

**SELEKTİF COX-2 İNHİBİTÖR ETKİ GÖSTERMESİ
BEKLENEN YENİ FLURBİPROFEN YAPISINA SAHİP
TRIAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ VE
KARAKTERİZASYONU**

**SYNTHESIS AND CHARACTERISATION OF NEW
TRIAZOLE COMPOUNDS HAVING FLURBİPROFEN
MOEITY AS POSSIBLE SELECTIVE COX-2 INHIBITORS**

ELİF YILMAZ

DOÇ. DR. AYŞE UZGÖREN BARAN

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi

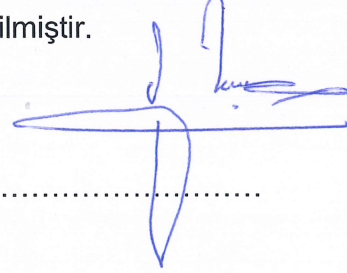
Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

Kimya Anabilim Dalı İçin Öngördüğü

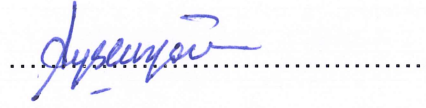
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

ELİF YILMAZ ' ın hazırladığı “**Selektif COX-2 İnhibitör Etki Göstermesi Beklenen Yeni Flurbiprofen Yapısına Sahip Triazol Türevlerinin Sentezleri ve Karakterizasyonu**” adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **KİMYA ANABİLİM DALI**' nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

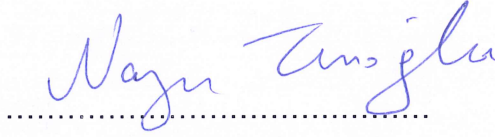
Prof. Dr. Gürol OKAY
Başkan



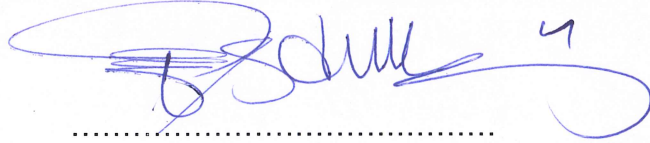
Doç. Dr. Ayşe UZGÖREN BARAN
Danışman



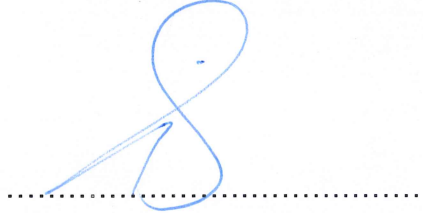
Prof. Dr. Nazan TUNOĞLU
Üye



Prof. Dr. Fatma SEVİN DÜZ
Üye



Prof. Dr. Vildan ADAR GÜRSOY
Üye



Bu tez Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Menemşe GÜMÜŞDERELİOĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü



Canım Aileme
(Haziran 2018, Ankara)

YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanması zorunlu metinlerin yazılı izin alarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.

(Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, tezinin arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir.)

- Tezimin/Raporumun 11/06/2021 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı ve ya tamamının fotokopisi alınabilir)

- Tezimin/Raporumun tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum, ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.

- Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi

04.07 / 2018



Öğrencinin Adı Soyadı

Elif ULMAZ

ETİK

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında,

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversitede veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

11 / 06 / 2018



ELİF YILMAZ

ÖZET

SELEKTİF COX-2 İNHİBİTÖR ETKİ GÖSTERMESİ BEKLENEN YENİ FLURBİPROFEN YAPISINA SAHİP TRIAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ VE KARAKTERİZASYONU

ELİF YILMAZ

Yüksek Lisans, Kimya Bölümü

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe UZGÖREN BARAN

Haziran 2018, 110 sayfa

Günümüzde ağrı ve iltihap azaltmak için kullanılan ilaçlar, narkotik ağrı kesiciler ve nonsteroidal anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİ) olarak iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. Bunlardan narkotik ağrı kesiciler çeşitli yan etkilerinden kaynaklı tercih edilmemektedir. Diğer bir grup olan NSAİ ilaçlar, narkotik yan etkilerinin olmamasından dolayı ağrı, ateş, iltihap tedavisinde yaygın kullanılan ilaç sınıfını oluşturmaktadır. Ayrıca bu ilaçlar, uzun süreli ilaç tedavisi gerektiren, romatoid artrit, osteoartrit ve diğer romatizmal hastalıklarının tedavisinde kullanılan yaygın ilaç sınıfını oluşturmaktadır. Fakat uzun süreli tedavilerde kullanımları söz konusu olduğunda gastroentestinal kanal kanamaları, midede ülser, böbrek fonksiyonlarında azalma gibi bazı yan etkileri gözlemlenmektedir. Bu yan etkiler dolayısı ile uzun süreli tedavilerde kullanılacak etkin ve yan etkileri azaltılmış yeni bileşiklerin sentezlenmesine gerek duyulmaktadır.

Bu çalışmada NSAİ ilaçların arilpropiyonik asit grubuna bağlı olan flurbiprofen başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. Triazol yapısına sahip bileşiklerin antimikrobiyal, antiviral, ağrı kesici, antikanser ve antitümör gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip oldukları göz önünde bulundurularak flurbiprofen yapısına sahip 1,2,4-triazol türevleri (**12a-12t**) bileşikleri sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapıları, ¹H-

NMR, ¹³C-APT, HRMS ve IR spektrumları ile karakterize edilmiştir. Özetle, bu çalışmada muhtemel biyolojik aktif ve ideal NSAİ ilaçları sentezlenmiş ve literatüre sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Flurbiprofen, triazol, non steroidal anti-enflamatuar ilaçlar, ağrı kesici, siklooksijenaz



ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERISATION OF NEW TRIAZOLE COMPOUNDS HAVING FLURBIPROFEN MOEITY AS POSSIBLE SELECTIVE COX-2 INHIBITORS

ELİF YILMAZ

Master of Science, Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Ayşe UZGÖREN BARAN

June 2018, 110 pages

Today, the drugs that are used to relieve the pain and inflammation are categorized into two groups as narcotic analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory. However, narcotic analgesics are not preferred because of their side effects. The other group that is called NSAID drugs, because they don't have narcotic side effects, are used commonly for treatment of pain, fever and inflammation. Besides, these drugs are used for the long term treatments for such diseases as rheumatoid arthritis, osteoarthritis and other rheumatic diseases. However, on the long term use of these drugs, it is observed that they have some side effects such as gastrointestinal bleeding, gastric ulcer and disorder of kidney function. Because of these side effects it is needed to synthesize more effective compounds. In this research, flurbiprofen, commonly used NSAID drug, was used as starting substance. The triazole and its derivatives have various biological activities such as antimicrobial, antiviral, analgesic, anticancer and anti-tumor. 1,2,4 triazole derivatives 12a-12t compounds that have flurbiprofen structure were synthesized considering the activities of triazole and derivatives. Most of these synthesized compounds show anti-inflammatory and analgesic activities. The

structures of the compounds that show activities are confirmed by $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-APT}$, HMS and IR spectrums.

To sum up, a possible biological active and an ideal NSAID drugs were synthesized and propose to the literature.

Keywords: Flurbiprofen, triazole, non-steroidal anti-inflammatory drugs, analgesic, cyclooxygenase



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarım süresince yardımları, öğrettikleri ve bana kattığı her değer için danışmanım ve değerli hocam Sayın Doç. Dr. Ayşe Uzgören Baran;

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca her zaman bana destek olan Sayın Dr. Demet Baykan Özer;

Lisans ve Yüksek Lisans eğitimim boyunca emek veren tüm Kimya Bölümü hocalarıma;

Yüksek Lisans Tez çalışmamda, sentezlenen maddelerin aktiflik çalışmasını yürüten Sayın Doç. Dr. Tuğba Taşkın Tok;

Yüksek Lisans eğitimime başladığım ilk yıldan itibaren her zor anımda yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım Sayın Serhat Öztürk ve Merve Uğur;

Çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen Kimya Bölümü çalışanlarına;

Bu tez Tübitak 114Z761 numaralı proje ile desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı Tübitak'a teşekkürlerimizi arz ederiz.

FYL-2018-17092 nolu proje ile tez basımında ki desteklerinden dolayı Hacettepe Üniversitesi 'ne;

Yüksek Lisans eğitimin boyunca bana her zaman destek olan sevgili eşim Sercan Yılmaz;

Tüm hayatım boyunca yanımda olan, bana inanan, sabırla bana olan destek olan, beni bu günlere getiren canım Annem'e sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim...

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ	1
2.TEMEL BİLGİLER	4
2.1. Non steroidal anti-enflamatuar ilaçlar (NSAİ).....	4
2.2. Flurbiprofen.....	5
2.3. Seçici COX-2 İnhibitör Bileşiklerinin Sentezi.....	6
2.4. Triazololler	11
2.4.1. 1,2,4 Triazololler.....	11
2.4.2. 1,2,4 Triazol Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri	13
2.5. Yaygın kullanılan NSAİ ilaçlar İle Yapılan Bazı Çalışmalar.....	18
3.AMAÇ.....	20
4.DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	21
4.1. Deneysel Yöntemler.....	21
4.2. Deneyler ve Sonuçlar	23
4.2.1. 4-(benzilidenamino)-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tion (12a)	23
4.2.2. 4-((2-bromobenziliden)amino)-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tion (12b).....	24
4.2.3. 4-((3-bromobenziliden)amino)-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tion (12c).....	25
4.2.4. 4-((4-bromobenziliden)amino)-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tion (12d).....	26

4.2.5. 4-((2-klorobenziliden)amino)-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tion (12e).....	27
4.2.6. 4-((3-klorobenziliden)amino)-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tion (12f).....	28
4.2.7. 4-((4-klorobenziliden)amino)-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tion (12g).....	29
4.2.8. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((2-florobenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tion (12h).....	30
4.2.9. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((3-florobenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tion (12i).....	31
4.2.10. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((4-florobenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tion (12j).....	32
4.2.11. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((2-metilbenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tion (12k).....	33
4.2.12. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((3-metilbenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tion (12l).....	34
4.2.13. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((4-methylbenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tion (12m)	35
4.2.14. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((2-metoksibenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tion (12n)	36
4.2.15. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((3-metoksibenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tion (12o)	37
4.2.16. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((4-metoksibenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tion (12p)	38
4.2.17. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((2-hidroksibenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tion (12r)	39
4.2.18. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((3-hidroksibenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tion (12s).....	40
4.2.19. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((4-hidroksibenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tion (12t)	41

5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	42
KAYNAKLAR.....	103
ÖZGEÇMİŞ	110



ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1 Yaygın kullanılan NSAİ ilaçlar.....	1
Şekil 2 Flurbiprofen, ibuprofen ve naproksen bileşiklerinin.....	2
Şekil 3 Sentez planı.....	3
Şekil 4 Flurbiprofen yapısı	5
Şekil 5 2-(4-bifenil)propiyonik asit türevlerinin sentezi.....	6
Şekil 6 Flurbiprofen hidrazit hidrazon türevleri.....	6
Şekil 7 Prostaglandin oluşumu	7
Şekil 8 Seçici COX-2 inhibitör ilaçlar	8
Şekil 9 İndometasin türevleri	9
Şekil 10 Meklofenamik asit türevleri	10
Şekil 11 Naproksen açil hidrazon türevleri	10
Şekil 12 Naproksen türevlerinin sentezi	11
Şekil 13 Triazol yapısı	11
Şekil 14 Triazol izomerleri	12
Şekil 15 Bazı antifungal bileşikler.....	13
Şekil 16 1,2,4-triazol sentezi.....	14
Şekil 17 1,2,4-triazol sentezi.....	14
Şekil 18 1,2,4-triazollerinin ve türevlerinin sentez metotları.....	14
Şekil 19 Amid hidrazonlar ile 3,4,5-trifenil-4H-1,2,4-triazol türevinin sentezi	15
Şekil 20 Açil hidrazon bileşiklerinden 1,2,4-triazol sentezi	15
Şekil 21 1,2,4-triazol sentezi.....	16
Şekil 22 Naproksen 1,2,4-triazol-5-tion sentezi	16
Şekil 23 1,2,4-triazol sentezi.....	16
Şekil 24 3-fenoksi-1,2,4-triazollerin sentezi	17
Şekil 25 1,2,4-triazol sentezi.....	17
Şekil 26 4-amino-1,2,4-triazol-3-tion sentezi	18
Şekil 27 İbuprofen hidrazonların sentezi	19
Şekil 28 İbuprofen türevlerinin sentezi.....	19
Şekil 29 İbuprofen türevlerinin heterosiklik aldehitler ile sentezi.....	20
Şekil 30 Sentez planı.....	22
Şekil 31 Sentez planı.....	42

Şekil 32 Sentazlenen bileşiklerin, moleküler formül, moleküler ağırlık, erime noktası ve R _f değerleri	43
Şekil 33 Bileşik 11' in ¹ H-NMR spektrumu	45
Şekil 34 Bileşik 12a'nın ¹ H-NMR spektrumu.....	46
Şekil 35 Bileşik 12a 'nın APT-NMR spektrumu.....	47
Şekil 36 Bileşik 12a 'nın IR spektrumu	48
Şekil 37 Bileşik 12a 'nın UV spektrumu	48
Şekil 38 Bileşik 12b'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	49
Şekil 39 Bileşik 12b' nin APT-NMR spektrumu.....	50
Şekil 40 Bileşik 12b' nin IR spektrumu.....	51
Şekil 41 Bileşik 12b' nin UV spektrumu	51
Şekil 42 Bileşik 12c'nin ¹ H-NMR spektrumu	52
Şekil 43 Bileşik 12c' nin APT-NMR spektrumu	53
Şekil 44 Bileşik 12c' nin IR spektrumu.....	54
Şekil 45 Bileşik 12c' nin UV spektrumu	54
Şekil 46 Bileşik 12d'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	55
Şekil 47 Bileşik 12d' nin APT-NMR spektrumu.....	56
Şekil 48 Bileşik 12d' nin IR spektrumu.....	57
Şekil 49 Bileşik 12d' nin UV spektrumu	57
Şekil 50 Bileşik 12e'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	58
Şekil 51 Bileşik 12e' nin APT-NMR spektrumu.....	59
Şekil 52 Bileşik 12e' nin IR spektrumu.....	60
Şekil 53 Bileşik 12e' nin UV spektrumu	60
Şekil 54 Bileşik 12f 'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	61
Şekil 55 Bileşik 12f' nin APT-NMR spektrumu.....	62
Şekil 56 Bileşik 12f' nin IR spektrumu.....	63
Şekil 57 Bileşik 12f' nin UV spektrumu	63
Şekil 58 Bileşik 12g' nin ¹ H-NMR spektrumu.....	64
Şekil 59 Bileşik 12g' nin APT-NMR spektrumu.....	65
Şekil 60 Bileşik 12g' nin IR spektrumu.....	66
Şekil 61 Bileşik 12g' nin UV spektrumu	66
Şekil 62 Bileşik 12h' nin ¹ H-NMR spektrumu.....	67
Şekil 63 Bileşik 12h' nin APT-NMR spektrumu.....	68
Şekil 64 Bileşik 12h' nin IR spektrumu.....	69

Şekil 65 Bileşik 12h' nin UV spektrumu	69
Şekil 66 Bileşik 12i' nin ¹ H-NMR spektrumu	70
Şekil 67 Bileşik 12i' nin APT-NMR spektrumu	71
Şekil 68 Bileşik 12i' nin IR spektrumu	72
Şekil 69 Bileşik 12i' nin UV spektrumu	72
Şekil 70 Bileşik 12j' nin ¹ H-NMR spektrumu	73
Şekil 71 Bileşik 12j' nin APT-NMR spektrumu	74
Şekil 72 Bileşik 12j' nin IR spektrumu	75
Şekil 73 Bileşik 12j' nin UV spektrumu	75
Şekil 74 Bileşik 12k' nin ¹ H-NMR spektrumu	76
Şekil 75 Bileşik 12k' nin APT-NMR spektrumu	77
Şekil 76 Bileşik 12k' nin IR spektrumu	78
Şekil 77 Bileşik 12k' nin UV spektrumu	78
Şekil 78 Bileşik 12l' nin ¹ H-NMR spektrumu	79
Şekil 79 Bileşik 12l' nin APT-NMR spektrumu	80
Şekil 80 Bileşik 12l' nin IR spektrumu	81
Şekil 81 Bileşik 12l' nin UV spektrumu	81
Şekil 82 Bileşik 12m' nin ¹ H-NMR spektrumu	82
Şekil 83 Bileşik 12m' nin APT-NMR spektrumu	83
Şekil 84 Bileşik 12m' nin IR spektrumu	84
Şekil 85 Bileşik 12m' nin IR spektrumu	84
Şekil 86 Bileşik 12n' nin ¹ H-NMR spektrumu	85
Şekil 87 Bileşik 12n' nin APT-NMR spektrumu	86
Şekil 88 Bileşik 12n' nin IR spektrumu	87
Şekil 89 Bileşik 12n' nin UV spektrumu	87
Şekil 90 Bileşik 12o' nun ¹ H-NMR spektrumu	88
Şekil 91 Bileşik 12o' nun APT-NMR spektrumu	89
Şekil 92 Bileşik 12o' nun IR spektrumu	90
Şekil 93 Bileşik 12o' nun UV spektrumu	90
Şekil 94 Bileşik 12p' nin ¹ H-NMR spektrumu	91
Şekil 95 Bileşik 12p' nin APT-NMR spektrum	92
Şekil 96 Bileşik 12p' nin IR spektrumu	93
Şekil 97 Bileşik 12p' nin UV spektrumu	93
Şekil 98 Bileşik 12r' nin ¹ H-NMR spektrumu	94

Şekil 99 Bileşik 12r' nin APT-NMR spektrumu.....	95
Şekil 100 Bileşik 12r' nin IR spektrumu	96
Şekil 101 Bileşik 12r' nin IR spektrumu	96
Şekil 102 Bileşik 12s' nin ¹ H-NMR spektrumu	97
Şekil 103 Bileşik 12s' nin APT-NMR spektrumu	98
Şekil 104 Bileşik 12s' nin IR spektrumu.....	99
Şekil 105 Bileşik 12s' nin UV spektrumu	99
Şekil 106 Bileşik 12t' nin ¹ H-NMR spektrumu.....	100
Şekil 107 Bileşik 12t' nin APT-NMR spektrumu.....	101
Şekil 108 Bileşik 12t' nin IR spektrumu.....	102
Şekil 109 Bileşik 12t' nin UV spektrumu	102



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

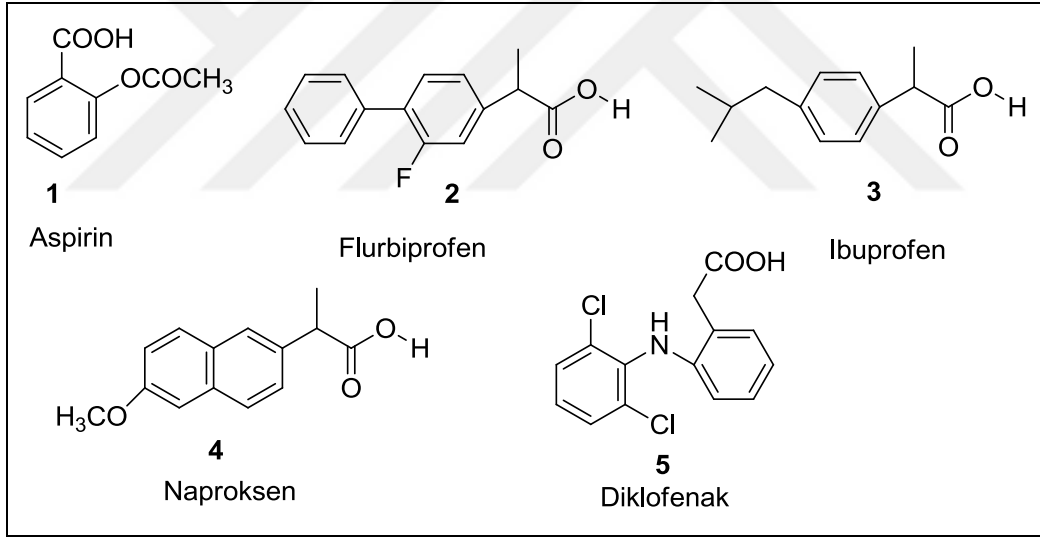
δ	Kimyasal Kayma
ν	Frekans

Kısaltmalar

^1H NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
APT-NMR	Attached Proton Test (Karbon) Nükleer Manyetik Rezonans
IR	İnfrared Spektroskopisi
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry (Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi)
COX-(1,2)	Siklooksijenaz-(1,2)
CDCl_3	Dötorokloroform
DCC	Disikloheksilkarbodiimit
EN	Erime noktası
EA	Etil asetat
H_2SO_4	Sülfürik asit
NSAİ	Nonsteroidal Anti-enflamatuar İlaçlar
TMS	Tetrametilsilan
THF	Tetrahidrofur
TLC	(Thin Layer Chromatography) İnce tabaka kromatografisi
s	(Singlet) Tekli
d	(Dublet) İkili
t	(Triplet) Üçlü
q	(Quartet) Dört

1. GİRİŞ

Günümüzde ağrı dindirmek için kullanılan ilaçlar narkotik ağrı kesiciler ve non steroidal anti-enflamatuar ilaçlar (NSAİ) olmak üzere iki grupta sınıflandırılmaktadır. Narkotik ağrı kesiciler, ağrıya yol açan nedeni ortadan kaldıramamasının yanı sıra vücudun ilaca karşı bağımlılık göstermesi, ilaca karşı tolerans geliştirmesi gibi yan etkilerinin var olmasından dolayı oldukça sınırlı kullanım alanına sahiptir. Bu nedenle, bu tarz ilaçların kullanımı zorunlu olmadıkça tercih dışı kalmaktadır. Diğer bir sınıf olan NSAİ ilaçlar, narkotik yan etkilerinin olmaması sayesinde ağrı tedavilerinde yaygın olarak kullanılan ilaç sınıfını oluşturmaktadırlar. Ağrı ile birlikte iltihabın da mevcut olduğu hastalıkların tedavisinde de kullanılan bu ilaç grubu çok fazla üyeye sahiptir. Bilinen ilk NSAİ ilaç, aspirin (1), ticari ismine sahip asetilsalisilik asittir. Flurbiprofen (2), ibuprofen (3), naproksen (4) ve diklofenak (5) yaygın olarak kullanılan diğer NSAİ ilaçlara örnektir (Şekil 1).

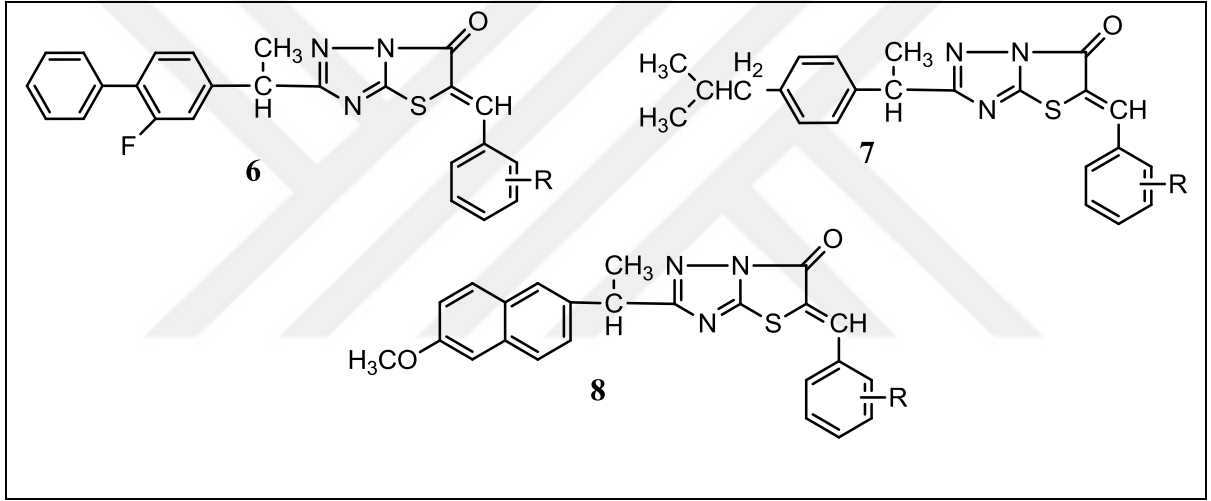


Şekil 1 Yaygın kullanılan NSAİ ilaçlar

Ağrı kesici olarak kısa süreli kullanımlarında bir sorun gözlenmemekle beraber, eklemlerde meydana gelen iltihap (artrit), osteoartrit ve benzeri hastalıkların tedavisinde uzun süreli kullanımlarda mide mukozası hasarı, renal toksisite (böbrek zehirlenmesi) ve kardiyovasküler hastalıklar gibi tolere edilemeyecek kadar ciddi yan etkiler ortaya çıkmaktadır [1]. Bu kadar ciddi yan etkileri olmasına rağmen alternatif ilaç mevcut olmadığından bu ilaçların kullanımı yaygın olarak devam etmektedir. Bu ilaçlara alternatif olacak yan etkileri minimize edilmiş yeni

nesil ağrı kesici NSAİ ilaçlarının geliştirilmesi bu alanda yapılması gereken bir önceliktir.

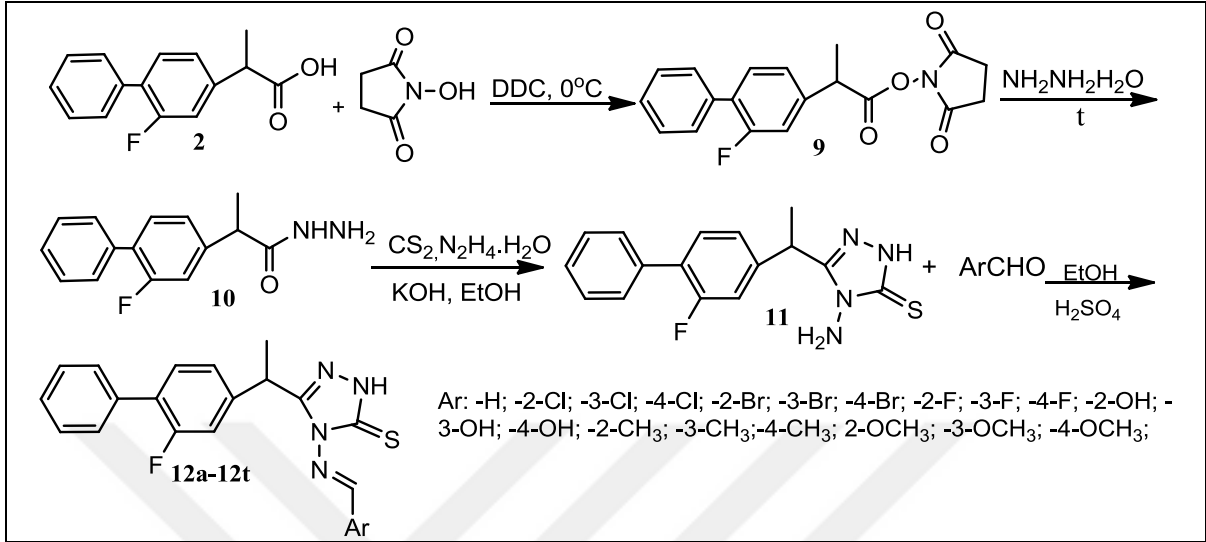
Literatür de bu amaçla, mevcut NSAİ ilaçlarının birçoğunun türevlendirilmesi yapılmış ve aktiflikleri ile birlikte yan etkiler incelenmiştir. Flurbiprofen, ibuprofen ve naproksen bileşiklerinin tiyazolo-1,2,4-triazol türevleri (**6**, **7**, **8**) sentezlenmiş, sentezlenen bu türevlerin ağrı kesici ve anti-enflamatuar etkileri incelenmiştir (Şekil 2). İnceleme sonucunda sentezlenen bazı bileşiklerin aktivite taraması sonucunda dikkate alınacak değerde anti-enflamatuar etki gösterdiği görülmüştür. Ayrıca bu bileşiklerin ülser insidansının önemli ölçüde düşük olduğu bulunmuştur [2, 3]. Yapılan bu çalışmalar asit ucunun türevlendirilmesi sonucu aktifliğin artarken yan etkinin azaldığını araştırmacılara göstermiştir.



Şekil 2 Flurbiprofen, ibuprofen ve naproksen bileşiklerinin tiyazolo-1,2,4-triazol türevleri

Bu çalışmalar ışığında, yaygın olarak kullanılan bir NSAİ ilacı olan flurbiprofenin yan etkilerini azaltmak ve aktifliğini korumak amacı ile Şekil 3' de verilen sentez planı doğrultusunda çalışmalar yapılmıştır. Flurbiprofen başlangıç maddesi olarak kullanılarak ilk olarak N-hidroksi süksünimit ile reaksiyonu sonucunda aktif ester türevi (**9**) sentezlenmiştir. Sentezlenen ester türevinin hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu hidrazit bileşiği (**10**) sentezlenmiş ve bu bileşikten flurbiprofen yapısına sahip 1,2,4-triazol bileşiği (**11**) sentezlenmiştir. Son sentez basamağında, bu bileşiğin çeşitli benzaldehit grupları ile reaksiyonu sonucu muhtemel biyolojik aktif flurbiprofen yapısına sahip 1,2,4-triazol türevleri (**12a-12t**) sentezlenmiştir.

Sentezlenen yeni bileşikler saflaştırılmış ve bu bileşiklerin yapıları $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-APT}$, IR, UV ve HRMS analiz yöntemleri ile karakterize edilmiştir.



Şekil 3 Sentez planı

2. TEMEL BİLGİLER

2.1. Non steroidal anti-enflamatuar ilaçlar (NSAİ)

Ağrının tarihinin insanlık tarihi kadar eski olduğu bilinmektedir. İnsanoğlu ağrıyı dindirmek için birçok yöntem geliştirmiştir. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan ilaçlardan biri olan aspirinin keşfi bu yöntemlerin modern çağa aktarımı olmuştur. 19. yüzyıl öncesi ağrıyı dindirmek için kullanılan söğüt ağacının yaprakları ve kabuğu, Felix Hoffmann tarafından incelenmiş ve yapısında bulunan asetilsalisilik asidin ağrıyı dindirdiği keşfedilmiştir. Daha sonraki aşamalarda, asetilsalisilik asit, aspirin **(1)** ticari ismi ile ilaç olarak geliştirilmiştir.

Aspirin, genel olarak NSAİ ilaçlar olarak tanımlanan ilaç grubunun ilk üyesi olarak kabul edilmektedir. Birçoğu asit yapısında olan ve genellikle yapısında hetero atom bulunan yapılardır. Benzer terapötik ve yan etki gösterirler. Öncelikli kullanım alanları, ağrı tedavisi, kas rahatsızlıklarında oluşan iltihabın tedavisi ve kronik ağrı ile bağlantılı iskelet kas sistemi rahatsızlıklarının giderilmesidir. Ağrı kesici olarak kullanımlarında herhangi bir sorun olmamakla birlikte, uzun süreli kullanım gerektiren tedavilerde, mide toksitesi, böbrek fonksiyonlarında zayıflama ve bazı kalp rahatsızlıklarına sebep olmaktadır [4-6]. Günümüzde NSAİ ilaç grubuna bakıldığında, birçok yeni bileşiğin bu grup içerisine dahil olduğu görülmektedir. Farmasötiklerin büyük kısmını bu ilaçlar oluştururlar [1, 7].

Bu gruba dahil olan ilaçlara aspirin **(1)**, flurbiprofen **(2)**, ibuprofen **(3)**, naproksen **(4)** ve diklofenak **(5)** örnek olarak verilebilir (Şekil 1).

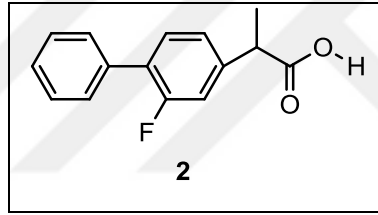
1971 yılında John R. Vane' nin aspirin ve NSAİ ilaç grubunun diğer üyeleriyle yaptığı çalışmalara kadar bu bileşiklerin etki mekanizmaları bilinmemekteydi. Bu çalışma sonucunda, ilk defa siklooksijenaz (COX) enzimi tanımlanmış ve bu buluşuyla John R. Vane Nobel ödülünün sahibi olmuştur. Daha sonra yapılan benzer çalışmalar, bu çalışmayı desteklemiş ve sonuç olarak NSAİ ilaçların, COX enzimini inhibe ederek araşidonik asit basamağından prostaglandin biyosentezine geçişi engellediği bulunmuştur. Prostaglandinler, ağrı, ateş ve iltihabın ortaya çıkmasından sorumlu olduğundan, oluşumlarında ki bu inhibisyon sonucu ağrı, ateş ve acı oluşumu gerçekleşmemektedir [1, 8].

Vane' nin araştırmacılar için büyük çığır açan bu buluşu pek çok araştırmacının bu konu üzerinde çalışmalarını artırmasına yol açmıştır. Sürdürülen yoğun çalışmalar

sonucu 1990' ların başında COX' un tek bir formda olmadığı, yeni bir formunun varlığı ve bunun da farklı işlevlerinin olduğunu tanımlanmış ve COX enzimi COX-1 ve COX-2 olmak üzere ki farklı formda literatür de yerini almıştır [7, 9, 10].

2.2. Flurbiprofen

Aril propionik asit türevi olan rac-Flurbiprofen (**2**) yaygın olarak kullanılan NSAİ ilaç sınıfında yer almaktadır (Şekil 4) [11]. Ağrı, ateş yükselmesi veya iltihaba bağlı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır [11, 12]. Son yıllarda devam eden araştırmalarda, kolon tümöründe küçülme sağlayarak kolon kanseri riskini azalttığı, ayrıca periodontal cerrahi sonrası doku iyileşmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir [13, 14]. Flurbiprofen diğer NSAİ ilaçlar gibi COX enzimini inhibe etmesi sayesinde prostaglandinlerin biyosentezini engelleyerek iltihabı hafifletmektedir [15]. Daha iyi lokal anti-enflamatuar etki göstermesi ve dokulardaki ağrıyı etkili bir şekilde gidermesini sağlamak için halen çalışmalar devam etmektedir.

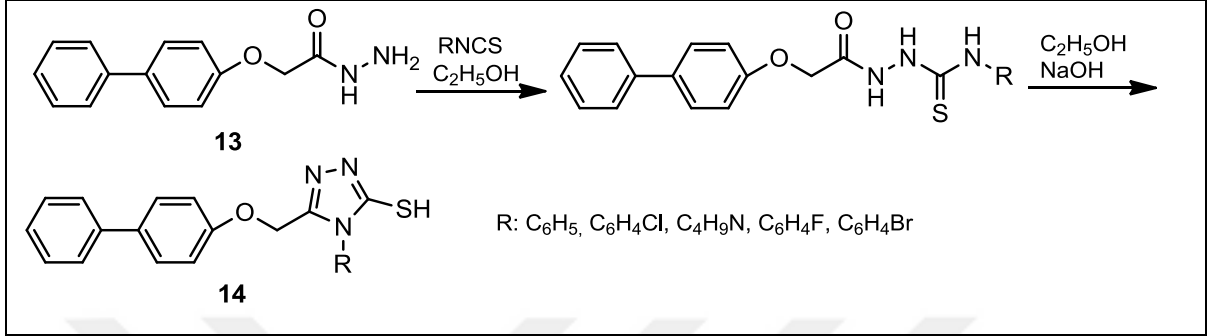


Şekil 4 Flurbiprofen yapısı

Narkotik yan etkilerinin olmaması kullanım alanını genişletmektedir. Diğer NSAİ ilaçlar gibi flurbiprofen, ağrı, ateş ve iltihabı azaltmasının yanı sıra romatoid, artrit, osteoartrit ve bazı diğer romatizmal hastalıkların tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Uzun süreli tedavi gerektiren durumlarda, flurbiprofen kullanımından kaynaklı olarak, hafif mide bulantısı, karın ağrısı, kabızlık, gaz, mide ekşimesi, baş dönmesi gibi yan etkiler gözlemlenmektedir. Bu yan etkiler, uzun süreli kullanımını kısıtlamaktadır. Sınırlı kullanımı ortadan kaldırmak amacıyla yan etkileri en aza indirilmiş yeni nesil hibrit türevlerinin sentezlenmesine gerek duyulmaktadır.

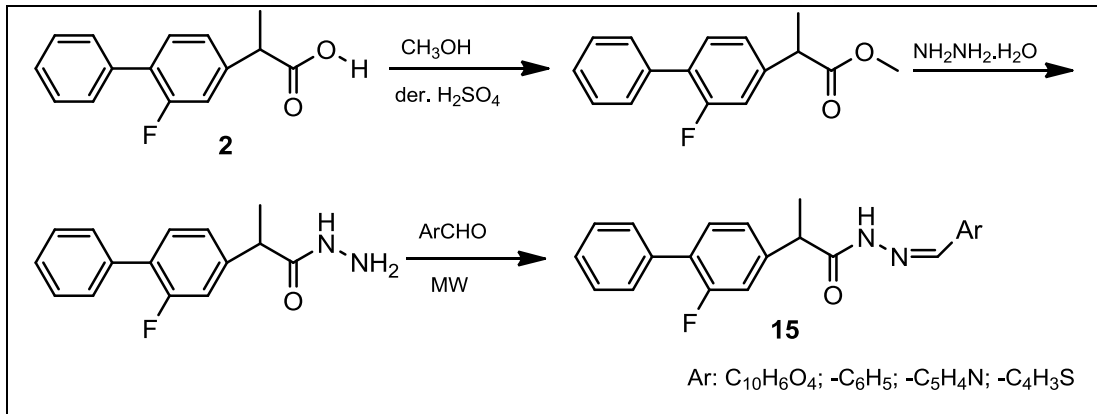
Bu amaçla literatür de flurbiprofen yapısına sahip, yeni bileşikler sentezlenmiştir. Flurbiprofen yapısına benzer 2-(4-bifenil)propionik asit başlangıç maddesi olarak kullanılarak yapılan bir çalışmada, 2-(4-bifenil)4-asetohidrazit bileşiği (**13**) sentezlenmiştir. Daha sonra bir dizi 1,3,4-oksadiazol-tiadiazol ve 1,2,4-triazol

bifenil-4-iloksi asetik asit türevleri (**14**) sentezlenmiş ve bu bileşiklerin, anti-enflamatuar, antioksidan ve ağrı kesici etkileri incelenmiştir (Şekil 5). Sentezlenen bu türevlerden bazılarının değerlendirilen tüm aktifliklerinin iyi derecede olduğu bildirilmiştir. Bu bileşikler flurbiprofene göre anlamlı ağrı kesici etki göstermiş ve gastrotoksik olmadığı bulunmuştur [16].



Şekil 5 2-(4-bifenil)propiyonik asit türevlerinin sentezi

Yapılan diğer bir çalışmada ise mikrodalga ışınması altında bir seri yeni flurbiprofen hidrazit hidrazon türevleri (**15**) sentezlenmiştir (Şekil 6). Bu bileşiklerin bazılarının, lösemili kanser hücresi ve yumurtalık kanser hücresinde belirli oranda büyümeyi yavaşlattığı bildirilmiştir [17].

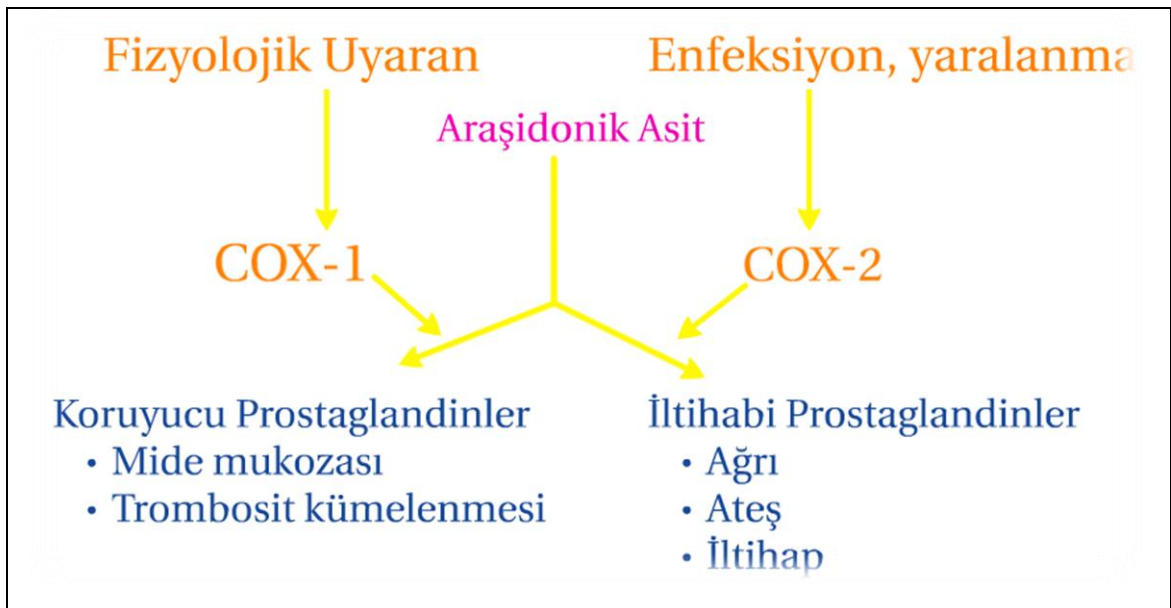


Şekil 6 Flurbiprofen hidrazit hidrazon türevleri

2.3. Seçici COX-2 İnhibitör Bileşiklerinin Sentezi

Ağrı çoğu zaman iltihapla ilişkilendirilmektedir. Vücuttaki ağrı ve iltihap arası bağlantıyı kuran ve birçok hücrede bulunan prostaglandin adı verilen yağ asitleridir. NSAİ ilaçları, birçok iltihabi hastalığın tedavisinde kullanılmakla beraber 1971 yılına kadar bu ilaçların etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekteydi. 1971 yılında yapılan bir çalışma ile COX enzimi ilk kez tanımlanmıştır [1]. Bu

araştırmanın sonuçlarına göre araşidonik asidin COX enzimi katalizörlüğünde biyosentezi ile prostaglandinlerin oluştuğu ve prostaglandinlerin ise ağrı ve iltihaptan sorumlu olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın diğer bir sonucu ise NSAİ ilaçların COX enzimini inhibe ederek prostaglandin biyosentezini ve buna bağlı olarak ağrı, ateş, iltihap gibi oluşumları engellediği bulunmuştur. 1991 yılında yapılan diğer bir çalışma sonucunda, COX enziminin tek bir formda olmadığı ve siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) olmak üzere iki tip COX enziminin olduğu bulunmuştur [19]. COX-1 enzimi izolösün amino asidi, COX-2 enzimi ise valin üzerinden çalışmaktadır [20]. Son yıllarda COX-3 diye isimlendirilen üçüncü formunun var olabileceği üzerine çalışmalar devam etmektedir [19]. İnsan vücudunda birçok dokuda bulunan temel enzimlerden biri olan COX-1, vücutta sürekli sentezlenmektedir. Mide mukozasının korunması, trombosit kümeleşmesi, böbreklerin kan akış hızını ayarlanması, yara iyileşmesi, ovulasyon gibi daha birçok önemli görevleri bulunmaktadır [18, 21]. COX-2 enzimi ise beyin nöronları, böbrekler, kadın üreme sistemi gibi dokularda iltihaplı stokininlerin çoğalmasını sağlamaktadır [9, 22]. Yapılan çalışmalarda iltihaba sebebiyet verebilecek hastalıklar sonucu 2-4 saat içinde dokularda COX-2 enziminin sentezlendiği gözlemlenmiş, buna bağlı olarak ağrı ve iltihaba sebebiyet veren prostaglandinler oluşmuştur [23]. Travma, sıvı kaybı, ağrı ve iltihaplanma gibi stres koşullarının varlığı hasarlı veya aktif dokularda yoğunlaşan COX-2 enziminin salgılanmasını sağlar (Şekil 7) [24-26].

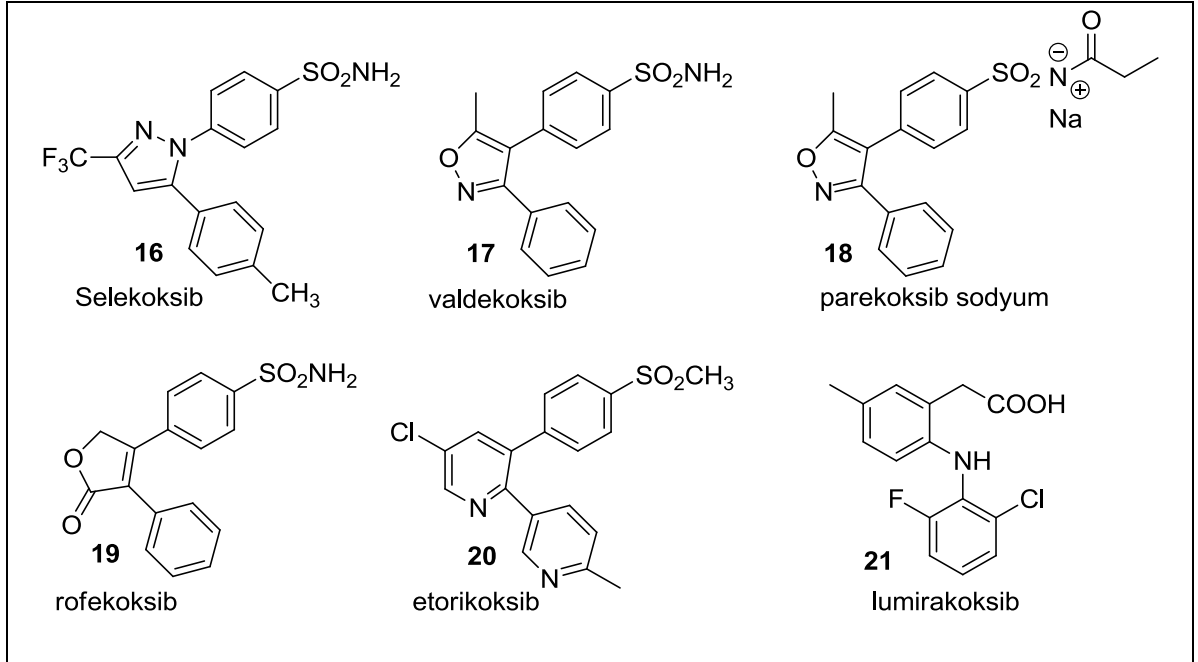


Şekil 7 Prostaglandin oluşumu

NSAİ ilaçların geneli seçici davranmayarak hem COX-1'i hem de COX-2'yi inhibe etme özelliğine sahiptir. Ancak ağrı ve iltihaplı dokuların oluşumu, COX-2 enzimini inhibe edilmesi ile engellenirken, COX-1 enziminin inhibe edilmesi yararlı ve koruyucu olan prostaglandinlerin sentezinin oluşmasını engellemektedir. Bu inhibisyon sonucu, böbrek işlevlerinde azalma ve mide mukozası hasarı gibi yan etkiler oluşmaktadır. Bu bilgiler sonucunda, ideal bir NSAİ ilacının, COX-2 enzimini inhibe ederken, COX-1 enzimi üzerinde hiçbir etki göstermemesi beklenmektedir.

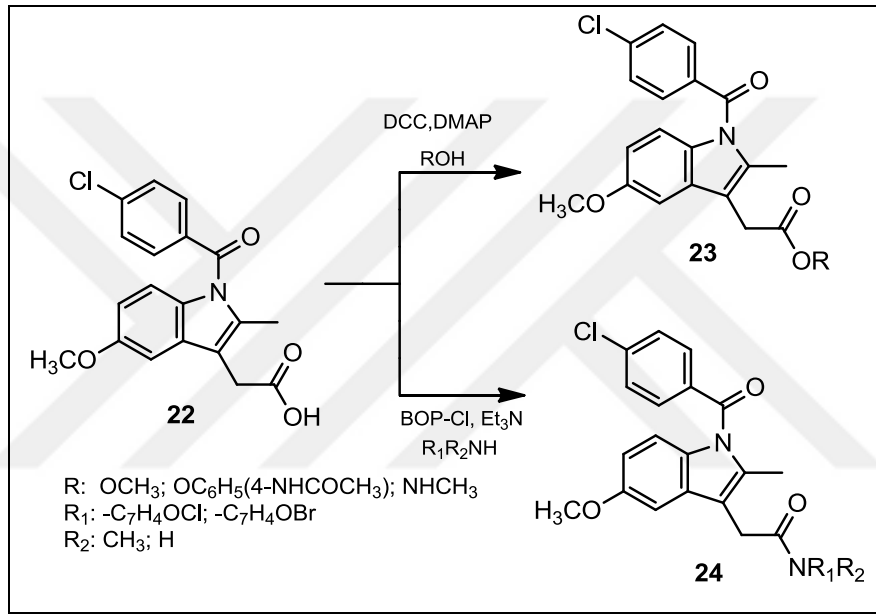
Bu amaçla literatürde, seçici olarak COX-2 enzimini inhibe eden yeni ilaçlar geliştirilmiştir. Bu tür yeni nesil ilaçlar, COX-1 ve COX-2 enzimini inhibe eden klasik NSAİ ilaçlar ile karşılaştırıldığında daha az toksik etki göstermiştir. Selekoksisib (**16**), seçici olarak COX-2 enzimini inhibe eden ilk ilaçtır. Daha sonraları valdekoksib (**17**), parekoksisib sodyum (**18**), rofekoksib (**19**), etorikoksib (**20**), lumirakoksib (**21**) gibi farklı ilaçlar literatürde yerini almıştır (Şekil 8) [25]. Fakat, bu ilaçların kullanımı kardiyovasküler yan etkileri nedeni ile sınırlandırılmıştır [27].

Bu ilaçlar, mevcut NSAİ ilaçların mide üzerindeki yan etkilerini gidermiş olsa da, kardiyovasküler yan etkilerinin olması bu ilaçların kullanımını sınırlandırmış ve yeni ilaç ihtiyacını ortadan kaldıramamıştır [28, 29].



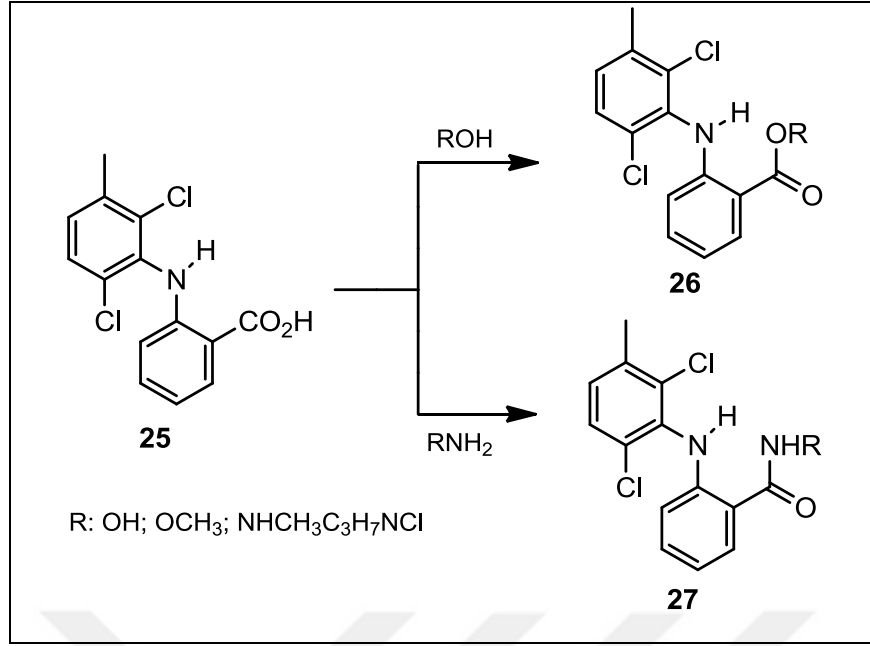
Şekil 8 Seçici COX-2 inhibitör ilaçlar

Bu durum, araştırmacıları seçici COX-2 enzimini inhibe edebilecek yeni nesil ilaçlara yönlendirmiştir. Bu amaçla araştırmacılar, mevcut NSAİ ilaçları türevlendirerek yeni ilaçların sentezlenmesine yönlenmiştirler. Bu düşünceyle yapılan bir çalışmada, NSAİ ilaç grubunda bulunan indometasin (**22**) bileşiğinin ester (**23**) ve amit (**24**) türevleri sentezlenmiştir (şekil 9) . Sentezlenen amit ve ester türevlerinin COX-2 enzimini inhibe ederken, COX-1 enzimini inhibe etmediği görülmüştür [30, 31]. Bu çalışmalar sonucunda, karboksilik asit ucuna sahip her bir NSAİ ilaç için farklı amit ve ester türevleri sentenerek ideal ilaca ulaşılabileceği düşünölmüştür.



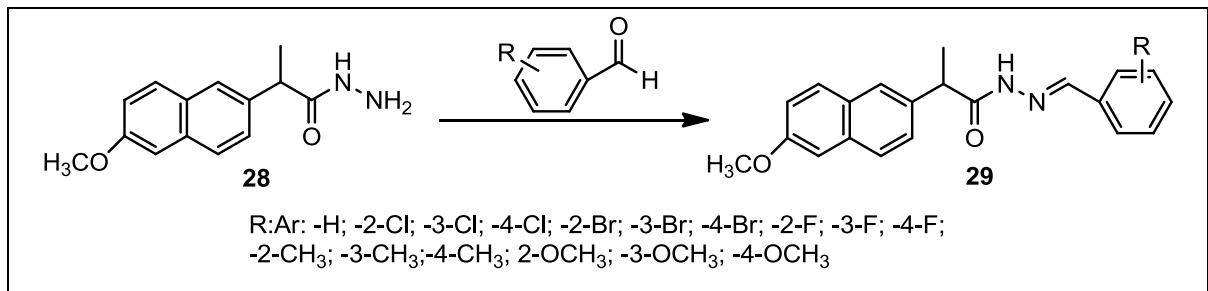
şekil 9 İndometasin türevleri

Yapılan benzer bir çalışmada, seçici olarak COX-2 enzimini inhibe etmeyen NSAİ ilaç olan meklofenamik asit (**25**) bileşiğinin ester (**26**) ve amit (**27**) türevleri sentezlenmiştir (şekil 10). Sentezlenen bu bileşiklerin güçlü ve seçici olarak COX-2 enzimini inhibe ettiği deneysel olarak kanıtlanmıştır [32].



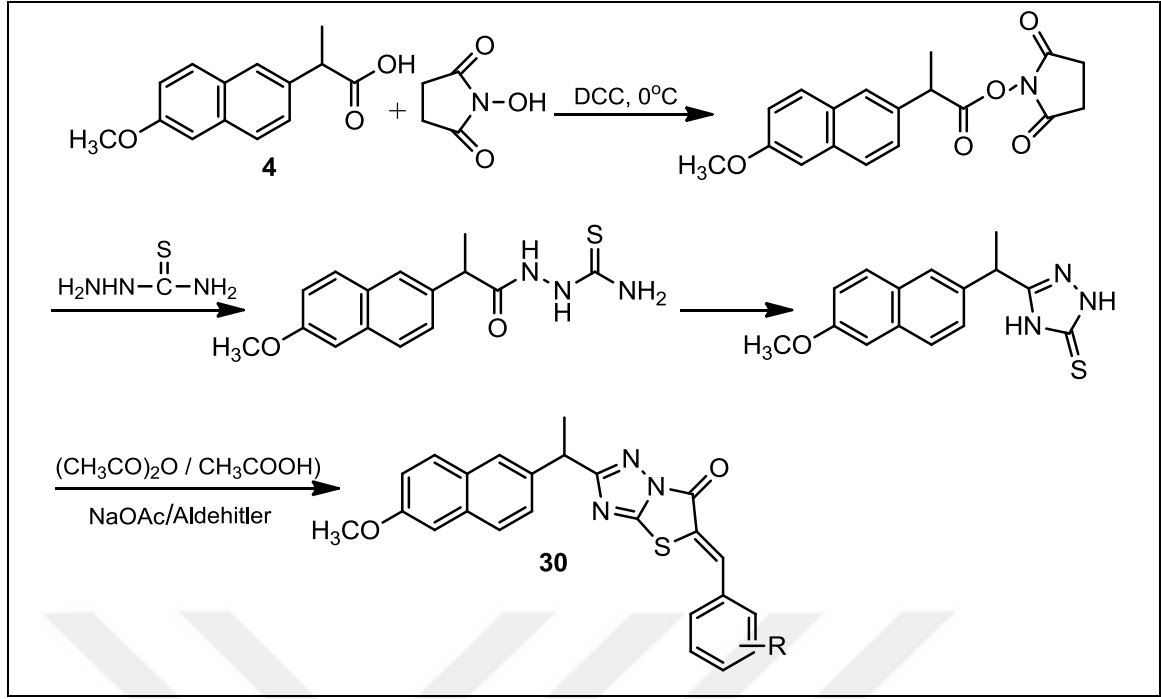
Şekil 10 Meklofenamik asit türevleri

Literatürde yapılan diğer bir çalışmada, naproksen hidrazit bileşiği (**28**) farklı aromatik aldehitler ile açıl hidrazon (**29**) türevlerine dönüştürülmüştür (Şekil 11). Türev açıl hidrazon bileşiklerinin moleküler docking metodu kullanılarak COX-2 enzimi ile etkileşimleri incelenmiştir [33]. Teorik olarak incelenen açıl hidrazon bileşiklerinin standart olarak belirlenen bir ilaç yapısı ile kıyaslanarak COX-2 enzimi ile etkileşimlerinin atomik seviyede olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca elde edilen bileşiklerin biyolojik aktiviteleri hakkında bilgilere ulaşılmıştır.



Şekil 11 Naproksen açıl hidrazon türevleri

Naproksen (**4**) ile yapılan diğer bir çalışmada ise, naproksenin asit ucu triazolotiazol grubu ile korunmuş ve ağrı kesici ve anti-enflamatuar aktiflikleri incelenmiştir (Şekil 12). Sentezlenen yeni naproksen hibrit bileşiklerinin (**30**), anti-enflamatuar aktifliğinin yüksek olduğu ve COX-2 enzimini seçici olarak inhibe ettiği görülmüştür [34].

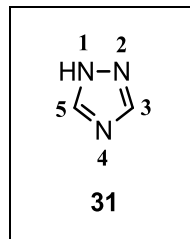


Şekil 12 Naproksen türevlerinin sentezi

2.4. Triazoller

2.4.1. 1,2,4 Triazoller

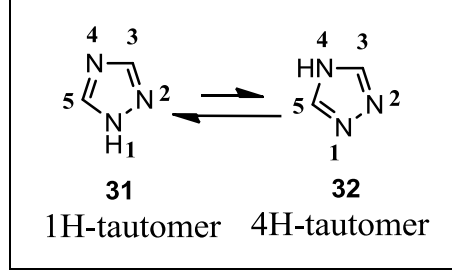
Kapalı formülü $C_2H_3N_3$ olan karbon-azot bağı içeren halkalı bileşiklere Bladdin tarafından triazol adı verilmiştir [35]. Azot atomları simetrik ise 1,2,4-triazol, komşu ise 1,2,3-triazol şeklinde adlandırılır [36, 37]. 1,2,4-Triazol (**31**) yapısı şekilde gösterilmektedir (Şekil 13). 1,2,4 triazoller, pKa değerleri 2.2-3.0 arasında, erime noktaları 121 °C olan bileşiklerdir. Kokusuz, renksiz ve kristal yapıları bileşiklerdir.



Şekil 13 Triazol yapısı

Beş üyeye sahip ve 3 hetero atom içeren, 1,2,4-triazol yapıları biyolojik aktivite göstermelerinden dolayı, organik kimyanın önemli heterosiklik bileşiklerindedir. Son yıllarda çalışma alanları giderek artmaktadır. Yapının genel gösteriminde N1'deki azotun üzerinde proton bulunmaktadır. Fakat, rezonans yapısından dolayı,

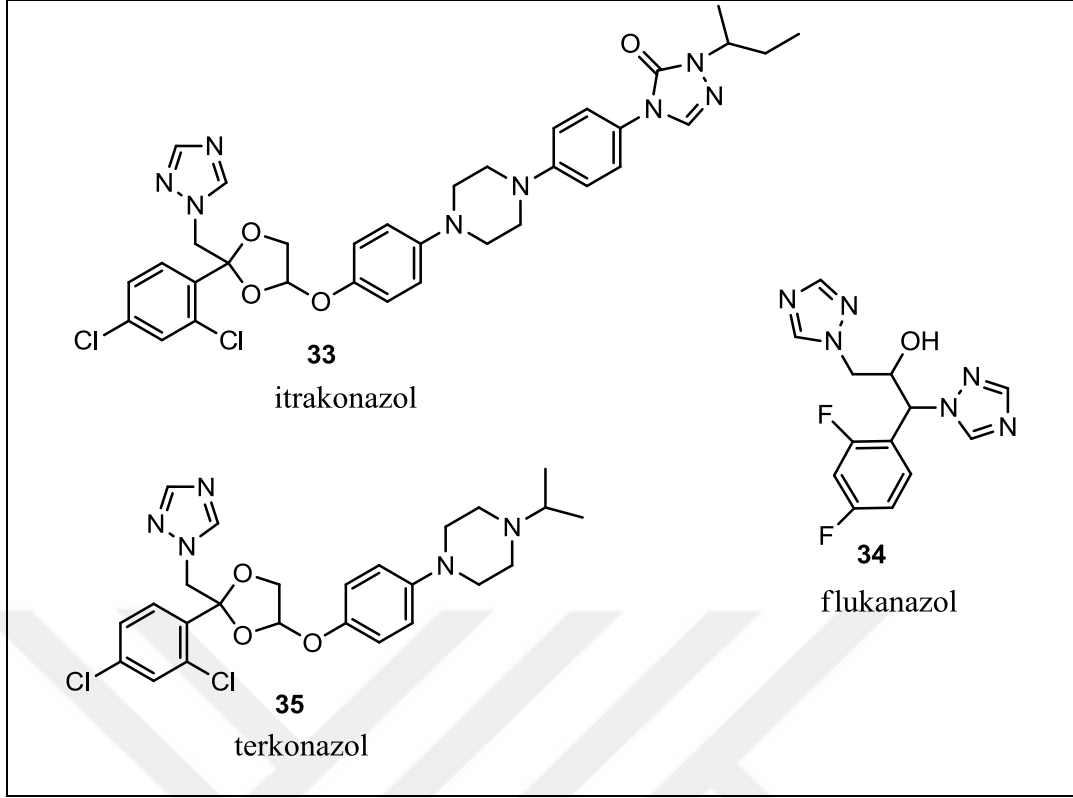
bu proton durağan değildir. Yapılan çalışmalarda, oda sıcaklığında 1,2,4-triazolün, 1H ve 4H tautomerleri şeklinde bulunduğu gözlenmiştir [38]. 1H-1,2,4-triazol (**31**) ve 4H-1,2,4-triazol (**32**) olmak üzere iki tautomerik yapısı şekilde gösterilmiştir (Şekil 14).



Şekil 14 Triazol izomerleri

Triazol bileşikleri, ilaç endüstrisi, sentez kimyası, biyokonjugasyon reaksiyonları kullanılarak yapılan proteomik ve DNA araştırmaları gibi birçok alanda kullanılmaktadır [39]. Triazol bileşiklerinin, pasif bağlayıcılığının yanı sıra hidrojen bağları ve dipol etkileşimleri yoluyla biyolojik hedeflerle kolayca bağlanma özelliğine sahip olmaları, bu bileşiklerin ilaç olarak kullanılabilme düşüncesini ortaya çıkarmıştır [39]. Yapılan çalışmalar sonucunda, triazollerin güvenli ajanlar olduğu tespit edilmiş ve klinik açıdan büyük önem taşıdığı doğrulanmıştır [40]. Bu çalışmaların sonuçları, araştırmacıların bu bileşiklerin sentezine daha çok önem vermesini sağlamıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, 1,2,4-triazol yapısı içeren bileşiklerin antimikrobiyal [41], antiviral [42, 43], ağrı kesici [44], antikanser [45], antitümör [46], antidepresant [47], antikonsulvant [48], antifungal [49] gibi geniş yelpazede farmakolojik aktivite gösterdiği görülmüştür. Ayrıca, obezite ve osteorit tedavisi için triazol bileşikleriyle çalışmalarda yapılmaktadır [50, 51]. Bu kadar geniş yelpazede aktivite göstermeleri birçok ilacın yapısını bu bileşiklerin oluşturmasını sağlamıştır. Antifungal özellik gösteren, itrakonazol (**33**), flukanazol (**34**), terkonazol (**35**), 1,2,4-triazol yapısına sahip ilaçlara örnek olarak verilebilir (Şekil 15).

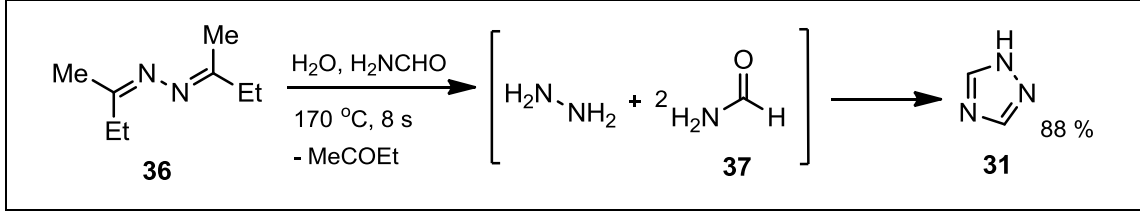


Şekil 15 Bazı antifungal bileşikler

2.4.2. 1,2,4 Triazol Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri

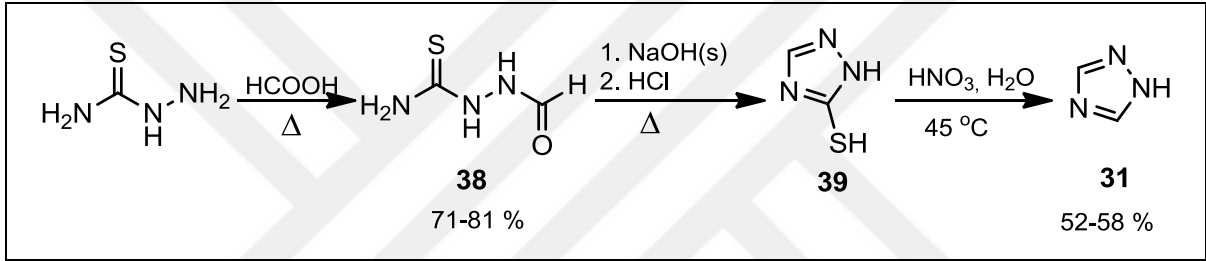
1,2,4-triazol bileşiğinin sentezi için ilk uygulanan metotlardan biri, formil hidrazinin formamit ile reaksiyonudur. Bu reaksiyon sonucunda çok çok düşük verimlerde ürünler elde edilmiştir [37, 52]. Daha sonraları yapılan 1,2,4-triazol sentezlerinde, hidrazin sülfatın formamit ile kondenzasyon reaksiyonları ile verim %53 kadar artırılabilmiştir [53]. Ainsworth ve Jones, formamit ile hidrazin hidratin reaksiyonu ile N,N'-diformilhidrazin bileşiğini sentezlemiş ve bu bileşiğin aşırı amonyak ile otoklav içerisinde 200 °C ve 24 saatte reaksiyonu ile 1,2,4-triazol bileşiğini % 80 verim ile sentezlemişlerdir [54]. Bu yöntem 1981 yılında Petree ve arkadaşları tarafından patent ile korunmaya alınmıştır [55].

1999 yılında, Nagata ve arkadaşları tarafından hidrazin yerine ketazinin kullanılmasıyla da 1,2,4-triazollerin sentezlenebileceği bulunmuştur. Bu reaksiyonun ilk basamağında ketazinin (36) hidrolizi ile oluşan hidrazinin, ikinci basamakta formamit (37) ile reaksiyonu sonucu 1,2,4-triazol (31) % 88 verimle elde edilmiştir (Şekil 16)



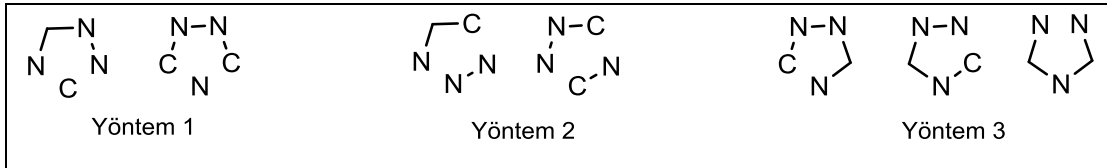
Şekil 16 1,2,4-triazol sentezi

Günümüzde yaygın olarak kullanılan diğer bir yöntem formik asit ile tiyosemikarbazitin reaksiyonu sonucu elde edilen 1-formil-3-tiokarbazitin (**38**) bazik koşullar altında halkalaştırılması sonucu 1,2,4-triazol-3-tiol (**39**) bileşiklerinin sentezidir. Ainsworth tarafından yapılan ilk çalışma da 1,2,4-triazol-3-tiol bileşiğinin oksitlenmesi sonucu 1,2,4-triazoller (**31**) elde edilmiştir (Şekil 17) [56].



Şekil 17 1,2,4-triazol sentezi

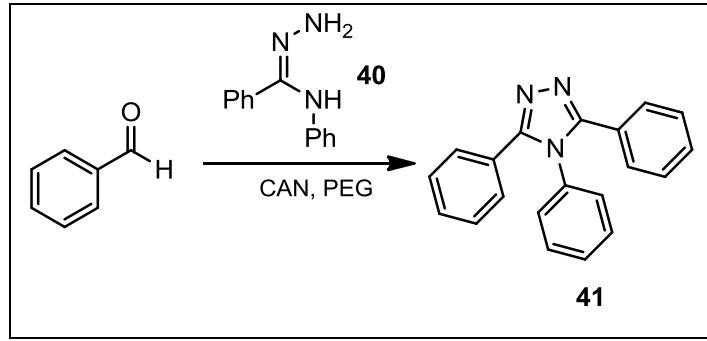
Genel olarak literatürde 1,2,4-triazollerin ve türevlerinin sentezlenmesi için 4 farklı yöntem uygulanmaktadır (Şekil 18).



Şekil 18 1,2,4-triazollerinin ve türevlerinin sentez metotları

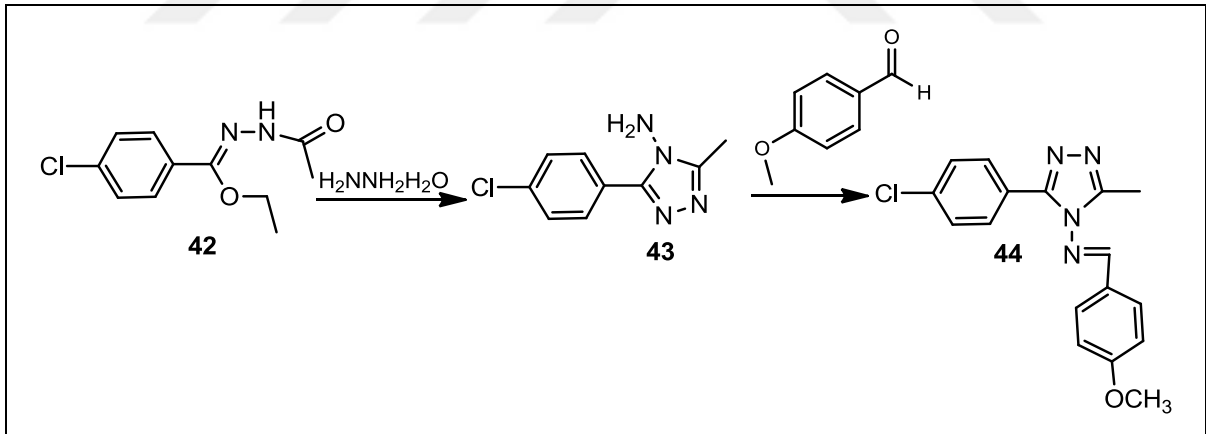
İlk grupta N-C-N-N zincirine karbon atomu eklenmesi veya -C-N-N-C zincirine azot atomu eklenmesiyle halka kapaması şeklinde 2 farklı yöntem mevcuttur.

Nakka ve arkadaşlarının yaptığı, seryum amonyum nitrat katalizörlüğünde amid hidrazon (**40**) ve aldehitler kullanılarak oksidadif siklizeasyon reaksiyonu sonucu %98 verimle 3,4,5-trifenil-4H-1,2,4-triazol (**41**) bileşiğinin eldesi, bu grubun ilk metoduna örnek olarak verilebilir (Sekil 19) [57]. Reaksiyonun geri dönüşümlü ve ekonomik olması endüstriyel uygulamalar için tercih sebebi olmasını sağlamıştır.



Şekil 19 Amid hidrazonlar ile 3,4,5-trifenil-4H-1,2,4-triazol türevinin sentezi

Açıl hidrazon (**42**) bileşiklerinin hidrazin hidrat ile muamelesi ile 1,2,4-triazol bileşiklerin eldesi bu grubun 2. yöntemine örnektir (Şekil 20). Bu yöntem, 4-amino-1,2,4-triazol (**43**) bileşiklerinin sentezlenmesinde yaygın olarak kullanılır. 4-amino-1,2,4-triazol bileşiklerinin aldehitlerle reaksiyonları sonucu oldukça ılımlı şartlarda yüksek verimle hibrit 1,2,4-triazol (**44**) bileşikleri sentezlenebilmektedir. Gümrükçüoğlu'nun yaptığı bir çalışmada, sentezlenen bileşiklerin bazılarının yüksek oranda antimikrobiyal aktivitelerinin olduğu tespit edilmiştir [58].

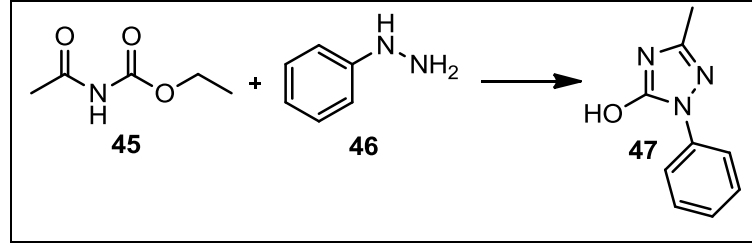


Şekil 20 Açıl hidrazon bileşiklerinden 1,2,4-triazol sentezi

İkinci grupta triazol oluşumu 2 metotla gerçekleşmektedir. -C-N-C- iskelet yapısına hidrazin veya türevlerinin ilave edilmesi ilk metodu oluşturmaktadır. İkinci metot da ise -C-N-N- iskelet yapısına amit veya siyanür eklenerek halkalaştırma ile triazol elde edilmektedir.

Bu grubun ilk metodunda genel olarak kullanılan reaktiflerden biri hidrazin hidrattır. Bu metot ile yapılan ilk reaksiyon Andreocci tarafından asetil üretanın (**45**) fenil

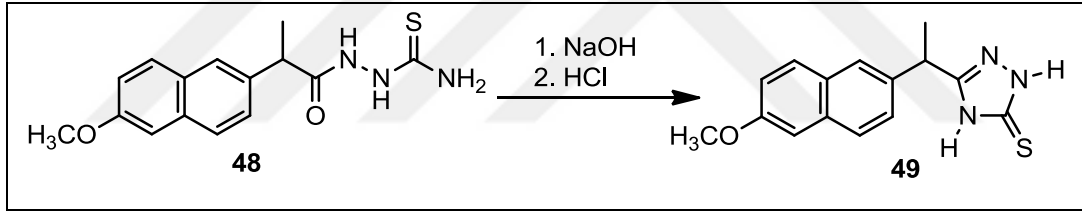
hidrazin (**46**) ile reaksiyonu sonucu 3-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-ol bileşiğinin (**47**) sentezidir (Şekil 21) [59].



Şekil 21 1,2,4-triazol sentezi

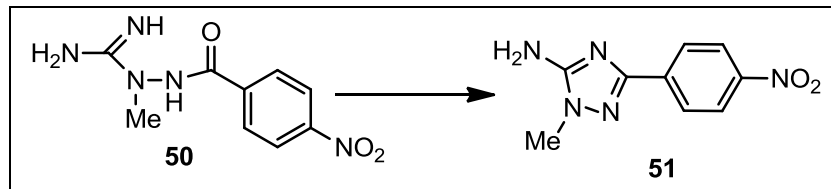
Son grup, ısı ve kondenzasyonlaştırıcı ajanlar yardımı ile halkalaşmayı sağlayan 3 farklı metottan oluşmaktadır.

Yaygın kullanılan NSAİ ilaçlarından biri olan naproksenin 1-açiltiosemikarbazit (**48**) türevinin bazik ortamda halkalaştırılması sonucu 1,2,4- triazol (**49**) eldesi bu grubun ilk metoduna örnek olarak verilebilir (Sekil 22) [60]. Triazol sentezinde en yaygın olarak kullanılan yöntemdir.



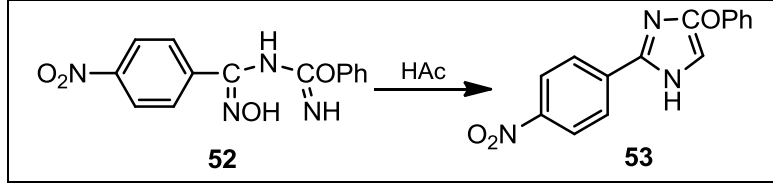
Şekil 22 Naproksen 1,2,4-triazol-5-tion sentezi

Yaygın olarak kullanılmamakla birlikte, N-(aroilamino)-N-metilguanidinin (**50**) termal dehidrasyonu ile 5-aminotriazolü (**51**) oluşturduğu reaksiyon bu grubun ikinci metoduna örnek olarak verilebilir (Şekil 23) [37].



Şekil 23 1,2,4-triazol sentezi

Literatürde çok fazla kullanılmayan 3. yöntem olarak, bileşik **52** 'nin asetik asit içerisinde ısıtılması ile 3-fenoksi-1,2,4-triazollerin (**53**) sentezlenmesi verilebilir (Şekil 24) [37].



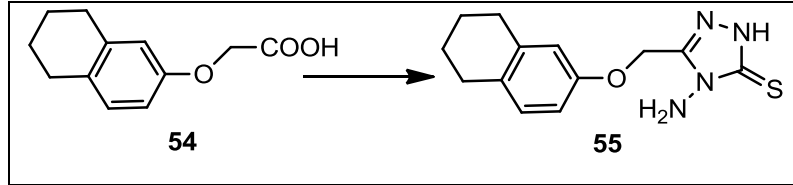
Şekil 24 3-fenoksi-1,2,4-triazollerin sentezi

4. grup ise halkalı bileşiklerin 1,2,4-triazollere dönüştürülmesini içermektedir.

4-amino-1,2,4-triazol-3-tion bileşikleri geniş yelpazede ki biyolojik aktiflikleri dolayısı ile 1,2,4-triazollerin en yaygın sentezlenen alt gruplarından birini oluşturmaktadır. Biyolojik aktifliklerinin yanı sıra amino antiokso gruplarının nükleofilik merkez olmaları, azot ve kükürt içeren yeni triazolotiyadiazolar, triazolotiyadiazinler ve triazolotiyadiazefine hetero halkalı yapıların sentezinde de önemli başlangıç maddeleri olmalarını sağlamıştır.

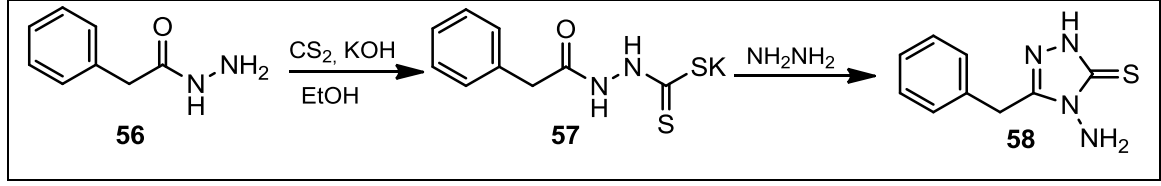
Sentez yöntemleri, 1,2,4-triazol sentez yöntemlerinin değişik modifikasyonları ile oluşturulmuştur.

Yaygın olarak kullanılan 2 yöntem mevcuttur. İlk yöntem, karboksilik asitlerin (54) tiyosemikarbohidrazitler ile direk ısıtılması ile 1,2,4-triazol türevlerinin (55) elde edilmesidir (Şekil 25) [61].



Şekil 25 1,2,4-triazol sentezi

2. yöntem de ise etanolik potasyum hidroksit içinde ki hidrazilere (56), karbon disülfür eklenmesi ile potasyum ditiyokarbazat (57) bileşikleri elde edilmektedir. Bu bileşiklerin hidrazinolisisi ile 4-amino-1,2,4-triazol-3-tion (58) bileşikleri elde edilmektedir (Şekil 26) [62, 63].

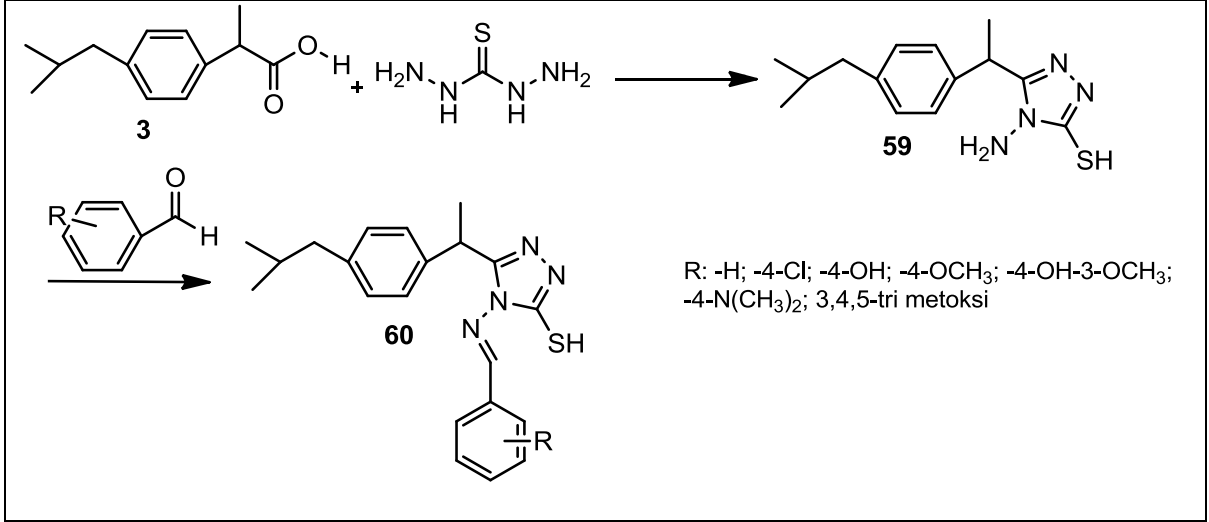


Şekil 26 4-amino-1,2,4-triazol-3-tion sentezi

2.5. Yaygın kullanılan NSAİ ilaçlar ile Yapılan Bazı Çalışmalar

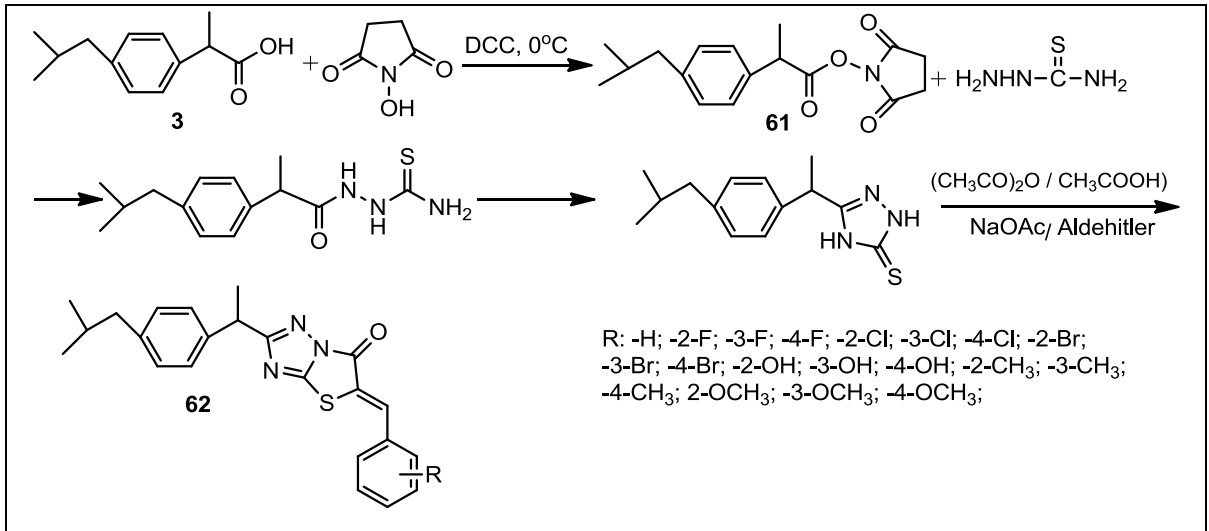
Flurbiprofen gibi naproksen ve ibuprofen de günümüzde yaygın olarak kullanılan ağrı kesicilerdir. NSAİ ilaçlarının genel yan etkileri bu iki ilacın kullanımında da mevcuttur. Literatür incelendiğinde, bu iki ilacın yan etkilerinin azaltmak için yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar sonucunda elde edilen ortak kanı, bu bileşiklerin asit uçlarının bu yan etkilerden sorumlu olduğu yönündedir. Bu nedenle çalışmalar asit uçlarının farklı fonksiyonel gruplara dönüştürülmesi şeklindedir. Asit ucunun triazol grupları ile korunduğu yapılardan elde edilen sonuçlar genel olarak, hem aktifliğin arttığını hem de yan etkilerin azaldığını göstermektedir. Bu nedenle bu bileşiklerin büyük çoğunluğunu triazol türevlerine dönüştürülmüştür.

Literatürde ibuprofenin **(3)** başlangıç maddesi olarak kullanılmış ve tiyosemikarbazit bileşiği ile reaksiyonu sonucu 1,2,4-triazol **(59)** türevi sentezlenmiştir. Daha sonra elde edilen triazol bileşiğinin farklı aldehitler ile reaksiyonu sonucu ibuprofen yapısına sahip 1,2,4-triazol hidrazon türevleri **(60)** sentezlenmiştir (Şekil 27). Bu türevlerden 4-hidroksi-3-metoksi benzaldehit ile elde edilen türev bileşiğinin aspirin ile karşılaştırıldığında ağrı kesici aktivitesinin daha iyi olduğu bildirilmiştir [64].



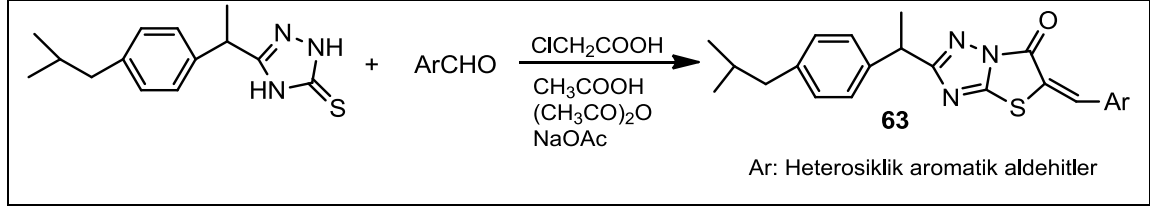
Şekil 27 İbuprofen hidrazonların sentezi

İbuprofen bileşiği ile yapılan bir diğer çalışmada, ilk olarak ibuprofen (3), N-hidroksisüksinimit ile reaksiyona sokularak daha aktif ester (61) türevine dönüştürülmüştür. Şema 28 'de gösterilen bir dizi reaksiyon sonucu elde edilen ibuprofen yapısına sahip 1,2,4-triazol (62) türevlerinden bazılarının daha fazla anti-enflamatuar aktiflik gösterdiği ve ibuprofen bileşiğinin yan etkilerinden biri olan mide ülserinin, sentezlenen yeni bileşiklerde daha az gözlemlendiği görülmüştür [65].



Şekil 28 İbuprofen türevlerinin sentezi

Diğer bir çalışmada ise, aromatik aldehitler yerine heterosiklik aldehitler kullanılarak, ibuprofen çekirdek yapısına sahip tiyazolo-[3,2-b]-1,2,4-triazol bileşikleri (63) sentezlenmiştir (Şekil 29). Bu bileşiklerin de aktifliklerinin yüksek ve mide üzerindeki yan etkilerinin daha az olduğu gözlemlenmiştir [66].



Şekil 29 İbuprofen türevlerinin heterosiklik aldehitler ile sentezi

3. AMAÇ

Ağrı, ateş ve iltihabın giderilmesi için kullanılan NSAİ ilaçlar dünyada en çok tercih edilen ilaç grubudur. Bu ilaçların narkotik yan etkileri bulunmamaktadır. Bu yüzden uzun süreli ilaç tedavisi gerektiren romatoid artrit, osteoartrit ve diğer romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmak için akla ilk gelen ilaçlar olmuşlardır. Ancak uzun süreli tedavi gerektiren hastalıklar için kullanıldığında, gastroentestinal kanal kanamaları, midede ülser, böbrek fonksiyonlarında azalma gibi bazı yan etkileri gözlemlenmektedir. Bahsedilen yan etkilerin giderilmesi amacı ile daha etkin ve aktifliği artırılmış NSAİ ilaçlarının geliştirilmesine gerek duyulmaktadır.

Literatürde NSAİ ilaç grubunda bulunan ibuprofen, naproksen bileşiklerinin 1,2,4-triazol türevleri sentezlenmiş, ağrı kesici ve anti-inflammatuar etkileri incelenmiştir. İncelenen bileşiklerin bazılarının geliştirilmiş aktivitelerinin yanı sıra azaltılmış yan etkilerinin olduğu gözlemlenmiştir [65]. Ayrıca, triazol yapısına sahip bileşikler antimikrobiyal, antiviral ve antikanser gibi daha birçok biyolojik aktiviteye sahiptir. Triazol bileşiklerinin bu kadar geniş yelpazede aktiflik göstermesi de bu bileşiklere olan ilgiyi artırmıştır. Literatürde, flurbiprofen kadar yaygın olarak kullanılan naproksen ve ibuprofen ilaçlarının triazolüleri sentezlenmiş ve beklenildiği gibi farklı birçok alanda aktiflikleri gözlenmiştir.

Yaygın olarak kullanılıyor olmasına rağmen, literatürde flurbiprofen ile yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Bu nedenle bu çalışma da flurbiprofen yapısına sahip, muhtemel biyolojik aktif ve yan etkileri azaltılmış 1,2,4-triazol bileşiklerinin sentezi amaçlanmıştır. Çalışmamızda bu doğrultuda;

- Çeşitli aromatik aldehitler kullanılarak flurbiprofen yapısına sahip muhtemel biyolojik aktif 1,2,4-triazol türevleri (**12a-12t**) sentezlenmiş,
- Sentezlenen bileşiklerin saflaştırılmış ve karakterize edilmiştir.

Teorik çalışmalar ve bu çalışmalar sonucunda sadece COX-2 enzimini inhibe ettiği belirlenecek bileşiklerin enzim inhibisyon çalışmaları devam etmektedir.

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

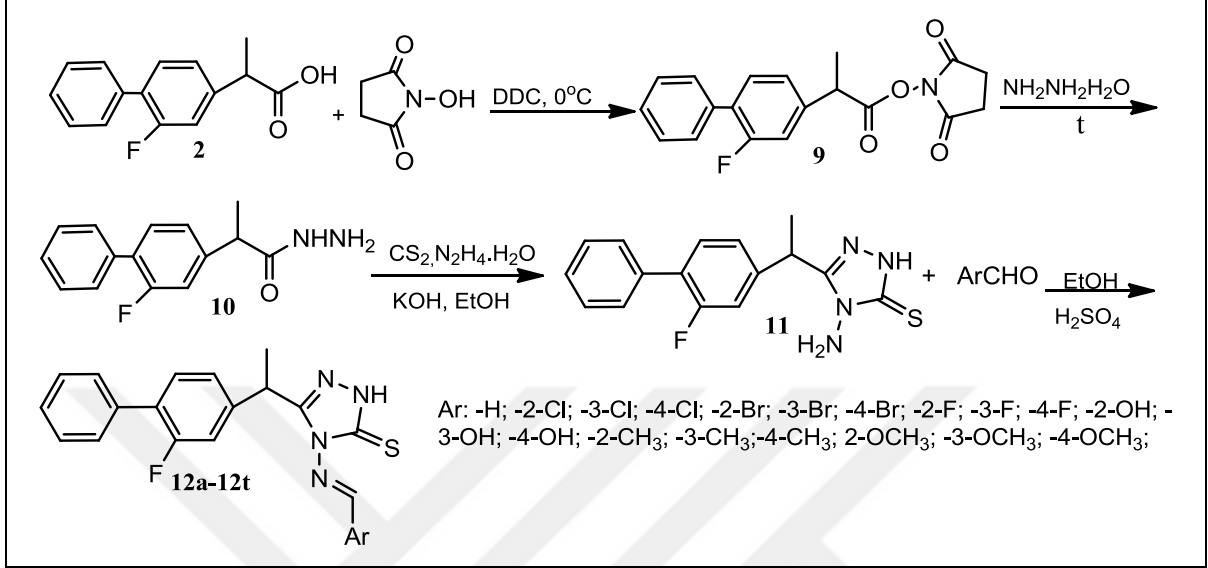
4.1. Deneysel Yöntemler

Yapılan tüm sentezlerde Sigma, Aldrich, Merck markalı kimyasal maddeler kullanılmıştır. Gerekli durumlarda kullanılan çözücü ve reaktifler saflaştırılmıştır. Kurutma işlemi uygun kurutucu seçilerek damıtma yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar ve ekstraksiyon işlemlerinden sonra çözücüler buharlaştırıcı kullanılarak indirgenmiş basınçta uzaklaştırılmıştır.

Sentezlenen tüm maddelerin erime noktaları dijital elektrotermal erime noktası cihazı (Gallenkamp) ile belirlenmiştir. Bileşiklerin FTIR(ATR) spektrumları Thermo Scientific İS10 infrared spektrometresi ile alınmıştır. ¹H-NMR ve APT-NMR spektrumları iç standart olarak tetrametilsilan kullanılarak Bruker WH-400 spektrometresi ile alınmıştır. Bileşikler metil alkolde çözülmesinden sonra yüksek çözünürlüklü kütle spektrumları (HRMS(EIS)) Agilent(1200/6210) TOF LC/MS spektrometresi ile alınmıştır. Sentezlenen bileşikler, ince tabaka kromatografisi yöntemi ile silikajel 60 HF-254 (Merck) kullanılarak R_f değerleri tespit edilmiştir.

Çalışmamızdaki bileşiklerin sentezi, Şekil 30' da gösterilen sentez planı doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Flurbiprofen başlangıç maddesi olarak kullanılarak ilk olarak N-hidroksi süksünimit ile reaksiyonu sonucunda aktif ester türevi (**9**) sentezlenmiştir. Sentezlenen ester türevinin hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu hidrazit (**10**) bileşiği sentezlenmiş ve bu bileşikten flurbiprofen yapısına sahip 1,2,4-triazol (**11**) bileşiği sentezlenmiştir. Son sentez basamağında, triazol bileşiğinin farklı benzaldehit grupları ile reaksiyonu sonucu muhtemel biyolojik aktif

flurbiprofen yapısına sahip 1,2,4-triazol türevleri (**12a-12t**) sentezlenmiştir. Sentezlenen yeni bileşikler saflaştırılmış ve bu bileşiklerin yapıları $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-APT}$, IR, UV ve HRMS (ESI) analiz yöntemleri ile karakterize edilmiştir.

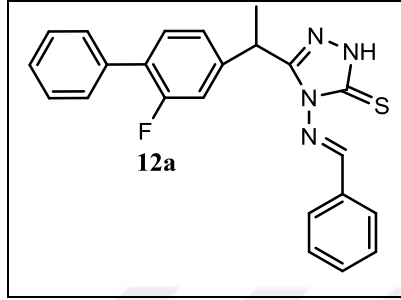


Şekil 30 Sentez planı

4.2. Deneyler ve Sonuçlar

4-amino-3-(1-)2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon bileşiği (**11**) literatüre uygun olarak sentezlenmiştir [67-70]. Spektral veriler literatür ile uyumludur (Şekil 33).

4.2.1. 4-(benzilidenamino)-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (**12a**)



8 ml asetik asit içerisinde çözülmüş 0,5 g (1,6 mmol) 4-amino-3-(1-)2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon bileşiği (**11**) üzerine 0,17 g (1,6 mmol) benzaldehit ilave edilmiştir. Daha sonra karışım geri soğutucu altında 20 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında, reaksiyon karışımı suya dökülmüş ve sentezlenen bileşiğimiz çöktürülüp yıkandıktan sonra etanolde kristallendirilmiştir. Sentezlenen **12a** maddesinin karakterizasyonu, erime noktası tayini, R_f değeri, IR, ¹H-NMR, APT-NMR, UV spektrumları ve HRMS(ESI) yöntemi ile yapılmıştır.

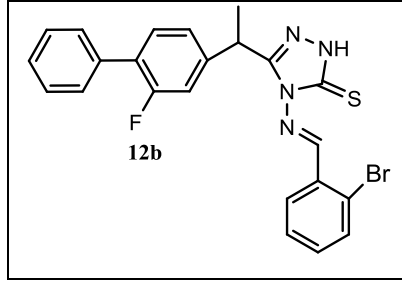
Verim %59; EN: 180.9-183.2 °C; R_f(n-hekzan : EA (2:1)): 0.82 ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ =1.64 (3H, d, J = 7.20 Hz, CH₃), 4.53 (1H, q, J = 7.19 Hz, CHCH₃), 7.16-7.86 (ArH, m, 13H), 9.87 (1H, s, CH), 14.01 (1H, s, NH) (Şekil 34).

APT-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 19.15 (CH₃), 35.37 (CH), 115.14-115.38 (CH), 123.83-123.87 (CH), 126.72-126.85 (C), 127.84 (CH), 128.55 (2xCH), 128.60 (2xCH), 128.70 (CH), 128.72 (CH), 129.16 (2xCH), 130.90-130.94 (CH), 132.13 (C), 132.70 (CH), 134.77 (C), 143.20-143.28 (C), 152.95 (C=N), 157.69-160.14 (C-F), 161.63 (C=S), 163.25 (CH) (Şekil 35).

IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3401 (N-H), 3088, 3044, 2934 (C-H), 1578 (C=N), 1281 (C=S) cm⁻¹ (Şekil 36). UV (nm): 268, 319 (Şekil 37).

HRMS (ESI): C₂₃H₁₉FN₄S [M+H]⁺ için hesaplanan m/z: 412.1661; bulunan: 412.1649.

4.2.2. 4-((2-bromobenziliden)amino)-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon (12b)



8 ml asetik asit içerisinde çözülmüş 0,5 g (1,6 mmol) 4-amino-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon bileşiği (**11**) üzerine 0,15 g (1,6 mmol) 2-bromobenzaldehit ilave edilmiştir. Daha sonra karışım geri soğutucu altında 20 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında, reaksiyon karışımı suya dökülmüş ve sentezlenen bileşiğimiz çöktürülüp yıkandıktan sonra etanolde kristallendirilmiştir. Sentezlenen **12b** maddesinin karakterizasyonu erime noktası tayini, Rf değeri ve IR, ¹H-NMR, APT-NMR, UV spektrumları ve HRMS (ESI) yöntemi ile yapılmıştır.

Verim %64; EN: 164.6-165.2 °C; Rf (n-hekzan : EA (2:1)): 0.92

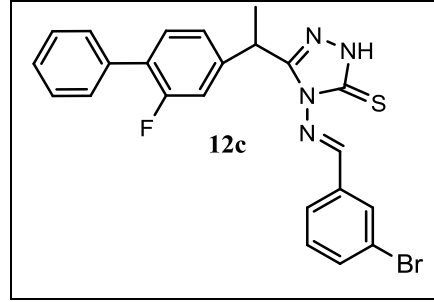
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1.65 (3H, d, J = 7.27 Hz, CH₃), 4.60 (1H, q, J = 7.19 Hz, CHCH₃), 7.20-8.03 (ArH, m, 12H), 10.71 (1H, s, CH), 14.10 (1H, s, NH) (Şekil 38).

APT-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 19.26 (CH₃), 35.31 (CH), 115.09-115.33 (CH), 123.75-123.78 (CH), 125.39 (C), 126.71-126.85 (C), 127.80-127.83 (2xCH), 128.30 (CH), 128.57 (2x CH), 127.68 (CH), 128.70 (CH), 130.91-130.95 (CH), 131.56 (C), 133.52 (CH), 134.07 (CH), 134.75 (C), 143.36-143.45 (C), 153.31 (C=N), 157.72-160.17 (C-F), 158.29 (CH), 161.57(C=S) (Şekil 39).

IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3439 (N-H), 3096, 3033, 2924 (C-H), 1580 (C=N), 1482 (C=C), 1279 (C=S) cm⁻¹ (Şekil 40). UV (nm): 252 (Şekil 41).

HRMS (ESI): C₂₃H₁₈BrN₄S [M+H]⁺ için hesaplanan m/z: 481.04196; bulunan: 481.04274.

4.2.3. 4-((3-bromobenziliden)amino)-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon (12c)



8 ml asetik asit içerisinde çözülmüş 0,5 g (1,6 mmol) 4-amino-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon bileşiği (**11**) üzerine 0,15 g (1,6 mmol) 3-bromobenzaldehit ilave edilmiştir. Daha sonra karışım geri soğutucu altında 20 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında, reaksiyon karışımı suya dökülmüş ve sentezlenen bileşiğimiz çöktürülüp yıkandıktan sonra etanolde kristallendirilmiştir. Sentezlenen **12c** maddesinin karakterizasyonu erime noktası tayini, R_f değeri ve IR, ¹H-NMR, APT-NMR, UV spektrumları ve HRMS (ESI) yöntemi ile yapılmıştır.

Verim % 49; EN: 177.3-178.2 °C; R_f (n-hekzan : EA (2:1)): 0.83

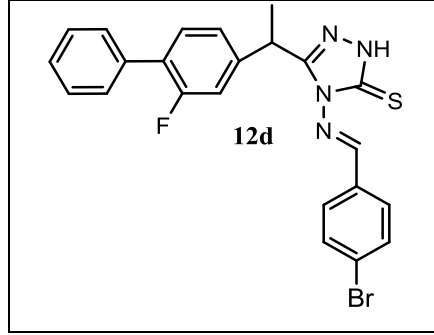
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1.63 (3H, d, J = 7.18 Hz, CH₃), 4.57 (1H, q, J = 7.17 Hz, CHCH₃), 7.16-8.00 (ArH, m, 12H), 9.98 (1H, s, CH), 14.05 (1H, s, NH) (Şekil 42).

APT-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 19.16 (CH₃), 35.38 (CH), 115.10-115.34 (CH), 122.38 (C), 123.72-123.75 (CH), 126.71-126.84 (C), 127.77 (CH), 127.81 (CH), 128.58 (CH), 128.67-128.70 (CH), 130.39 (2xCH), 130.89 (CH), 130.93 (CH), 131.26 (CH), 134.54 (C), 134.75 (C), 135.07 (CH), 143.28-143.36 (C), 153.01 (C=N), 157.69-160.14 (C-F), 160.59 (CH), 161.70 (C=S) (Şekil 43).

IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3426 (N-H), 3158, 3062, 2930 (C-H), 1582 (C=N), 1486 (C=C), 1289 (C=S) cm⁻¹ (Şekil 44). UV (nm): 250 (Şekil 45).

HRMS (ESI): C₂₃H₁₈FBrN₄S [M+H]⁺ için hesaplanan m/z: 481.04196; bulunan: 481.04372.

4.2.4. 4-((4-bromobenziliden)amino)-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon (12d)



8 ml asetik asit içerisinde çözülmüş 0,5 g (1,6 mmol) 4-amino-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon bileşiği (**11**) üzerine 0,15 g (1,6 mmol) 4-bromobenzaldehit ilave edilmiştir. Daha sonra karışım geri soğutucu altında 20 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında, reaksiyon karışımı suya dökülmüş ve sentezlenen bileşimiz çöktürülüp yıkandıktan sonra etanolde kristallendirilmiştir. Sentezlenen **12d** maddesinin karakterizasyonu erime noktası tayini, Rf değeri ve IR, ¹H-NMR, APT-NMR, UV spektrumları ve HRMS (ESI) yöntemi ile yapılmıştır.

Verim % 61; EN: 176.9-177.4 °C; Rf (n-hekzan : EA (2:1)): 0.94

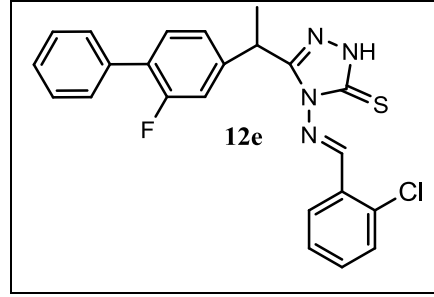
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1.69 (3H, d, J = 7.02 Hz, CH₃), 4.59 (1H, q, J = 7.03 Hz, CHCH₃), 7.24-7.86 (ArH, m, 12H), 10.00 (1H, s, CH), 14.08 (1H, s, NH) (Şekil 46).

APT-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 19.09 (CH₃), 35.31 (CH), 115.02-115.25 (CH), 123.81-123.84 (CH), 126.29 (C), 126.70-126.83 (C), 127.77 (CH), 128.53 (2xCH), 128.64 (CH), 128.66 (CH), 130.24 (2xCH), 130.84-130.88 (CH), 131.37 (C), 132.20 (2xCH), 134.71 (C), 143.11-143.19 (C), 152.94 (C=N), 157.66-160.11 (C-F), 161.51 (CH), 161.64 (C=S) (Şekil 47).

IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3447 (N-H), 3080, 3056, 2930 (C-H), 1584 (C=N), 1484 (C=C), 1285 (C=S) cm⁻¹ (Şekil 48). UV (nm): 252, 326 (Şekil 49).

HRMS (ESI): C₂₃H₁₈BrN₄S [M+H]⁺ için hesaplanan m/z: 481.04196; bulunan: 481.04748.

4.2.5. 4-((2-klorobenziliden)amino)-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon (12e)



8 ml asetik asit içerisinde çözülmüş 0,5 g (1,6 mmol) 4-amino-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon bileşiği (**11**) üzerine 0,11 g (1,6 mmol) 2-klorobenzaldehit ilave edilmiştir. Daha sonra karışım geri soğutucu altında 20 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında, reaksiyon karışımı suya dökülmüş ve sentezlenen bileşimiz çöktürülüp yıkandıktan sonra etanolde kristallendirilmiştir. Sentezlenen **12e** maddesinin karakterizasyonu erime noktası tayini, R_f değeri ve IR, ¹H-NMR, APT-NMR, UV spektrumları ve HRMS (ESI) yöntemi ile yapılmıştır.

Verim % 53; EN: 186.7-187.2 °C; R_f (n-hekzan : EA (2:1)): 0.95

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1.65 (3H, d, J = 7.20 Hz, CH₃), 4.60 (1H, q, CHCH₃), 7.20-8.06 (ArH, m, 12H), 10.73 (1H, s, CH), 14.09 (1H, s, NH) (Şekil 50).

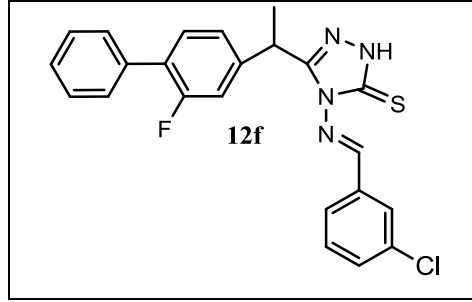
APT-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 19.26 (CH₃), 35.31 (CH), 115.11-115.34 (CH), 123.78-123.81 (CH), 126.72-126.86 (C), 127.51 (CH), 127.83 (CH), 127.88 (CH), 128.60 (2xCH), 128.68 (CH), 128.71 (CH), 129.95 (C), 130.29 (CH), 130.93-130.97 (CH), 133.96 (CH), 134.76 (C), 135.09 (C), 143.37-143.45 (C), 153.31 (C=N), 156.30 (CH), 157.73-160.17 (C-F), 161.58 (C=S) (Şekil 51).

IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3449 (N-H), 3096, 3041, 2930 (C-H), 1576 (C=N), 1482 (C=C), 1279 (C=S) cm⁻¹ (Şekil 52).

UV (nm): 249, 338 (Şekil 53).

HRMS (ESI): C₂₃H₁₈FCIN₄S [M+H]⁺ için hesaplanan m/z: 437.09247; bulunan: 437.24063.

4.2.6. 4-((3-klorobenziliden)amino)-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon (12f)



8 ml asetik asit içerisinde çözülmüş 0,5 g (1,6 mmol) 4-amino-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon bileşiği (**11**) üzerine 0,11 g (1,6 mmol) 3-klorobenzaldehit ilave edilmiştir. Daha sonra karışım geri soğutucu altında 20 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında, reaksiyon karışımı suya dökülmüş ve sentezlenen bileşimiz çöktürülüp yıkandıktan sonra etanolde kristallendirilmiştir. Sentezlenen **12f** maddesinin karakterizasyonu erime noktası tayini, Rf değeri ve IR, ¹H-NMR, APT-NMR, UV spektrumları ve HRMS (ESI) yöntemi ile yapılmıştır.

Verim % 53; EN: 186.7-187.2 °C; Rf (n-hekzan : EA (2:1)): 0.89

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1.65 (3H, d, J = 7.20 Hz, CH₃), 4.60 (1H, q, CHCH₃), 7.20-8.06 (ArH, m, 12H), 10.73 (1H, s, CH), 14.09 (1H, s, NH) (Şekil 54).

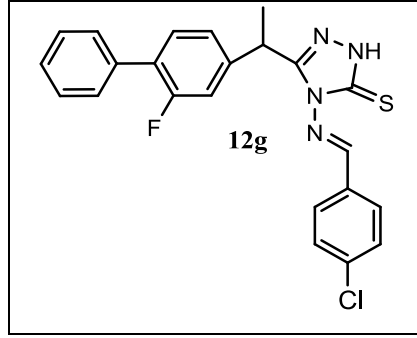
APT-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 19.26 (CH₃), 35.31 (CH), 115.11-115.34 (CH), 123.78-123.81 (CH), 126.72-126.86 (C), 127.51 (CH), 127.83 (CH), 127.88 (CH), 128.60 (2xCH), 128.68 (CH), 128.71 (CH), 129.95 (C), 130.29 (CH), 130.93-130.97 (CH), 133.96 (CH), 134.76 (C), 135.09 (C), 143.37-143.45 (C), 153.31 (C=N), 156.30 (CH), 157.73-160.17 (C-F), 161.58 (C=S) (Şekil 55).

IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3449 (N-H), 3096, 3041, 2930 (C-H), 1576 (C=N), 1482 (C=C), 1279 (C=S) cm⁻¹ (Şekil 56).

UV (nm): 249, 338 (Şekil 57).

HRMS (ESI): C₂₃H₁₈FCIN₄S [M+H]⁺ için hesaplanan m/z: 437.09247; bulunan: 437.10519.

4.2.7. 4-((4-klorobenziliden)amino)-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon (12g)



8 ml asetik asit içerisinde çözülmüş 0,5 g (1,6 mmol) 4-amino-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon bileşiği (**11**) üzerine 0,11 g (1,6 mmol) 4-klorobenzaldehit ilave edilmiştir. Daha sonra karışım geri soğutucu altında 20 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında, reaksiyon karışımı suya dökülmüş ve sentezlenen bileşimiz çöktürülüp yıkandıktan sonra etanolde kristallendirilmiştir. Sentezlenen **12g** maddesinin karakterizasyonu erime noktası tayini, Rf değeri ve IR, ¹H-NMR, APT-NMR, UV spektrumları ve HRMS (ESI) yöntemi ile yapılmıştır.

Verim % 23; EN: 197.9-198.8 °C; Rf (n-hekzan : EA (2:1)): 0.93

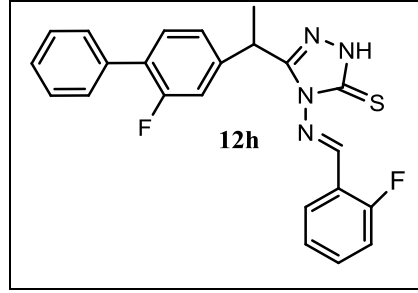
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1.70 (3H, d, J = 7.30 Hz, CH₃), 4.61 (1H, q, J = 7.30 Hz, CHCH₃), 7.23-7.96 (ArH, m, 12H), 10.00 (1H, s, CH), 14.10 (1H, s, NH) (Şekil 58).

APT-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 19.09 (CH₃), 35.30 (CH), 115.02-115.26 (CH), 123.80-123.82 (CH), 126.69-126.82 (C), 127.76 (CH), 128.52 (2xCH), 128.62 (CH), 128.65 (CH), 129.24 (2xCH), 130.08 (2xCH), 130.83-130.86 (CH), 131.02 (C), 134.70 (C), 137.26 (C), 143.10-143.18 (C), 152.94 (C=N), 157.65-160.10 (C-F), 161.28 (CH), 161.63 (C=S) (Şekil 59).

IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3432 (N-H), 3092, 3047, 2926 (C-H), 1580 (C=N), 1492 (C=C), 1285 (C=S) cm⁻¹ (Şekil 60). UV (nm): 253, 326 (Şekil 61).

HRMS (ESI): C₂₃H₁₈FCIN₄S [M+H]⁺ için hesaplanan m/z: 437.09247; bulunan: 437.10397.

4.2.8. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((2-florobenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon (12h)



8 ml asetik asit içerisinde çözülmüş 0,5 g (1,6 mmol) 4-amino-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon bileşiği (**11**) üzerine 0,10 g (1,6 mmol) 2-florobenzaldehit ilave edilmiştir. Daha sonra karışım geri soğutucu altında 20 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında, reaksiyon karışımı suya dökülmüş ve sentezlenen bileşimiz çöktürülüp yıkandıktan sonra etanolde kristallendirilmiştir. Sentezlenen **12h** maddesinin karakterizasyonu erime noktası tayini, R_f değeri ve IR, ¹H-NMR, APT-NMR, UV spektrumları ve HRMS (ESI) yöntemi ile yapılmıştır.

Verim % 62; EN: 182.1-1183.7 °C; R_f (n-hekzan : EA (2:1)): 0.89

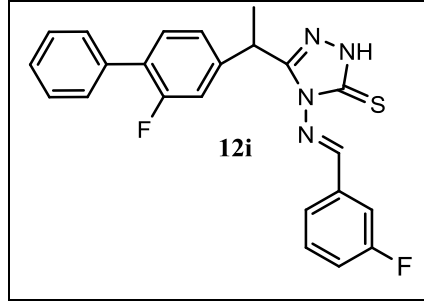
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1.65 (3H, d, J = 6.86 Hz, CH₃), 4.58 (1H, q, J = 7.22 Hz, CHCH₃), 7.20-8.01 (ArH, m, 12H), 10.43 (1H, s, CH), 14.09 (1H, s, NH) (Şekil 62).

APT-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 19.22 (CH₃), 35.29 (CH), 115.14-115.37 (CH), 116.35-116.55 (CH), 119.91 (C), 123.81-123.84 (CH), 125.27-125.30 (CH), 126.72-126.85 (C), 127.16 (CH), 127.83 (CH), 128.60 (2xCH), 128.68 (CH), 128.71 (CH), 130.91-130.95 (CH), 134.76 (C), 134.86-134.94 (CH), 143.27-143.36 (C), 153.19 (C=N), 154.37-154.42 (CH), 157.71-160.42 (C-F), 160.15-162.96 (C-F), 161.57 (C=S) (Şekil 63).

IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3389 (N-H), 3092, 3039, 2926 (C-H), 1580 (C=N), 1484 (C=C), 1283 (C=S) cm⁻¹ (Şekil 64). UV (nm): 249 (Şekil 65).

HRMS (ESI): C₂₃H₁₈F₂N₄S [M+H]⁺ için hesaplanan m/z: 421.12202; bulunan: 421.13533.

4.2.9. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((3-florobenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon (12i)



8 ml asetik asit içerisinde çözülmüş 0,5 g (1,6 mmol) 4-amino-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon bileşiği (**11**) üzerine 0,10 g (1,6 mmol) 3-florobenzaldehit ilave edilmiştir. Daha sonra karışım geri soğutucu altında 20 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında, reaksiyon karışımı suya dökülmüş ve sentezlenen bileşimiz çöktürülüp yıkandıktan sonra etanolde kristallendirilmiştir. Sentezlenen **12i** maddesinin karakterizasyonu erime noktası tayini, Rf değeri ve IR, ¹H-NMR, APT-NMR, UV spektrumları ve HRMS (ESI) yöntemi ile yapılmıştır.

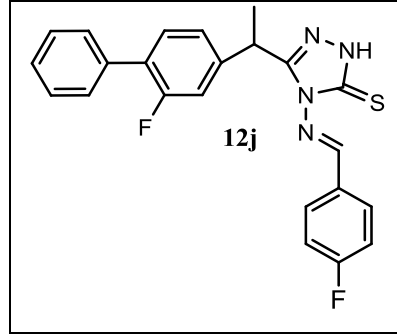
Verim % 69; EN: 197.4-199.1 °C; Rf (n-hekzan : EA (2:1)): 0.83

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1.63 (3H, d, J = 7.27 Hz, CH₃), 4.57 (1H, q, J = 7.29 Hz, CHCH₃), 7.17-7.69 (ArH, m, 12H), 10.01 (1H, s, CH), 14.06 (1H, s, NH) (Şekil 66).

APT-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 19.16 (CH₃), 35.32 (CH), 113.91-114.14 (CH), 115.16-115.39 (CH), 119.36-119.57 (CH), 123.75-123.78 (CH), 125.32-125.35 (CH), 126.71-126.84 (C), 127.82 (CH), 128.56 (2xCH), 128.66 (CH), 128.69 (CH), 130.90-130.94 (CH), 131.28-131.37 (CH), 134.59-134.67 (C), 134.75 (C), 143.27-143.34 (C), 153.05 (C=N), 157.68-160.12 (C-F), 160.58-160.88 (CH), 161.11-163.54 (C-F), 161.66 (C=S) (Şekil 67).

IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3436 (N-H), 3170, 3066, 2933 (C-H), 1580 (C=N), 1482 (C=C), 1287 (C=S) cm⁻¹ (Şekil 68). UV (nm): 249, 325 (Şekil 69). HRMS (ESI): C₂₃H₁₈F₂N₄S [M+H]⁺ için hesaplanan m/z: 421.12202; bulunan: 421.13578.

4.2.10. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((4-florobenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon (12j)



8 ml asetik asit içerisinde çözülmüş 0,5 g (1,6 mmol) 4-amino-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon bileşiği (**11**) üzerine 0,10 g (1,6 mmol) 4-florobenzaldehit ilave edilmiştir. Daha sonra karışım geri soğutucu altında 20 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında, reaksiyon karışımı suya dökülmüş ve sentezlenen bileşimiz çöktürülüp yıkandıktan sonra etanolde kristallendirilmiştir. Sentezlenen **12j** maddesinin karakterizasyonu erime noktası tayini, R_f değeri ve IR, ¹H-NMR, APT-NMR, UV spektrumları ve HRMS (ESI) yöntemi ile yapılmıştır.

Verim % 76; EN: 187.5-188.8 °C; R_f (n-hekzan : EA (2:1)): 0.95

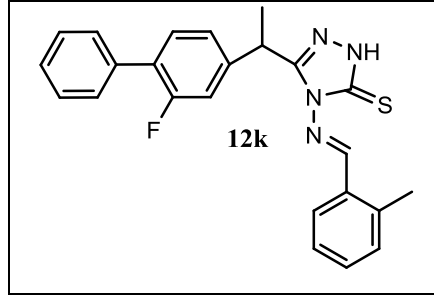
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1.69 (3H, d, J = 7.30 Hz, CH₃), 4.60 (1H, q, J = 7.30 Hz, CHCH₃), 7.23-8.01 (ArH, m, 12H), 9.92 (1H, s, CH), 14.09 (1H, s, NH) (Şekil 70).

APT-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 19.11 (CH₃), 35.32 (CH), 115.08-115.31 (CH), 116.25-116.47 (CH), 123.82-123.85 (2xCH), 126.71-126.84 (C), 127.81 (CH), 128.57 (2xCH), 128.67(CH), 128.69 (CH), 128.74-128.77 (C), 130.86-130.90 (CH), 131.03-131.13 (2xCH), 134.73 (C), 143.15-143.23 (C), 152.90 (C=N), 157.66-160.11 (C-F), 161.61 (C=S), 162.14 (CH), 163.40-165.91 (C-F) (Şekil 71).

IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3447 (N-H), 3094, 3049, 2933 (C-H), 1599 (C=N), 1480 (C=C), 1277 (C=S) cm⁻¹ (Şekil 72). UV (nm): 250, 318 (Şekil 73).

HRMS (ESI): C₂₃H₁₈F₂N₄S [M+H]⁺ için hesaplanan m/z: 421.12202; bulunan: 421.13621.

4.2.11. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((2-metilbenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon (12k)



8 ml asetik asit içerisinde çözülmüş 0,5 g (1,6 mmol) 4-amino-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon bileşiği (**11**) üzerine 0,96 g (1,6 mmol) o-tolualdehit ilave edilmiştir. Daha sonra karışım geri soğutucu altında 20 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında, reaksiyon karışımı suya dökülmüş ve sentezlenen bileşiğimiz çöktürülüp yıkandıktan sonra etanolde kristallendirilmiştir. Sentezlenen **12k** maddesinin karakterizasyonu erime noktası tayini, Rf değeri ve IR, ¹H-NMR, APT-NMR, UV spektrumları ve HRMS (ESI) yöntemi ile yapılmıştır.

Verim % 74; EN: 189.9-191.7 °C; Rf (n-hekzan : EA (2:1)): 0.90

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1.64 (3H, d, J = 7.30 Hz, CH₃), 2.41 (3H, s, CH₃), 4.56 (1H, q, J = 7.30 Hz, CHCH₃), 7.17-7.90 (ArH, m, 12H), 10.24 (1H, s, CH), 14.06 (1H, s, NH) (Şekil 74).

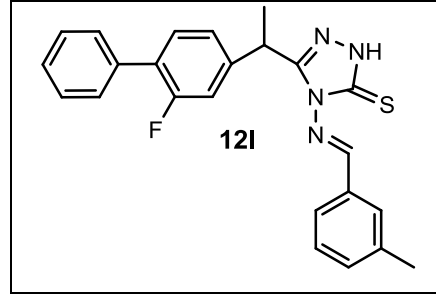
APT-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 19.02 (CH₃), 19.31 (CH₃), 35.39 (CH), 115.10-115.33 (CH), 123.78-123.80 (CH), 126.43 (CH), 126.68 (C), 126.80 (CH), 127.81 (CH), 128.58 (2xCH), 128.66 (CH), 128.69 (CH), 130.42 (C), 130.89-130.92 (CH), 131.12 (CH), 132.26 (CH), 134.75 (C), 139.26 (C), 143.30-143.37 (C), 152.93 (C=N), 157.70-160.15 (C-F), 161.50 (C=S), 161.71 (CH) (Şekil 75).

IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3432 (N-H), 3092, 3047, 2928 (C-H), 1580 (C=N), 1480 (C=C), 1277 (C=S) cm⁻¹ (Şekil 76).

UV (nm): 251 (Şekil 77).

HRMS (ESI): C₂₄H₂₁FN₄S [M+H]⁺ için hesaplanan m/z: 417.14710; bulunan: 417.16352.

4.2.12. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((3-metilbenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon (12I)



8 ml asetik asit içerisinde çözülmüş 0,5 g (1,6 mmol) 4-amino-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon bileşiği (**11**) üzerine 0,96 g (1,6 mmol) m-tolualdehit ilave edilmiştir. Daha sonra karışım geri soğutucu altında 20 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında, reaksiyon karışımı suya dökülmüş ve sentezlenen bileşiğimiz çöktürülüp yıkandıktan sonra etanolde kristallendirilmiştir. Sentezlenen **12I** maddesinin karakterizasyonu erime noktası tayini, Rf değeri ve IR, ¹H-NMR, APT-NMR, UV spektrumları ve HRMS (ESI) yöntemi ile yapılmıştır.

Verim % 75; EN: 163.9-165.9 °C; Rf (n-hekzan : EA (2:1)): 0.92

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1.63 (3H, d, J = 7.25 Hz, CH₃), 2.36 (3H, s, CH₃), 4.52 (1H, q, J = 7.28 Hz, CHCH₃), 7.15-7.64 (ArH, m, 12H), 9.82 (1H, s, CH), 14.00 (1H, s, NH) (Şekil 78).

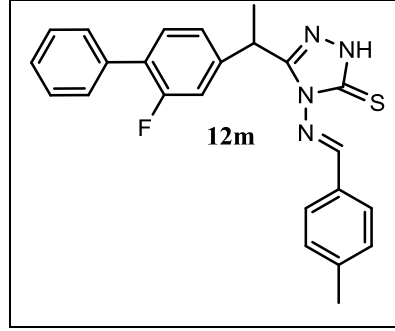
APT-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 19.02 (CH₃), 19.31 (CH₃), 35.39 (CH), 115.10-115.33 (CH), 123.78-123.80 (CH), 126.43 (CH), 126.68 (C), 126.80 (CH), 127.81 (CH), 128.58 (2xCH), 128.66 (CH), 128.69 (CH), 130.42 (C), 130.89-130.92 (CH), 131.12 (CH), 132.26 (CH), 134.75 (C), 139.26 (C), 143.30-143.37 (C), 152.93 (C=N), 157.70-160.15 (C-F), 161.50 (C=S), 161.71 (CH) (Şekil 79).

IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3447 (N-H), 3258, 2926 (C-H), 1576 (C=N), 1484 (C=C), 1271 (C=S) cm⁻¹ (Şekil 80).

UV (nm): 251, 317 (Şekil 81).

HRMS (ESI): C₂₄H₂₁FN₄S [M+H]⁺ için hesaplanan m/z: 417.14710; bulunan: 417.16245.

4.2.13. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((4-methylbenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon (12m)



8 ml asetik asit içerisinde çözülmüş 0,5 g (1,6 mmol) 4-amino-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon bileşiği (**11**) üzerine 0,96 g (1,6 mmol) p-tolualdehit ilave edilmiştir. Daha sonra karışım geri soğutucu altında 20 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında, reaksiyon karışımı suya dökülmüş ve sentezlenen bileşiğimiz çöktürülüp yıkandıktan sonra etanolde kristallendirilmiştir. Sentezlenen **12m** maddesinin karakterizasyonu erime noktası tayini, Rf değeri ve IR, ¹H-NMR, APT-NMR, UV spektrumları ve HRMS (ESI) yöntemi ile yapılmıştır.

Verim % 49; EN: 218.3-219.9 °C; Rf (n-hekzan : EA (2:1)): 0.87

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1.64 (3H, d, J = 7.11 Hz, CH₃), 2.39 (3H, s, CH₃), 4.52 (1H, q, J = 7.11 Hz, CHCH₃), 7.16-7.76 (ArH, m, 12H), 9.78 (1H, s, CH), 13.99 (1H, s, NH) (Şekil 82).

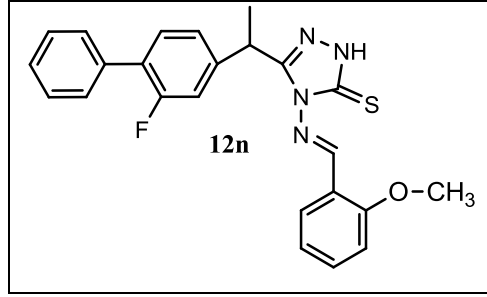
APT-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 19.10 (CH₃), 21.23 (CH₃), 35.38 (CH), 115.12-115.35 (CH), 123.79-123.82 (CH), 126.69-126.83 (C), 127.79 (CH), 128.53 (2xCH), 128.56 (2xCH), 128.67 (CH), 128.69 (CH), 129.43 (C), 129.71 (2xCH), 130.84-130.89 (CH), 134.75 (C), 142.99 (C), 143.19-143.26 (C), 152.88 (C=N), 157.67-160.13 (C-F), 161.63 (C=S), 163.17 (CH) (Şekil 83).

IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3439 (N-H), 3096, 3051, 2937 (C-H), 1582 (C=N), 1486 (C=C), 1281 (C=S) cm⁻¹ (Şekil 84).

UV (nm): 252, 317 (Şekil 85).

HRMS (ESI): C₂₄H₂₁N₄S [M+H]⁺ için hesaplanan m/z: 417.14710; bulunan: 417.16217.

4.2.14. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((2-metoksibenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon (12n)



8 ml asetik asit içerisinde çözülmüş 0,5 g (1,6 mmol) 4-amino-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon bileşiği (**11**) üzerine 0,11 g (1,6 mmol) o-anisaldehit ilave edilmiştir. Daha sonra karışım geri soğutucu altında 20 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında, reaksiyon karışımı suya dökülmüş ve sentezlenen bileşiğimiz çöktürülüp yıkandıktan sonra etanolde kristallendirilmiştir. Sentezlenen **12n** maddesinin karakterizasyonu erime noktası tayini, Rf değeri ve IR, ¹H-NMR, APT-NMR, UV spektrumları ve HRMS (ESI) yöntemi ile yapılmıştır.

Verim % 34; EN: 167.2-169.3 °C; Rf (n-hekzan : EA (2:1)): 0.85

¹H NMR (400 MHz, DMSO): 1.63 (3H, d, J = 7.30 Hz, CH₃), 3.83 (3H, s, OCH₃), 4.53 (1H, q, J = 7.30 Hz, CHCH₃), 7.05-7.91 (ArH, m, 12H), 10.19 (1H, s, CH), 13.97 (1H, s, NH) (Şekil 86).

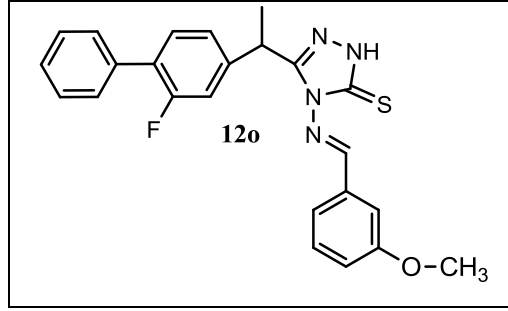
APT-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 19.13 (CH₃), 35.39 (CH), 55.96 (OCH₃), 112.27 (CH), 115.13-115.36 (CH), 120.16 (C), 120.87 (CH), 123.76-123.79 (CH), 126.33 (CH), 126.66-126.79 (C), 127.81 (CH), 128.58 (2xCH), 128.67 (CH), 128.70 (CH), 130.86-130.89 (CH), 134.47 (CH), 134.76 (CH), 143.34-143.41 (C), 153.03 (C=N), 157.67-160.12 (C-F), 157.96 (CH), 159.16 (C), 161.51 (C=S) (Şekil 87).

IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3432 (N-H), 3092, 3049, 2935 (C-H), 1580 (C=N), 1480 (C=C), 1289 (C=S) cm⁻¹ (Şekil 88).

UV (nm): 251, 322 (Şekil 89).

HRMS (ESI): C₂₄H₂₁FN₄SO [M+H]⁺ için hesaplanan m/z: 433.14201; bulunan: 433.15855.

4.2.15. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((3-metoksibenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon (12o)



8 ml asetik asit içerisinde çözülmüş 0,5 g (1,6 mmol) 4-amino-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon bileşiği (**11**) üzerine 0,11 g (1,6 mmol) m-anisaldehit ilave edilmiştir. Daha sonra karışım geri soğutucu altında 20 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında, reaksiyon karışımı suya dökülmüş ve sentezlenen bileşiğimiz çöktürülüp yıkandıktan sonra etanolde kristallendirilmiştir. Sentezlenen **12o** maddesinin karakterizasyonu erime noktası tayini, Rf değeri ve IR, ¹H-NMR, APT-NMR, UV spektrumları ve HRMS (ESI) yöntemi ile yapılmıştır.

Verim % 51; EN: 188.9-191.2 °C; Rf (n-hekzan : EA (2:1)): 0.81

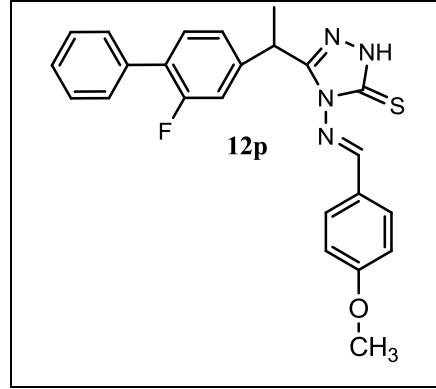
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1.69 (3H, d, J = 7.02 Hz, CH₃), 3.88 (3H, s, OCH₃), 4.60 (1H, q, J = 7.17 Hz, CHCH₃), 7.20-7.68 (ArH, m, 12H), 9.96 (1H, s, CH), 14.08 (1H, s, NH) (Şekil 90).

APT-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 19.16 (CH₃), 35.43 (CH), 55.25 (OCH₃), 111.69 (CH), 115.14-115.38 (CH), 119.11 (CH), 121.80 (CH), 123.68-123.72 (CH), 126.69-126.82 (C), 127.81 (CH), 128.57 (2xCH), 128.67 (CH), 128.70 (CH), 130.25 (CH), 130.92-130.95 (CH), 133.54 (C), 134.75 (C), 143.33-143.40 (C), 152.94 (C=N), 157.67-160.12 (C-F), 159.58 (C), 161.63 (C=S), 162.39 (CH) (Şekil 91).

IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3430 (N-H), 3256, 3066, 2928 (C-H), 1576 (C=N), 1484 (C=C), 1289 (C=S) cm⁻¹ (Şekil 92).

UV (nm): 250, 318 (Şekil 93). HRMS (ESI): C₂₄H₂₁FN₄SO [M+H]⁺ için hesaplanan m/z: 433.14201; bulunan: 433.15765.

4.2.16. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((4-metoksibenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon (12p)



8 ml asetik asit içerisinde çözülmüş 0,5 g (1,6 mmol) 4-amino-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon bileşiği (**11**) üzerine 0,11 g (1,6 mmol) p-anisaldehit ilave edilmiştir. Daha sonra karışım geri soğutucu altında 20 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında, reaksiyon karışımı suya dökülmüş ve sentezlenen bileşiğimiz çöktürülüp yıkandıktan sonra etanolde kristallendirilmiştir. Sentezlenen **12p** maddesinin karakterizasyonu erime noktası tayini, R_f değeri ve IR, ¹H-NMR, APT-NMR, UV spektrumları ve HRMS (ESI) yöntemi ile yapılmıştır.

Verim % 38; EN: 178.2-180.0 °C; R_f (n-hekzan : EA (2:1)): 0.85

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1.69 (3H, d, J = 7.17 Hz, CH₃), 3.91 (3H, s, OCH₃), 4.56 (1H, q, J = 7.17 Hz, CHCH₃), 7.11-7.88 (ArH, m, 12H), 9.68 (1H, s, CH), 14.01 (1H, s, NH) (Şekil 94).

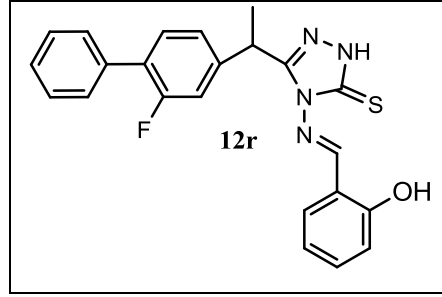
APT-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 19.09 (CH₃), 35.37 (CH), 55.55 (OCH₃), 114.63 (2xCH), 115.10-115.33 (CH), 123.83-123.86 (CH), 124.50 (C), 126.68-126.81 (C), 127.81 (CH), 128.58 (2xCH), 128.69 (CH), 128.71 (CH), 130.55 (2xCH), 130.85-130.89 (CH), 134.76 (C), 143.19-143.28 (C), 152.77 (C=N), 157.65-160.11 (C-F), 161.58 (C=S), 162.88 (C), 163.69 (CH) (Şekil 95).

IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3432 (N-H), 3103, 3051, 2926 (C-H), 1580 (C=N), 1484 (C=C), 1257 (C=S) cm⁻¹ (Şekil 96).

UV (nm): 252, 281 (Şekil 97).

HRMS (ESI): C₂₄H₂₁FN₄SO [M+H]⁺ için hesaplanan m/z: 433.14201; bulunan: 433.15740.

4.2.17. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((2-hidroksibenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon (12r)



8 ml asetik asit içerisinde çözülmüş 0,5 g (1,6 mmol) 4-amino-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon bileşiği (**11**) üzerine 0,11 g (1,6 mmol) 2-hidroksibenzaldehit ilave edilmiştir. Daha sonra karışım geri soğutucu altında 20 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında, reaksiyon karışımı suya dökülmüş ve sentezlenen bileşimiz çöktürülüp yıkandıktan sonra etanolde kristallendirilmiştir. Sentezlenen **12r** maddesinin karakterizasyonu erime noktası tayini, Rf değeri ve IR, ¹H-NMR, APT-NMR, UV spektrumları ve HRMS (ESI) yöntemi ile yapılmıştır.

Verim % 55; EN: 198.1-199.2 °C; Rf (n-hekzan : EA (2:1)): 0.84

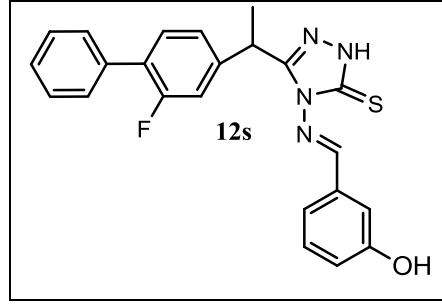
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1.69 (3H, d, J = 7.30 Hz, CH₃), 4.57 (1H, q, J = 7.30 Hz, CHCH₃), 6.96-7.86 (ArH, m, 12H), 10.10 (1H, s, OH), 10.40 (1H, s, CH), 14.02 (1H, s, NH) (Şekil 98).

APT-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 19.17 (CH₃), 35.41 (CH), 115.11-115.35 (CH), 116.61 (CH), 118.32 (C), 119.59 (CH), 123.74-123.77 (CH), 126.71-126.84 (C), 127.09 (CH), 127.81 (CH), 128.58 (2xCH), 128.70 (CH), 128.73 (CH), 130.89-130.93 (CH), 134.26 (CH), 134.79 (C), 143.29-143.37 (C), 152.87 (C=N), 157.69-159.88 (C-F), 158.39 (C), 160.11 (CH), 161.60 (C=S) (Şekil 99).

IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3410 (N-H), 3096, 3051, 2935 (C-H), 1578 (C=N), 1482 (C=C), 1289 (C=S) cm⁻¹ (Şekil 100). UV (nm): 252, 334 (Şekil 101).

HRMS (ESI): C₂₃H₁₉FN₄SO [M+H]⁺ için hesaplanan m/z: 419.12636; bulunan: 419.14028.

4.2.18. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((3-hidroksibenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon (12s)



8 ml asetik asit içerisinde çözülmüş 0,5 g (1,6 mmol) 4-amino-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon bileşiği (**11**) üzerine 0,11 g (1,6 mmol) 3-hidroksibenzaldehit ilave edilmiştir. Daha sonra karışım geri soğutucu altında 20 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında, reaksiyon karışımı suya dökülmüş ve sentezlenen bileşimiz çöktürülüp yıkandıktan sonra etanolde kristallendirilmiştir. Sentezlenen **12s** maddesinin karakterizasyonu erime noktası tayini, Rf değeri ve IR, ¹H-NMR, APT-NMR, UV spektrumları ve HRMS (ESI) yöntemi ile yapılmıştır.

Verim % 61; EN: 184.1-185.3 °C; Rf (n-hekzan : EA (2:1)): 0.90

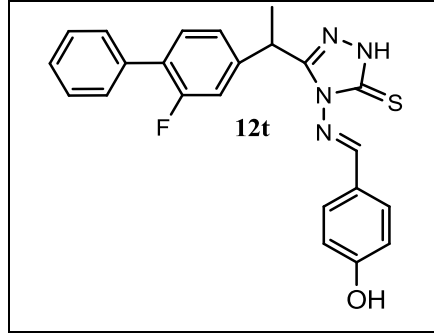
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1.69 (3H, d, J = 7.17 Hz, CH₃), 4.56 (1H, q, J = 7.17 Hz, CHCH₃), 7.03-7.70 (ArH, m, 12H), 9.81 (1H, s, OH), 9.92 (1H, s, CH), 14.06 (1H, s, NH) (Şekil 102).

APT-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 19.14 (CH₃), 35.37 (CH), 114.12 (C), 115.08-115.32 (CH), 119.93-120.07 (2xCH), 123.85-123.88 (CH), 126.74-126.88 (C), 127.83 (CH), 128.59 (2xCH), 128.71 (CH), 128.73 (CH), 130.22 (CH), 130.89-130.93 (CH), 133.32 (C), 134.78 (C), 143.11-143.18 (C), 152.88 (C=N), 157.69-160.13 (C-F), 157.81 (C), 161.61 (C=S), 163.63 (CH) (Şekil 103).

IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3435 (N-H), 3184, 3055, 2928 (C-H), 1582 (C=N), 1484 (C=C), 1287 (C=S) cm⁻¹ (Şekil 104). UV (nm): 254, 326 (Şekil 105).

HRMS (ESI): C₂₃H₁₉FN₄SO [M+H]⁺ için hesaplanan m/z: 419.12636; bulunan: 419.14071.

4.2.19. 3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-((4-hidroksibenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon (12t)



8 ml asetik asit içerisinde çözülmüş 0,5 g (1,6 mmol) 4-amino-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon bileşiği (**11**) üzerine 0,11 g (1,6 mmol) 4-hidroksibenzaldehit ilave edilmiştir. Daha sonra karışım geri soğutucu altında 20 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında, reaksiyon karışımı suya dökülmüş ve sentezlenen bileşiğimiz çöktürülüp yıkandıktan sonra etanolde kristallendirilmiştir. Sentezlenen **12t** maddesinin karakterizasyonu erime noktası tayini, R_f değeri ve IR, ¹H-NMR, APT-NMR, UV spektrumları ve HRMS (ESI) yöntemi ile yapılmıştır.

Verim % 79; EN: 208.2-209.2 °C; R_f (n-hekzan : EA (2:1)): 0.82

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1.68 (3H, d, J = 7.17 Hz, CH₃), 4.53 (1H, q, J = 7.17 Hz, CHCH₃), 6.93-7.76 (ArH, m, 12H), 9.53 (1H, s, OH), 10.45 (1H, s, CH), 13.98 (1H, s, SH/NH) (Şekil 106).

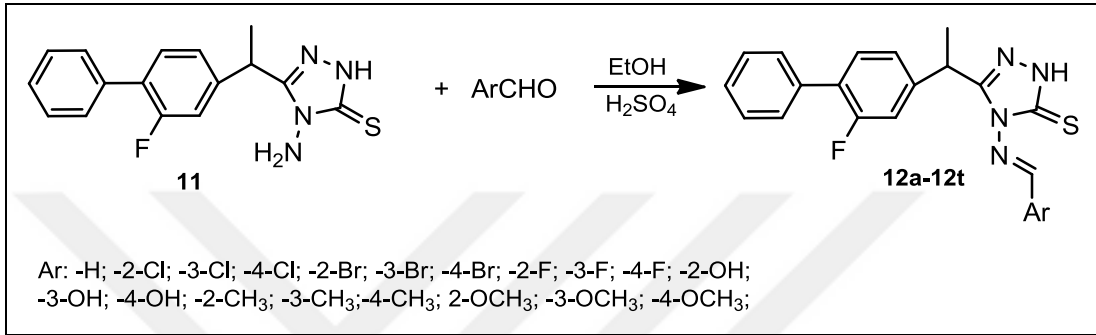
APT-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 19.55 (CH₃), 35.86 (CH), 115.57-115.81 (CH), 116.44 (CH), 123.37 (C), 124.27-124.33 (CH), 127.06 (CH), 127.36 (C), 128.28-128.41 (CH), 129.04 (3xCH), 129.15 (CH), 129.18 (CH), 129.36 (CH), 131.27 (CH), 135.24 (C), 143.66 (C), 143.75 (C), 153.16 (C=N), 160.56-162.06 (C-F), 162.24 (C=S), 164.81 (CH) (Şekil 107).

IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3430 (N-H), 3170, 3058, 2928 (C-H), 1580 (C=N), 1484 (C=C), 1285 (C=S) cm⁻¹ (Şekil 108). UV (nm): 252 (Şekil 109).

HRMS (ESI): C₂₃H₁₉FN₄SO [M+H]⁺ için hesaplanan m/z: 419.12636; bulunan: 419.13970.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez kapsamında, ilk olarak flurbiprofen yapısına sahip 4-amino-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiği **11**, literatüre uygun olarak sentezlenmiştir. Şekli 31' de verilen sentez planı doğrultusunda bu bileşiğin asetik asit içerisinde değişik aldehyitlerle sentezi sonucu, 19 adet yeni bileşik sentezlenmiştir. Sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerin molekül formülleri, erime noktaları ve n-hekzan : etilasetat (2:1) çözücüsü içinde Rf değerleri Şekil 32' de verilmiştir.



Şekil 31 Sentez planı

Sentezlenen maddelerin yapılarının aydınlatılması için HRMS, IR, UV, ¹H-NMR ve APT-NMR spektrumlarından faydalanılmıştır.

Bileşik **12a-12t**' nin IR spektrumu incelendiğinde, N-H, C=N, C=C ve C=S bantlarının sırasıyla, 3449 - 3389 cm⁻¹, 1584 – 1576 cm⁻¹, 1492 – 1480 ve 1289 – 1257 cm⁻¹ bölgelerinde gözlemlendiği görülmektedir. N-H ve C=S bantlarının gözlemlenmesi, 2550-2650 arasında tiyol S-H' inin görülmemesi katı formda yapının tiyon yapısında olduğunu göstermiştir.

Sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde, Şekil 1' de görülen triazol bileşiğine ait spektrumda 5.49 ppm de -NH₂ protonlarına ait olan pikin diğer spektrumlarda görülmemesi yeni ürünlerin oluştuğunun ilk kanıtı olarak değerlendirilmiştir. Önerilen yapılarda ki, metiliden protonlarına ait olan sinyalin kimyasal kayma değerleri 10.73-9.68 ppm bölgesinde tekli pik olarak görülmektedir. N-H protonu δ 14.10-13.97 ppm arasında tekli pik olarak görülmektedir. Sentezlenen maddelerin diğer proton piklerinin de, ¹H-NMR spektrumunda beklenen kimyasal kayma değerleri ile uyumlu olduğu ve önerilen yapıyı doğruladığı görülmektedir.

Bileşik	R	Meleküler Formül	Moleküler ağırlık (g/mol)	Erime Noktası (°C)	Rf (n-hekzan: EA (2:1))
12a	H	C ₂₃ H ₁₉ FN ₄ S	402.49	180.9-183.2	0.82
12b	2-Br	C ₂₃ H ₁₈ FBrN ₄ S	481.38	164.6-165.2	0.92
12c	3-Br	C ₂₃ H ₁₈ FBrN ₄ S	481.38	177.3-178.2	0.83
12d	4-Br	C ₂₃ H ₁₈ FBrN ₄ S	481.38	176.9-177.4	0.94
12e	2-Cl	C ₂₃ H ₁₈ FCIN ₄ S	436.93	186.7-187.2	0.95
12f	3-Cl	C ₂₃ H ₁₈ FCIN ₄ S	436.93	188.2-190.7	0.89
12g	4-Cl	C ₂₃ H ₁₈ FCIN ₄ S	436.93	197.9-198.8	0.93
12h	2-F	C ₂₃ H ₁₈ F ₂ N ₄ S	420.48	182.1-183.7	0.89
12i	3-F	C ₂₃ H ₁₈ F ₂ N ₄ S	420.48	197.4-199.1	0.83
12j	4-F	C ₂₃ H ₁₈ F ₂ N ₄ S	420.48	187.5-188.8	0.95
12k	2-CH ₃	C ₂₄ H ₂₁ FN ₄ S	416.51	189.9-191.7	0.90
12l	3- CH ₃	C ₂₄ H ₂₁ FN ₄ S	416.51	163.9-165.9	0.92
12m	4- CH ₃	C ₂₄ H ₂₁ FN ₄ S	416.51	218.3-219.9	0.87
12n	2-OCH ₃	C ₂₄ H ₂₁ FN ₄ SO	432.51	167.2-169.3	0.85
12o	3- OCH ₃	C ₂₄ H ₂₁ FN ₄ SO	432.51	188.9-191.2	0.81
12p	4- OCH ₃	C ₂₄ H ₂₁ FN ₄ SO	432.51	178.2-180.0	0.85
12r	2-OH	C ₂₃ H ₁₉ FN ₄ SO	418.49	198.1-199.2	0.84
12s	3-OH	C ₂₃ H ₁₉ FN ₄ SO	418.49	184.1-185.3	0.90
12t	4-OH	C ₂₃ H ₁₉ FN ₄ SO	418.49	208.2-209.2	0.82

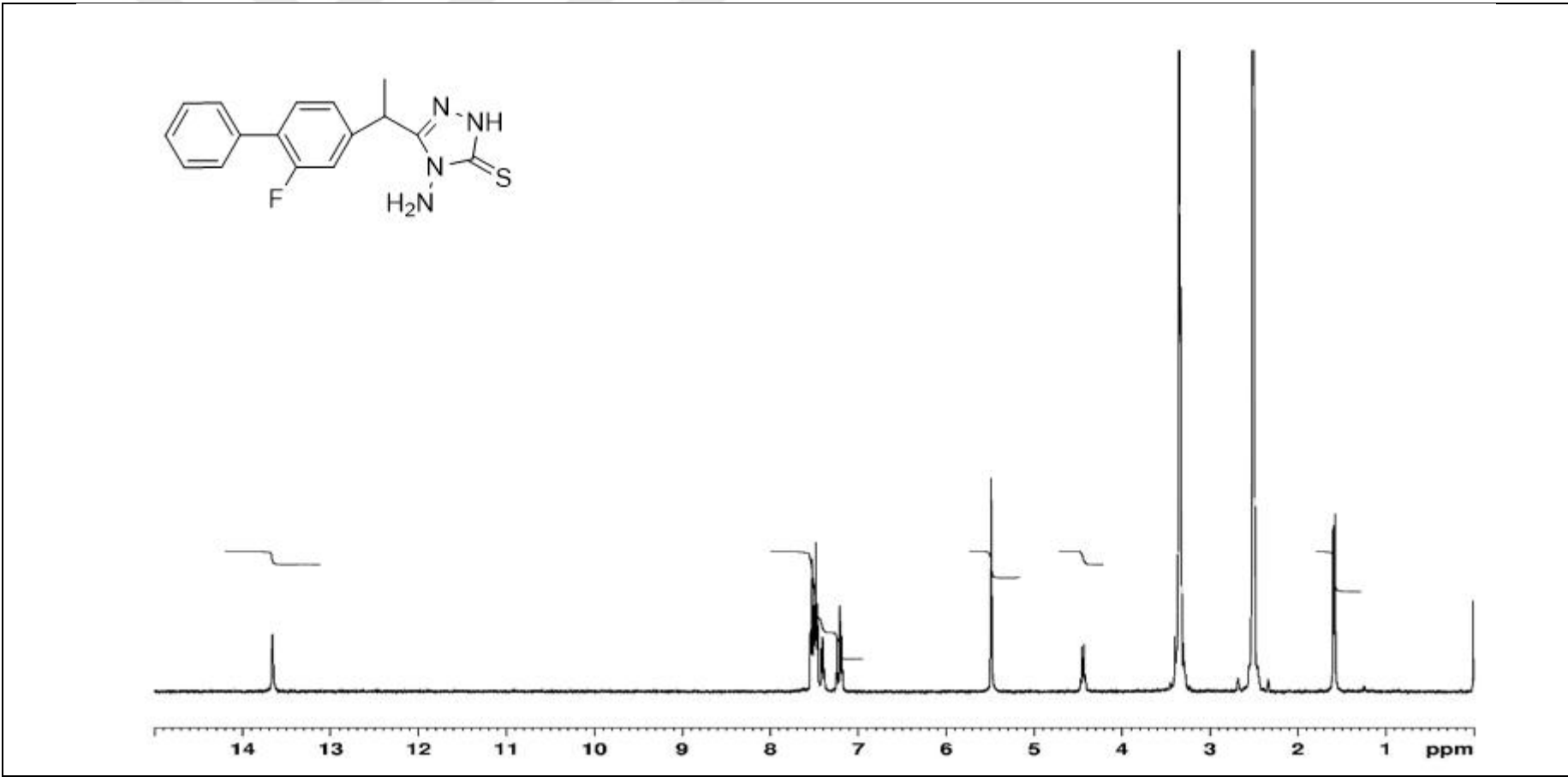
Şekil 32 Sentazlenen bileşiklerin, moleküler formül, moleküler ağırlık, erime noktası ve Rf değerleri

Flurbiprofen yapısına sahip triazollerin **12a-12t**, APT-NMR spektrumları incelendiğinde, C=N karbonunun kimyasal kayma değeri 153.31 – 152.77 ppm arasında yer alırken, C-F karbonunun piki ikiye yarılmış olarak 162.96 - 157.65 ppm kimyasal kayma değerinde, C=S karbonunun kimyasal kayma değeri ise 161.70 - 161.50 ppm değerleri arasında görülmektedir. Diğer karbon atomlarına ait piklerin değerleri beklenen kimyasal kayma değerleri ile uyumludur.

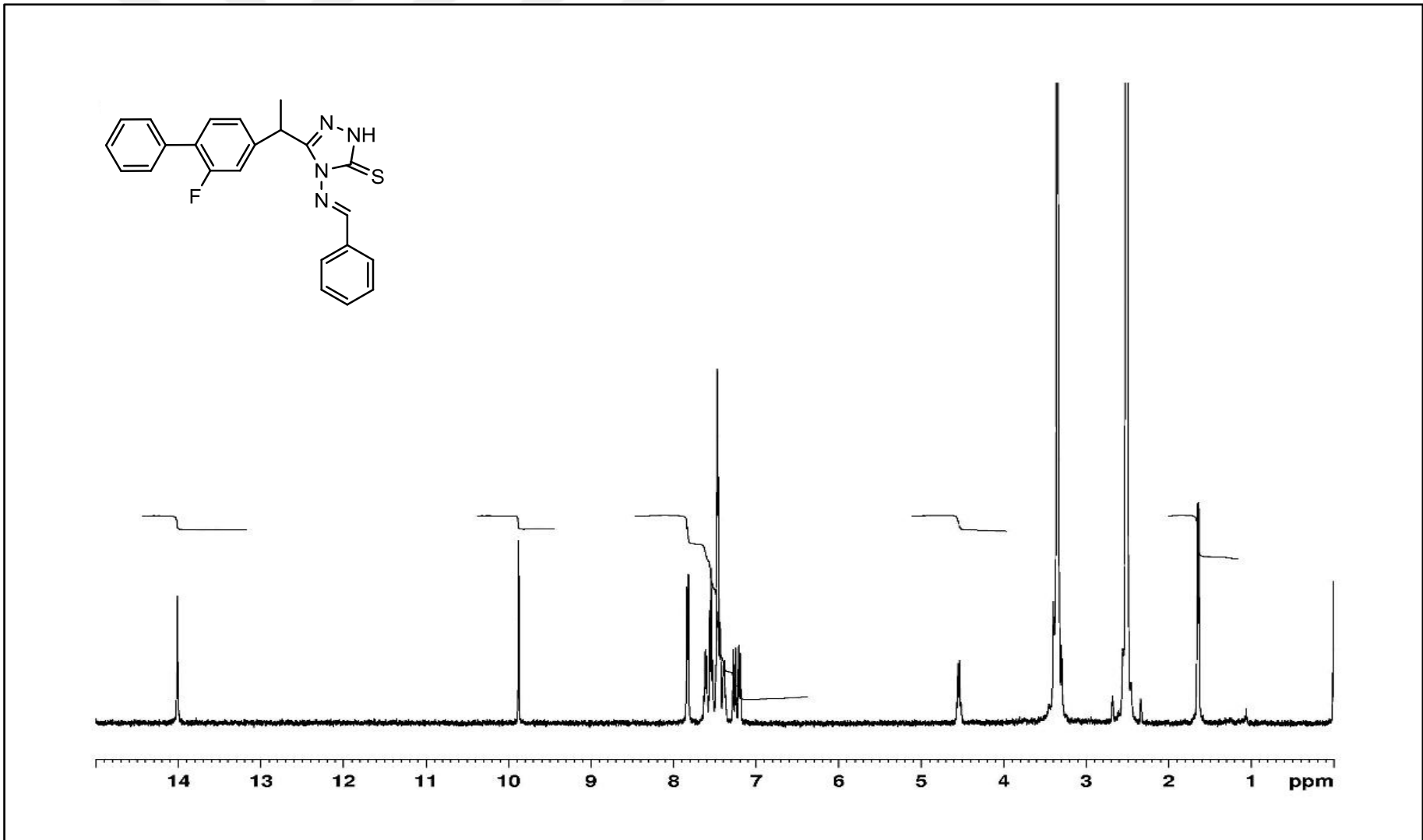
Sonuç olarak bu tez çalışmasında, 19 adet yeni schiff bazı sentezlenmiş, saflaştırılmış ve karakterize edilmiştir. Bileşiklerin yapıları ve saflıkları göz önünde bulundurulduğunda gerek organik kimyacıların gerekse farmostatik kimyacıların

ileri araştırmaları için umut vaat edici oldukları görülmüş ve bu bileşikler literatüre sunulmuştur.

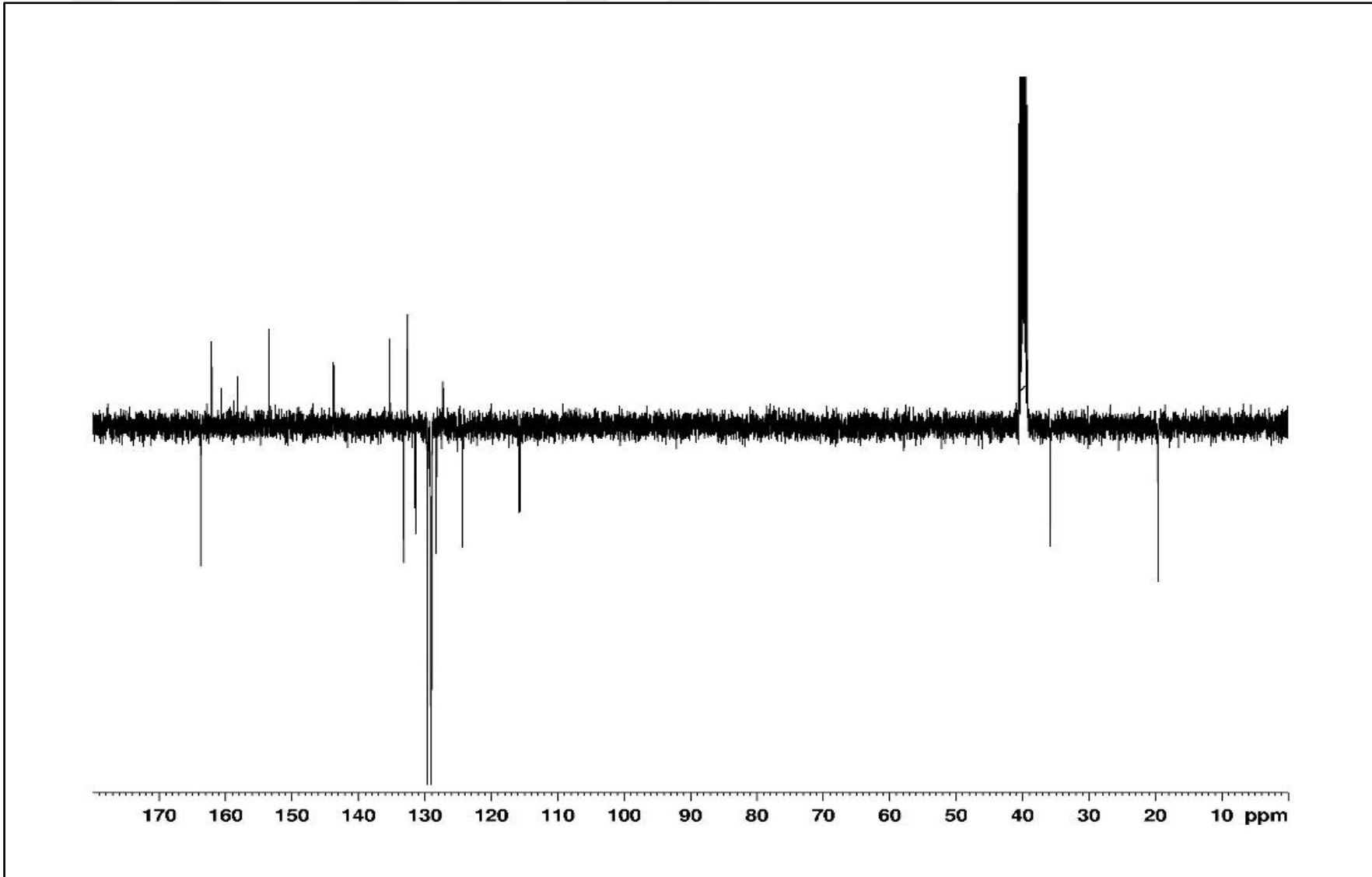




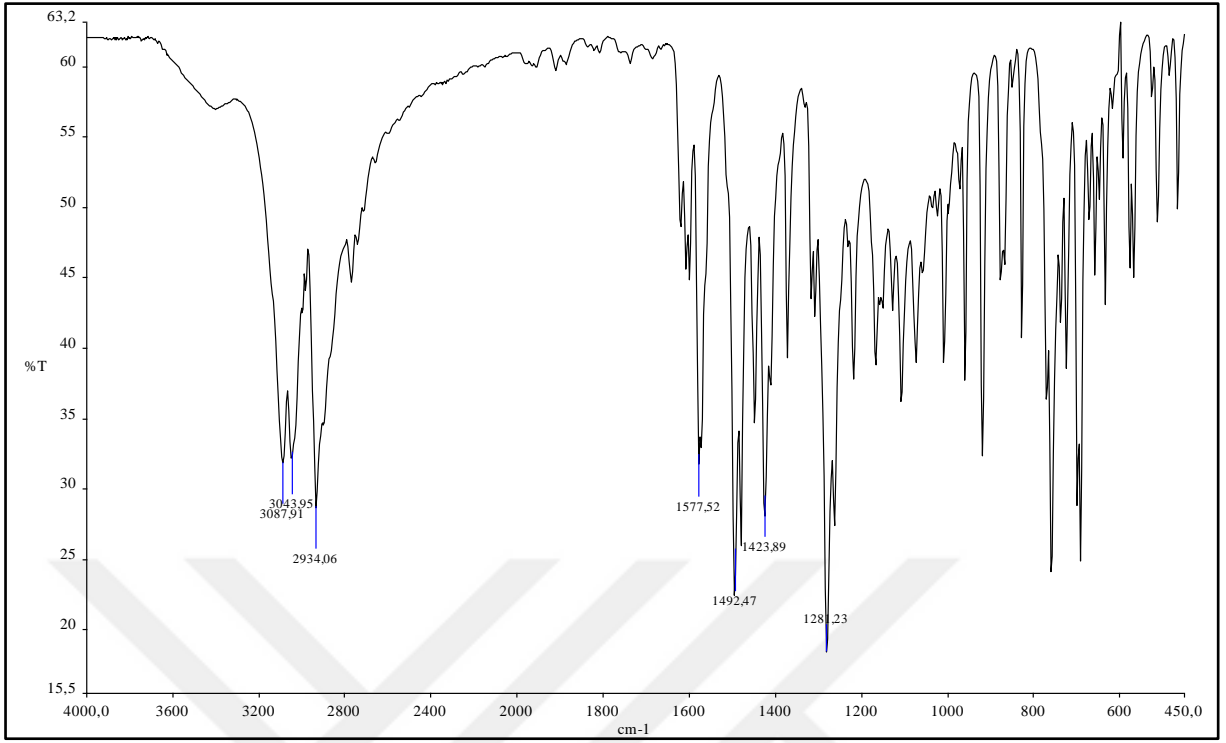
Şekil 33 Bileşik 11' in ¹H-NMR spektrumu



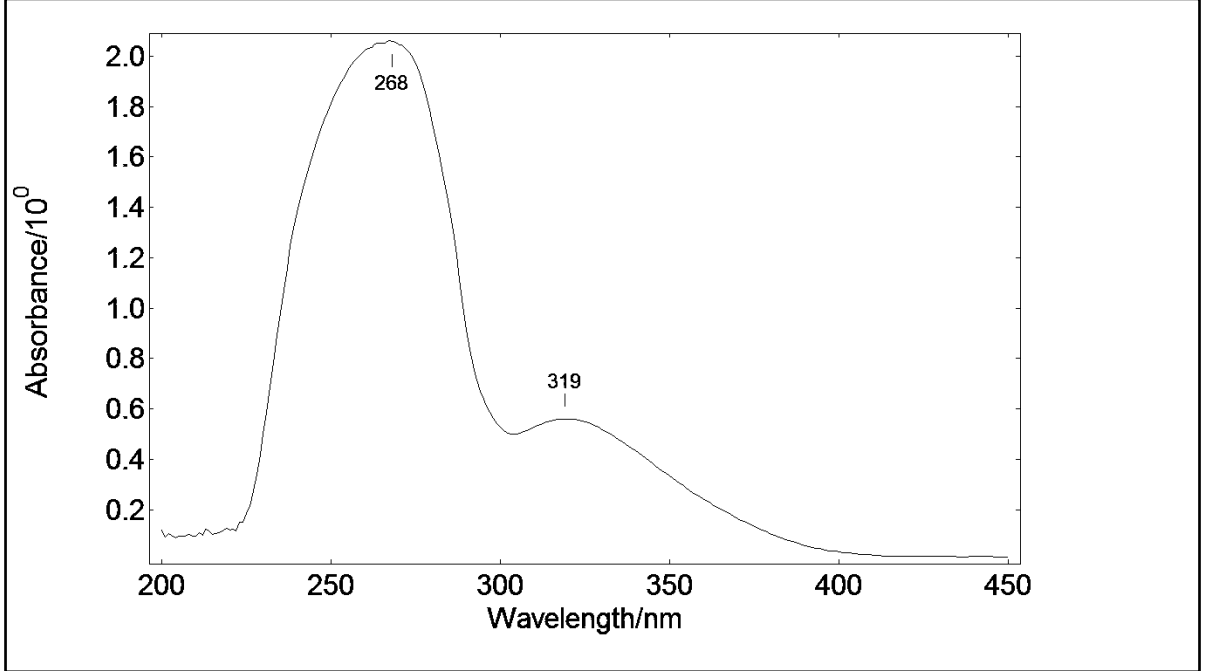
Şekil 34 Bileşik 12a'nın ¹H-NMR spektrumu



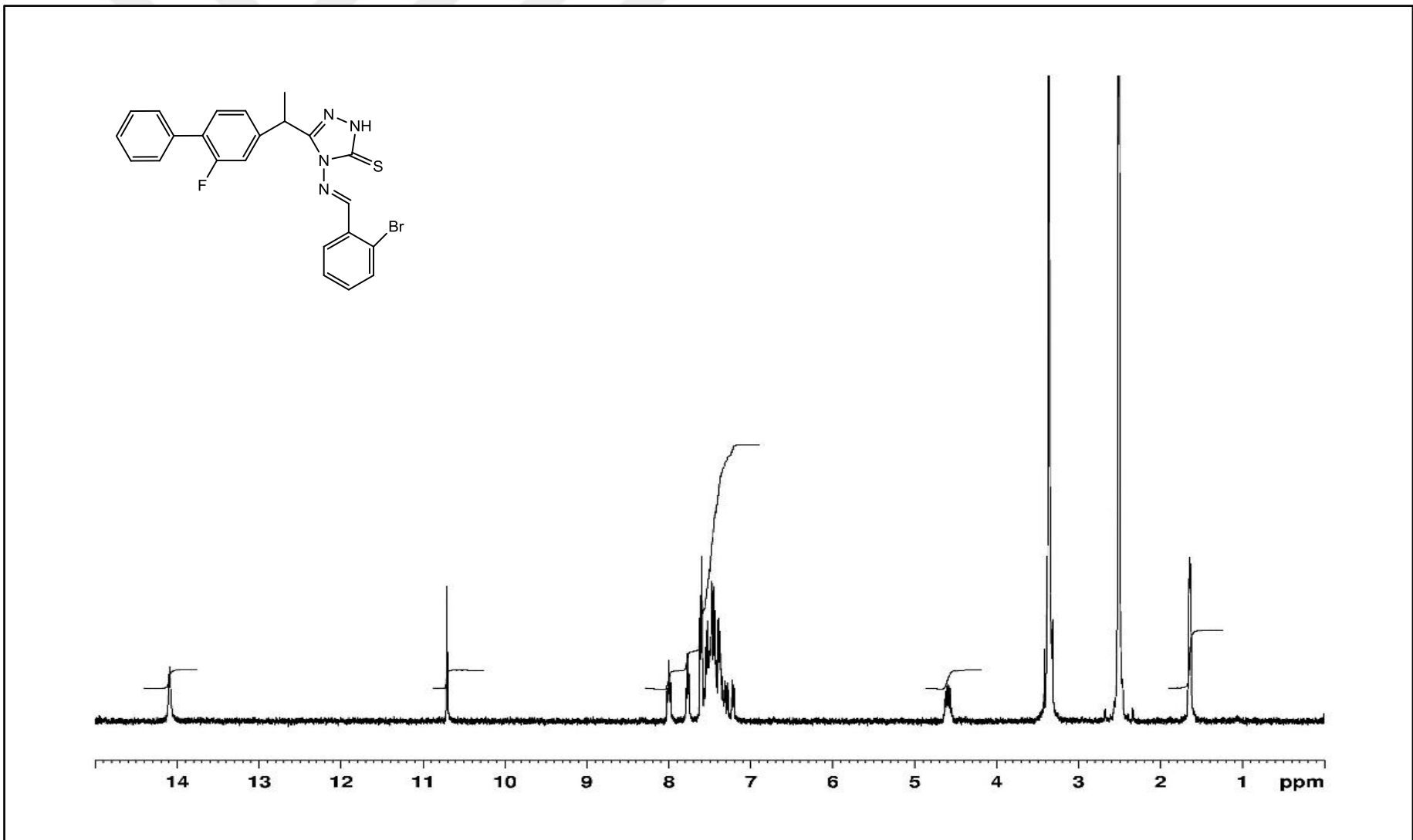
Şekil 35 Bileşik 12a 'nın APT-NMR spektrumu



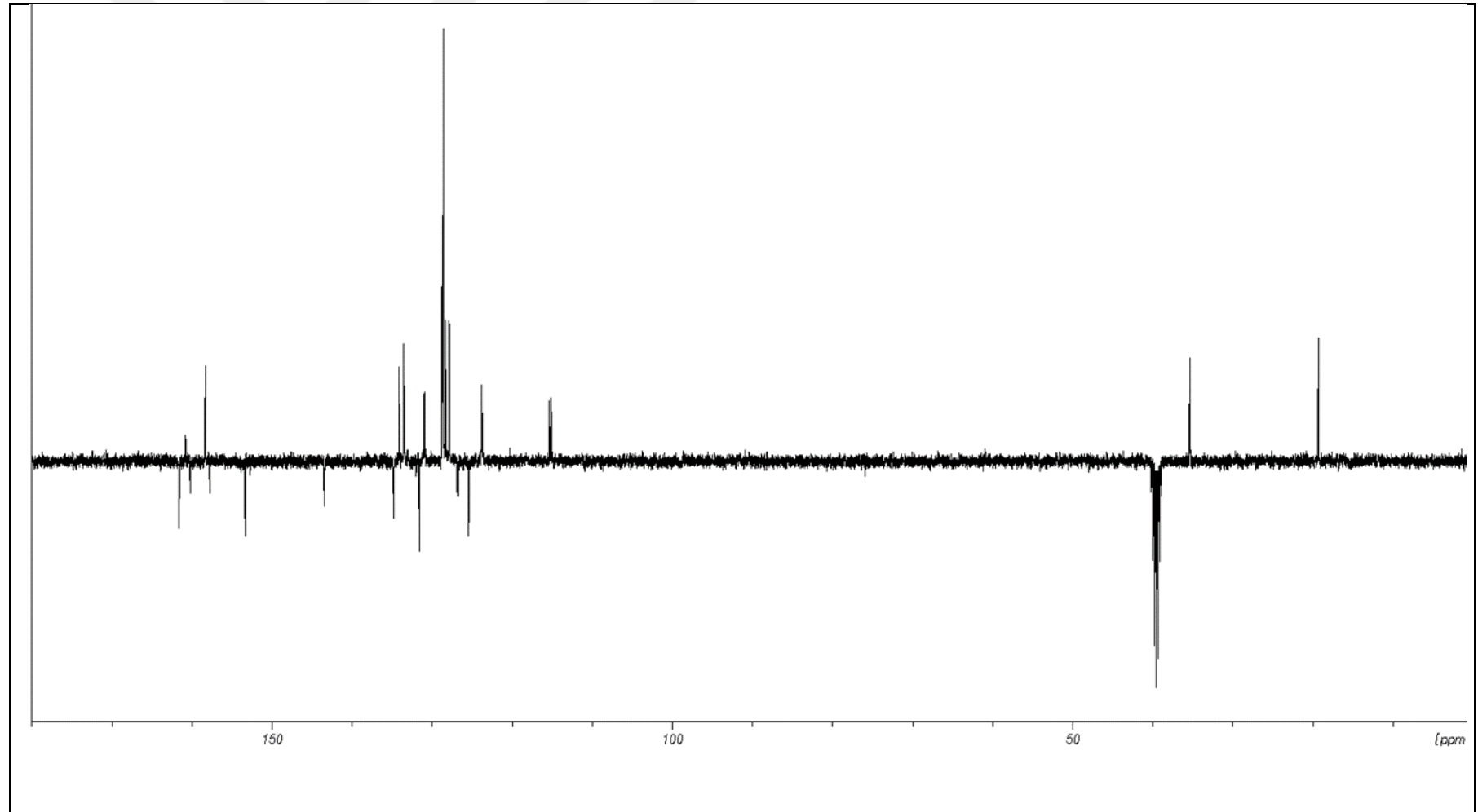
Şekil 36 Bileşik 12a 'nın IR spektrumu



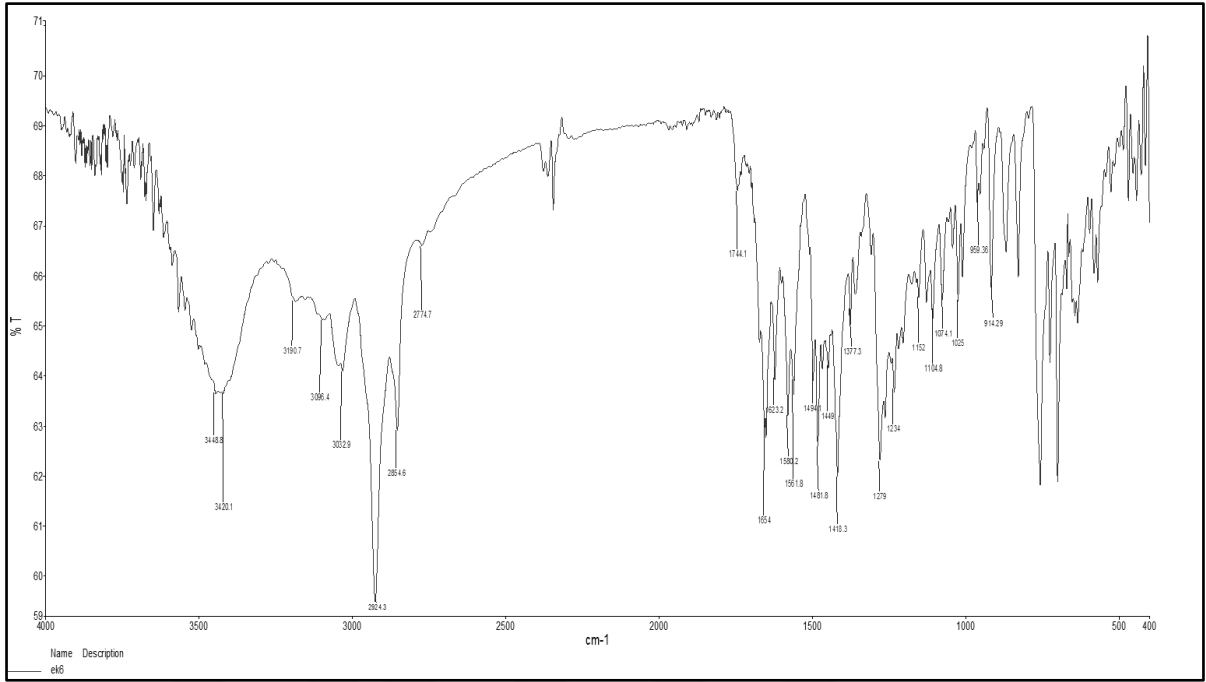
Şekil 37 Bileşik 12a 'nın UV spektrumu



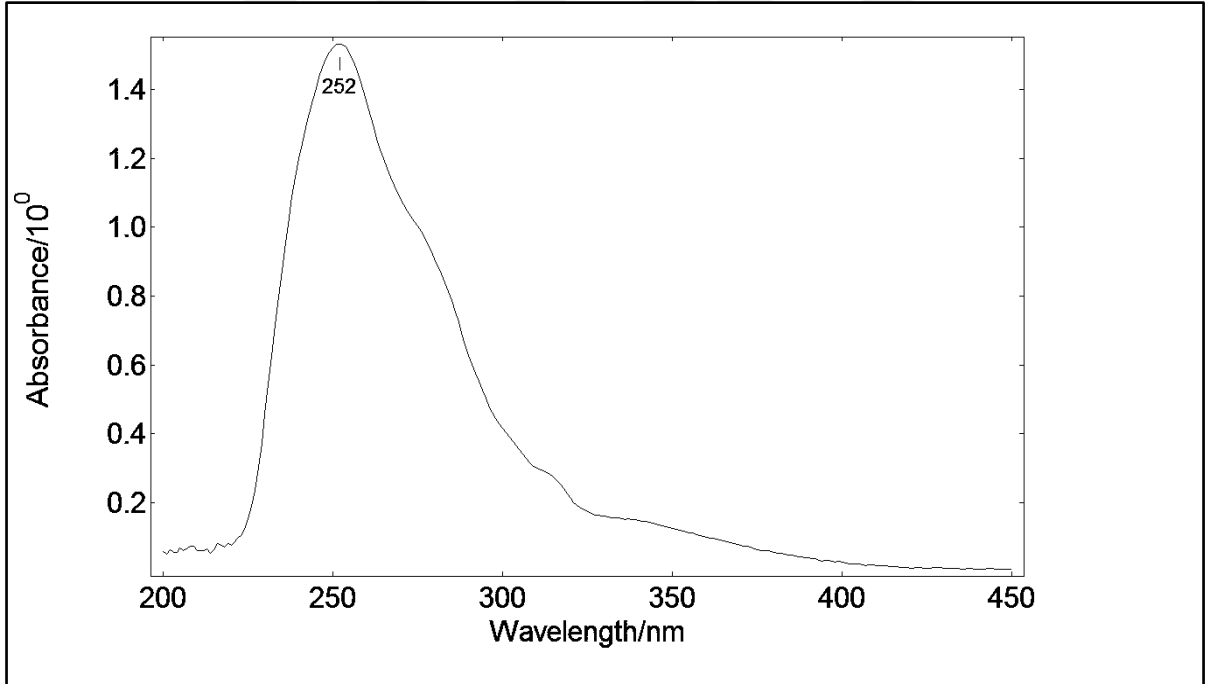
Şekil 38 Bileşik 12b'nin ¹H-NMR spektrumu



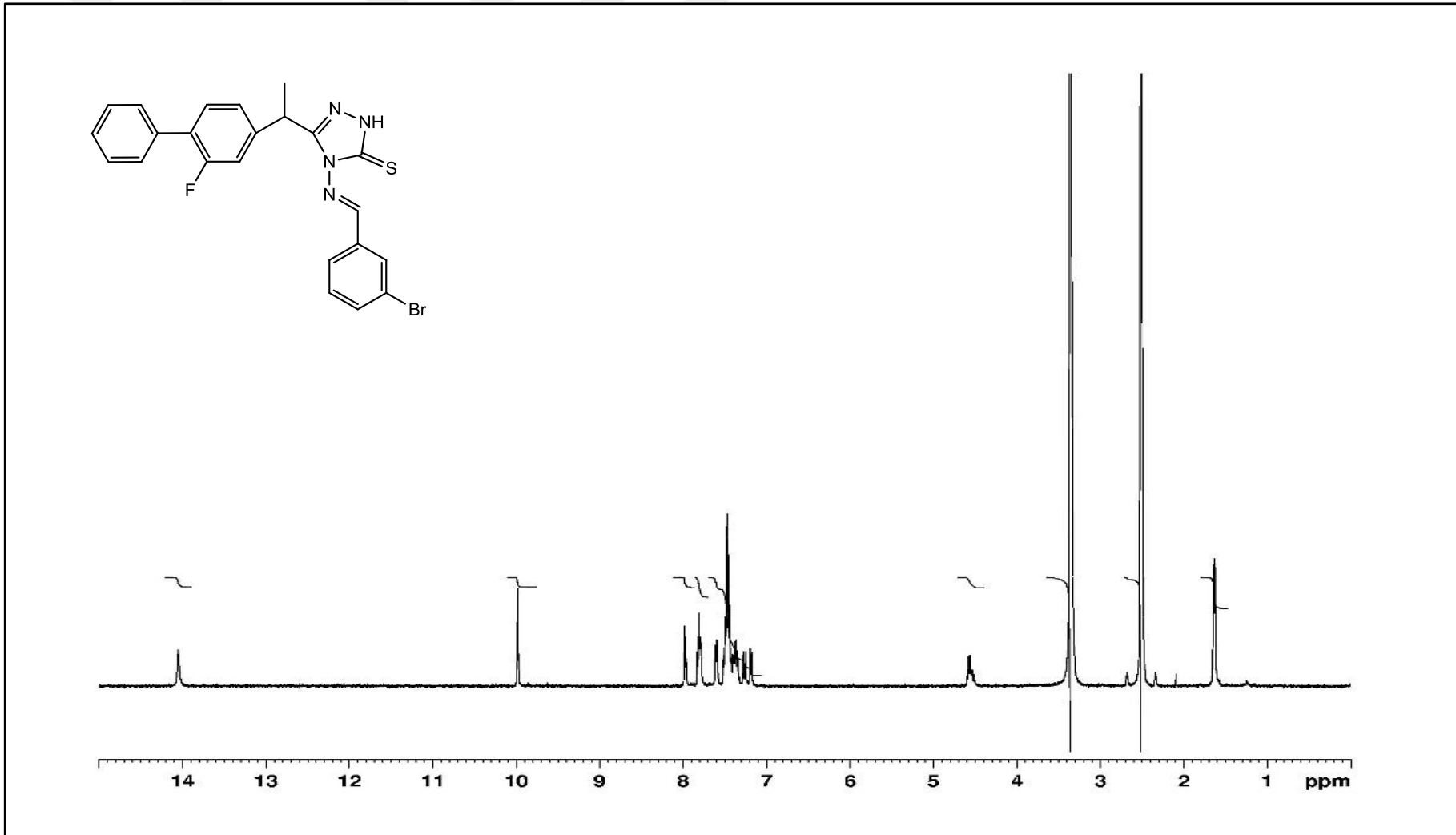
Şekil 39 Bileşik 12b' nin APT-NMR spektrumu



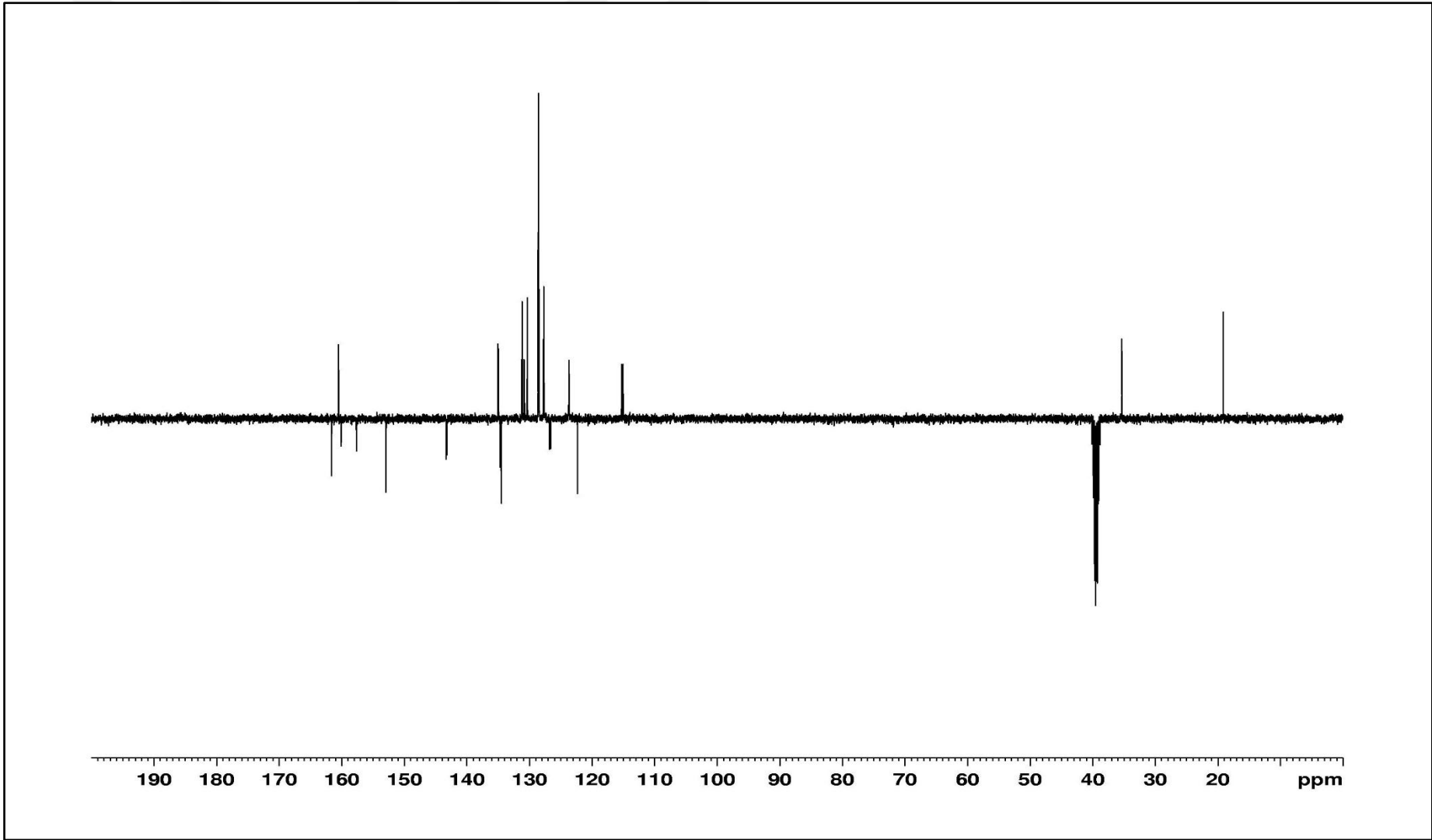
Şekil 40 Bileşik 12b' nin IR spektrumu



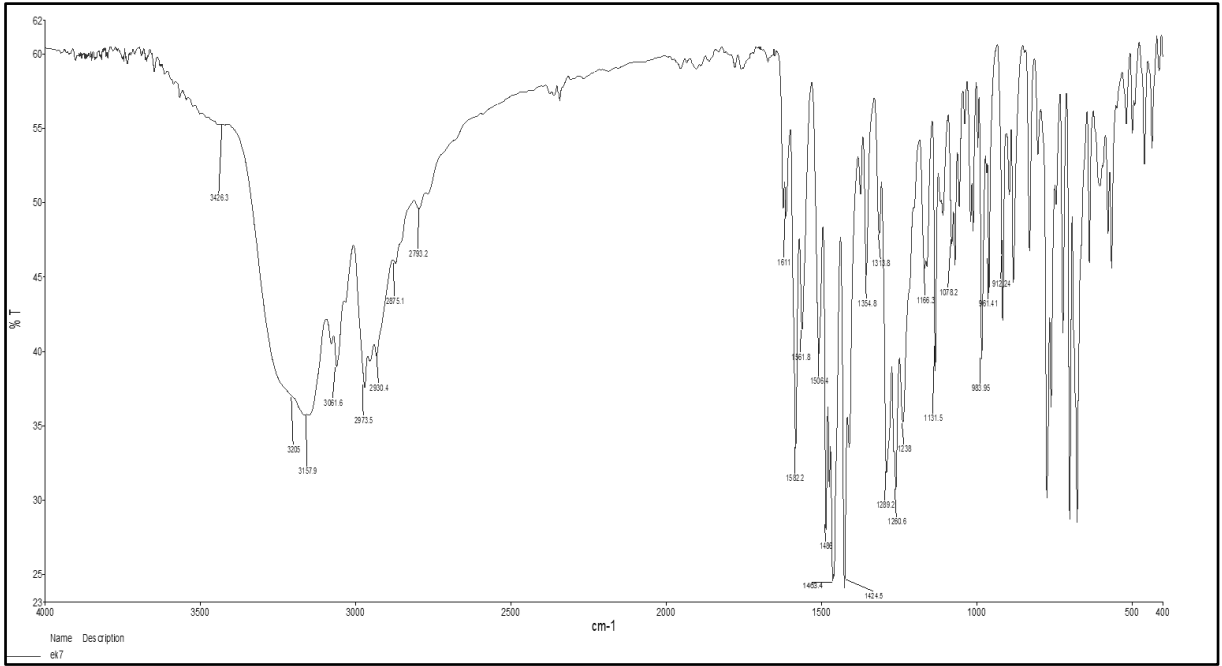
Şekil 41 Bileşik 12b' nin UV spektrumu



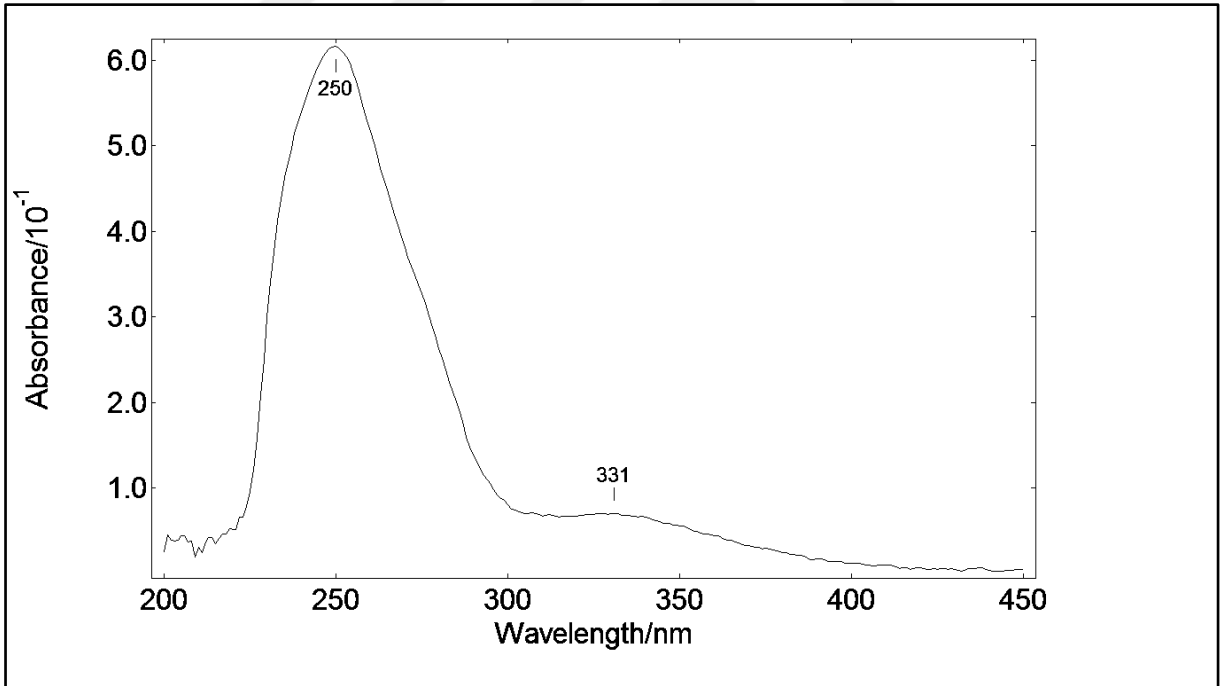
Şekil 42 Bileşik 12c'nin ¹H-NMR spektrumu



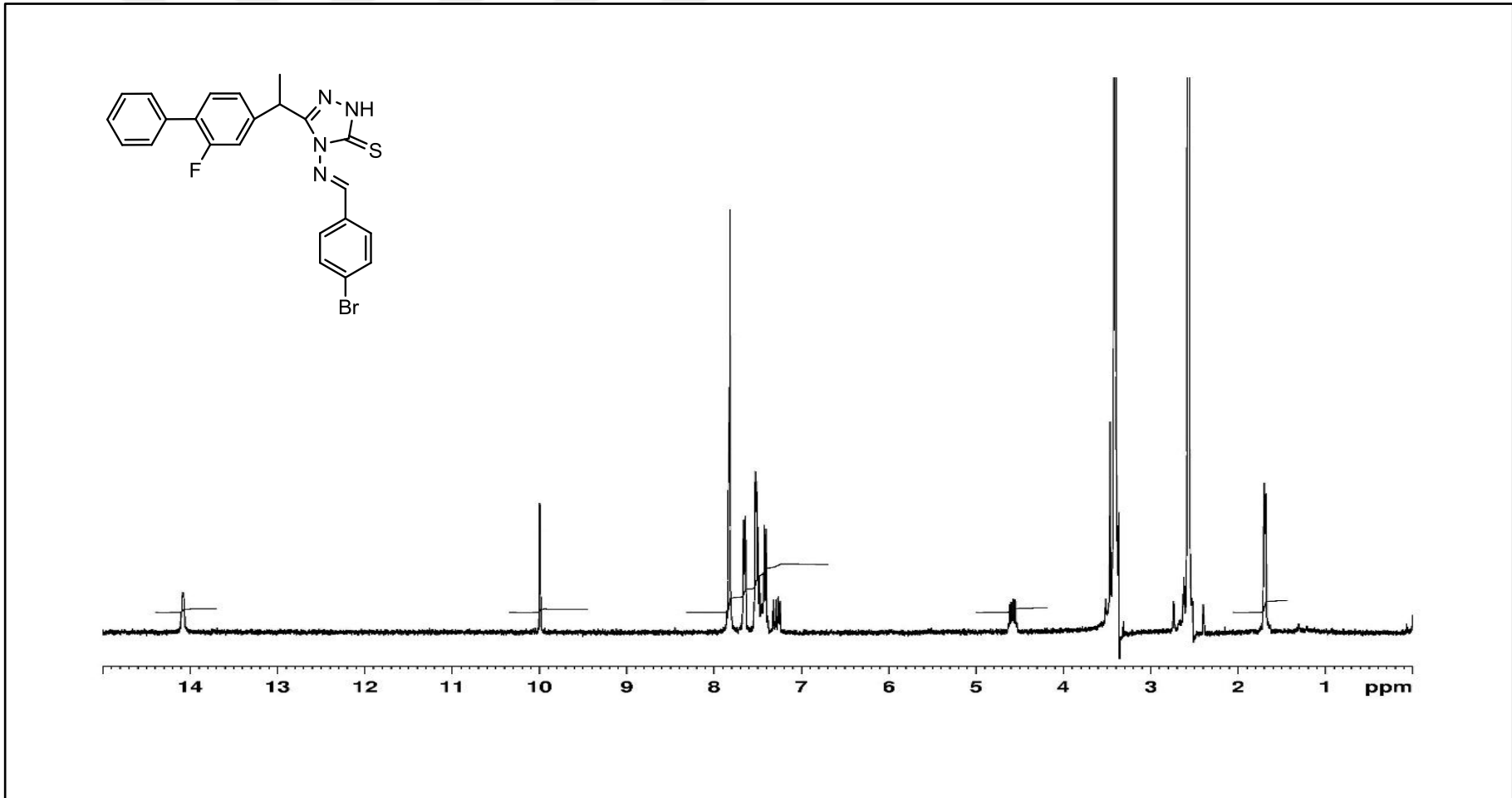
Şekil 43 Bileşik 12c' nin APT-NMR spektrumu



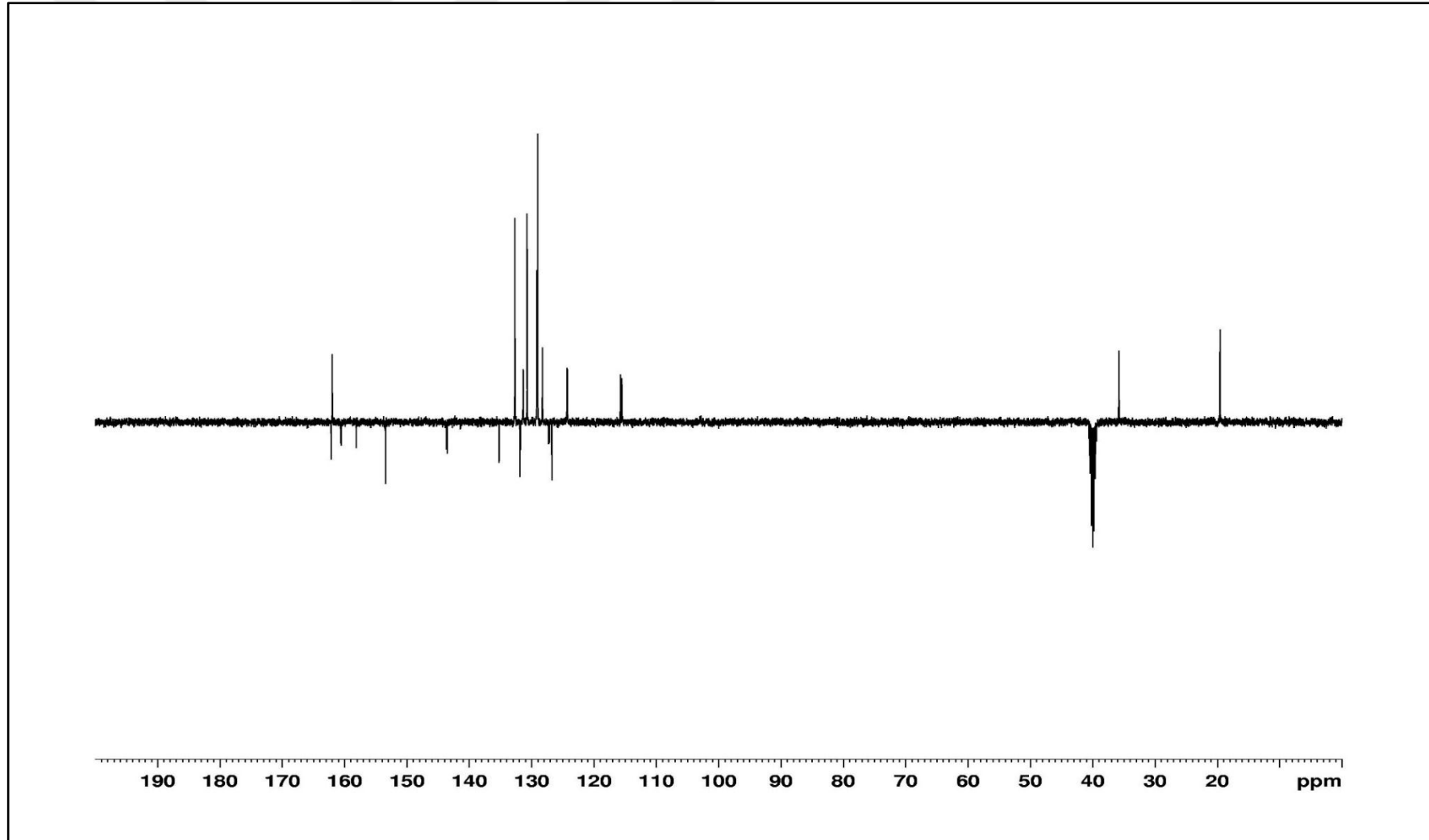
Şekil 44 Bileşik 12c' nin IR spektrumu



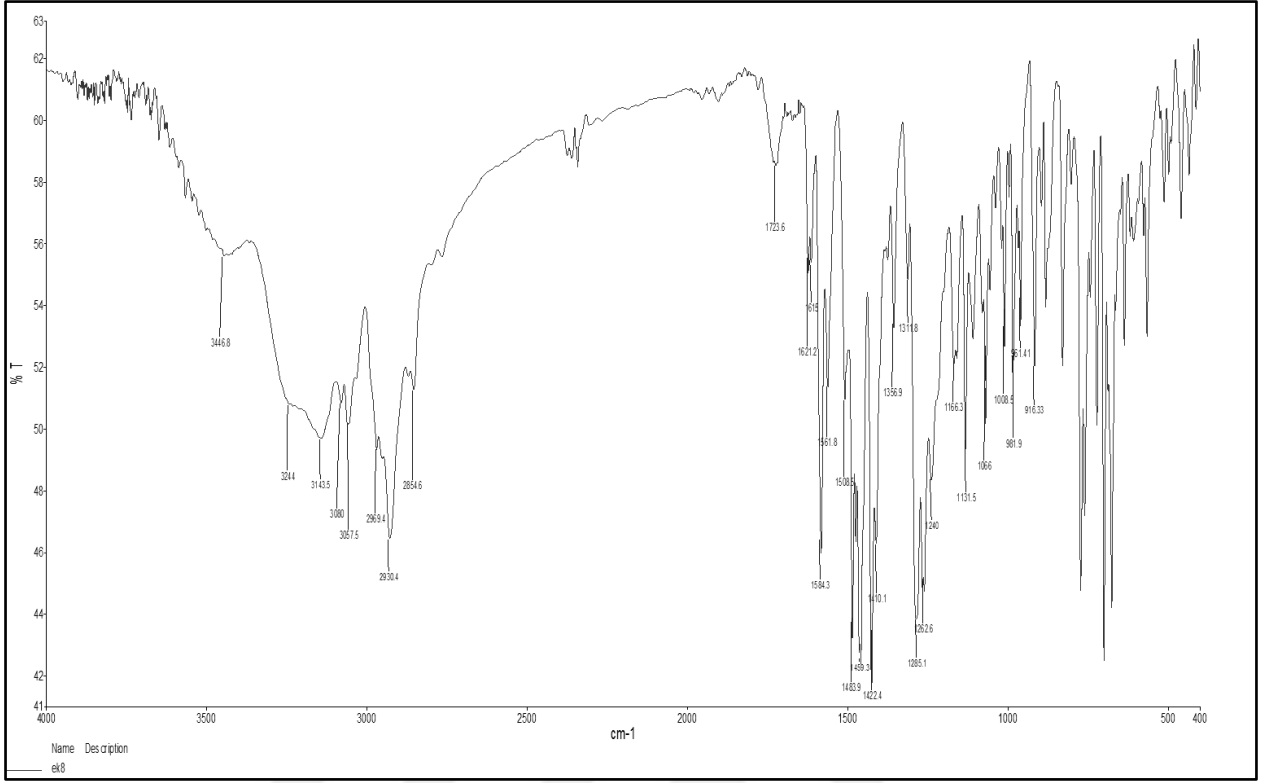
Şekil 45 Bileşik 12c' nin UV spektrumu



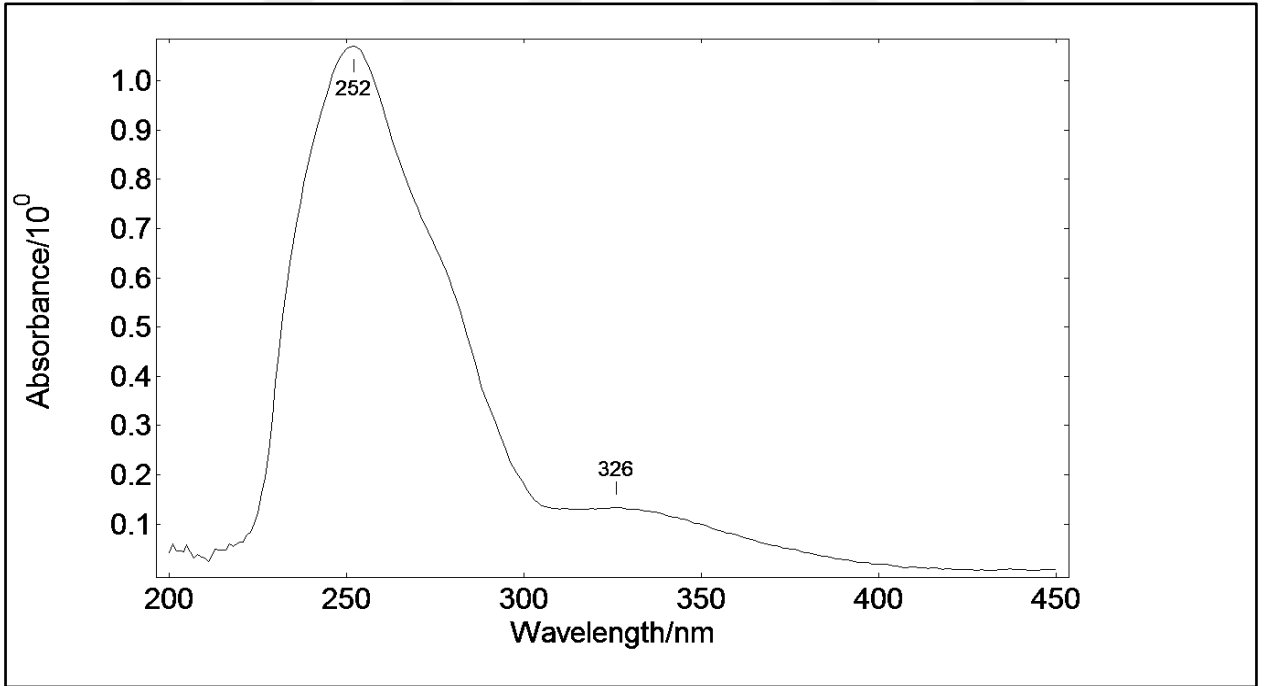
Şekil 46 Bileşik 12d'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 47 Bileşik 12d' nin APT-NMR spektrumu

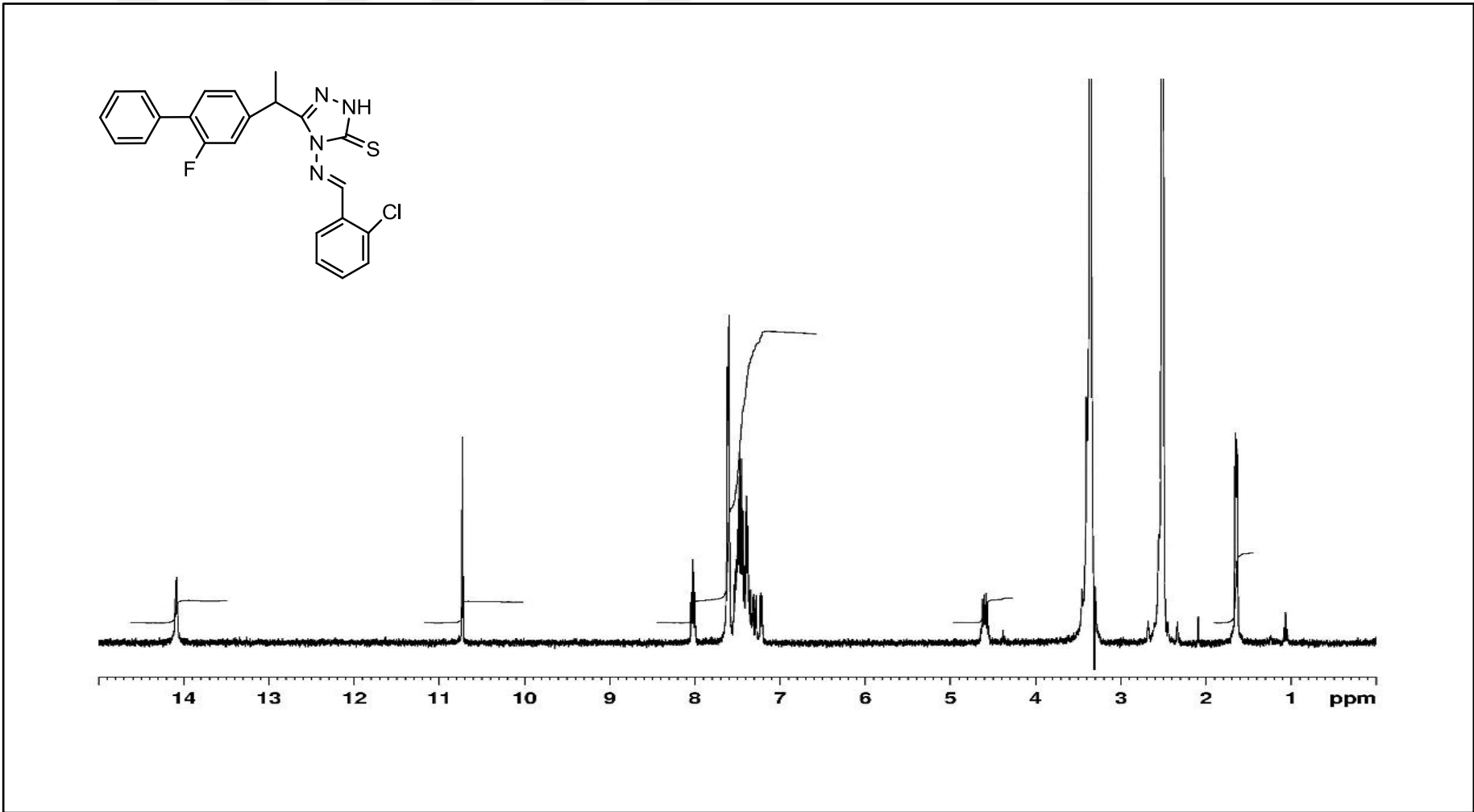


Şekil 48 Bileşik 12d' nin IR spektrumu

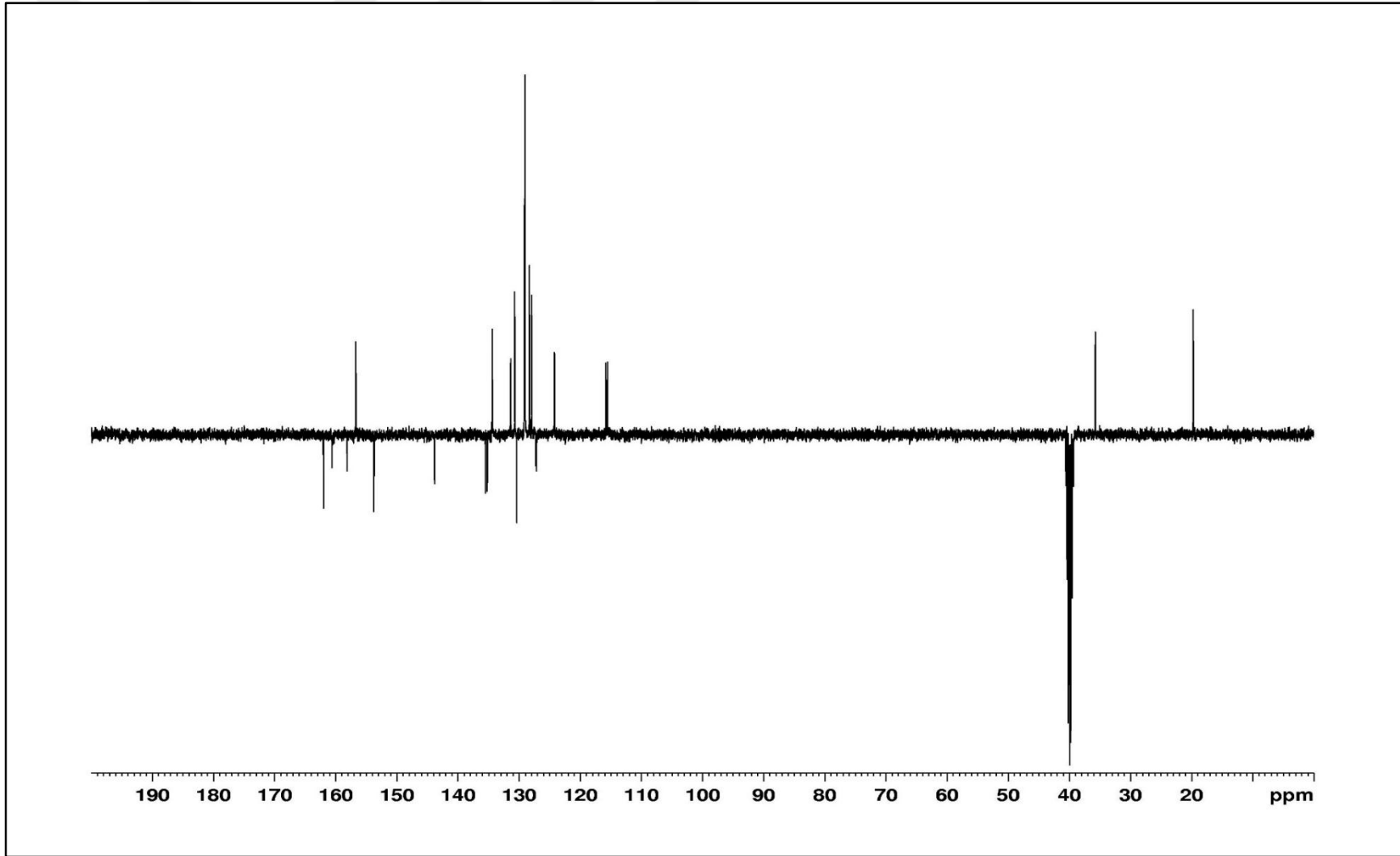


Şekil 49 Bileşik 12d' nin UV spektrumu

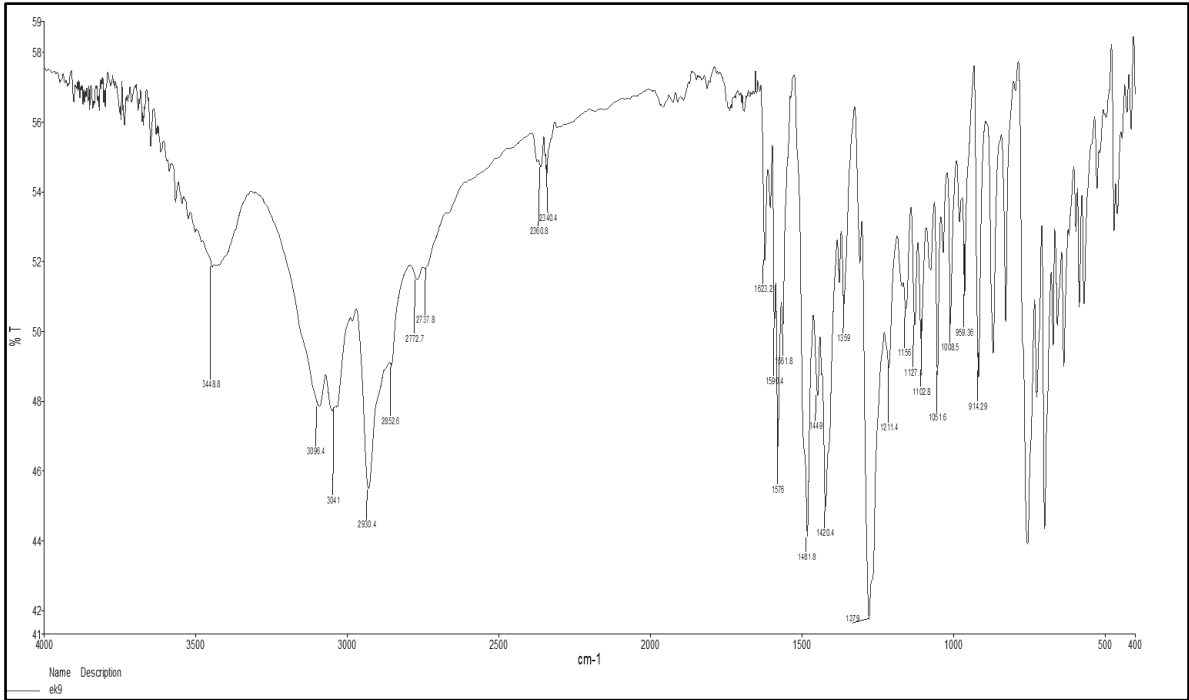
Ş



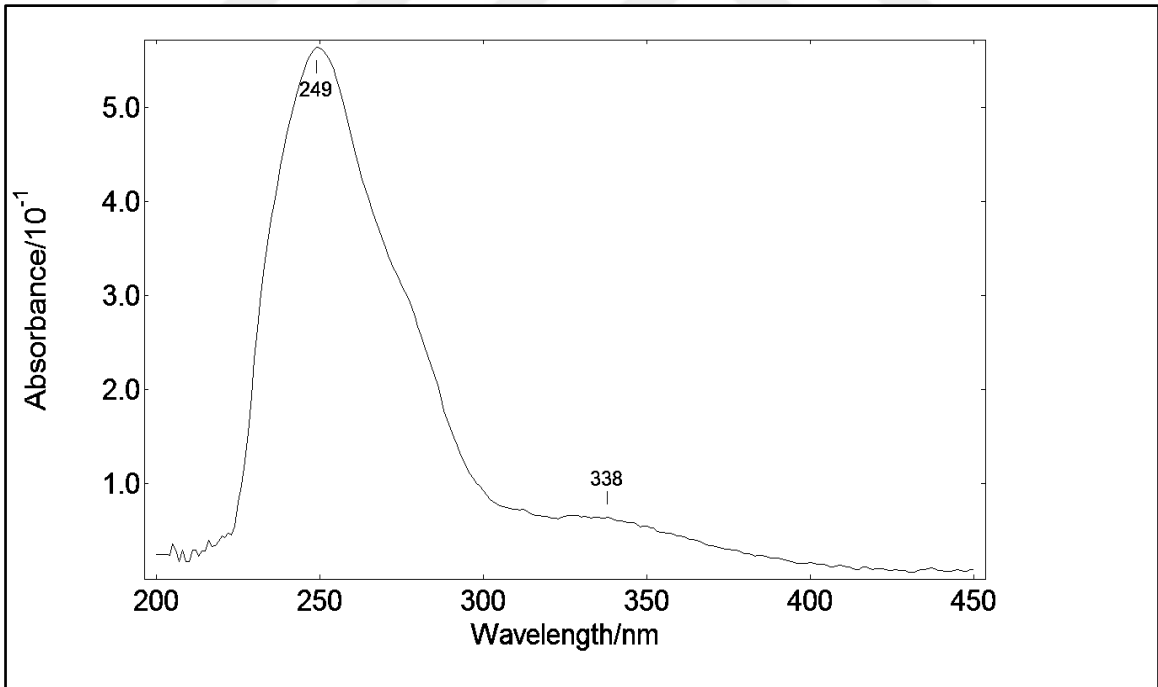
Şekil 50 Bileşik 12e'nin ¹H-NMR spektrumu



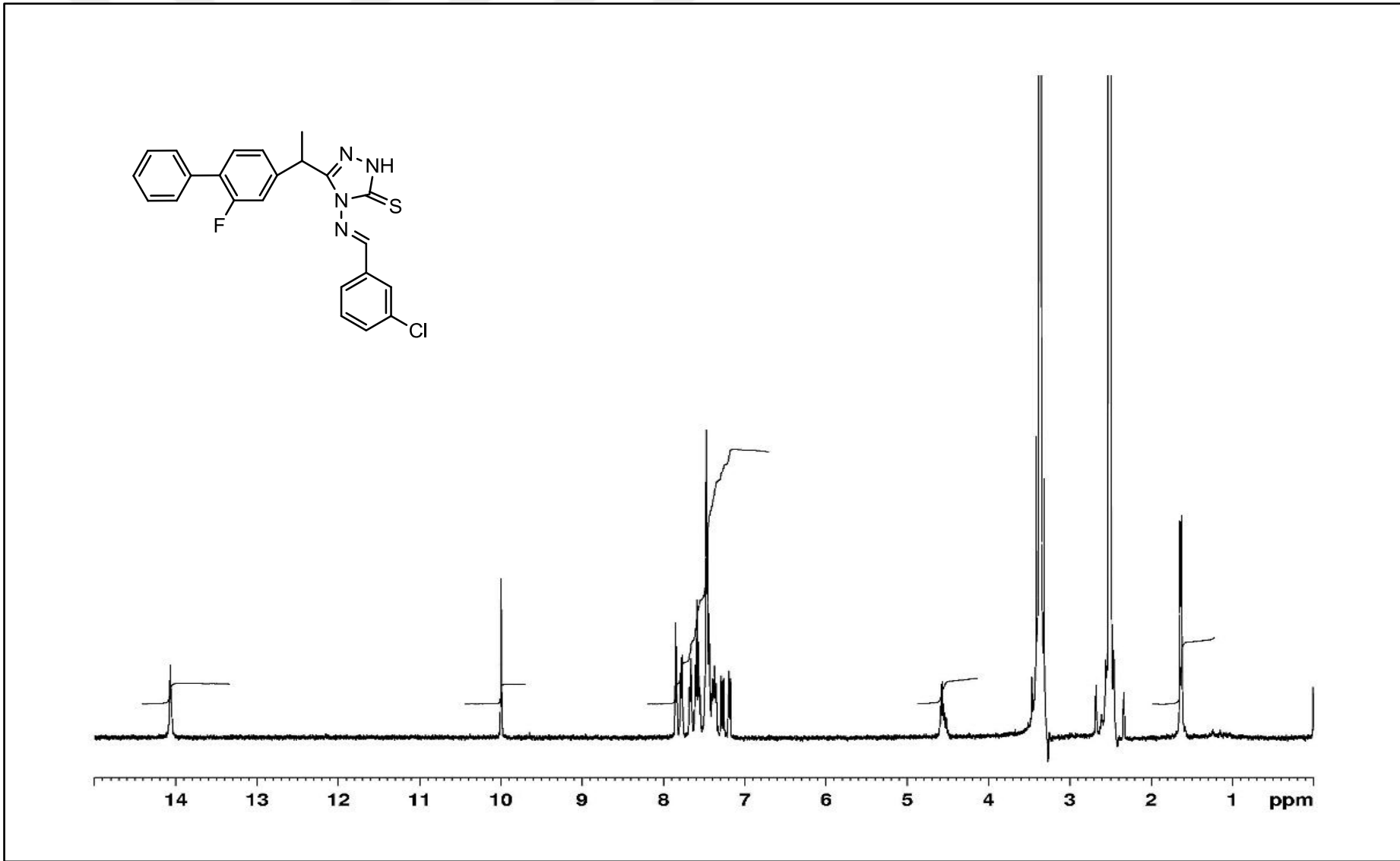
Şekil 51 Bileşik 12e' nin APT-NMR spektrumu



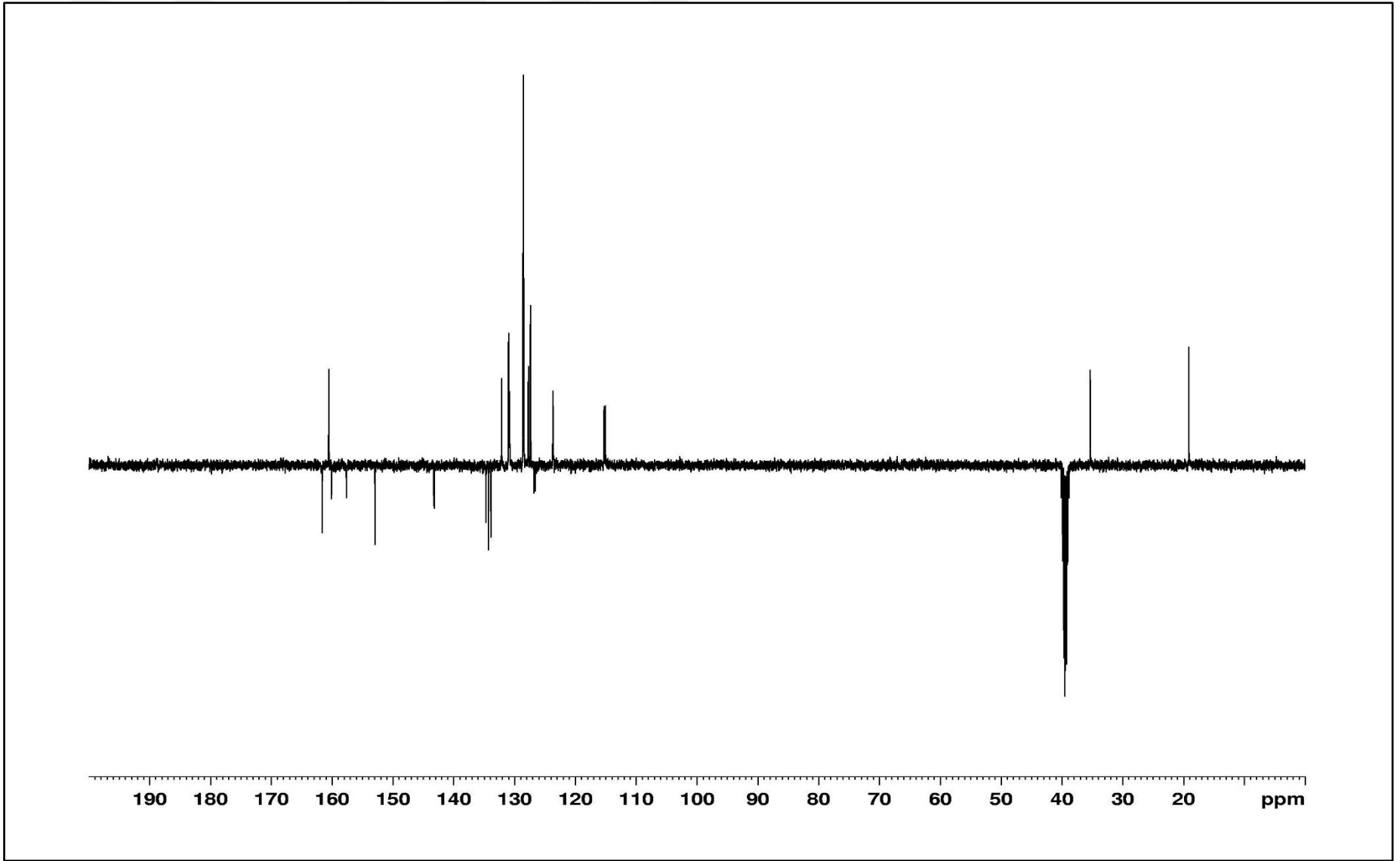
Şekil 52 Bileşik 12e' nin IR spektrumu



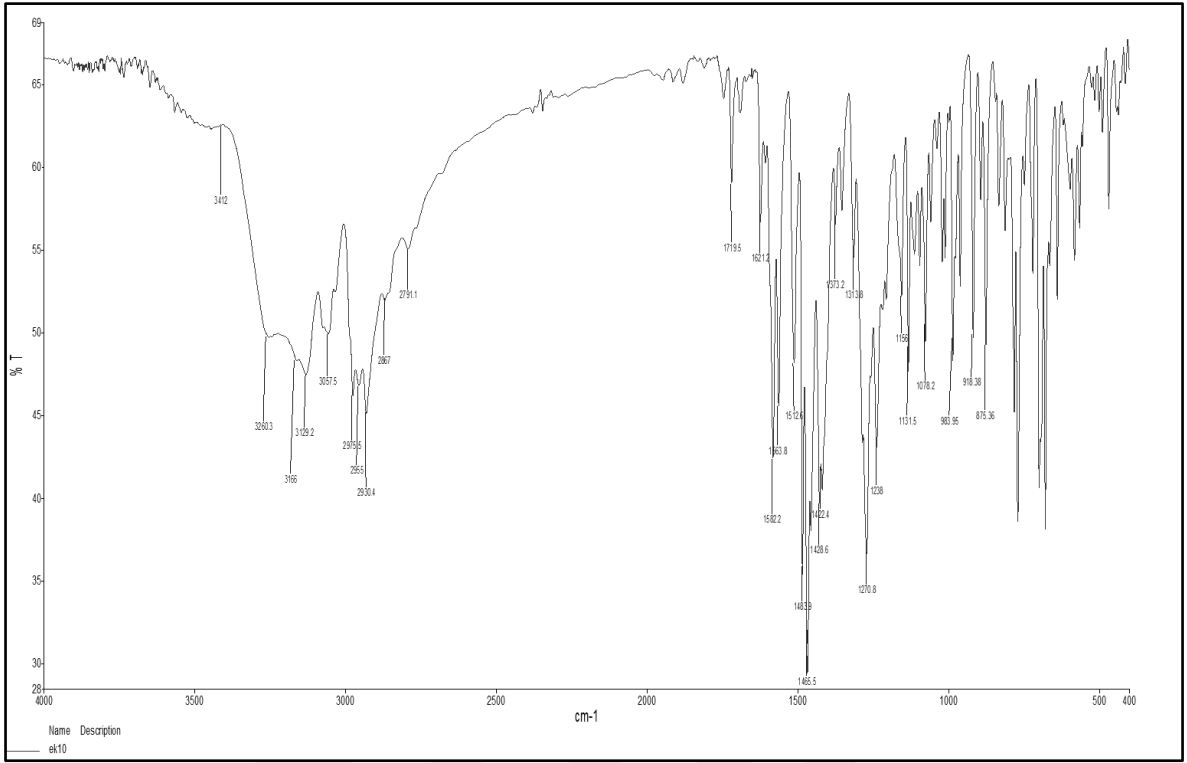
Şekil 53 Bileşik 12e' nin UV spektrumu



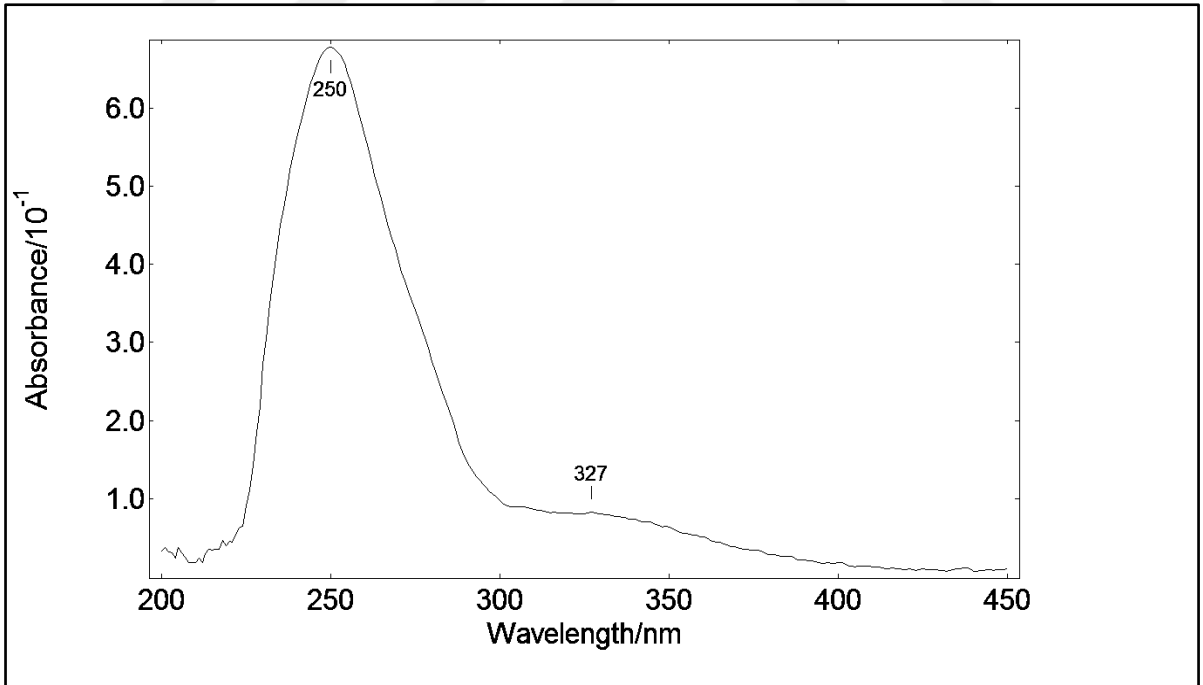
Şekil 54 Bileşik 12f 'nin ¹H-NMR spektrumu



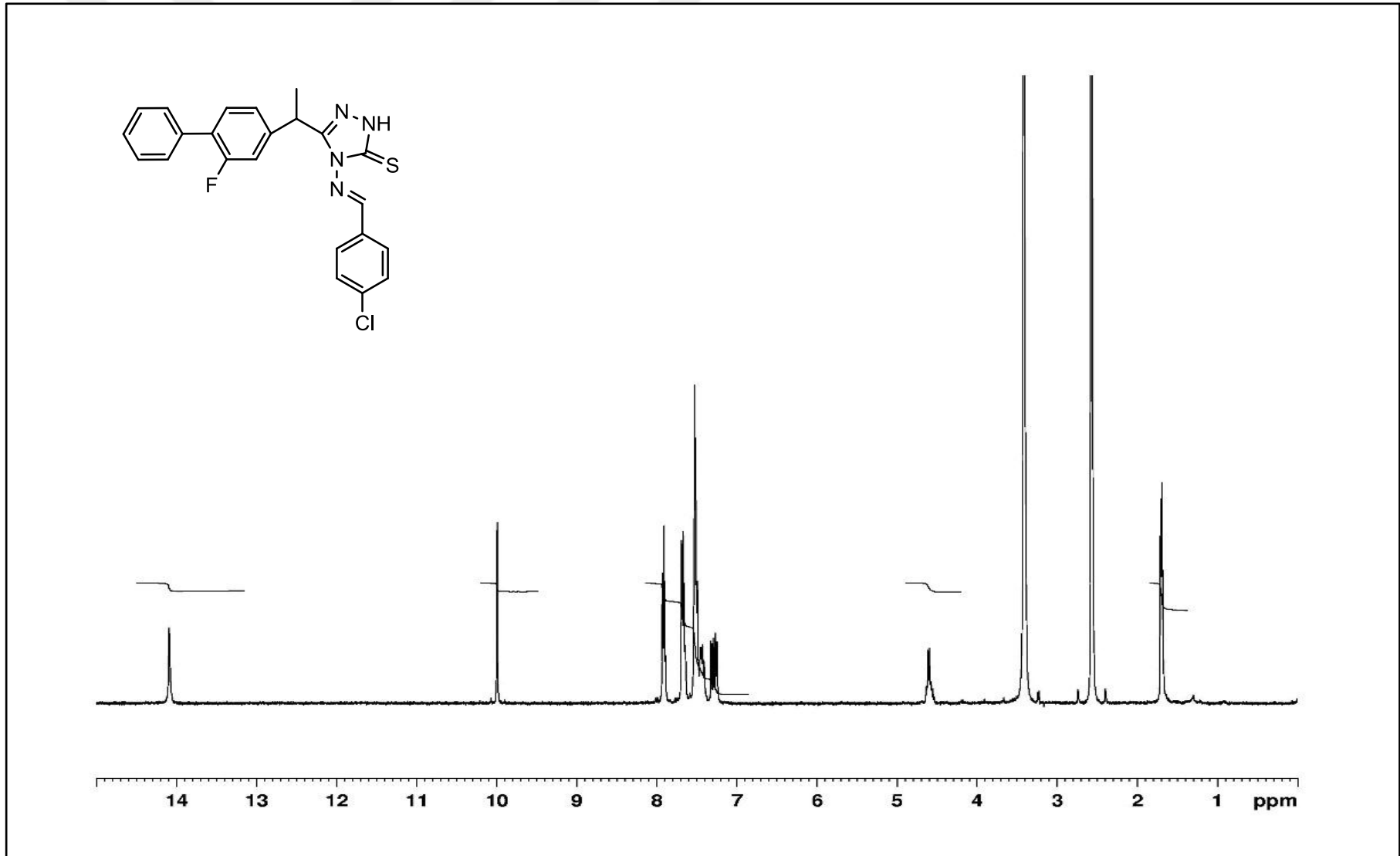
Şekil 55 Bileşik 12f' nin APT-NMR spektrumu



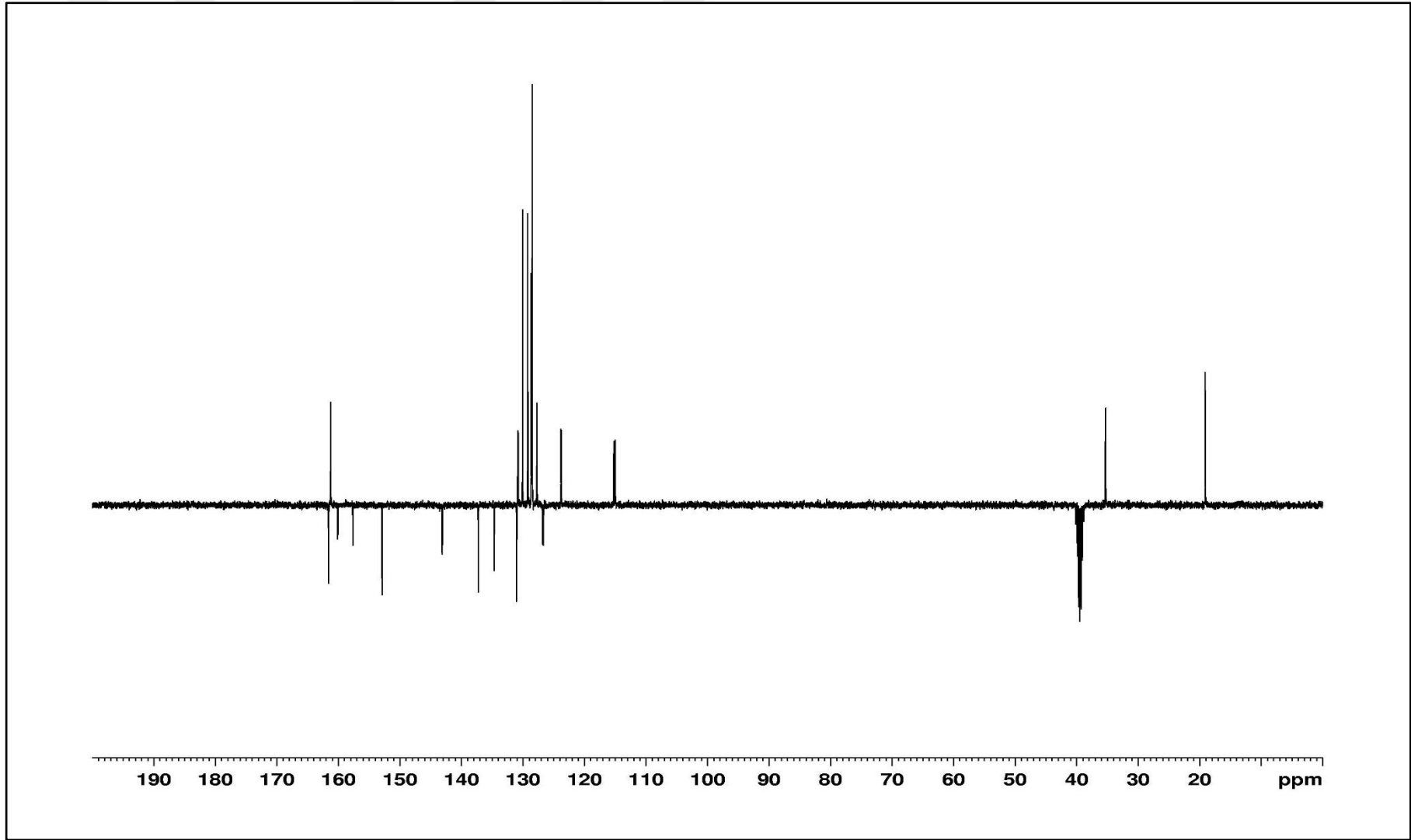
Şekil 56 Bileşik 12f' nin IR spektrumu



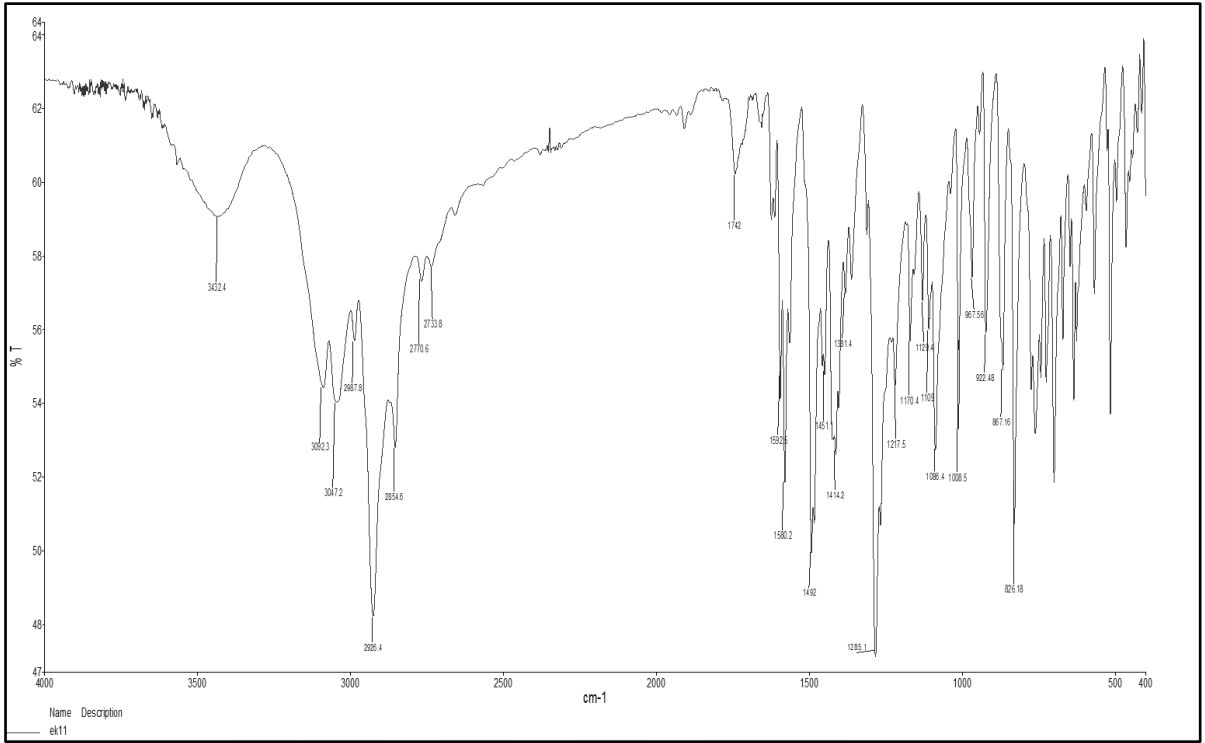
Şekil 57 Bileşik 12f' nin UV spektrumu



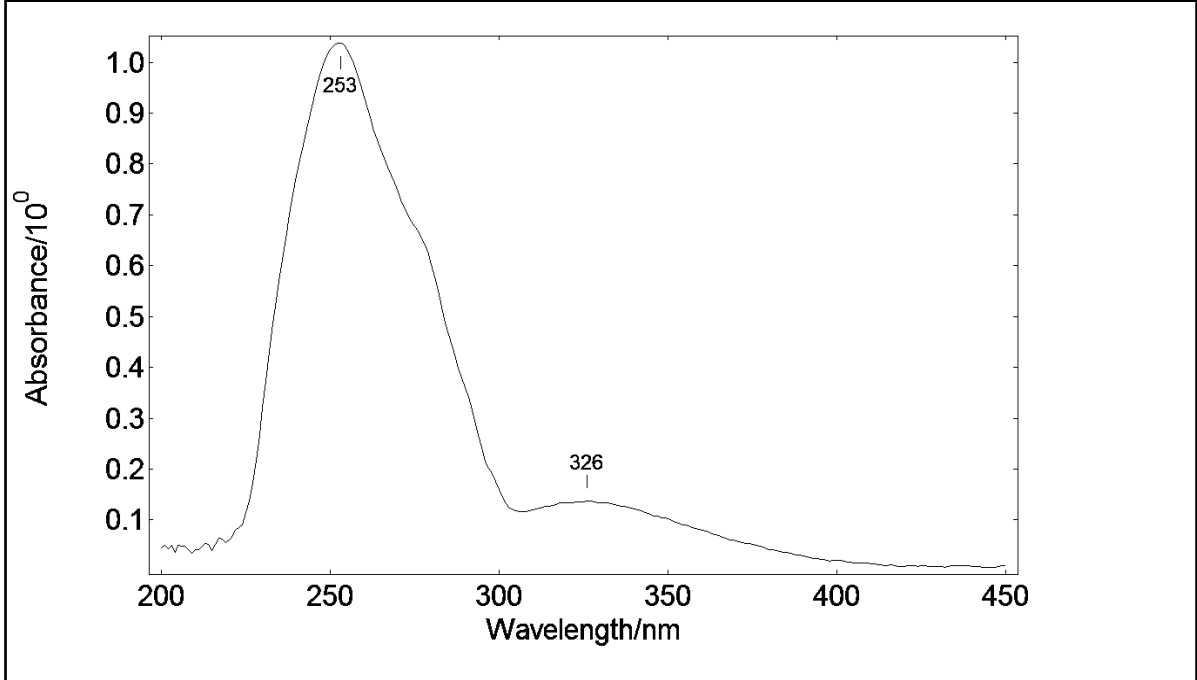
Şekil 58 Bileşik 12g' nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



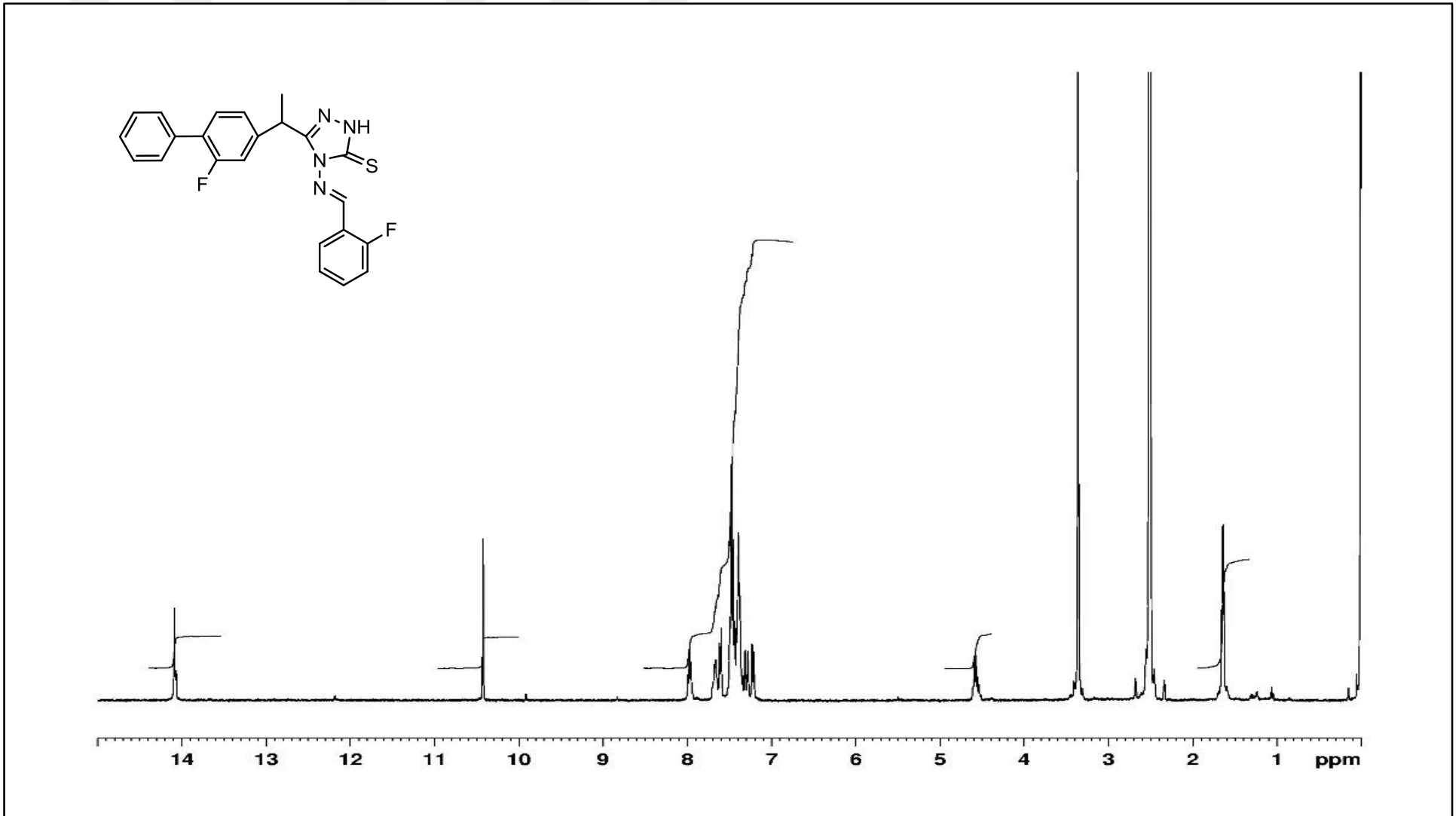
Şekil 59 Bileşik 12g' nin APT-NMR spektrumu



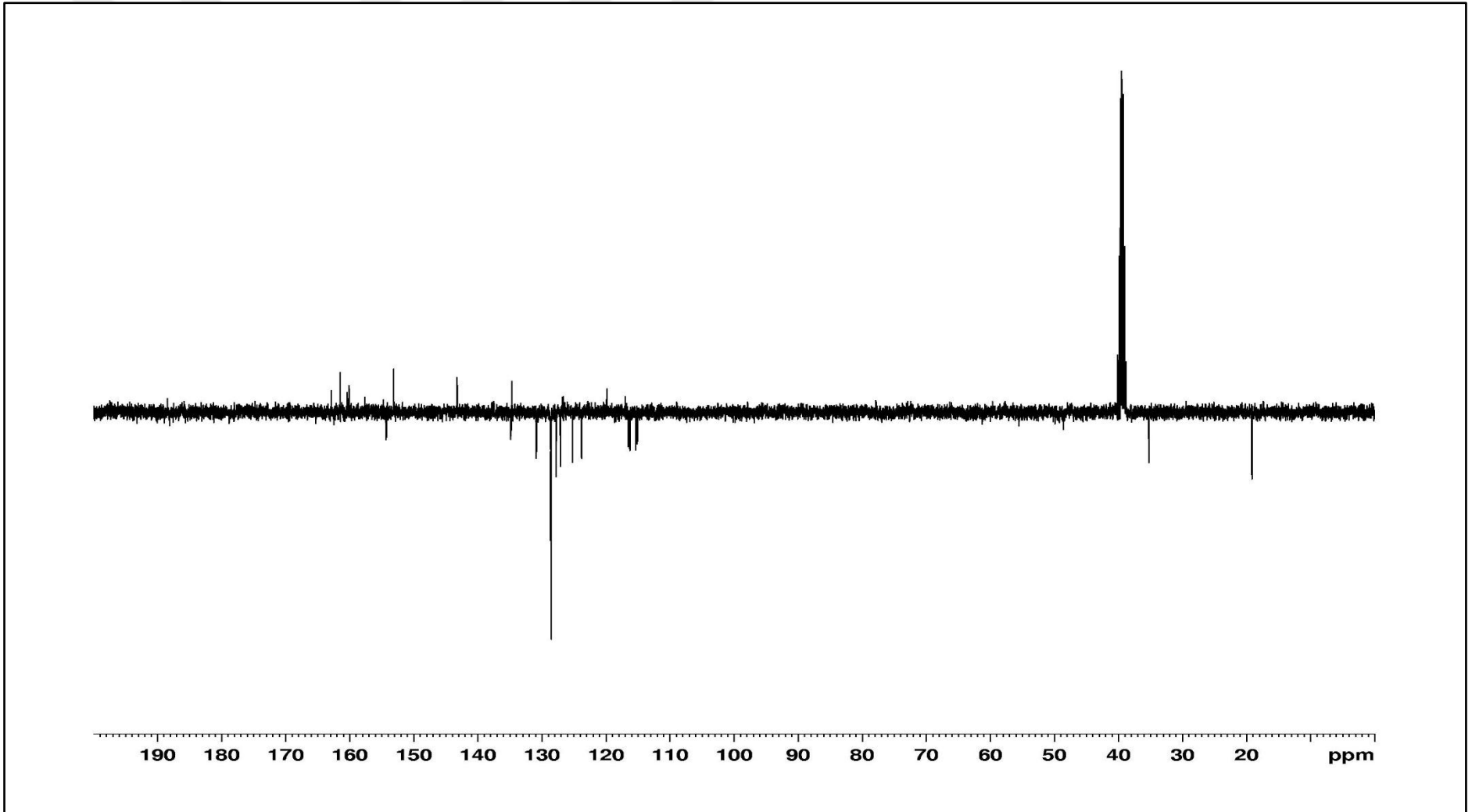
Şekil 60 Bileşik 12g' nin IR spektrumu



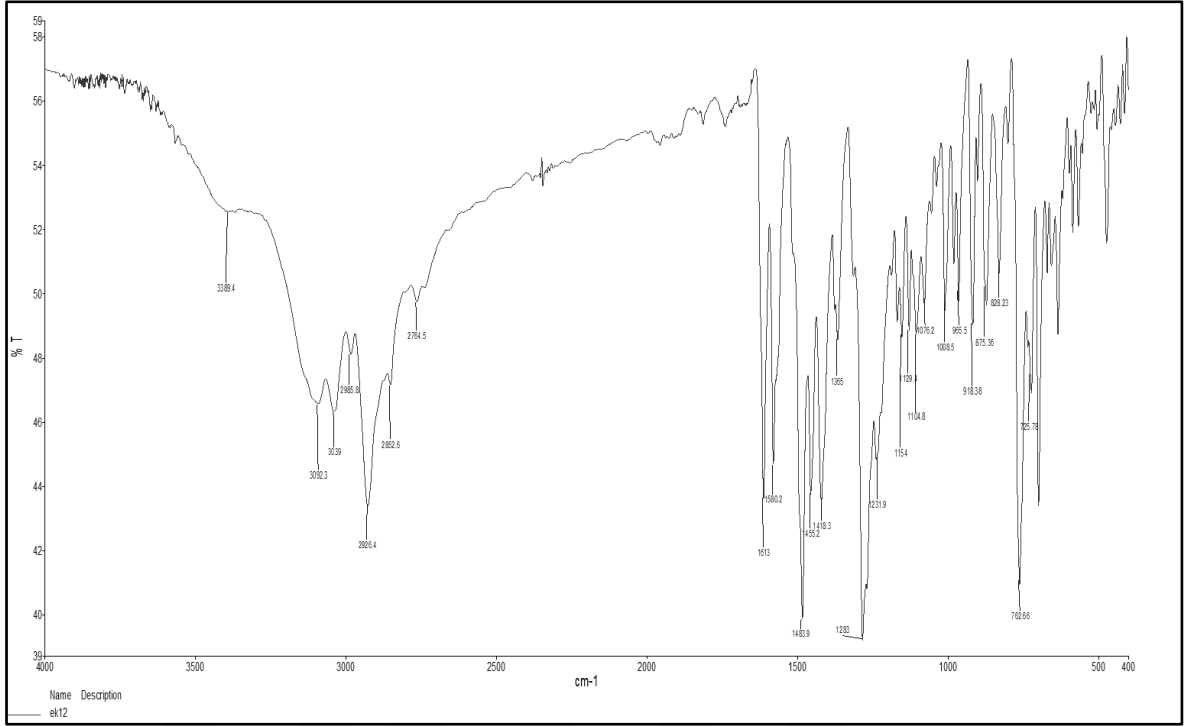
Şekil 61 Bileşik 12g' nin UV spektrumu



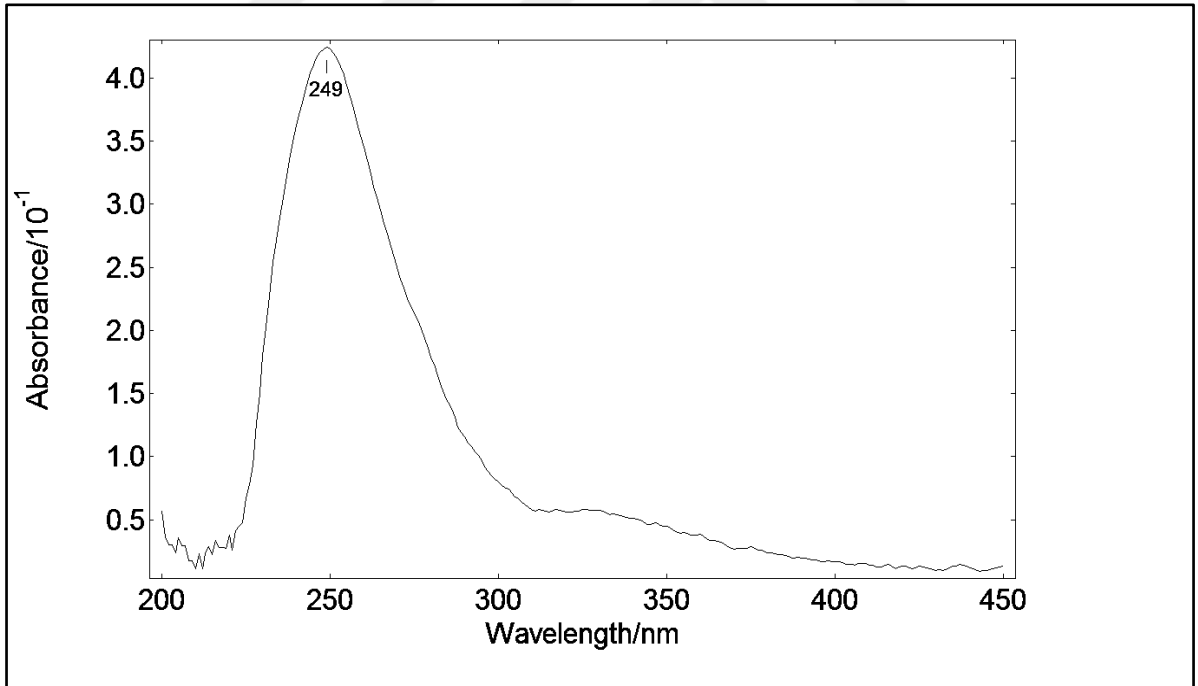
Şekil 62 Bileşik 12h' nin ¹H-NMR spektrumu



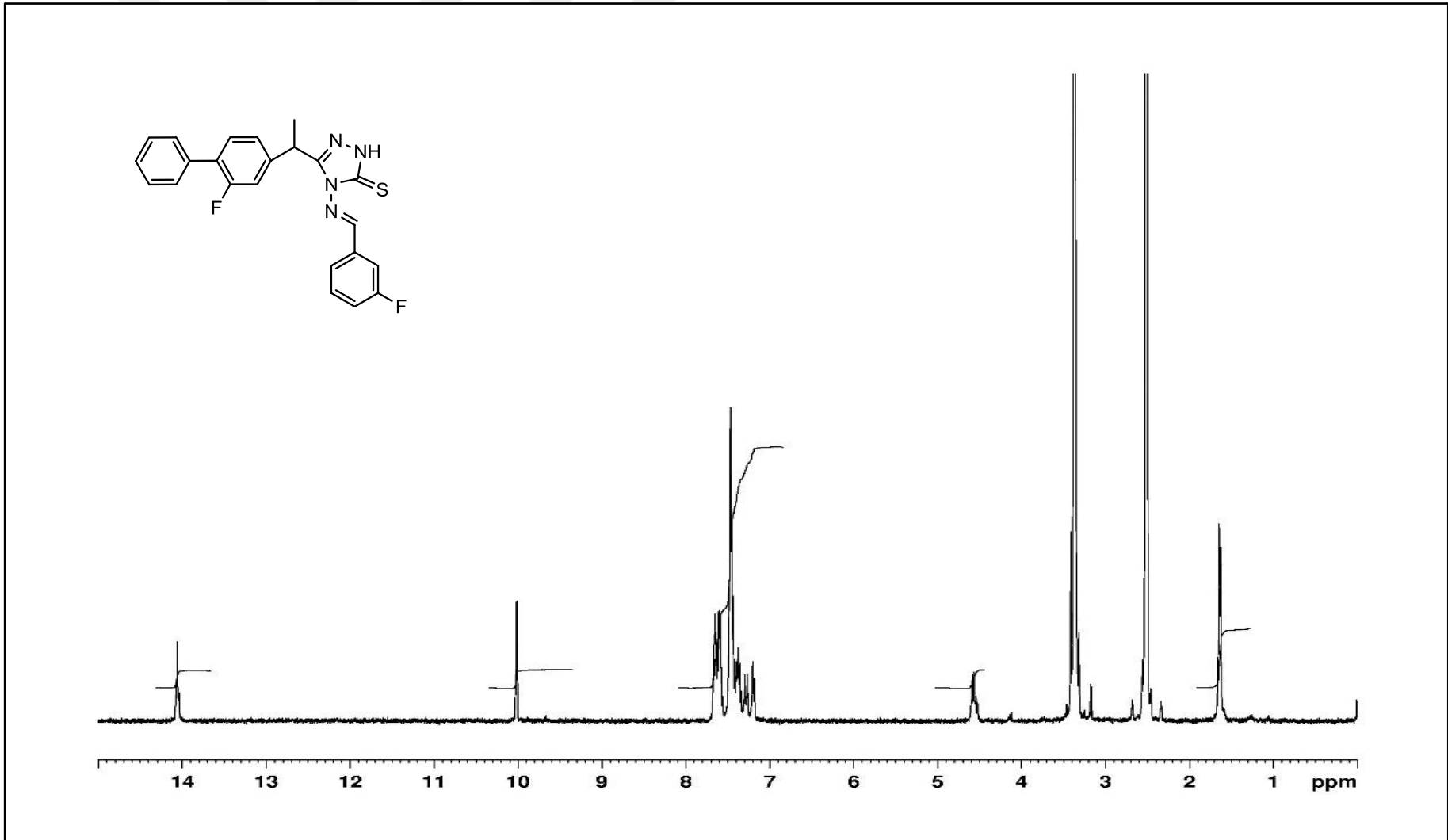
Şekil 63 Bileşik 12h' nin APT-NMR spektrumu



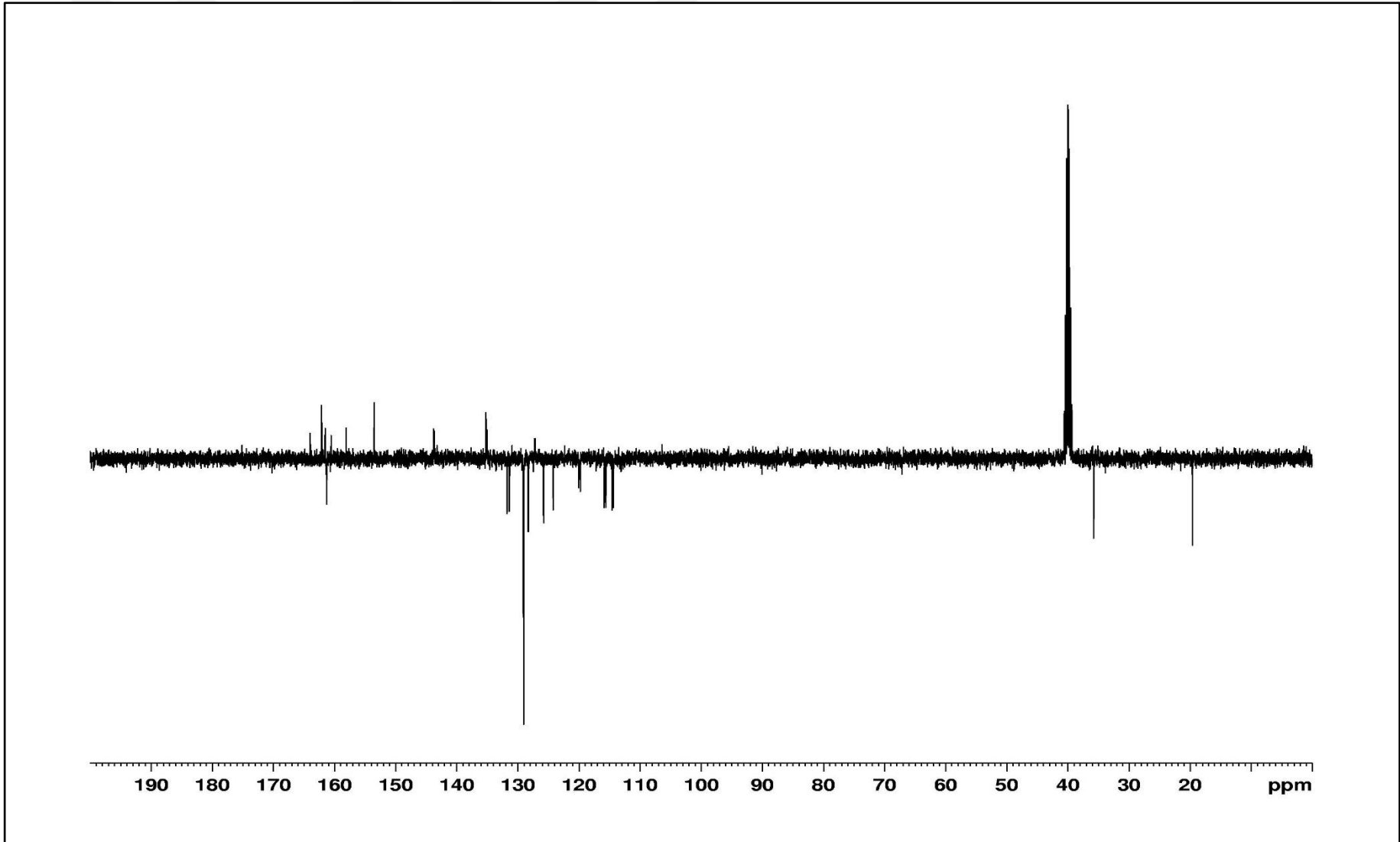
Şekil 64 Bileşik 12h' nin IR spektrumu



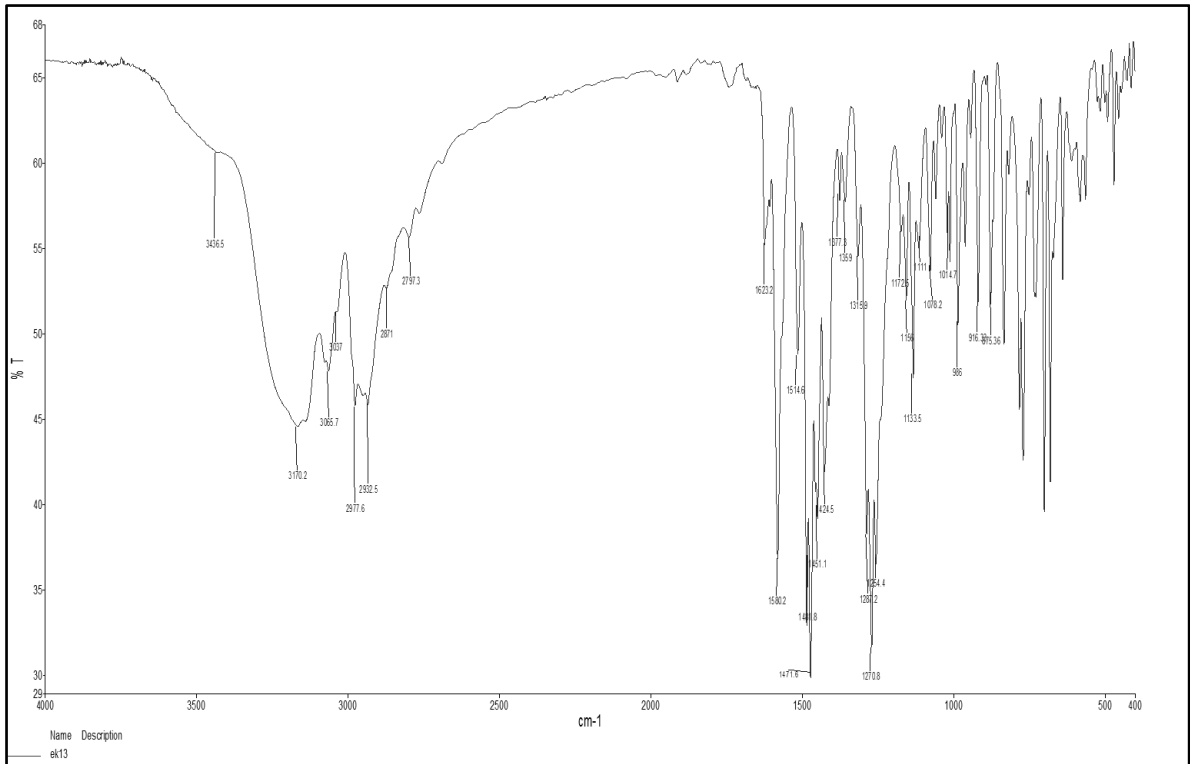
Şekil 65 Bileşik 12h' nin UV spektrumu



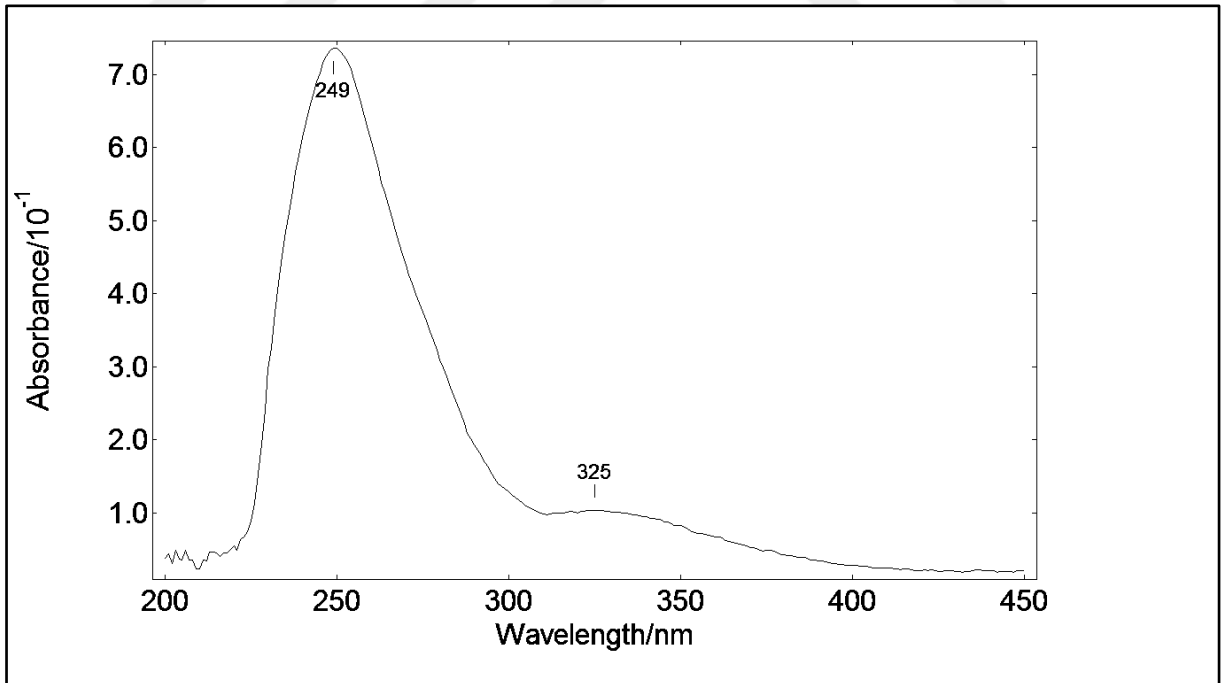
Şekil 66 Bileşik 12i' nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



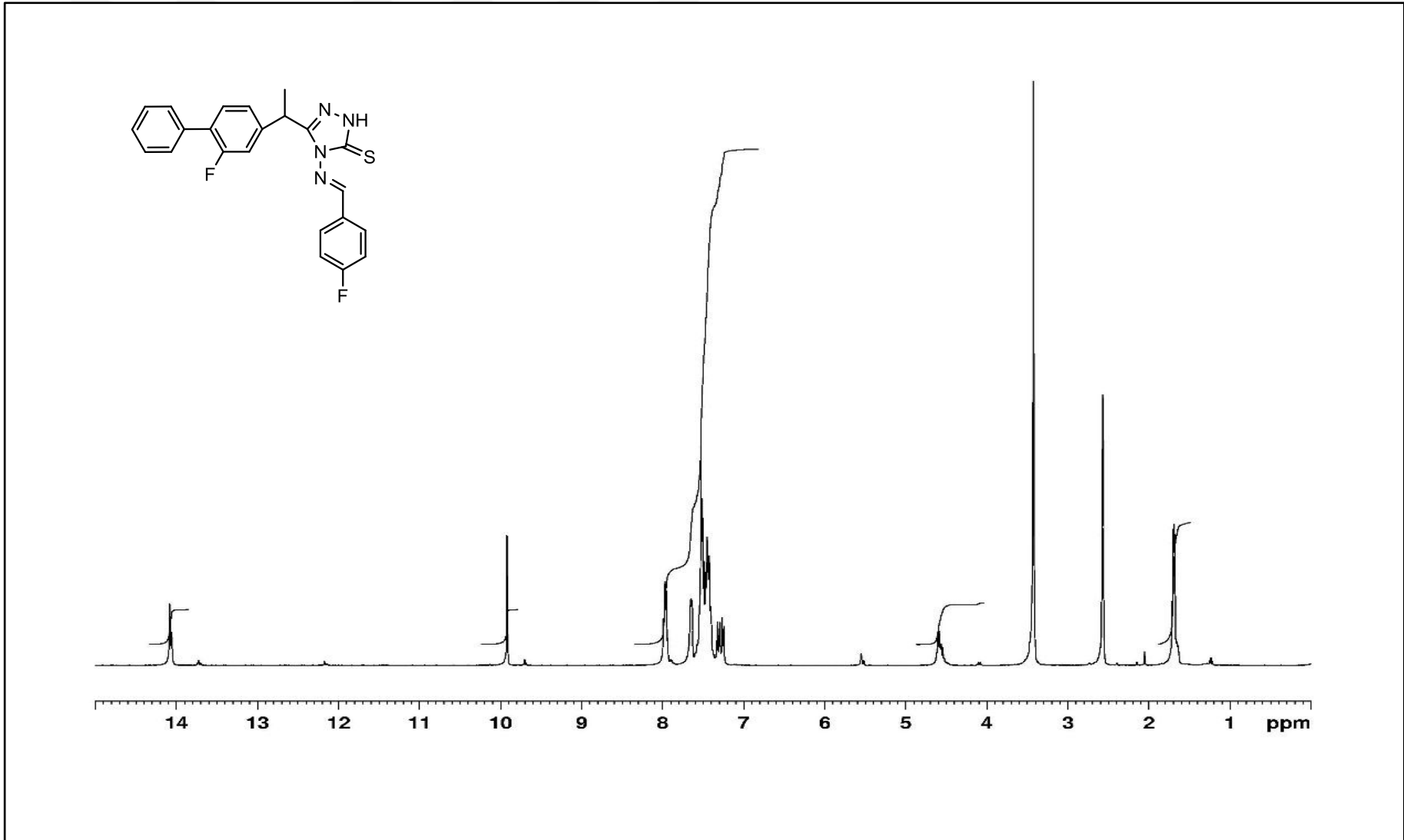
Şekil 67 Bileşik 12i' nin APT-NMR spektrumu



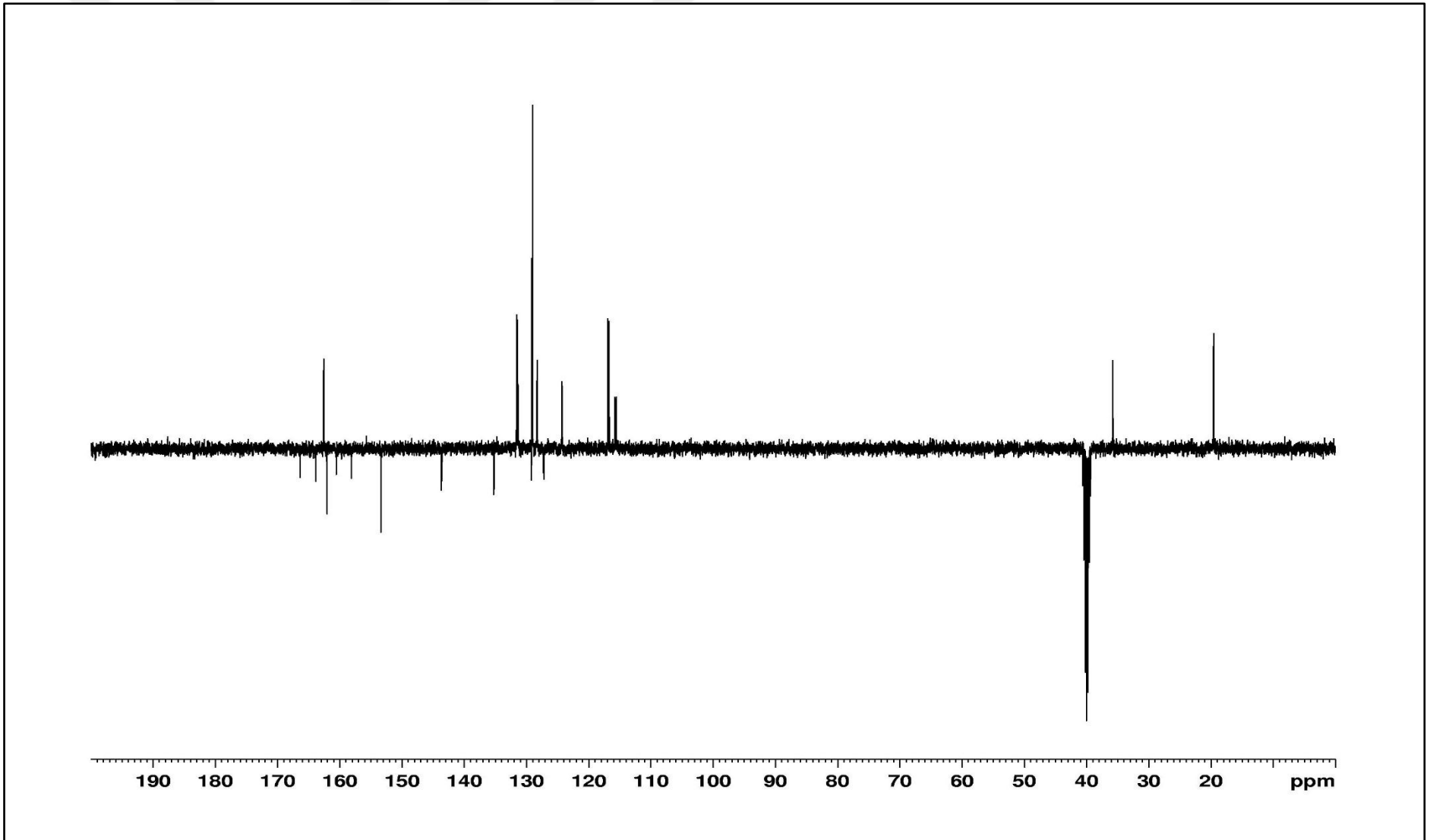
Şekil 68 Bileşik 12i' nin IR spektrumu



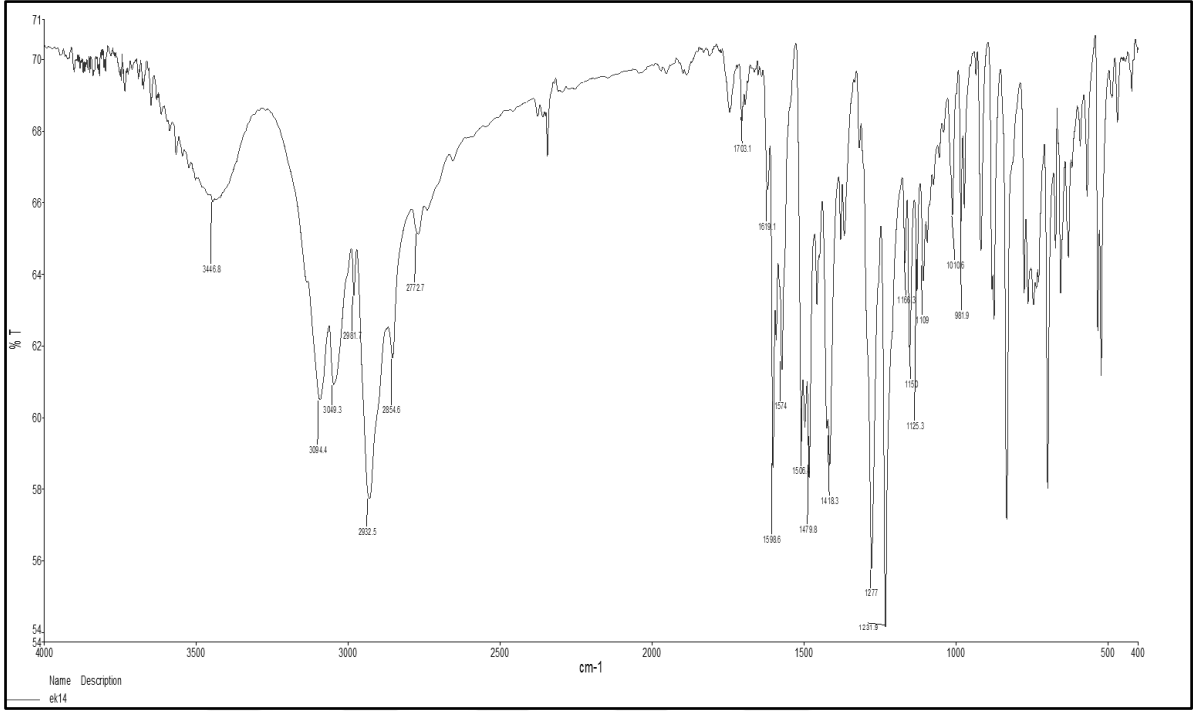
Şekil 69 Bileşik 12i' nin UV spektrumu



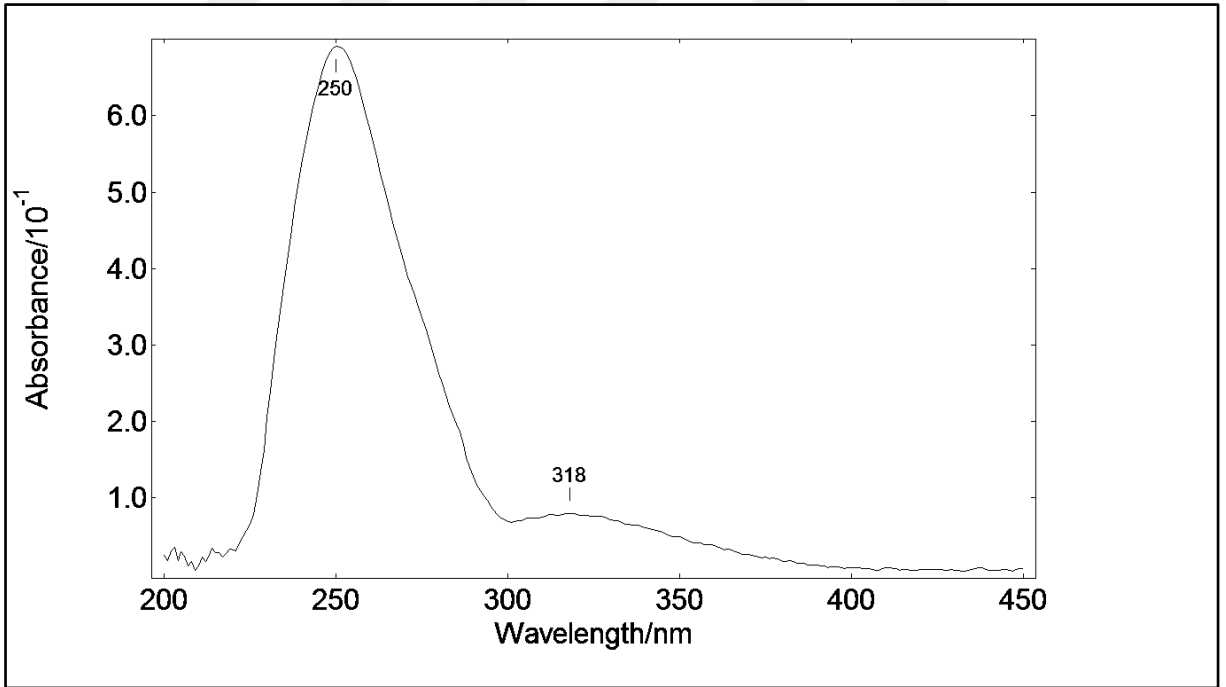
Şekil 70 Bileşik 12j' nin ¹H-NMR spektrumu



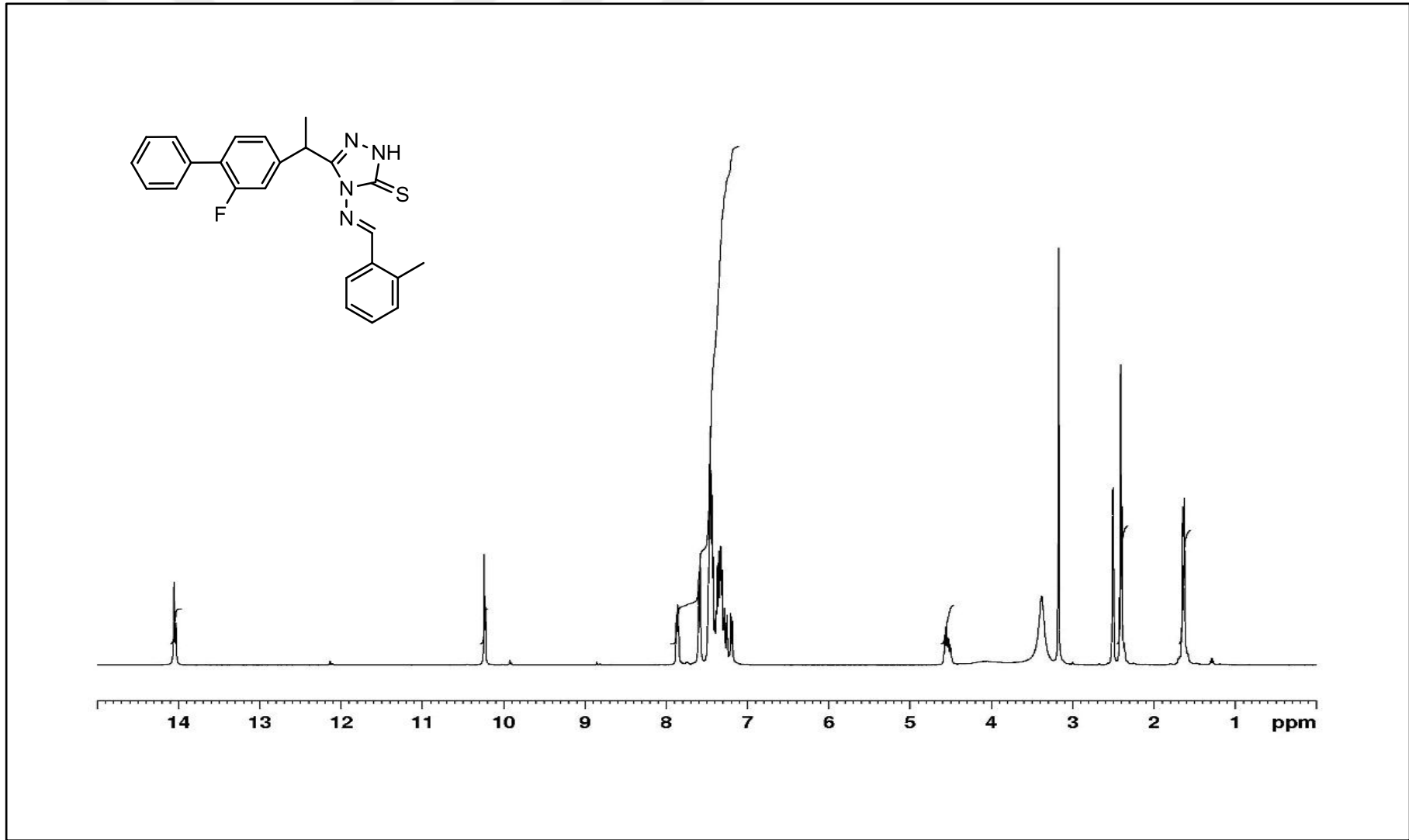
Şekil 71 Bileşik 12j' nin APT-NMR spektrumu



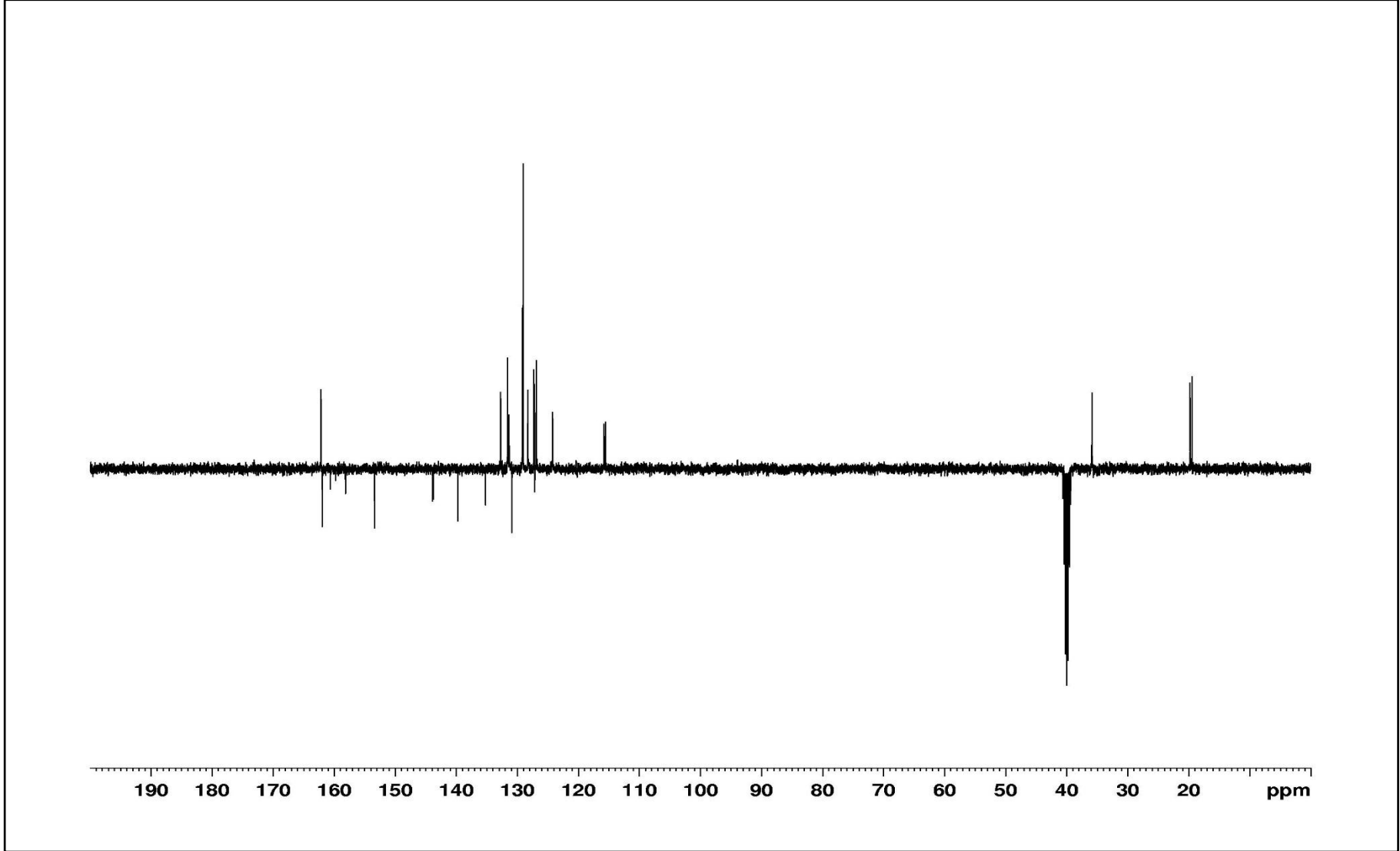
Şekil 72 Bileşik 12j' nin IR spektrumu



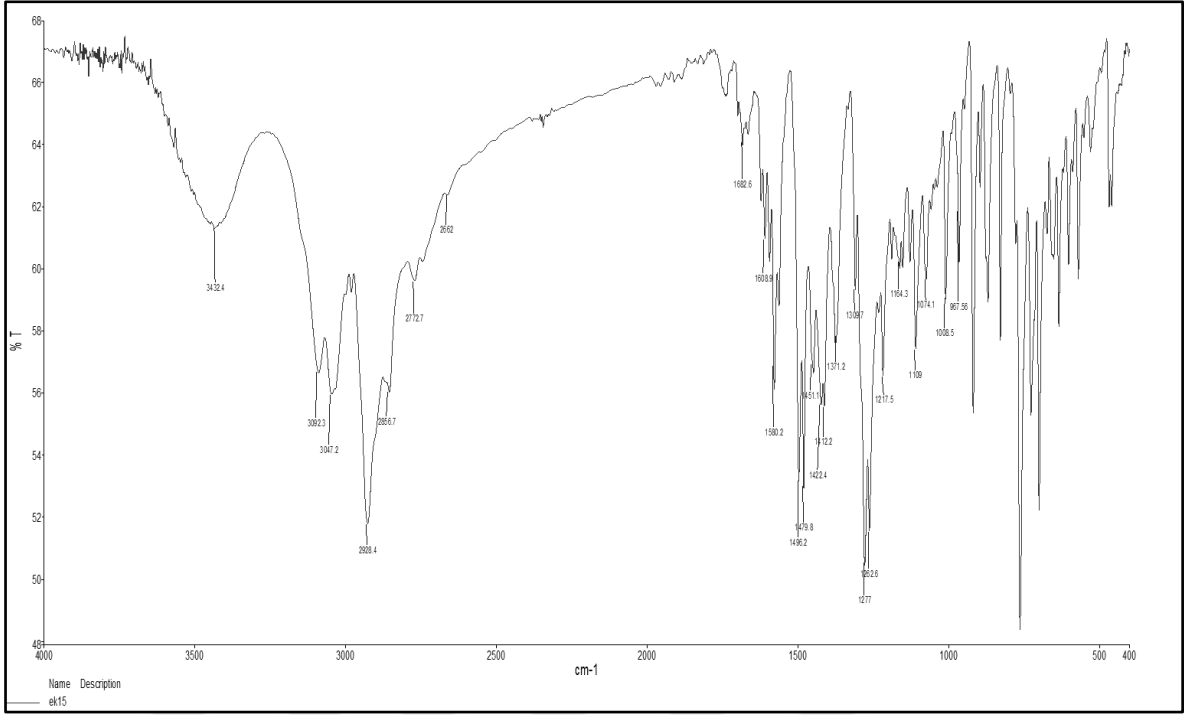
Şekil 73 Bileşik 12j' nin UV spektrumu



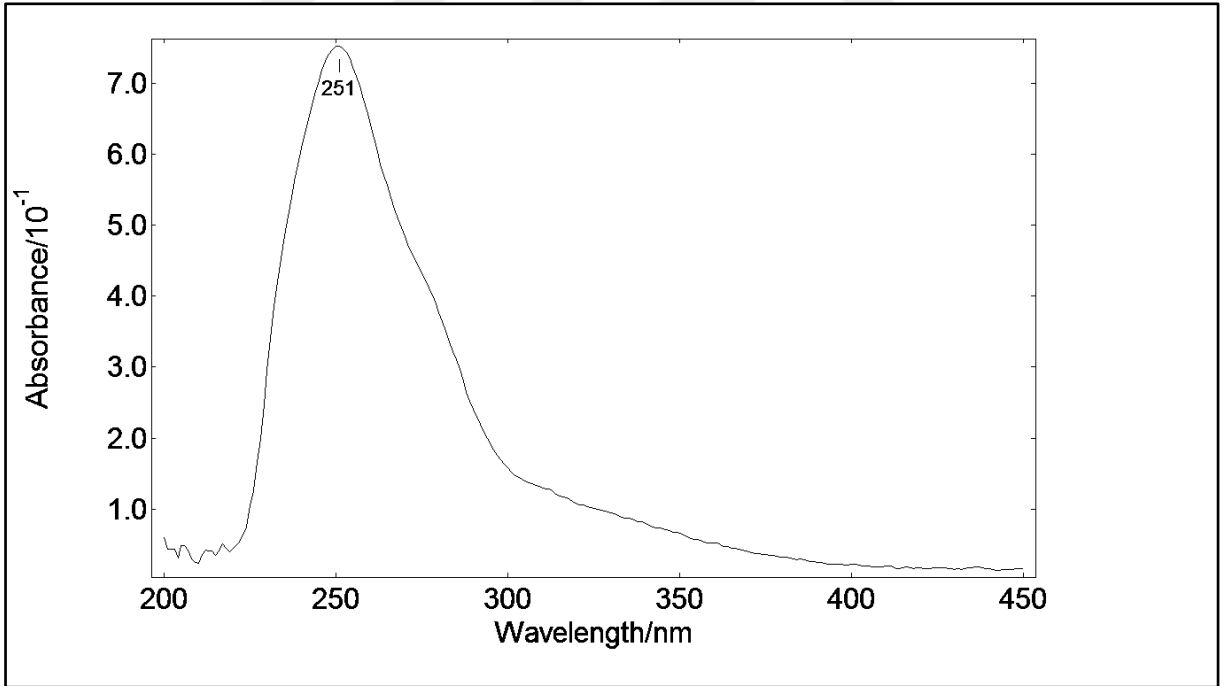
Şekil 74 Bileşik 12k' nin ¹H-NMR spektrumu



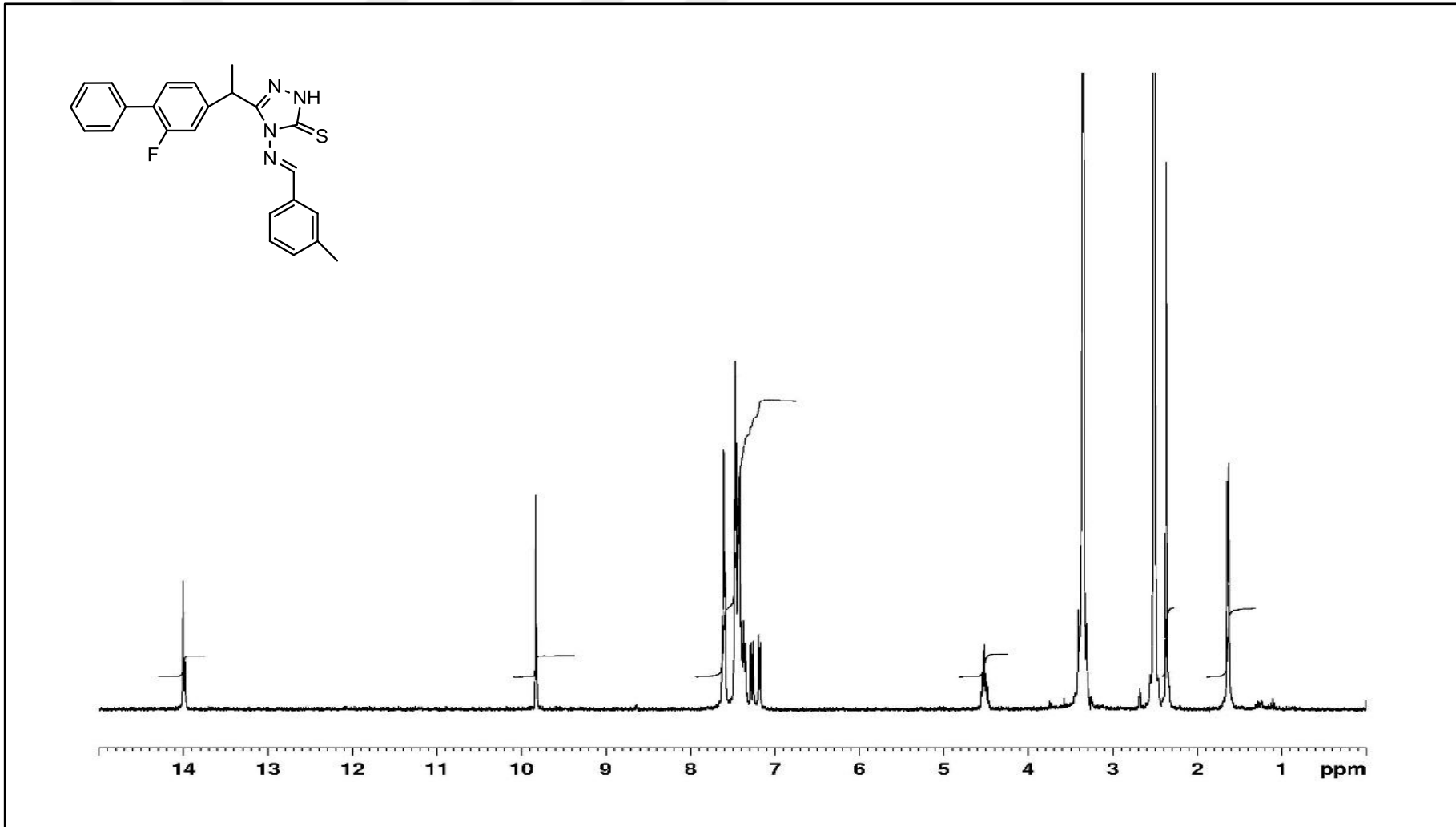
Şekil 75 Bileşik 12k' nın APT-NMR spektrumu



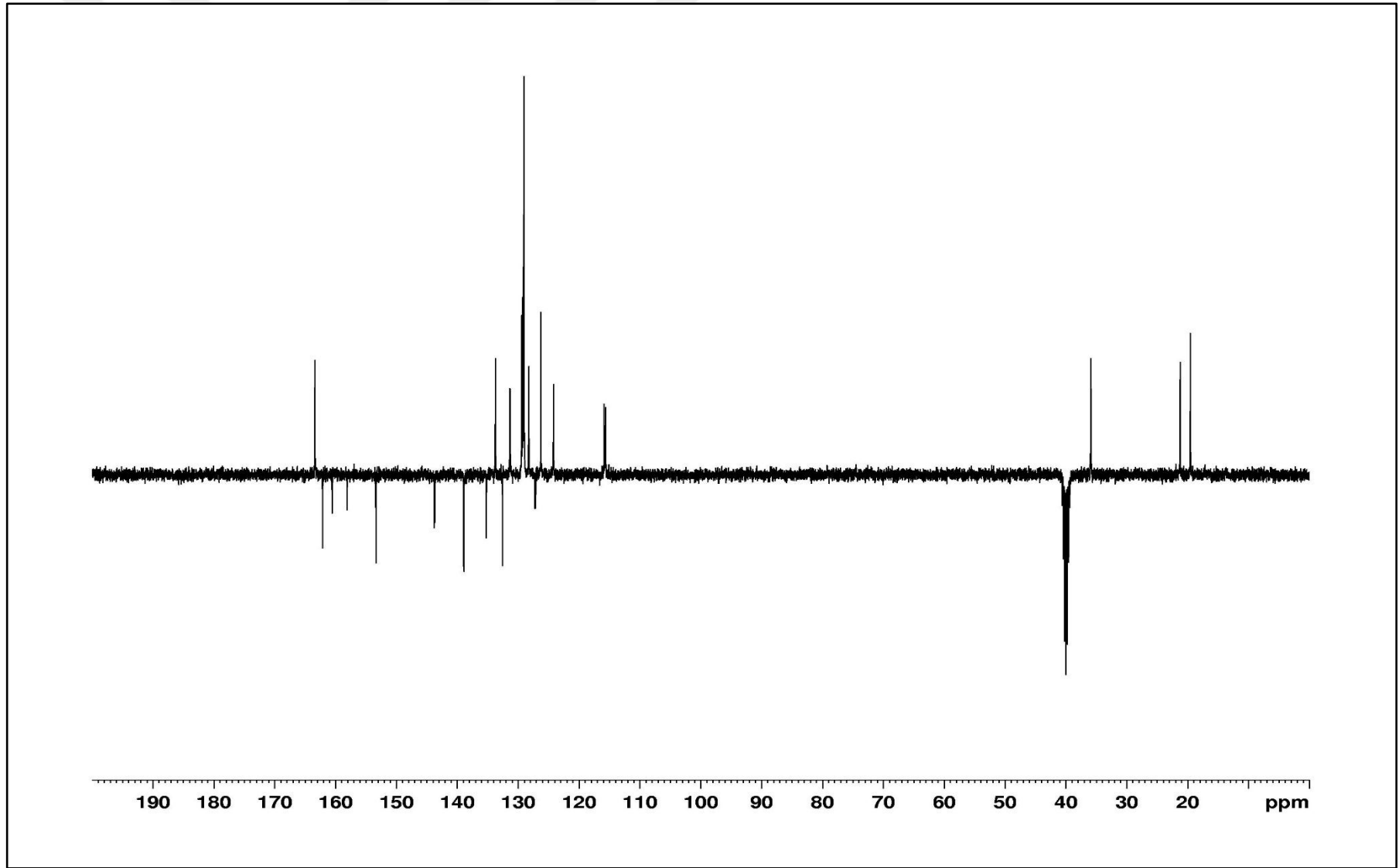
Şekil 76 Bileşik 12k' nin IR spektrumu



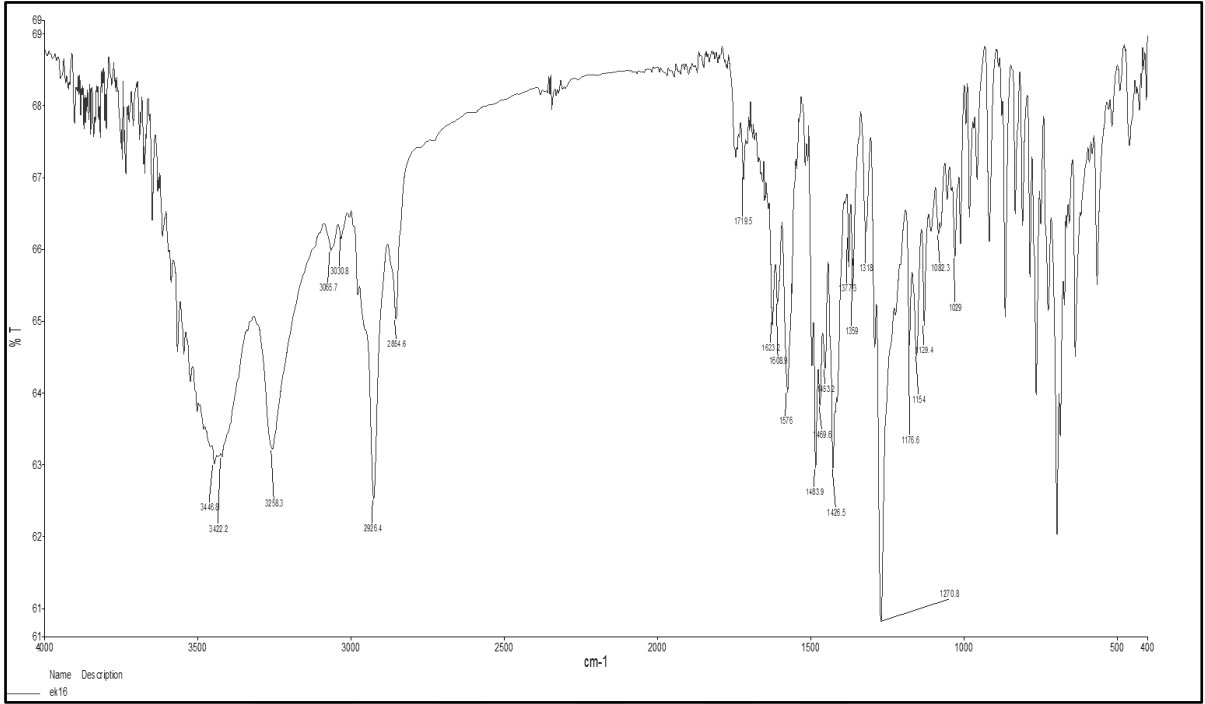
Şekil 77 Bileşik 12k' nin UV spektrumu



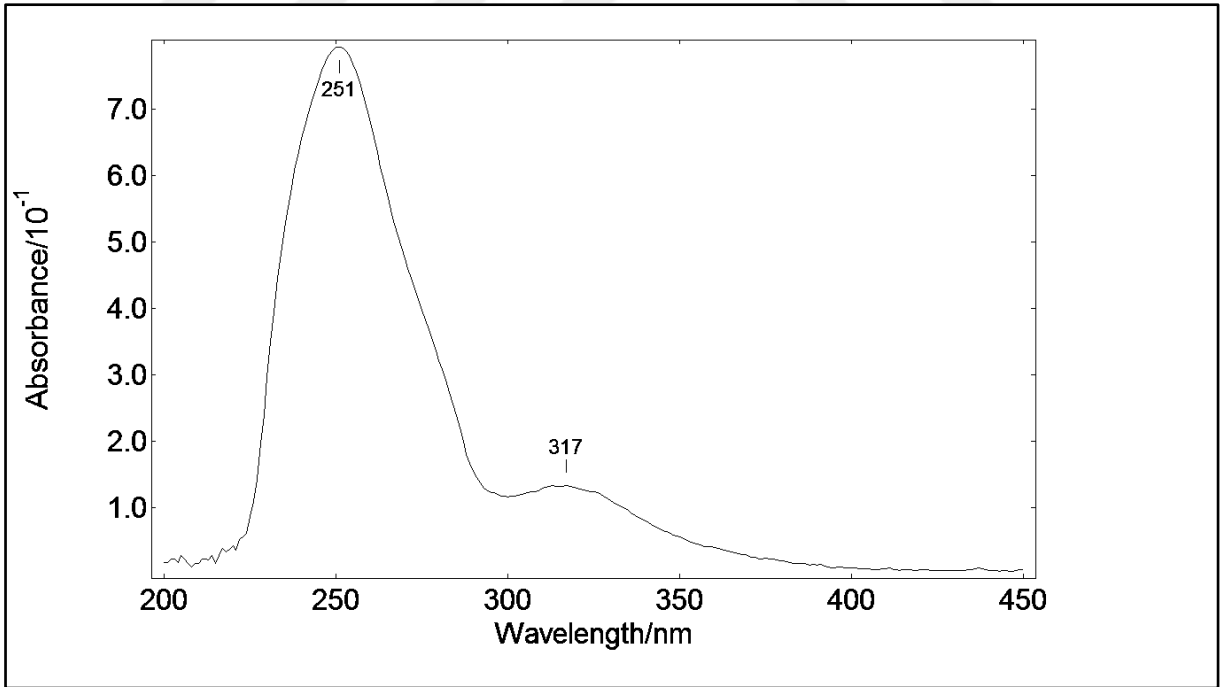
Şekil 78 Bileşik 12I'nin ¹H-NMR spektrumu



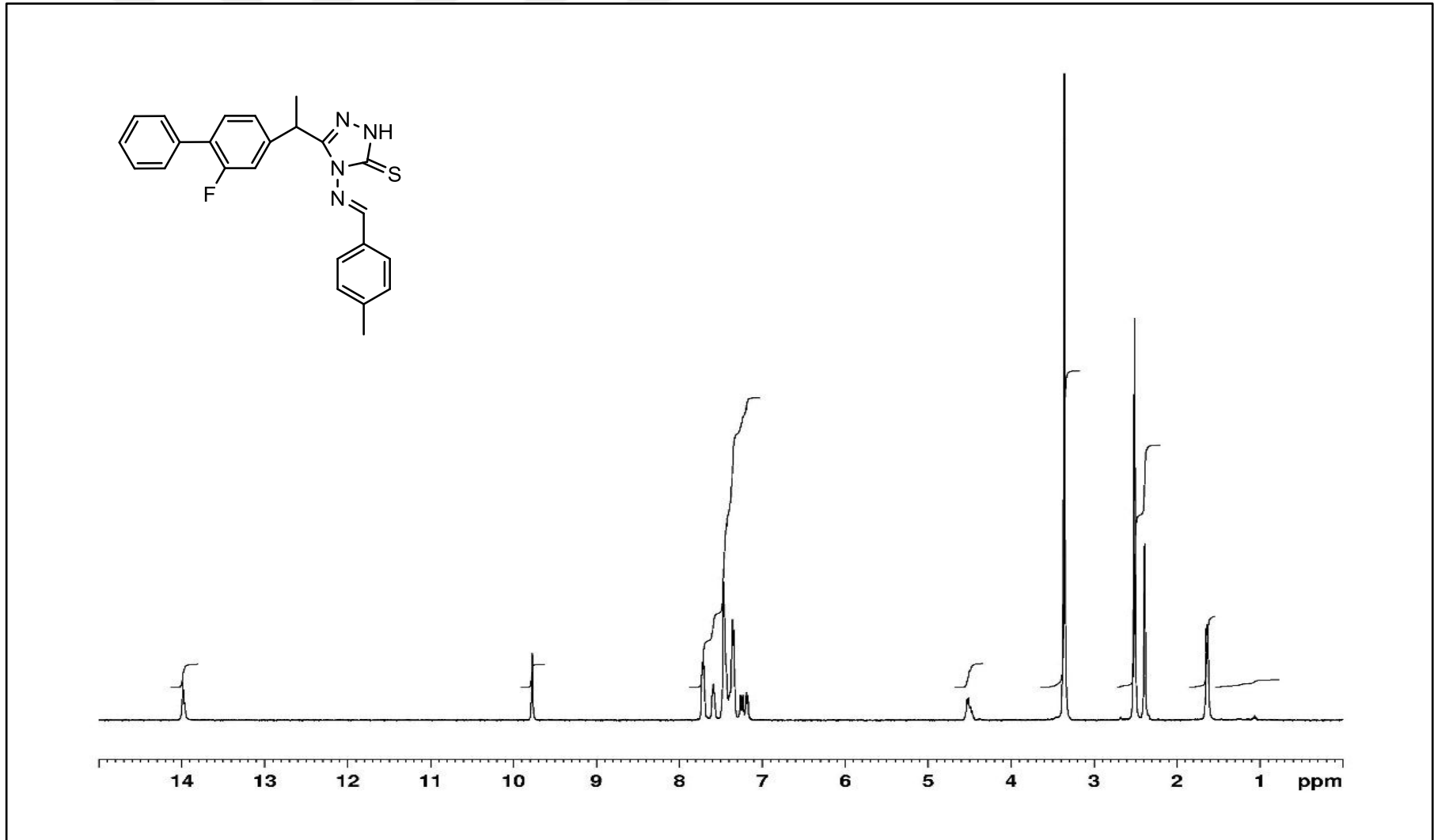
Şekil 79 Bileşik 12l' nin APT-NMR spektrumu



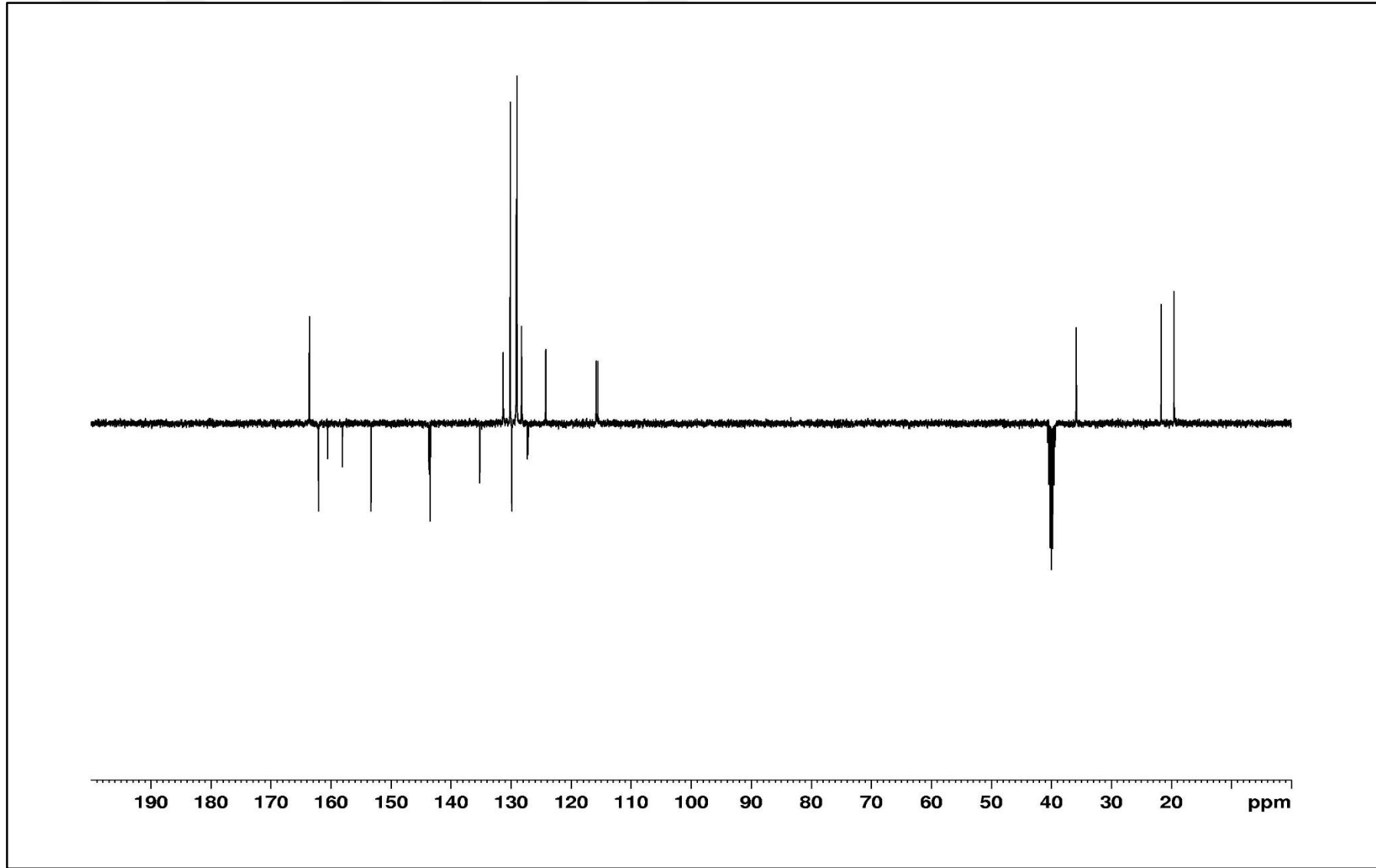
Şekil 80 Bileşik 12' nin IR spektrumu



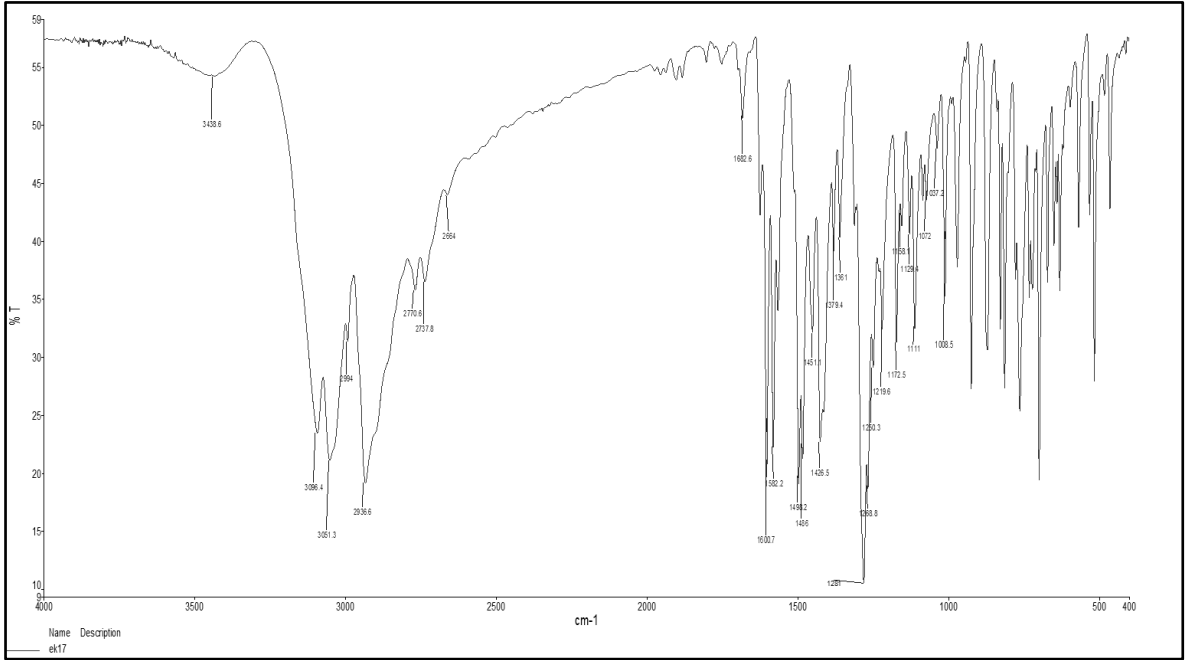
Şekil 81 Bileşik 12' nin UV spektrumu



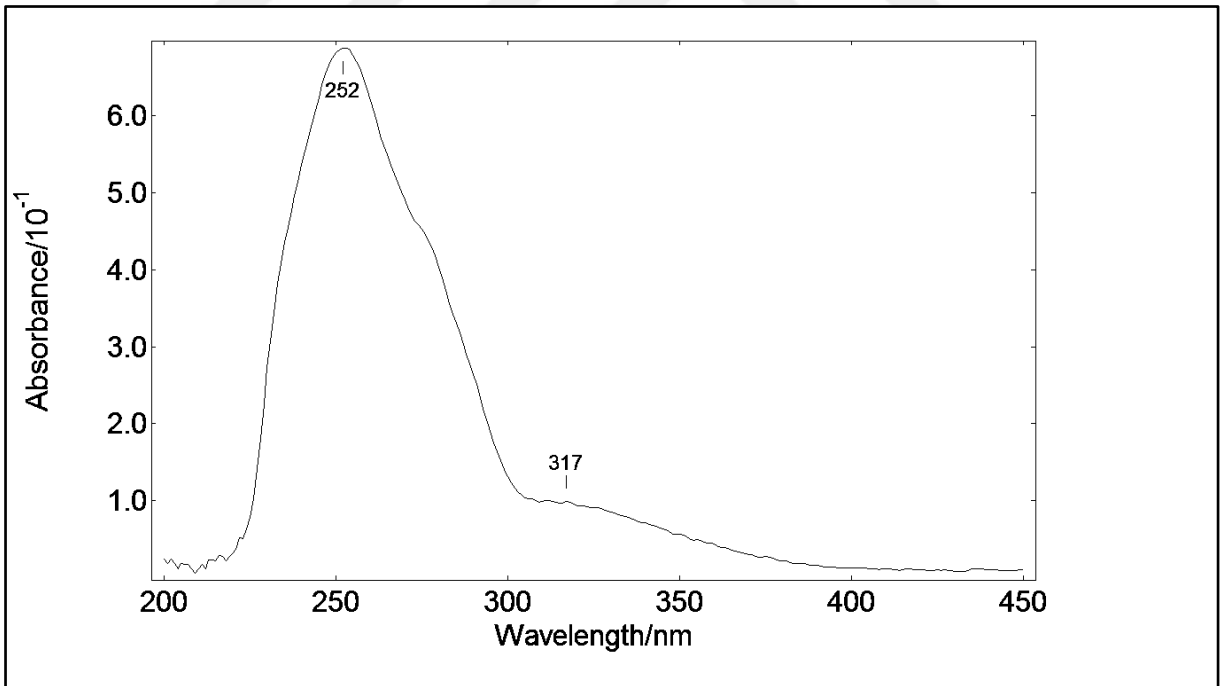
Şekil 82 Bileşik 12m' nin ¹H-NMR spektrumu



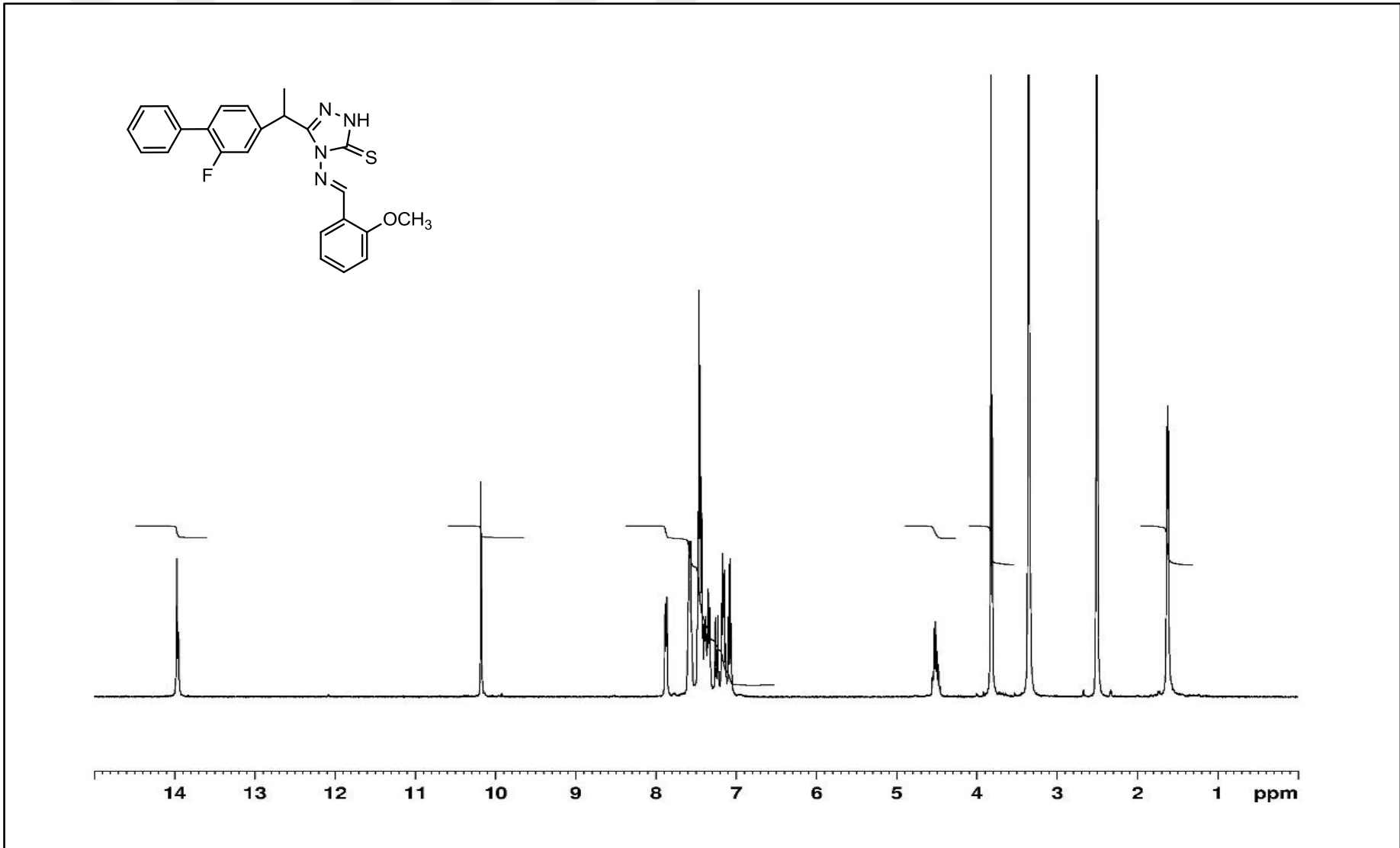
Şekil 83 Bileşik 12m' nin APT-NMR spektrumu



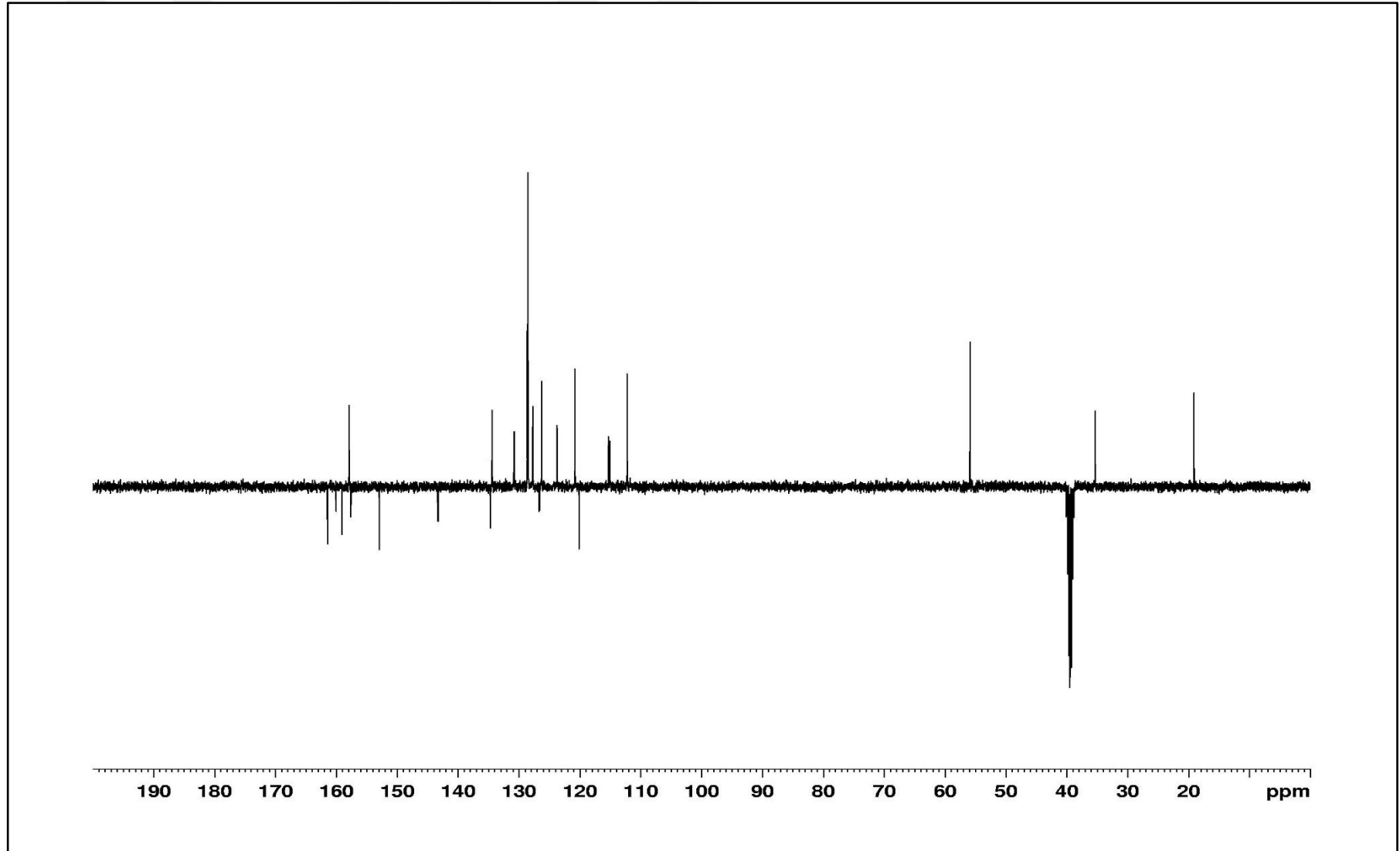
Şekil 84 Bileşik 12m' nin IR spektrumu



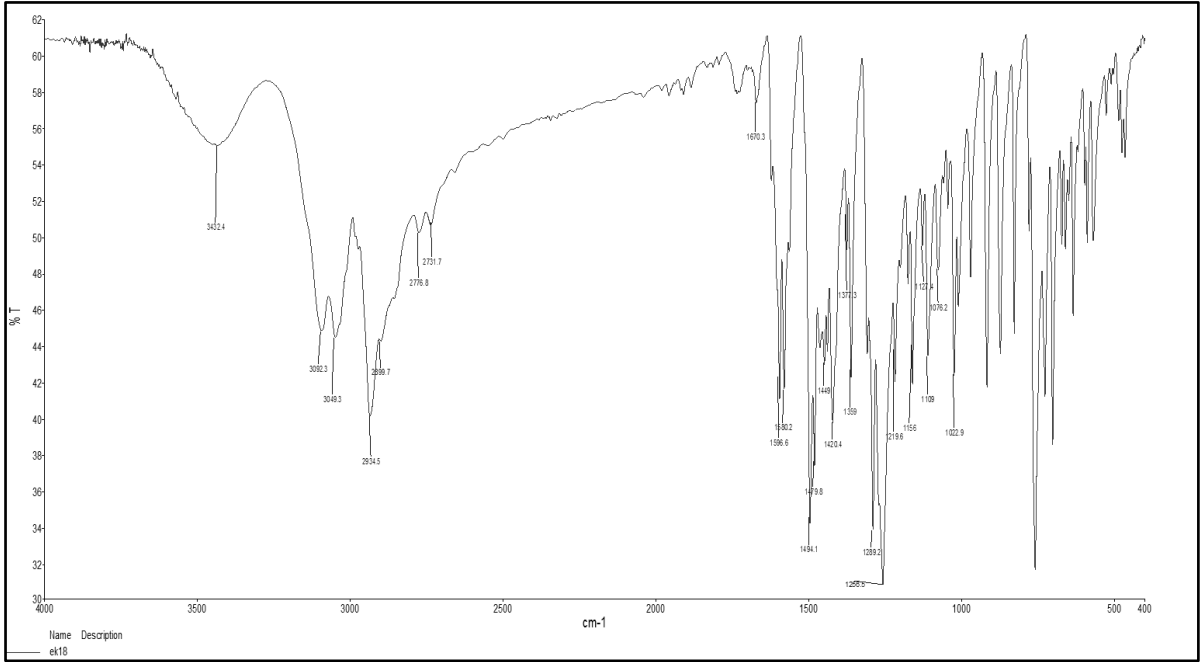
Şekil 85 Bileşik 12m' nin IR spektrumu



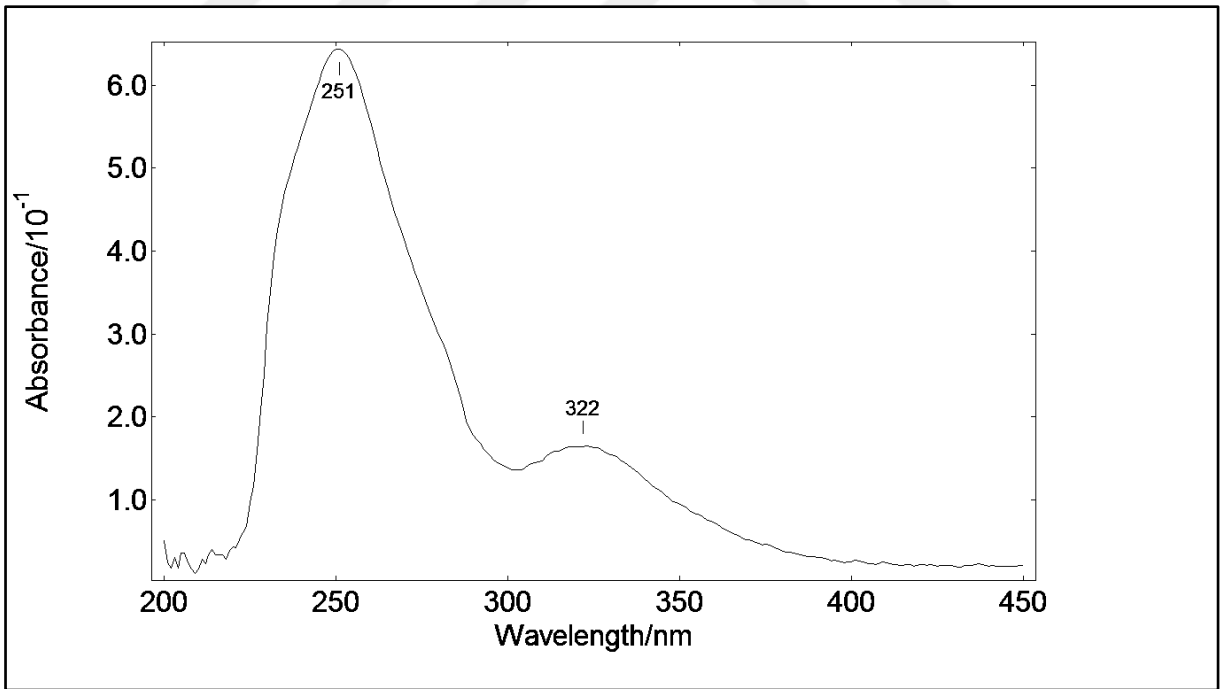
Şekil 86 Bileşik 12n' nin ¹H-NMR spektrumu



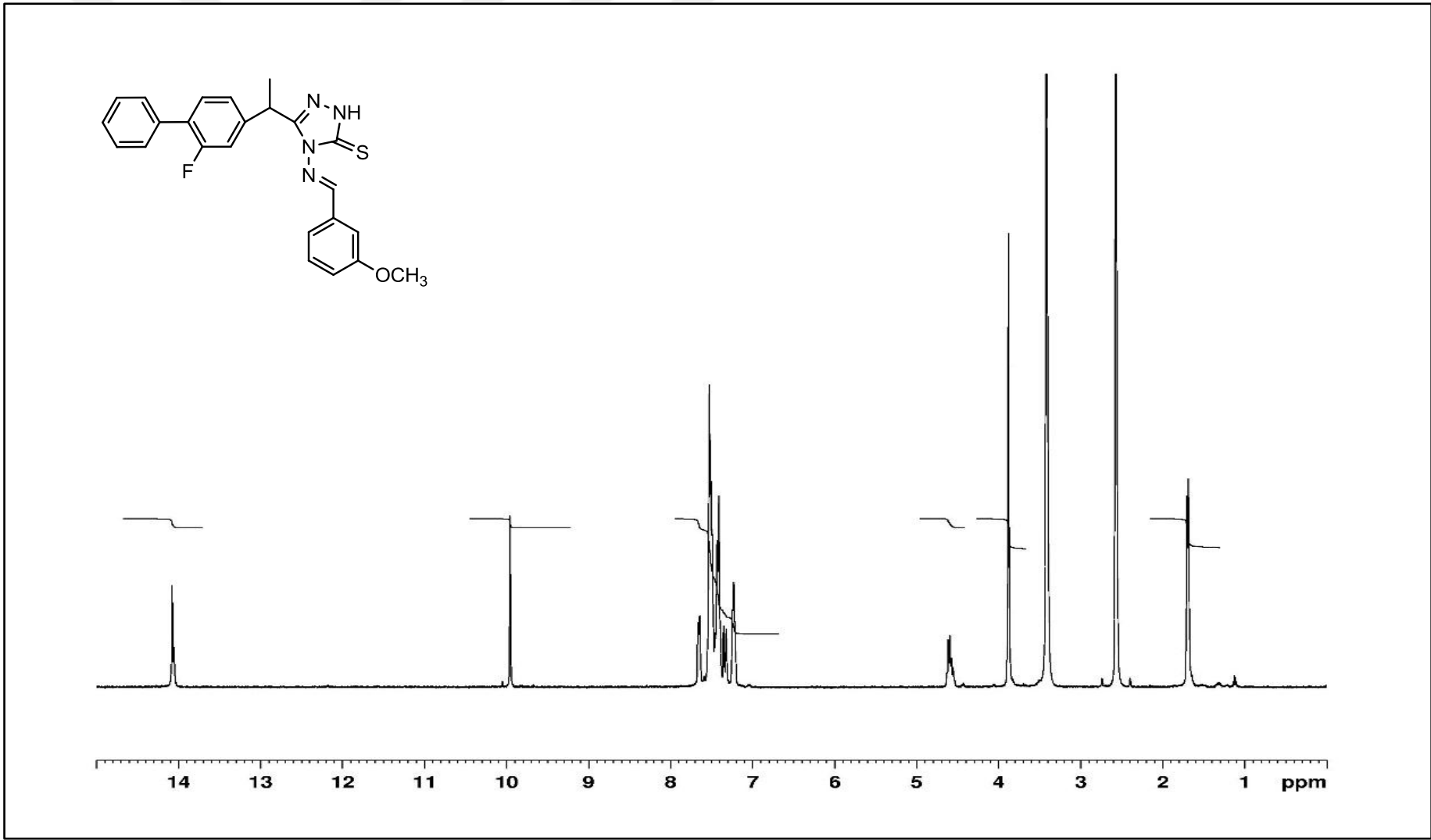
Şekil 87 Bileşik 12n' nin APT-NMR spektrumu



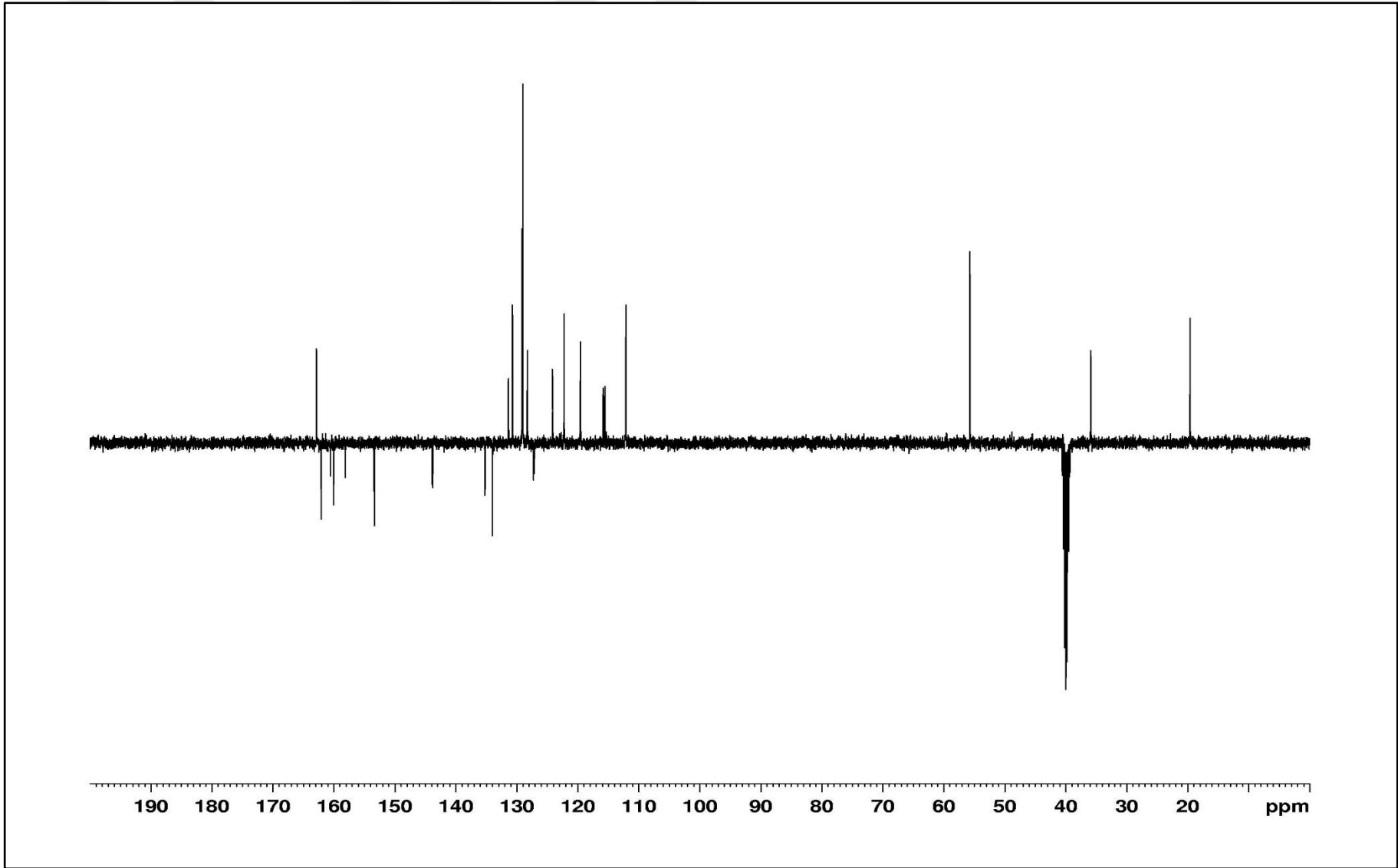
Şekil 88 Bileşik 12n' nin IR spektrumu



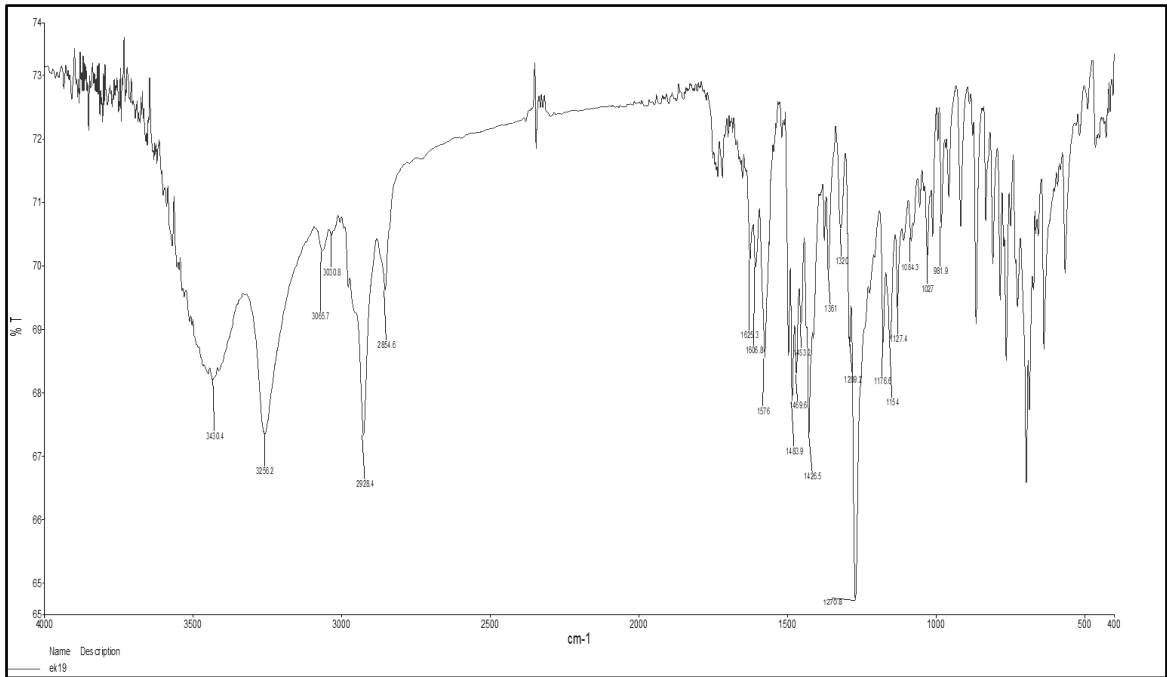
Şekil 89 Bileşik 12n' nin UV spektrumu



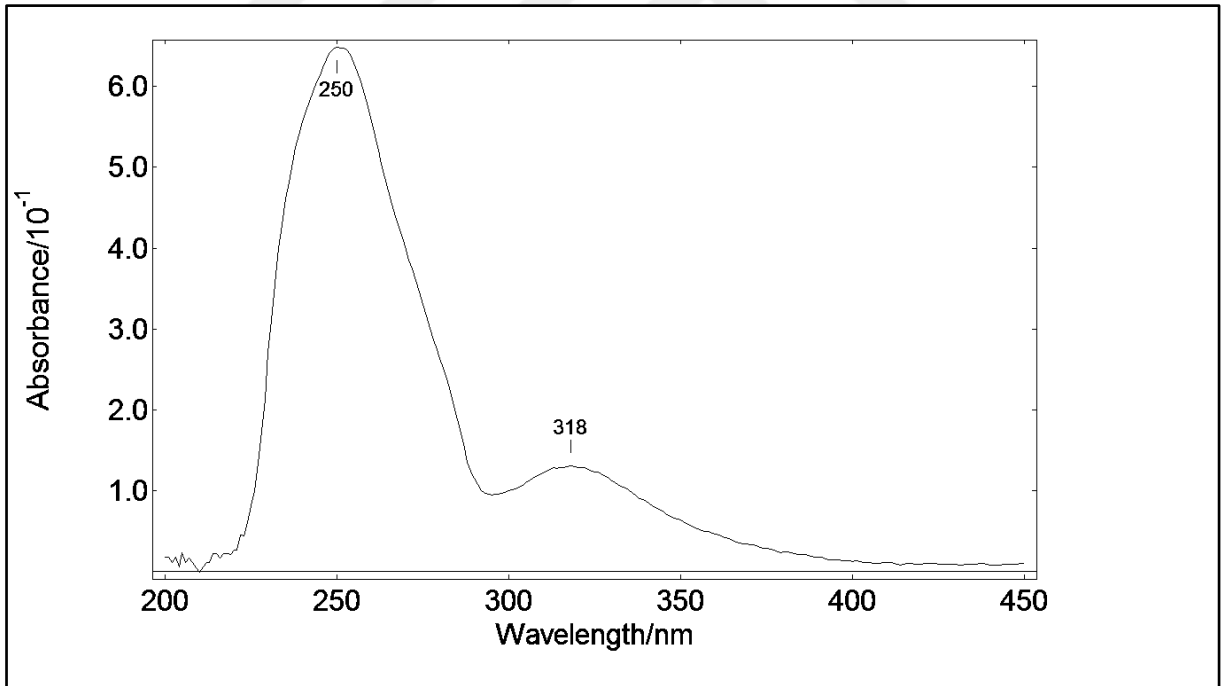
Şekil 90 Bileşik 12o' nun ¹H-NMR spektrumu



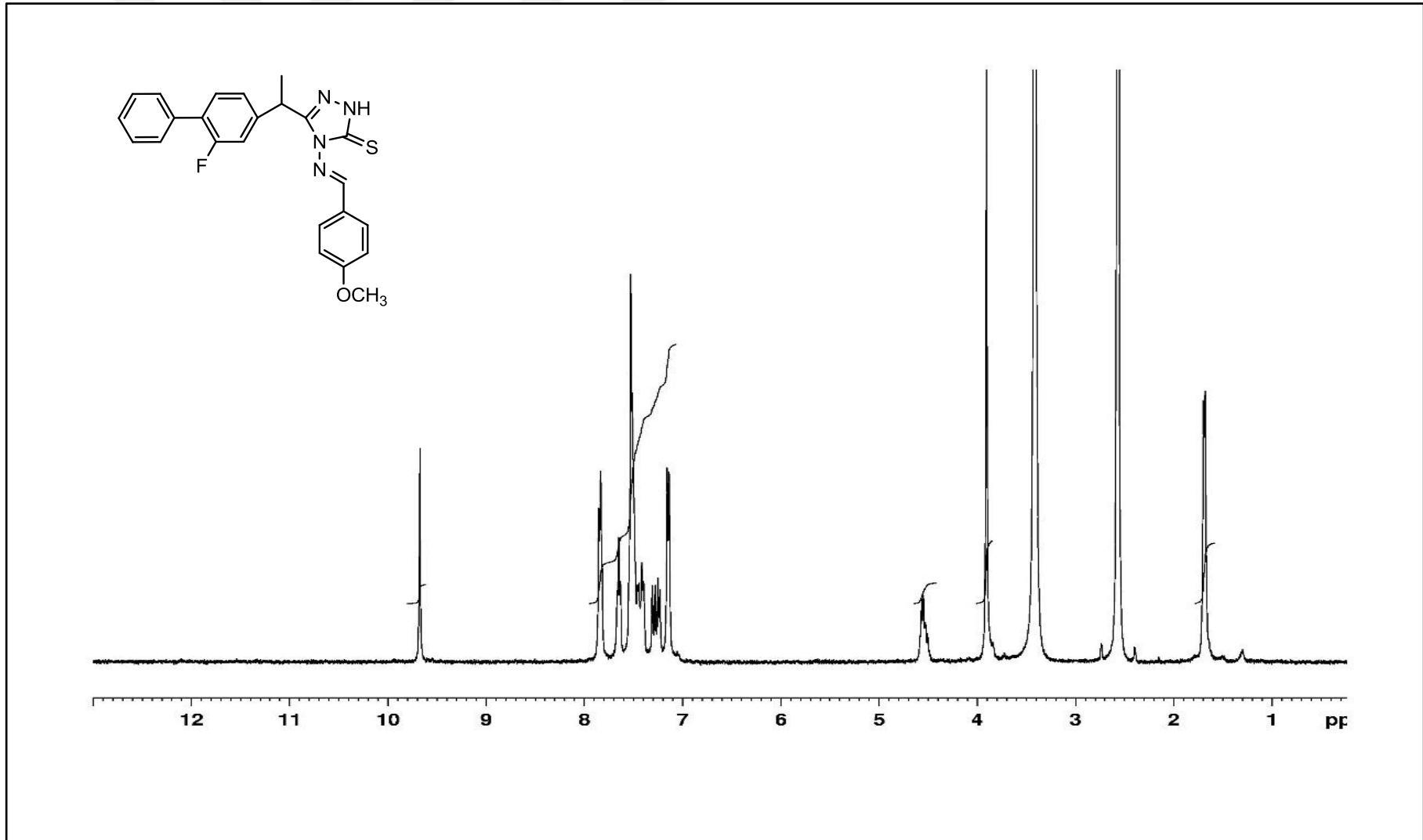
Şekil 91 Bileşik 12o' nun APT-NMR spektrumu



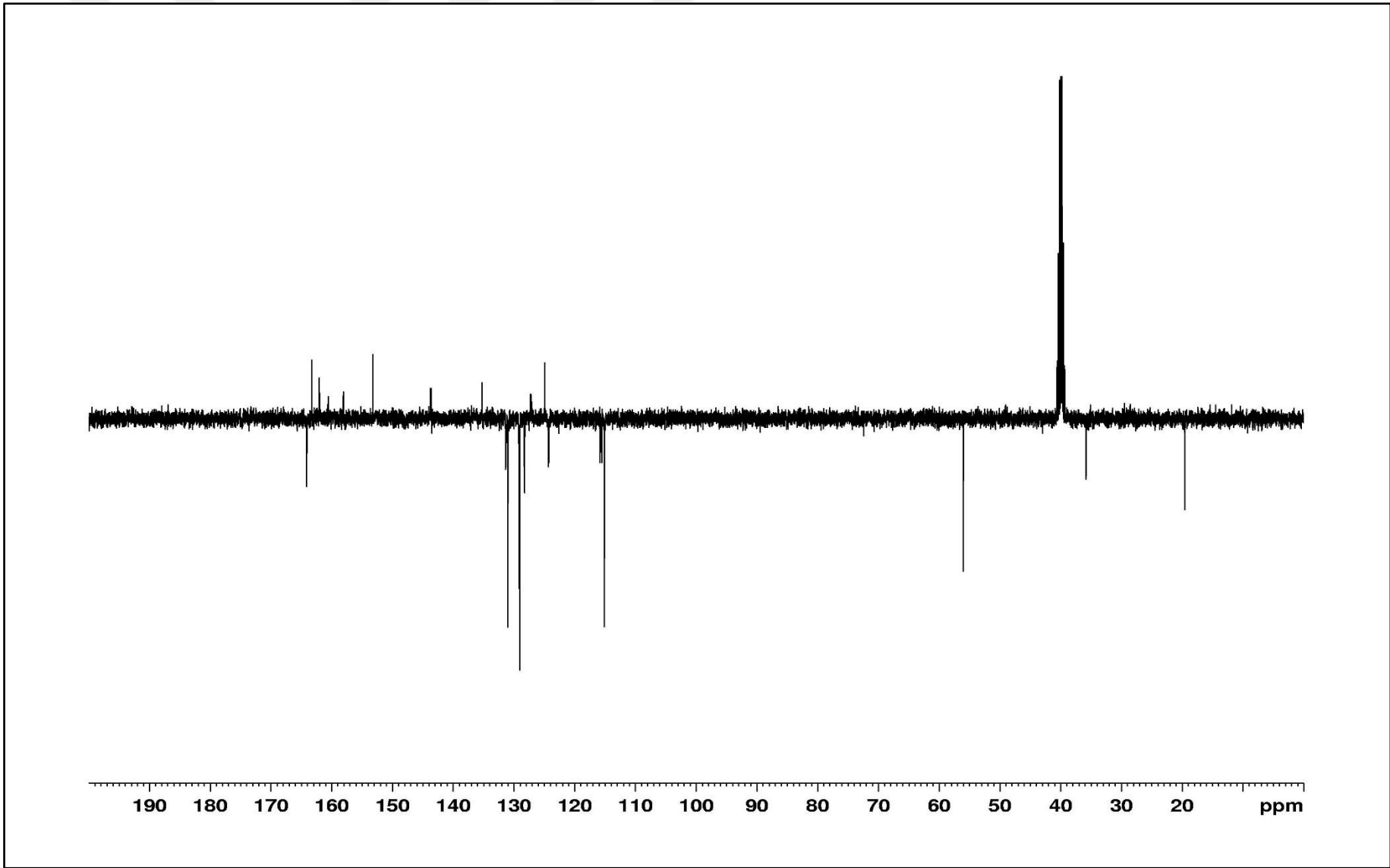
Şekil 92 Bileşik 12o' nun IR spektrumu



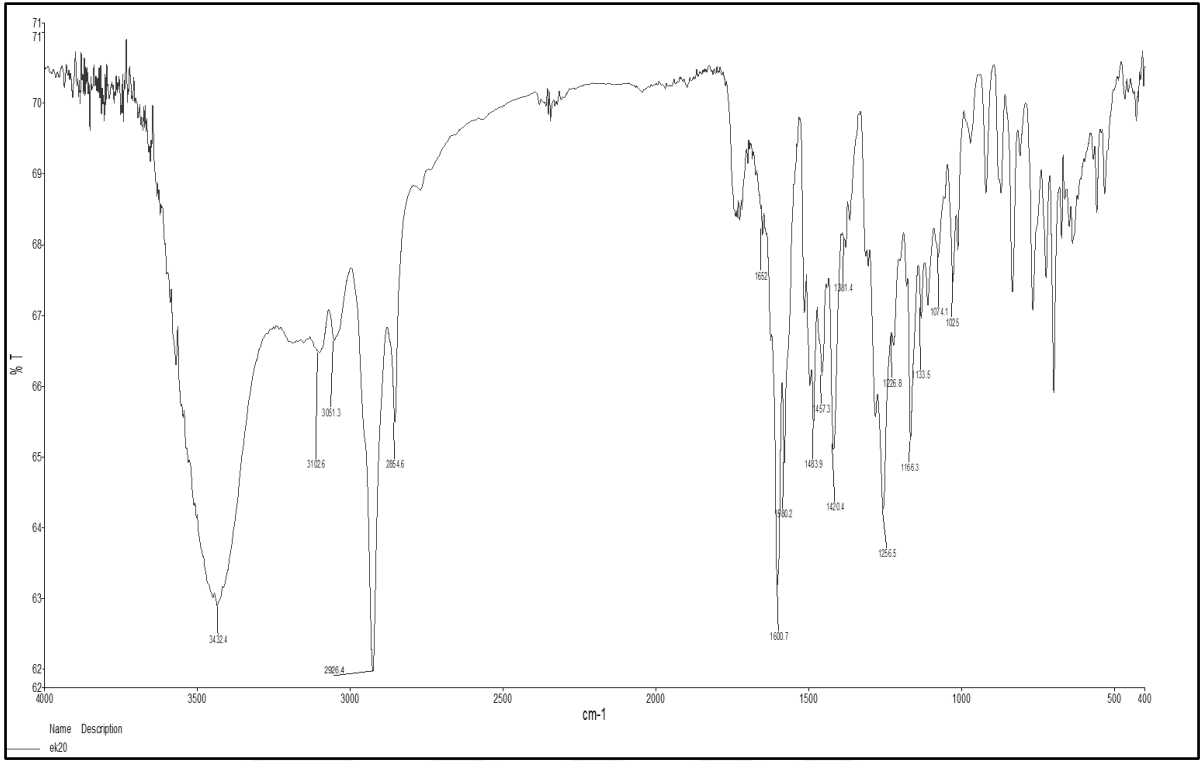
Şekil 93 Bileşik 12o' nun UV spektrumu



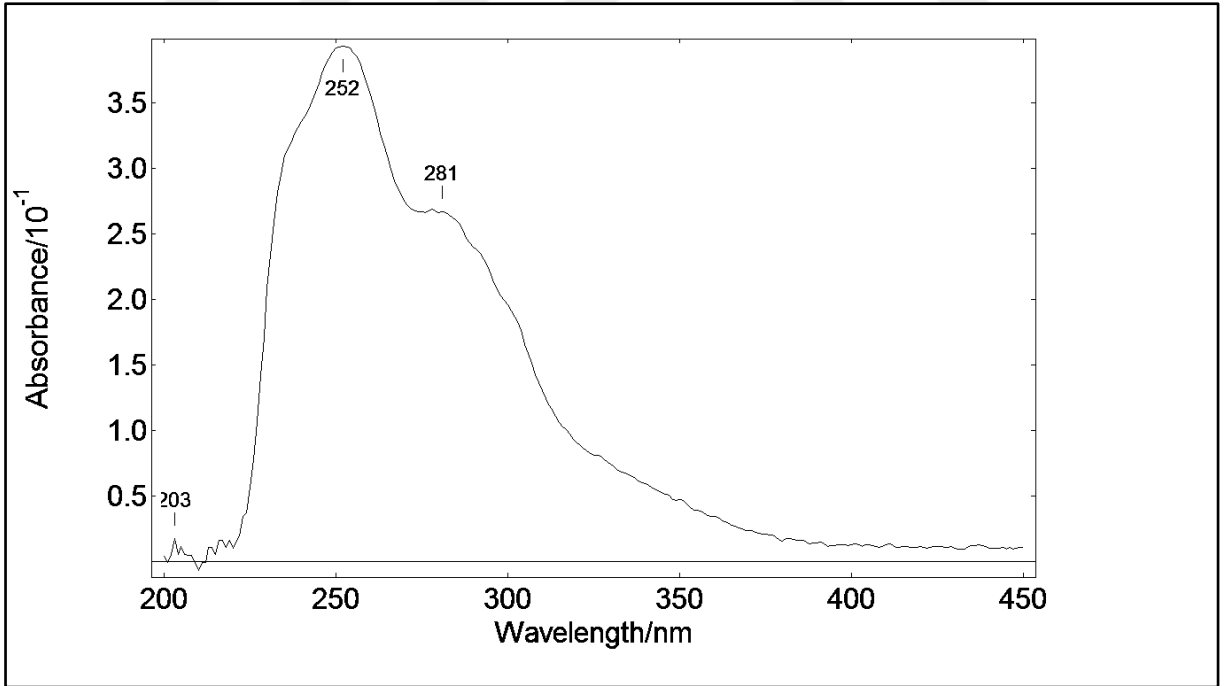
Şekil 94 Bileşik 12p' nin ¹H-NMR spektrumu



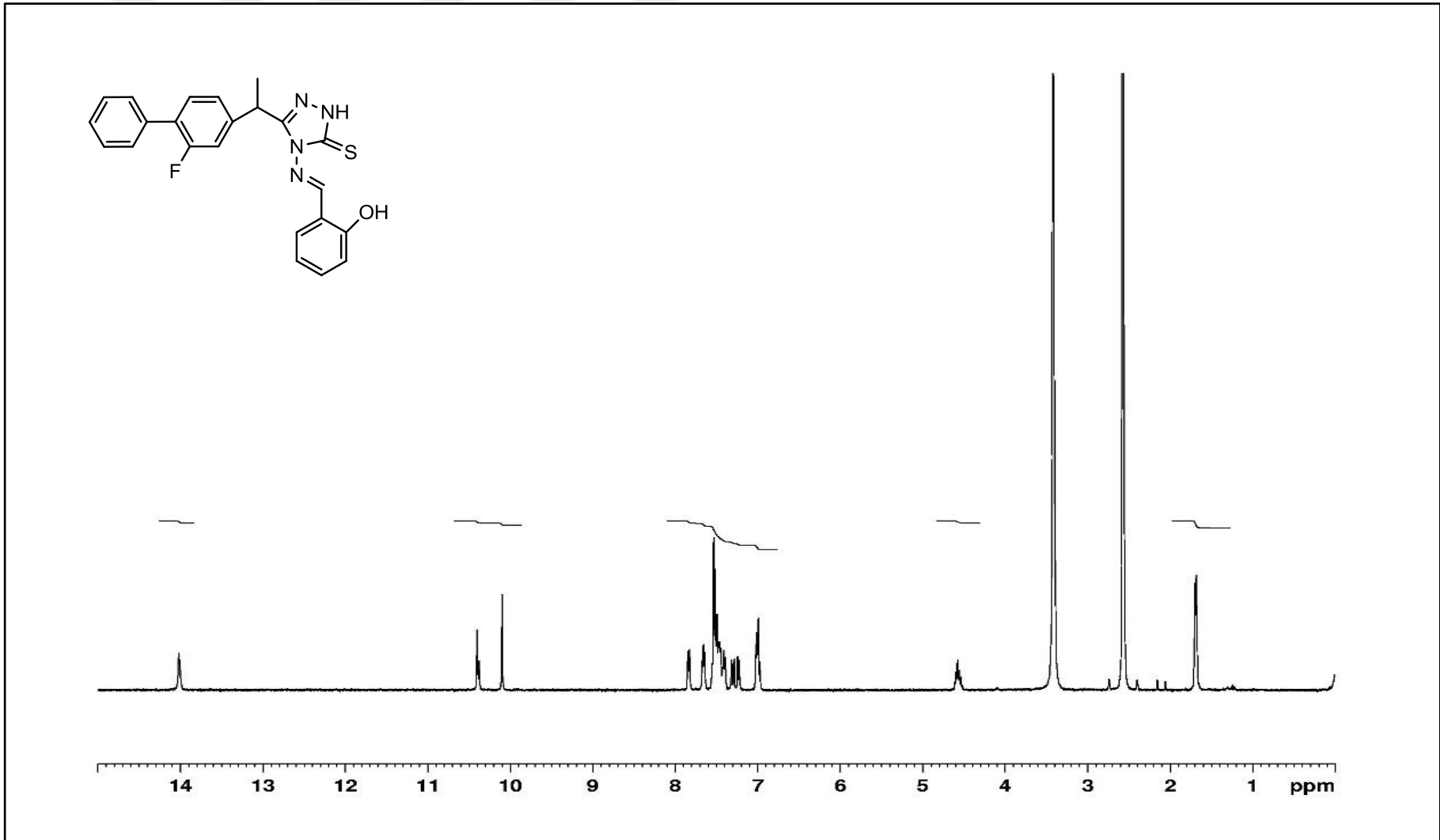
Şekil 95 Bileşik 12p' nin APT-NMR spektrum



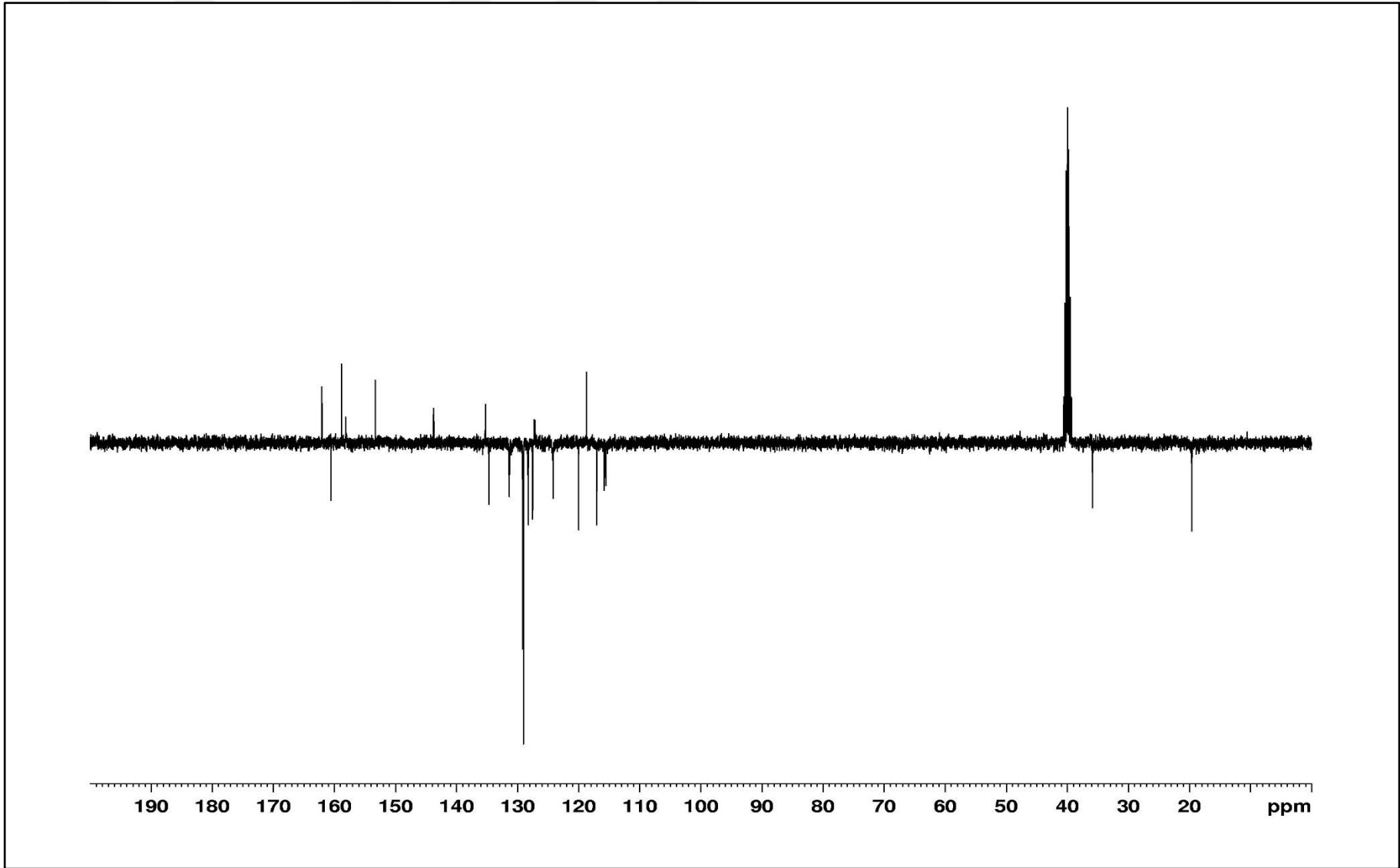
Şekil 96 Bileşik 12p' nin IR spektrumu



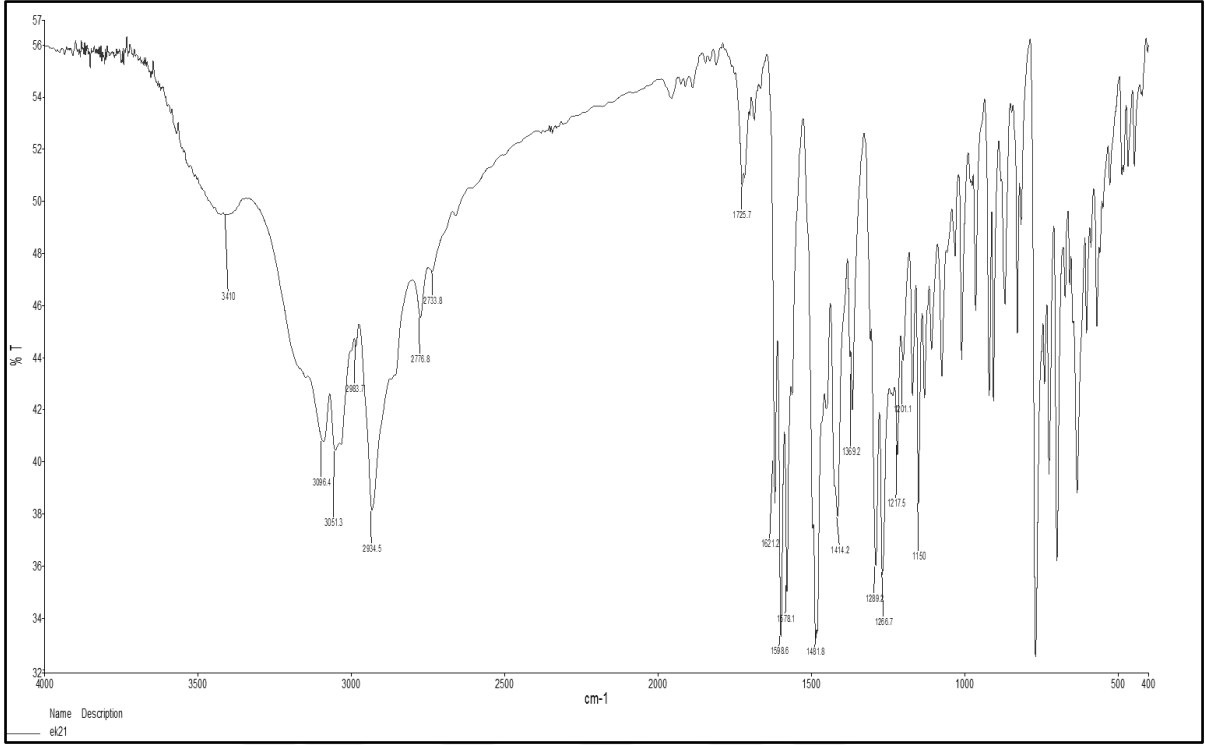
Şekil 97 Bileşik 12p' nin UV spektrumu



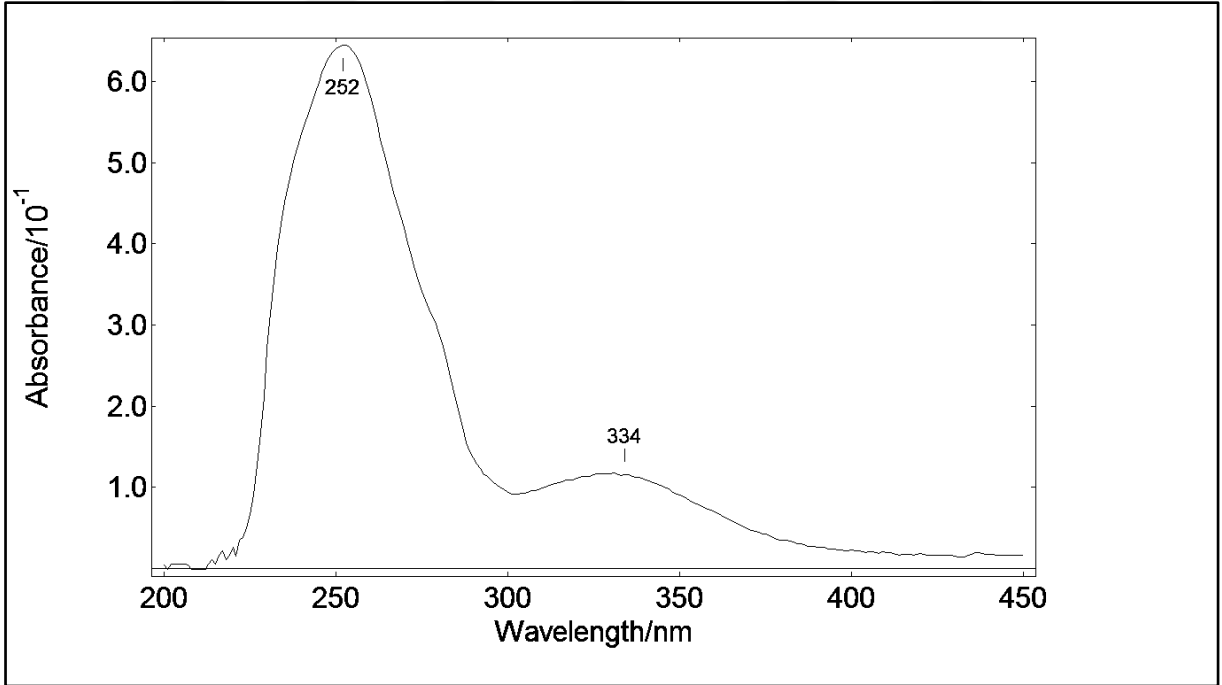
Şekil 98 Bileşik 12r' nin ¹H-NMR spektrumu



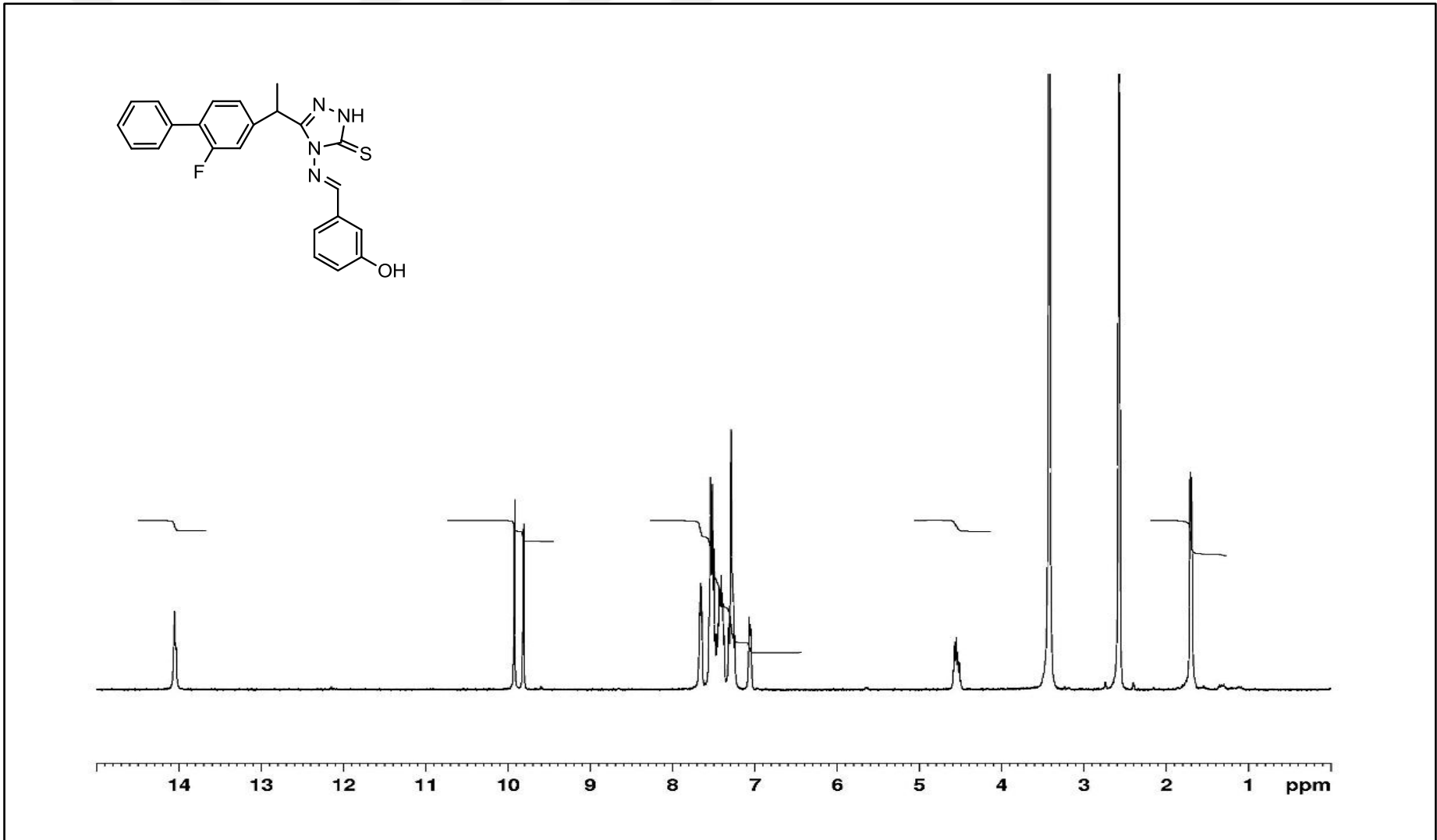
Şekil 99 Bileşik 12r' nin APT-NMR spektrumu



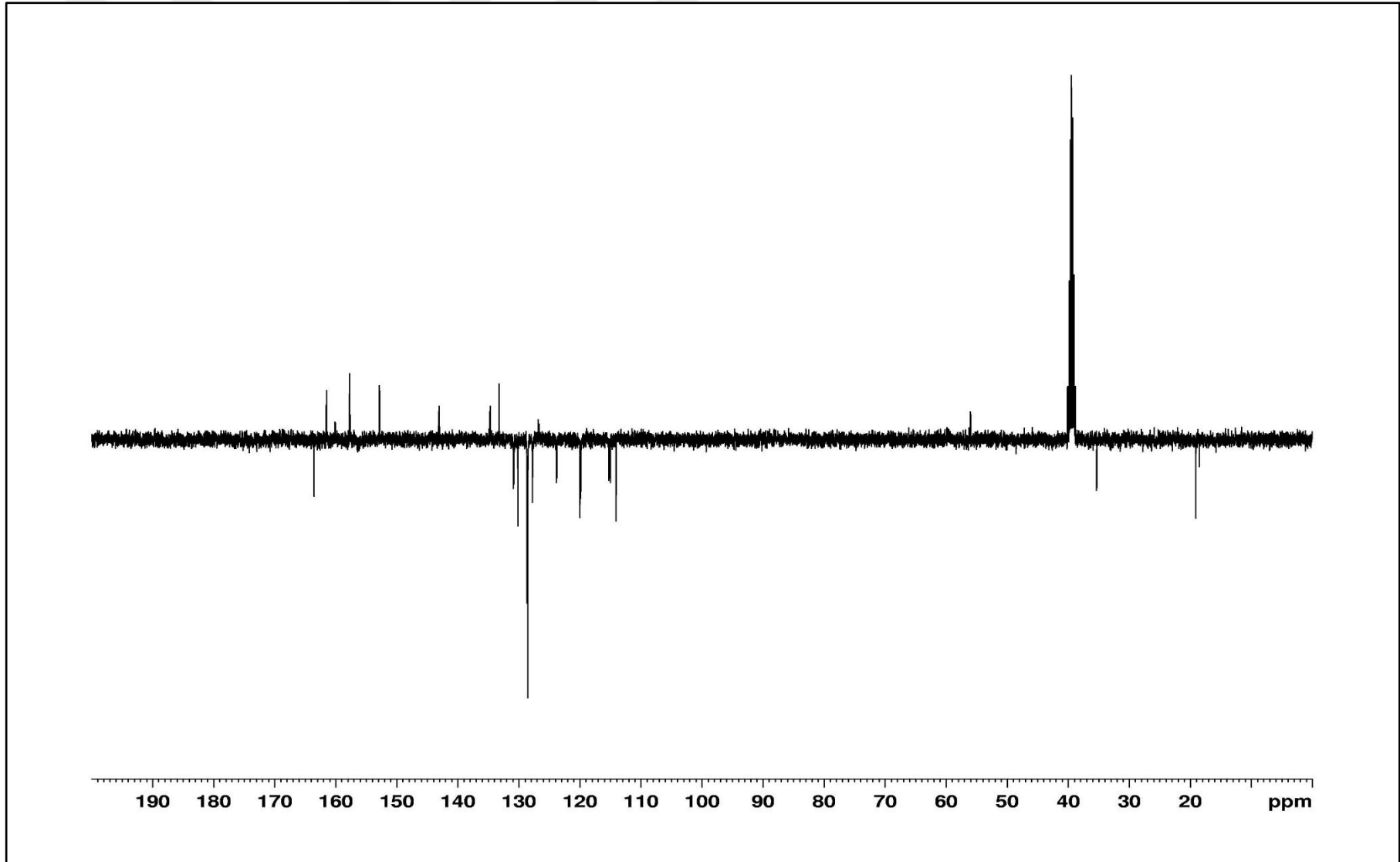
Şekil 100 Bileşik 12r' nin IR spektrumu



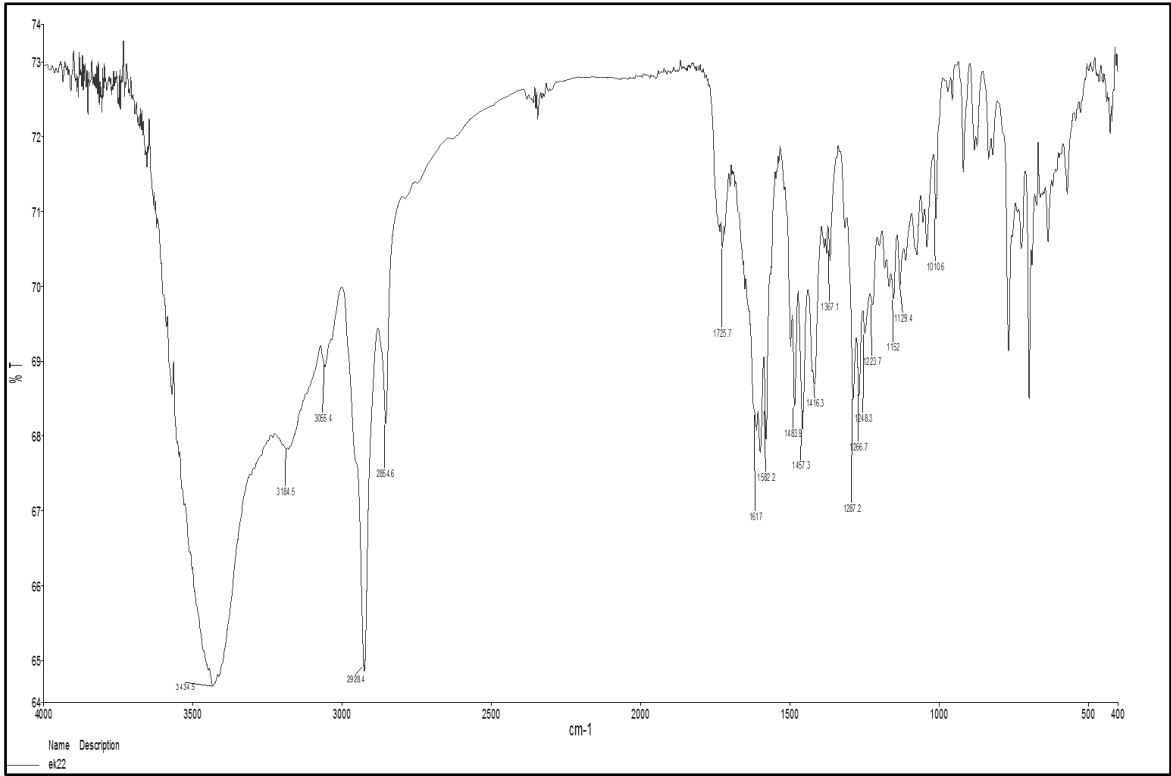
Şekil 101 Bileşik 12r' nin IR spektrumu



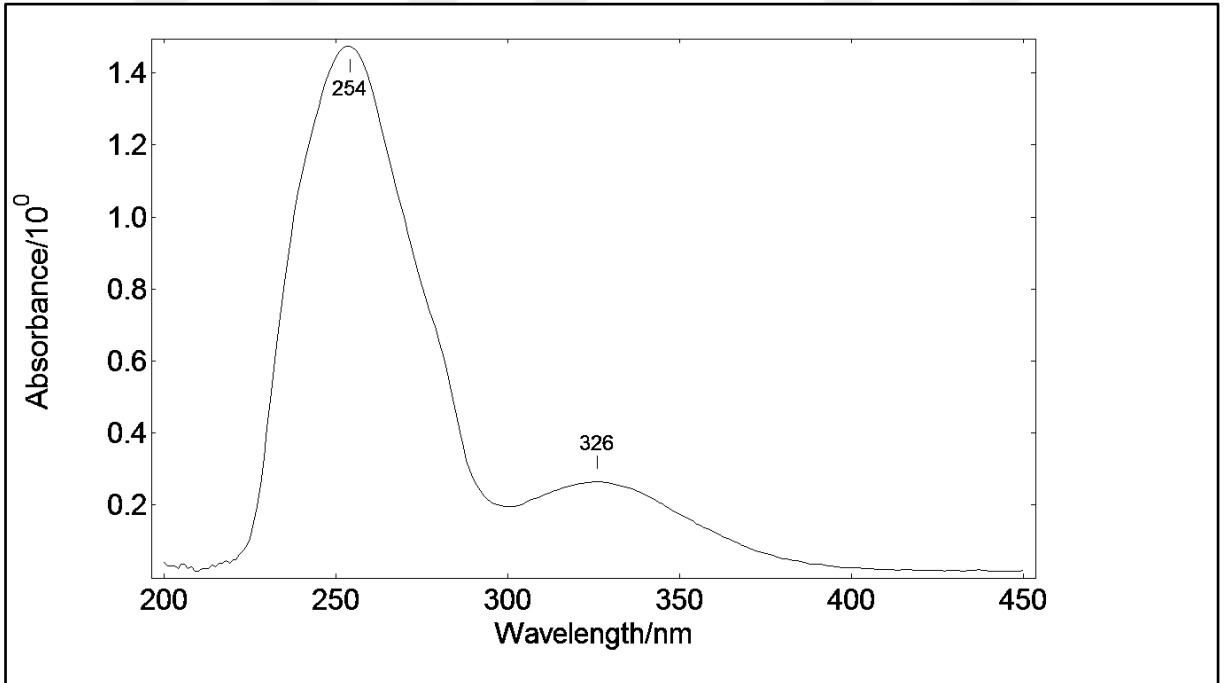
Şekil 102 Bileşik 12s' nin ¹H-NMR spektrumu



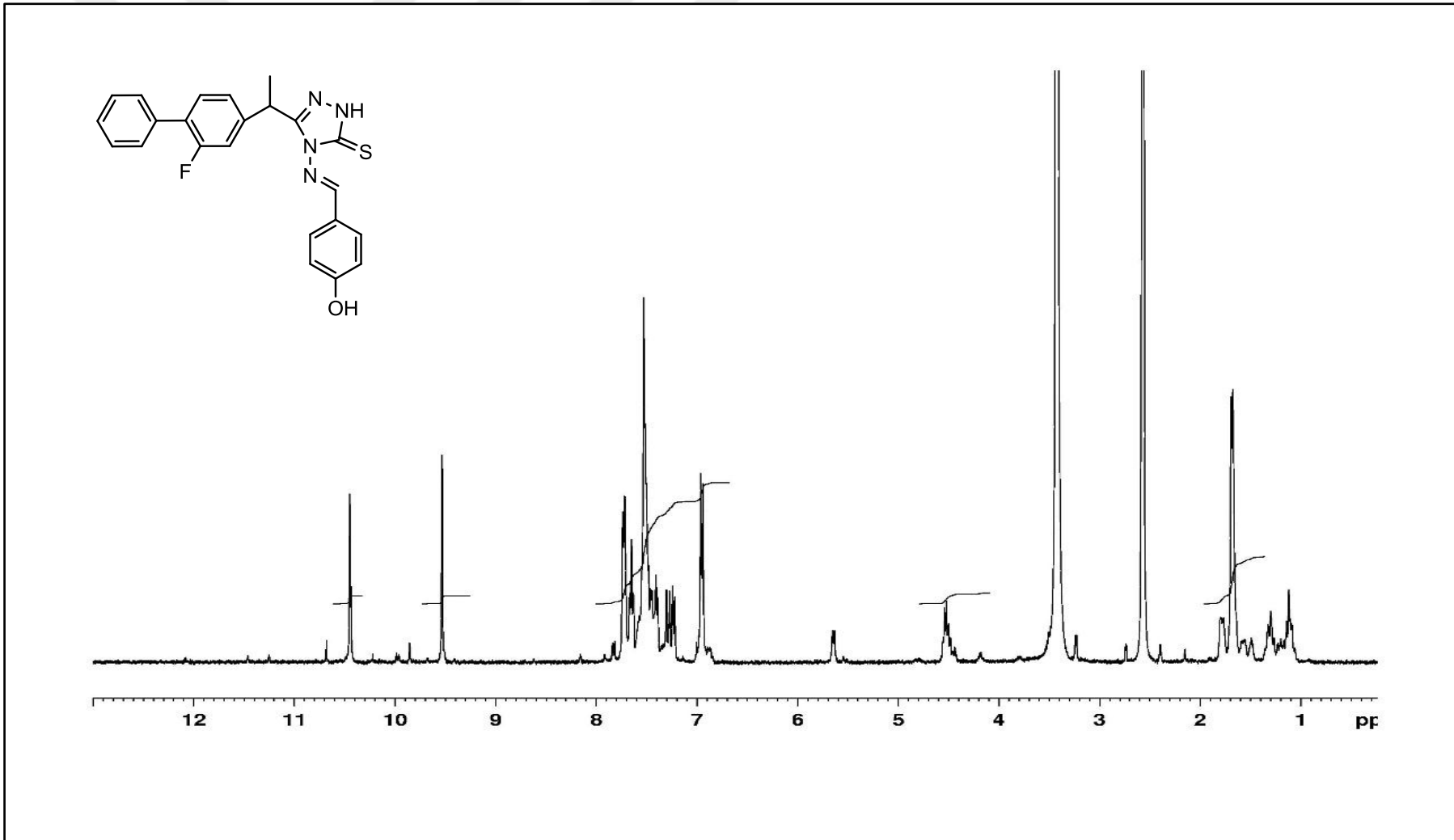
Şekil 103 Bileşik 12s' nin APT-NMR spektrumu



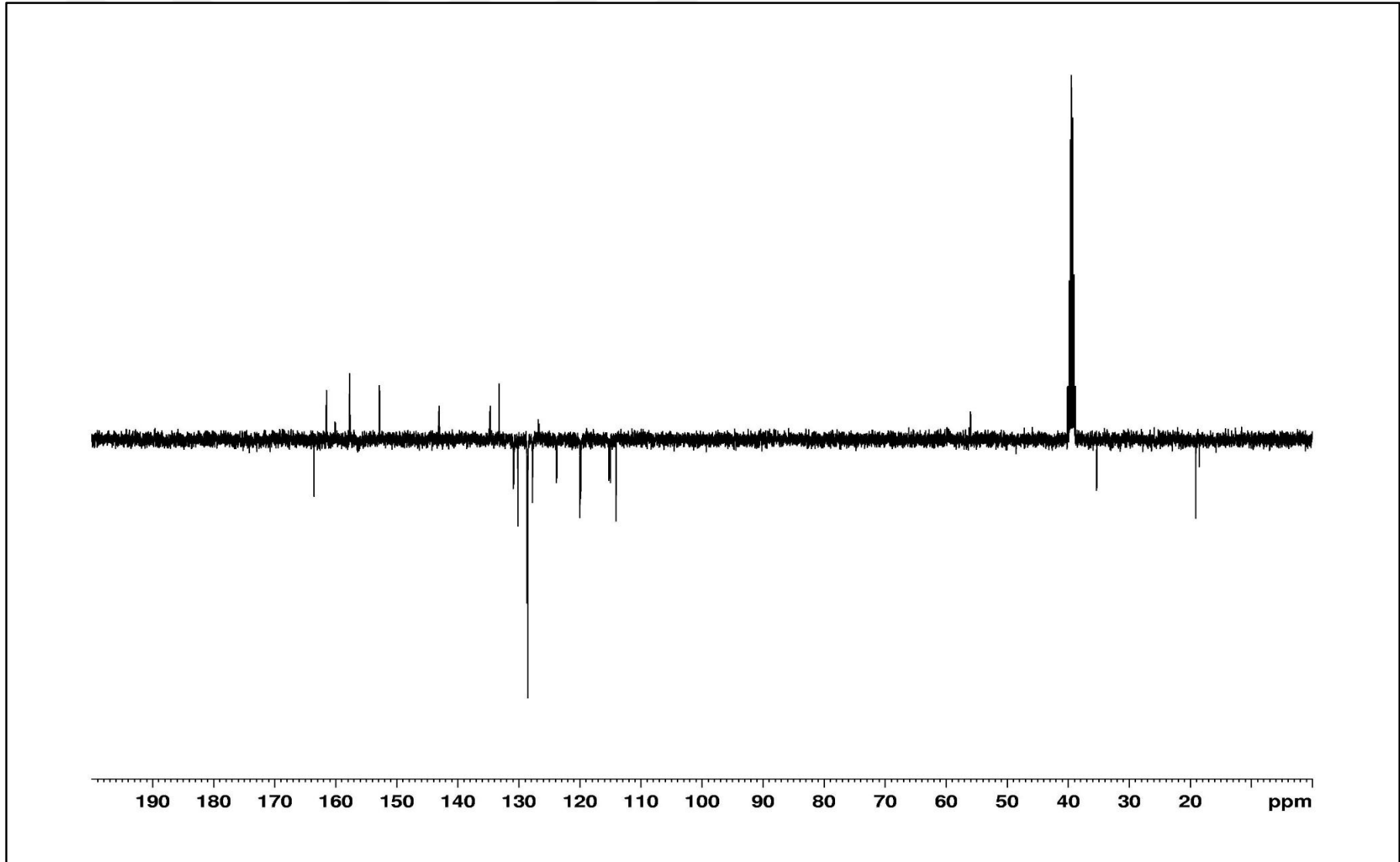
Şekil 104 Bileşik 12s' nin IR spektrumu



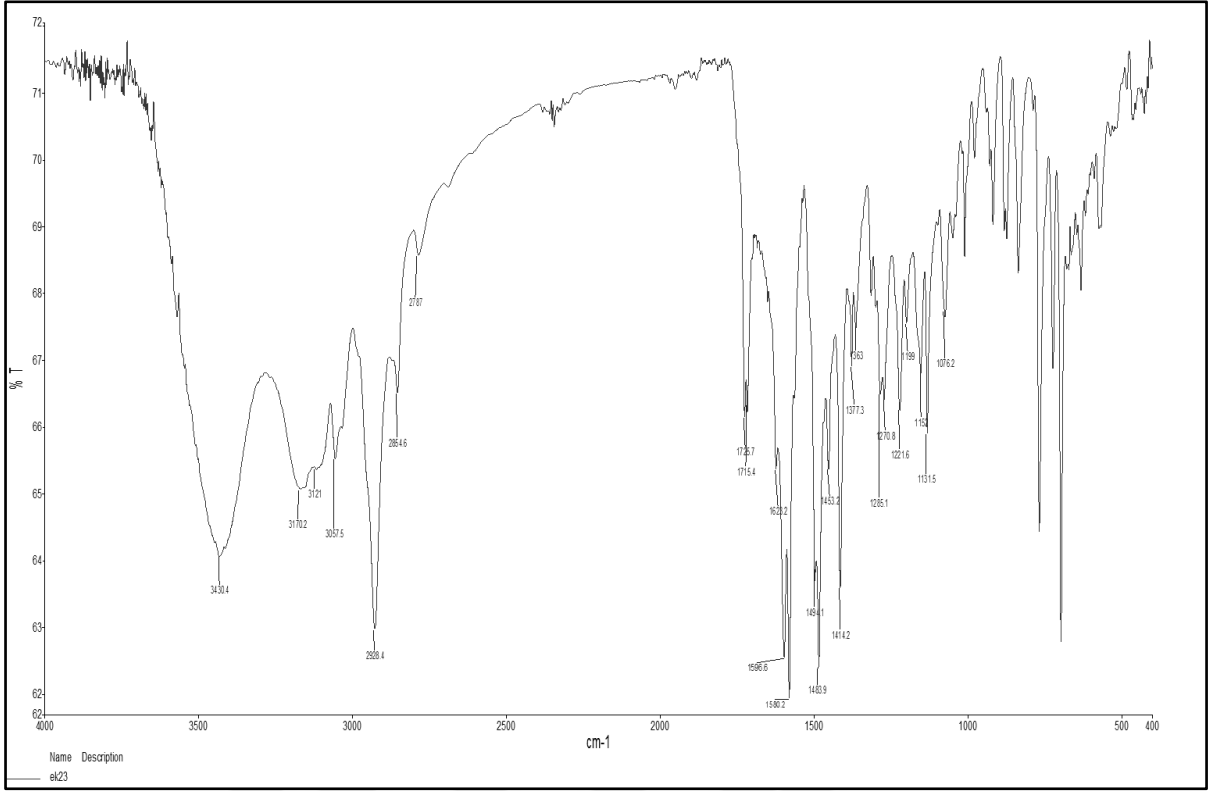
Şekil 105 Bileşik 12s' nin UV spektrumu



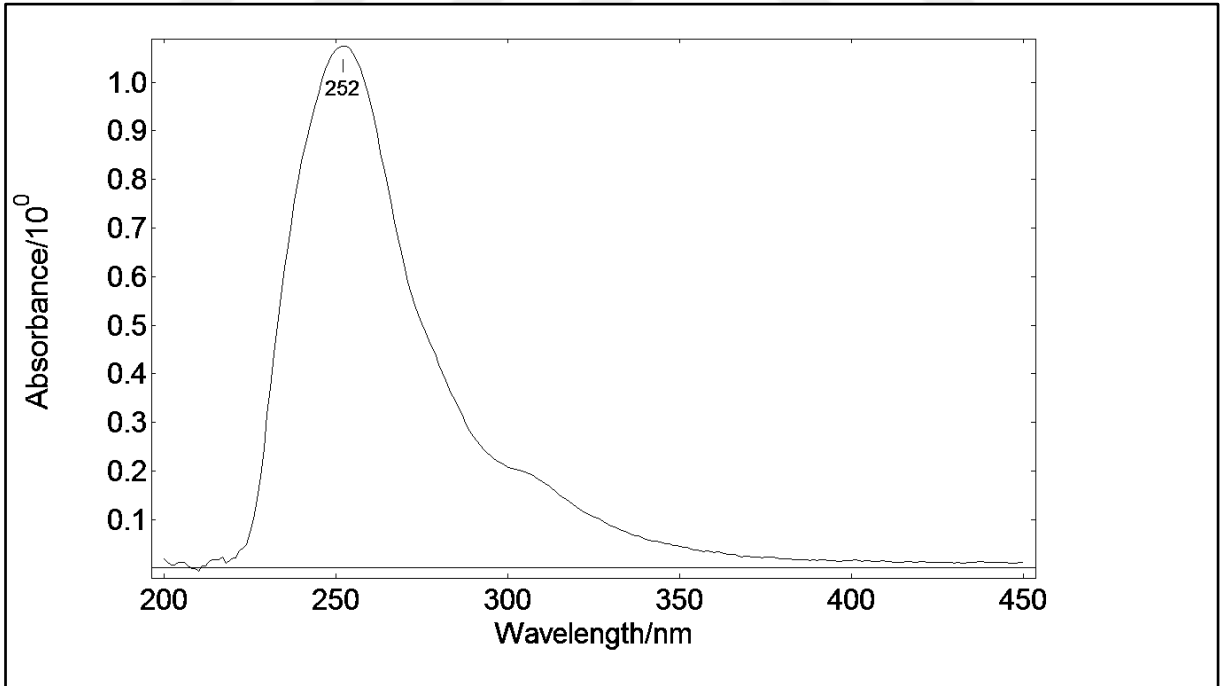
Şekil 106 Bileşik 12t' nin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 107 Bileşik 12t' nin APT-NMR spektrumu



Şekil 108 Bileşik 12t' nin IR spektrumu



Şekil 109 Bileşik 12t' nin UV spektrumu

KAYNAKLAR

- [1] Vane, J.R., Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-Like Drugs. *Nature-New Biology*, **1971**. 231(25): p. 232-&.
- [2] Koysal, Y., İsik, S., Dogdas, E., Tozkoparan, B., Ertan, M., 6-(2-Fluorobenzylidene)-2-[1-(2-fluoro-4-biphenyl)ethyl]-thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-5(6H)-one. *Acta Crystallographica Section C-Crystal Structure Communications*, **2004**. 60: p. O356-O357.
- [3] Tozkoparan, B., Akgun, H., Ertan, M., Rubsemann, K., Synthesis of Some Thiazolo[3,2-B]-1,2,4-Triazole-5(6h)-One as Potential Platelet-Aggregation Inhibitors. *Archiv Der Pharmazie*, **1995**. 328(2): p. 169-173.
- [4] Fries, J.F., Williams, C. A., Bloch, D. A., Michel B. A., Nonsteroidal Antiinflammatory Drug-Associated Gastropathy - Incidence and Risk Factor Models. *American Journal of Medicine*, **1991**. 91(3): p. 213-222.
- [5] Heerdink, E.R., Leufkens H. G., Herings, R. M. C., Ottervanger, J.P., Stricker B. H. C., Bakker A., NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Archives of Internal Medicine*, **1998**. 158(10): p. 1108-1112.
- [6] Henry, D., Page, J., Whyte, I., Nanra, R., Hall, C., Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **1997**. 44(1): p. 85-90.
- [7] Brooks, P.M. and R.O. Day, COX-2 inhibitors. *Medical Journal of Australia*, **2000**. 173(8): p. 433-436.
- [8] Vane, J.R., Introduction: Mechanism of action of nsaid. *British Journal of Rheumatology*, **1996**. 35: p. 1-3.
- [9] Pairet, M. and G. Engelhardt, Distinct isoforms (COX-1 and COX-2) of cyclooxygenase: Possible physiological and therapeutic implications. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, **1996**. 10(1): p. 1-15.
- [10] Vane, J.R., Y.S. Bakhle, and R.M. Botting, Cyclooxygenases 1 and 2. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **1998**. 38: p. 97-120.
- [11] Grosch, S., Schilling, K., Janssen, A., Maier, T. J., Niederberger, E., Geisslinger, G., Induction of apoptosis by R-flurbiprofen in human colon carcinoma cells: involvement of p53. *Biochemical Pharmacology*, **2005**. 69(5): p. 831-839.
- [12] Adams, S.S., K.F. Mccullough, and J.S. Nicholson, Some Biological Properties of Flurbiprofen, and Anti-Inflammatory, Analgesic and Antipyretic Agent. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, **1975**. 25(11): p. 1786-1791.

- [13] Bragger, U., Muhle, T., Fourmousis, I., Lang, N. P., Monbelli, A., Effect of the NSAID flurbiprofen on remodelling after periodontal surgery. *Journal of Periodontal Research*, **1997**. 32(7): p. 575-582.
- [14] McCracken, J.D., Wechter, W. J., Liu, Y. J., Chase, R. L., Kantoci, D., Murray, D., Quiggle, D. D., Mineyama, Y., Antiproliferative effects of the enantiomers of flurbiprofen. *Journal of Clinical Pharmacology*, **1996**. 36(6): p. 540-545.
- [15] Chowdhury, B., M. Adak, and S.K. Bose, Flurbiprofen, a unique non-steroidal anti-inflammatory drug with antimicrobial activity against Trichophyton, Microsporium and Epidermophyton species. *Letters in Applied Microbiology*, **2003**. 37(2): p. 158-161.
- [16] Kumar, H., Javed, S. A., Khan, S. A., Amir, M., 1, 3, 4-Oxadiazole/thiadiazole and 1, 2, 4-triazole derivatives of biphenyl-4-yloxy acetic acid: synthesis and preliminary evaluation of biological properties. *European journal of medicinal chemistry*, **2008**. 43(12): p. 2688-2698.
- [17] Aydin, S., Microwave assisted synthesis of some novel Flurbiprofen hydrazidehydrazones as anti-HCV NS5B and anticancer agents. **2013**.
- [18] Smith, C.J., Zhang, Y., Kobboldt, C. M., Muhammad, J., Zweifel, B. S., Shaffer, A., Talley, J. J., Masferrer J. L., Seibert, K., Isakson, P. C., Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1998**. 95(22): p. 13313-13318.
- [19] Botting, R. and S.S. Ayoub, COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. Prostaglandins, *Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **2005**. 72(2): p. 85-87.
- [20] Gierse, J.K., MacDonald J. J., Hauser, S. D., Rangwala, S. H., Koboldt, C. M., Sibert, K., A single amino acid difference between cyclooxygenase-1 (COX-1) and- 2 (COX-2) reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors. *Journal of Biological Chemistry*, **1996**. 271(26): p. 15810-15814.
- [21] Seibert, K., Zank, Y., Leahy, K., Hauser, S., Masferrer, J., Isakson P., Distribution of COX-1 and COX-2 in normal and inflamed tissues, in Eicosanoids and Other Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation, and Radiation Injury 2. **1997**, Springer. p. 167-170.
- [22] Chumakov, I., Blumenfeld, M., Guerrassimenko, O., Cavarec, L., Palicio, M., Abderrahim, H., Bougueleret, L., Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia (vol 99, pg 13675, 2002). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**. 99(26): p. 17221-17221.
- [23] Saveetha, V.M.G., Selective Cox-2 inhibitor. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*, **2014**. 3(2): p. 28-33, 6.

- [24] Beiche, F., Scheuerer, S., Brune, K., Geisslinger, G., Goppelt-Strüebe, M., Up-regulation of cyclooxygenase-2 mRNA in the rat spinal cord following peripheral inflammation. *Febs Letters*, **1996**. 390(2): p. 165-169.
- [25] Brune, K. and B. Hinz, Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: similarities and differences. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **2004**. 33(1): p. 1-6.
- [26] Harris, R.C., Mckanna, J. A., Akai, Y., Jacobson, H. R., Dubois, R. N., Breyer, M. D., Cyclooxygenase-2 Is Associated with the Macula Densa of Rat-Kidney and Increases with Salt Restriction. *Journal of Clinical Investigation*, **1994**. 94(6): p. 2504-2510.
- [27] Graham, G.G., K.F. Scott, and R.O. Day, Tolerability of paracetamol. *Drug Safety*, **2005**. 28(3): p. 227-240.
- [28] Arellano, F.M., Yood, M. U., Wentworth, C. E., Oliveria, S. A., Rivero, E., Verna, A., Rothman K. J., Use of cyclo-oxygenase 2 inhibitors (COX-2) and prescription non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in UK and USA populations. Implications for COX-2 cardiovascular profile. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **2006**. 15(12): p. 861-872.
- [29] Hippisley-Cox, J. and C. Coupland, Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *Bmj*, **2005**. 330(7504): p. 1366.
- [30] Kalgutkar, A.S., Crews, B. C., Rowlinson, S. W., Marnett A. B., Kozak, K. R., Rimmel, R. P., Marnett, L. J., Biochemically based design of cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: Facile conversion of nonsteroidal antiinflammatory drugs to potent and highly selective COX-2 inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2000**. 97(2): p. 925-930.
- [31] Kalgutkar, A.S., Marnett A. B., Crews, B. C., Rimmel, R. P., Marnett L. J., Ester and amide derivatives of the nonsteroidal antiinflammatory drug, indomethacin, as selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2000**. 43(15): p. 2860-2870.
- [32] Kalgutkar, A.S., Rowlinson, S. W., Crews, B. C., Marnett L. J., Amide derivatives of meclofenamic acid as selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **2002**. 12(4): p. 521-524.
- [33] TOK, T.T., Ozasik, O., Sarigol, D., Baran, A. U., Synthesis and molecular modeling studies of naproxen-based acyl hydrazone derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*, **2015**. 39(1): p. 54-83.
- [34] Berk, B., Aktay, G., Yesilada, E., Erten, M., Synthesis and pharmacological activities of some new 2-[1-(6-methoxy-2-naphthyl) ethyl]-6-(substituted)

- benzylidene thiazolo [3, 2-b]-1, 2, 4-triazole-5 (6H)-one derivatives. *Die Pharmazie*, **2001**. **56**(8): p. 613-616.
- [35] Bladin, J.A., Derivatives of Dicyanophenylhydrazine. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **1885**. 52: p. 138-9.
- [36] Liljegren, D. and K.T. Potts, 1,2,4-Triazoles .2. 3-Alkyl-5-Aryl-1,2,4-Triazoles. *Journal of the Chemical Society*, **1961**(Feb): p. 518-&.
- [37] Potts, K.T., The Chemistry of 1,2,4-Triazoles. *Chemical Reviews*, **1961**. 61(2): p. 87-127.
- [38] Palmer, M.H., I. Simpson, and J.R. Wheeler, Gas-Phase Tautomerism in the Triazoles and Tetrazoles - a Study by Photo-Electron Spectroscopy and Abinitio Molecular-Orbital Calculations. *Zeitschrift Fur Naturforschung Section a-a Journal of Physical Sciences*, **1981**. 36(11): p. 1246-1252.
- [39] Kolb, H.C. and K.B. Sharpless, The growing impact of click chemistry on drug discovery. *Drug discovery today*, **2003**. 8(24): p. 1128-1137.
- [40] Martin, A. and A.K. Verma, Synthesis, characterization and evaluation of anti-microbial activity of some novel 1,2,4-triazoles. *American Journal of Pharmacy and Health Research*, **2014**. 2(9): p. 37-45.
- [41] B., S.E.-D.S.A.a.H.A.A., Synthesis of compounds with potential fungicidal activity. *Die Pharmazie*, **1974**. 29: p. 761-763.
- [42] Papakonstantinou-Garoufalia, S.S., Tani, E., Todoulou, O., Papadaki, V. A., Filippatos, E., Clerco E., Kourounakis, P. M., Synthesis and pharmacological investigation of some novel 1,2,4-4H-triazoles with potential antiviral activity. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **1998**. 50(1): p. 117-124.
- [43] Jones, D.H., Slack, R., Squires, S., Wooldridge, K.R.H. , Antiviral Chemotherapy. I. The Activity of Pyridine and Quinoline Derivatives against Neurovaccinia in Mice. *Journal Medicinal Chemistry*, **1965**. 8: p. 676-680.
- [44] Sugden, J., Yoloye, TO., Medicinal applications of indole derivatives. *Pharmacy Acta Helvetiae*, **1978**. 53: p. 65-92.
- [45] Sztanke, K., Pastemak, K., Rzymowska, J., Sztanke, M., Kandefer, S. M., Synthesis, structure elucidation and identification of antitumoural properties of novel fused 1,2,4-triazine aryl derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2008**. 43(5): p. 1085-1094.
- [46] Demirbas, N., R. Ugurluoglu, and A. Demirbas, Synthesis of 3-alkyl(aryl)-4-alkylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones and 3-alkyl-4-alkylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones as antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2002**. 10(12): p. 3717-3723.

- [47] Kane, J.M., Dudley, M. W., Sorrensen, S. M., Miller, F. P., 2,4-Dihydro-3h-1,2,4-Triazole-3-Thiones as Potential Antidepressant Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1988**. 31(6): p. 1253-1258.
- [48] Stillings, M.R., A.P. Welbourn, and D.S. Walter, Substituted 1,3,4-Thiadiazoles with Anticonvulsant Activity .2. Aminoalkyl Derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1986**. 29(11): p. 2280-2284.
- [49] Holla, B.S., Poojary, K. M., Kalluraya, B., Gowda, P. V., Synthesis, characterisation and antifungal activity of some N-bridged heterocycles derived from 3-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole. *Farmaco*, **1996**. 51(12): p. 793-799.
- [50] Brockunier, L.L., Parmee, E. R., Ok, H. O., Candelore, M. R., Cascieri, M. A., Colwell, J. L., Deng, L., Feeney, W. P., Forrest, M. J., Hom, G. J., Human β 3-adrenergic receptor agonists containing 1, 2, 3-triazole-substituted benzenesulfonamides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2000**. 10(18): p. 2111-2114.
- [51] Damodhar, S., G. Ravi, and R. Nath, *Pelagia Research Library*.
- [52] Pellizzari, G., Nuova sintesi del triazolo e dei suoi derivati. *Gazzetta Chimica Italiana*, **1894**. 24: p. 222-229.
- [53] Kovalev, E. and I.Y. Postovskii, Investigations in the 1, 2, 4-triazole series. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **1971**. 4(4): p. 544-545.
- [54] Ainsworth, C. and R. Jones, Isomeric and Nuclear-substituted β -Aminoethyl-1, 2, 4-triazoles. *Journal of the American Chemical Society*, **1955**. 77(3): p. 621-624.
- [55] Holm, S.C. and B.F. Straub, Synthesis of N-Substituted 1, 2, 4-Triazoles. A Review. *Organic Preparations and Procedures International*, **2011**. 43(4): p. 319-347.
- [56] Ainsworth, C., 1, 2, 4-Triazole: 1H-1, 2, 4-Triazole. *Organic Syntheses*, **2003**. 40: p. 99-99.
- [57] Nakka, M., Tadikonda, R., Rayavarapu, S., Sarakula, P., Vidalavur, S., A simple and efficient synthesis of 3, 4, 5-trisubstituted/N-fused 1, 2, 4-triazoles via ceric ammonium nitrate catalyzed oxidative cyclization of amidrazones with aldehydes using polyethylene glycol as a recyclable reaction medium. *Synthesis*, **2015**. 47(04): p. 517-525.
- [58] Gumrukcuoglu, N., Synthesis of New 3, 5-Disubstituted-1, 2, 4-Triazoles and Evaluation of Antimicrobial Activities. *The Black Sea Journal of Sciences*, **2016**. 6(14):89-98
- [59] Andreocci, A., Synthese der (1)-Phenyl-(3)-pyrrodiazolcarbonsäure, des (3)-Methyl-pyrrodiazols, der (3)-Pyrrodiazolcarbonsäure und des freien

- Pyrrhodiazols. *European Journal of Inorganic Chemistry*, **1892**. 25(1): p. 225-230.
- [60] Sarigol, D., Yuksel, D., Okay, G., Uzgoren, A. B., Novel thiazolo [3, 2-b]-1, 2, 4-triazoles derived from naproxen with analgesic/anti-inflammatory properties: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2015**. 23(10): p. 2518-2528.
- [61] Turan-Zitouni, G., Kaplancikli, Z. A., Erol, K., Kilic, F. S., Synthesis and analgesic activity of some triazoles and triazolothiadiazines. *Il Farmaco*, **1999**. 54(4): p. 218-223.
- [62] Goswami, B.N., J.C.S. Katakya, and J.N. Baruah, Synthesis and antibacterial activity of 1-(2, 4-dichlorobenzoyl)-4-substituted thiosemicarbazides, 1, 2, 4-triazoles and their methyl derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1984**. 21(4): p. 1225-1229.
- [63] Koparir, M., A. Cansız, and A. Demirdağ, Synthesis of some new 4, 5-substituted-4H-1, 2, 4-triazole-3-thiol derivatives. *Molecules*, **2004**. 9(4): p. 204-212.
- [64] Martin, A. and A.K. Verma, SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND EVALUATION OF ANTI-MICROBIAL ACTIVITY OF SOME NOVEL 1, 2, 4-TRIAZOLES.
- [65] Tozkoparan, B., Gokhan, N., Aktay, G., Yesilada, E., Ertan, M., 6-benzylidenethiazolo [3, 2-b]-1, 2, 4-triazole-5 (6h)-onessubstituted with ibuprofen: Synthesis, characterization and evaluation of anti-inflammatory activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2000**. 35(7-8): p. 743-750.
- [66] Uzgoren-Baran, A., Tel, B. C., Sarigol, D., Ozturk, E. I., Kazkayasi, I., Okay, G., Ertan, M., Tozkoparan, D., Thiazolo [3, 2-b]-1, 2, 4-triazole-5 (6H)-one substituted with ibuprofen: novel non-steroidal anti-inflammatory agents with favorable gastrointestinal tolerance. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2012**. 57: p. 398-406.
- [67] Amir, M., H. Kumar, and S.A. Javed, Condensed bridgehead nitrogen heterocyclic system: Synthesis and pharmacological activities of 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives of ibuprofen and biphenyl-4-yloxy acetic acid. *Eur. J. Medican. Che European Journal of Medicinal Chemistry*, **2008**. 43(10): p. 2056-2066.
- [68] Amir, M. and S. Kumar, Synthesis of some new 2-(2-fluoro-4-biphenyl)propionic acid derivatives as potential anti-inflammatory agents. *Pharmazie*, **2005**. 60(3): p. 175-180.
- [69] Invidiata, F.P., Furna, G., Lampronti, I., Simoni, D., 1,2,4-Triazoles. Improved synthesis of 5-substituted 4-amino-3-mercapto-(4H)-1,2,4-triazoles and a facile route to 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-

- b][1,3,4]thiadiazoles. *Journal Heterocyclic Chemistry*, **1997**. 34(4): p. 1255-1258.
- [70] Singh, A.K., Pandey, S. K., Pandey, O. P., Sengupta, S. K., Synthesis and spectral characterization of Zn(II) microsphere series for antimicrobial application. *Journal Molecular Structure*, **2014**. 1074: p. 376-383.



ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri

Adı Soyadı : Elif YILMAZ
Doğum Yeri : İstanbul
Medeni Hali : Evli
E-Posta : elifkeskin@hacettepe.edu.tr
Adresi : Hilal Mah. 24/1 Çankaya/ANKARA

Eğitim

Lise : 2005-2009 Üsküdar Çengelköy Lisesi
Lisans : 2010-2014 Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü
Yüksek Lisans : 2015-2018 Hacettepe Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı

Yabancı Dil ve Düzeyi : İngilizce / Yökdil: 65.75

Deneyim Alanları : Organik Kimya

Tezden Üretilmiş Projeler ve Bütçesi : —

Tezden Üretilmiş Yayınlar : —

Tezden Üretilmiş Tebliğ ve/veya Poster Sunumu ile Katıldığı Toplantılar : —



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS/DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

Kimya

ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA

Tarih: 09/07/2018

Tez Başlığı / Konusu: Selektif COX-2 inhibitör Etki göstermedi Beklenen Yeni Flurbiprofen Yapısına Sahip 1,2,4-Triazol Türelerinin Sentezi ve Karakterizasyonu

Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler d) Sonuç kısımlarından oluşan toplam 110 sayfalık kısmına ilişkin, 09/07/2018 tarihinde ~~sağım~~/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 1 'tür.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kaynakça hariç
- 2- Alıntılar hariç/~~dâhil~~
- 3- 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Çalışması Orjinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

09.07.2018

Tarih ve İmza

Adı Soyadı: ELİF YILMAZ

Öğrenci No: 114329916

Anabilim Dalı: Organik Kimya

Programı: Kimya

Statüsü: Y.Lisans Doktora Bütünleşik Dr.

DANIŞMAN ONAYI

UYGUNDUR.

Ayşe
Doç. Dr. Ayşe UĞÖREN BAZAN
(Unvan, Ad Soyad, İmza)