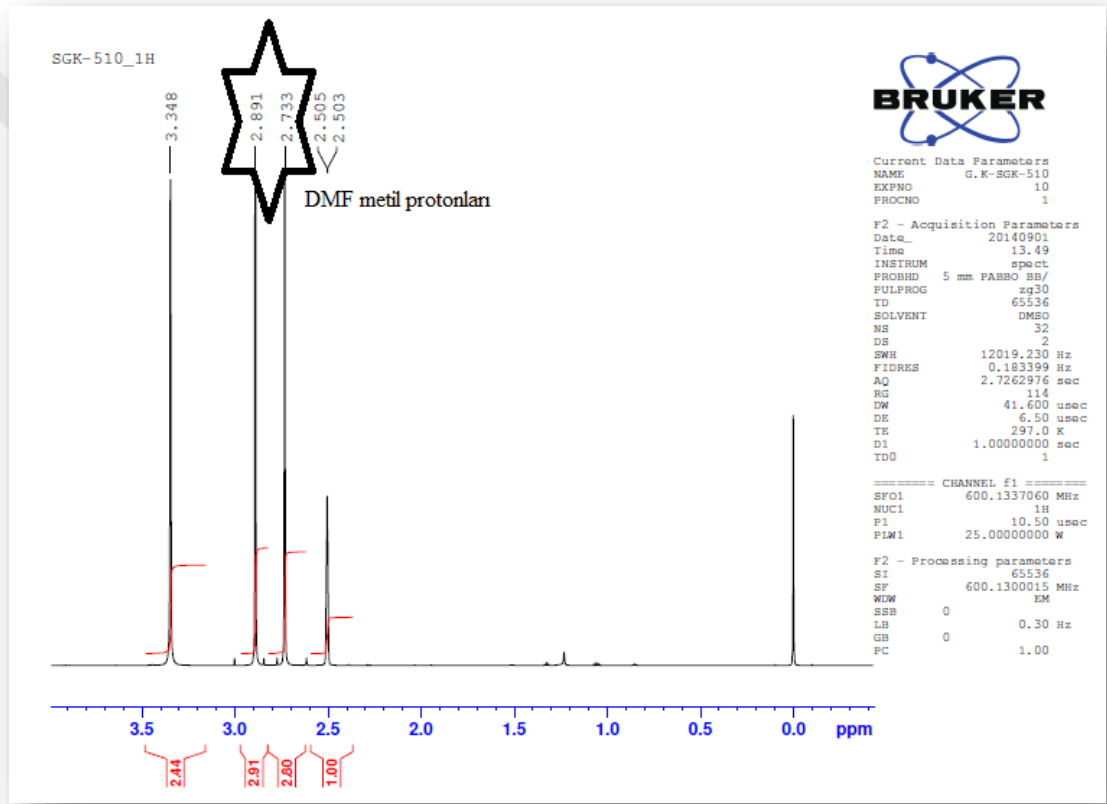
Diflunisal tiyosemikarbazitlerinin yapının geri kalanına ait aromatik ve alifatik protonlar **Tablo 14**'de gösterilmiştir. Aromatik protonlar hiçbir yapıda tam olarak ayrılamamıştır. Bunun sebebi, diflunisal etken maddesinde fluor atomunun bulunmasıdır. Fluor atomunun spin kuantum sayısının ½ olmasından ötürü ¹H-NMR spektrumlarında hidrojen gibi davranarak komşusundaki protonları bölünmeye uğratar. Bu nedenle tiyosemikarbazit yapısındaki tüm aromatik protonlar aromatik sahada multipler şeklinde tespit edilmiştir.

Tablo 14 Diflunisal tiyosemikarbazitlerinin aromatik ve alifatik protonları

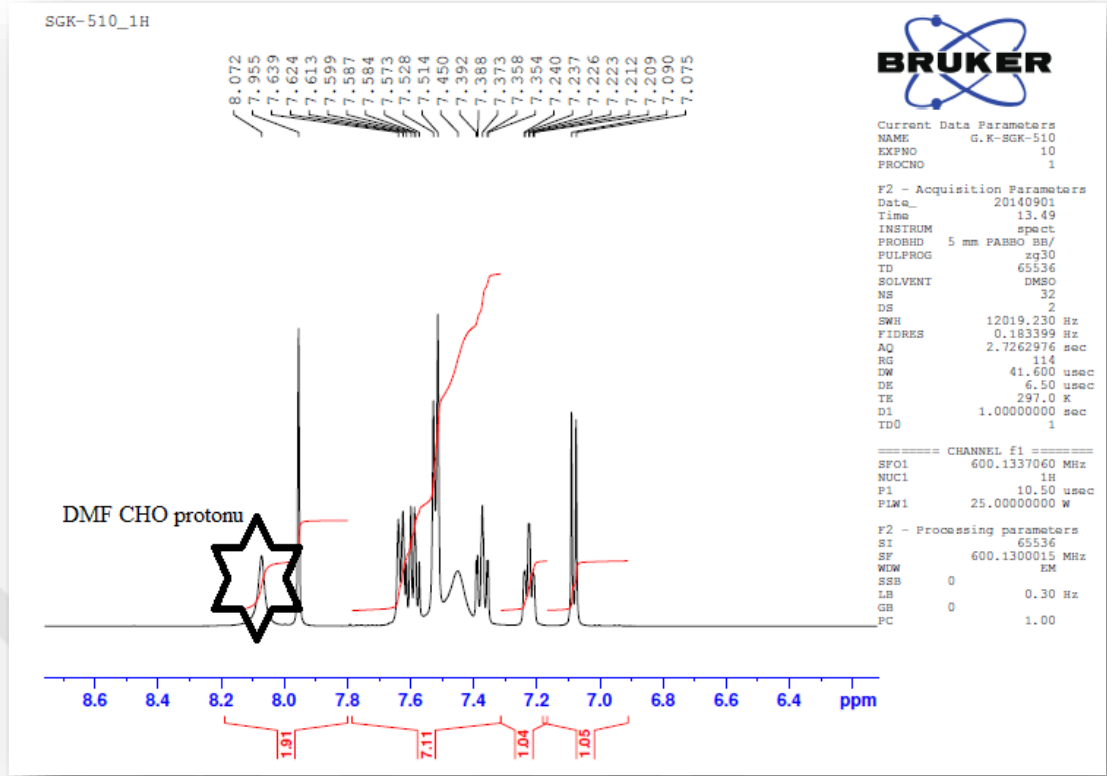
Bileşik	Aromatik Protonlar	Alifatik protonlar
SGK 503	7.09-8.22 (m, 10H)	-
SGK 504	7.06-8.08 (m, 10H)	-
SGK 505	7.06-8.06 (m, 10H)	-
SGK 506	7.07-8.10 (m, 9H)	-
SGK 507	7.07-8.07 (m, 10H)	-
SGK 508	7.07-8.08 (m, 9H)	-
SGK 509	7.06-8.13 (m, 9H)	-
SGK 510	7.07-7.95 (m, 10H)	-
SGK 511	6.92-7.95 (m, 10H)	3.39 (Çözücü içindeki su piki ve O-CH ₃ protonları),
SGK 531	7.04-8.03 (m, 6H)	0.83 (t, 3H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1.51 (q, 2H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 3.50 (çözücü içindeki su piki ve N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃),
SGK 533	6.96-8.06 (m, 10H)	-
SGK 534	7.07-8.06 (m, 10H)	-
SGK 535	7.05-8.09 (m, 10H)	-
SGK 536	7.07-8.06 (m, 10H)	-
SGK 537	7.12-8.13 (m, 11H)	-
SGK 538	7.04-8.05 (m, 11H)	4.73 (d, 2H, -CH ₂ -Ar),
SGK 539	7.07-8.07 (m, 10H)	-
SGK 541	7.05-8.06 (m, 10H)	1.17 (t, 3H, -C ₆ H ₄ -CH ₂ -CH ₃), 2.57 (q, 2H, -C ₆ H ₄ -CH ₂ -CH ₃),

Diflunisal tiyosemikarbazitlerinden **SGK 503**, **SGK 510** ve **SGK 511** bileşikleri saflaştırma esnasında dimetilformamit (DMF) çözücüsü tutmuştur. Bu

yapıların DMF tuttuğu elementel analiz ve FT-IR verileri ile desteklenmiş olup ^1H -NMR çalışmalarında DMF protonlarına ait pikler tespit edilmiştir. Prototip olarak seçilen **SGK 510** bileşiği incelendiğinde 2.73 ve 2.89 ppm’de DMF metil protonları ve 8.07 ppm’de CHO protonu tespit edilmiştir (**Şekil 151-152**). Diğer bileşiklerde ise bu protonlar **SGK 511** için; metil protonları 2.73 ve 2.88 ppm’de, CHO protonu ise 8.07’de; **SGK 503** bileşiği için metil protonları 2.73 ve 2.89 ppm’de CHO protonu ise 7.93 ppm’de tespit edilmiştir. Literatür verileri ile de yapıların bu çözücüyü tuttuğu ve spektroskopik verilerinin tutarlı olduğu tespit edilmiştir (Gottlieb ve ark., 1997).



Şekil 151 SGK 510 bileşiğinin DMF metil protonları



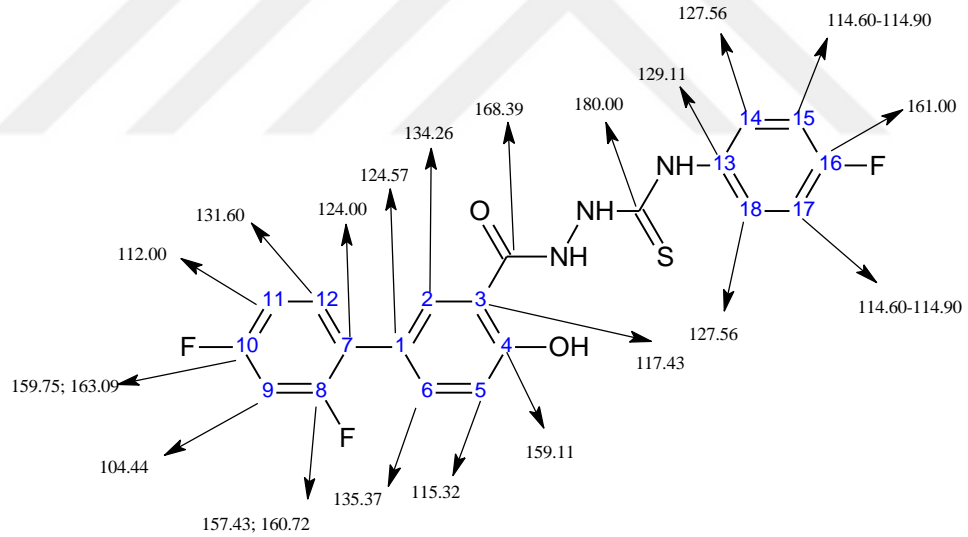
Şekil 152 SGK 510 bileşiğinin DMF CHO protonu

Diflunisal tiyosemikarbazitleri içinde prototip olarak seçilen **SGK 536** kodlu 3-bromofenil türevi bileşiğinin tiyosemikarbazit fonksiyonuna ait protonların belirlenmesi için D₂O spektrumu çalışılmıştır. Heteroatomlara bağlı protonların ¹H-NMR çalışmalarında, kullanılan çözücülerin döteryumu ile yer değiştirdiği literatürde bildirilmiştir (Küçüküzümlü ŞG ve ark., 1999) ve tez çalışmasında bazı bileşiklerde bu durum tespit edilmiştir. Bu protonlara oynak hidrojenler denir ve yapı içinde bu hidrojenler varsa D₂O çözücüsü ile NMR çalışmaları yapıldığında bu protonlar döteryum ile yer değiştirir. Bu sayede, ¹H-NMR spektrumunda pikleri tespit edilen oynak protonların döteryum oksit içinde yapılan NMR çalışmasında o bölgede pikler tespit edilmez ve bu protonların varlığı ispatlanmış olur. **SGK 536** bileşiğinin de döteryum oksit içinde alınan spektrumunda tiyosemikarbazit yapısına ait protonlar ve diflunisal yapısından gelen fenol protonunun tespit edilmediği ve döteryum ile bu oynak hidrojenlerin yer değiştirdiği tespit edilmiştir (Şekil 153).

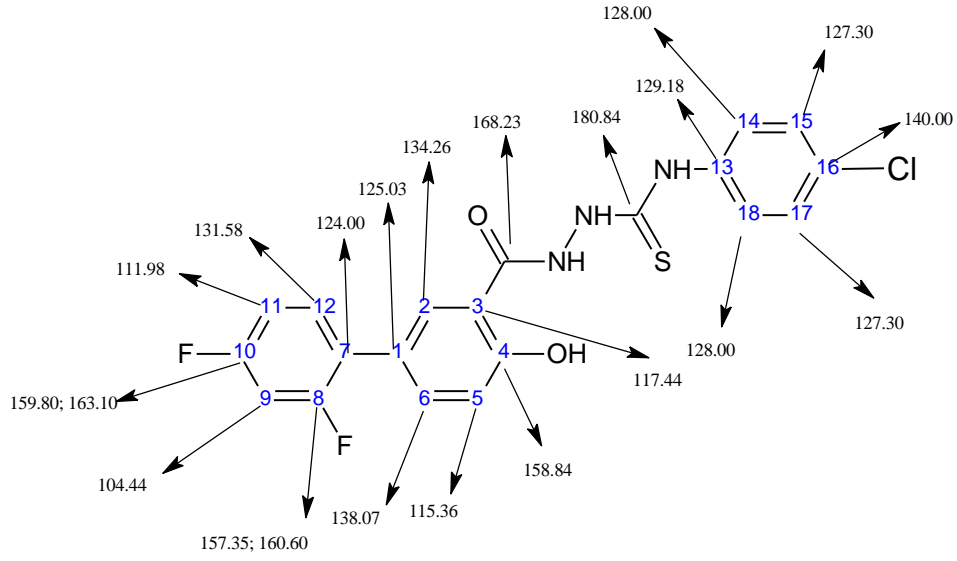
göre değişir. Özellikle hidrojen taşımayan yani katerner karbonlarda çok küçük pikler gözlenir. NOE etkisi de pik şiddetini etkilediğinden karbonların integrasyonu genelde yapılmaz.

^{13}C -NMR’ında karbon ve hidrojenin spin sayıları aynı olduğu için birbiri ile ^{13}C - ^{13}C ve ^{13}C - ^1H olmak üzere iki tip etkileşim gözlenir. Bu sebeple, ^{13}C -NMR analizi yapılırken eşlememiş ^{13}C -NMR yöntemi kullanılarak hidrojenlerin etkileşimi silinmiş olur. Fakat, bunun da ötesinde flor atomunun ^1H -NMR’ında olduğu gibi spin kuantum sayısı $\frac{1}{2}$ olduğundan ^{13}C -NMR spektrumunda da etkileşimi gözlenir. Bu çalışmada ise ^{13}C - ^{19}F etkileşimi n+1 kuralına göre gözlenmiştir.

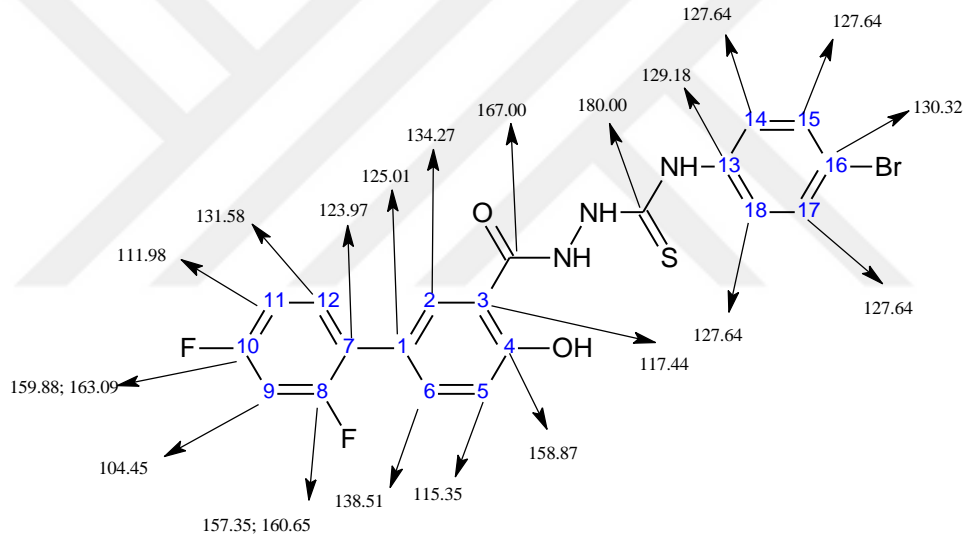
Diflunisal tiyosemikarbazitlerinin yapılarını desteklemek amacı ile **SGK 505, 507, 510, 511, 533, 534, 536, 537, 538** ve **541** bileşiklerinin DMSO- d_6 içinde eşlememiş ^{13}C -NMR spektrumları alınmiş ve detaylıca değerlendirilmiştir (**şekil 154-163**).



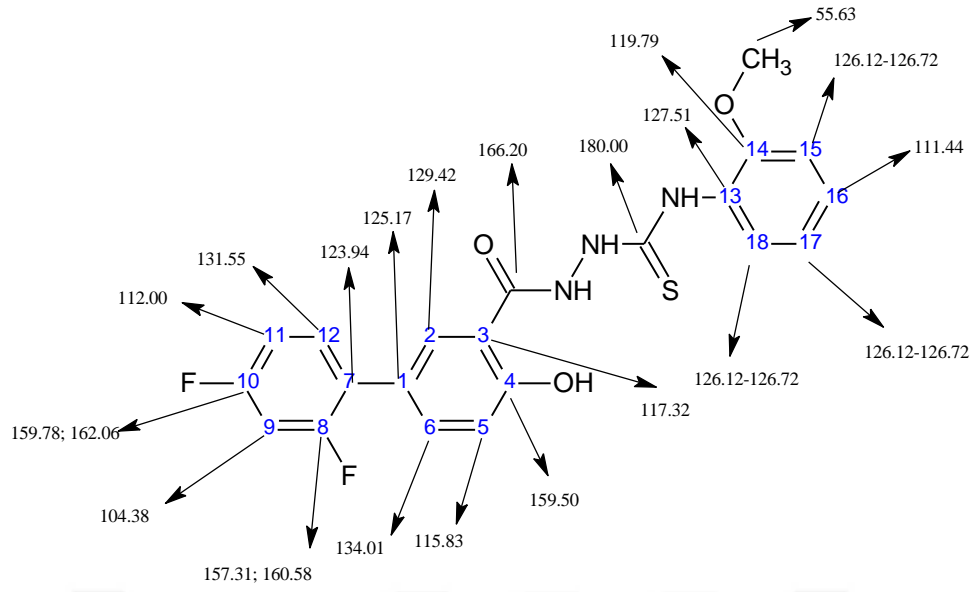
şekil 154 SGK 505 bileşiğine ait ^{13}C -NMR değerleri



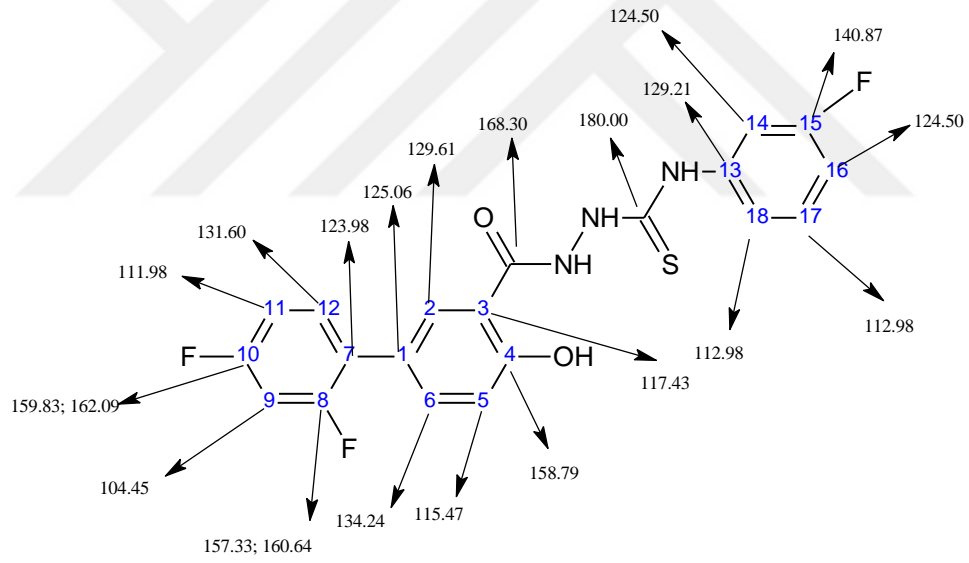
Şekil 155 SGK 507 bileşiğine ait ^{13}C -NMR değerleri



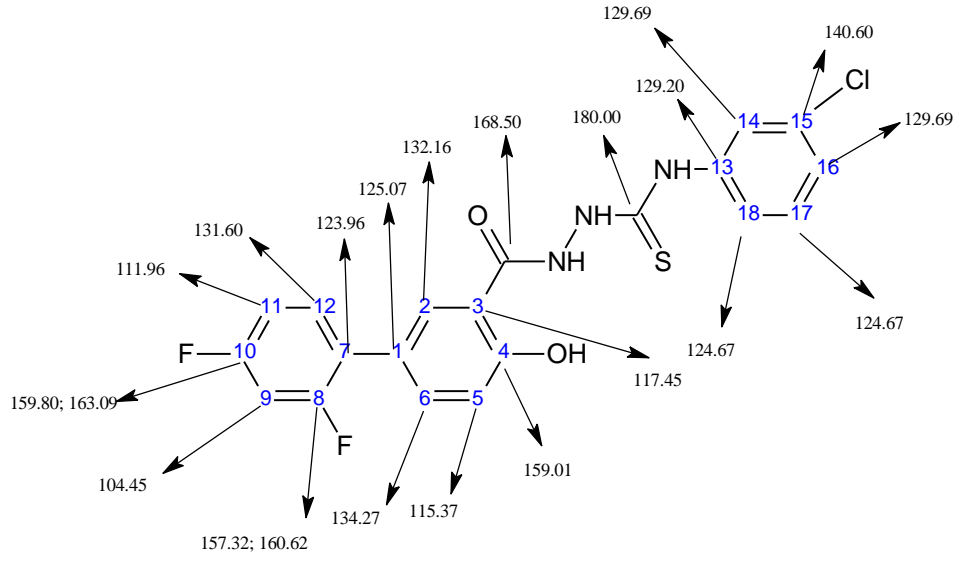
Şekil 156 SGK 510 bileşiğine ait ^{13}C -NMR değerleri



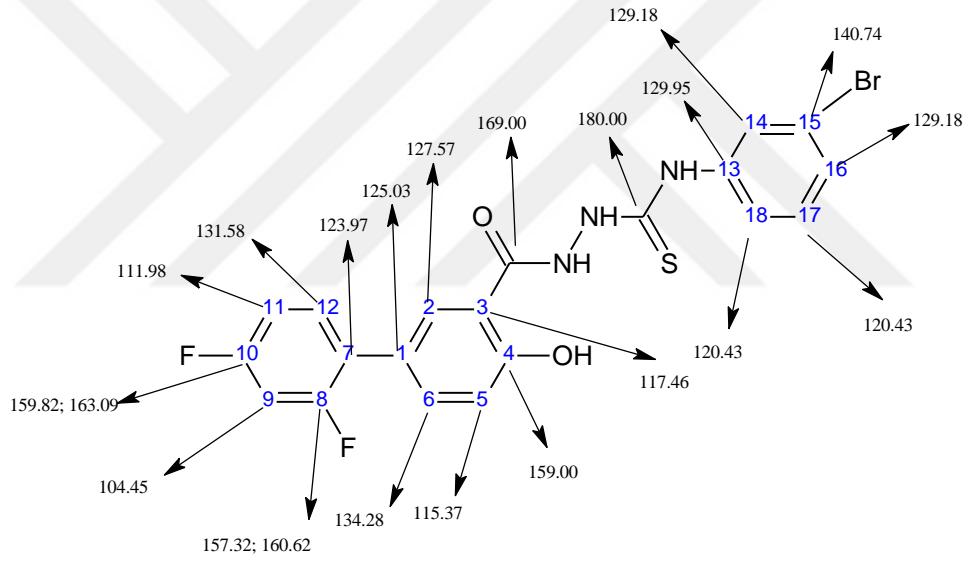
Şekil 157 SGK 511 bileşiğine ait ^{13}C -NMR değerleri



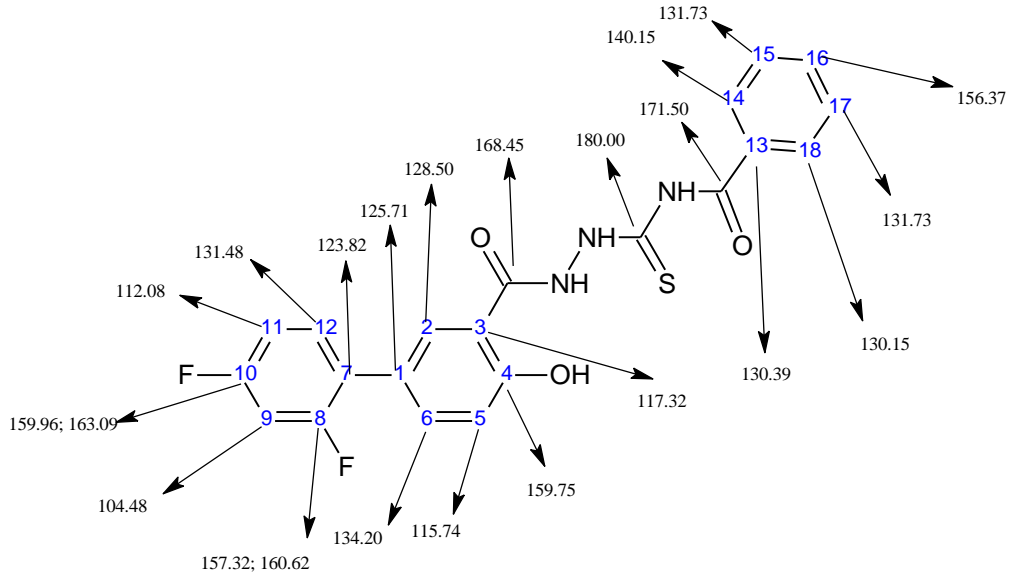
Şekil 158 SGK 533 bileşiğine ait ^{13}C -NMR değerleri



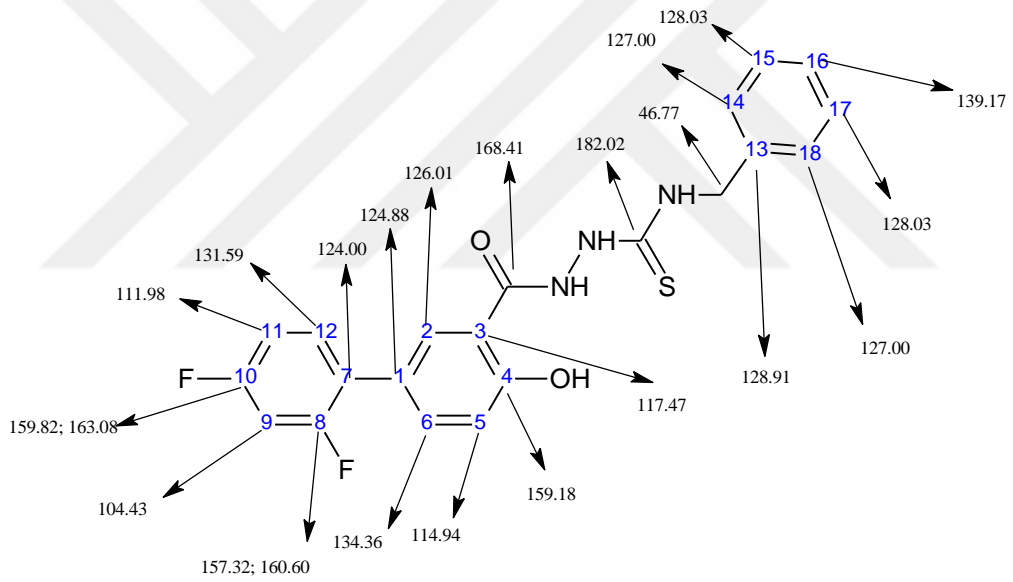
Şekil 159 SGK 534 bileşiğine ait ^{13}C -NMR değerleri



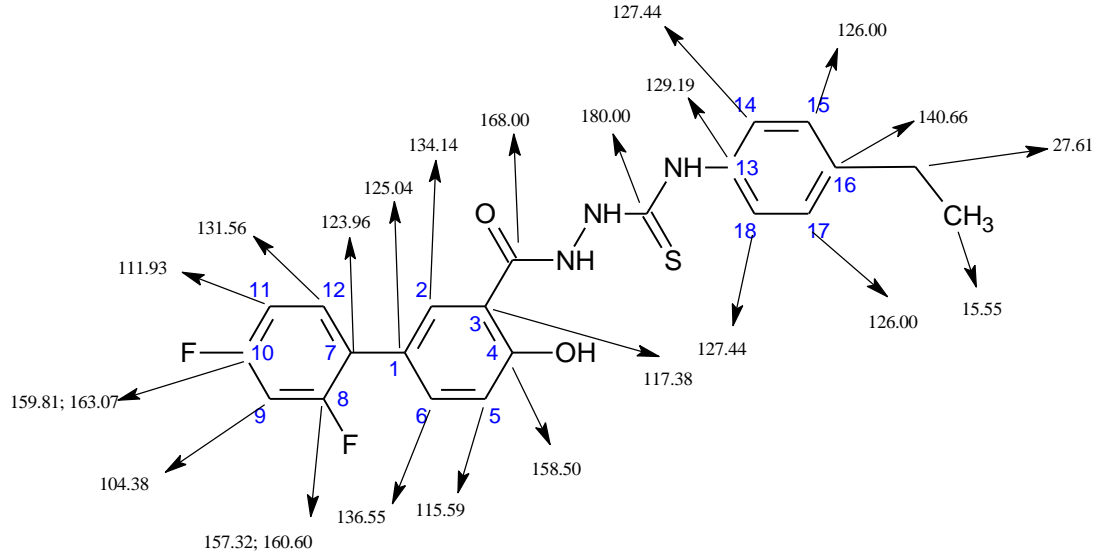
Şekil 160 SGK 536 bileşiğine ait ^{13}C -NMR değerleri



Şekil 161 SGK 537 bileşiğine ait ^{13}C -NMR değerleri



Şekil 162 SGK 538 bileşiğine ait ^{13}C -NMR değerleri



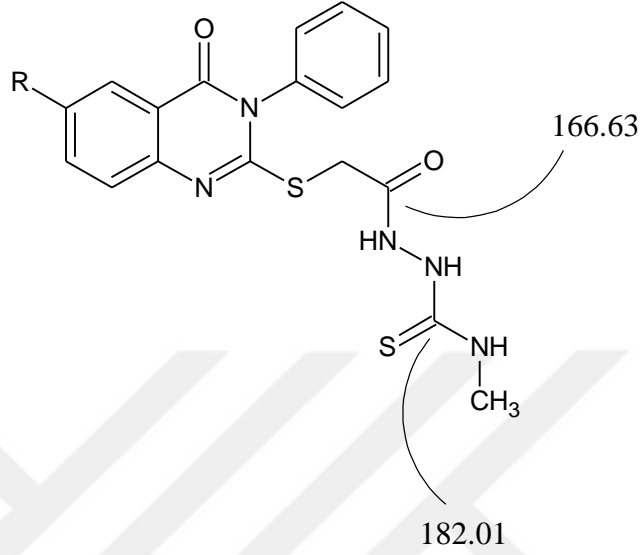
Şekil 163 SGK 541 bileşiğine ait ^{13}C -NMR değerleri

Bileşiklerde ortak olarak görülen ve tiyosemikarbazit yapılarına ait olan piklerden C=O karbonuna ait pikler 166.20-169.00 ppm arasında iken C=S karbonuna ait pikler de 180.00-182.02 ppm arasında tespit edilmiştir (**Tablo 15**).

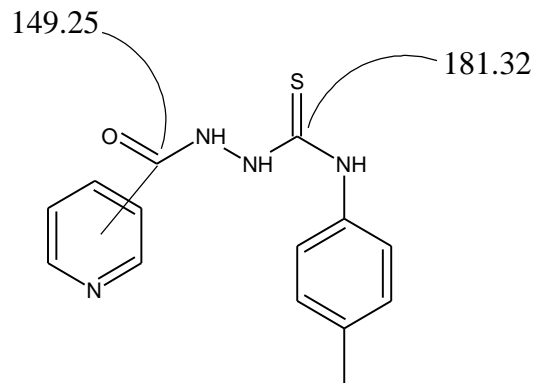
Tablo 15 Diflunisal tiyosemikarbazitlerinin C=O ve C=S değerleri

Bileşik	C=O (ppm)	C=S (ppm)
SGK 505	168.39	180.00
SGK 507	168.23	180.84
SGK 510	167.00	180.00
SGK 511	166.20	180.00
SGK 533	168.30	180.00
SGK 534	168.50	180.00
SGK 536	169.00	180.00
SGK 537	168.45	180.00
SGK 538	168.41	182.02
SGK 541	168.00	180.00

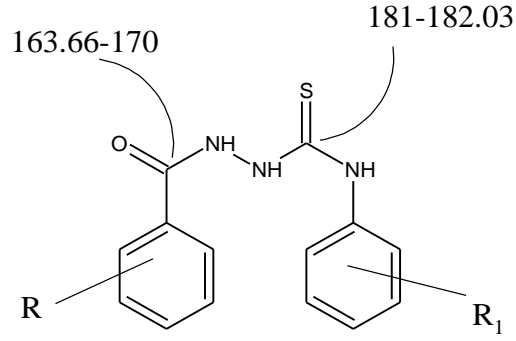
1-(3-Fenil-4(3*H*)-kinazolinon-2-il-merkптоasetil)-4-metiltiyosemikarbazit bileşiminin yapılan ^{13}C -NMR çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait karbonlardan C=O karbonu 166.63 ppm'de ve C=S karbonunu ise 182.01 ppm'de tespit edilmiştir (Gürsoy ve ark., 1995).



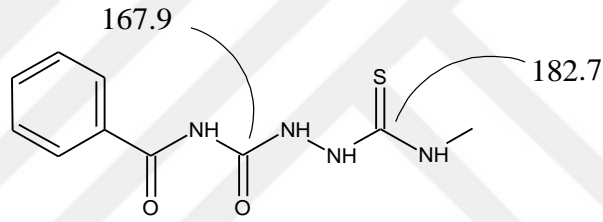
Süstitüe piridin karboksilik asit üzerinden sentezlenen tiyosemikarbazit bileşiklerinin (Zamani ve ark., 2003) ^{13}C -NMR çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait karbonil karbonu 149.25 ppm'de, tiyon karbonu ise 181.32 ppm'de tespit edilmiştir.



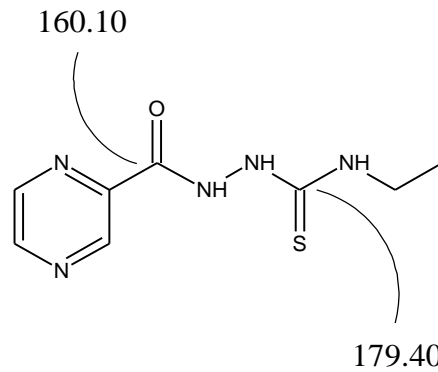
4-Aminosalisilik asit hidrazidi üzerinden sentezlenen süstitüe tiyosemikarbazit bileşiklerinin (Hearn ve ark., 2006) yapılan ^{13}C -NMR çalışmalarında C=O ve C=S karbonlarının kimyasal kayma değerleri 170-163.66 ve 182.03-181 ppm'de tespit edilmiştir.



1-[2-(Benzoilamino)4-(metiltiy)butiril]-4-metiltiyosemikarbazit bileşiğine ait yapılan ^{13}C -NMR çalışmaları yapıdaki tiyosemikarbazit kısmına ait karbonil karbonu 167.9 ppm'de tespit edilirken, tiyon karbonu ise 182.7 ppm'de tespit edilmiştir (Tatar ve ark., 2008).

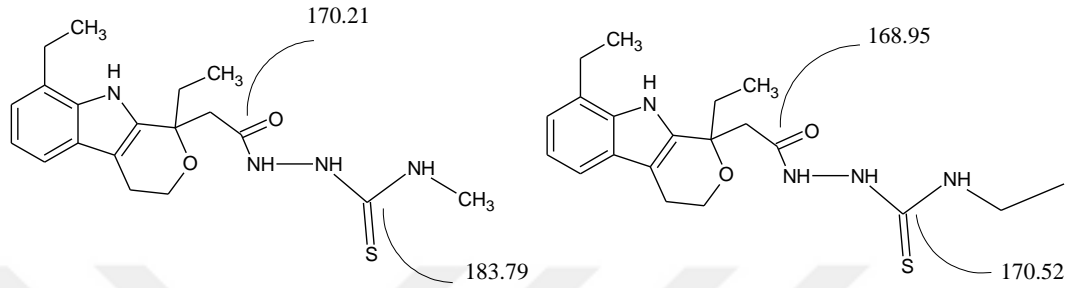


N-Etil-*N'*-(pirazin-2-karbonil)tiyosemikarbazit bileşiğinin dötrokloroform içinde alınan ^{13}C -NMR spektrumunda (Abdel-Aziz ve ark., 2010) tiyosemikarbazit kısmına ait karbonil karbonu 160.10 ppm'de, tiyon karbonu 179.40 ppm'de bildirilmiştir.

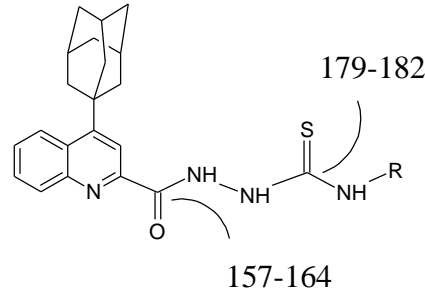


Anabilim dalımızda (Çıkla ve ark., 2013) bir non-steroidal antiinflamatuvar etken madde olan etodolak üzerinden sentezlenen tiyosemikarbazit bileşiklerinden

prototip olarak seçilen metil ve etil türevi taşıyan bileşiklerin yapılan ^{13}C -NMR çalışmasında C=O karbonları sırası ile 170.21 ppm ve 168.95 ppm'de tespit edilmiştir. Tiyosemikarbazit yapısındaki önemli bir diğer karbon C=S karbonu ise bu çalışmada sırası ile metil ve etil türevlerinde 183.79 ppm ve 170.52 ppm'de bildirilmiştir.

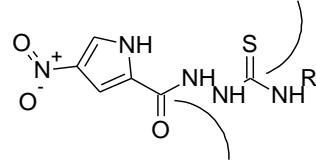


Patel ve arkadaşları (Patel ve ark., 2014) antitüberküler etkilerini araştırmak üzere adamantan halkası üzerinden bir dizi yeni tiyosemikarbazit türevi bileşikler sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin yapılan ^{13}C -NMR çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait C=O ve C=S karbonlarını sırası ile 157-164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



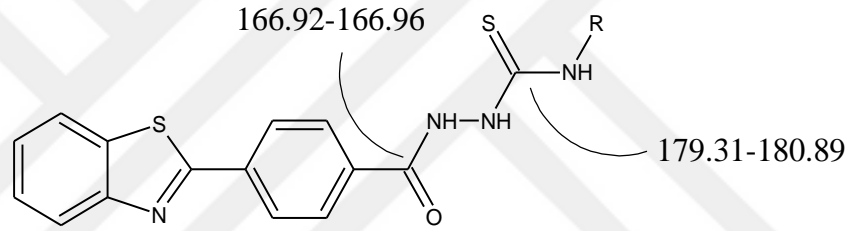
2014 Yılında yapılan bir çalışmada (Rane ve ark., 2014) 4-nitropirol üzerinden sentezlenen tiyosemikarbazit yapıları bileşiklerin yapılan ^{13}C -NMR çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait C=O ve C=S karbonlarını sırası ile 161.2-163.5 ve 181.1-184.5 ppm aralığında tespit etmişlerdir.

181.1-184.5

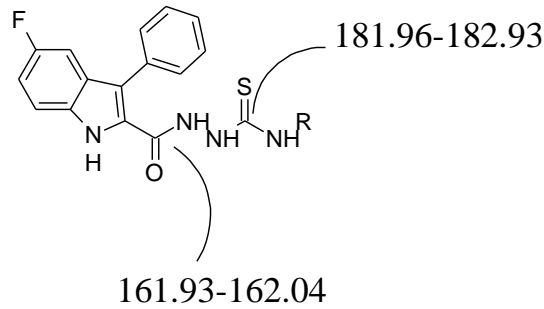


161.2-163.5

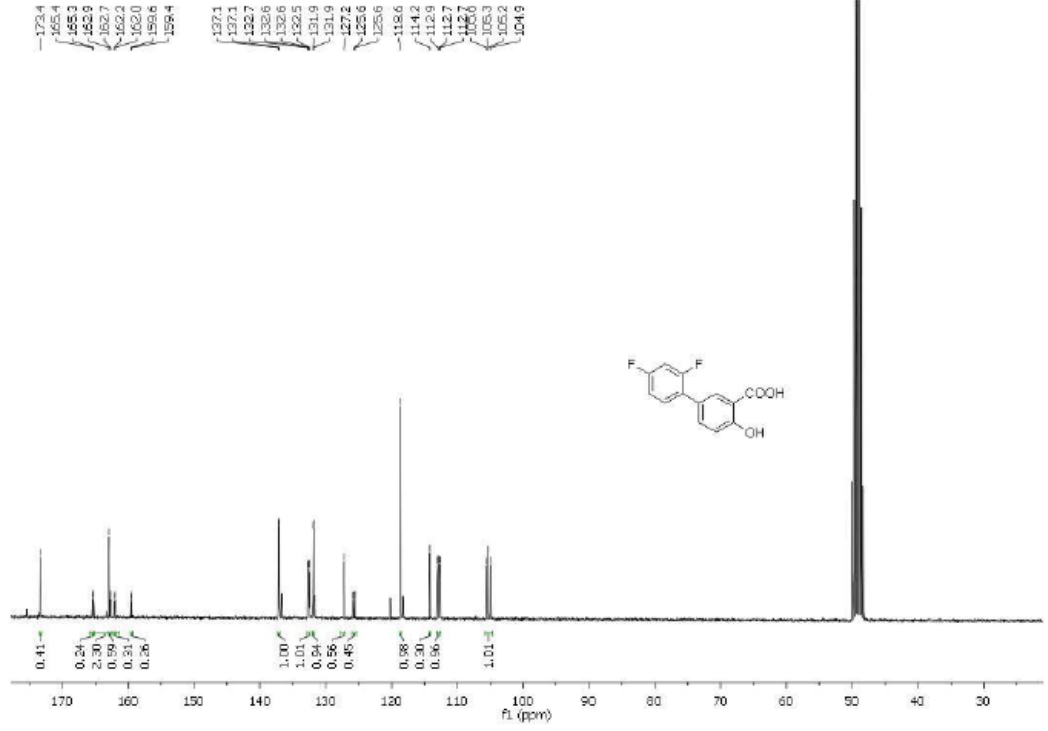
Taha ve arkadaşlarının (Taha ve ark., 2016) benzotiyazol bileşikleri üzerinden sentezledikleri 2-(4-(benzo[d]tiyazol-2-il)benzoil)-*N*-(süstitüe) hidrazino karbotiyoamit bileşiklerinin ¹³C-NMR çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait C=O ve C=S karbonlarını sırası ile 166.92-166.96 ile 179.31-180.89 ppm aralığında bildirmişlerdir.



Cihan-Üstündağ ve arkadaşları (Cihan-Üstündağ ve ark., 2016) antiviral etkinliğini taramak amacı ile indol halkası üzerinden sentezledikleri yeni tiyosemikarbazit bileşiklerinin yaptıkları ¹³C-NMR çalışmalarında tiyosemikarbazit yapısına ait C=O ve C=S karbonlarını sırası ile 161.93-162.04 ve 181.96-182.93 ppm'de tespit etmişlerdir.

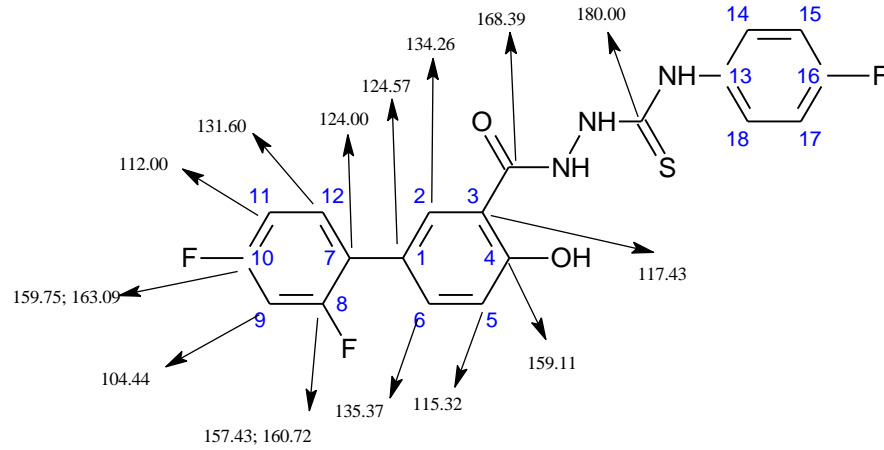


Diflunisal etken maddesinin literatürde yapılmış ^{13}C NMR çalışmalarında elde edilen bulgular, tez çalışmamızda elde edilen bulgular ile uyuşmaktadır (Schmidt ve ark., 2011). Diflunisalin Schmidt ve arkadaşları tarafından yapılan ^{13}C -NMR çalışmasında döterometanol ile alınan spektrum **Şekil 164**'de gösterilmiştir.

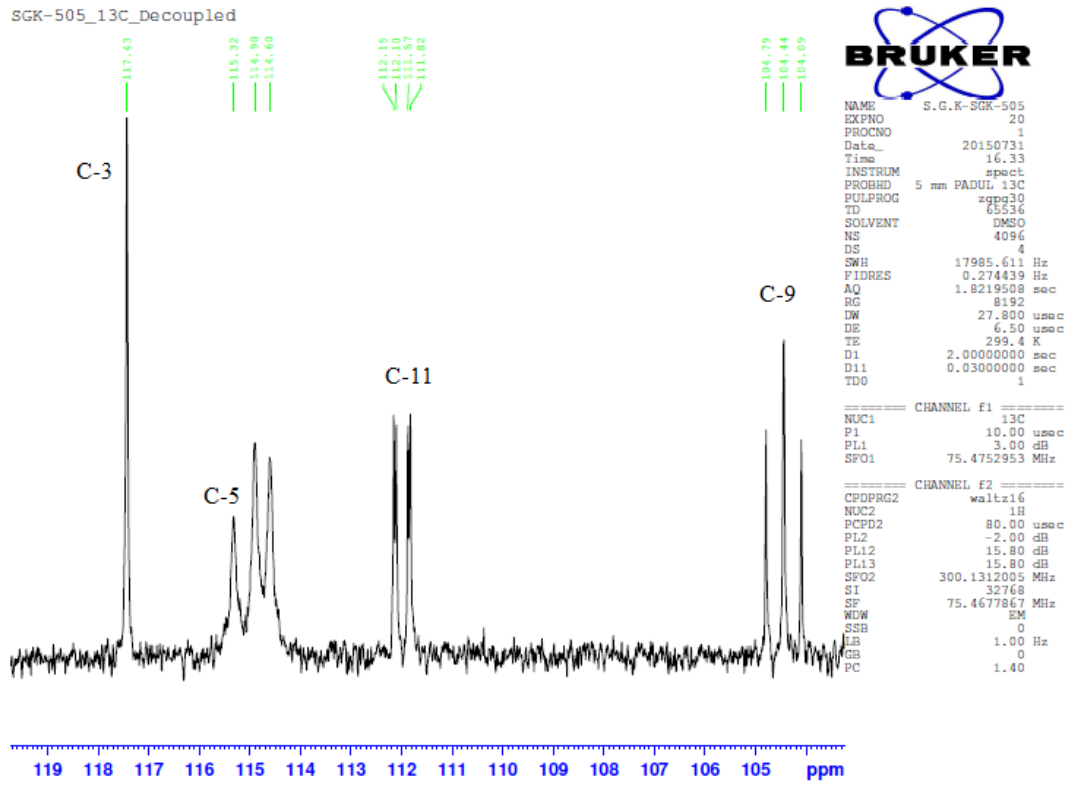


Şekil 164 Schmidt ve arkadaşlarının Diflunisal ^{13}C -NMR spektrumu

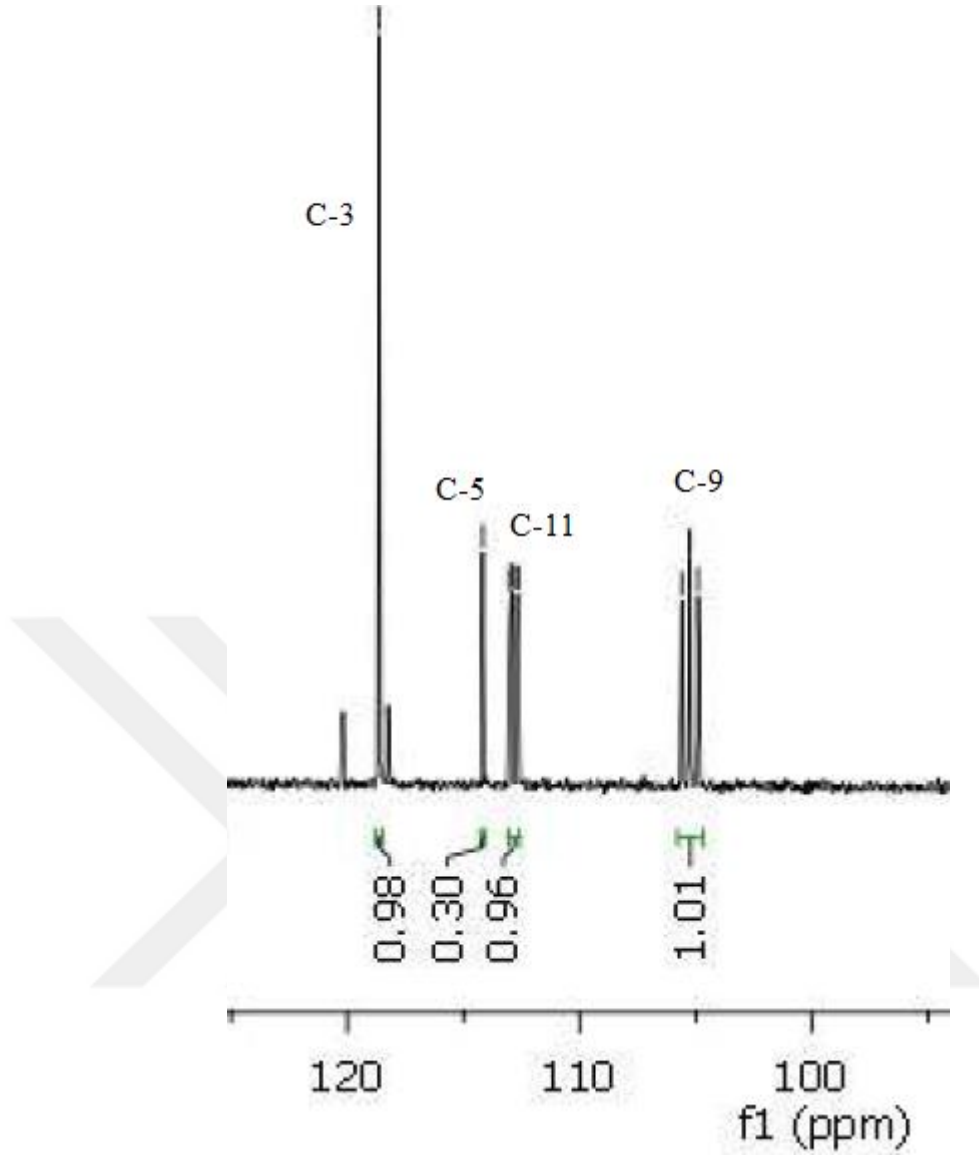
SGK 505 kodlu 4-fluorofenil türevi diflunisal tiyosemikarbazit bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunu incelediğimizde yapının diflunisale ait olan kısmının literatür ile uyumlu olduğu görülür.



Yüksek enerjili alandan düşük enerjili alana doğru incelediğimizde C-9 karbonunun triplet olarak bölünmeye uğradığı görülür. Bu yapıda ayrıca C-11 karbonu çift dublet olarak tespit edilmiştir. Eşleşmemiş ^{13}C -NMR çalışmalarında hidrojen ve karbon etkileşimi önlenir. Ancak flor atomunun spin-kuantum sayısı $\frac{1}{2}$ olduğu için NMR çalışmalarından hem protonları hem de karbonları bölünmeye uğratar. Bu sebeple bu karbonlara ait pikler n+1 kuralına göre bölünme göstermiştir (Şekil 165-166).



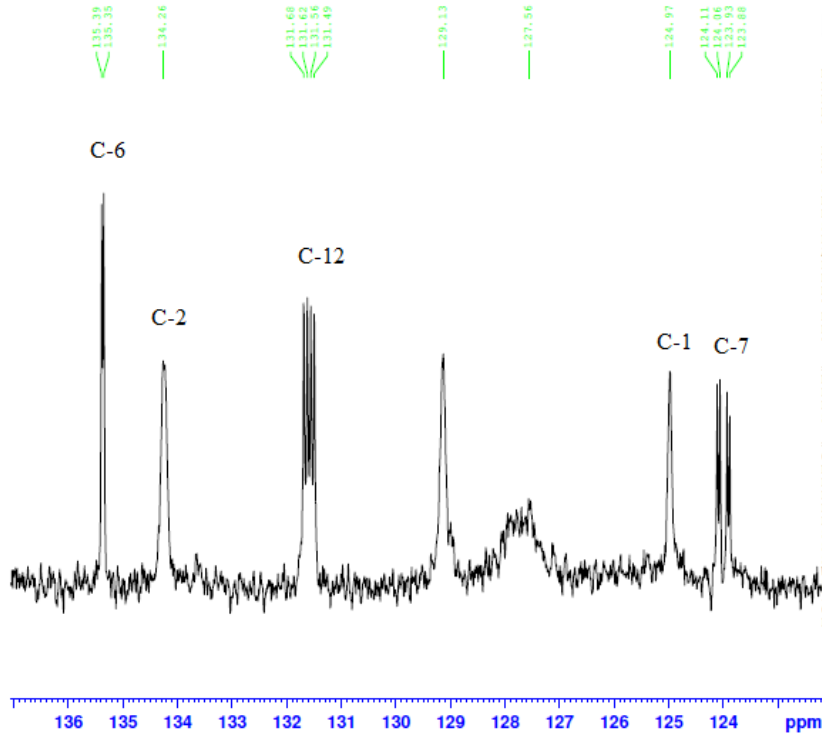
Şekil 165 SGK 505 bileşiğine ait C-3, 5, 9 ve 11 karbonlarını gösteren ^{13}C -NMR spektrumu



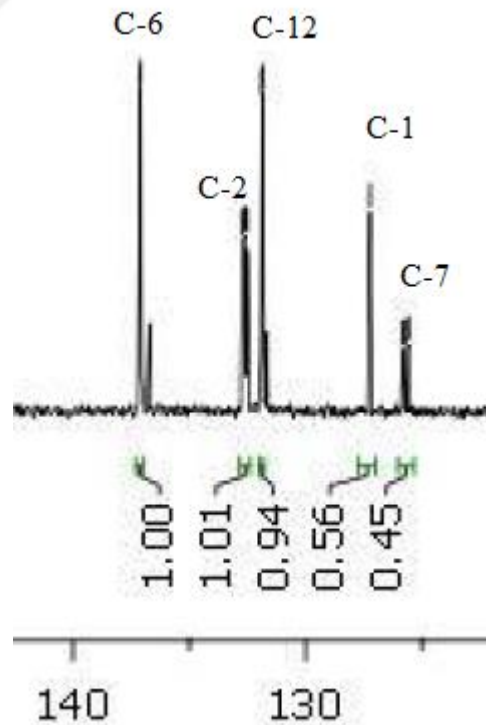
Şekil 166 Diflunisal ¹³C-NMR spektrumu (Schmidt ve ark., 2011); C-3, 5, 9, 11

Benzer durum C-7 ve C-12 karbonları için de gözlenmiş, literatür verileri ile desteklenmiştir (Şekil 167-168).

SGK-505_13C_Decoupled

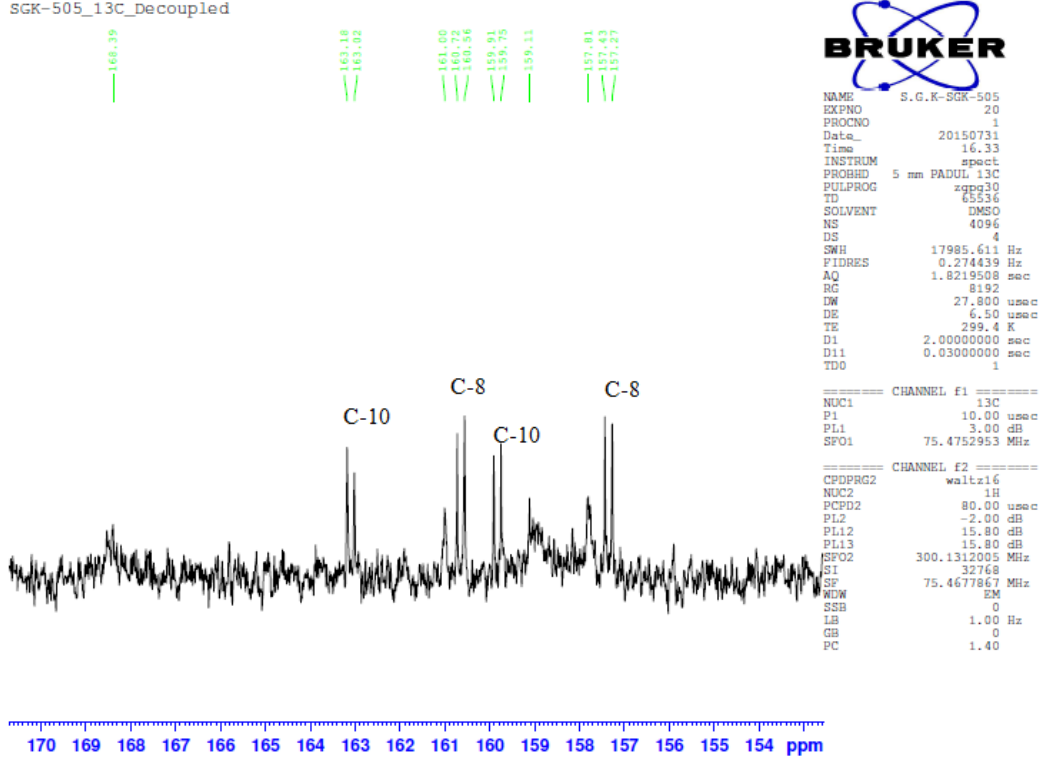


Şekil 167 SGK 505 bileşiğine ait C-1, 2, 6, 7 ve 12 karbonlarını gösteren ^{13}C -NMR spektrumu

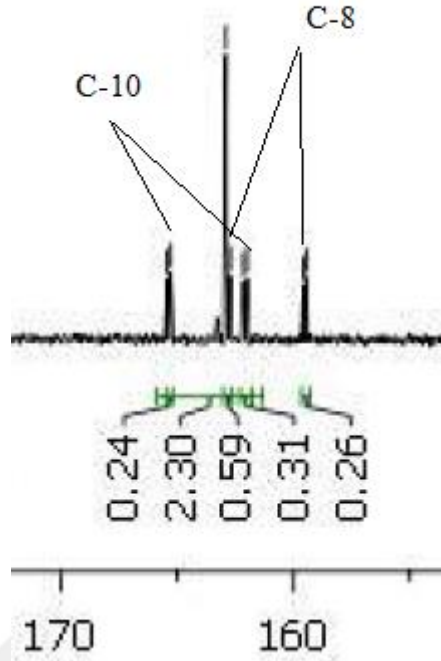


Şekil 168 Diflunisal ^{13}C -NMR spektrumu (Schmidt ve ark., 2011); C-1, 2, 6, 7, 12

Diflunisal etken maddesinin ^{13}C -NMR spektrumunda C-8 ve C-10 karbonları çift dubletler halinde gözlenmektedir. Bunun nedeni ise yukarıda açıklandığı gibi flor atomunun bu pikleri bölmesinden kaynaklanmaktadır (Şekil 169-170).



Şekil 169 SGK 505 bileşiğine ait C-8 ve 10 karbonlarını gösteren ^{13}C -NMR spektrumu

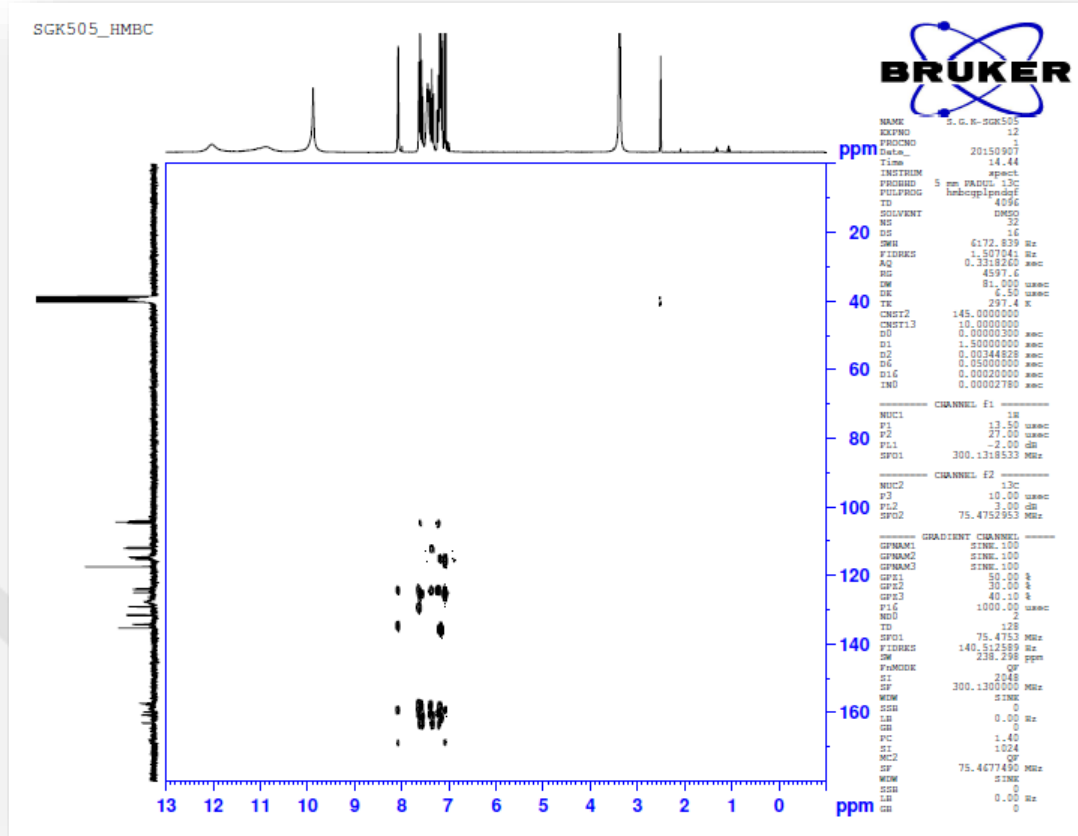


Şekil 170 Diflunisal ¹³C-NMR spektrumu (Schmidt ve ark., 2011); C-8, 10

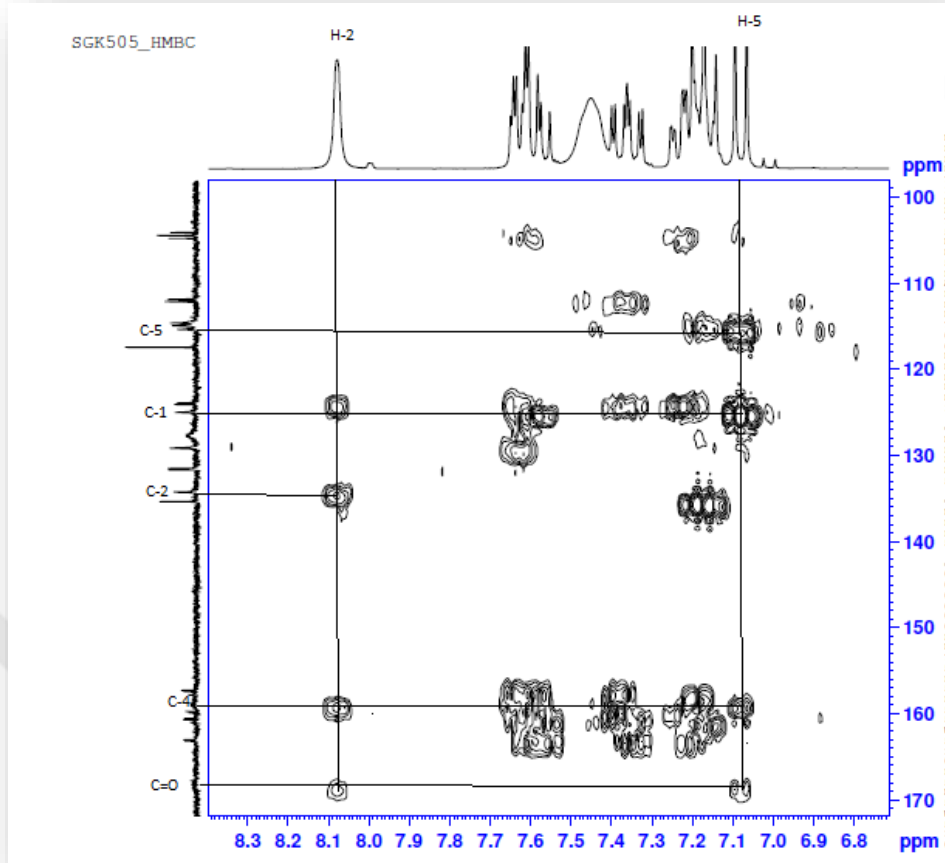
7.3.5. HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) bulguları

Sentezlenen diflunisal tiyosemikarbazitlerinin yapılarının ispatlanması amacı ile heteronükleer çoklu bağ korelasyonu (HMBC) spektrum çalışmaları seçilen bir adet protatip tiyosemikarbazit (**SGK 505**) bileşiği üzerinde çalışılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin hem ¹H-NMR hem de ¹³C-NMR çalışmaları diflunisal yapısından kaynaklanan pik bölünmelerinin aromatik sahada multipler pikler verdiğini göstermiştir. Bu sebep ile bu yapıda beklenen etkileşimler tiyosemikarbazit yapısına ait C=O ve C=S karbonlarının etkileşimi dışında kesin olarak tespit edilememiştir.

SGK 505 bileşiğinde tiyosemikarbazit yapısına ait karbonil karbonu 2. ve 5. hidrojenle etkileşim göstermiştir. **Tablo 16**'daki verilere bakıldığında son sütundaki sayılar o proton ile etkileşen karbonları göstermektedir. Örneğin **SGK 505** bileşiğinin 2 numaralı hidrojeni yapı içinde 1., 2., 4. karbonlarla ve karbonil karbonu ile kontür vererek etkileşim göstermiştir. Karbonil karbonunun etkileşimleri ayrıntılı bir şekilde **Şekil 171-172**'de gösterilmiştir.



Şekil 171 SGK 505 bileşiğinin HMBC Spektrumu

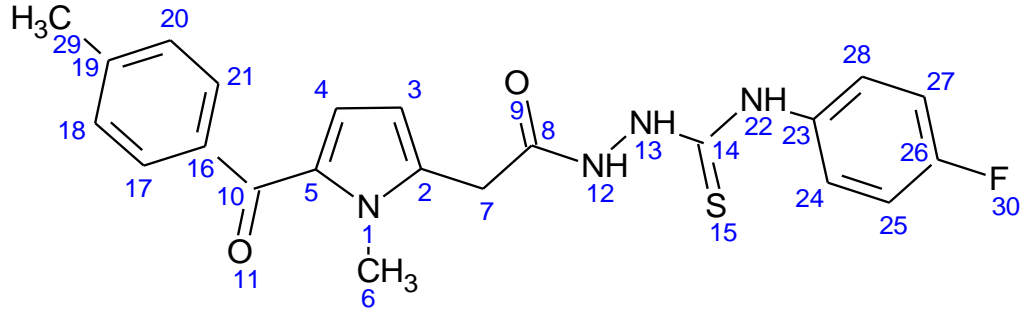


Şekil 172 SGK 505 bileşiğine ait HMBC C=O ve tespit edilen diğer etkileşimleri

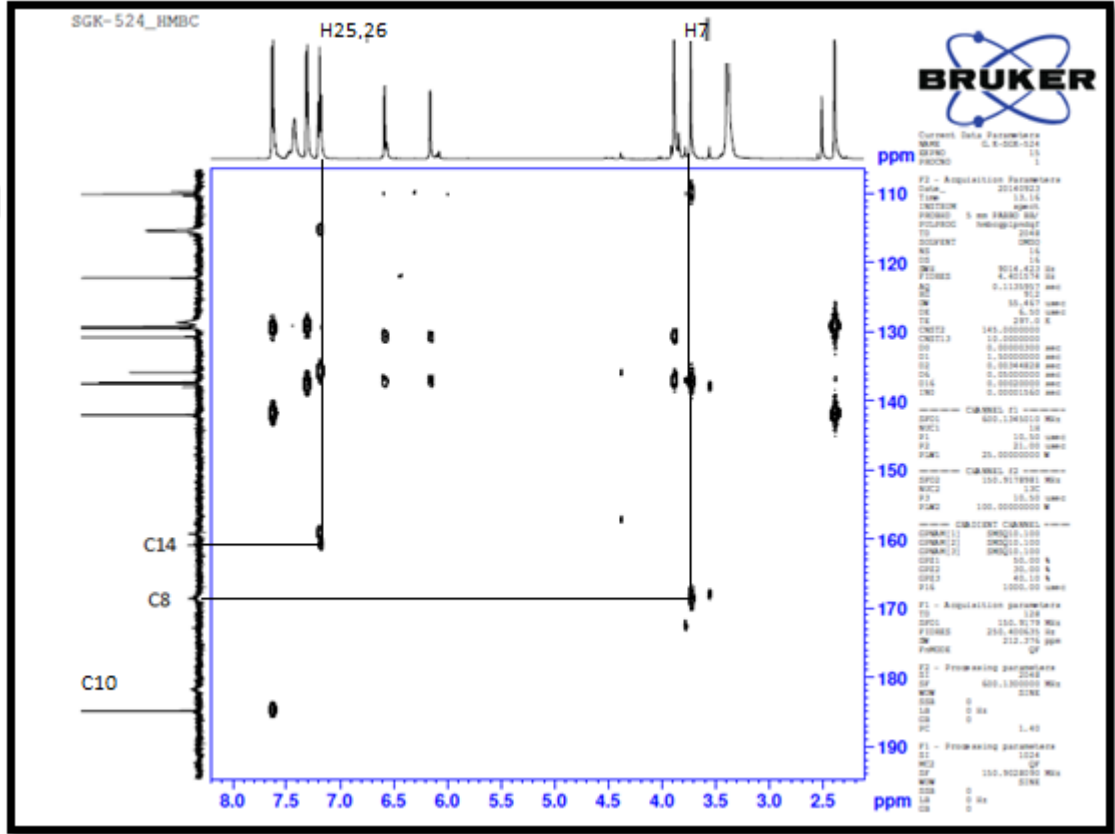
Tablo 16 SGK 505 bileşiğinin ^1H - ^{13}C verileri (HMBC)

NO	^1H -NMR	^{13}C -NMR	^1H - ^{13}C İLİŞKİLERİ
2	8.05	134.26	1, 2, 4, C=O
5	7.08	115.32	1, 4, 5, C=O

Literature baktığımızda Dadaş ve arkadaşları (Dadaş ve ark., 2015) sentezledikleri tolmetin tiyosemikarbazidinin HMBC spektrumunda C=O karbonunu, tolmetin yapısına ait metilen protonu ile; C=S karbonunu ise, tiyosemikarbazit kısmına ait süstitüentün protonları ile etkileşimini tespit etmişlerdir (Şekil 173-174).



Şekil 173 Tolmetin Tiyosemikarbazidi



Şekil 174 Tolmetin tiyosemikarbazidine ait HMBC spektrumu ve C=O, C=S etkileşimleri

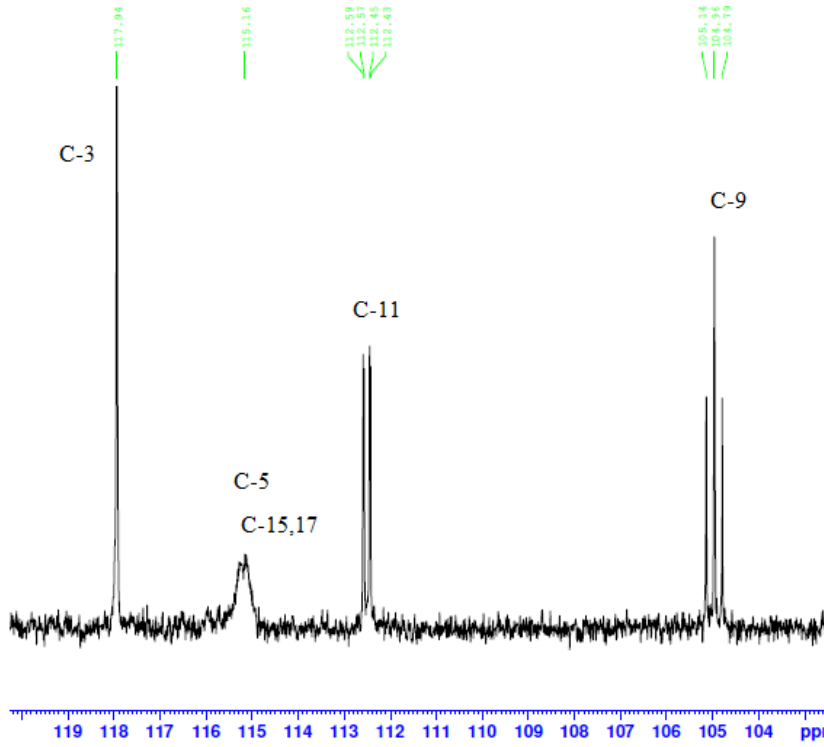
Cihan-Üstündağ ve arkadaşları (Cihan-Üstündağ ve ark., 2016) antiviral etkinliğini taramak amacı ile indol halkası üzerinden sentezledikleri yeni tiyosemikarbazit bileşiklerinden propil süstitüenti taşıyan 2-[(5-fluoro-3-fenil-1*H*-indol-2-il)karbonil]-*N*-propilhidrazinokarbotiyoamit bileşiğine yaptıkları HMBC çalışmalarında bileşiğin tiyosemikarbazit yapısına ait C=O ve C=S etkileşimlerini tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

7.3.6 DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) bulguları

NMR spektroskopisinde moleküllerin yapılarının kesin olarak aydınlatılması 2 boyutlu NMR teknikleri ile mümkün olmaktadır. Bu teknikler ise çoğunlukla makromoleküllerin ve biyolojik moleküllerin yapılarını aydınlatmak için kullanılır. Basit moleküllerde ise iki boyutlu NMR spektroskopisi karbona bağlı hidrojen sayısı, karbon-hidrojen ve karbon-karbon eşleşmesi ve molekülün uzaysal konumu hakkında detaylı bilgiler verir. DEPT analizinde bilindiği gibi primer, sekonder ve tersiyer karbonlar kolayca ayırt edilebilir. Moleküllerin eşleşmemiş ^{13}C -NMR'ı alındıktan sonra DEPT analizi ile primer, sekonder ve tersiyer karbonlar ayrılabilir. Kuarterner karbonlar ise bu analizde sinyal vermez. DEPT analizinde madde 45, 90 ve 135 derecelik açılarla taranır. Tersiyer karbonlar 90 ve 135 derecede, primer, sekonder ve tersiyer karbonlar 45 derecede ve primer karbonlar 135 derecede verdikleri maksimum sinyal ile ayırt edilir.

Bu sebeple prototip olarak seçilen diflunisal tiyosemikarbazit bileşiklerinden **SGK 505** bileşiğinin DEPT analizi çalışılmıştır. Bu maddenin primer ve sekonder karbonu bulunmamaktadır. Tersiyer karbonlar ise ^{13}C -NMR verilerine uyumlu olarak DEPT analizinde tespit edilmiştir. Buna göre kuarterner olan C-1, C-3, C-4, C-7, C-8, C-10, C-13 ve C-16 karbonları DEPT analizinde tespit edilmemiştir. Tersiyer karbonlar ise **Şekil 175-176'**de gösterilmiştir.

SGK505_C13DEPT45



Current Data Parameters
NAME S.G.K-SGK505
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160216
Time 12.15
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG deptsp45
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 512
DS 4
SWH 36231.883 Hz
FIDRES 0.552855 Hz
AQ 0.9043968 sec
RG 2050
EW 13.800 usec
DE 6.50 usec
TE 296.0 K
CNST2 145.0000000
D1 2.0000000 sec
D2 0.00344828 sec
D12 0.00002000 sec
TD0 1

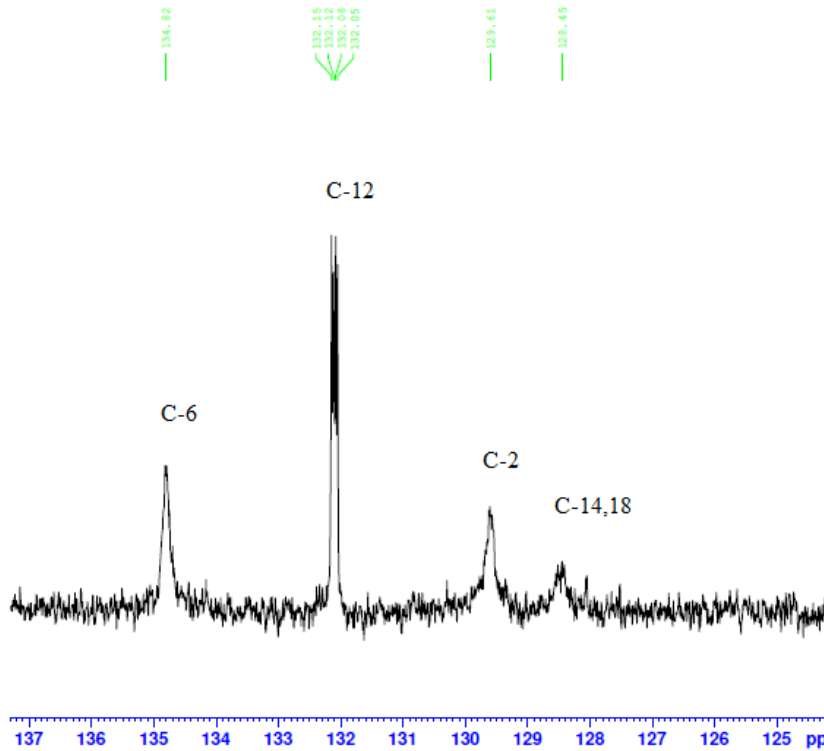
CHANNEL f1
SF01 150.9178988 MHz
NUC1 13C
P1 10.50 usec
P13 2000.00 usec
PLW0 0 W
PLW1 100.0000000 W
SPNAM[5] Crp60comp.4
SFOALS 0 Hz 0.500
SFOFSS 0 Hz
SPW5 16.84499931 W

CHANNEL f2
SF02 600.1324005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waitz16
P3 10.50 usec
P4 21.00 usec
PCPD2 70.00 usec
PLW2 25.0000000 W
PLW12 0.56250000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 150.9028085 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

Şekil 175 SGK 505 bileşiğinin C-3, 5, 9, 11, 15 ve 17 karbonları

SGK505_C13DEPT45



Current Data Parameters
NAME S.G.K-SGK505
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160216
Time 12.15
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG deptsp45
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 512
DS 4
SWH 36231.883 Hz
FIDRES 0.552855 Hz
AQ 0.9043968 sec
RG 2050
EW 13.800 usec
DE 6.50 usec
TE 296.0 K
CNST2 145.0000000
D1 2.0000000 sec
D2 0.00344828 sec
D12 0.00002000 sec
TD0 1

CHANNEL f1
SF01 150.9178988 MHz
NUC1 13C
P1 10.50 usec
P13 2000.00 usec
PLW0 0 W
PLW1 100.0000000 W
SPNAM[5] Crp60comp.4
SFOALS 0 Hz 0.500
SFOFSS 0 Hz
SPW5 16.84499931 W

CHANNEL f2
SF02 600.1324005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waitz16
P3 10.50 usec
P4 21.00 usec
PCPD2 70.00 usec
PLW2 25.0000000 W
PLW12 0.56250000 W

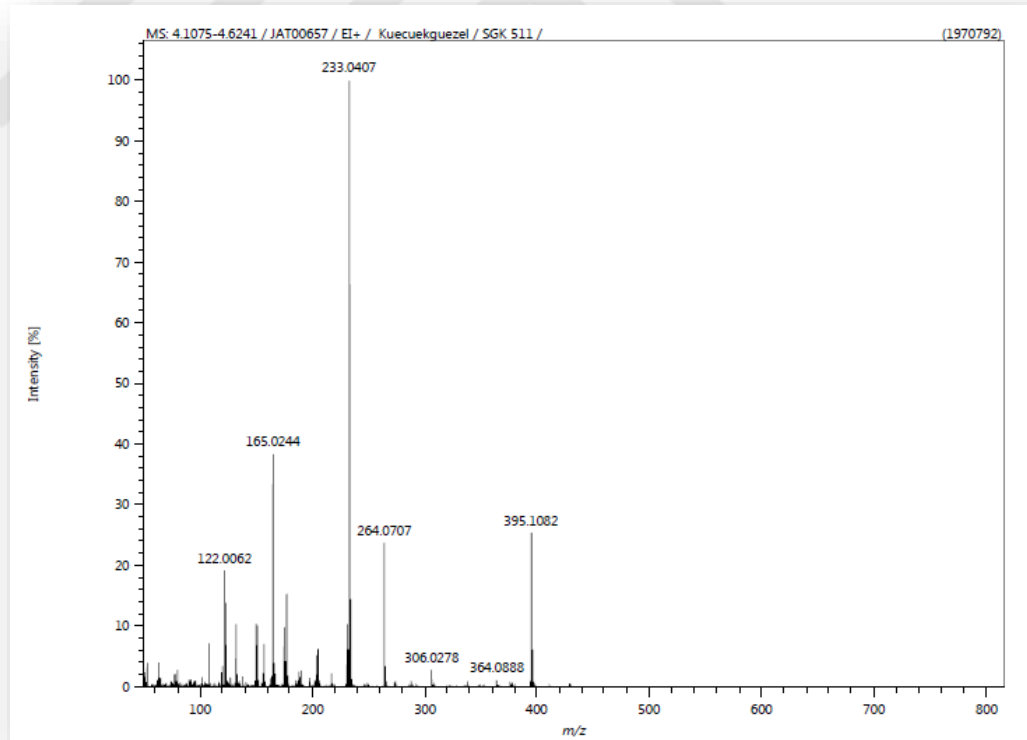
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 150.9028085 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

Şekil 176 SGK 505 bileşiğinin C-2, 6, 12, 14 ve 18 karbonları

7.3.7. Kütle bulguları

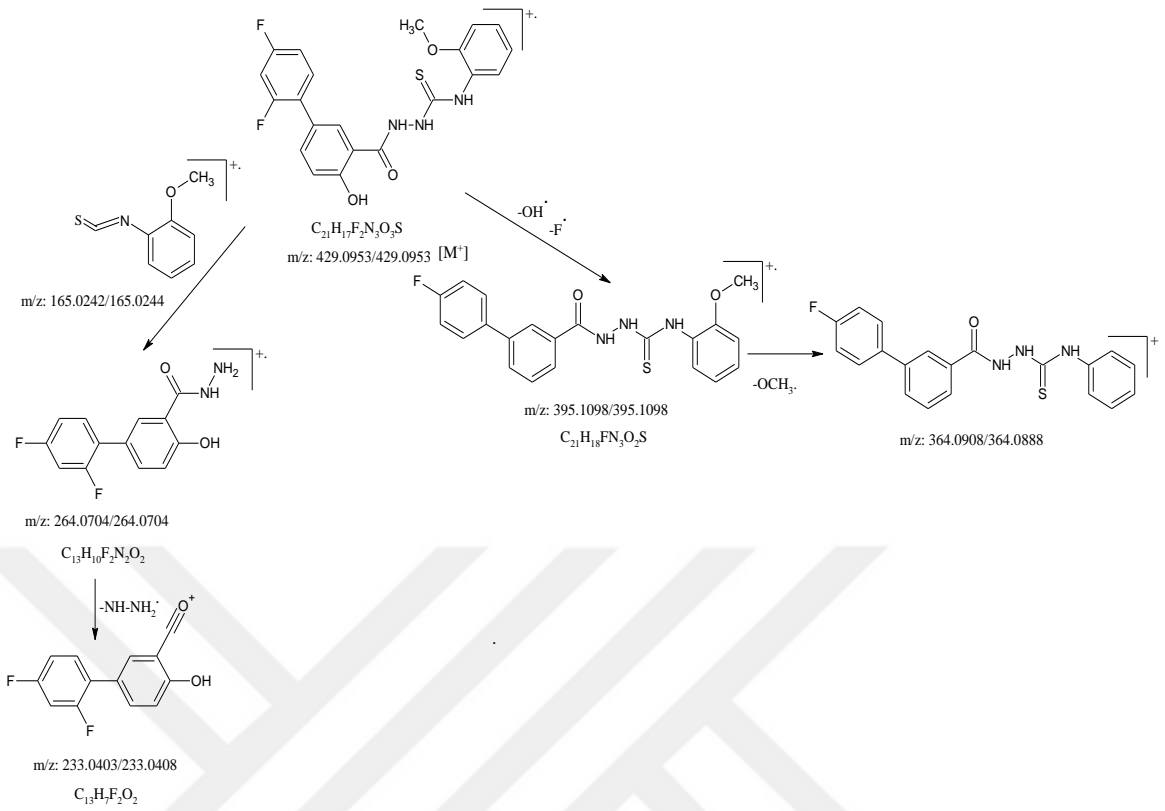
Diflunisal tiyosemikarbazitlerinden seçilen üç adet prototip bileşiğin (SGK 511, 533 ve 536) yüksek çözünürlüklü elektron çarpma yöntemi ile kütle spektroskopisi çalışması yapılmıştır. Test edilen bileşiklerin $[M^+]$ moleküler iyon pikleri hesaplanan verilerle uyumlu olarak bulunmuştur.

SGK 511 bileşiğinin moleküler iyon piki 429'da tespit edilmiş olup bileşiğin yapısını doğrulamıştır. Tüm tiyosemikarbazit yapılarında görülen 233 parçacığının bağıl bolluğunun 100 olmasından temel pik olduğu tespit edilmiş ve bileşiklerden öncelikle tiyosemikarbazit yapısını oluşturan izotiyosiyanat kısmının ve ardından radikal olarak hidrazin hidratın atılması ile bu parçacığın oluştuğu tespit edilmiştir. SGK 511 bileşiğinde tespit edilen diğer parçalanmaların molekülden radikal olarak –OH, -F, -OCH₃, -NH-NH₂ yapılarının atılması ile oluşabileceği düşünülmüş ve spektrum verileri ile doğrulanmıştır (Şekil 177-178).



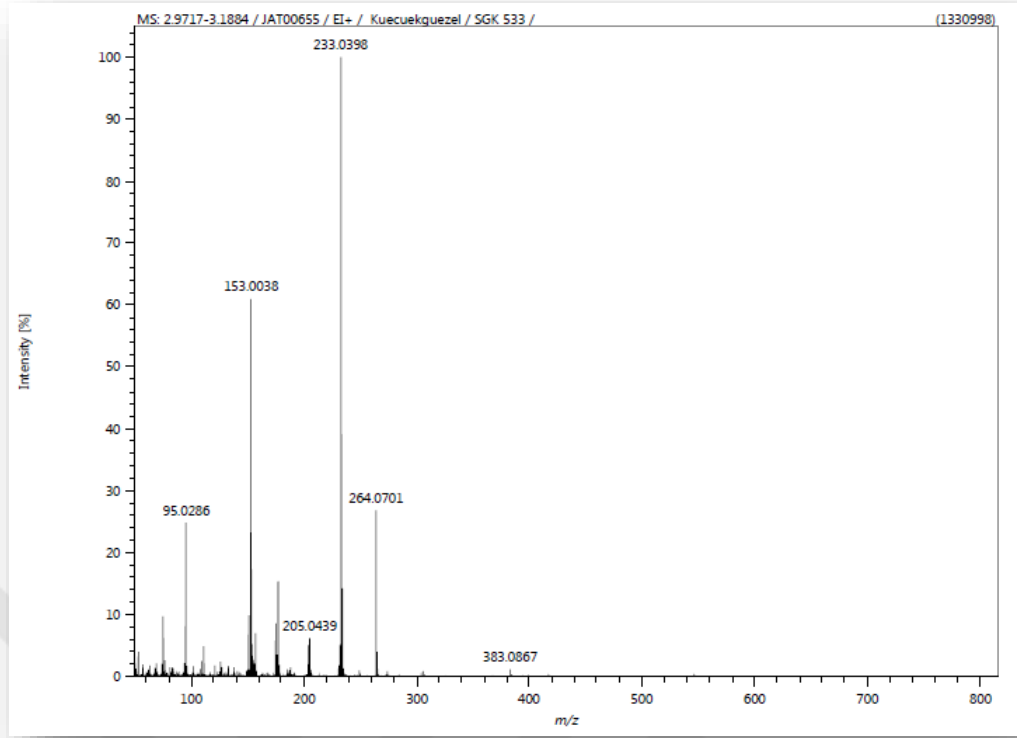
Şekil 177 SGK 511 Bileşiğine ait HR-MS spektrumu

Parçalanma Yolları:



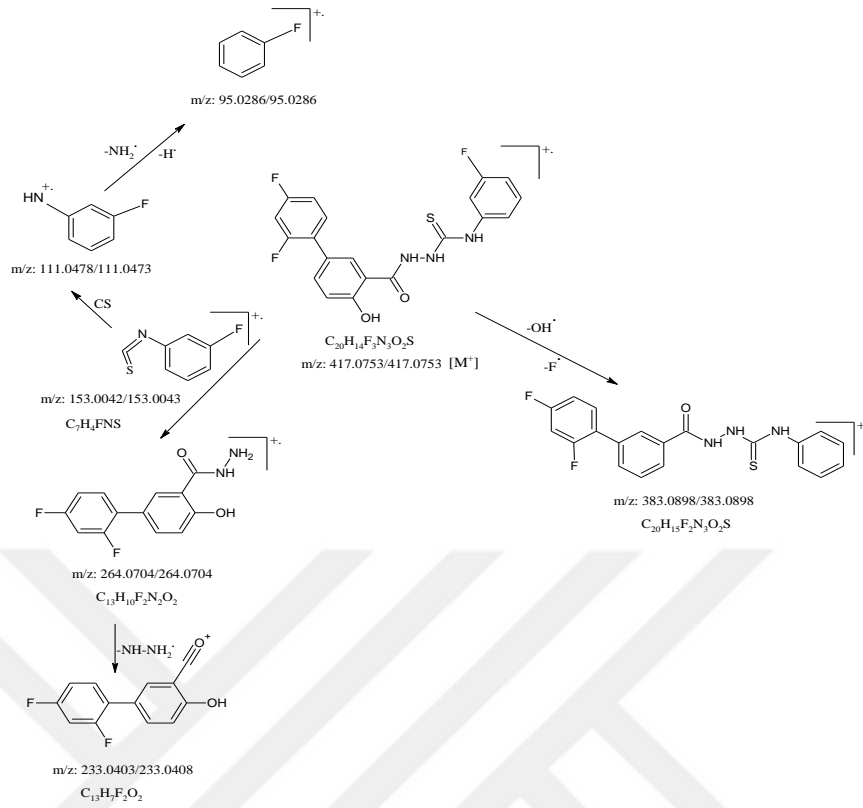
Şekil 178 SGK 511 Bileşiğine ait Kütle parçalanma yolları

SGK 533 bileşiğine ait moleküler iyon piki 417’de tespit edilmiş ve bileşiğin yapısı doğrulanmıştır. Bu bileşikte de $-OH$ ve $-F$ gruplarının radikal olarak atılmasından doğabilecek parçacıklar tespit edilmiş ve spektrum verileri ile doğrulanmıştır. Bunun yanında temel pike ulaşmak için atılan izotiyosiyanat kısmının da nötral olarak $C=S$ parçacığı, ardından oluşan yapıdan radikal olarak $-NH_2$ parçacığının atıldığı tespit edilmiş ve spektrum verileri ile doğrulanmıştır (Şekil 179-180).



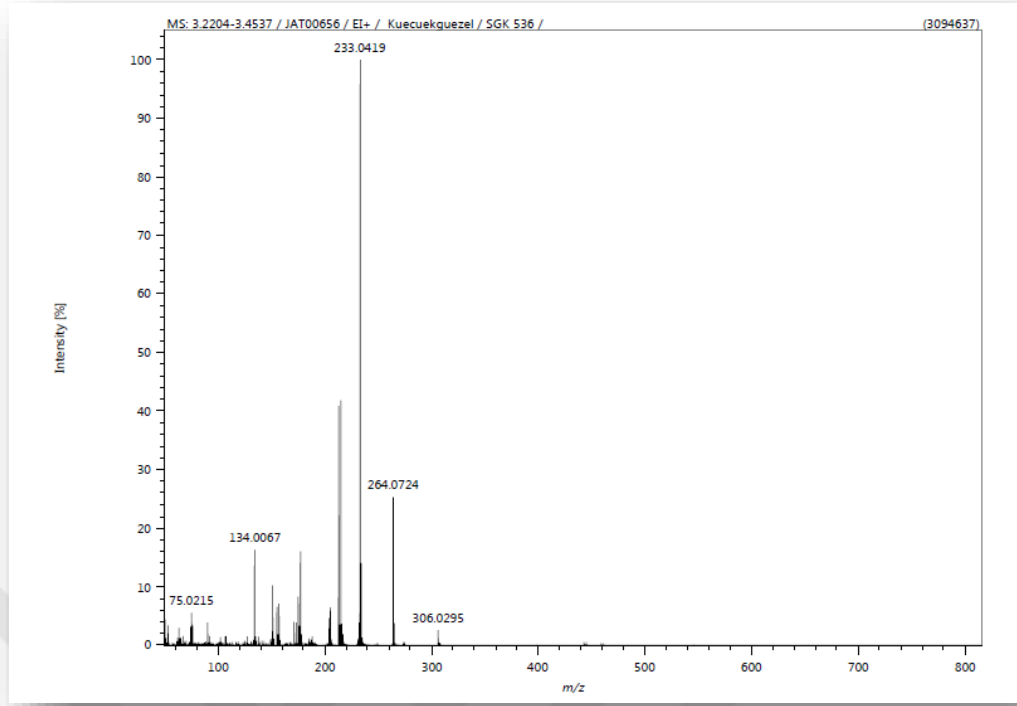
Şekil 179 SGK 533 Bileşiğine ait HR-MS spektrumu

Parçalanma Yolları:



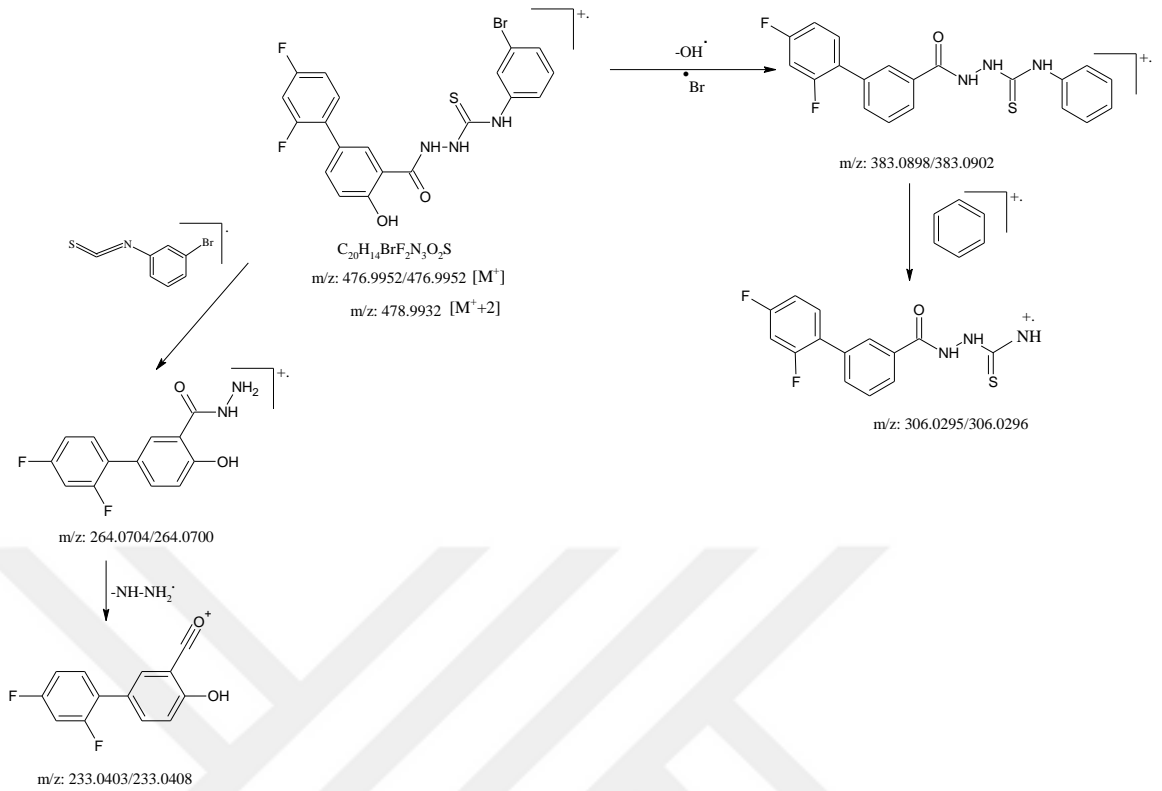
Şekil 180 SGK 533 Bileşiğine ait Kütle parçalanma yolları

SGK 536 bileşiğine ait moleküler iyon piki 476'da tespit edilmiştir. Bu bileşik aynı zamanda brom elementi taşıdığı ve bromun diğer izotopunun doğada %98 oranda bulunduğunun bilinmesinden ötürü yapıya ait 478 parçacığı da $[M^+]+2$ piki olarak tespit edilmiştir. **SGK 536** bileşiğinden radikal olarak $-OH$ ve $-Br$ yapılarının atıldığı, oluşan parçacıktan ise radikal olarak fenil halkasının atıldığı düşünülmüş ve spektrum verileri ile doğrulanmıştır (Şekil 181-182).



Şekil 181 SGK 536 Bileşğine ait HR-MS spektrumu

Parçalanma Yolları:

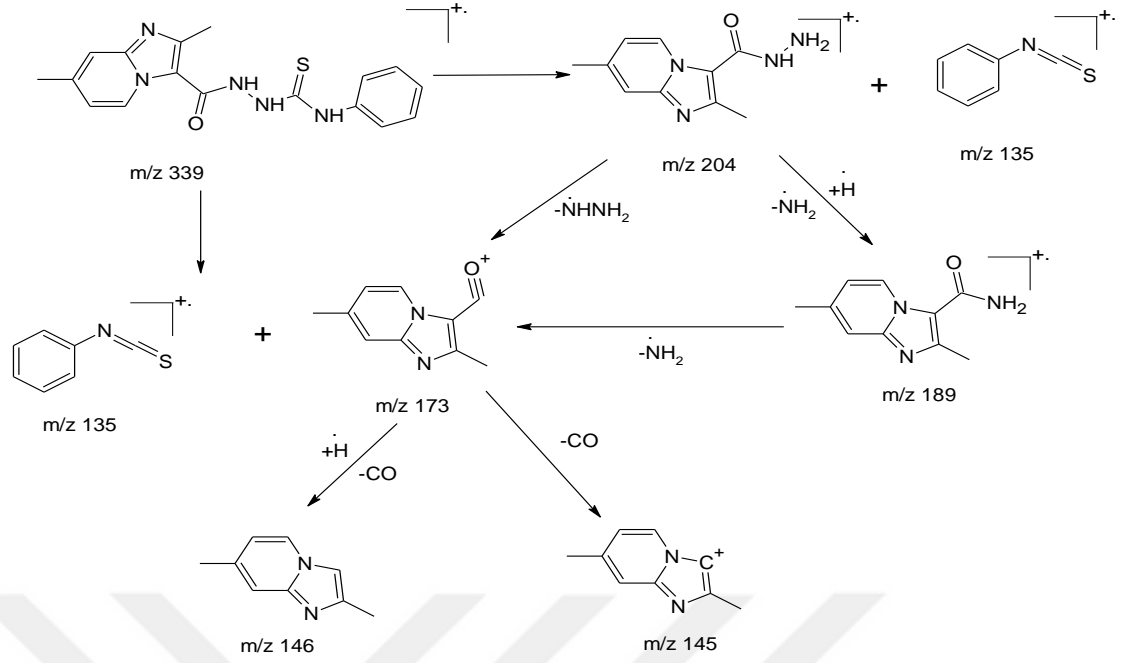


Şekil 182 SGK 536 Bileşiğine ait Kütle parçalanma yolları

Tablo 17 Diflunisal tiyosemikarbazitlerine ait kütle bulguları

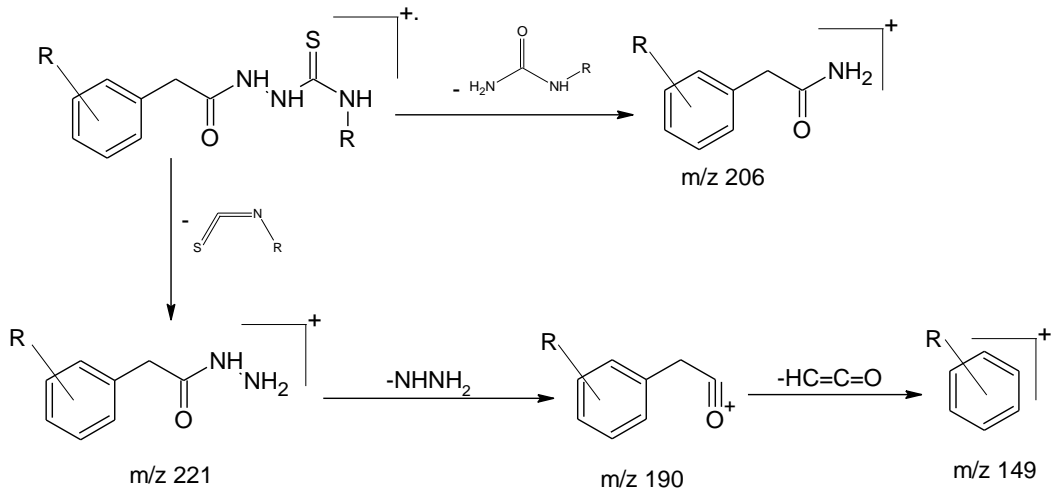
Bileşik	Kapalı Formülü	[M ⁺] piki (hesaplanan/bulunan)	[M ⁺ +2] piki
SGK 511	C ₂₁ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₃ S	429.0953/429.0953	-
SGK 533	C ₂₀ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂ S	417.0753/417.0753	-
SGK 536	C ₂₀ H ₁₄ BrF ₂ N ₃ O ₂ S	476.9952/476.9952	478.9932

Cesur ve arkadaşları (Cesur ve ark., 2002), sentezledikleri imidazo[1,2-a]piridin türevi tiyosemikarbazitlere yaptıkları kütle çalışmalarında tiyosemikarbazit bileşiklerinin NH-CO ve CO-NH bağından kırılarak parçalanma gösterdiğini bildirmişlerdir. Yapıdaki tiyosemikarbazidi oluşturan izotiyosiyanat kısmı ana parçalanma yolunu oluşturmaktadır (Şekil 183).



Şekil 183 İmidazo[1,2-a]piridin türevi tiyosemikarbazitlerinin parçalanma yolları

Salgın-Gökşen ve arkadaşlarının (Salgın-Gökşen ve ark., 2007) 2-(5-metil-2-benzoksazolin-3- il)asetilhidrazin bileşiği üzerinden sentezledikleri tiyosemikarbazit yapısındaki bileşiklerin kütle spektrumlarında; $-NHC(=S)-NHR$ ve $S=C=N-R$ parçalarını attıklarını bildirerek, aşağıdaki parçalanma yolunu izlediklerini tespit etmişlerdir (**Şekil 184**).

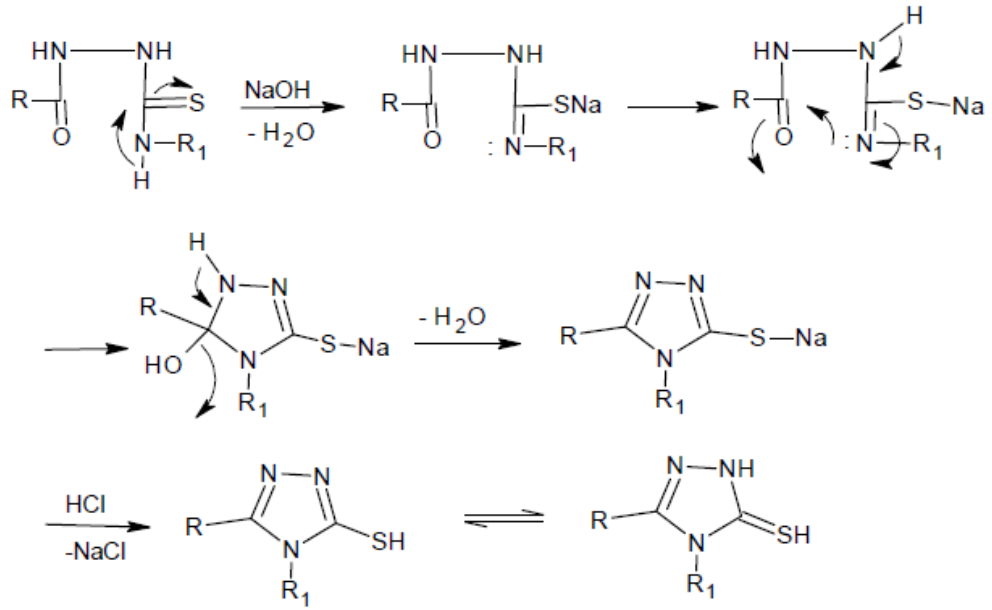


Şekil 184 Benzoksazolin türevi tiyosemikarbazitlerinin parçalanma yolları

7.4 5-(2',4'-Difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(süstitüe)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon [SGK 513-514; SGK 516-517; SGK 519-520; SGK 542; SGK 544-545; SGK 547; SGK 549; SGK 552]

Diflunisal 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşikleri tez çalışmamızda ilgili tiyosemikarbazitlerin 2 N NaOH'li ortamda 4 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılması sonucu elde edilmiştir. Literatür verilerine baktığımızda tiyosemikarbazitlerden hareketle, 2N NaOH'lı ortamda 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşikleri sentezlenebilmektedir. Triazol sentezinde en sık kullanılan yöntem sodyum hidroksit içinde ısıtılma sonucu olmasına rağmen literatürde KOH (Farghaly ve ark., 2006), NaCO₃ (Shah ve ark., 1969; Önkol ve ark., 2010), trietilamin (Salgın-Gökşen ve ark., 2007) çözeltilerinin açıl tiyosemikarbazitlerle siklizasyon yöntemi de ayrıca göze çarpmaktadır. Shah ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (Shah ve ark., 1969), triazol bileşiklerini asit hidrazit ve izotiyosiyanatların alkali ortamda ısıtılması ile sentezlenmiştir.

Triazol bileşiklerinin reaksiyon mekanizması Rollas ve arkadaşları tarafından açıklanmıştır (Rollas ve ark., 1981). Bu mekanizmaya göre alkali ortamda tiyosemikarbazit bileşiklerinin N₄ protonu karbonil ve tiyokarbonil gruplarına göre daha çok nükleofilik özellik kazanır. Bu durum, azot üzerindeki hidrojenin proton olarak ayrılması ve azotun ortaklanmamış elektron çiftinin serbest kalması ile sonuçlanır. Serbest kalan bu elektron çifti ise elektron yoğunluğu daha az olan karbonil grubuna hücum eder. Bu şekilde C-N bağı oluşur ve suyun protonu oksijene verilir. En sonunda molekülden bir mol su ayrılarak yapı halkalı hale geçer (**Şekil 185**).



Şekil 185 Rollas ve arkadaşlarının önerdiği 1,2,4-triazol-3-tiyon reaksiyon mekanizması

1,2,4-Triazol-3-tiyon yapısındaki bileşikler hem tiyon hem de tiyol formunda olabilirler. Bu formları bileşiklerin buldukları çözücü ortamı ile belirlenir. Tez kapsamında sentezlenen triazol bileşiklerinin alkali ortamda sentezlenmesi ve ardından derişik hidroklorik asit ile nötralleştirilerek katı halde elde edilmesi sonucu tiyon formunu tercih ettikleri görülmüş ve bu formun bu ortamda daha stabil olduğu düşünülmüştür.

Sentezlenen 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin saflığı elementel analiz ve ince tabaka kromatografisi ile belirlenmiş ve bileşiklerin fiziksel bulguları **Tablo 18**'de verilmiştir.

Tablo 18 Sentezlenen Diflunisal 1,2,4-triazol-3-tyon bileşiklerinin fiziksel ve analitik verileri

Bileşik	A	Molekül Formülü	E.n. (°C)	Rf x 100	Rt (dk)	Verim (%)	Elementel Analiz (Hesaplanan/Bulunan)			
							C	H	N	S
SGK 513	2-fluorofenil	C ₂₀ H ₁₂ F ₃ N ₃ OS H ₂ O	226- 228	66	3.89	45.04	57.55/ 57.72	3.38/ 3.53	10.07/ 9.84	7.68/ 7.47
SGK 514	4-fluorofenil	C ₂₀ H ₁₂ F ₃ N ₃ OS H ₂ O	249- 251	66	3.91	76.41	58.82/ 58.57	3.21/ 3.38	10.29/ 9.99	7.65/ 7.67
SGK 516	4-klorofenil	C ₂₀ H ₁₁ ClF ₂ N ₃ OS .½ H ₂ O	255	33	4.05	95.08	56.49/ 56.16	3.05/ 3.17	9.88/ 9.70	7.53/ 7.33
SGK 517	2,4-diklorofenil	C ₂₀ H ₁₁ Cl ₂ F ₂ N ₃ OS H ₂ O	215- 217	65	4.63	77.79	51.29/ 51.89	2.80/ 2.72	8.97/ 8.90	6.85/ 6.83
SGK 519	4-bromofenil	C ₂₀ H ₁₂ BrF ₂ N ₃ OS	263- 264	60	4.38	69.16	52.19/ 52.27	2.63/ 2.91	9.13/ 8.80	6.97/ 6.77
SGK 520	2-metoksifenil	C ₂₁ H ₁₅ F ₂ N ₃ O ₂ S .C ₂ H ₅ OH	196	60	3.90	65.70	60.32/ 60.06	4.59/ 4.05	9.18/ 9.63	6.99/ 7.26
SGK 542	Propil	C ₁₇ H ₁₅ F ₂ N ₃ OS	177- 179	35	3.81	69.01	58.78/ 58.28	4.35/ 4.50	12.10/ 11.99	9.23/ 9.56
SGK 544	3-fluorofenil	C ₂₀ H ₁₂ F ₃ N ₃ OS	244	37	3.81	98.28	60.15/ 59.85	3.03/ 3.27	10.52/ 10.46	8.03/ 8.16
SGK 545	3-klorofenil	C ₂₀ H ₁₂ ClF ₂ N ₃ OS. 1/5 C ₂ H ₅ OH	243- 244	36	3.94	95.08	57.59/ 57.54	3.10/ 3.25	9.88/ 10.13	7.52/ 8.03

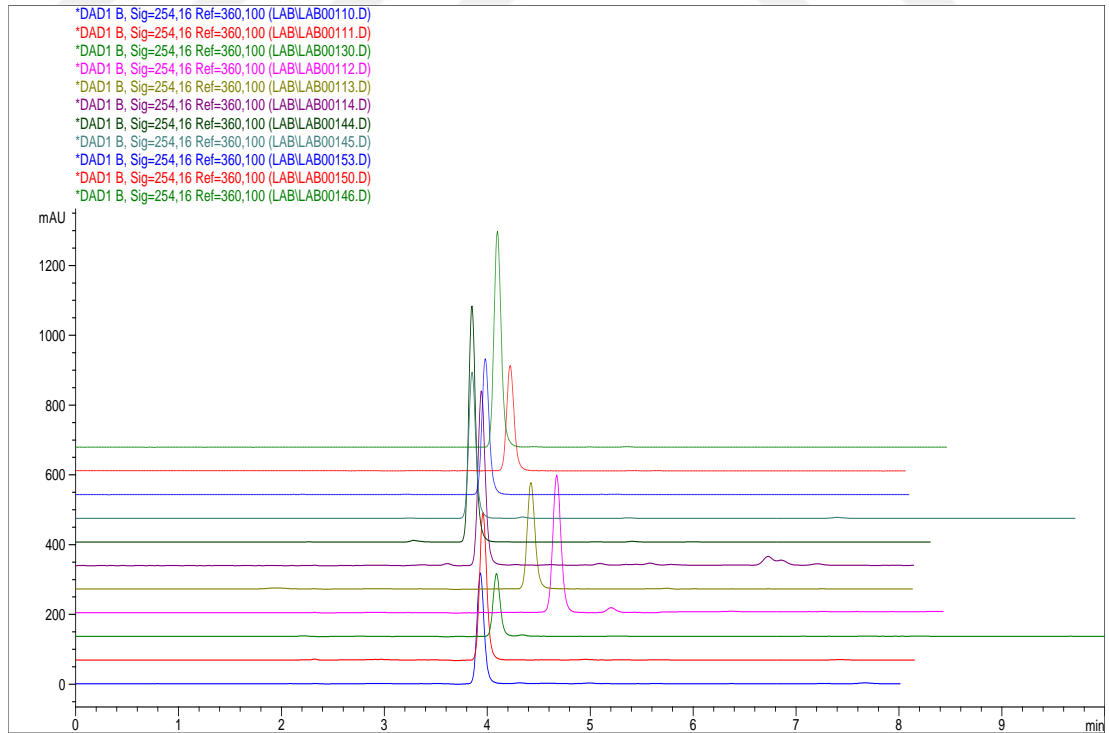
Tablo 18. Sentezlenen Diflunisal 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin fiziksel ve analitik verileri (Devamı)

Bileşik	A	Molekül Formülü	E.n. (°C)	Rf x 10	Rt (dk)	Verim (%)	Elementel Analiz (Hesaplanan/Bulunan)			
							C	H	N	S
SGK 547	3-bromofenil	$C_{20}H_{12}BrF_2N_3O_2S$	232- 233	36	4.18	84.46	52.19/ 51.31	2.63/ 3.01	9.13/ 9.06	6.97/ 6.62
SGK 549	Benzil	$C_{21}H_{15}F_2N_3OS$	238	38	4.06	92.03	63.79/ 63.46	3.82/ 4.19	10.63/ 10.48	8.11/ 7.82
SGK 552	4-etilfenil	$C_{22}H_{17}F_2N_3OS$. C_2H_5OH ^{1/3}	265- 267	53	2.75	94.13	64.53/ 64.02	4.18/ 4.47	10.26/ 9.88	7.83/ 7.53

7.4.1. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (YBSK) Bulguları

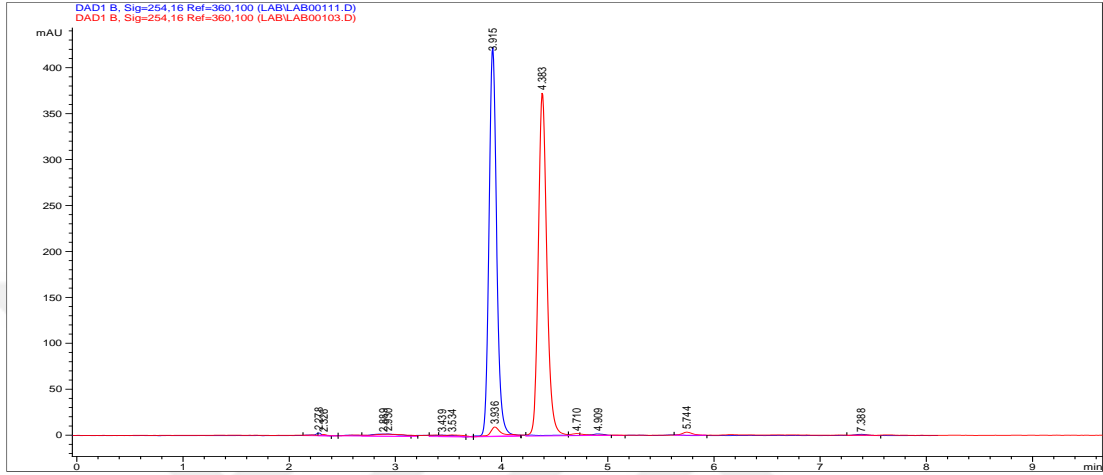
Diflunisal 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşikleri ilgili tiyosemikarbazitlerinden hareketle, 2 N sodyum hidroksitli ortamda geri çeviren soğutucu altında ısıtılması sonucu sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler reaksiyon sonunda ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilmiş ve erime dereceleri ile saf oldukları kanıtlanmıştır. Bu bileşiklerin saflığının kesin olarak kanıtı ise, YBSK çalışması ile yapılmıştır. Literatürde 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin asetonitril:metanol (50:50) ve izokratik akışta çalışıldığı görülmüştür (Flieger ve ark., 2015).

Tez kapsamında sentezlenen triazol bileşikleri tiyosemikarbazitleri gibi izokratik akışta ve asetonitril:TEA/fosfat tamponu pH: 3.7 (70:30) sisteminde en iyi ayrımı göstermişlerdir. Sentezlenen triazol bileşiklerinin tiyosemikarbazitlerine göre alıkonma zamanları daha düşük olarak tespit edilmiştir. Bu durum halka kapandığı zaman molekülün polar karakterinin arttığını bizlere göstermektedir. Diflunisal 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin alıkonma zamanları 3.81-4.63 dk arasında değişmektedir (Şekil 186).

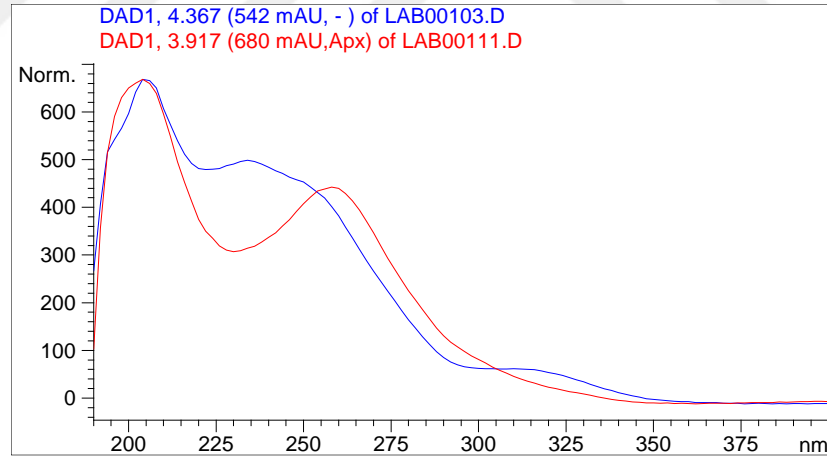


Şekil 186 Sentezlenen diflunisal 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerine ait HPLC pikleri

Prototip olarak seçilen **SGK 505** ve **SGK 514** bileşiklerine baktığımızda tiyosemikarbazit bileşiğinin 4.38 dk'da geldiği görülürken, halka kapandıktan sonra **SGK 514** bileşiğinde alıkonma zamanı 3.91 dk olarak tespit edilmiştir. Bileşiklerinin UV spektrumlarının farklı olması da bu iki molekülün farklı bileşikler olduğunu ve halkanın kapandığını ispatlamıştır (**Şekil 187-188**).

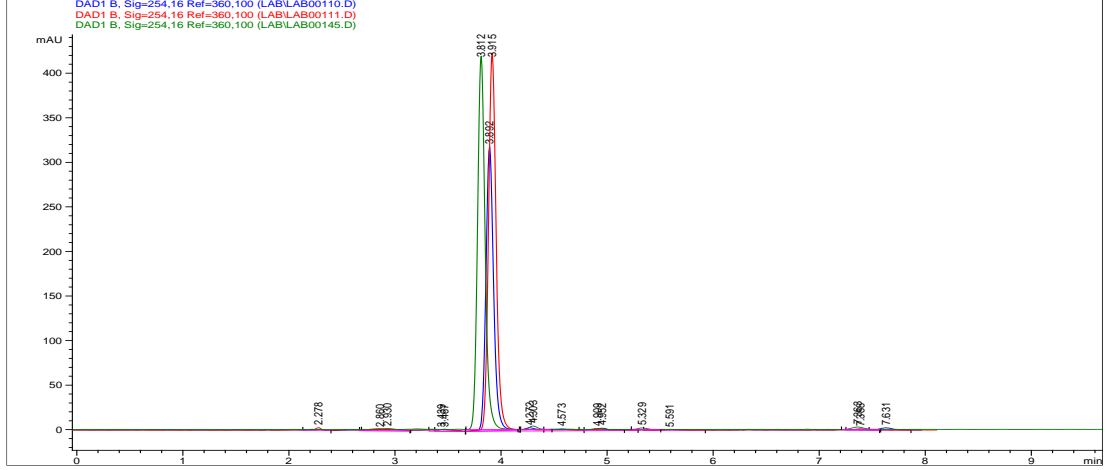


Şekil 187 SGK 505 ve SGK 514 bileşiklerinin karşılaştırmalı HPLC pikleri



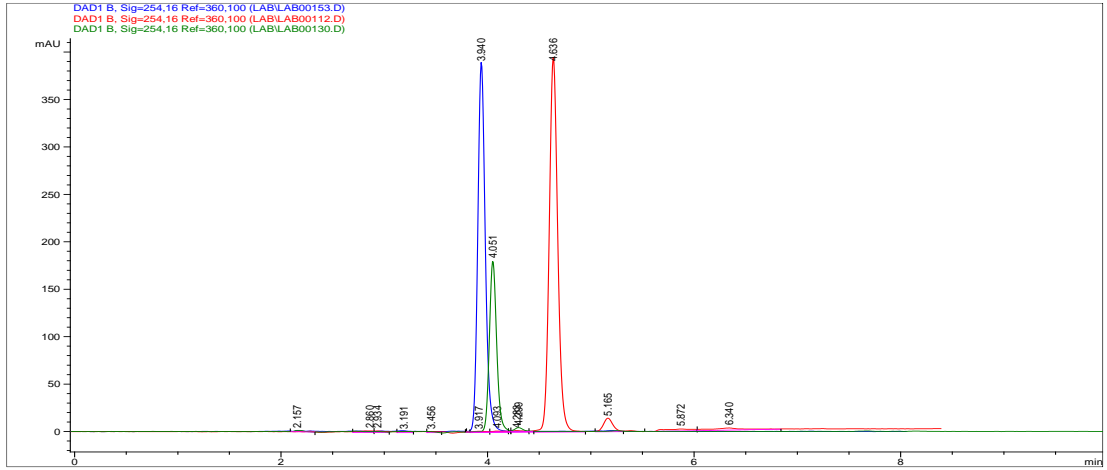
Şekil 188 SGK 505 ve SGK 514 bileşiklerinin karşılaştırmalı UV spektrumları

Tiyosemikarbazit bileşiklerinde olduğu gibi halojen süstituentlerin fenil halkası üzerindeki konumları polariteyi etkilemektedir. Triazol bileşiklerinde fluor atomu taşıyan süstituentler **SGK 513**, **SGK 544** ve **SGK 514** 2., 3. ve 4. konumlarına göre sırası ile 3.89, 3.81 ve 3.91 dk retensiyon zamanlı ile sistemi terk etmişlerdir (**Şekil 189**).



Şekil 189 SGK 513, SGK 544 ve SGK 514 bileşiklerinin karşılaştırmalı HPLC pikleri

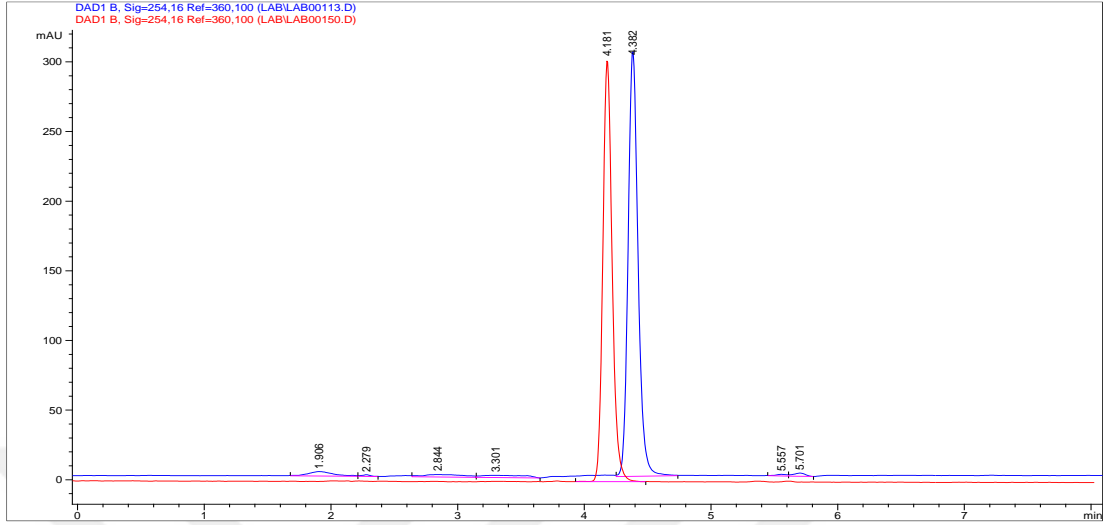
Diflunisal 1,2,4-triazol-3-tyon bileşiklerinden klor süstitüenti taşıyan yapıların fluor atomuna göre daha nonpolar olduğu ve alıkonma zamanlarının daha fazla olduğu görülmektedir. Klor atomunun halkadaki konumuna göre **SGK 545** ve **SGK 516** bileşikleri incelendiğinde alıkonma zamanlarının sırası ile 3.94 ve 4.05 olduğu görülür. Yapıya daha fazla klor atomu eklendiğinde bileşiğin non polar karakterinin arttığı **SGK 517** bileşiğinde görülmüştür. 2. ve 4. konuma gelen klor süstitüenti bu yapıda alıkonma zamanının 4.63 dk olarak belirlenmesine neden olmuştur (Şekil 190).



Şekil 190 SGK 545, SGK 516 ve SGK 517 bileşiklerinin karşılaştırmalı HPLC pikleri

Brom süstitüentinin klor ve flor atomlarına göre yapıda nonpolar karakteri arttırdığı ve halka üzerinde konumuna göre yapının alıkonma zamanını etkilediği

görülür. **SGK 547** ve **SGK 519** bileşiklerine bakıldığında alıkonma zamanlarının sırası ile 4.18 ve 4.38 dk olduğu görülmüştür (**Şekil 191**).



Şekil 191 SGK 547 ve SGK 519 bileşiklerinin karşılaştırmalı HPLC pikleri

Diffunisal triazollerinde en düşük alıkonma zamanı **SGK 542** bileşiğine aittir. Propil süstitüenti taşıyan bu bileşik de fenil süstitüenti taşıyan diğer moleküllere göre yapının küçük olmasından ötürü daha polar karakterlidir ve alıkonma zamanı 3.81 dk olarak belirlenmiştir.

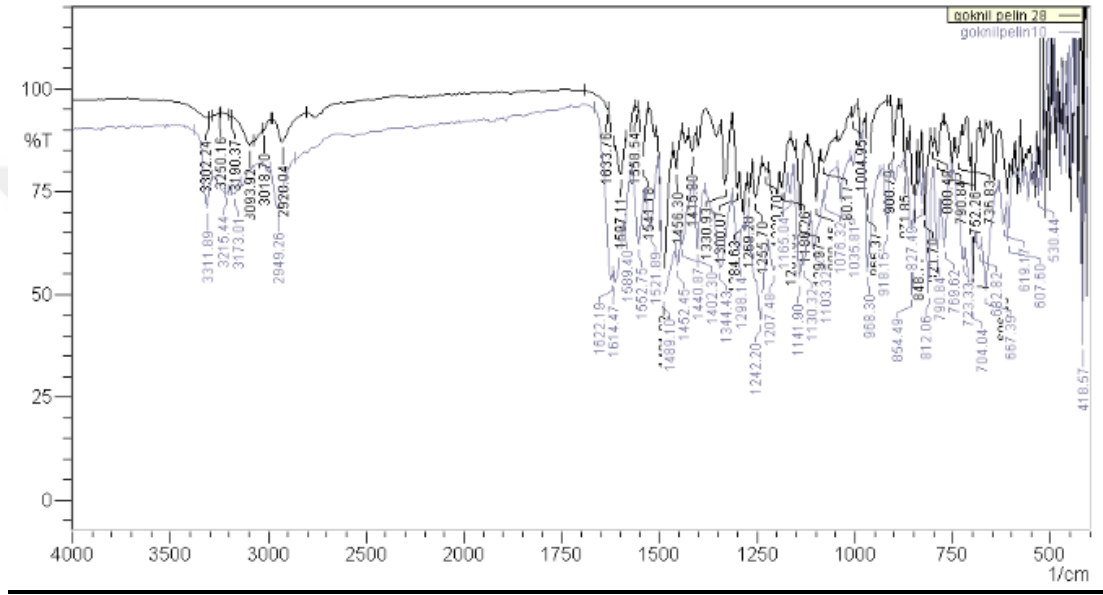
Diffunisal triazollerinde yalnızca **SGK 552** bileşiği farklı bir kolon ve çözücü sistemi ile çalışılmıştır. 4-Etilfenil türevi taşıyan bu bileşiğin diğer yapılara göre daha yüksek bir alıkonma zamanı olması beklenirken kısa kolon kullanılan sisteminde bu bileşiğin alıkonma zamanı 2.75 dk olarak belirlenmiştir.

7.4.2. FT-IR bulguları

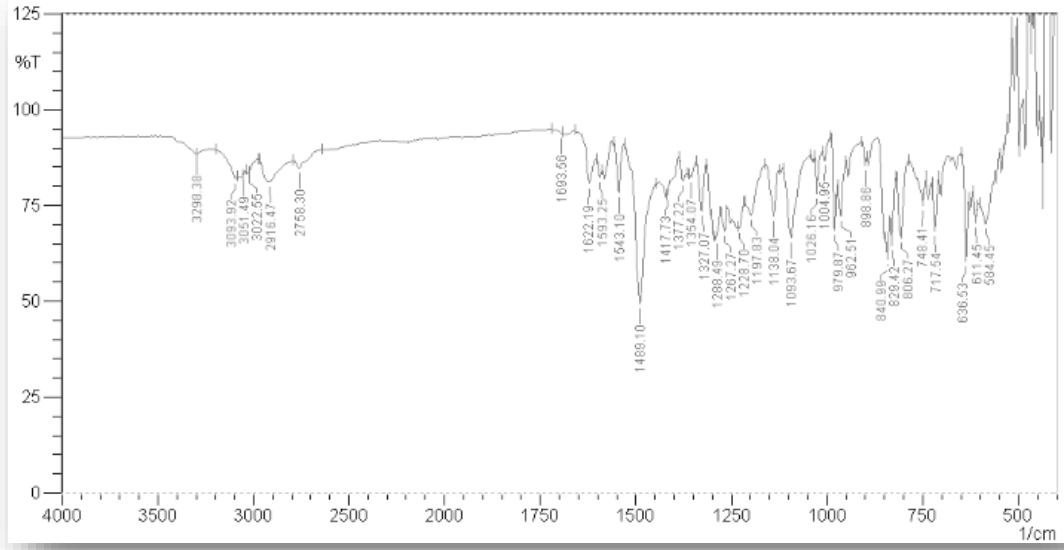
Sentezlenen 1,2,4-triazol-3-tyon yapıları bileşiklerin [**SGK 513-514**; **SGK 516-517**; **SGK 519-520**; **SGK 542**; **SGK 544-545**; **SGK 547**; **SGK 549**; **SGK 552**] FT-IR spektrumuna incelediğimizde triazol yapısına ait C=N ve C=S gerilme bandları tespit edilmiştir. Bu bandlar sırası ile $1602-1633\text{ cm}^{-1}$ ve $1240-1269\text{ cm}^{-1}$ de görülmüştür. Sentezlenen bileşiklerin triazol yapısından gelen N-H gerilme bandları ve diflunisalın kendisine ait O-H gerilme bandı ile birlikte $3188-3350\text{ cm}^{-1}$ arasında

gözlenmiştir (**Tablo 19**). FT-IR spektrumu sonuçlarına göre N-H ve O-H gerilme bandları (**SGK 514, 516 ve 520**) bu aralıkta geniş bir band şeklinde gözlenmiştir.

Triazol yapısının sentezlendiğinin en önemli kanıtı tiyosemikarbazit yapısına ait C=O gerilme bandının kaybolup, C=N gerilme bandının tespit edilmesidir. Bunun yanında bazı bileşiklerde N-H ve O-H gerilme bantlarının geniş bir band şeklinde gözlenmesi bu bileşiklerin su molekülü tuttuğunu da ispatlamaktadır (**Şekil 192-193**).



Şekil 192 SGK 533 ve SGK 544 bileşiklerinin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu



Şekil 193 SGK 516 bileşiğine ait yayvan N-H ve O-H gerilme bantlarını gösteren FT-IR spektrumu

1,2,4-Triazol-3-tiyon bileşiklerinin tiyon-tiyol formunda olabileceği ve bunun da FT-IR spektrumu ile anlaşılabilirliği bilinmektedir (Shaker ve ark., 2006). Sentezlenen triazol bileşiklerinin FT-IR spektrumlarında ise tiyol formunu ifade eden S-H bandının 2900-2600 cm^{-1} arasında tespit edilmemesi, bu bileşiklerin tiyon formunda olduğunu ispatlamaktadır.

Tablo 19 Diflunisal 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerine ait FT-IR verileri

Bileşik v maks. (cm ⁻¹)	Ar-OH g.b. ve N-H g.b.	C=N g.b. (Triazol)	Triazol N-H e.b., Ar-C=C g.b., C-N g.b.	C=S g.b. (Triazol)	Ar-F g.b.
SGK 513	3350, 3244	1626	1595, 1541, 1502, 1485	1246	1138
SGK 514	3335, 3244	1602	1543, 1512, 1487, 1431	1246	1139
SGK 516	3298	1622	1593, 1543, 1489, 1417	1267	1138
SGK 517	3346, 3198	1626	1583, 1543, 1489, 1435	1253	1143
SGK 519	3335, 3196	1622	1591, 1543, 1489, 1417	1242	1139
SGK 520	3348, 3198	1626	1543, 1489, 1467, 1438	1257	1141
sSGK 542	3288, 3190	1626	1593, 1577, 1543, 1487	1257	1141
SGK 544	3302, 3250	1633	1597, 1558, 1541, 1491	1255	1139
SGK 545	3329, 3188	1620	1585, 1541, 1489, 1433	1269	1139
SGK 547	3336, 3201	1620	1591, 1577, 1543, 1489	1240	1139
SGK 549	3221	1626	1602, 1543, 1489, 1454	1263	1145
SGK 552	3265	1622	1579, 1541, 1514, 1489	1259	1141

3-[p-(1-fenil-3,5-dimetil-4-pirazolilazo)fenil]-4-alkil/aryl-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiminin yapılan IR çalışmalarında (Rollas ve ark., 1981) N-H gerilme bandları 3110-3400 cm⁻¹'de tespit edilmiş ve C=S gerilme bantları ise 1185-1249 cm⁻¹'de bildirilmiştir.

Rollas ve arkadaşlarının 1986 yılında yaptıkları benzer bir çalışmada ise sentezledikleri 2,4-dihidro-5-(p-aminofenil)-4-alkil/aryl-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin IR çalışmalarında N-H bantlarını 2935-3240 cm⁻¹'de ve C=S bandını 1180-1185 cm⁻¹ 'de gözlemlemişlerdir (Rollas ve ark., 1986).

4-Amino-3-[3,5-dimetil-4-(p-süstitüefenilazo)-1H-pirazol-1-il]-1,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon yapısındaki bileşiklerin yapılan IR çalışmalarında N-H gerilme bandları 3300-3136 cm⁻¹'de görülmüş ve bileşiklerin tiyon formunda oldukları tespit edilen 1140-1170 cm⁻¹'deki C=S gerilme bantları ile kanıtlanmıştır (Rollas ve ark., 1990).

4-Sübstitüe 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşikleri Ergenç ve arkadaşları (Ergenç ve ark., 1992) tarafından sentezlenmiş ve bileşiklerin yapılan IR çalışmalarında triazol yapısına ait C=S gerilme bantlarını 1180 cm⁻¹ civarında gözlemlemişlerdir.

Rollas ve arkadaşlarının (Rollas ve ark., 1993) sentezledikleri 5-(4-aminofenil)-4-sübstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi maddelerin C=S gerilme bandları 1180-1190 cm⁻¹ arasında olduğunu bildirmişlerdir.

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

1,2,4-Triazol-3-tiyon türevi 3-[2-metil-1*H*-3-indolil)metil]-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiğinin IR çalışmalarında (Varvaresou ve ark., 1998) N-H gerilme bandı 3400 cm⁻¹'de ve C=S gerilme bandı ise 1340 cm⁻¹'de tespit edilmiştir. Aynı araştırmacıların benzer bir çalışmasında ise (Varvaresou ve ark., 2000) 3-[(5-bromo-1*H*-1-indolil)metil]-4-naftil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiğinin IR spektrumu sonuçlarında C=S gerilme bandını 1340 cm⁻¹'de tespit etmişlerdir.

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

Palaska ve arkadaşlarının (Palaska ve ark., 2002) sentezledikleri triazol türevi 5-(2-naftiloksimetil)-4-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiklerine ait IR çalışmalarında bileşiklerin N-H gerilme bandlarını 3030-3106 cm⁻¹'de ve C=S gerilme bandlarını ise 1249-1258 cm⁻¹'de tespit etmişlerdir.

Pirazol-4-karboksilik asit üzerinden sentezlenen triazol türevi 5-(1,3-difenil-1*H*-pirazol-4-il)-4-fenil-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin (Farghaly ve

ark., 2006) yapılan IR çalışmalarında triazol yapısına ait N-H gerilme bantlarını 3200 cm^{-1} , C=N gerilme bantlarını 1620 cm^{-1} ve C=S gerilme bantlarını ise 1210 cm^{-1} 'de tespit etmişlerdir.

7.4.3 $^1\text{H-NMR}$ bulguları

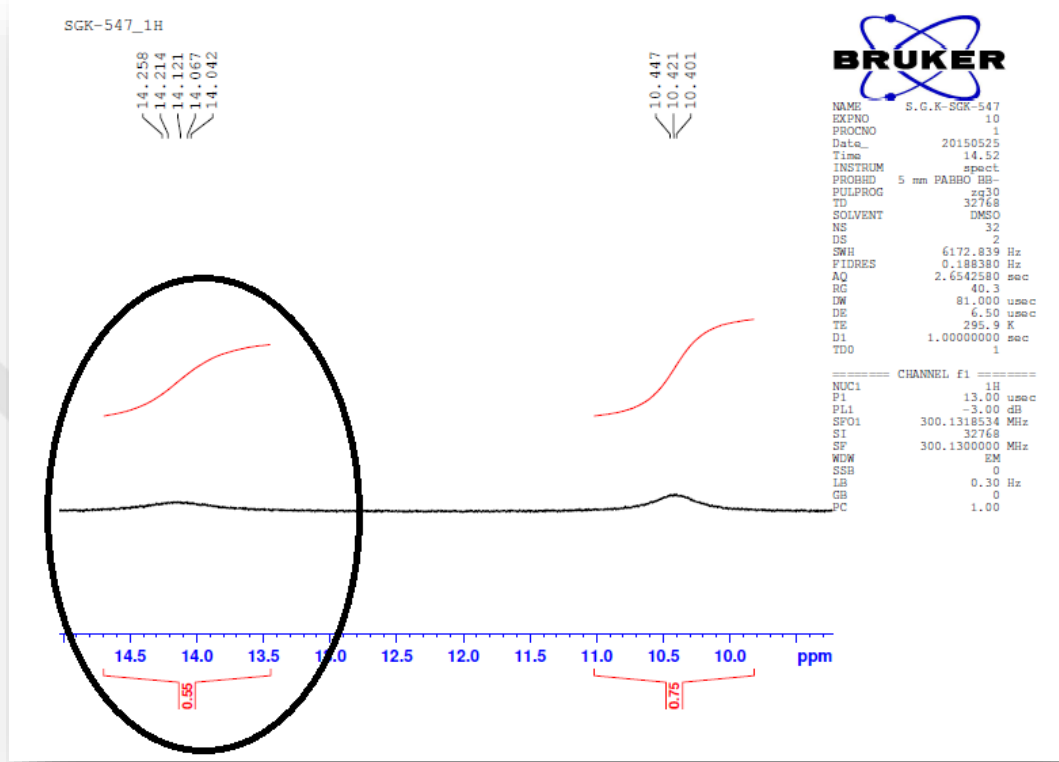
1,2,4-Triazol-3-tiyon bileşiklerinin sentezlerine baktığımızda bu bileşiklerin oluştuğunun en önemli kanıtı sentez ilkel bileşiği olan tiyosemikarbazitlerine ait N_1 , N_2 ve N_4 protonlarına ait piklerin $^1\text{H-NMR}$ 'da spektrumunda ilgili ppm değerlerinde görülmemesidir. Sentezlediğimiz diflunisal 1,2,4-triazol-3-tiyon yapısına ait bileşiklerin N-H protonunun $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $13.76\text{-}14.17\text{ ppm}$ arasında gözlenmesi bu yapıların oluştuğunu kanıtlamıştır (**Tablo 20**).

Tablo 20 Diflunisal 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin ¹H-NMR değerleri

Bileşik	¹ H-NMR (300 MHz) (DMSO-d ₆ /TMS) δ ppm
SGK 513	6.86-7.49 (m, 10H, Ar-H), 10.65 (s, 0.8H, Ar-OH), 14.16 (s, 0.6H, NH)
SGK 514	6.83-7.54 (m, 10H, Ar-H), 10.28 (s, 1H, Ar-OH), 14.10 (ys, 0.8H, NH)
SGK 516	6.83-7.57 (m, 10H, Ar-H), 10.25 (s, 1H, Ar-OH), 14.13 (s, 1H, triazol NH)
SGK 517	6.86-7.77 (m, 9H, Ar-H), 10.48 (s, 0.7H, Ar-OH), 14.17 (s, 0.5H, NH)
SGK 519	6.82-7.26 ve 7.30-7.59; 7.62 (m, 6H, Ar-H), 7.28 (d, 2H, Ar-H, broma komşu, J= 6.6 Hz), 7.61 (d, 2H, Ar-H, triazole komşu, J= 6.6 Hz), 10.27 (s, 1H, Ar-OH), 14.13 (s, 1H, NH)
SGK 520	1.05 (Etanol -CH ₃), 2.50 (çözücü piki), 3.43 (çözücü içindeki su piki ve etanol -CH ₂), 3.55 (s, 3H, Ar-O-CH ₃), 3.90 (Etanol -OH) 6.83-7.39 (m, 10H, Ar-H), 10.31 (s, 1H, Ar-OH), 14.02 (ys, 1/2H, NH)
SGK 542	0.66 (t, 3H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1.54 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 3.84 (t, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 7.10-7.61 (m, 6H, Ar-H), 13.76 (ys, 0.5H, triazol NH). <i>Ar-OH çözücünün döteryumu ile yer değiştirmiştir.</i>
SGK 544	6.83-7.53 (m, 10H, Ar-H), 10.32 (s, 1H, Ar-OH), 14.14 (ys, 1H, triazol NH)
SGK 545	1.3 (Etanol -CH ₃), 2.50 (çözücü piki), 3.43 (çözücü içindeki su piki ve etanol -CH ₂), 4.4 (Etanol -OH), 6.83-7.57 (m, 10H, Ar-H), 10.34 (s, 1H, Ar-OH), 14.16 (ys, 3/4H, triazol NH)
SGK 547	6.84-7.59 (m, 10H, Ar-H), 10.42 (s, 0.75H, Ar-OH), 14.12 (ys, 0.55H, triazol NH)
SGK 549	5.19 (s, 2H, Benzil -CH ₂ -), 6.92-7.54 (m, 11H, Ar-H), 14.01 (ys, 1H, triazol NH). <i>Ar-OH çözünün döteryumu ile yer değiştirmiştir.</i>
SGK 552	1.06 (Etanol -CH ₃), 1.16 (t, 3H, -CH ₂ CH ₃), 2.50 (çözücü piki), 2.59 (q, 2H, -CH ₂ CH ₃), 3.50 (çözücü içindeki su piki, Etanol -CH ₂), 4.4 (Etanol -OH), 6.82-7.49 (m, 10H, Ar-H), 10.24 (s, 1H, Ar-OH), 14.04 (s, 1H, triazol NH).

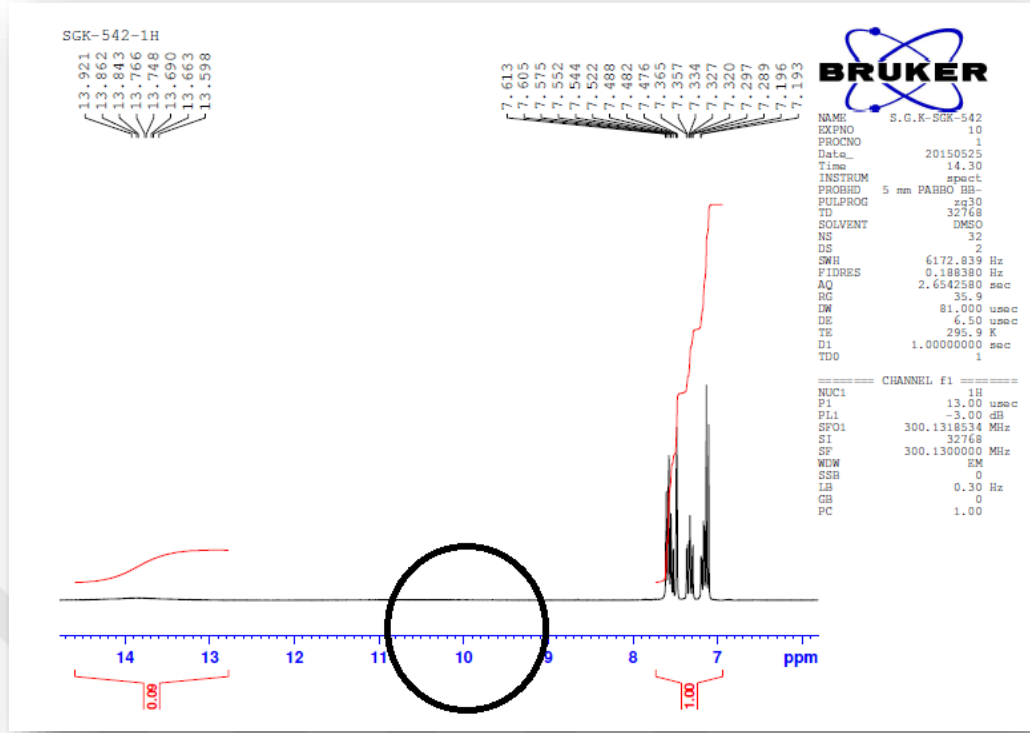
¹H-NMR çalışmalarında heteroatom içeren bileşiklerin, bu heteroatomlara bağlı protonları bazı durumlarda beklenen integrasyonda tespit edilemez. Bunun sebebi ise bu protonların, ¹H-NMR çalışmalarında kullanılan DMSO-*d*₆ çözücüsünün döteryumu ile yer değiştirmesidir. Sentezlenen diflunisal 1,2,4-triazol-3-tiyon

bileşiklerinden **SGK 513, 514, 517, 542, 545** ve **547** bileşiklerinin triazol N-H protonu tam integrasyondan daha düşük tespit edilmiştir. Bu durum bize bu yapıların triazol N-H protonunun çözücü döteryumu ile yer değiştirdiğini göstermektedir (**Şekil 194**).

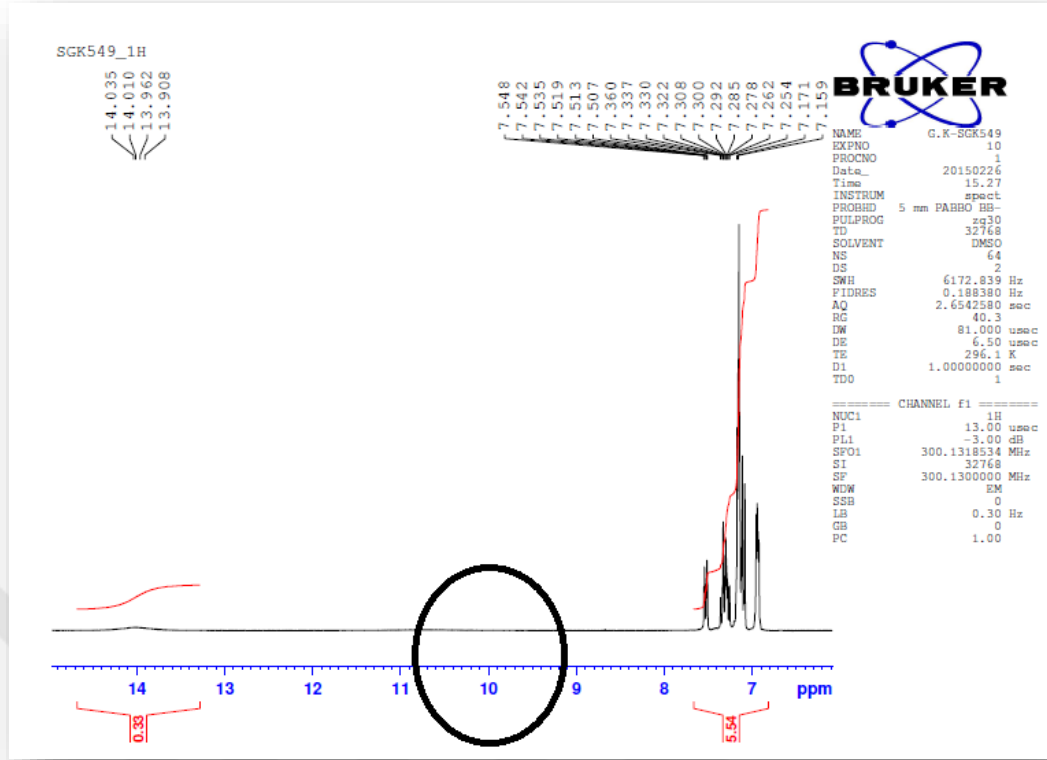


Şekil 194 SGK 547 bileşiğine ait döteryum ile yer değiştirmiş triazol N-H protonu

SGK 542 ve **SGK 549** bileşiklerinin aromatik yapıya bağlı hidroksil protonlarının tespit edilememesi, fakat bu yapıların elementel analiz, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR çalışmaları sonucu yapılarının ispatlanması, bu protonların çözücünün döteryumu ile yer değiştirdiğini düşündürmüştür (**Şekil 195-196**).

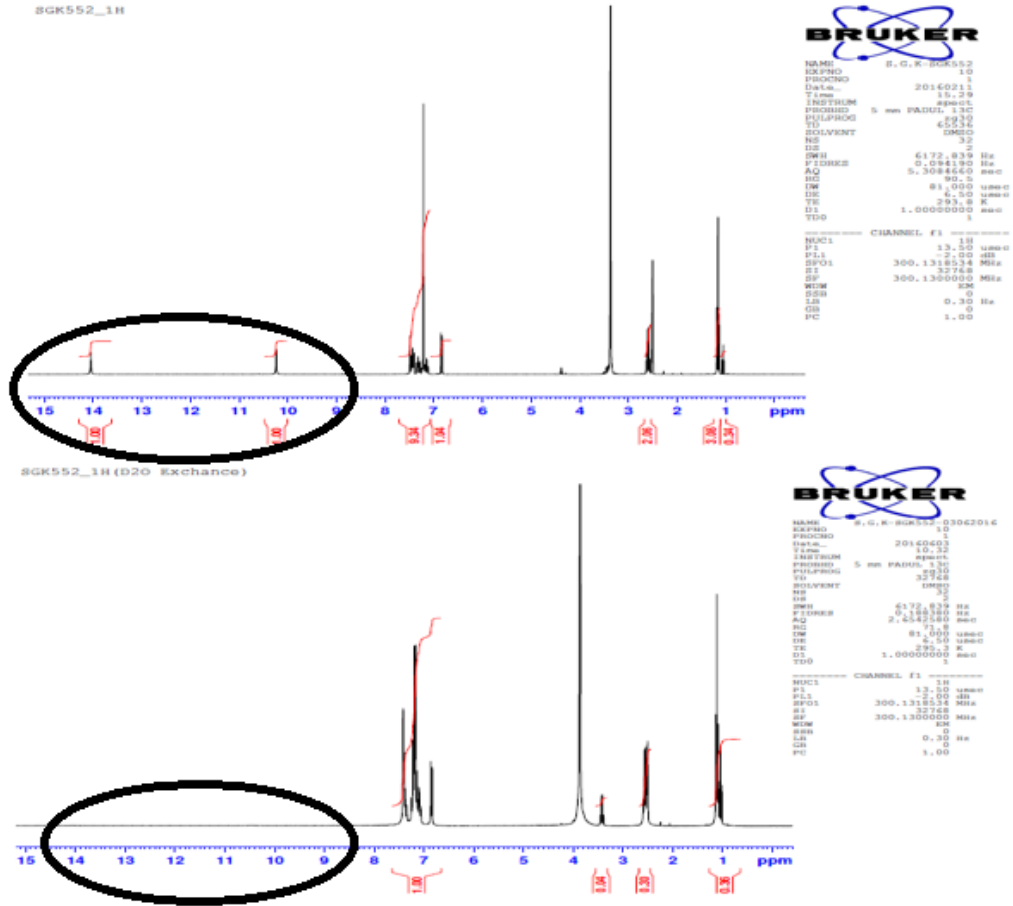


Şekil 195 SGK 542 bileşiğine ait döteryum ile yer değiştirmiş Ar-OH protonunu gösteren spektrumu



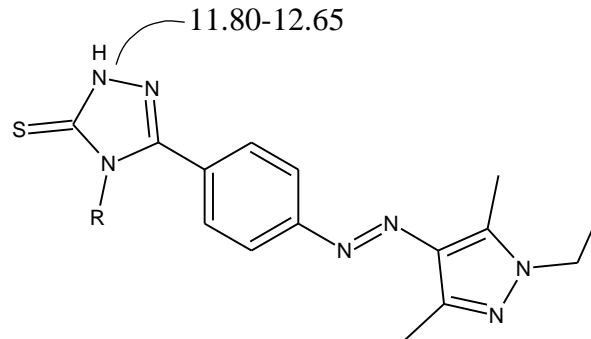
Şekil 196 SGK 549 bileşiğine ait döteryum ile yer değiştirmiş Ar-OH protonunu gösteren spektrumu

Diflunisal 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşikleri içinde prototip olarak seçilen **SGK 552** kodlu 4-etilfenil türevi bileşiğinin triazol fonksiyonuna ait N-H protonunun belirlenmesi için D₂O spektrumu çalışılmıştır. Heteroatomlara bağlı protonların ¹H-NMR çalışmaları, kullanılan çözücülerin döteryumu ile yer değiştirdiği literatürde bildirilmiştir (Küçüküzül ŞG ve ark., 1999) ve tez çalışmasında bazı 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinde bu durum tespit edilmiştir. Bu protonlara oynak hidrojenler denir ve yapı içinde bu hidrojenler varsa döteryum oksit (D₂O) çözücüsü ile NMR çalışmaları yapıldığında bu protonlar döteryum ile yer değiştirir. Bu sayede ¹H-NMR spektrumunda pikleri tespit edilen oynak protonların D₂O içinde yapılan NMR çalışmasında o bölgede pikler tespit edilmez ve bu protonların varlığı ispatlanmış olur. **SGK 552** bileşiğinin de D₂O içinde alınan spektrumunda 1,2,4-triazol-3-tiyon yapısına ait N-H protonu ve diflunisal yapısından gelen fenol protonunun tespit edilmediği ve döteryum ile bu oynak hidrojenlerin yer değiştirdiği tespit edilmiştir (Şekil 197).

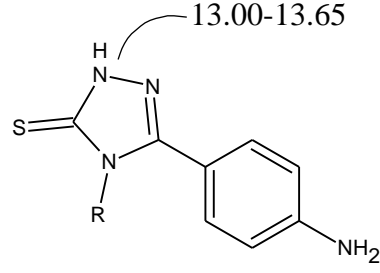


Şekil 197 SGK 552 bileşiğine ait ^1H -NMR ve D_2O spektrumları

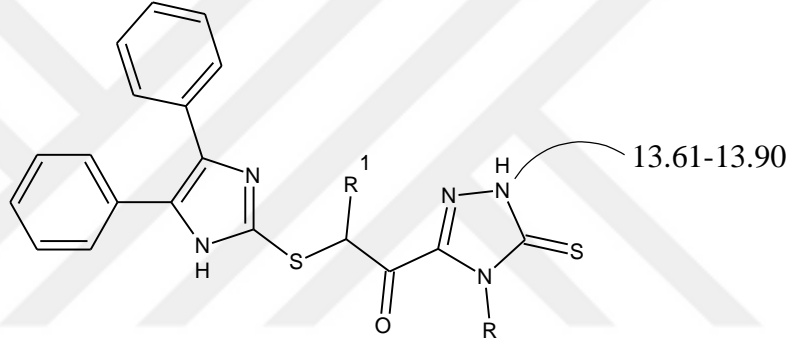
Rollas ve arkadaşlarının (Rollas ve ark., 1981) sentezledikleri 3[p-(1-fenil-3,5-dimetil-4-pirazolilazo)fenil]-4-alkil/aril-1,2,4-triazol-5-tiyon yapısındaki bileşiklerin ^1H -NMR çalışmalarında triazol N-H protonuna ait pikleri 11.80-12.65 ppm arasında bildirmişlerdir.



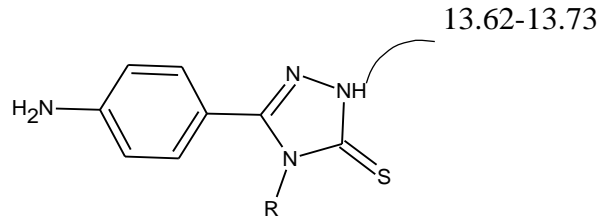
Rollas ve arkadaşlarının (Rollas ve ark., 1986) aynı çalışmanın devamında sentezledikleri 2,4-dihidro-5-(p-aminofenil)-4-alkil/aril-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin ise triazol N-H protonu 13.00-13.56 ppm aralığında tespit edilmiştir.



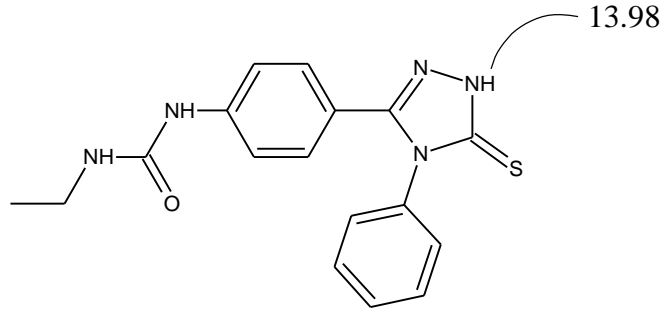
4-Alkil/aril-3-[(4,5-difenilimidazol-2-il)tiyoalkil]-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiklerinin (Gürsoy ve ark., 1990) $^1\text{H-NMR}$ çalışmalarında hem tiyol hem de tiyon formunun olduğu tespit edilmiştir. Triazol N-H protonu 13.61-13.90 ppm'de tespit edilirken S-H protonu 1.6-2.0 ppm arasında tespit edilmiştir.



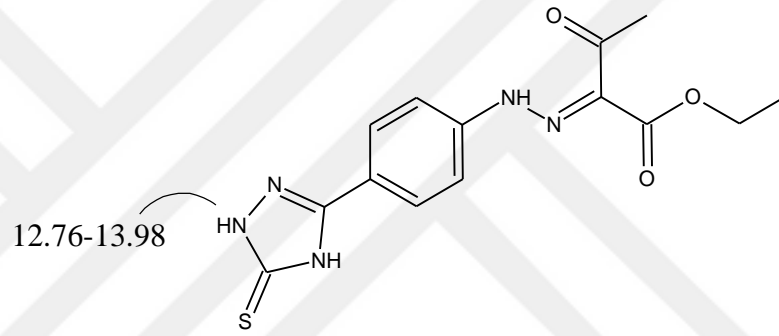
Rollas ve arkadaşlarının (Rollas ve ark., 1993), sentezledikleri 5-(4-aminofenil)-4-metil/alil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin triazol N-H protonu 13.64-13.73 ppm arasında tespit edilmiştir.



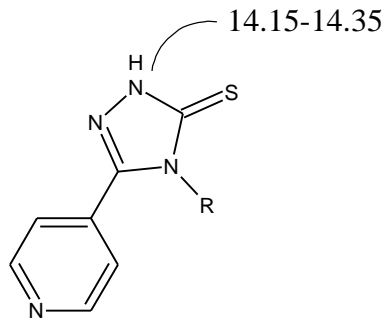
Küçükgül ve arkadaşlarının (İ. Küçükgül ve ark., 1994) sentezledikleri *N*-etil-*N*-[4-(4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenil] tiyüre bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ çalışmalarında triazol N-H protonunun 13.98 ppm'de bildirmişlerdir.



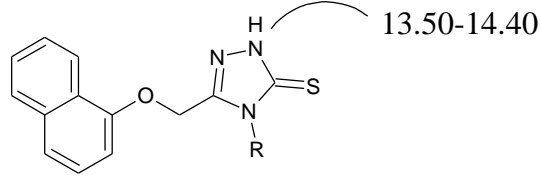
Küçükgül ve arkadaşlarının (Küçükgül ŞG ve ark., 1999), sentezledikleri etil 2-[4-(2,4-dihidro-4-sübstitüe-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenilhidrazono]-3-oksobütirat bileşiğinin triazol yapısına ait N-H protonu 12.76-13.98 ppm'de tespit edilmiştir.



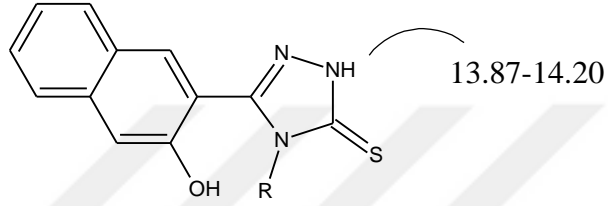
4-(4-Fluorofenil/fenetil)-5-(4-piridinil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin (Gülerman ve ark., 2001) ¹H-NMR çalışmalarında triazol yapısına ait N-H pikleri 14.35-14.15 ppm'de tespit edilmiştir.



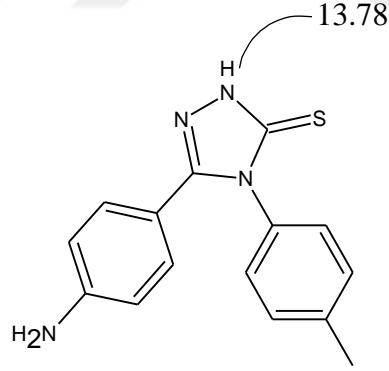
Şahin ve arkadaşlarının (Şahin ve ark., 2001) sentezledikleri 5-naftiloksümetil-4-sübstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin triazol yapısına ait N-H protonu 13.50-14.40 ppm'de bildirilmiştir.



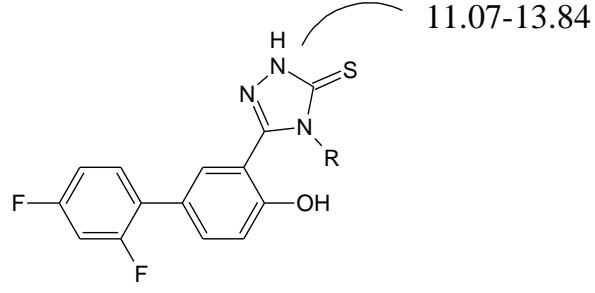
1,4-dihidro-3-(3-hidroksi-2-naftil)-4-sübstitüe-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiklerinin (Duran ve ark., 2002) $^1\text{H-NMR}$ çalışmalarında triazol N-H protonu 13.87-14.20 ppm aralığında tespit edilmiştir.



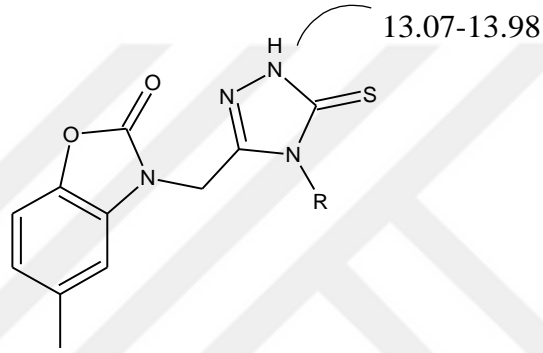
Küçükgüzel ve arkadaşlarının (İ. Küçükgüzel ve ark., 2004) sentezlemiş oldukları 5-(4-aminofenil)-4-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ çalışmalarında triazol N-H protonu 13.78 ppm'de bildirilmiştir.



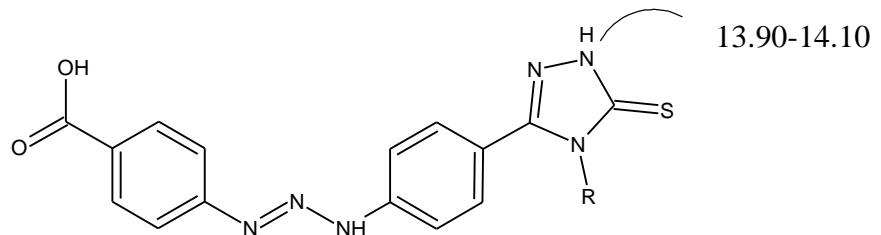
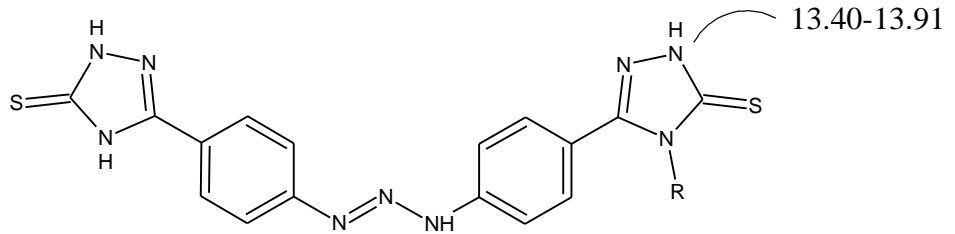
Küçükgüzel ve arkadaşlarının (Küçükgüzel ŞG ve ark., 2007) sentezledikleri diflunisal türevi 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-5-il)-4-sübstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin triazol N-H protonu 11.07-13.84 ppm'de tespit edilmiştir.



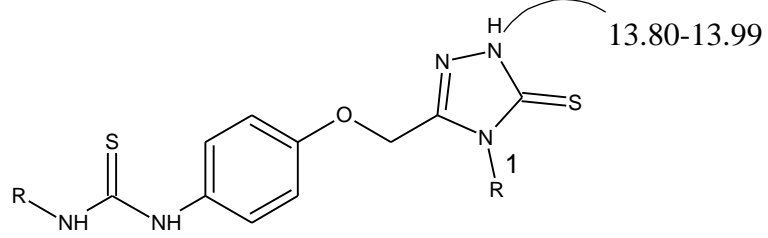
Trietilaminli ortamda sentezlenen ve 5-metil-2-benzoksazolün yapısı içeren 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin (Salgın-Gökşen ve ark., 2007) triazol N-H protonları 13.70-13.98 ppm'de bildirilmiştir.



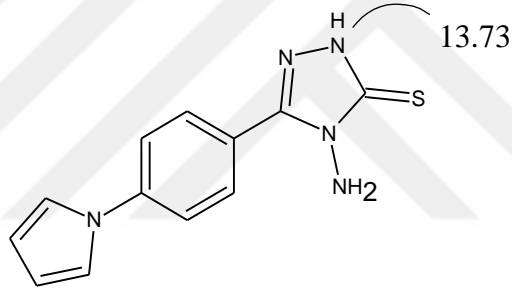
Ünsalan ve arkadaşlarının (Ünsalan ve ark., 2007) sentezledikleri 3-bis[4-(4-süstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyokso-5-il)fenil]-3H-triazen bileşiklerinin N-H protonu 13.40-13.91 ppm'de tespit edilirken 1-[(4-karboksi(fenil)-3-[4(4-allil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyokso-5-il)fenil]-3H-triazen bileşiğinin N-H protonu 13.90-14.10 ppm'de tespit edilmiştir.



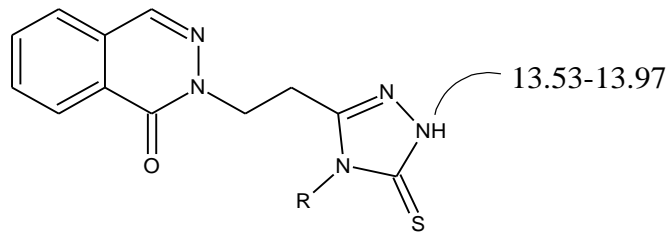
N-Alkil/aryl-*N*-{4-[(4-alkil/aryl-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoksi]fenil}tiyüre bileşiklerinin (Küçükgülzel ŞG ve ark., 2007) ¹H-NMR çalışmalarında triazol yapısına ait N-H protonları 13.80-13.99 ppm'de rezonansa uğramışlardır.



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

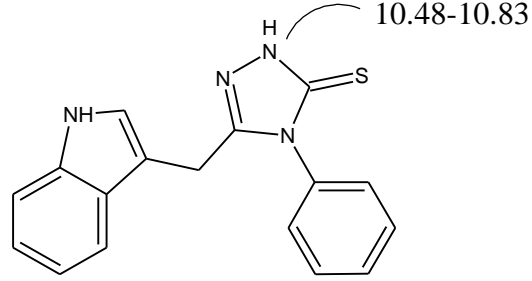


3-[1(2*H*)-Ftalazinon-2-il(metil/etil)]-4-aryl-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiklerinin (Önkol ve ark., 2008) ¹H-NMR çalışmalarından triazol yapısına ait N-H protonu 13.53-13.97 ppm'de tespit edilmiştir.

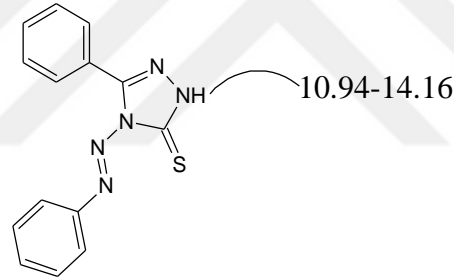


Siddiqui ve arkadaşları (Siddiqui ve ark., 2008) sentezledikleri indol türevi 5-(1*H*-indol-3-ilmetil)-4-(süstitüearil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin ¹H-NMR çalışmalarında triazol N-H protonu 10.48-10.83 ppm'de

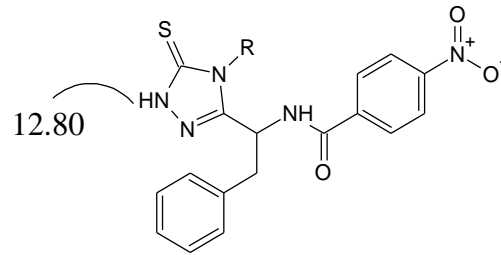
tespit edilmiştir. Bileşiğin yapısındaki indol halkasına ait N-H protonunun 7.48-8.70 ppm aralığında tespit edilmesi 10 ppm civarındaki pikin triazol N-H protonu olduğunu kanıtlamıştır.



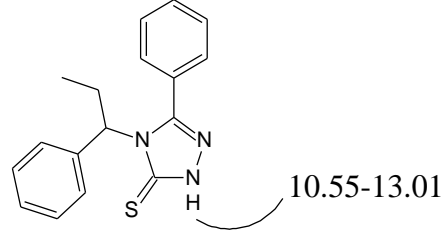
4-Amino-5-fenil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon bileşiğinin (Li ve ark., 2009) triazol yapısına ait N-H protonu 11.17 ppm'de tespit edilmiştir. Aynı çalışmada bu bileşikler üzerinden sentezlenen 4-(arilmetilidenamino)-5-fenil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon bileşiklerinin triazol yapısına ait N-H protonları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



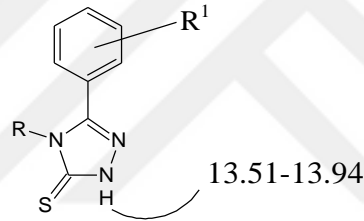
Moise ve arkadaşlarının (Moise ve ark., 2009) sentezledikleri 4-(*p*-bromofenil)-5-[1-(*p*-nitrobenzoilamino)-2-fenil-etil]-3-tiyon-1,2,4-triazol ve 5-[1-(*p*-nitrobenzoilamino)-2-fenil-etil]-3-tiyon-4-(*p*-tolil)-1,2,4-triazol bileşiklerinin ¹H-NMR çalışmalarında triazol N-H protonları 12.80 ppm'de tespit edilmiştir.



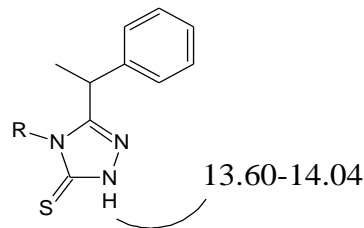
5-Aril-4-(1-fenilpropil)-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon bileşiklerinin (Serwar ve ark., 2009) ¹H-NMR çalışmalarında triazol yapısına ait N-H protonu 10.55-13.01 ppm’de bildirilmiştir.



Gobis ve arkadaşlarının (Gobis ve ark., 2010) sentezledikleri 4-*N,N*-dimetilamino ve 4-sikloamino-5-fenil-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşiklerin triazol yapısına ait N-H protonunu 13.51-13.94 ppm’de tespit etmişlerdir. Aynı grubun bu bileşikler için 1.0-3.07 ppm’de tespit ettikleri pikin de SH protonuna ait olması bu bileşiklerin tiyon-tiyol tautomerisi yaptığını göstermiştir.

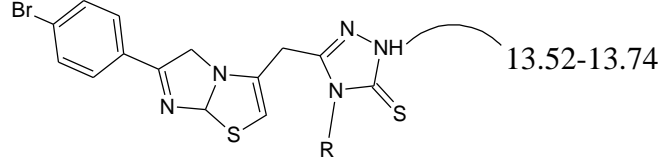


4-Amino-5-(1-feniletıl)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğine ait (Çalışır ve ark., 2010) ¹H-NMR çalışmalarında triazol yapısına ait N-H protonu 13.60 ppm’de tespit edilmiştir. Daha sonra aynı bileşiklerin süstitüe aldehytlerle reaksiyonu sonucu elde edilen 4-[[4-arıl)metiliden]amino]-5-(1-fenetyl)-2,4- dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin de triazol yapısına ait N-H protonu yapılan ¹H-NMR çalışmalarında 13.70-14.04 ppm arasında bildirilmiştir.

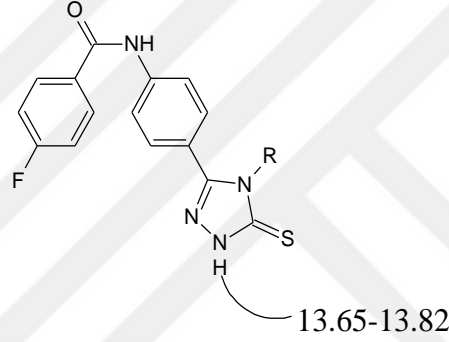


Ulusoy-Güzeldemirci ve arkadaşlarının (Ulusoy-Güzeldemirci ve ark., 2010) sentezledikleri 4-alkil/arıl-2,4-dihidro-5-((6-4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-

il)metil-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşiklerin yapılan ¹H-NMR çalışmalarında triazol yapısına ait N-H protonlarının 13.52-13.74 ppm aralığında tespit edildiğini bildirmişlerdir.

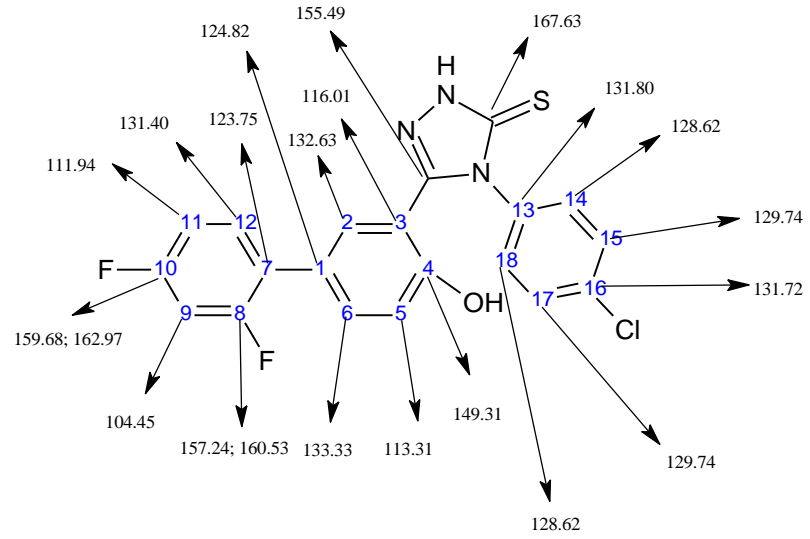


5-[4-(4-Fluorobenzoilamino)fenil]-2-sübstitüe amino-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin (Karakuş ve ark., 2010) yapılan ¹H-NMR çalışmalarında bileşiklerin triazol yapısına ait N-H protonları 13.65-13.82 ppm arasında tespit edilmiştir.

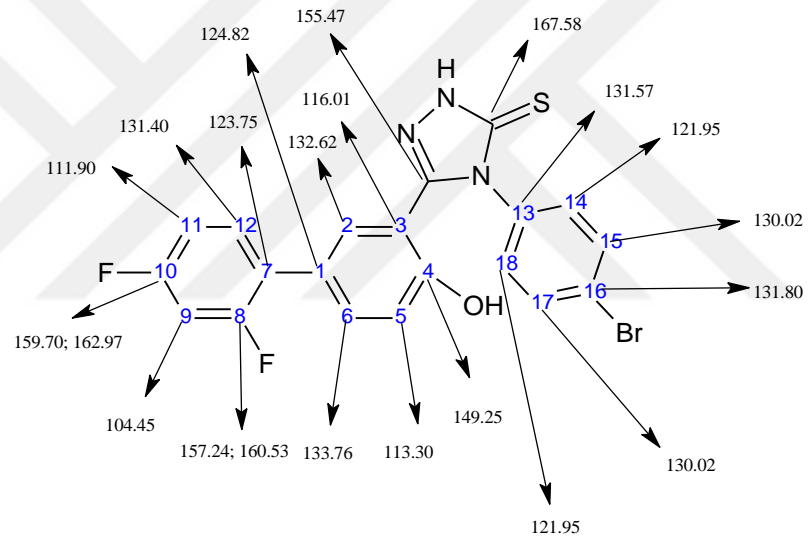


7.4.4. ¹³C-NMR bulguları

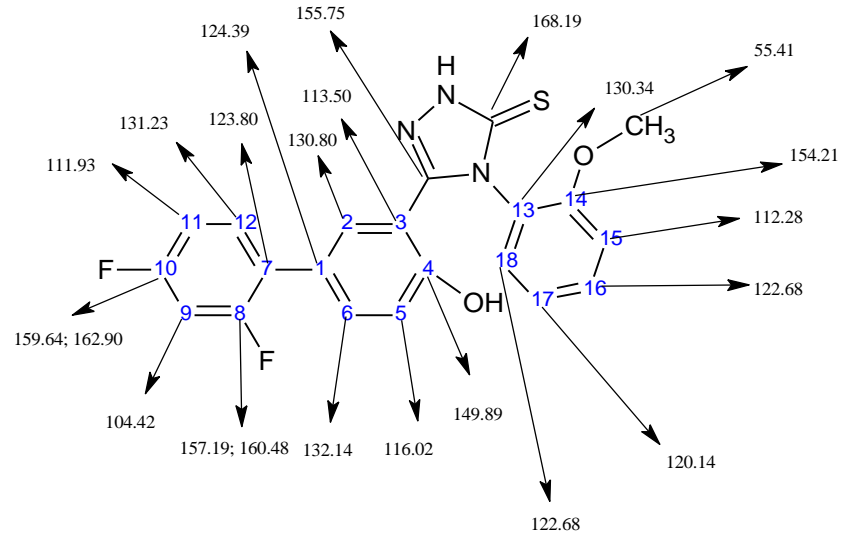
Sentezlenen diflunusal 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinden 9 adet triazol bileşiğinin (SGK 514, 516, 519, 520, 544, 545, 547, 549 ve 552) ¹³C-NMR spektrumları çalışılmıştır. 1,2,4-Triazol-3-tiyon yapılarına ait C=N karbonu 155.47-155.75 ppm'de; C=S karbonu ise 167.21-168.19 ppm'de tespit edilmiştir (Tablo 21).



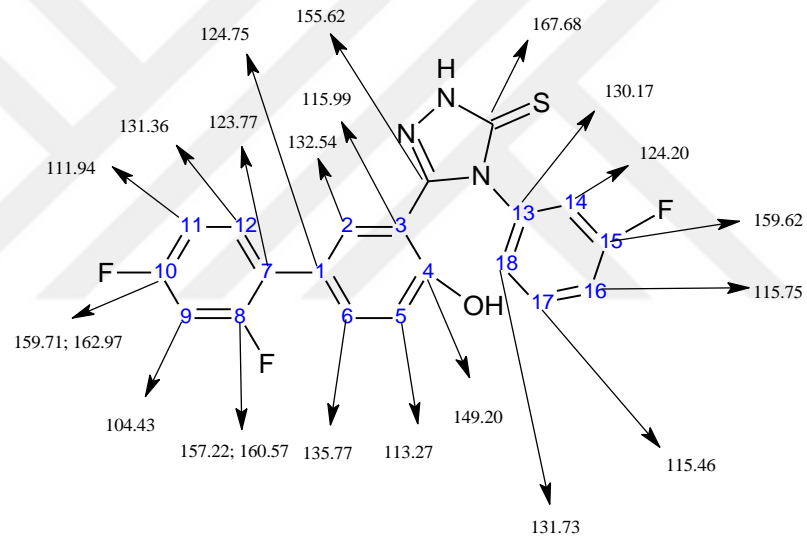
Şekil 199 SGK 516 bileşiğine ait ^{13}C -NMR değerleri



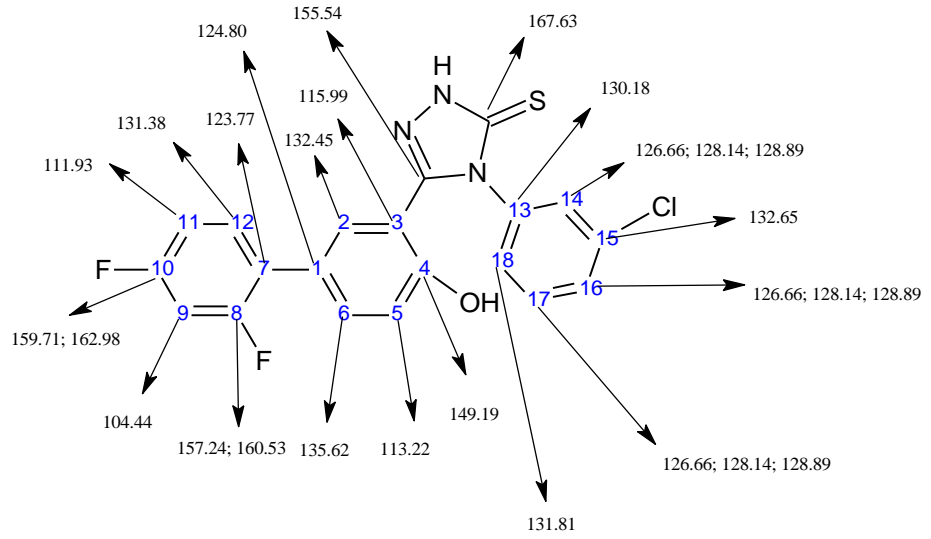
Şekil 200 SGK 519 bileşiğine ait ^{13}C -NMR değerleri



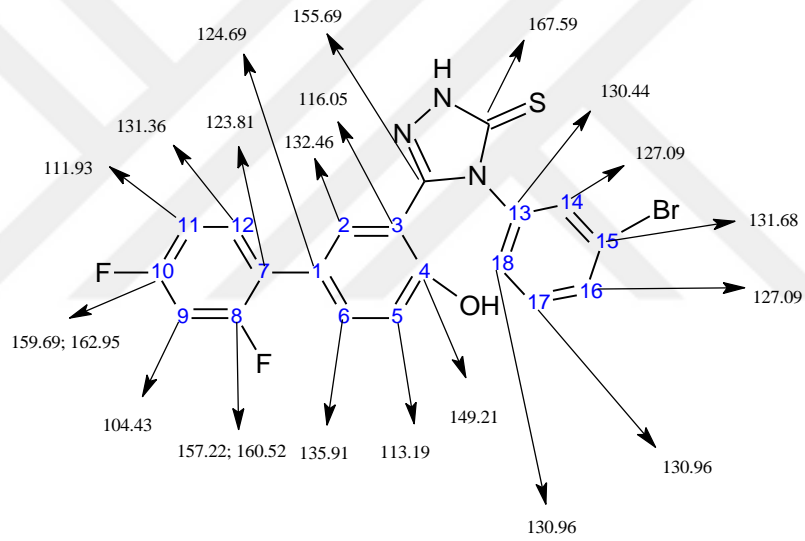
Şekil 201 SGK 520 bileşiğine ait ^{13}C -NMR değerleri



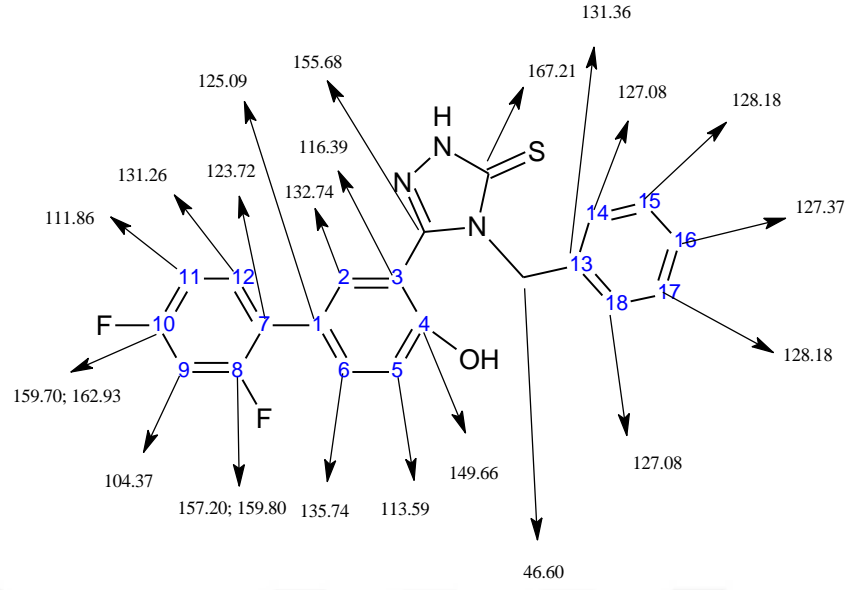
Şekil 202 SGK 544 bileşiğine ait ^{13}C -NMR değerleri



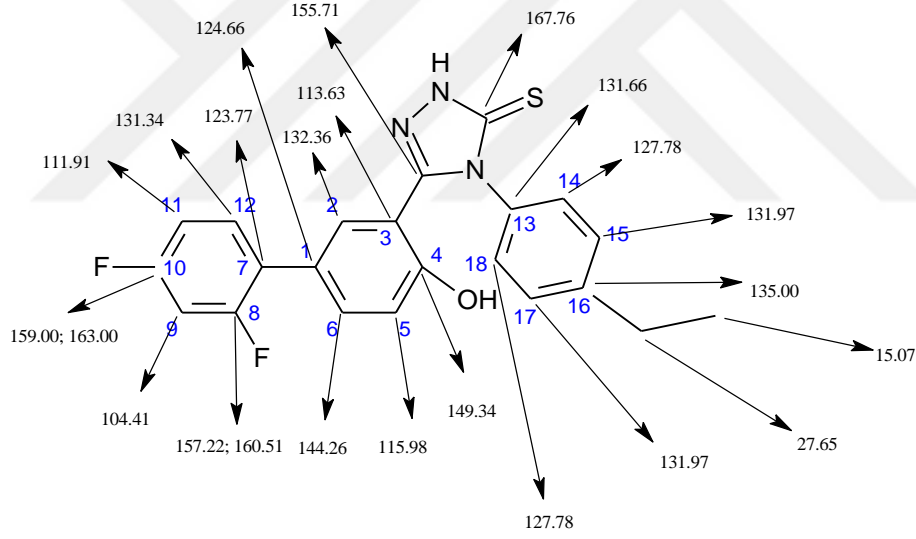
Şekil 203 SGK 545 bileşiğine ait ^{13}C -NMR değerleri



Şekil 204 SGK 547 bileşiğine ait ^{13}C -NMR değerleri

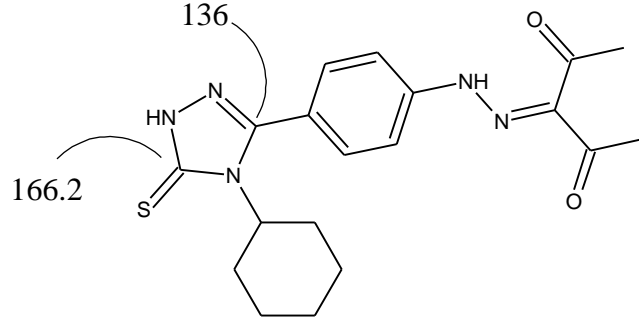


Şekil 205 SGK 549 bileşiğine ait ^{13}C -NMR değerleri

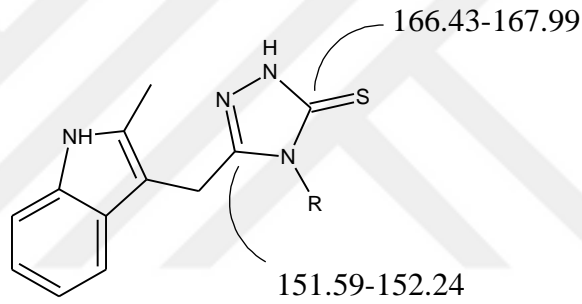


Şekil 206 SGK 552 bileşiğine ait ^{13}C -NMR değerleri

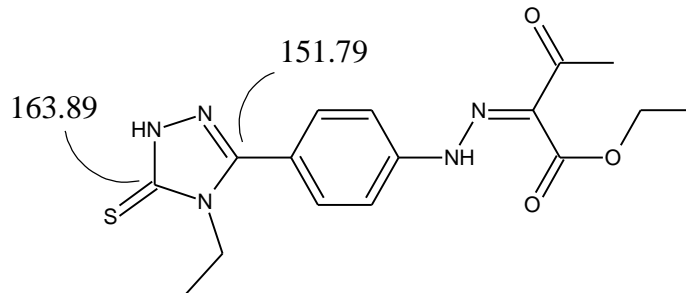
1,2,4-Triazol-3-tiyon yapısındaki 2,3,4-pentantrion-3-[4-(2,4-dihidro-4-siklohegzil-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenil] hidrazon bileşiğinin (Pabuçcuoğlu ve ark., 1991) ^{13}C -NMR çalışmalarında triazol yapısına ait C=N ve C=S karbonları sırası ile 136 ve 166.2 ppm'de tespit edilmiştir.



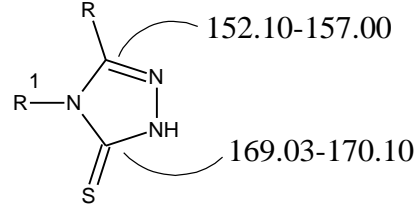
Varvaresou ve arkadaşları (Varvaresou ve ark., 1998), indol halkası içeren 1,2,4-triazol türevi 3-[2-metil-1*H*-3-indolil)metil]-4-aryl-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiğinin ^{13}C -NMR çalışmalarında C=N karbonunu 151.59-152.24 ppm arasında, C=S karbonunu ise 166.43-167.99 ppm aralığında tespit etmişlerdir.



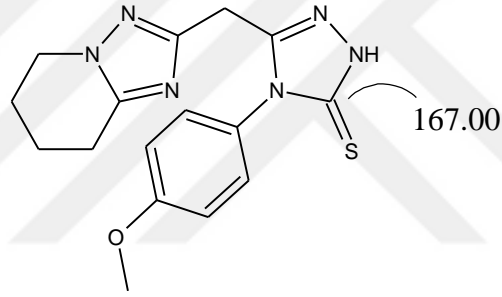
Antibakteriyel aktivitelerini taramak üzere sentezlenen 2-arylhidrazon-3-oksobütirat türevi 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinden etil 2-[4-(2,4-dihidro-4-etil-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenilhidrazono]-3-oksobütirat bileşiğinin yapılan ^{13}C -NMR çalışmalarında triazol yapısına ait C=S ve C=N karbonları sırası ile 163.89, 151.79 ppm'de tespit edilmiştir (Küçükgül ŞG ve ark., 1999).



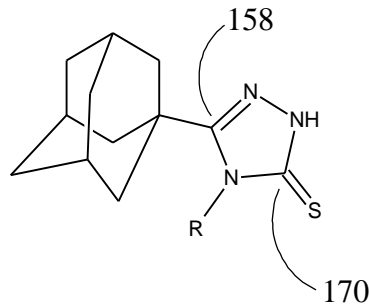
4,5-Diaril-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşikleri Senthilvelan ve arkadaşları tarafından sentezlenmiş ve bileşiklerin dötero kloroformda çalışılan ^{13}C -NMR spektrumunda triazol yapısına ait C=N ve C=S karbonları sırası ile 152.10-157.00 ve 169.03-170.10 ppm aralığında bildirilmiştir (Senthilvelan ve ark., 2003).



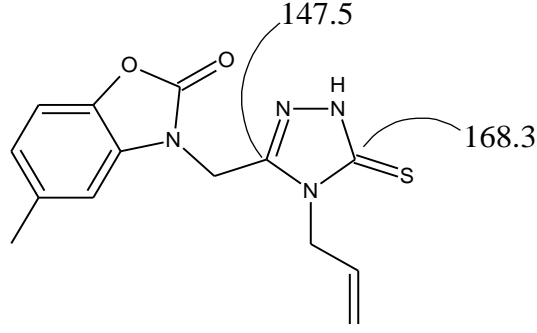
Al-Soud ve arkadaşları (Al-Soud ve ark., 2004) sentezledikleri 4-(4-metoksifenil)-1*H*-[1,2,4-]triazolo[1,5-*a*]-piridin-2-ilmetilen)-[1,2,4]-triazol-3-tiyon bileşiğinin dötero dimetilsülfoksitte yapılan ^{13}C -NMR çalışmalarında triazol yapısına ait C=S karbonunu 167.00 ppm'de bildirmişlerdir.



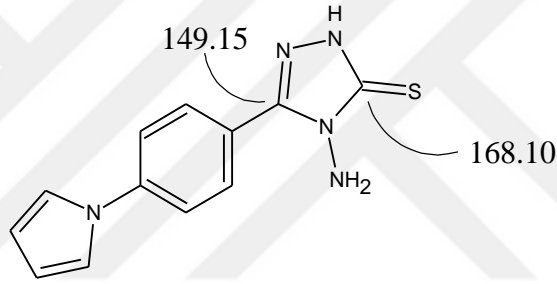
1,2,4-Triazol-3-tiyon bileşiklerinin C=N ve C=S karbonlarını Al-Deeb ve arkadaşları (Al-Deeb ve ark., 2006) tarafından 158 ve 170 ppm arasında rapor etmiştir.



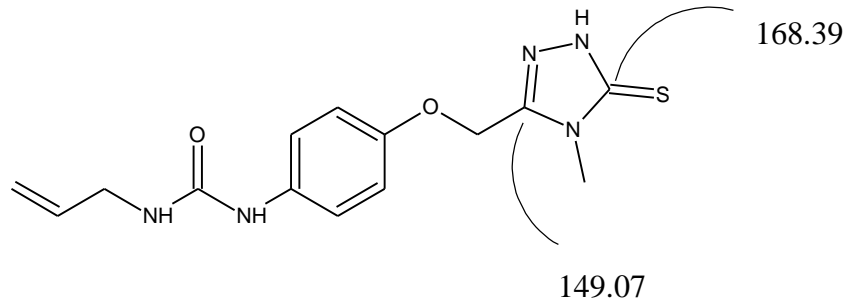
Salgın-Gökşen ve arkadaşlarının (Salgın-Gökşen ve ark., 2007) sentezledikleri 3-[(5-metil-2-benzoksazolin-3-il)metil]-4-allil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon bileşiğinin ^{13}C -NMR çalışmalarında bileşiğe ait C=N ve C=S karbonlarını sırası ile 147.5 ppm ve 168.3 ppm'de tespit etmişlerdir.



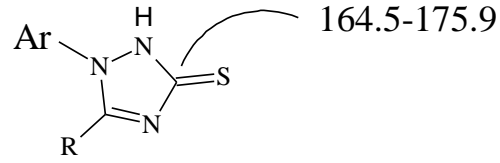
4-Amino-5-(4-pirol-1-il-fenil)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiği Joshi ve arkadaşları (Joshi ve ark., 2008) tarafından sentezlenmiş ve bileşiğin yapılan ^{13}C -NMR çalışmalarında C=S ve C=N karbonları sırası ile 168.10 ve 149.15 ppm'de tespit edilmiştir.



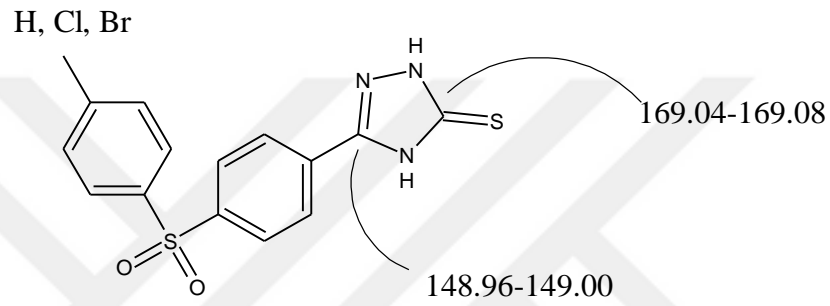
İ. Küçükgülzel ve arkadaşları (İ. Küçükgülzel ve ark., 2008) *N*-allil-*N'*-{4-[(4-metil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoksi]fenil}tiyoüre bileşiğini sentezlemişler ve bileşiğin yapılan ^{13}C -NMR çalışmalarında triazol yapısına ait C=N ve C=S karbonlarını sırası ile 149.07 ve 168.39 ppm'de tespit etmişlerdir.



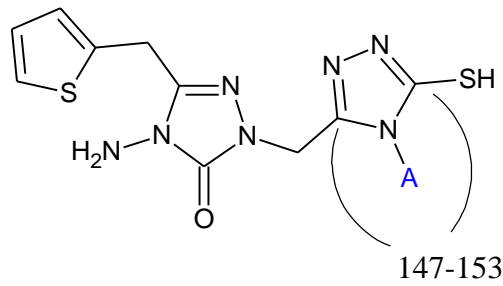
5-Sübstitüe-1-aril-1,2-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşikleri Yavari ve arkadaşları (Yavari ve ark., 2010) tarafından sentezlenmiş ve bileşiklerin C=S karbonları yapılan NMR çalışmasında 164.5-176.9 ppm'de bildirilmiştir.



Cretu ve arkadaşlarının (Cretu ve ark., 2010) sentezledikleri 5-(4-(4-X-fenilsülfonil)fenil)-4-(4-iyodofenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin C=N ve C=S karbonlarını 148.96-149.00 ppm ve 169.04-169.08 ppm aralığında bildirmişlerdir.

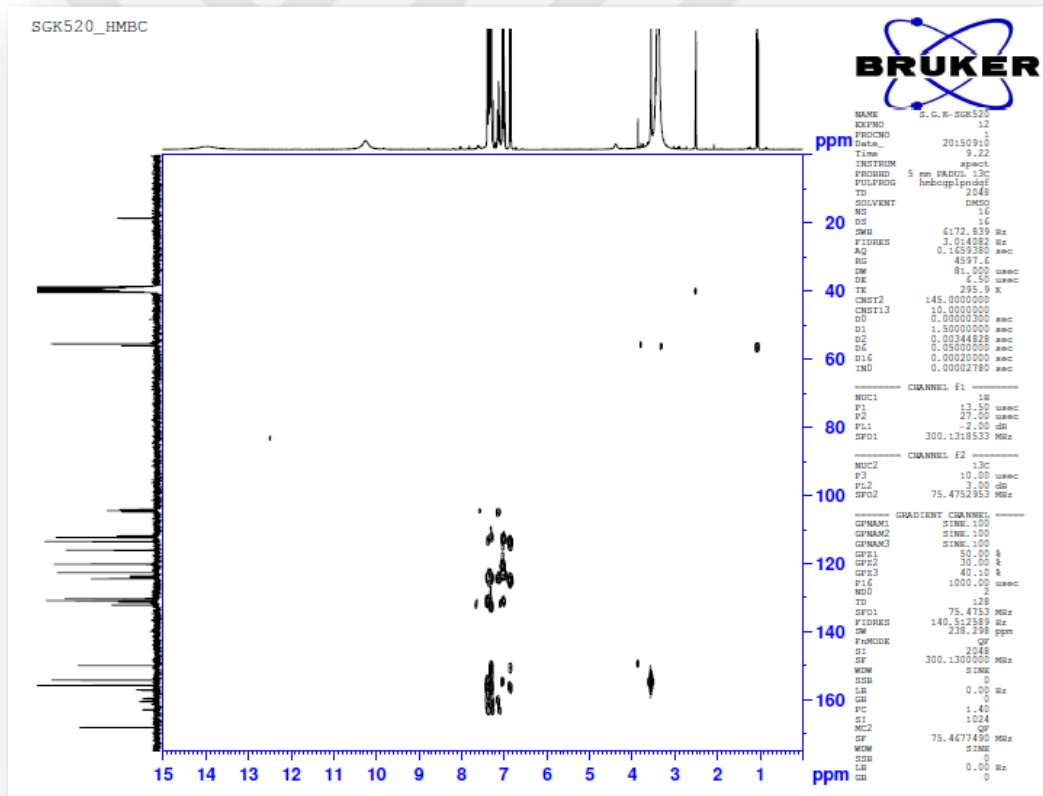


Ünver ve arkadaşlarının (Ünver ve ark., 2014) 4-amino-5-(tiyofen-2-ilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on üzerinden sentezledikleri triazol bileşiklerinin yapılan karbon NMR çalışmalarında triazol yapısına ait C=N karbonunu 147-153 ppm aralığında tespit etmişlerdir.



7.4.5. HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) bulguları

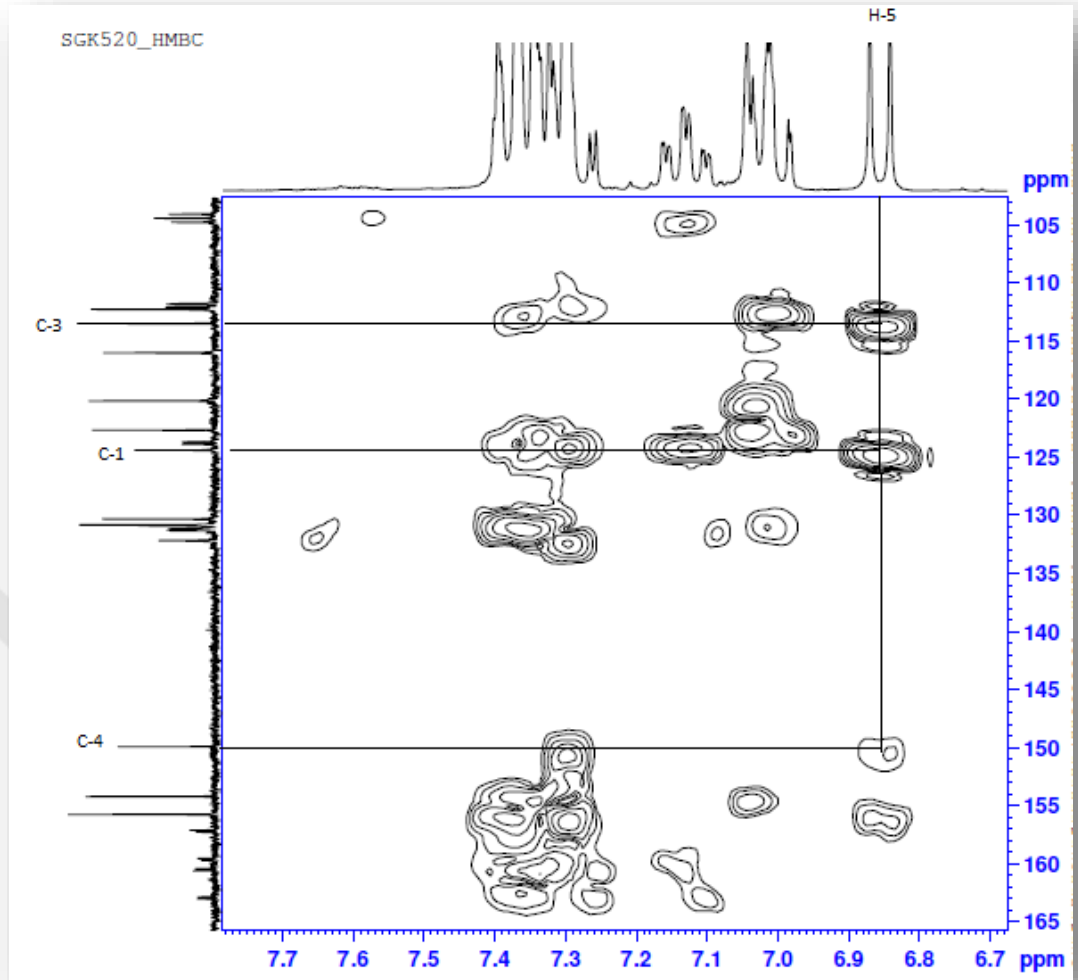
Diflunisal 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin yapılarının daha detaylı incelenmesi için prototip olarak seçilen bir adet triazol bileşiğinin (SGK 520) heteronükleer çoklu bağ korelasyon spektroskopisi çalışmaları yapılmıştır. Diflunisalin yapısından kaynaklanan pik bölünmelerinden ötürü yapının tamamına ait etkileşimler kesin olarak tespit edilememiş, yalnızca triazol yapısına ait etkileşimlerin verdiği kontürler net olarak belirlenmiştir. SGK 520 bileşiğinde 1,2,4-triazol-3-tiyon yapısına ait C=N karbonu 5. konumdaki proton ile etkileşim göstermiştir (Şekil 207). Bunun yanında bileşiğin yalnızca 5. konumundaki protonun yaptığı etkileşimler tespit edilmiştir (Şekil 208-209). Bu bileşikte aynı zamanda süstitüentin metoksi grubuna ait etkileşimler tiyosemikarbazit yapısında görülmezken bu yapıda bu etkileşimler tespit edilmiştir (Tablo 22).



Şekil 207 SGK 520 bileşiğine ait HMBC Spektrumu



Şekil 208 SGK 520 bileşiğine ait HMBC C=N Etkileşimleri

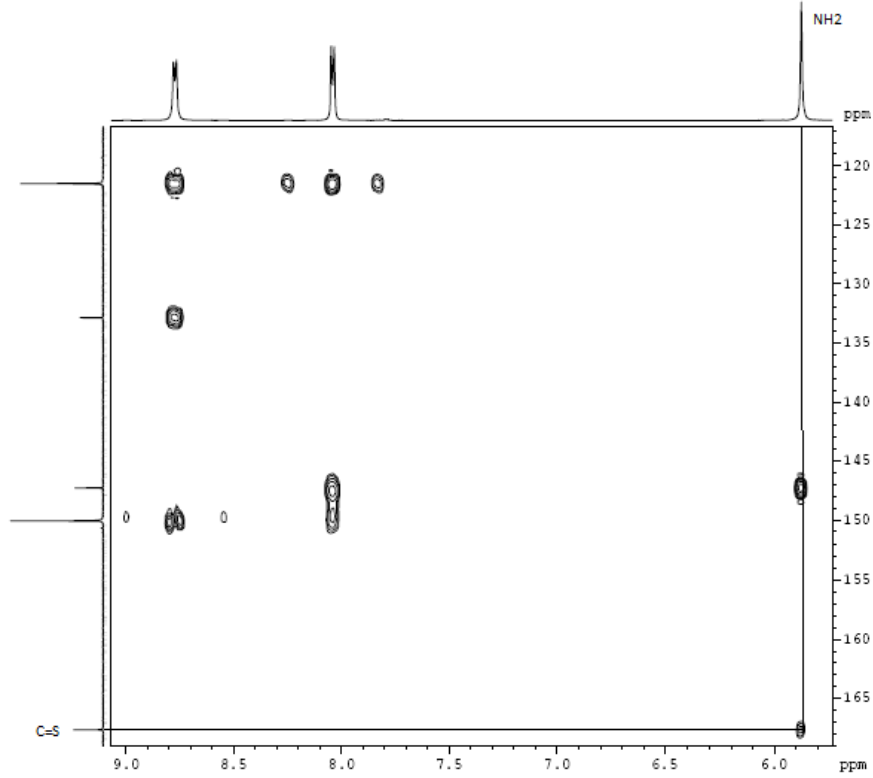
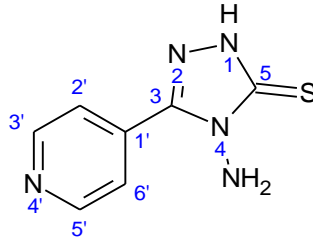


Şekil 209 SGK 520 bileşiğine ait tespit edilen etkileşimler

Tablo 22 SGK 520 bileşiğinin ^1H - ^{13}C verileri (HMBC)

NO	^1H -NMR	^{13}C -NMR	^1H - ^{13}C İLİŞKİLERİ
5	6.86	133.50	1, 3, 4, C=N
O-CH ₃	3.55	55.41	O-CH ₃

Literatüre baktığımızda; 4-amino-5-(piridin-4-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiği Ledeti ve arkadaşları (Ledeti ve ark., 2011) tarafından sentezlenmiş ve yapılan HMBC çalışmalarında bileşiğin tiyon karbonunun triazol halkasına bağlı amino grubundaki protonlarla etkileştiğini tespit etmişlerdir (Şekil 210).

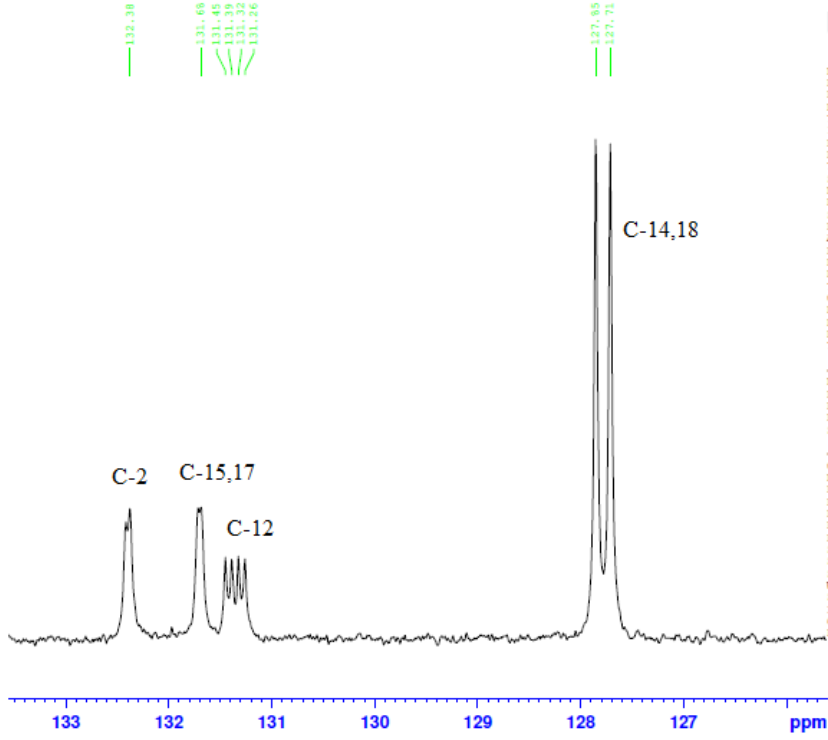


Şekil 210 4-amino-5-(piridin-4-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iyon bileşiğinin HMBC Spektrumu

7.4.6. DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) bulguları

Prototip olarak seçilen diflunisal 1,2,4-triazol-3-iyon bileşiklerinden **SGK 552** bileşiğinin DEPT analizi çalışılmıştır. Bu bileşik 4-etilfenil süstitüenti taşıyan bir bileşik olduğu için primer, sekonder ve tersiyer karbonları bulunmaktadır. Buna göre katerner olan C-1, C-3, C-4, C-7, C-8, C-10, C-13 ve C-16 karbonları DEPT analizinde tespit edilmemiştir. Diğer karbonlar ise Şekil 211-213'de gösterilmiştir. DEPT analizinde ayrıca etil grubuna ait ve molekülün tutmuş olduğu etanole ait karbonlar tespit edilmiştir. Puls genişliği 135° olan spektrumda CH₂ protonları maksimum ancak beklendiği gibi negatif sinyal vermişlerdir. (Şekil 214).

SGK552_C13DEPT45



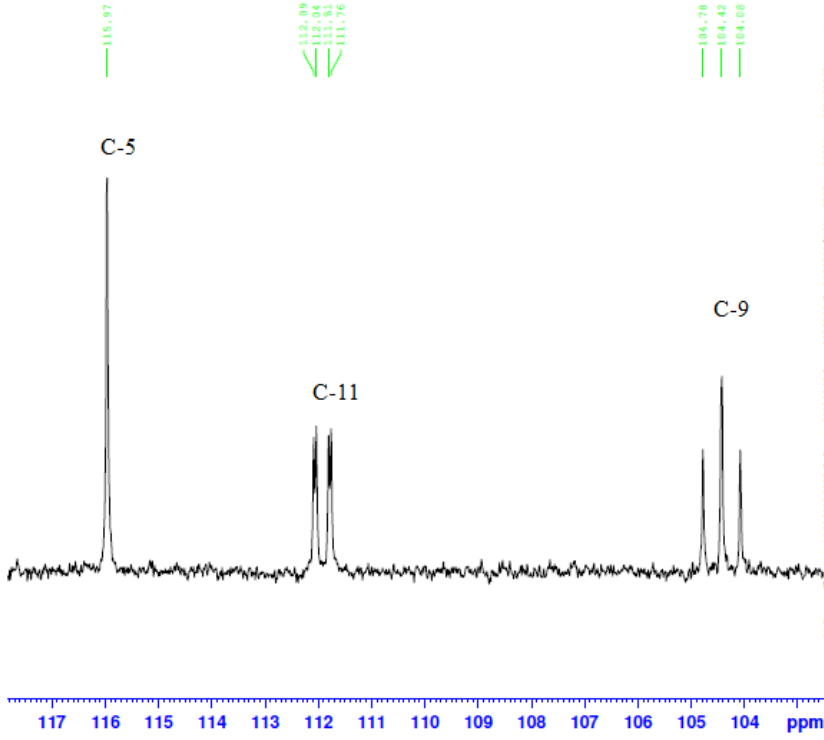
```
NAME S.G.K-SGK552-30052016
EXPNO 10
PROCNO 1
Data_ 20160530
Time 16.34
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABDL 13C
PULPROG dept45
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 17985.611 Hz
FIDRES 0.274439 Hz
AQ 1.8219508 sec
RG 16384
DW 27.800 usec
DE 6.50 usec
TE 295.4 K
CNST2 145.0000000
D1 2.000000000 sec
D2 0.00344828 sec
D12 0.00002000 sec
TD0 1

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 13C
P1 10.00 usec
P2 20.00 usec
PL1 3.00 dB
SFO1 75.4752953 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
P3 13.50 usec
P4 27.00 usec
PCPD2 80.00 usec
PL2 -2.00 dB
PL12 15.80 dB
SFO2 300.1312005 MHz
SI 32768
SF 75.4677867 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
```

Şekil 211 SGK 552 bileşiğinin C-2, 12, 14,18 ve 15,17 karbonları

SGK552_C13DEPT45



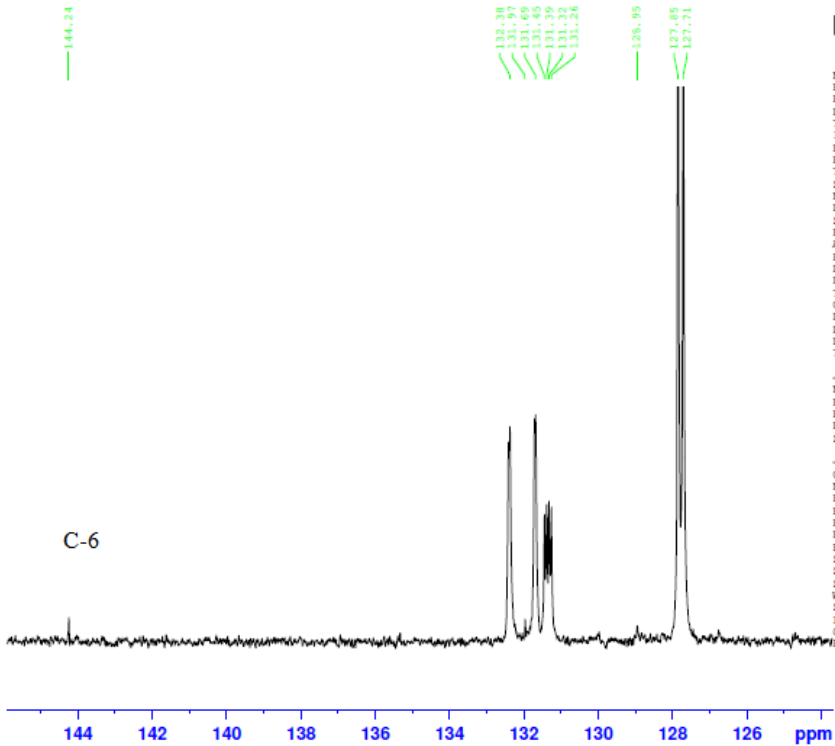
```
NAME S.G.K-SGK552-30052016
EXPNO 10
PROCNO 1
Date_ 20160530
Time 16.34
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PADUL 13C
PULPROG dept45
ID 65536
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 17985.611 Hz
FIDRES 0.274439 Hz
AQ 1.8219508 sec
RG 16384
DW 27.800 usec
DE 6.50 usec
TE 295.6 K
CNST2 145.0000000
D1 2.00000000 sec
D2 0.00344828 sec
D12 0.00002000 sec
TD0 1

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 13C
P1 10.00 usec
P2 20.00 usec
PL1 3.00 dB
SFO1 75.4752953 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
P3 13.50 usec
P4 27.00 usec
PCPD2 80.00 usec
PL2 -2.00 dB
PL12 15.80 dB
SFO2 300.1312005 MHz
SI 32768
SF 75.4677867 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
```

Şekil 212 SGK 552 bileşiğinin C-5, 9, ve 11 karbonları

SGK552_C13DEPT90



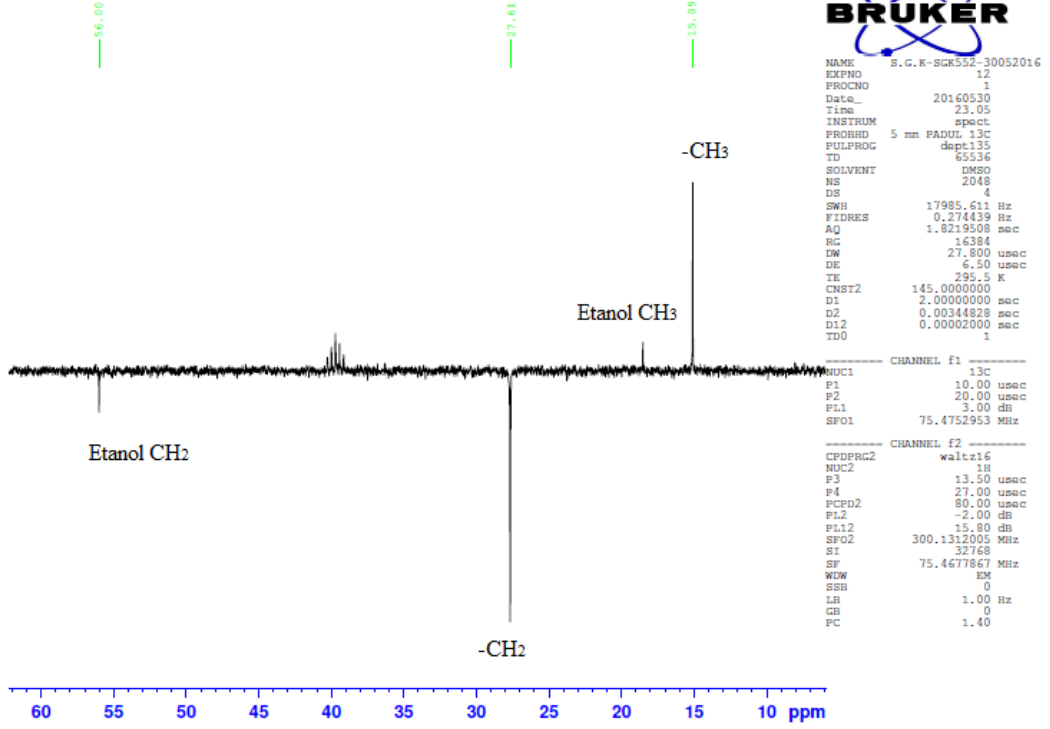
```
NAME S.G.K-SGK552-30052016
EXPNO 11
PROCNO 1
Date_ 20160530
Time 20.50
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PADUL 13C
PULPROG dept90
ID 65536
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 17985.611 Hz
FIDRES 0.274439 Hz
AQ 1.8219508 sec
RG 16384
DW 27.800 usec
DE 6.50 usec
TE 295.5 K
CNST2 145.0000000
D1 2.00000000 sec
D2 0.00344828 sec
D12 0.00002000 sec
TD0 1

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 13C
P1 10.00 usec
P2 20.00 usec
PL1 3.00 dB
SFO1 75.4752953 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
P3 13.50 usec
P4 27.00 usec
PCPD2 80.00 usec
PL2 -2.00 dB
PL12 15.80 dB
SFO2 300.1312005 MHz
SI 32768
SF 75.4677867 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
```

Şekil 213 SGK 552 bileşiğinin C-6 karbonu (90 puls genişliği)

SGK552_C13DEPT135

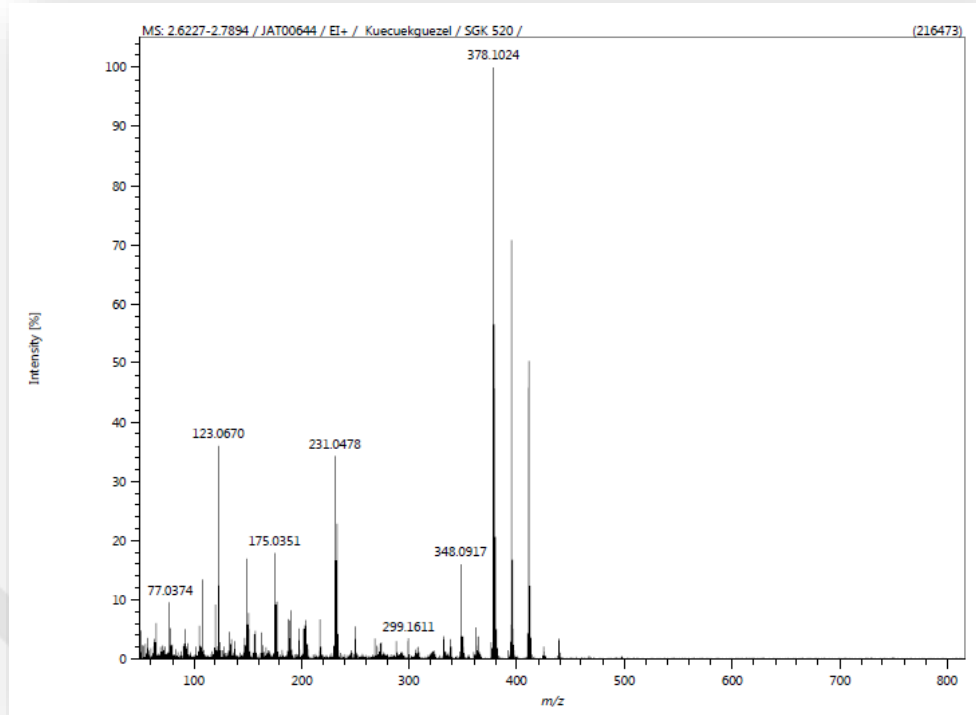


Şekil 214 SGK 552 bileşiğinin etil karbonları ve etanol karbonları (135 puls genişliği)

7.4.7. Kütle bulguları

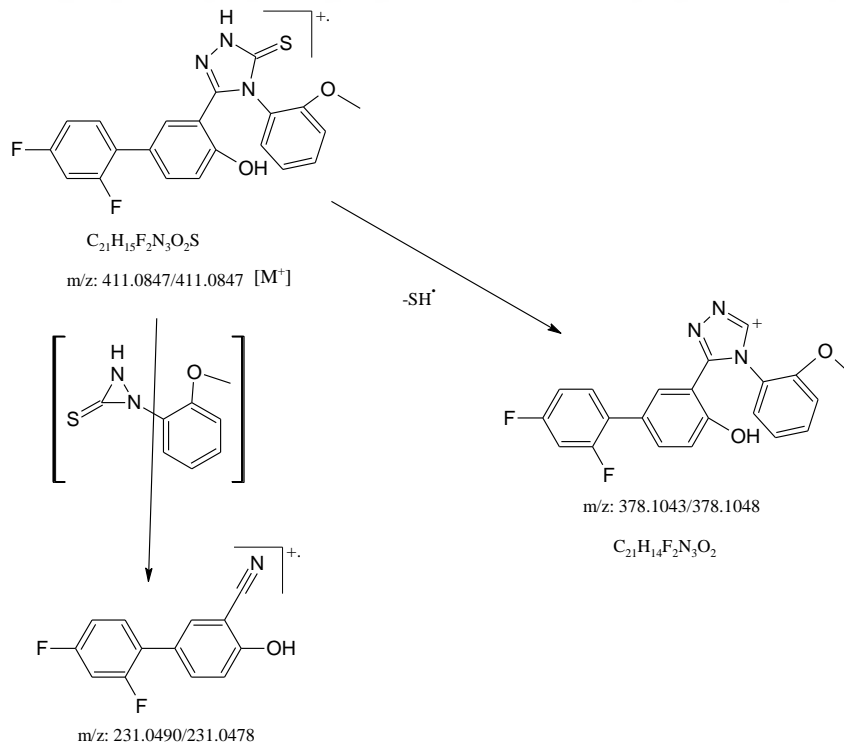
Diflunisal 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinden prototip olarak seçilen iki adet bileşiğin (SGK 520, 547) yüksek çözünürlüklü elektron çarpma yöntemi ile kütle spektroskopisi çalışmaları yapılmıştır. Bileşiklerin moleküler iyon $[M^+]$ piklerinin molekül formülüne bağlı olarak, tespit edilmesi sentezlenen triazol yapılarının oluştuğunu kanıtlamıştır.

SGK 520 bileşiğinin moleküler iyon piki 411'de tespit edilmiştir. Bileşiğin temel pikinin 378'de tespit edilmesi bu yapının triazol kısmından -SH yapısının radikal olarak atılması sonucu oluştuğunu ispatlamıştır. Spektrum verilerinde tespit edilen 231'deki parçacığın ise triazol yapısının =N-N ve C-N arasındaki bağların kopması sonucu atılabilecek bir parçacık ile oluştuğu düşünülmektedir (Şekil 215-216).



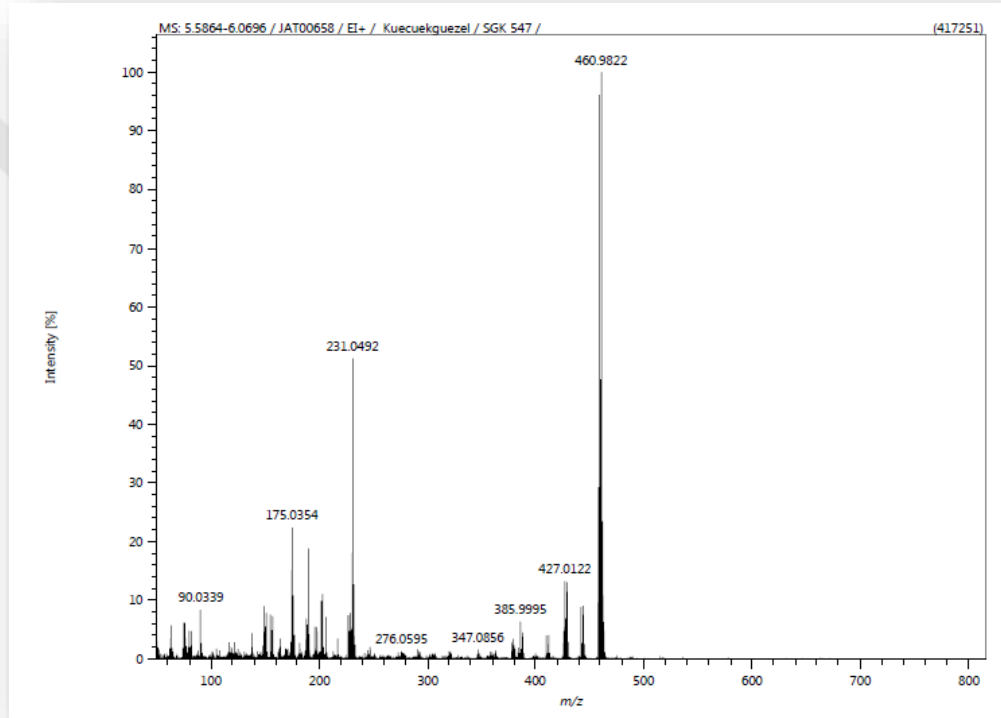
Şekil 215 SGK 520 Bileşiğine ait HR-MS spektrumu

Parçalanma Yolları:



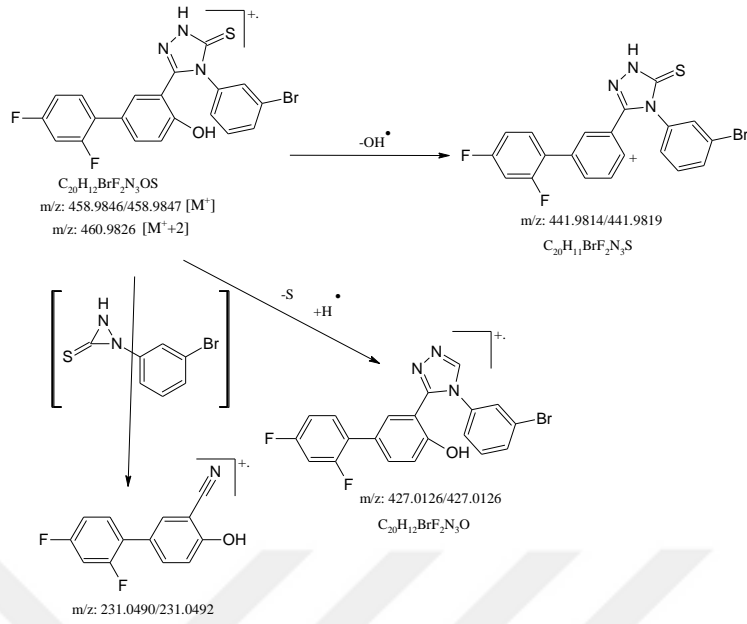
Şekil 216 SGK 520 Bileşiğine ait Kütle parçalanma yolları

SGK 547 bileşiğinin moleküler iyon piki 458'de tespit edilmiş ve temel pik olarak spektrumda kaydedilmiştir. Yapının brom atomu içermesinden ötürü $[M^+]+2$ piki ise 460'da tespit edilmiştir. Bu yapıdaki parçalanmalarda nötral olarak kükürt atomunun atıldığı ve yapının radikal bir proton yakaladığı tespit edilmiştir. Moleküler iyon pikinden radikal $-OH$ iyonunun atılarak 441 parçacığının oluştuğu tespit edilmiştir. Bu bileşikte de **SGK 520** gibi 231'deki parçacığın trizol yapısının $=N-N$ ve $C-N$ arasındaki bağların kopması sonucu atılabilecek bir parçacık ile oluştuğu düşünülmektedir. (Şekil 217-218).



Şekil 217 SGK 547 Bileşiğine ait HR-MS spektrumu

Parçalanma Yolları:

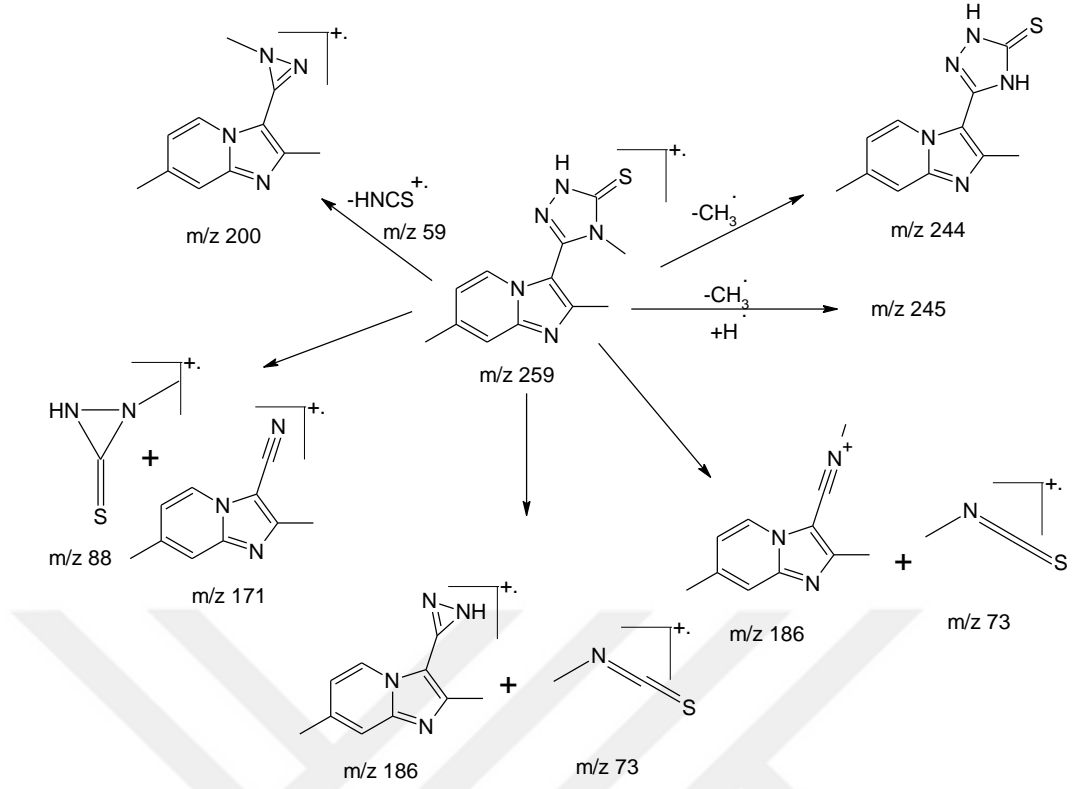


Şekil 218 SGK 547 Bileşiğine ait Kütle parçalanma yolları

Tablo 23 Diflunisal 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerine ait kütle bulguları

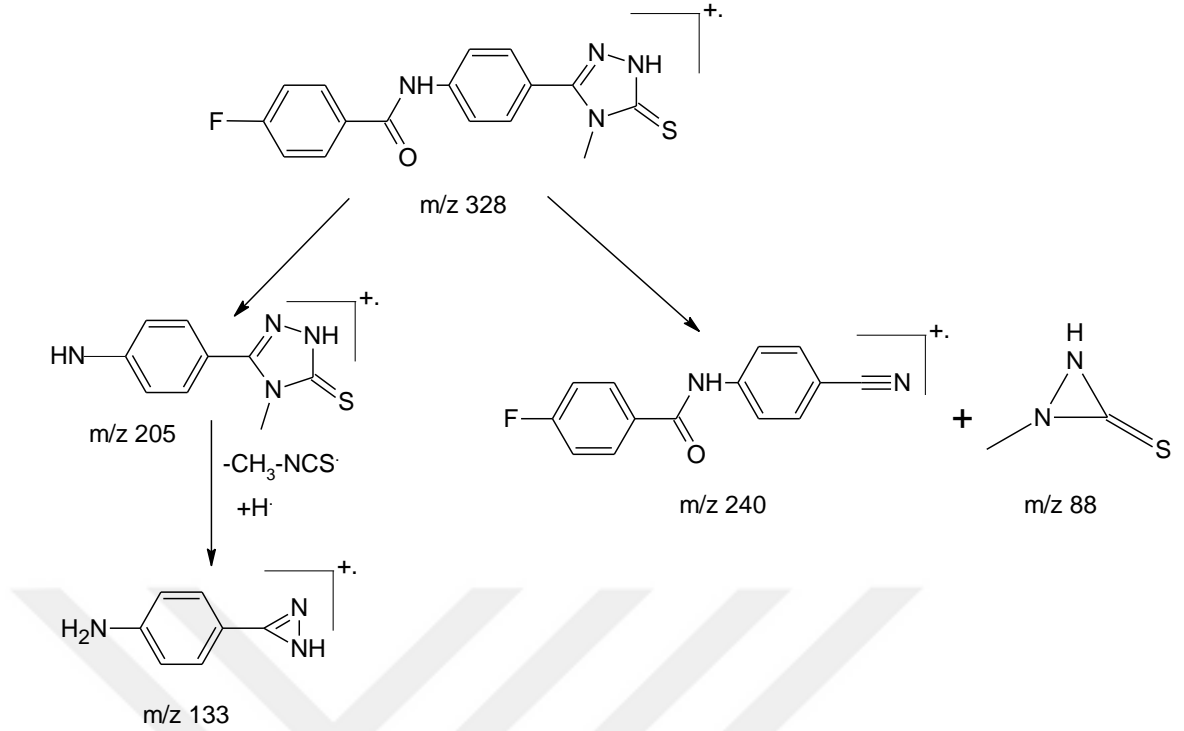
Bileşik	Kapalı Formülü	[M ⁺] piki (hesaplanan/bulunan)	[M ⁺ +2] piki
SGK 520	C ₂₁ H ₁₅ F ₂ N ₃ O ₂ S	411.0847/411.0847	-
SGK 547	C ₂₀ H ₁₂ BrF ₂ N ₃ OS	458.9846/458.9847	460.9826

Cesur ve arkadaşlarının (Cesur, 2002) sentezledikleri yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşiklerinin parçalanma yollarını aşağıdaki şekilde göstermişlerdir (Şekil 219).



Şekil 219 İmidazo[1,2-a]piridin türevi 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin parçalanma yolları

Karakuş ve arkadaşlarının (Karakuş ve ark., 2010) sentezledikleri 5-[4-(4-fluorobenzoilamino)fenil]-4-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin elektron çarpma tekniği ile yapılan kütle spektrumunda, triazol halkasındaki metil süstitüenti ile birlikte m/z değeri 88 olan parçanın koptuğunu ve $-\text{CH}_3\text{-NCS}$ parçasının radikal olarak atıldığını saptamışlardır (**Şekil 220**).



Şekil 220 Karakuş ve arkadaşlarının sentezledikleri bileşiğe ait kütle parçalanma yolları

7.5 Biyolojik Etkiler

7.5.1. Antikanser etkiler

Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) siklooksijenaz 1 ve 2 enzimlerini (COX-1 ve COX-2) inhibe ederek etki göstermektedir. Özellikle COX-2 enzim aktivitesinin çeşitli kanser türlerinde seviyesinin artması bu enzimi antikanser tedavide hedef molekül haline getirmiştir.

Diflunisal COX-2 seçiciliği COX-1 enzimine göre daha yüksek olan bir NSAİİ olup kolon kanserine aktivitesi bildirilmiştir (Kreutz ve ark., 2006). Tez çalışmamızda bu amaç doğrultusunda başlangıç maddesi olarak diflunisal seçilmiştir.

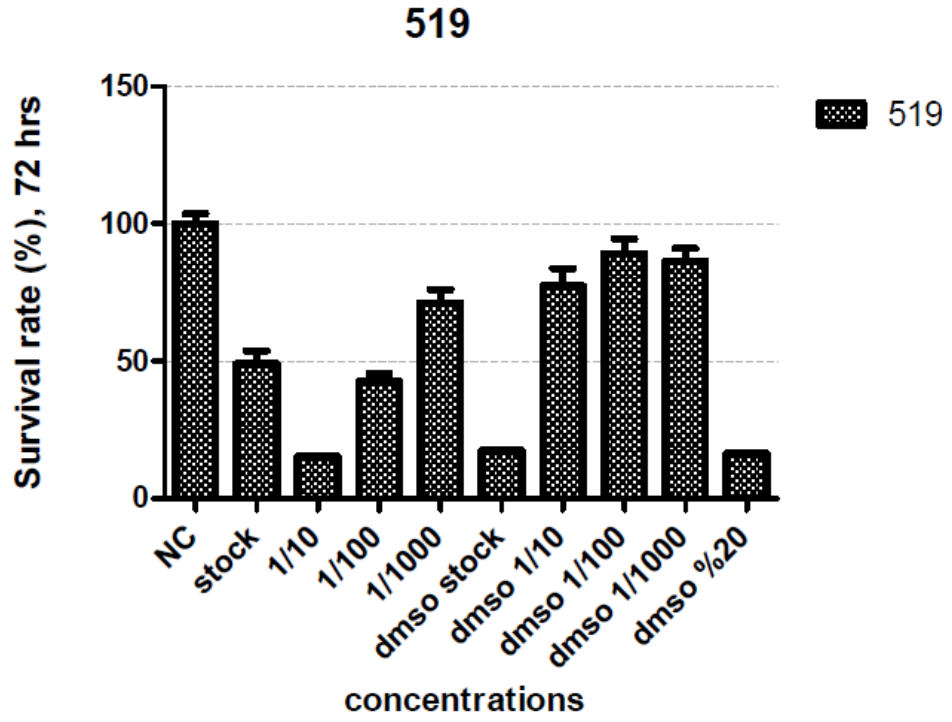
Tiyosemikarbazit ve 1,2,4-triazol-3-iyon bileşiklerinin de çok geniş biyolojik aktiviteleri bildirilmiştir. Bu aktivitelerin yanında son yıllarda yapılan çalışmalar bu bileşiklerin kanser hücrelerindeki etkinliğini göstermektedir. Bu bağlamda diflunisal etken maddesi üzerinden yeni orijinal tiyosemikarbazit ve 1,2,4-triazol-3-iyon bileşikleri sentezlenmiş ve bileşiklerin olası antikanser aktiviteleri taranmıştır.

Tiyosemikarbazit yapısı içeren bileşiklerin özellikle prostat kanser hücrelerine etkinliğinin bildirilmesi tez çalışmamızda öncelikli olarak bu hücreler üzerinde çalışmamızı yönlendirmiştir. Diflunisal etken maddesinin kolon kanser hücre hattına etkinliği bilindiğinden, sentezlenen türevlerin bu hücre hattı üzerinde de aktivitesi taranmıştır. Bunun yanında diflunisal türevi bileşikler meme kanser hücre hatlarına karşı da test edilmiştir.

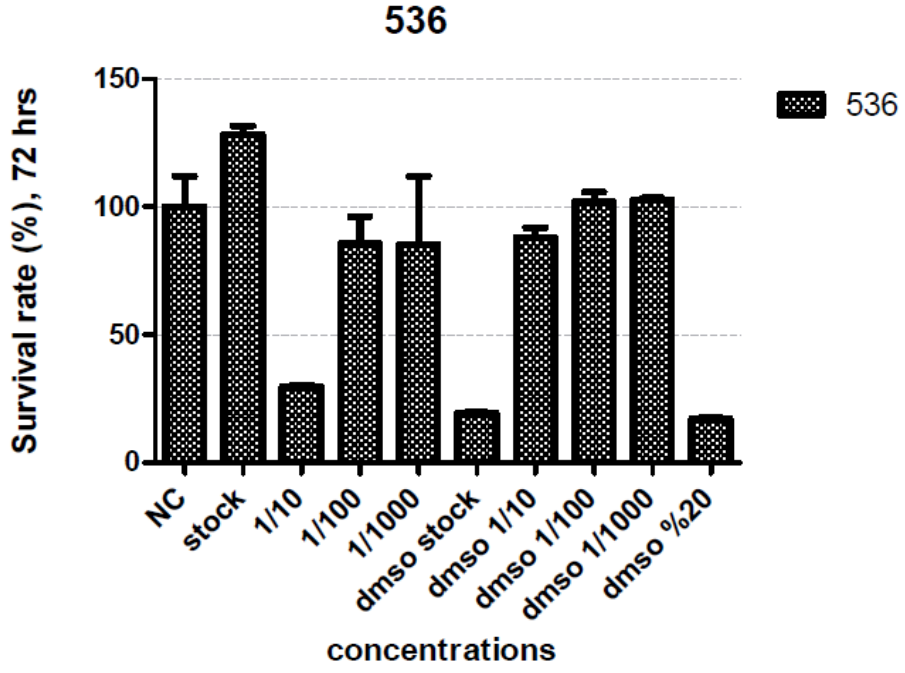
Bu çalışma kapsamında sentezlenen maddelerin farklı kanser hücrelerine karşı etkinliği hücre canlılık testi ve akış sitometri analiziyle değerlendirilmiştir. Tezimizde dört farklı kanser hücre hattı ve bir sağlıklı hücre hattı üzerinde çalışılmıştır. MCF7 ve T47D hücre hatlarının her ikisinde göğüs kanserinden izole edilmelerine rağmen, birbirlerinden p53 mutasyonu taşıyıp taşıyamalarına göre ayırt edilirler. P53 geni en çok çalışılan ve bilinen tümör baskılayıcı geni olup hücre içerisinde hücre döngüsünün kontrolü, hücreyi ölüme götürme, DNA onarımı ve apoptoz gibi daha bir çok fonksiyona sahiptir. T47D göğüs kanseri hücre hattında bu gen mutasyona uğramışken, MCF7 hücre hattında p53 geninde mutasyon söz konusu değildir. Bu sebepten dolayı bu iki göğüs kanseri hattının aynı ilaçlara farklı cevaplar vermesi muhtemeldir. T47D kanser hücre hattı için üç tane aktif madde (**SGK-519**, **SGK-520** ve **SGK-536**) tespit edilmişken MCF7 kanser hücre hattı için denenilen maddelerden hiç birisi aktif olarak belirlenememiştir (**Tablo 24**). Daha önceden de belirtildiği gibi sentezlenen maddeler DMSO'da çözülüp sonrasında hücre hatlarının kendi besiyerlerinde seyreltilmiştir. DMSO'nun kanser hücre hatları üzerindeki etkinliğine göre karşılaştırıldığında MCF7 hücre hattı için sentezlenen maddelerden etkili bulunanlar aynı zamanda normal hücre hattı olan HEK293 için de öldürücü olduğu için bu hücre hattıyla olan çalışmalar bir sonraki aşamaya taşınamamıştır. T47D hücre hattına oranla MCF7 göğüs kanseri hücre hattı maddelere karşı daha fazla direnç göstermiştir. Bu da MCF-7 kanser hücre hattının daha güçlü bir p53 mutant gene sahip olmasından kaynaklı olabilir (**Şekil 221-223**).

Tablo 24 T47D hücre hattına aktif çıkan bileşiklerin IC₅₀ değerleri

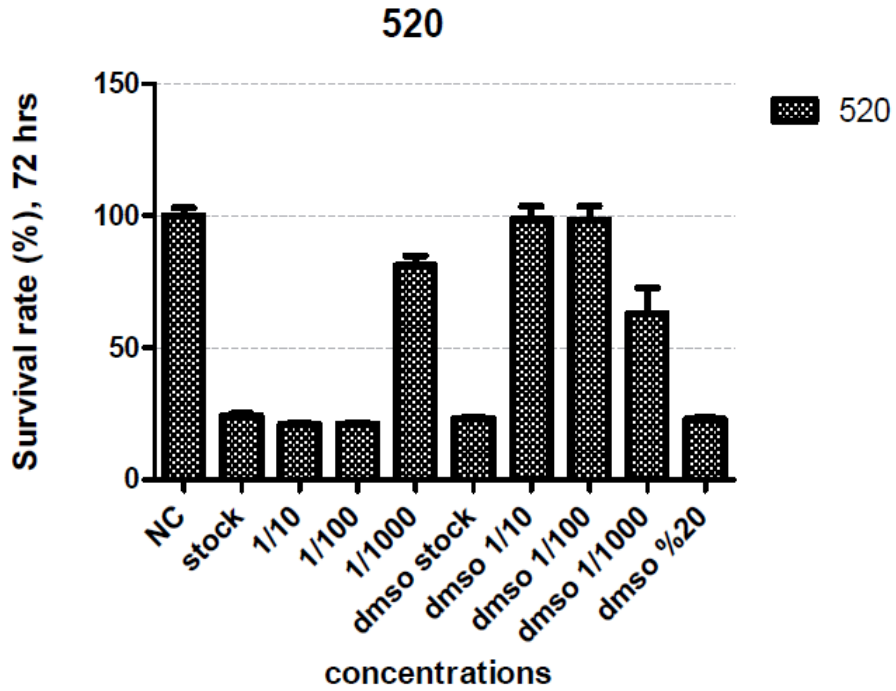
Kod	T47D
SGK 519	<i>IC₅₀: 43.4 nM</i>
SGK 520	<i>IC₅₀: 23.7 nM</i>
SGK 536	<i>IC₅₀: 100 nM</i>



Şekil 221 SGK 519 bileşiğine ait T47D hücre hattındaki doz grafiği



Şekil 222 SGK 536 bileşiğine ait T47D hücre hattındaki doz grafiği



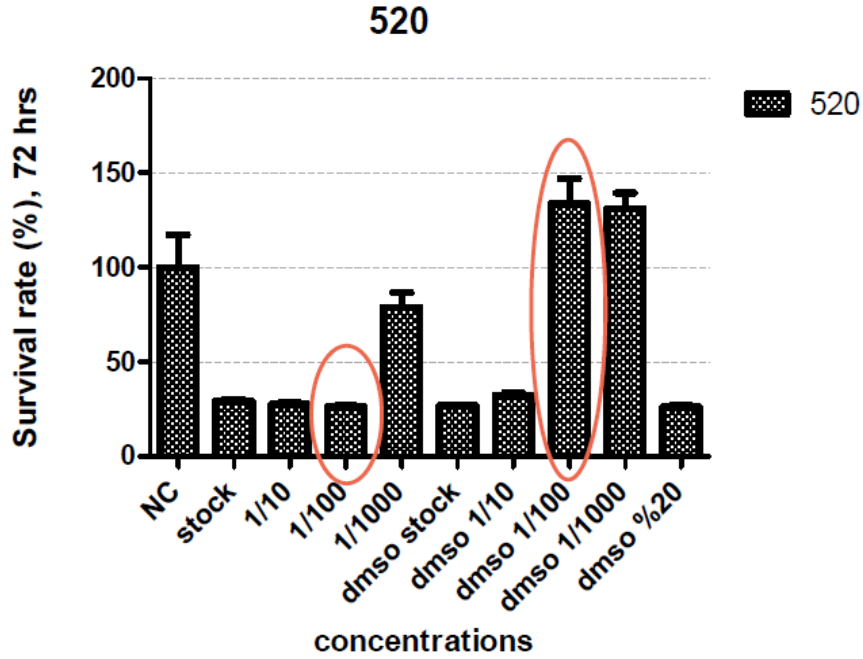
Şekil 223 SGK 520 bileşiğine ait T47D hücre hattındaki doz grafiği

HCT116 kolorektal kanser hücre hattı K-RAS aktivasyonu ve PIK3CA mutasyonu taşıyan bir hücre hattıdır ve ilaç dirençliliği gösterdiği bilinir. K-Ras onkogenindeki aktivasyon ve PIK3CA tümör baskılayıcı genindeki mutasyondan dolayı epidermal büyüme faktörü inhibitörü olan ilaçlara karşı dahi cevap

vermemektedir. Bu çalışma kapsamında HCT116 üzerinde **SGK 520** bileşiğinin etkin olduğunu göstermeyi başardık (**Tablo 25**) (**Şekil 224**).

Tablo 25 HCT116 kanser hücre hattına aktif çıkan bileşiğin IC₅₀ değeri

Kod	HCT116
SGK 520	<i>IC₅₀: 6.2 nM</i>

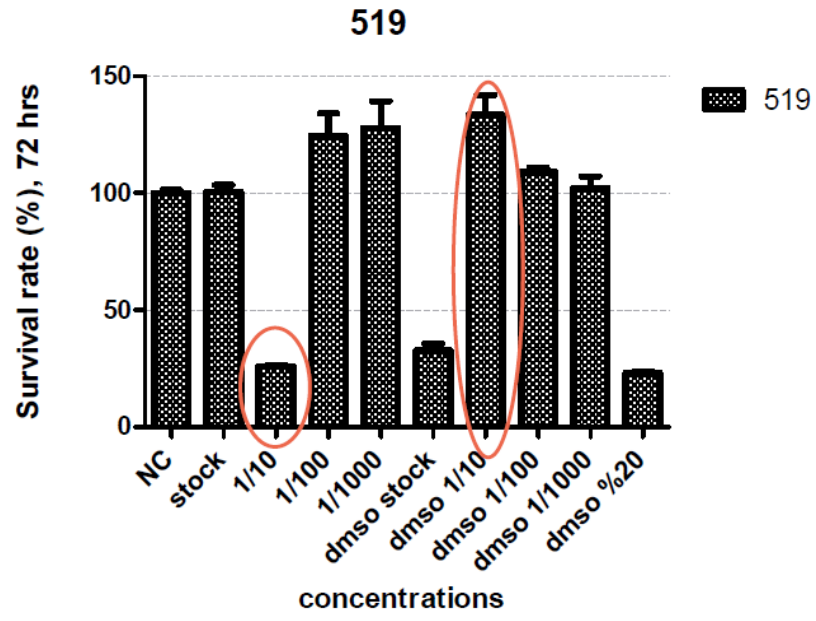


Şekil 224 SGK 520 bileşiğine ait HCT116 hücre hattındaki doz grafiği

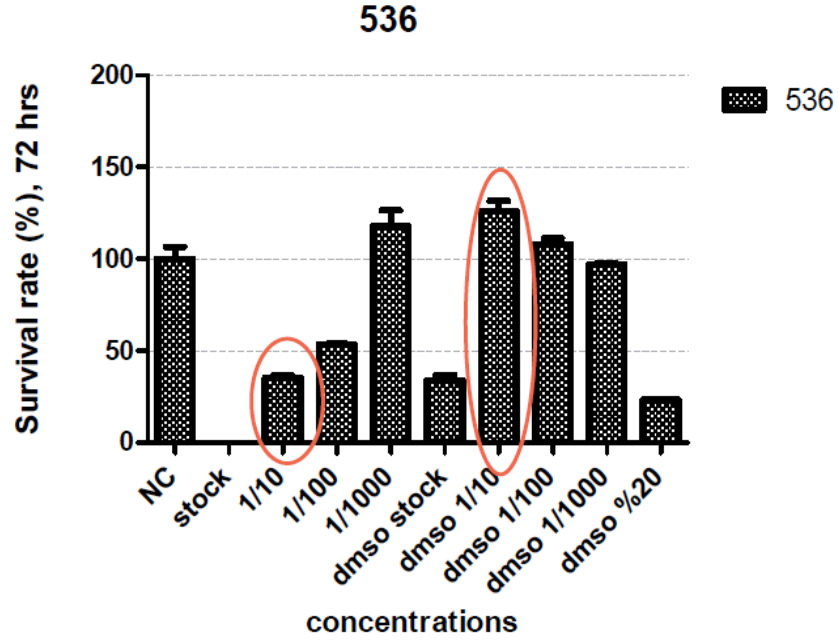
PC-3 prostat kanseri hücre hattı diğer prostat kanseri hücre hatlarında androjen reseptörü (AR) ve prostat özel antijeni (PSA) sentezlememesiyle ayırt edilir. Dolayısıyla hücre büyümesi ve rejenerasyonu androjenden bağımsız olarak gerçekleşir. Bunun yanında CD44 pozitif bir kanser hücre hattı olduğu için kök hücre özellikleri taşıdığı da düşünülmektedir. Bu özelliklerinden dolayı ilaç dirençliliği de oldukça fazladır. Ancak bu çalışmada üç maddenin PC-3 kanser hücre hattına karşı aktif olduğu gösterilebilmiştir (**SGK-519**, **SGK-536** ve **SGK-541**) (**Tablo 26**) (**Şekil 225-227**).

Tablo 26 PC-3 kanser hücre hattına aktif çıkan bileşiğin IC₅₀ değeri

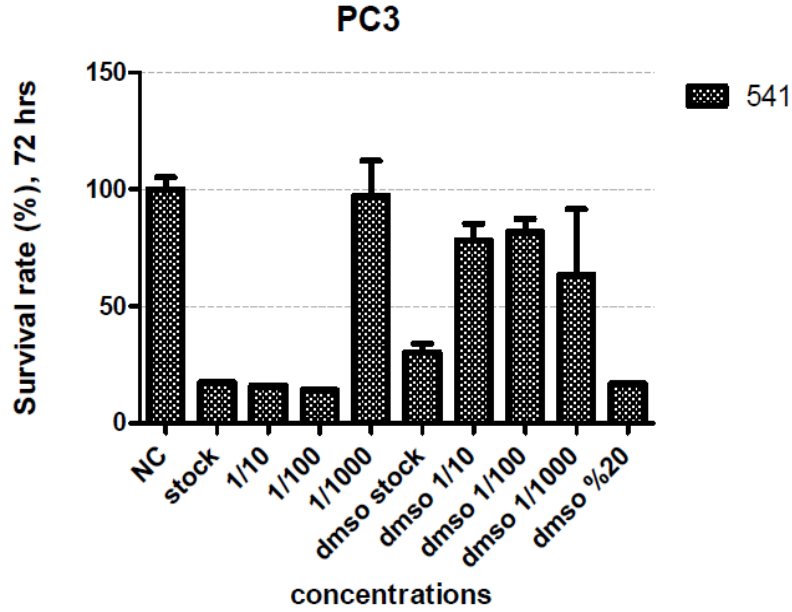
Kod	PC-3
SGK 519	<i>IC₅₀: 145 nM</i>
SGK 536	<i>IC₅₀: 41.8 nM</i>
SGK 541	<i>IC₅₀: 11.7 nM</i>



Şekil 225 SGK 519 bileşiğine ait PC-3 hücre hattındaki doz grafiği



Şekil 226 SGK 536 bileşiğine ait PC-3 hücre hattındaki doz grafiği

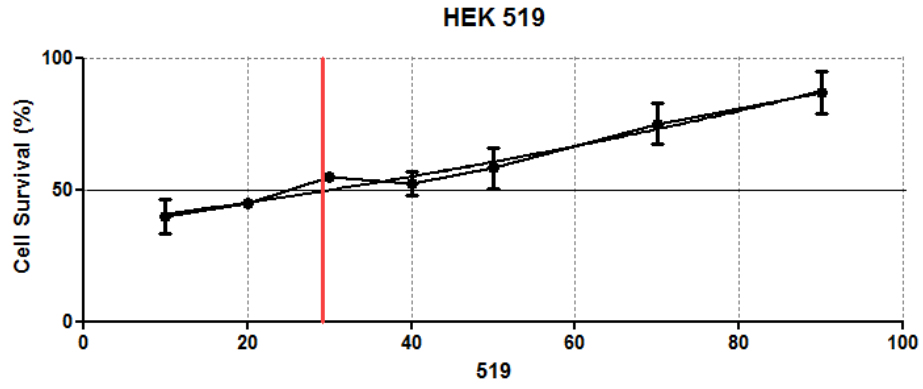


Şekil 227 SGK 541 bileşiğine ait PC-3 hücre hattındaki doz grafiği

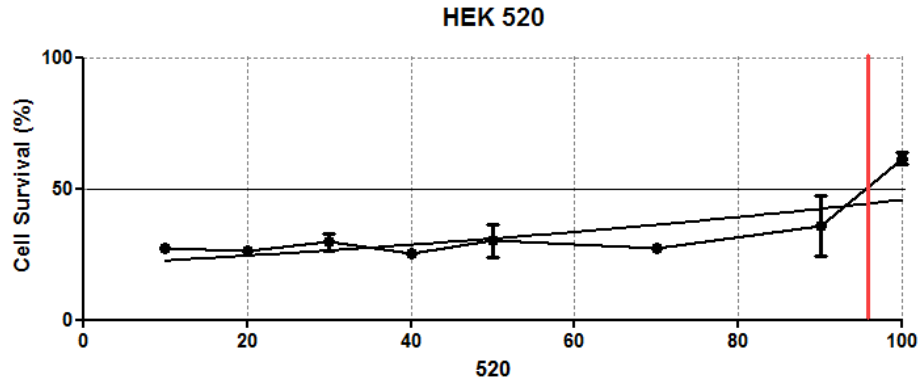
Antikanser etkinliği gösterilen bu bileşiklerin aynı zamanda sağlıklı hücre hattındaki etkileri de çalışılmıştır. HEK (human embrionic kidney) hücre hattı kullanılan bu çalışmada aktif çıkan bileşiklerin HEK hücre hattındaki IC₅₀ değerlerinin kanserli hücre hattındaki değerinden yüksek olması bu bileşiklerin ileriki çalışmalarda antikanser ajan olarak kullanılabilceğini düşündürmüştür (Tablo 27) (Şekil 228-231).

Tablo 27 Aktif çıkan bileşiklerin sağlıklı hücre hattındaki ve kanserli hücre hatlarındaki karşılaştırmalı IC₅₀ değerleri

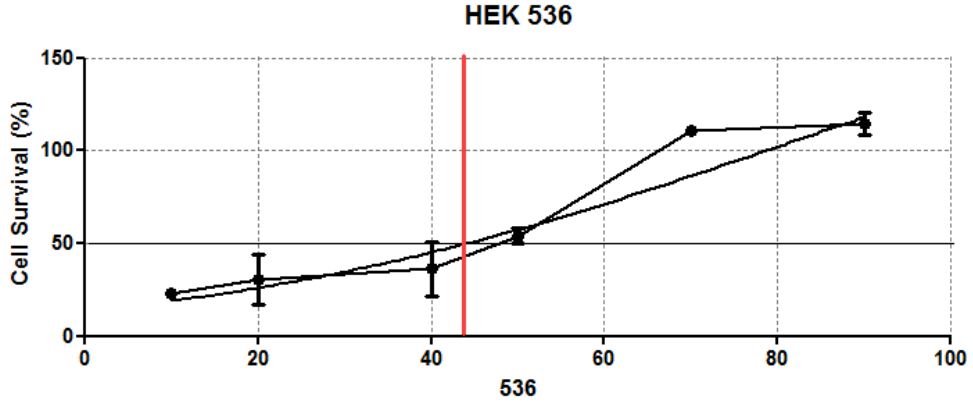
Kod	HEK	PC-3	HCT116	T47D
SGK 519	<i>IC₅₀: 145 nM</i>	<i>IC₅₀: 145 nM</i>	-	<i>IC₅₀: 43.4 nM</i>
SGK 520	<i>IC₅₀: 53 nM</i>	-	<i>IC₅₀: 6.2 nM</i>	<i>IC₅₀: 23.7 nM</i>
SGK 536	<i>IC₅₀: 93 nM</i>	<i>IC₅₀: 41.8 nM</i>	-	<i>IC₅₀: 100 nM</i>
SGK 541	<i>IC₅₀: 94 nM</i>	<i>IC₅₀: 11.7 nM</i>	-	-



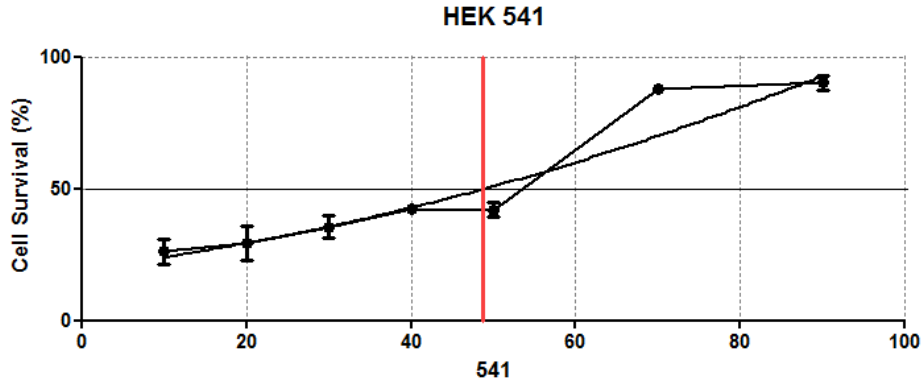
Şekil 228 SGK 519 bileşiğinin HEK hücre hattındaki doz grafiği



Şekil 229 SGK 520 bileşiğinin HEK hücre hattındaki doz grafiği

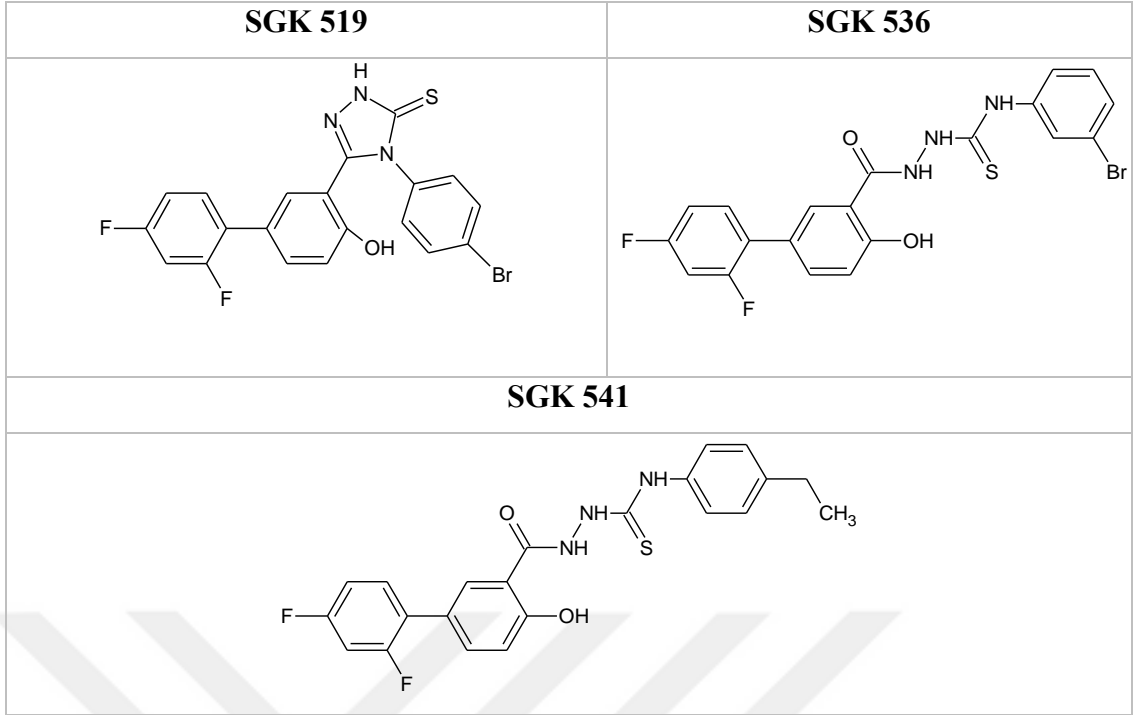


Şekil 230 SGK 536 bileşiğinin HEK hücre hattındaki doz grafiği

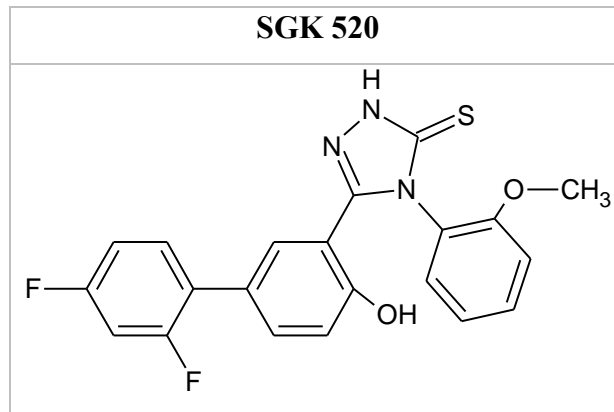


Şekil 231 SGK 541 bileşiğinin HEK hücre hattındaki doz grafiği

Aktif çıkan bileşiklerden PC-3 kanser hücre hattına etkili olanları incelediğimizde **SGK 520** kodlu 2-metoksifenil sübstitüenti taşıyan 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)-4-(2-metoksifenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiği dışındaki moleküllerin aktivite gösterdiğini görmekteyiz. IC₅₀ değerlerine bakarak bu hücre hattına aktivite için tiyosemikarbazit grubunun aktivitenin lehine olduğu görülmektedir. Tiyosemikarbazit bileşiklerinden **SGK 536** kodlu N-(3-bromofenil)-2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]hidrazinokarbotiyoamit bileşiği 3-bromofenil sübstitüenti taşıırken **SGK 541** kodlu 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(4-etilfenil)hidrazinokarbotiyoamit bileşiği 4-etilfenil sübstitüenti taşımaktadır. En etkili bileşiğin **SGK 541** kodlu bileşik olduğu görüldüğü için aktivitede molekülde halojen yerine alkil gruplarının önemli olduğu görülmektedir. Bunun dışında halojen taşıyan bileşikler içinde yalnızca brom sübstitüenti taşıyan bileşiklerin aktif çıkması bromun flor ya da klor atomuna göre aktive için daha önemli olduğunu göstermektedir.

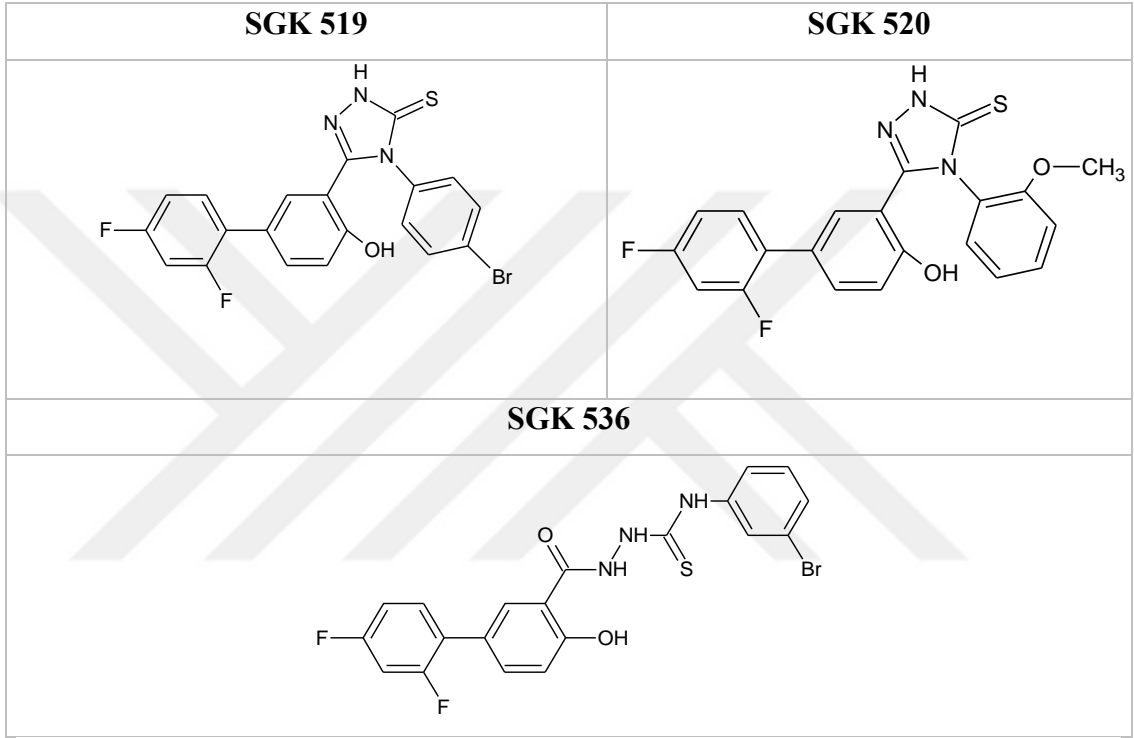


HCT-116 kanser hücre hattında test edilen bileşikler içinde yalnızca bir adet bileşik aktif olarak tespit edilmiştir. **SGK 520** kodlu 2-metoskifenil süstitüenti taşıyan triazol yapısındaki bu bileşik kolon kanserine aktivite göstermektedir. Kolon kanser hücre hattında test edilen bileşikler içinde triazol fonksiyonunun ve halojenden ziyade alkoksi süstitüentlerinin aktivite için önemli olduğu görülmektedir. Alkil süstitüenti içeren **SGK 541** bileşiginde aktivite görülmemesi bu hücre hattı için daha küçük moleküllerin gerekli olduğunu düşündürmektedir.



T47D hücre hattına aktivite gösteren bileşikler incelendiğinde en iyi aktivitenin triazol bileşiklerinde olduğu görülür. Bunun yanında halojen süstitüenti yerine alkil

sübstitüentinin bu hücre hattında da aktivite lehine olduğu görülmektedir. Diğer hücre hatlarında olduğu gibi bu hücre hattında da yalnızca brom sübstitüenti içeren bileşiklerin aktivite göstermesi flor ve klor atomuna göre bromun bu hücre hattında önemini göstermektedir. Yapının hacimce büyümesi ise aktivitede azalmaya sebep olmakta ve bunu **SGK 536** bileşiğinde tespit edebilmekteyiz. En düşük aktivitenin bu bileşikte gözlenmesi T47D hücre hattı için triazol fonksiyonunun ve küçük molekülün önemli olduğunu göstermektedir.

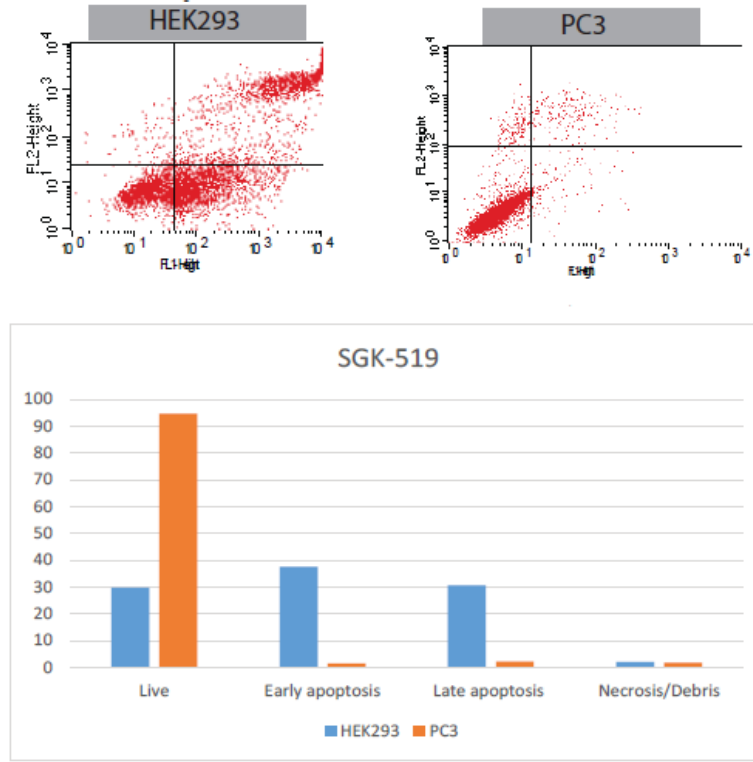


7.5.2. Apoptoz etkiler

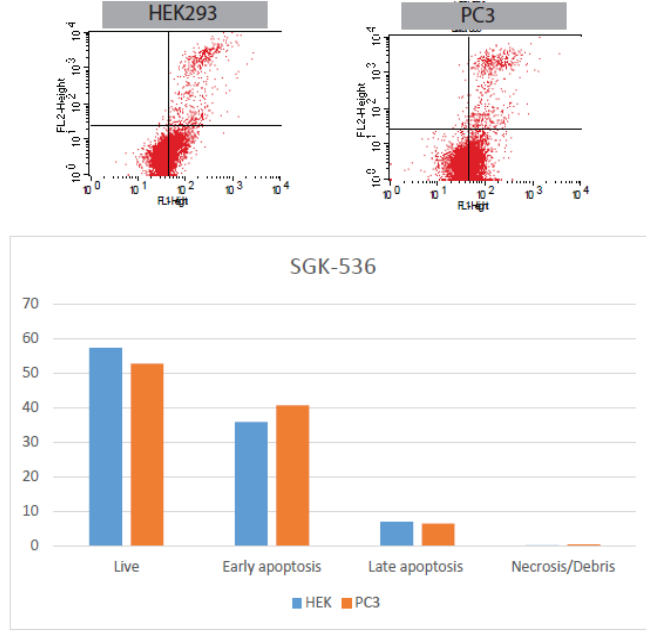
Tez çalışmamızda aktif çıkan bileşiklerin etki mekanizmasının araştırılması amacı ile apoptoz üzerindeki etkileri incelenmiş ve Annexin-V deneyi ile bu etkiler araştırılmıştır. Diflunisal türevlerinin literatürde apoptozu indükleyerek antikanser aktivite gösterdiği bilinmektedir (Aydın ve ark., 2014). COX-2 enziminin de apoptoz ile ilişkili olması bir non steroidal antiinflamatuvar ilaç olan diflunisal üzerinden sentezlenen türevlerin bu yolu indükleyebileceğini düşündürmüştür.

Yapılan akış sitometri analizlerinde aktif çıkan bileşiklerin çoğunun apoptozu indüklediği görülmüştür.

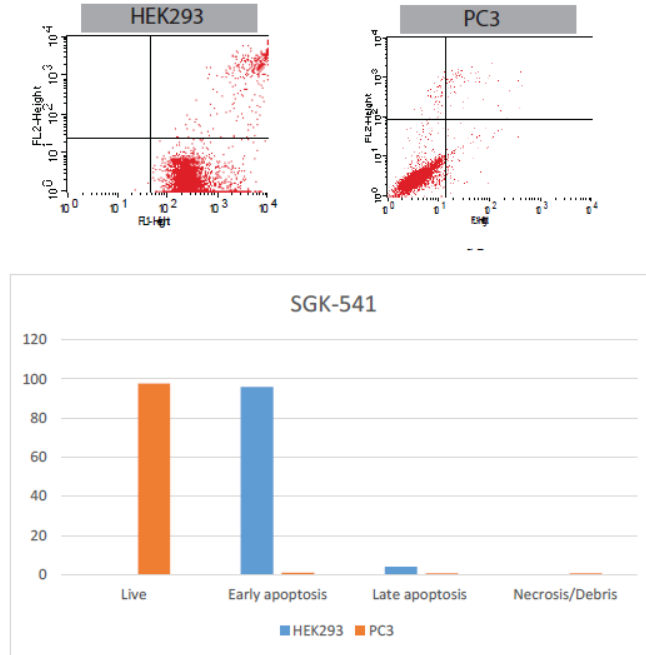
PC-3 kanser hücre hattına aktif çıkan bileşiklerden yalnızca **SGK 536** bileşiğinin erken dönemde apoptozu indüklediği söylenebilir. Bu bileşiğin bu hücre hattındaki aktivitesi, apoptozu indüklemesi ile açıklanabilmektedir. PC-3 hücre hattına aktif çıkan diğer bileşiklerin ise hücreyi apoptoza götürmediği, başka yolları kullanarak kanser hücrelerini öldürdüğü görülmüştür (Şekil 232-234).



Şekil 232 SGK 519 bileşiğinin PC-3 hücre hattındaki Annexin-V sonuçları

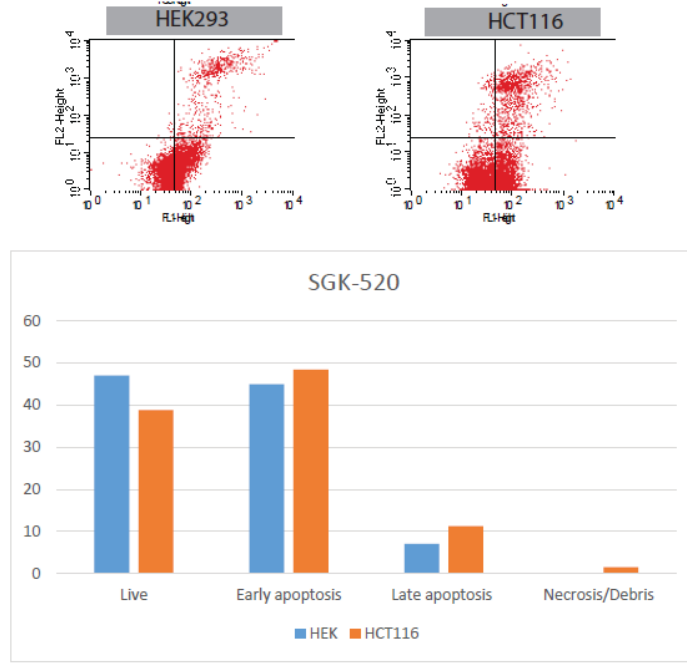


Şekil 233 SGK 536 bileşiğinin PC-3 hücre hattındaki Annexin-V sonuçları



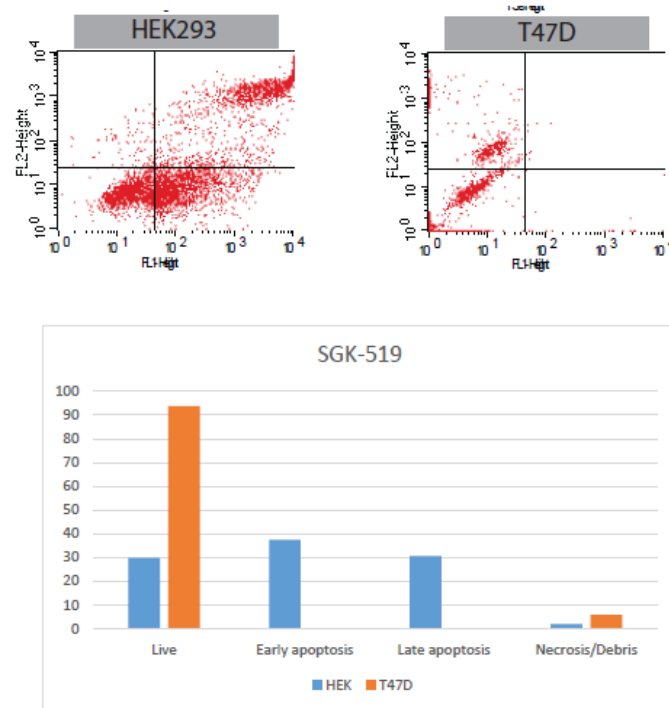
Şekil 234 SGK 541 bileşiğinin PC-3 hücre hattındaki Annexin-V sonuçları

HCT-116 kolon kanser hücre hattında aktif bulunan **SGK 520** bileşiğinin Annexin-V sonuçlarında apoptozu erken dönemde indüklediği görülmektedir. Bu bileşiğin kolon kanser hücre hattındaki aktivitesi hücreyi apoptoza götürmesi ile açıklanabilir (Şekil 235).

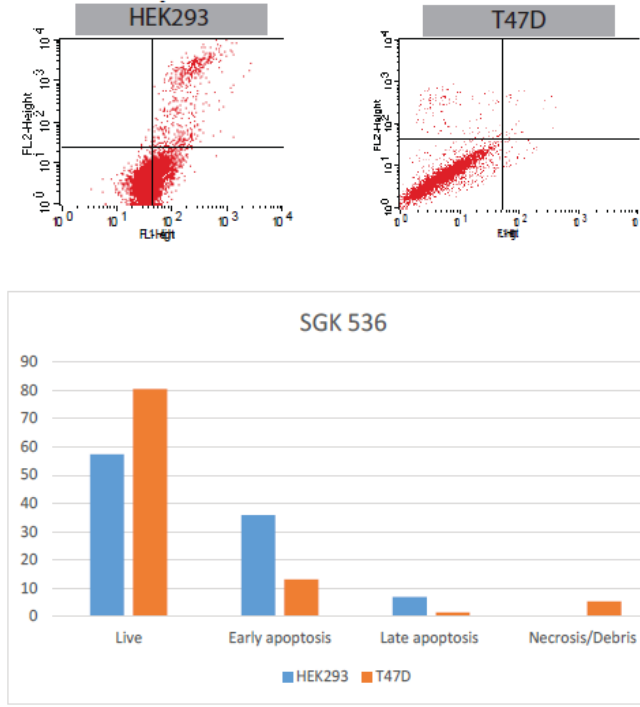


Şekil 235 SGK 520 bileşiğinin HCT-116 hücre hattındaki Annexin-V sonuçları

T47D kanser hücre hattında aktif çıkan bileşiklerden hiç birinin apoptozu indüklediği görülmektedir. Bu bileşiklerin de meme kanseri üzerinde başka yolları kullanarak aktivite gösterdiği düşünülmektedir (Şekil 236-237).



Şekil 236 SGK 519 bileşiğinin T47D hücre hattındaki Annexin-V sonuçları



Şekil 237 SGK 536 bileşiğinin T47D hücre hattındaki Annexin-V sonuçları

7.5.3. Antibakteriyel etkiler ve üreaz doking çalışmaları

H. pylori gastrointestinal reflünün en ciddi sebebini oluşturan patojen bir bakteridir. Çeşitli etmenler neticesinde görülen reflünün sebebi bakteriyel kaynaklı ise tedavi uzamakta ve zorlaşmaktadır. Günümüzde bakteriyel kaynaklı reflünün tedavisinde üçlü tedavi paketi kullanılmakta fakat ne yazık ki enfeksiyon tekrar nüksetmektedir. İlerleyen vakalarda bu durum gastrointestinal sistemde tümörlere neden olmakta ve mide kanserine sebep olmaktadır.

Tez kapsamında sentezlenen bileşikler *H. pylori* suşuna karşı aktivite açısından taranmıştır. Test edilen tüm bileşikler literatürde bildirilen standart ilaçlardan (Huang ve ark., 2015) daha yüksek MIC değerleri ile aktivite göstermiştir. En yüksek aktiviteyi ise tiyosemikarbazit bileşiklerinden **SGK 503**, 2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]-N-(4-nitrofenil)hidrazinokarbotiyoamit, ve **SGK 538**, N-benzil-2-[(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-il)karbonil]hidrazinokarbotiyoamit, kodlu bileşikler 2 µg/ml MIC değeri ile göstermişlerdir. Aynı bileşiklerin MBC değerleri ise 256 µg/ml olarak tespit edilmiştir.

Literatür verilerine baktığımız zaman özellikle triazol bileşiklerinin antiürez aktivitesi görülmektedir (Khan ve ark., 2010). Tez çalışmamızda da açıklandığı üzere ürez enzimi bu bakterinin midenin asit ortamında yaşaması için temel bir enzimdir. Tiyosemikarbazit ve triazol bileşikleri yapıcı üreye benzemelerinden dolayı bu enzimi inhibe etme potansiyeline sahiptir. Bu sebeple, tez kapsamında sentezlenen tüm bileşiklerin *H. pylori* suşuna karşı yüksek aktivite göstermesi bu enzimi inhibe ederek etki gösterebileceklerini düşündürmüştür. Doking çalışmalarında da test edilen bileşikler bu enzime aktif bulunmuştur. **SGK 503** bileşiğinin doking çalışmalarındaki aktivite değerleri ΔG kcal/mol: -6,43 Ki: 19.43 μM ; **SGK 538** bileşiğinin aktivite değerleri ΔG kcal/mol: -6,83 Ki: 9.9 μM olarak kaydedilmiştir. Doking çalışmaları ile aktivite sonuçları korelasyon gösterse de modelleme çalışmalarında en yüksek antiürez aktivite ΔG kcal/mol: -7,12 Ki: 6.05 μM değerleri ile **SGK 536** kodlu bileşiğe ait olarak bulunmuştur. Bileşiklerin enzim ile yaptığı önemli etkileşimler His107 ve Cys142 aminoasitleri olarak görülmüştür.

Tez kapsamında sentezlenen diflunisal türevi bileşiklerin yapıcı üreye benzemeleri antiürez etkinlik göstereceğini düşündürse de enzime bağlı aktivitede tiyosemikarbazit fonksiyonunun önemli olduğu görülmektedir. En yüksek aktivite 4-nitrofenil ve benzil süstitüenti taşıyan tiyosemikarbazit bileşiklerinde görülmüştür. Bu bağlamda antiürez aktivite için elektron çeken bir grubun varlığı ve alkil süstitüentleri önem taşımaktadır. Yüksek aktivite gösteren triazol bileşiklerinde ise halojen süstitüentlerin aktiviteyi olumlu yönde etkilediği görülmektedir.

7.5.4. COX doking sonuçları

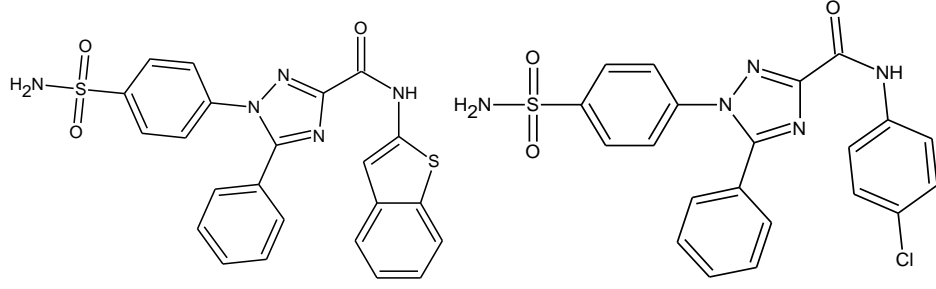
Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar siklooksijenaz enzimini inhibe ederek etki gösterir. Bu ilaçlar, bu enzimin izoformlarından COX-2'ye spesifik ise, ilaçların gastrointestinal sistemdeki yan etkileri en aza indirilmiş olur. COX-2 enzimi enflamasyonun ve kanserli dokularda etkin olduğu da bilinmektedir. Diflunisal üzerinden sentezlenen yeni tiyosemikarbazit ve 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin de bu enzime selektivite göstereceği, antikanser ve antiinflamatuvar etkinliği olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan COX doking çalışmalarında diflunisalin 1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri seçilmiş ve test sonuçlarında çoğu bileşiğin COX-2 selektivitesinin COX-1'den daha fazla olduğu görülmüştür.

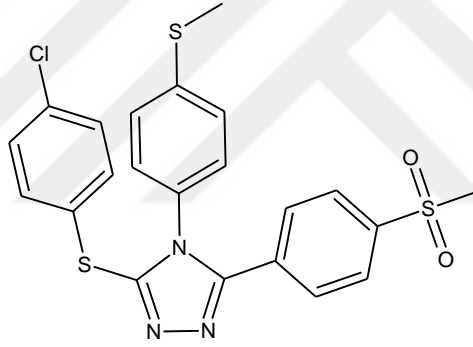
Antikanser etkinlikte özellikle COX-2 enziminin apoptoz yolağı ile ilişkilendirilmesi bu doking çalışmasının temelini oluşturmuştur. Tez kapsamında sentezlenen bileşikler literatür verilerine bağlı olarak sentezlenmiş ve süstitüentler buna göre seçilmiştir. Günümüzde sentez çalışmaları literatür verileri ile beraber daha öncesinden yapılan doking ve modelleme çalışmaları ile desteklenmekte ve bileşikler ona göre sentezlenmektedir. Bu tez çalışmasında ise doking çalışmaları elde edilen biyolojik aktivite sonuçlarını desteklemek adına daha sonradan yapılmıştır.

Doking çalışmalarında test edilen triazol bileşiklerinin hemen hemen hepsi COX enzimine afinite göstermiştir. Bu bileşiklerden **SGK 513, SGK 514, SGK 516, SGK 542, SGK 544, SGK 545 ve SGK 552** bileşikleri COX-2 enzime COX-1'e göre daha selektif bulunmuştur. Antikanser aktivite gösteren **SGK 519 ve SGK 520** bileşikleri ise bu çalışmada COX-2'ye daha çok afinite göstermişlerdir, fakat fark ilk bileşikler kadar olamamıştır. Bu sonuçlara göre, yine de antikanser aktivite ve COX-2 enzim inhibisyonu arasında bir korelasyon olduğu söylenebilir. Fakat, doking çalışmalarında en yüksek aktiviteyi gösteren bileşikler antikanser aktivite göstermemiştir. COX-2 selektif inhibisyonu için ise molekülde halojen süstitüsyona ihtiyaç duyulduğu görülür. En aktif iki bileşiğin karşılaştırması yapıldığında 4-fluorofenil ve alkil türevlerinin COX-2 selektivitesi için önem taşıdığı dikkat çekmektedir. Bileşiklerden fluor ve klor süstitüenti taşıyan triazol türevleri güçlü COX-2 selektivitesi gösterirken klor ve fluor brom ile yer değiştirdiğinde COX-2 seçiciliği düşmektedir (**SGK 547**).

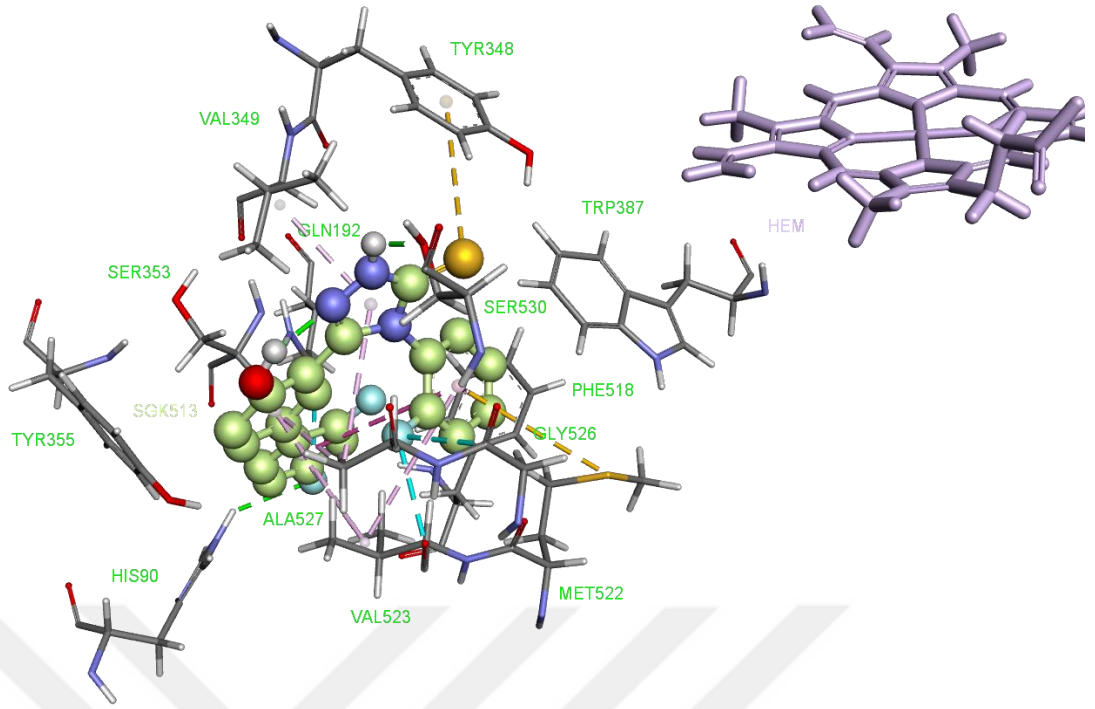
El-Din ve arkadaşları (El-din ve ark., 2014) antienflamatuvar etkilerini araştırmak üzere yaptıkları çalışmada bir dizi yeni 1-[4-(aminosülfonil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol bileşikleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin seçici COX-2 selektivitesini araştırmak için doking çalışması yapmışlardır. Test edilen bileşiklerden halojen süstitüe bileşiğin ve benzotiyazol süstitüenti taşıyan bileşiklerin en yüksek selektiviteyi sağladığını ve gastrointestinal yan etkileri en aza indirilmiş antienflamatuvar ilaç olarak kullanılabileceklerini göstermişlerdir.



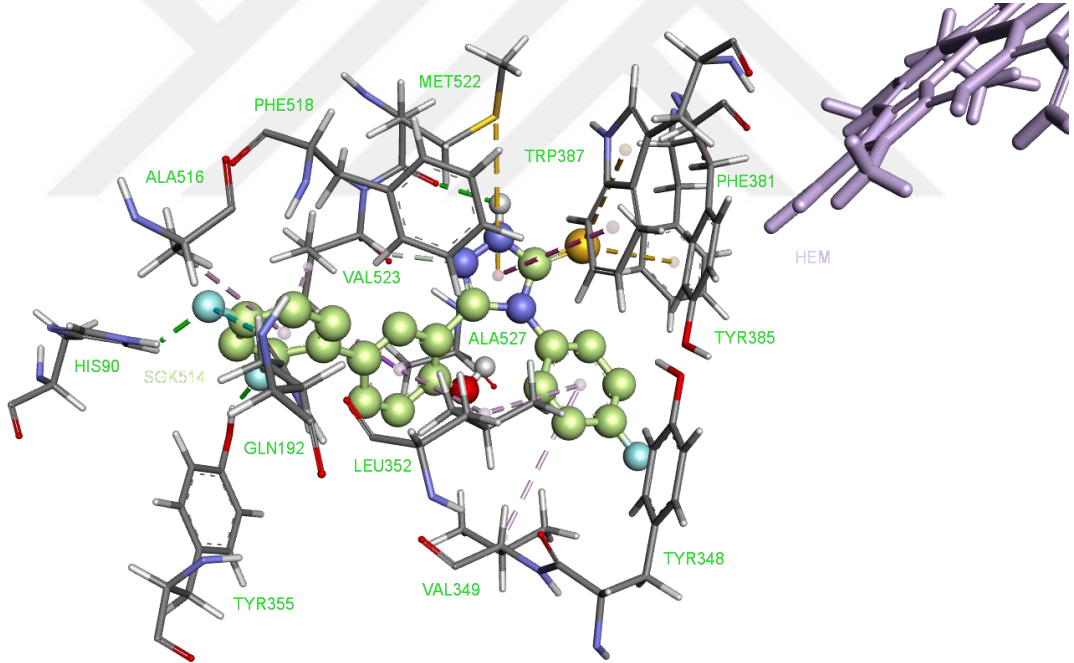
Al-Turki ve arkadaşları (Al-Turki ve ark., 2015) selektif COX-2 inhibisyonunu araştırmak üzere bir dizi yeni heterosiklik bileşikler sentezlemişlerdir. Hem COX-2 enzim aktivitesinin hem de COX doking çalışmalarının yapıldığı bu makalede 4-klorofenil sübstitüenti taşıyan triazol bileşiğinin sentezlenen bileşikler içinde yüksek aktiviteye sahip olduğu ve doking çalışmalarında COX-2 enzimine daha iyi afinite gösterdiğini belirtmişlerdir.



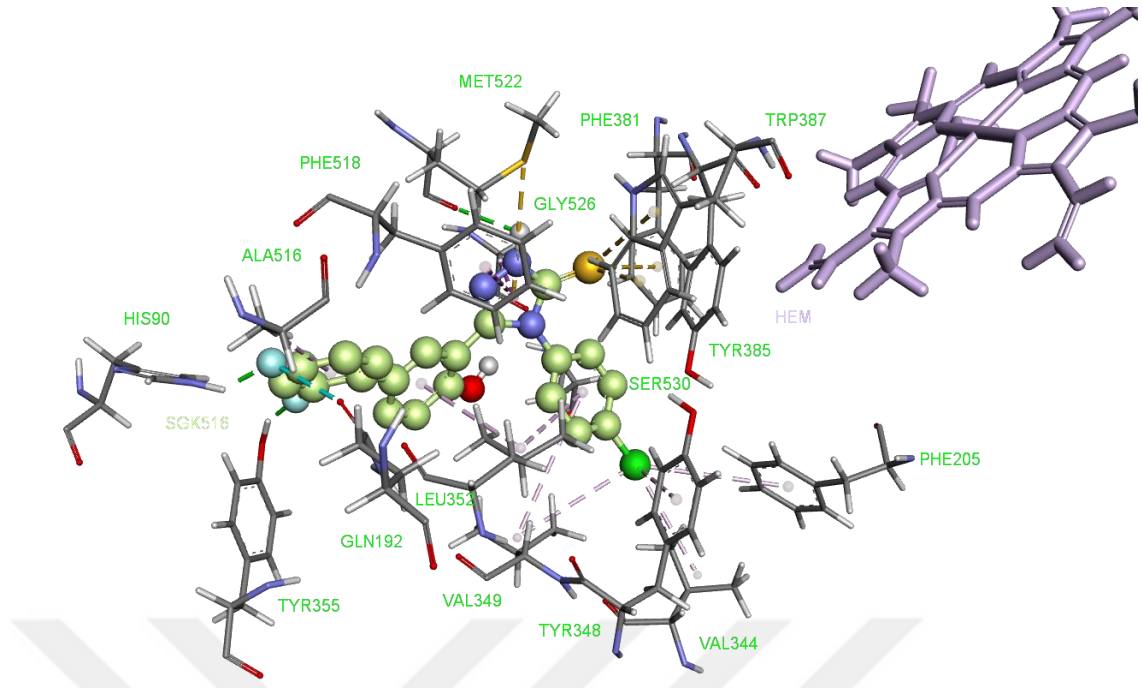
Tez kapsamında test edilen triazol bileşiklerinden en iyi aktivite gösteren bileşiklerin protein ile etkileşimleri **şekil 238-244**'de verilmiştir.



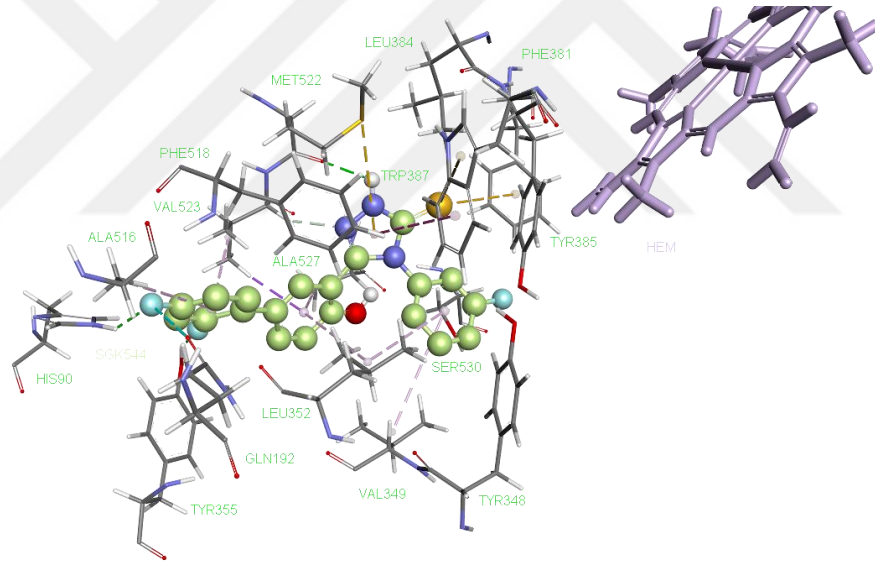
Şekil 238 SGK 513 bileşiminin COX-2 etkileşimi



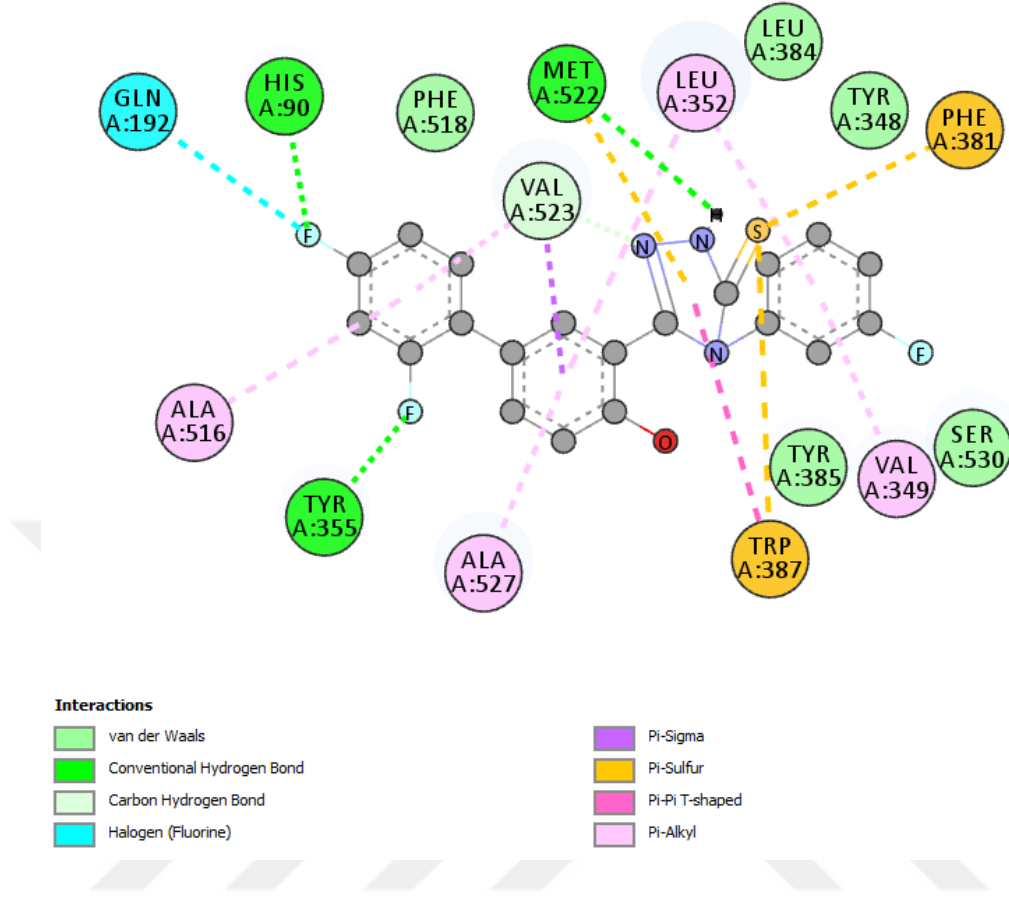
Şekil 239 SGK 514 bileşiminin COX-2 etkileşimi



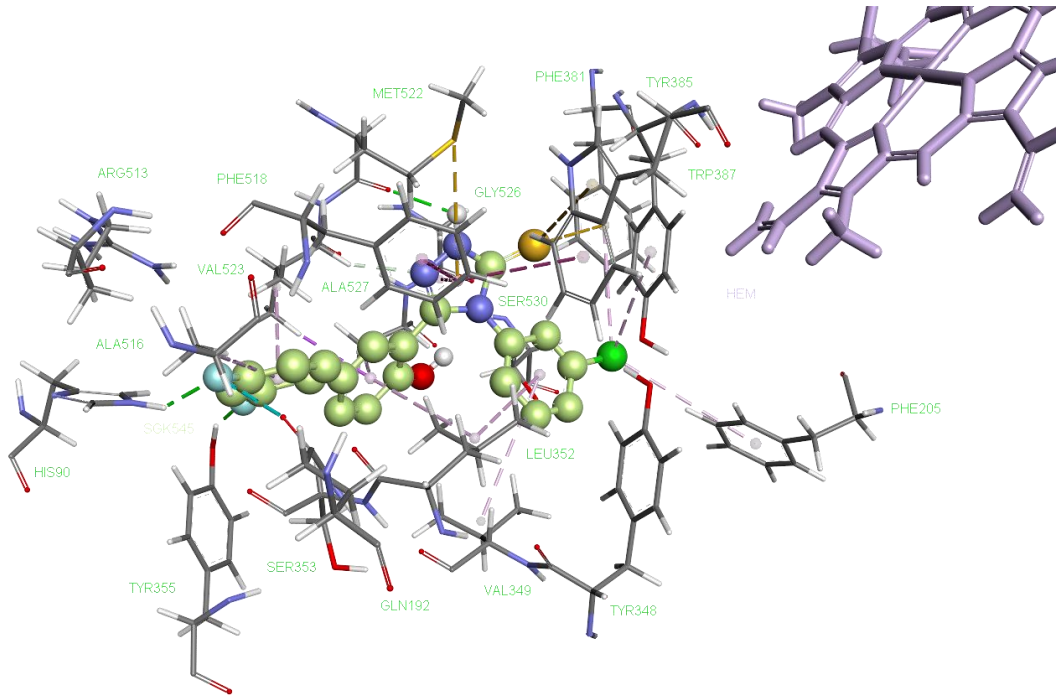
Şekil 240 SGK 516 bileşiminin COX-2 etkileşimi



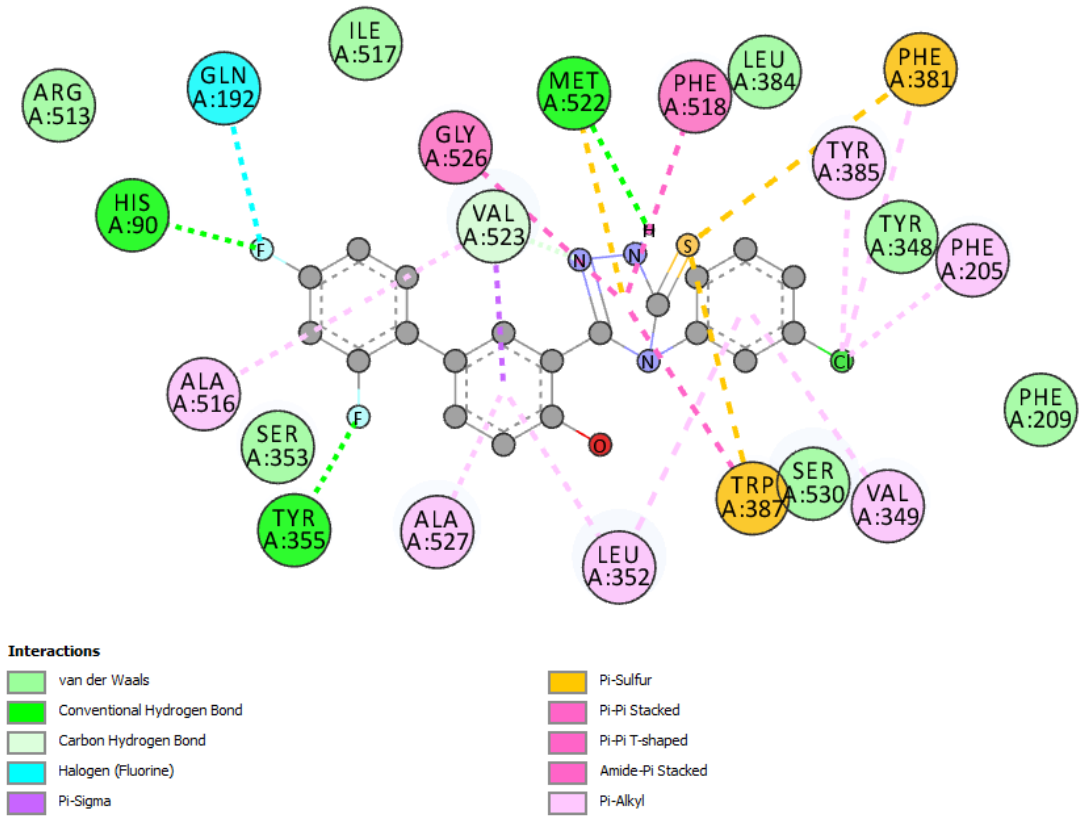
Şekil 241 SGK 544 bileşiminin COX-2 etkileşimi



Şekil 242 SGK 544 bileşiğinin proteinle yaptığı etkileşimin 2 boyutlu görüntüsü



Şekil 243 SGK 545 bileşiğinin COX-2 etkileşimi



Şekil 244 SGK 545 bileşiğinin proteinle yaptığı etkileşimin 2 boyutlu görüntüsü

8. SONUÇ

İnsanlık tarihinde gelişen teknoloji beraberinde hem kolaylık hem de karşılaşılan zorlukları getirmiştir. 1800’lü yıllarda enfeksiyon en ciddi ölüm sebebi iken penisilinin bulunması artık bu hastalığın tedavisini mümkün kılmıştır. İlerleyen teknoloji ile ve artan popülasyonla gelen dış etmenler de günümüzde kanser hastalığını arttırmış ve kanser hücrelerinin var olan anti-kanser ajanlara direnç göstermesinden ötürü tedavisini zorlaştırmıştır. Kemoterapi ve radyoterapi kanserli doku yanında sağlıklı dokuyu da öldürmektedir. Bu nedenle kanser hastalığı için spesifik bir ilaç arayış çalışmaları devam etmektedir.

Tez çalışmamızda bu amaca yönelik literatürde antikanser etkinliği bildirilmiş diflunisal üzerinden çeşitli türevler sentezlenmiştir. Sentezlenen tiyosemikarbazit ve 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin de antikanser etkinliğinin bildirilmesi tez çalışmamızın temelini oluşturmuş olup, iki adet tiyosemikarbazit ve iki adet triazol bileşiğinin antikanser aktiviteleri tespit edilmiştir. Antikanser etkinin apoptoz yoluna etkisini araştırmak için Annexin deneyi yapılmış ama sadece bir triazol bileşiğinin apoptozu indükleyerek antikanser etki gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Kanser hastalığının daha oluşmadan önlemine almak bu tedavide en önemli adımı oluşturmaktadır. Bu amaçla enfeksiyonu ilerlediğinde mide kanserine sebep olan *H. pylori* suşuna karşı sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel etkinlikleri araştırılmış ve hemen hemen tüm bileşiklerin literatürde bildirilen standart ilaçlara oranla daha iyi aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bileşikler bu bilgiler ışığında ileride *H. pylori* enfeksiyonuna bağlı reflünün tedavisinde kullanılabilmesi için umut vaatmektedir.

Bu çalışmanın bir sonraki adımında aktif çıkan bileşiklerin daha detaylı araştırmaları yapılarak etki mekanizmalarının bulunması amaçlanmaktadır. İlerleyen dönemlerde ise *in-vivo* testleri ve ardından hayvan deneyi çalışmaları ile proje bir sonraki aşamaya taşınacaktır.

9. REFERANSLAR

Abid OUR, Babar TM, Ali FI. Identification of novel urease inhibitors by high-throughput virtual and *in vitro* screening. ACS Med Chem Lett. 2010; 1(4): 145–149.

Alberts B, Johnson A, Lewis J. Molecular Biology of the Cell. 4th edition. New York: Garland Science; 2002.

Ali B, Kumar R, Parmar SS, Dwivedi C, Harbison RD. Antihemolytic and anticonvulsant activities of 1-(2,4-dichloro/2,4,5-trichlorophenoxyacetyl)-4-alkyl/arylthiosemicarbazides and their inhibition of NAD-dependent oxidations and monoamine oxidase. J Pharm Sci. 1975; 64(8): 1329-1333.

Al-Saadi MS, Faidallah HM, Rostom SAF. Synthesis and Biological Evaluation of Some 2,4,5-Trisubstituted Thiazole Derivatives as Potential Antimicrobial and Anticancer Agents. Arch Pharm Chem Life Sci. 2008; 341: 424 – 434.

Al-Soud YA, Al-Dweri MN, Al-Masoudi NA. Synthesis, antitumor and antiviral properties of some 1,2,4-triazole derivatives. Il Farmaco. 2004; 59(10): 775-783.

Al-Turki DA, Al-Omar MA, Abou-zeid LA, Shehata IA, Al-Awady MS. Design, synthesis, molecular modeling and biological evaluation of novel diaryl heterocyclic analogs as potential selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. Saudi Pharm J. 2015; In Press.

Amir M, Kumar H, Javed SA. Non-carboxylic Analogues of Naproxen: Design, Synthesis and Pharmacological Evaluation of some 1,3,4-Oxadiazole/Thiadiazole and 1,2,4-Triazole Derivatives. Arch Pharm Chem Life Sci. 2007; 340: 577-585.

Amir M, Kumar S. Anti-inflammatory and Gastro Sparing Activity of Some New Indomethacin Derivatives. Arch Pharm Chem Life Sci. 2005; 338: 24-31.

Arora S, Wang XI, Keenan SM, Andaya C, Zhang Q, Peng Y, Welsh WJ. Novel Microtubule polymerization inhibitor with potent anti-proliferative and anti-tumor activity. Cancer Res. 2009; 69(5): 1910-1915.

Aşkar TK, Ergün N, Turunç V. Isı şok proteinleri ve fizyolojik roller. Kafkas Üniv Vet Fak Derg. 2007; 13(1): 109-114.

Aydın S, Kaushik-Basu N, Özbaş-Turan S, Akbuğa J, Mega Tiber P, Orun O, Gurukumar KR, Basu A, Küçükgülzel ŞG. Synthesis of 1-aryl-3,5-dimethyl-1H-pyrazoles as anti-HCV and anticancer agents. Lett Drug Des Discov. 2014; 11(2): 121-131.

Bahadur S, Singh SP, Shukla MK. Synthesis of some new thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as potential antiviral agents. *Arch Pharm (Weinheim)*. 1982; 315: 312-317.

Balcı M. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi. ODTÜ Geliştirme Vakfı, Yayıncılık ve İletişim A.Ş. Yayınları, ODTÜ Yayıncılık. 4. Basım, Ankara; 2013.

Bhat MA, Khan AA, Khan S, Al-Omar MA, Parvez MK, Al-Dosari MS, Al-Dhfyhan A. Synthesis and anti-Candidal activity of N-(4-aryl/cyclohexyl)- 2-(pyridine-4-yl carbonyl) hydrazinecarbothioamide. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014; 24: 1299–1302.

Boschelli, DH, Connor DT, Bornemeier DA, Dyer RD, Kennedy JA, Kuuipers PJ, Okonkwo GC, Schrier DJ, Wright CD. 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-Thiadiazole and 1,2,4-Triazole Analogs of the Fenamates: In Vitro Inhibition of Cyclooxygenase and 5-Lipoxygenase Activities. *J Med Chem*. 1993; 36: 1802-1810.

Brogden RN, Heel RC, Pakes GE, Speight TM, Avery GS. Diflunisal: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Pain and Musculoskeletal Strains and Sprains and Pain in Osteoarthritis Evaluations On New Drugs. *Drugs*. 1980; 19(2): 84-106.

Brunelle FM, and Verbeeck RK. Conjugation Deconjugation Cycling Of Diflunisal Via B-Glucuronidase Catalyzed Hydrolysis Of Its Acyl Glucuronide In The Rat. *Life Sci*. 1997; 60(22): 2313-2021.

Campanale M, Nucera E, Ojetti V, Cesario V, Di Rienzo TA, D'Angelo G. Nickel free-diet enhances the Helicobacter pylori eradication rate: a pilot study. *Dig Dis Sci*. 2014; 59: 1851-1855.

Cannel GR, Vesey DA, Dickinson RG. Inhibition of proliferation of HT-29 colon adenocarcinoma cells by carboxylate NSAIDs and their acyl glucuronides. *Life Sci*. 2001; 70(1): 37-48.

Cesur N, Birteksöz S, Ötük G. Synthesis and biological evaluation of some new thiosemicarbazide, 4-thiazolidinone, 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives bearing imidazo[1,2-a]pyridine moiety. *Acta Pharma Turcica*. 2002; 44: 23-41.

Cesur N, Cesur Z. Some imidazo[1,2-a]pyridine derivatives as possible antimycobacterials. *J Fac Pharm*. 1998; 32: 29-35.

Cesur Z, Güner H, Ötük G. Synthesis and antimycobacterial activity new imidazo[2,1-b]thiazole derivatives. *Eur J Med Chem*. 1994; 29: 981-983.

Cihan-Üstündag G, Gürsoy E, Naesens L, Ulusoy-Güzeldemirci N, Çapan G. Synthesis and antiviral properties of novel indole-based thiosemicarbazides and 4-thiazolidinones. *Bioorg Med Chem.* 2016; 24: 240–246.

Cretu OD, Barbuceanu SF, Saramet G, Draghici C. Synthesis and characterization of some 1,2,4-triazole-3(4h)-thiones obtained from intramolecular cyclization of new 1-(4-(4-X-phenylsulfonyl)benzoyl)-4-(4-iodophenyl)- thiosemicarbazides. *J Serb Chem Soc.* 2010; 75(11): 1463-1471.

Çalışır MM, Koçyiğit-Kaymakçioğlu B, Özbek B, Ötük G. Synthesis and antimicrobial activity of some novel schiff bases containing 1,2,4-triazole-3-thione. *E-J Chem.* 2010; 7(S1): 458-464.

Çapan G, Ulusoy N, Ergenç N, Kiraz M. New 6-phenylimidazo[2,1-b]thiazole derivatives: Synthesis and antifungal activity. *Monatsh für Chemie.* 1999; 130: 1399-1407.

Çıkla P, Arora P, Basu A, Talele TT, Kaushik-Basu N, Küçükgülzel ŞG. Etodolac Thiosemicarbazides: a novel class of hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitors. *Marmara Pharm J.* 2013; 17: 138-146.

Çıkla P, Özsavcı D, Bingöl-Özakpınar O, Şener A, Çevik Ö, Özbaş-Turan S, Akbuğa J, Şahin F, Küçükgülzel ŞG. Synthesis, Cytotoxicity, and Pro-Apoptosis Activity of Etodolac Hydrazide Derivatives as Anticancer Agents. *Arch Pharm Chem Life Sci.* 2013; 346: 367–379.

Çıkla-Süzgün P, Kaushik-Basu N, Basu A, Arora P, Talele TT, Durmaz İ, Cetin-Atalay R, Küçükgülzel ŞG. Anti-Cancer and Anti-Hepatitis C virus NS5B polymerase activity of Etodolac 1,2,4-Triazoles. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2015; 30(5):778-85.

Çoruh I, Rollas S, Turan-Özbaş S, Akbuğa J. Synthesis and evaluation of cytotoxic activities of some 1,4-disubstituted thiosemicarbazides, 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-5-thiones derived from benzilic acid hydrazide. *Marmara Pharm J.* 2012; 16: 56-63.

Dadaş Y, Coşkun GP, Bingöl-Özakpınar Ö, Özsavcı D, Küçükgülzel ŞG. Synthesis and Anticancer Activity of Some Novel Tolmetin Thiosemicarbazides. *Marmara Pharm J.* 2015; 19: 259-267.

Debeleç-Bütüner B, Kantarcı G. Mutasyon, DNA Hasarı, Onarım Mekanizmaları Ve Kanserle İlişkisi. *J Fac Pharm.* 2006; 35(2): 149 - 170.

Demertzi DK, Domopoulou A, Demertzis MA. Palladium (II) Complexes of 2-Acetylpyridine N(4)-Methyl, N(4)-Ethyl and N(4)-Phenyl - Thiosemicarbazones. Crystal Structure of Chloro (2-Acetylpyridine N(4)-Methylthiosemicarbazono)

Palladium (II). Synthesis, Spectral Studies, In vitro and In vivo Antitumour Activity. *J Inorg Biochem.* 1997; 68: 147-155.

Doğan HN, Duran A, Yemni E. Synthesis and antibacterial activity of 1-(3-hydroxy-2-naphthoyl)-4-substituted thiosemicarbazides. *Drug Metab Drug Interact.* 1999; 15(2-3): 187-195.

Doğan HN, Rollas S, Erdeniz H. Synthesis, structure elucidation and antimicrobial activity of some 3-hydroxy-2-naphthoic acid hydrazide derivatives. *II Farmaco.* 1998; 53: 462-467.

Doğan HN, Duran A, Rollas S. Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1*H*-4,5-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-1,2,4-triazoline-5-thiones. Part II. *Indian J Chem.* 2005; 44B: 2301-2307.

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

Durgun BB, Rollas S, Apaydın S, Öztürk R. Synthesis and antimicrobial activity of some new 1-[4-(4-fluorobenzoylamino)-benzoyl]-4-substituted thiosemicarbazides. *Drug Metab Drug Interac.* 1995;12(2): 145-150.

Dzitko K, Paneth A, Plech T, Pawelczyk J, Staczek P, Stefanska J, Paneth P. 1,4-Disubstituted Thiosemicarbazide Derivatives are Potent Inhibitors of *Toxoplasma gondii* Proliferation. *Molecules.* 2014; 19: 9926-9943.

Eaton KA, Brooks CL, Morgan DR, Krakowka S. Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. *Infect Immun.* 1991; 59: 2470-2475.

El-Din G, Abuo-Rahma AA, Abdel-Aziz M, Farag NA, Kaoud TS. Novel 1-[4-(Aminosulfonyl)phenyl]-1*H*-1,2,4-triazole derivatives with remarkable selective COX-2 inhibition: Design, synthesis, molecular docking, anti-inflammatory and ulcerogenicity studies. *Eur J Med Chem.* 2014; 83: 398-408.

El-Metwally NM, Al-Hazmi GAA. Spectroscopic evaluation for VO(II), Ni(II), Pd(II) and Cu(II) complexes derived from thiosemicarbazide: A special emphasis on EPR study and DNA cleavage. *Spectrochim Acta A.* 2013; 107: 289–295.

El-Sabbagh OI, Rady HM. Synthesis of new acridines and hydrazones derived from cyclic β -diketone for cytotoxic and antiviral evaluation. *Eur J Med Chem.* 2009; 44: 3680-3686.

Erdamar H, Kazancı FH, Gök S. Kanserde Biyokimyasal Değişiklikler. J Clin Anal Med. 2015; 1-9.

Erdik E. Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler. 5. Baskı 2008, s: 317-385.

Ergenç N, İlhan E, Ötük G. Synthese und biologische Wirkung einiger 1,4-disubstituierter Thiosemicarbazide und deren 1,2,4-triazol-5-thion-derivate. Pharmazie. 1992; 47(1): 59-60.

Farghaly AR, El-Kashef H. Synthesis of some new azoles with antiviral potential. Arkivoc. 2006; 11: 76-90.

Flieger J, Tatarczak-Michalewska M, Wujec M, Pitucha M, Swieboda R. RP-HPLC analysis and in vitro identification of antimycobacterial activity of novel thiosemicarbazides and 1,2,4-triazole derivatives. J Pharm Biomed Anal. 2015; 107: 501-511.

Funk LA, Johnson MC, Kung P, Meng JJ, Zhou JZ. Amide resorcinol compounds. Patent No: WO2006117669 A1. 2006.

Gobis K, Foks H. Microwave-assisted synthesis of novel 4-N,N-dimethylaminoand 4-cycloamino- substituted 1,2,4-triazole-3-thiones. Heteroatom Chemistry. 2010; 21(3): 188-195.

Goswami BN, Katakya JCS, Baruah JN. Synthesis and antibacterial activity of 1-(2,4-dichlorobenzoyl)-4-substituted thiosemicarbazides, 1,2,4-triazoles and their methyl derivatives. J Heterocyclic Chem. 1984; 21: 1225-1229.

Gottlieb HE, Vadim K, Abraham N. 'NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities' J Org Chem. 1997; 62: 7512-7515.

Gökçe M, Çakır B, Özçelik B, Abbasoğlu U, Şahin MF. Synthesis and antimicrobial activity of some 4-alkyl and aryl substituted [(2-oxobenzothiazolin-3-yl)acetyl]-3-semicarbazides and thiosemicarbazides. J Fac Pharm Gazi. 2000; 17(1): 61-70.

Gururaja TL, Goff D, Kinoshita T, Goldstein E, Yung S, McLaughlin J, Pali E, Huang J, Singh R, Daniel-Issakani S, Hitoshi Y, Cooper RDG, Payan DG. R-253 Disrupts Microtubule Networks in Multiple Tumor Cell Lines. Clin Cancer Res. 2006; 12(12): 3831-3842.

Gülberman NN, Doğan HN, Rollas S, Johansson C, Çelik C. Synthesis and structure elucidation of some new thioether derivatives of 1,2,4-triazoline-3-thiones and their antimicrobial activities. Il Farmaco. 2001; 56(12): 953-958.

Gürsoy A, Karali N. Synthesis and anticonvulsant activity of new acylthiosemicarbazides and thiazolidones. *Il Farmaco*. 1995; 50(12): 857-866.

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

Güzeldemirci Ulusoy N, Küçükbasmaci Ö. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1-b]thiazole moiety. *Eur J Med Chem*. 2010; 45(1): 63-68.

Habib NS, Khalil MA. Synthesis and antimicrobial activity of novel quinazolone derivatives. *J Pharm Sci*. 1984; 73(7): 982-985.

Habib NS, Issa AS, Rida Samia M, Ashour FA, Tawil GG. Synthesis of alkyloxybenzamide derivatives as potential antimicrobial agents. *Pharmazie*. 1986; 41(11): 761-764.

Hahn MA, Adamson RH. Pharmacology of 3,5-Diamino-1,2,4-Triazole (Guanazole). I. Antitumor Activity of Guanazole. *J Natl Cancer Inst*. 1972; 48(3): 783-790.

Hamanaka RB, Chandel NS. Targeting glucose metabolism for cancer therapy. *J Exp Med* 2012; 209(2): 211-215.

Hannah J, Ruyle WV, Jones H, Matzuk AR, Kelly KW, Witzel BE, Holtz WJ, Houser RA, Shen TY. Novel analgesic-antiinflammatory salicylates. *J Med Chem*. 1978; 21(10): 93-100.

Hassan GS, El-Messery SM, Al-Omary FA, Al-Rashood ST, Shabeyek MI, Abulfadl YS, Habib EE, El-Hallouty SM, Fayad W, Mohamed KM, El-Menshawi S, El-Subbagh HI. Nonclassical antifolates, part 4.5-(Aminothiazol-4y)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole -3-thiols as a new class of DHFR inhibitors: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study. *Eur J Med Chem*. 2013; 66: 135-145.

He J, Wang X, Zhao X, Liang Y, He H, Fu L. Synthesis and antitumor activity of novel quinazolinone derivatives containing thiosemicarbazide moiety. *Eur J Med Chem*. 2012; 54: 925-930.

He QJ, Yang B, Lou YJ, Fang RY. Contragestazol (DL111-IT) inhibits proliferation of human androgen-independent prostate cancer cell line PC3 *in vitro* and *in vivo*. *Asian J Androl*. 2005; 7(4): 389-393.

Hixson LJ, Alberts DS, Krutzsch M, Einsphar J, Brendel K, Gross PH, Paranka NS, Baier M, Emerson S, Pamukcu R, Burt RW. Antiproliferative effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs against human colon cancer cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994; 3: 433-438.

Holla S, Veerendra B, Shivananda MK, Poojary B. Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles. *Eur J Med Chem.* 2003; 38: 759-767.

Huang J, Zhou J, Song S, Song H, Chen Z, Yi W. A new and efficient $ZnCl_2$ -catalyzed synthesis and biological evaluation of novel 2-amino-3,5-dicyano-4-aryl-6-aryl-aminopyridines as potent antibacterial agents against *Helicobacter Pylori* (HP). *Tetrahedron.* 2015; 8628-8636.

Hung DY, Mellick GD, Prankerd RJ, Roberts MS. Synthesis, identification, characterization, stability, solubility, and protein binding of ester derivatives of salicylic acid and diflunisal. *Int J Pharm.* 1997; 153: 25–39.

Jeong N, Lee SJ, Choi KH, Chung S. A Facile Preparation of the Fluoroaryl Zinc Halides: an Application to the Synthesis of Diflunisal. *Bull Korean Chem Soc.* 2000; 21(2): 165-166.

Jones H, Houser RW, Utne T, Jobson RB, Lovell AV. U.S. Patent 4,225,730, 1980. 09.30

Joshi SD, Vagdevi HM, Vaidya VP, Gadaginamath GS. Synthesis of new 4-pyrrol-1-yl benzoic acid hydrazide analogs and some derived oxadiazole, triazole and pyrrole ring systems: a novel class of potential antibacterial and antitubercular agents. *Eur J Med Chem.* 2008; 43(9): 1989-1996.

Kalyoncuoğlu N, Rollas S, Sür-Altın D, Yeğenoğlu Y, Anđ Ö. 1-[p-(Benzoylamino)benzoyl]-4-substituted thiosemicarbazides: Synthesis and antibacterial and antifungal activities. *Pharmazie.* 1992; 47: 796-797.

Kane JM, Staeger MA, Dalton CR, Miller FP, Dudley MW, Ogden AML, Kehne JH, Ketteler HJ, McCloskey TC, Senyah Y, Chmielewski PA, Miller JA. 5-Aryl-3-(alkylthio)-4H-1,2,4-triazoles as Selective Antagonists of Strychine-Induced Convulsions and Potential Antispastic Agents. *J Med Chem.* 1994; 37: 125-132.

Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J.* 2016; 39: 14-23.

Karakuş S, Çoruh U, Barlas-Durgun B, Vázquez-López EM, Özbaş-Turan S, Akbuğa J, Rollas S. Synthesis and cytotoxic activity of some 1,2,4-triazoline-3-thione and 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Marmara Pharm J.* 2010; 14: 84-90.

Katritzky AR, Khashab NM, Gromova AV. Preparations of diversely substituted thiosemicarbazides and N-hydroxythioureas. *Arkivoc.* 2006; 3: 226-236.

Kaushik-Basu N, Bopda-Waffo A, Talele TT, Basu A, Chen Y, Küçükgülzel ŞG. 4-Thiazolidinones: A novel class of hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitors. *Front Biosci.* 2008; 13: 3857-3868.

Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.10. Baskı 2002, s: 960-994.

Khaled RAA, Eman KAA, Mohamed AA, Rasha RA, Rania BB. Synthesis and Anticancer Activity of Some New Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one Derivatives. *Molecules.* 2014; 19: 3297-3309.

Khan I, Ali S, Hameed S, Rama NH, Hussain MT, Wadood A, Uddin R, Ul-Haq Z, Khan A, Ali S, Choudhary MI. Synthesis, antioxidant activities and urease inhibition of some new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Eur J Med Chem.* 2010; 45: 5200-5207.

Khanage S, Mohite P, Pandhare R, Raju A. Synthesis and pharmacological evaluation of isoxazole derivatives containing 1,2,4-triazole Moiety. *Marmara Pharm J.* 2012; 16: 134-140.

Kim SH, Kim JG. Organozinc Reagents for Facile Synthetic Route to Diflunisal, Fenbufen and Felbinac. *Bull Korean Chem Soc.* 2011; 32(1): 341-343.

Kreutz W. Diflunisal for the Treatment of Cancer. Patent No: US 2006/0293390. 2006.

Küçükgülzel İ, Küçükgülzel ŞG, Rollas S, Kiraz M. Some 3-Thioxo/Alkylthio-1,2,4-triazoles with a Substituted Thiourea Moiety as Possible Antimycobacterials. *Bioorg Med Chem Lett.* 2001; 11: 1703-1707.

Küçükgülzel İ, Küçükgülzel ŞG, Rollas S, Ötük-Saniş G, Özdemir O, Bayrak I, Altuğ T, Stables JP. Synthesis of some 3-(aryllalkylthio)-4-alkyl/aryl-5-(4-aminophenyl)-4H-1,2,4-triazole derivatives and their anticonvulsant activity. *Il Farmaco.* 2004; 59(11): 893-901.

Küçükgülzel İ, Rollas S, Ülgen M. Synthesis and characterizations of some thiourea derivatives from 1,2,4-triazoline-3-thiones. *J Pharm Univ Mar.* 1994; 10(1): 17-25.

Küçükgülzel İ, Tatar E, Küçükgülzel ŞG, Rollas S, De Clercq E. Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents. *Eur J Med Chem.* 2008; 43(2), 381-392.

Küçükgülzel ŞG, Rollas S, Erdeniz H, Kiraz M. Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of ethyl 2-arylhydrazono-3-oxobutyrate. *Eur J Med Chem.* 1999; 34: 153-160.

Küçükgülzel ŞG, Oruç EE, Rollas S, Şahin F, Özbek A. Synthesis, Characterisation and Biological Activity of Novel 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles and some related compounds. *Eur J Med Chem.* 2002; 37(3): 197-206.

Küçükgülzel ŞG, Mazi A, Sahin F, Öztürk S, Stables J. Synthesis and biological activities of diflunisal hydrazide-hydrazones. *Eur J Med Chem.* 2003; 38: 1005-1013.

Küçükgülzel ŞG, Kocatepe A, Clercq ED, Şahin F, Güllüce M. Synthesis and biological activity of 4-thiazolidinones, thiosemicarbazides derived from diflunisal hydrazide. *Eur J Med Chem.* 2006; 41: 353-359.

Küçükgülzel ŞG, Küçükgülzel İ, Tatar E, Rollas S, Şahin F, Güllüce M, Clercq Erik De, Kabasakal L. Synthesis of some novel heterocyclic compounds derived from diflunisal hydrazide as potential anti-infective and anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem.* 2007; 42: 893-901.

Küçükgülzel ŞG, Koç D, Çıkla P, Özşavcı D, Bingöl-Özakpınar Ö, Mega-Tiber P, Orun O, Erzincan P, Erdem SS, Şahin F. Synthesis of Tolmetin Hydrazide-Hydrazones And Discovery of a Potent Apoptosis Inducer In Colon Cancer Cell. *Arch Pharm,* 2015; 348(10): 730-42.

Küçükgülzel ŞG, Süzgün P. Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *Eur J Med Chem.* 2015; 97: 830-870.

Küçükgülzel ŞG, Coşkun GP. Macromolecular drug targets in cancer treatment and thiosemicarbazides as anticancer agents. *Anticancer Agents Med Chem.* 2016, in press.

Kylmä T, Tois J, Xu Y, Franzén R. One step synthesis of Diflunisal using a Pd-diamine complex. *Cent Eur J Chem.* 2009; 7(4): 818–826.

Ledeţi IV, Alexa AA, Alexab, Bercean VN. Structural NMR Analysis of Triazolic Compounds Derived From Isonicotinic Acid. *Ser Chem.* 2011; 20(1): 81-86.

Li Y, McIntosh K, Chen J, Zhang C, Gao Q, Borneman J, Raginski K, Mitchell J, Shen L, Zhang J, Lu D, Chopp M Allogeneic bone marrow stromal cells promote

glial-axonal remodeling without immunologic sensitization after stroke in rats. *Exp Neurol*. 2006; 198: 313-325.

Li Z, Gu Z, Yin K, Zhang R, Deng Q, Xiang J. Synthesis of substituted-phenyl-1,2,4-triazol-3-thione analogues with modified D-glucopyranosyl residues and their antiproliferative activities. *Eur J Med Chem*. 2009, 44(11): 4716-4720.

Liu J, Yi W, Wan Y, Ma L, Song H. 1-(1-Arylethylidene)thiosemicarbazide derivatives: A new class of tyrosinase inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2008; 16: 1096-1102.

Lu D, Cottam HB, Corr M, Carson DA. Repression of β -catenin function in malignant cells by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(51): 18567-18571.

Lu X, Xie W, Reed D, Bradshaw WS, Simmons DL. Nonsteroidal antiinflammatory drugs cause apoptosis and induce cyclooxygenases in chicken embryo fibroblasts *Proc Natl Acad Sci*. 1995; 92(17): 7961-7965.

Malki A, Elbayaa RY, Ashour HM, Loffredo CA, Youssef AM. Novel thiosemicarbazides induced apoptosis in human MCF-7 breast cancer cells via JNK signaling. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2014; 3: 1-10.

Mavrova A, Wesselinova D, Tsenov YA, Denkova P. Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells. *Eur J Med Chem*. 2009; 44(1): 63-69.

Mavrova A, Wesselinova D. Examinations On The Cytotoxicity of Some 2,5-Disubstituted-1,2,4-Triazoles And 1,3,4-Thiadiazoles And Their Precursors Towards Guinea Hen Cells *J Univ Chem Techn Metall*. 2012; 47(3): 251-256.

Mavrova AT, Wesselinova D, Tsenov JA, Lubenov LA. Synthesis and antiproliferative activity of some new thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones containing 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole moiety. *Eur J Med Chem*. 2014; 86: 676-683.

Meng X, Zhong J, Liu S, Murray M, Gonzalez-Angulo AM. A new hypothesis for the cancer mechanism. *Cancer Metastasis Rev*. 2012; 31: 247-268.

Mir I, Siddiqui MT, Comrie AM. Antituberculosis Agents. V: α -[5-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio]acetylhydrazide and related compounds. *J Pharm Sci*. 1991; 80(6): 548-550.

Mishra RK, Tewari RK, Srivastava SK, Bahel SC. Synthesis and antifungal activity of some 1,4-disubstituted-thiosemicarbazides, 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles

and 3,4-disubstituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles. *J Indian Chem Soc.* 1991; 68: 110-112.

Mlahi MR, Azhari SJ, El-Asmy AA, Mostafa MM. Comparative spectroscopic and DFT calculations of binary and ternary complexes derived from 4-allyl-1-(2-hydroxybenzoyl) thiosemicarbazide (L1) and 2,20-dipyridyl. *Spectrochim Acta A.* 2015; 134: 465–472.

Moise M, Sunel V, Profire L, Popa M, Desbrieres J, Peptu C. Synthesis and biological activity of some new 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole compounds containing a phenylalanine moiety. *Molecules.* 2009; 14(7): 2621-2631.

Mullican MD, Wilson MW, Connor DT, Kostlan CR, Schrier DJ, Dyer RD. Design of 5-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, -1,3,4-oxadiazoles, and -1,2,4-triazoles as Orally-Active, Nonulcerogenic Antiinflammatory Agents. *J Med Chem.* 1993; 36: 1090-1099.

Nargund LVG, Reddy GRN, Hariprasad V. Anti-inflammatory Activity of Substituted 1,3,4-Oxadiazoles. *J Pharm Sci.* 1994; 83(2): 246-248.

Nofal ZM, Soliman EA, El-Karim SSA, Elzahar MI, Srouf AM, Sethumadhavan S, Maher TJ. Novel Benzimidazole Derivatives As Expected Anticancer Agents. *Acta Pol Pharm Drug Research.* 2011; 68(4): 519-534.

Ouyang X, Chen X, Piatnitski EL, Kiselyov AS, He H. Synthesis and structure–activity relationships of 1,2,4-triazoles as a novel class of potent tubulin polymerization inhibitors *Bioorg Med Chem Lett.* 2005; 15: 5154–5159.

Önkol T, Doğruer DS, Uzun L, Adak S, Özkan S, Şahin MF. Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2010; 23(2): 277-284.

Palaska E, Şahin G, Kelican P, Durlu NT, Altinok G. Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones. *II Farmaco.* 2002; 57: 101-107.

Parmar SS, Joshi PC, Ali B, Cornatze WE. Anticonvulsant activity and inhibition of respiration in rat brain homogenates by substituted oxadiazoles. *J Pharm Sci.* 1974; 63(6): 872-875.

Patel SR, Gangwal R, Sangamwar AT, Jain R. Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR study of hydrazide, semicarbazide and thiosemicarbazide derivatives of 4-(adamantan-1-yl)quinoline as anti-tuberculosis agents. *Eur J Med Chem.* 2014; 85: 255-267.

Perdicchia D, Licandro E, Maiorana S, Baldoli C, Giannini C. A new 'one-pot' synthesis of hydrazides by reduction of hydrazones. *Tetrahedron*. 2003; 59: 7733–7742.

Pietramaggiore G, Scherer SS, Cervi D, Klement G, Orgill DP. Tumors stimulate platelet delivery of angiogenic factors in vivo: an unexpected benefit. *Am J Pathol*. 2008; 173(6): 1609–1616.

Pishawikar SA, More HN. Synthesis of Mannich Bases of Thiosemicarbazide as DNA Polymerase inhibitors and Novel Antibacterial Agents. *Int J Pharm Bio Sci*. 2013; 4(1): 549-556.

Ram JV, Pandey HN. Synthesis of 5-membered heterocycles and related compounds. *Chem Pharm Bull*. 1974; 22(12): 2778-2783.

Raman K.; Singh H.K.; Salzman S.K.; Parmar S.S. Substituted Thiosemicarbazides and Corresponding Cyclized 1,3,4-Oxadiazoles and Their Anti-inflammatory Activity. *J Pharm Sci*. 1993; 82(2): 167-169.

Rane RA, Naphade SS, Bangalore PK, Palkar MB, Shaikh MS, Karpoornath R. Synthesis of novel 4-nitropyrrole-based semicarbazide and thiosemicarbazide hybrids with antimicrobial and anti-tubercular activity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014; 24: 3079–3083.

Refat MS, El-Deen IM, El-Garib MS, El-Fattah WA. Spectroscopic and Anticancer Studies on New Synthesized Copper(II) and Manganese(II) Complexes with 1,2,4-Triazines Thiosemicarbazide. *Russ J Gen Chem*. 2015; 85(3): 692–707.

Rida SM, Labouta IM, Salama HM, Ghany YSA, El-Ghaz-Zaui E, Kader O. Syntheses and in vitro antimicrobial evaluation of some benzimidazol-2-ylmethylthioureas, benzimidazol-2-ylacetylthiosemicarbazides and products of their condensation with monochloroacetic acid. *Pharmazie*. 1986; 41(7): 475-478.

Rocha FV, Barra CV, Mauro AE, Carlos IZ, Nauton L, Ghozzi ME, Gautier A, Morel L, Netto AVG. Synthesis, Characterization, X-ray Structure, DNA Cleavage, and Cytotoxic Activities of Palladium(II) Complexes of 4-Phenyl-3-thiosemicarbazide and Triphenylphosphane. *Eur J Inorg Chem*. 2013; 4499–4505.

Rollas S, Doğan N, Ülgen M, Özger Y. Synthesis and spectrometric analysis of some new azopyrazole substituted 1,2,4-triazole-5-thiones. *J Pharm Univ Mar*. 1990; 6(1): 41-47.

Rollas S, Kalyoncuoğlu N, Sur-Altınır D, Yeğenoğlu Y. 5-(4-Aminophenyl)-4-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones: Synthesis and antibacterial and antifungal activities. *Pharmazie*. 1993; 48(4): 308-309.

Rollas S. Synthesis and spectrometric analysis of some 1,2,4-triazoline-5-thiones. *J Fac Pharm*. 1981; 17: 155-163.

Rollas S. Reductive cleavage of azo compounds with hydrazine hydrate and some new 1,2,4-triazole derivatives II. *M.Ü.Fen Bilimleri Dergisi*. 1986; 3:195-200.

Rollas S. Bazı 1-Aroil-4- Alkil/Ariltyosemikarbazidler. *I Doğa Bilimleri Dergisi Tıp*. 1983; Cilt 7, 65 Ref. C.A. 99,5545k.

Rollas S.; Karakuş S.; Durgun B.B. Synthesis and antimicrobial activity of some 1,4-disubstituted thiosemicarbazide and 2,5-disubstituted 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Il Farmaco*. 1996; 51(12): 811-814.

Romagnoli R, Baraldi PG, Cruz-Lopez O, Lopez Cara C, Carrion MD, Brancale A, Hamel E, Chen L, Bortolozzi R, Basso G, Viola G. Synthesis and antitumor activity of 1,5-disubstituted 1,2,4-triazoles as cis-restricted combretastatin analogues. *J Med Chem*. 2010; 53(10): 4248-4258.

Salgın-Gökşen U, Gökhan-Kelekçi N, Göktaş Ö, Köysal Y, Kılıç E, Işık Ş, Aktay G, Özalp M. 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Bioorg Med Chem*. 2007; 15: 5738-5751.

Sambanthamoorthy K.; Hickman M.; Pattabiraman N.; Palys T.; Wagar E.J. Modulating *Acinetobacter baumannii* biofilm development with molecules containing 3,4,5-trimethoxy-N,N',N''-trimethylbenzohydrazide moiety. *Bioorg Med Chem Lett*. 2015; 25: 2238-2242.

Schmidt B, Holter F. Suzuki–Miyaura cross coupling reactions with Phenoldiazonium salts. *Org Biomol Chem*. 2011; 9: 4914-4920.

Schoep TD, Fulurija A, Good F, Lu W, Himbeck RP, Schwan C. Surface properties of *Helicobacter pylori* urease complex are essential for persistence. *PLoS One*. 2010; 5: 15-42.

Schwartz JT, Allen LA. Role of urease in megasome formation and *Helicobacter pylori* survival in macrophages. *J Leukoc Biol*. 2006; 79: 1214-1225.

Senthilvelan A, Ramakrishnan VT. Photodesulfurization of 2,4-diaryl-1,2,4-triazole-3-thiones. *Heteroatom Chemistry*. 2003; 14(3): 269-272.

Serra S, Moineaux L, Vnacraeynest C, Masereel B, Wouters J, Pochet L, Frédérick R. Thiosemicarbazide, a fragment with promising indolamine-2,3 dioxygenase (IDO) inhibition properties. *Eur J Med Chem.* 2014; 82: 96-105.

Serwar M, Akhtar T, Hameed S, M Khan K. Synthesis, urease inhibition and antimicrobial activities of some chiral 5-aryl-4-(1-phenylpropyl)-2*H*-1,2,4-triazole-3(4*H*)-thiones. *Arkivoc.* 2009; 7: 210-221.

Shah MH, Mhasalkar MY, Patki VM, Deliwala CV, Sheth UK. New 1,2,4(*H*)-triazole derivatives as diuretic agents. *J Pharm Sci.* 1969; 58(11): 1398-1401.

Shaker RM. The chemistry of mercapto- and thione- substituted 1,2,4-triazoles and their utility in heterocyclic synthesis. *Arkivoc.* 2006; 9: 59-112.

Shrivastava A.; Singha N.K.; Singha S.M. Synthesis, Characterization and Antitumor Studies of Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) Complexes of *N*-Salicyloyl-*N*'-*o*-hydroxythiobenzhydrazide. *Bioorg Med Chem.* 2002; 10: 887-895.

Siddiqui N, Alam MS, Ahsan W. Synthesis, anticonvulsant and toxicity evaluation of 2-(1*H*-indol-3-yl)acetyl-*N*-(substituted phenyl)hydrazine carbothioamides and their related heterocyclic derivatives. *Acta Pharm.* 2008; 58(4): 445-454.

Singh NK, Nagendra S, Prasad GC, Shrivastava SA. Antitumor activity studies of newly synthesized *N*-salicyloyl-*N*'-(*p*-hydroxybenzthioyl) hydrazine and its Copper(II) complex both in vivo and in vitro. *Bioorg Med Chem.* 1997; 5(2): 245-251.

Singh NK, Singh SB, Shrivastava A, Singh SM. Spectral, magnetic and biological studies of 1,4-dibenzoyl-3-thiosemicarbazide complexes with some first row transition metal ions. *Proc Indian Acad Sci.* 2001; 113(4): 257-273.

Singh SP, Bahadur S. Synthesis of some new substituted thiosemicarbazides as potential antiviral agents. *Arch Pharm (Weinheim).* 1983; 316: 817-821.

Singh SP, Pandey BR, Kumar S, Parmar SS. Anticonvulsant activity and inhibition of respiration in rat brain homogenates by substituted trimethoxybenzamides. *J Pharm Sci.* 1978; 67(12): 1682-1685.

Singha T, Singh J, Naskar A, Ghosh T, Mondal A, Kundu M, Harwansh RK, Maity TK. Synthesis and evaluation of antiproliferative activity of 1,2,4-triazole derivatives against EAC bearing mice model. *Ind J Pharm Edu Res.* 2012; 46: 346-351.

Singhal S, Arora S, Agarwal S, Sharma R, Singhal N. A review on potential biological activities of thiosemicarbazides. *World J Pharmacy and Pharm Sci.* 2013; 2(6): 4661-4681.

Siwek A, Staczek P, Wujec M, Bielawski K, Bielawska A, Paneth P. Cytotoxic effect and molecular docking of 4-ethoxycarbonylmethyl-1-(piperidin-4-ylcarbonyl)-thiosemicarbazide-a novel topoisomerase II inhibitor. *J Mol Mod.* 2013; 19: 1319-1324.

Stone CA, Van Arman CG, Lotti VJ, Minsker DH, Risley EA, Bagdon WJ, Bokelman DL, Jensen RD, Mendlowski B, Tate CL, Peck HM, Zwickey RE, Mckinney SE. Pharmacology And Toxicology Of Diflunisal. *Br J Clin Pharmac.* 1977; 4: 19-29.

Sun Y, Wang W, Sun Y, Han M. Synthesis and biological evaluation of a novel stem/progenitor cells proliferation activator: 4-(4-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazole-2-yl)phenyl)thiosemicarbazie (Stemazole). *Eur J Med Chem.* 2011; 46: 2930-2936.

Sunil D, Isloor AM, Shetty P, Chandrakantha B, Satyamoorthy K. Synthesis, characterization and in vitro cytotoxic properties of some new Schiff and Mannich bases in Hep G2 cells. *Med Chem Res.* 2011; 20: 1024-1032.

Şahin G, Palaska E, Kelicen P, Demirdamar R, Altinok G. Synthesis of some new 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones and their anti-inflammatory activities. *Arzneimittelforschung.* 2001; 51(6): 478-484.

Şenkardeş S, Kaushik-Basu N, Durmaz İ, Manvar D, Basu A, Atalay R, Küçükgülzel ŞG. Synthesis of novel diflunisal hydrazide-hydrazones as anti-hepatitis C virus agents and hepatocellular carcinoma inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2016; 108, 301-308.

Şenkardeş S, Özakpınar ÖB, Özsvacı D, Şener A, Çevik Ö, Küçükgülzel ŞG. Synthesis of Diflunisal thiazolidinones as anticancer agents. *Anticancer Agents Med Chem.* 2015; in press.

Şenkardeş S. Diflunisalden Hareketle Hepatit-C NS5B Polimeraz İnhibitörü ve Antikanser Etki Göstermesi Olası Yeni Türevlerin Sentezi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2014, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. Ş. Güniz KÜÇÜKGÜZEL)

Taha M, Ismail NH, Imran S, Wadood A, Rahim F, Khan KM, Riaz M. Hybrid benzothiazole analogs as antiurease agent: Synthesis and molecular docking studies. *Bioorg Chem.* 2016; 66: 80–87.

Tatar E, Küçükgülzel İ, De Clercq, Şahin F, Güllüce M. Synthesis, characterization and screening of antimicrobial, antituberculosis, antiviral and anticancer activity of

novel 1,3-thiazolidine-4-ones derived from 1-[2-(benzoylamino)-4-(methylthio)butyryl]-4-alkyl/arylalkyl thiosemicarbazides. *Arkivoc.* 2008; 14: 191-210.

Teicher B, Holden S, Ara G, Liu J, Robinson M, Flodgren P, Dupuis N, Northey D. Cyclooxygenase inhibitors- in vitro and in vivo effects on antitumor alkylating agents in the EMT-6 murine mammary carcinoma. *Int J Oncol.* 1993; 2(2): 145-153.

Upadhyay LSB. Urease inhibitors: A review. *Indian J Biotech.* 2012; 11: 381-388.

Ünsalan S, Rollas S. Synthesis and primary cytotoxicity diaryltriazenes. *Indian J Chem.* 2007; 46B: 185-191 .

Ünver Y, Sancak K, Çelik F, Birinci E, Küçük M, Soylu S, Arslan Burnaz N. New thiophene-1,2,4-triazole-5(3)-ones: Highly bioactive thiosemicarbazides, structures of Schiff bases and triazole-thiols. *Eur J Med Chem.* 2014, 84: 639-650.

Varvaresou A, Siatra-Papastaikoudi T, Dalla Tsotinis A, Tsantili-Kakoulidou A, Vamvakides A. Synthesis, lipophilicity and biological evaluation of indolecontaining derivatives of 1,3,4-thiadiazole and 1,2, 4-triazole. *Il Farmaco.* 1998; 53(5): 320-326.

Varvaresou A, Tsantili-Kakoulidou A, Siatra-Papastaikoudi T, Tiligada E. Synthesis and biological evaluation of indole containing derivates of thiosemicarbazide and their cyclic 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole analogs. *Arzneim Forsch Drug Res.* 2000; 50(1): 48-54.

Wang M, Dickinson RG. Hepatobiliary Transport Of Diflunisal Conjugates And Taurocholate By The Perfused Rat Liver: The Effect Of Chronic Exposure Of Rats To Diflunisal. *Life Sci.* 1998; 62(8): 151-162.

Wang Y, Trepel JB, Neckers LM, Giaccone G. STA-9090, a small-molecule Hsp90 inhibitor for the potential treatment of cancer. *Curr Opin Invest Drugs.* 2010; 11(12): 1466-1476.

Wu X, Zhu Y, Yan H, Liu B, Li Y, Zhou Q, Xu K. Isothiocyanates induce oxidative stress and suppress the metastasis potential of human non-small cell lung cancer cells. *BMC Cancer.* 2010; 10: 269-279.

Xu K, Thornalley PJ. Antitumour activity of sphingoid base adducts of phenethyl isothiocyanate *Bioorg Med Chem Lett.* 2000; 10: 53-54.

Yadagiri B, Gurralla S, Bantu R, Nagarapu L, Polepalli S, Srujana G, Jain N. Synthesis and evaluation of benzosuberone embedded with 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-

thiadiazole and 1,2,4-triazole moieties as new potential anti proliferative agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2014; 25: 2220–2224.

Yang JG, Pan FY. New 3-[(4-hydroxy-6-methyl-2(1H)-pyridinones)-3-yl]-4-substituted-(1H)-1,2,4-triazole-5-thiones: efficient synthesis, X-Ray crystallographic analysis, and antitumor activity. *Org Chem Lett.* 2007; 4: 137-141.

Yavari I, Shirgahi-Talari F, Hossaini Z, Sabbaghan M, Seyfi S. Synthesis of functionalized 1,2,4-triazole-3-thiones from ammonium isothiocyanate, acid chlorides, and arylhydrazines. *Mol Divers.* 2010; (4): 763-766.

Yokuş B, Çakır DÜ. Kanser Biyokimyası. *Dicle Üniv Vet Fak Derg.* 2012; 1(2),7-18.

Yousef AT, Badria AF, Ghazy ES, El-Gammal AO, El-Reash GMA. In vitro and in vivo antitumor activity of some synthesized 4-(2-pyridyl)-3-Thiosemicarbazides derivatives. *Int J Med Med Sci.* 2011; 3(2): 37-46.

Zhang JH, Qian Y, Zhu DD, Yang XG, Zhu HL. Synthesis, molecular docking and biological evaluation of chalcone thiosemicarbazide derivatives as novel anticancer agents *Eur J Med Chem.* 2011; 46: 4702-4708.

Zhang Q, Peng Y, Wang XI, Keenan SM, Arora S, Welsh WJ. Highly potent triazole-based tubulin polymerization inhibitors *J Med Chem.* 2007; 50(4): 749-754.

Zhong GX, Chen LL, Li HB, Liu FJ, Hu JQ, Hu WX. Synthesis and biological evaluation of amide derivatives of diflunisal as potential anti-tumor agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009; 19(15): 4399-4402.

10. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	GÖKNİL PELİN	Soyadı	COŞKUN
Doğum Yeri	ADAPAZARI	Doğum Tarihi	21.05.1989
Uyruğu	T.C.	Tel	+90 554 701 14 29
E-mail	goknilpelincoskun@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	M.Ü. Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı	2016
Yüksek Lisans	-	-
Lisans	M.Ü. Eczacılık Fakültesi	2012
Lise	Kadir Has Anadolu Lisesi	2007

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1	Araştırma Görevlisi	M.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya A.B.D.	2013-2016
2	Araştırma Görevlisi	Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya A.B.D.	2013-2014

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi
Çekçe	Zayıf	Zayıf	Zayıf

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	70							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	85.244	83.334	65.927

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	Çok İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

EKLER

**3rd INTERNATIONAL
BAU-DRUG DESIGN
CONGRESS**

**Novel Methods and Emerging Targets in Drug
Discovery & Patented Drug Development**



**Bahçeşehir University
Istanbul, Turkey**

1-2-3 October 2015

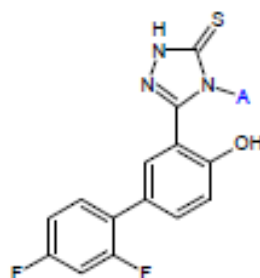
PP – 33 Synthesis, Characterization Of New Diflunisal 1,2,4-Triazole-3-Thiones*

Gökül Pelin Coşkun^a, Kemal Yeleğçi^b, Teodora Djukić^b, Ş. Güniz Küçükgüzel^a

^aMarmara University, Faculty Of Pharmacy, Department Of Pharmaceutical Chemistry, Haydarpaşa, 34668, İstanbul-TURKEY.

^bKadir Has University, Faculty Of Engineering And Natural Sciences, Department Of Bioinformatics And Genetic, İstanbul, Turkey.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs possess activity by inhibiting cyclooxygenase enzymes (COX-1, COX-2 and COX-3). Diflunisal is a non-steroidal anti-inflammatory drug which was reported to inhibit mostly COX-2 enzyme rather than COX-1 enzyme (1). The role of COX-2 enzyme in aspects of carcinogenesis like proliferation and apoptosis is also effective. 1,2,4-triazole-3-thiones were reported to possess different biological activities (2). In this study, we synthesized new 1,2,4-triazole-3-thiones and elucidate their structure by FT-IR and ¹H-NMR. Their purity were proven by TLC, HPLC and elemental analyses. These compounds will further be evaluated for their possible anticancer activities and molecular binding of diflunisal 1,2,4-triazole-3-thiones on COX enzyme active site will be investigated.



Resources

- 1) Lu X.; Xie W.; Reed D.; Bradshaw W.S.; Simmons D.L. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1995; 92(17): 7961-7965.
- 2) Küçükgüzel Ş.G.; Çikis-Suzgün P. *Eur J Med Chem.* 2015, 97, 830-870.

* This research was supported by the The Scientific and Technical Research Council of Turkey (TÜBİTAK), Research Fund Project Number: 144S966



BAU TIP
BAHCESEHIR UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE
FACULTY OF PHARMACY

**3RD INTERNATIONAL
BAU DRUG DESIGN
CONGRESS**

**Novel Methods and Emerging Targets in
Drug Discovery & Patented Drug Development**

October 1 - 3

2015

**Bahçeşehir University, School of Medicine
Besiktas Campus, Istanbul, TURKEY**

THIS IS CERTIFIES THAT

GÖKNİL PELİN COŞKUN

has been awarded
"BEST POSTER PRESENTATION"
at the 3rd International BAU Drug Design Congress.

Assoc. Prof. Dr. Serdar Durdagi
Scientific Coordinator

INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY SYMPOSIUM ON DRUG RESEARCH & DEVELOPMENT

IN MEMORY OF PROFESSOR ÜNSAL ÇALIŞ

P1117 SYNTHESIS and ANTICANCER, ANTIBACTERIAL ACTIVITY of DIFLUNISAL DERIVATIVES

*Göknil Pelin Coşkun¹, Nezaket Türkel², Taha Bartu Hayal², Sadık Kalaycı², Fikretin Şahin², Ş.
Güniz Küçükgüzel¹*

¹Marmara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Haydarpaşa, 34668,
Istanbul, Turkey

²Yeditepe University, Faculty of Engineering and Architecture, Department of Genetics and Bioengineering,
Kayışdağı, Istanbul, Turkey

(gkucukguzel@marmara.edu.tr)

Thiosemicarbazides, which are intermediate products for the synthesis of biological active compounds, have taken attention of the researchers because of their clinical use and diverse biological activities [1]. 1,2,4-triazole-3-thiones were reported to possess different biological activities [2]. In addition, Süzğün et al. reported that etodolac triazole possess anticancer effect [3]. The studies indicated that, diflunisal derivatives exhibit anticancer activity against colon, lung and leukemia cancer cell lines [4, 5]. In this study, we have synthesized new thiosemicarbazides and 1,2,4-triazole-3-thiones of diflunisal and investigated their anticancer activity against PC-3 and HCT116 cancer cell lines using MTT colorimetric method. Among the tested compounds, SGK-520 and SGK-536 showed anticancer activity against HCT116 and PC-3 cancer cell line respectively. The synthesized compounds determined antibacterial activity against *Helicobacter pylori* and displayed antibacterial effect at 2-256 µg/ml concentration. In addition, only, SGK-503 and SGK-538 indicated antibacterial activity against *Helicobacter pylori* at 2µg/ml.

This research was supported by the The Scientific and Technical Research Council of Turkey (TÜBİTAK), Research Fund Project Number: 144S966

References:

- [1] Arora S, Agarwal S, Singhal S. Anticancer Activities of Thiosemicarbazides/Thiosemicarbazones: A Review. *Int J Pharm Pharm Sci* 6(9): 34-41, 2014.
- [2] Küçükgüzel ŞG, Süzğün P. Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *Eur J Med Chem*. 97: 830-870, 2015.
- [3] Çikla-Süzğün P, Kaushik-Basu N, Basu A, Arora P, Talele TT, Dumaz İ, Cetin-Atalay R, Kucukguzel ŞG. Anti-Cancer and Anti-Hepatitis C virus NSSB polymerase activity of Etodolac 1,2,4-Triazoles. *J Enzyme Inhib Med Chem*, In Press, 2015.
- [4] Aydın S, Kaushik-Basu N, Özbağ-Turan S, Akbuğa J, Mega-Tiber P, Orun O, Gurukumar KR, Basu A, Küçükgüzel ŞG. Synthesis of 1-aryl-3,5-dimethyl-1H-pyrazoles as anti-HCV and anticancer agents. *Lett Drug Design Discov*. 11(2): 121-131, 2014.
- [5] Şenkardeş S, Bingöl-Özakupar Ö, Özavcı D, Şener A, Çevik Ö, Küçükgüzel ŞG. Synthesis of Diflunisal thiazolidinones as anticancer agents. *Anticancer Agents in Med Chem*. in press, 2015.



September 20 – September 25, 2015
Vienna, Austria

Herewith we confirm that

Göknil Pelin Coskun
Marmara University
Turkey

presented the poster "*Synthesis and Characterization of some new diffunisal thiosemicarbazides*" at the Vienna Summer School on Drug Design, Department of Medicinal Chemistry, University of Vienna, 1090 Vienna, Austria.

Univ.-Prof. Dr. Gerhard F. Ecker

