LALA AHMADOVA

Adınızı soyadınızı giriniz

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

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

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

DOKTORA TEZİ

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

İSTANBUL-2025

Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

(DOKTORA TEZİ)

KARBONİK ANHİDRAZ HCA IX/XII ENZİM İNHİBİSYONU GÖSTEREBİLECEK SÜLFONAMİD ARTIĞI TAŞIYAN TRİAZOL TÜREVİ YENİ MOLEKÜLLER ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

LALA AHMADOVA

DANIŞMAN
PROF. DR. ÖZLEN GÜZEL AKDEMİR

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI

İSTANBUL-2025

BEYAN

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

Lala AHMADOVA

İTHAF

Başta Canım Annem ve Babam'a,

Sevgili Kardeşime ve ailesine

Biricik Kızıma,

ve

Kıymetli Hocalarıma…

TEŞEKKÜR

Doktora çalışmam süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana rehberlik eden, akademik gelişimime katkıda bulunan, bu tezin ortaya çıkmasında büyük rol oynayan, üzerimde çok büyük emeği olan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Özlen Güzel Akdemir'e en içten teşekkürlerimi sunuyorum ve hayatımın geri kalanında da ona her zaman minnettar olacağımı bilmesini isterim.

Ayrıca, tez izleme komitemde yer alan ve değerli görüşleriyle çalışmamın gelişimine katkıda bulunan kıymetli hocalarım Sayın Prof. Dr. Nilgün Karalı ve Prof. Dr. Sevgi Karakuş'a da teşekkür ederim. Akademik yolculuğum boyunca farklı aşamalarda bana destek olan Sayın Prof. Dr. Nuray Ulusoy Güzeldemirci, Doç. Dr. Füsun Ur. Göktaş ve Doç. Dr. Gökçe Cihan Üstüntağ olmak üzere Anabilim Dalındaki hocalarımın hepsine teşekkürü bir borç bilirim ve idari personele de ayrıca minnettarım.

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım ve kendisinden çok şey öğrendiğim kardeşim Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Trawally'e ve Dr. Öğr. Üyesi Kübra Demir Yazıcı'ya ve ekibimize yeni katılan Cansel Uzunalioğlu'na teşekkürlerimi sunarım. Kıymetli dostluğu ile hep yanımda olan ve desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen, yaşının küçük olmasına rağmen bana hep örnek olan sevgili arkadaşım Araş. Gör. Dr. Merve Camcı Eren'e teşekkürlerimi sunarım. Araştırma sürecinde moral ve motivasyonlarıyla yanımda olan, gerektiğinde düşüncelerimi paylaşabileceğim birer dost olarak destek veren sevgili arkadaşlarım Asu Büşra Temizer ve Taha Kaolini'ye teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, sevgisiyle ve dualarıyla bana güç veren, haklarını asla ödeyemeyeceğim canım annem Simnara Ahmadova'ya ve babam Namig Ahmadov'a; kardeşim Leyla Aghayeva'ya ve ailesine gösterdikleri sonsuz destek ve anlayış için gönülden teşekkür ederim. Ve elbette, varlığıyla hayatıma anlam katan sevgili kızım Sevin'e**,** sabrı, sevgisi ve bana verdiği ilham için en özel teşekkürü borç bilirim.

Bu süreçte bana katkı sunan, destek olan herkese en içten şükranlarımla…

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (TDK-2023-39916).

İÇİNDEKİLER

BEYAN ..... İİ
İTHAF ..... İİİ
TEŞEKKÜR ..... İV
İÇİNDEKİLER V
TABLOLAR LİSTESİ ..... Xİ
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... XİV
ŞEMALAR XXV
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... XXVİ
ÖZET ..... XXVİİİ
ABSTRACT ..... XXİX
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Kanserin Genel Özellikleri ve Etkileri 4
2.1.1. Kanserin Biyolojik Temelleri 5
2.1.2. Tümör Mikroçevresi ve Hipoksinin Rolü 6
2.1.3. Warburg Etkisi ve Tümör Mikroçevresinde Asidozun Rolü 6
2.2. Karbonik Anhidraz Enzimi 8
2.2.1. Karbonik Anhidrazların Genel Özellikleri 9
2.2.2. Karbonik Anhidraz Ailesi ve İzoenzimleri 9
2.2.3. İnsan Karbonik Anhidraz Enzimleri (hCA) 10
2.2.4. Katalitik Mekanizma ve Fizyolojik Önemi 12
2.2.5. Karbonik Anhidraz İnhibitörlerinin Klinik Potansiyeli ve Yapısal- Farmasötik İncelemesi 15
2.2.6. Çinko Bağlayıcı Karbonik Anhidraz İnhibitörleri 15
2.2.7. Çinko-Koordineli Su Molekülü/Hidroksit İyonu Üzerinden Bağlantı Sağlayan Karbonik Anhidraz İnhibitörleri 17
2.2.8. Aktif Bölge Girişini Tıkayan Karbonik Anhidraz İnhibitörleri 19
2.2.9. Aktif Bölge Boşluğunda Bağlanan Karbonik Anhidraz İnhibitörleri 19
2.2.10. İnhibisyon Mekanizması Bilinmeyen Karbonik Anhidraz İnhibitörleri 20
2.2.11. CAI Tasarımında Kuyruk Yaklaşımı 20

2.2.12. hCA IX ve hCA XII'nin Yapısal Özellikleri 21
2.2.13. hCA IX ve hCA XII'nin Dokulardaki Dağılımı ve Lokalizasyonları 24
2.2.14. hCA IX ve hCA XII'nin Klinik Önemi 25
2.2.15. hCA IX ve hCA XII Hedefli Kanser Terapisi 26
2.2.16. Küçük İnhibitör Moleküller 27
2.2.17. Monoklonal Antikorlar 29
2.3. Sülfonamidler 31
2.3.1. Sülfonamidlerin Kimyası 31
2.3.2. Sülfonamidlerin Sentezi 31
2.3.3. Sülfonamidlerin Biyolojik Aktivitesi 32
2.3.4. Sülfonamid İçeren Bileşiklerin CAI Özellikleri 33
2.4. İzotiyosiyanatlar 40
2.4.1. İzotiyosiyanatların Sentezi 40
2.5. Tiyosemikarbazidler 42
2.5.1. Tiyosemikarbazidlerin Sentezi 42
2.6. Tiyosemikarbazonlar 43
2.6.1. Tiyosemikarbazonların Kimyası 44
2.6.2. Tiyosemikarbazonların Sentezi 44
2.6.3. Tiyosemikarbazonların Biyolojik Aktivitesi 45
2.7. Triazoller 50
2.7.1. 1,2,3-Triazollerin Kimyası 51
2.7.2. 1,2,3-Triazollerin Sentezi 52
2.7.3. 1,2,3-Triazol Halkasının Biyolojik Aktiviteleri 62
2.7.4. 1,2,3-Triazol Türevlerinin Antikanser Aktiviteleri 66
2.7.5. 1,2,3-Triazol Türevlerinin Karbonik Anhidraz (CA) İnhibitör Özellikleri 73
3. GEREÇ VE YÖNTEM 76
3.1. Araç ve Gereçler 76
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 76
3.1.2. Analizlerde Kullanılan Cihazlar 76
3.2. Kromatografik Çalışmalar 76
3.3. Sentez Yöntemleri 77
3.3.1. Sentez Şemaları 77
3.3.2. 4-İsotiyosiyanatobenzensülfonamid (2) Sentezi: 78

3.3.3. *N*-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (3) Sentezi: 78
3.3.4. Sübstitüe Aril Azid (B) Sentezi:..... 78
3.3.5. 1-[5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C) Sentezi: 79
3.3.6. 2-[1-(5-Metil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4) Sentezi: 79
3.4. hCA I, II, IX ve XII Enzim İnhibisyon Deneyleri 79
3.5. *In silico* ADME Tahmini Çalışmaları 80
4. BULGULAR 81
4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Bulgular 81
4.1.1. 4-Sülfamoilfenil izotiyosiyanat (2) 81
4.1.2. *N*-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (3)..... 82
4.1.3. 1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-on (C) türevleri 83
4.1.3.1. 1-(5-Metil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-on (C1)..... 83
4.1.3.2. 1-[1-(3-Florofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C2)..... 84
4.1.3.3. 1-[1-(4-Florofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C3)..... 84
4.1.3.4. 1-[1-(3-Klorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C4)..... 85
4.1.3.5. 1-[1-(4-Klorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C5)..... 86
4.1.3.6. 1-[1-(3-Bromofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C6)..... 87
4.1.3.7. 1-[1-(4-Bromofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C7)..... 88
4.1.3.8. 1-[1-(3-İyodofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C8)..... 89
4.1.3.9. 1-[1-(4-İyodofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C9)..... 90
4.1.3.10. 1-[5-Metil-1-(3-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C10)..... 91
4.1.3.11. 1-[5-Metil-1-(4-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C11)..... 92
4.1.3.12. 1-{5-Metil-1-[3-(triflorometil)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}etan-1-on (C12) 93
4.1.3.13. 1-{5-Metil-1-[4-(triflorometil)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}etan-1-on (C13) 94
4.1.3.14. 1-[1-(3-Metoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C14)..... 95
4.1.3.15. 1-[1-(4-Metoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C15)..... 96
4.1.3.16. 1-{5-Metil-1-[3-(triflorometoksi)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}etan-1-on (C16)..... 97
4.1.3.17. 1-{5-Metil-1-[4-(triflorometoksi)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}etan-1-on (C17)..... 102
4.1.3.18. 1-[1-(3-Etoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C18)..... 106
4.1.3.19. 1-[1-(4-Etoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C19)..... 106

4.1.3.20. 1-[1-(2-Nitrofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C20)…….. 107
4.1.3.21. 1-[1-(3-Nitrofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C21)…….. 108
4.1.3.22. 1-[1-(4-Nitrofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C22)…….. 109
4.1.3.23. 1-[1-(2-Metoksi-4-nitrofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C23) 110
4.1.4. 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüe fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotioamid (4) sentezi 111
4.1.4.1. 2-[1-(5-Metil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4a)…… 111
4.1.4.2. 2-{1-[1-(3-Florofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4b)…… 115
4.1.4.3. 2-{1-[1-(4-Florofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4c)…… 125
4.1.4.4. 2-{1-[1-(3-Klorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4d)…… 130
4.1.4.5. 2-{1-[1-(4-Klorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4e)…… 136
4.1.4.6. 2-{1-[1-(3-Bromofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4f)…… 142
4.1.4.7. 2-{1-[1-(4-Bromofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4g)…… 152
4.1.4.8. 2-{1-[1-(3-İyodofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4h)…… 158
4.1.4.9. 2-{1-[1-(4-İyodofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4i)…… 163
4.1.4.10. 2-{1-[5-Metil-1-(3-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4j)…… 167
4.1.4.11. 2-{1-[5-Metil-1-(4-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4k)…… 176
4.1.4.12. 2-(1-{5-Metil-1-[3-(triflorometil)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}etiliden)-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4l)…… 181
4.1.4.13. 2-(1-{5-Metil-1-[4-(triflorometil)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}etiliden)-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4m)…… 188
4.1.4.14. 2-{1-[1-(3-Metoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sulfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4n)…… 196

4.1.4.15. 2-{1-[1-(4-Metoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4o)……..201
4.1.4.16. 2-(1-{5-Metil-1-[3-(triflorometoksi)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}etiliden)-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4p)……... 206
4.1.4.17. 2-(1-{5-Metil-1-[4-(triflorometoksi)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}etiliden)-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4r)…… 213
4.1.4.18. 2-{1-[1-(3-Etoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4s)…… 219
4.1.4.19. 2-{1-[1-(4-Etoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4t)……232
4.1.4.20. 2-{1-[5-Metil-1-(2-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4u)…… 237
4.1.4.21. 2-{1-[5-Metil-1-(3-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4v)…… 245
4.1.4.22. 2-{1-[5-Metil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4y)…… 254
4.1.4.23. 2-{1-[1-(2-Metoksi-4-nitrofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4z)……259
4.2. hCA I, II, IX ve XII Enzim İnhibisyon Deneyleri Bulguları.....264
4.3. *In silico* ADME Tahmin Çalışmaları Bulguları.....266
5. TARTIŞMA.....268
5.1. 4-İzotiyosiyanatobenzensülfonamid (2):.....268
5.1.1. IR Spektral Analizi.....268
5.1.2. ^{1}H-NMR Spektrumlarının Analizi.....271
5.2. *N*-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (3): 273
5.2.1. IR Spektral Analizi.....274
5.3. 1-[5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C) sentezi.....277
5.3.1. IR Spektral Analizi.....281
5.3.2. ^{1}H-NMR Spektrumlarının Analizi.....288
5.3.3. ^{13}C-NMR Spektrumlarının Analizi.....292
5.4. 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşikleri (4a-4z).....297
5.4.1. IR Spektral Analizi.....302
5.4.2. ^{1}H-NMR Spektral Analiz.....309

5.4.3. ^{13}C-NMR Spektrumlarının Analizi 341
5.4.4. Kütle Bulguları 408
5.4.5. Biyolojik Aktivite Değerlendirilmesi 418
5.4.6. ADME Parametrelerinin Değerlendirilmesi 424
6. KAYNAKLAR 428
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI 466

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: Bileşik 4a-4z ve standart inhibitor AAZ'nin hCA I, II, IX ve XII enzim inhibisyon değerleri ve selektivite oranları 265
Tablo 4-2: 2-(1-(5-metil-1-((non)sübstitüefenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden)-*N*-(4-sülfamoylfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevlerinin (4a-4z) bazı ADME* tahmin çalışmaları bulguları 267
Tablo 5-1: 4-Sülfamoilfenil izotiyosiyanatın (2) fiziksel özellikleri 268
Tablo 5-2: 4-İzotiyosiyanatobenzensülfonamidin IR spektrum değerleri 271
Tablo 5-3: ^{1}H-NMR Spektrumlarında sübstitüentlerin kimyasal kayma üzerindeki etkileri (δ ppm) 271
Tablo 5-4: 4-İsotiyosiyanatobenzensülfonamidin (2) ^{1}H-NMR verileri.....272
Tablo 5-5: 4-İsotiyosiyanatobenzensülfonamidin (2) hesaplanan ve deneysel ^{1}H-NMR verileri 273
Tablo 5-6: *N*-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (3) bileşiğine ait fiziksel özellikler ve elde edilme verimi 274
Tablo 5-7: *N*-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid'e (3) ait IR Spektral Veriler 276
Tablo 5-8: 1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-on türevi bileşiklerin (C1-C23) IR bulguları (KBr disk, cm^{-1}) 282
Tablo 5-9: 1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etanon türevlerinin ^{1}H-NMR bulguları (300 MHz, $CDCl_3$/TMS, δ ppm) 290
Tablo 5-10: 1-[5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on türevlerinin ^{1}H-NMR bulguları (300 MHz, $CDCl_3$/TMS, δ ppm).....291
Tablo 5-11: 1-[5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on türevi C16 ve C17 bileşiklerinin ^{1}H-NMR bulguları (500 MHz, DMSO-d_6/TMS, δ ppm).....291
Tablo 5-12: 1-[5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C) türevi bileşiklerin türevi bileşiklere (C16 ve C17) ait ^{13}C-NMR bulguları (125 MHz, DMSO-d6/TMS, δ ppm) 296
Tablo 5-13: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşiklerin (4a-4z) fizikokimyasal bulguları ve elementel analiz sonuçları 301

Tablo 5-14: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşiklerin (4a-4z) IR bulguları (KBr disk, cm^{-1}).....305
Tablo 5-15: 1-(4-sübstitüe fenil)-4-(1-hidrazonoetil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol (a) bileşiklerine ait ait ^{1}H-NMR bulguları (500 MHz, DMSO-d6/TMS, δ ppm).....314
Tablo 5-16: 2-(1-(1-(4-sübstitüe fenil)-5-metil-1-*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden)-*N*-aril-hidrazin-1-karbotiyoamid (b) türevlerine ait ^{1}H-NMR bulguları (500 MHz, DMSO-d_6/TMS, δ ppm) .315
Tablo 5-17: Bazı sübstitüentlerin benzen halkası ^{1}H kimyasal kayma değerleri üzerine etkileri (δ ppm).....317
Tablo 5-18: 1,2,3-triazol- artığının benzen halkası ^{1}H-NMR kimyasal kayma değerleri üzerine olası etkileri.....318
Tablo 5-19: 3 konumunda farklı sübstitüentler taşıyan 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ, ppm) 319
Tablo 5-20: 4 konumunda farklı sübstitüentler taşıyan 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ, ppm) 328
Tablo 5-21: 2-Konumunda nitro grubu (-NO_2) bulunan 4u bileşiğine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ, ppm) 332
Tablo 5-22: 4z bileşiğine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ, ppm).....333
Tablo 5-23: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşiklerin (4a-4z) ^{1}H-NMR bulguları (500 MHz, DMSO-d6/TMS, δ ppm) 335
Tablo 5-24: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşiklerinin (4a-4z) 4-sülfamoilfenil ve triazol C1-fenil artıklarına ait ^{13}C-NMR bulguları (125 MHz, DMSO-d_6/TMS, δ ppm).....346
Tablo 5-25: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşiklerinin (4a-4z) 1,2,3-triazol, etiliden ve tiyokarbonil artıklarına ait ^{13}C-NMR bulguları (125 MHz, DMSO-d_6/TMS, δ ppm).....349
Tablo 5-26: Bazı sübstitüentlerin benzen halkasındaki ^{13}C-NMR kimyasal kayma değerleri üzerindeki etkileri (δ, ppm).....352
Tablo 5-27: 1,2,3-triazol artığının benzen halkası ^{13}C-NMR kimyasal kayma değerleri üzerine olası etkileri.....354

Tablo 5-28: 4b ve 4c bileşiklerine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm).....360
Tablo 5-29: 4d ve 4e bileşiklerine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm).....364
Tablo 5-30: 4f ve 4g bileşiklerine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm).....370
Tablo 5-31: 4h ve 4i bileşiklerine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm).....372
Tablo 5-32: 4j ve 4k bileşiklerine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm).....377
Tablo 5-33: 4l ve 4m bileşiklerine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm).....383
Tablo 5-34: 4n ve 4o bileşiklerine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm).....386
Tablo 5-35: 4p ve 4r bileşiklerine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm).....390
Tablo 5-36: 4s bileşiğine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm).....397
Tablo 5-37: 4t bileşiklerine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm).....398
Tablo 5-38: 4u, 4v ve 4y bileşiklerine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm).....405
Tablo 5-39: 4z bileşiğine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm).....406
Tablo 5-40: 2-{1-[5-metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi 4e, 4j, 4r, 4v ve 4z bileşiklerinin MS bulguları 417

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Tümör hücresinde pH düzenlemesinde yer alan proteinler. GLUT1: Glukoz taşıyıcı protein izoformu 1, MCT: Monokarboksilat taşıyıcı, NHE: Na^+/H^+ değiştirici, V-ATPase: Plazma membran proton pompası, AE: Cl/HCO_3^- kanalları, BT: HCO_3^- taşıyıcı; CO_2 hidrasyonu 8

Şekil 2-2: A) hACII'nin aktif bölgesi (PDB: 4E3D) koni biçimli boşluğu ve His94, His96 ve His119 ile Zn^{2+} koordinasyonunun gösterimi. Gri küre Zn^{2+}'yi temsil etmektedir. B) Kurdele diyagramı; turkuaz β-ipliklerini ve gri α-helikslerini temsil etmektedir (Trawally 2023) 13

Şekil 2-3: hCA'ların katalitik mekanizması. Kırmızı gri oklar, katalitik mekanizmanın ilk adımını tanımlayan reaksiyonları gösterirken mavi oklar, ikinci adımın reaksiyonunu belirtmektedir (Supuran ve Simone 2015) 14

Şekil 2-4: CAI olarak klinikte kullanılan sülfonamid taşıyan bazı moleküller ve SLC-0111 16

Şekil 2-5: Çinko bağlayıcı CAI'lerinin inhibisyon mekanizmasının hCA II izoformu üzerinde şematik gösterimi; Zn^{2+} ile ve aminoasitlerle yapılan bağlar kesikli çizgilerle gösterilmiştir. (Demir Yazıcı, 2023) 17

Şekil 2-6: Çinko-koordineli su molekülü üzerinden inhibisyon gösteren CAI'lerin inhibisyon mekanizmasının hCA II izoformu üzerinde şematik gösterimi; Zn^{2+} ile ve aminoasitlerle yapılan bağlar kesikli çizgilerle gösterilmiştir. BG: Bağlayıcı grup (Demir Yazıcı 2023) 18

Şekil 2-7: Çinko-koordineli su molekülü/hidroksit iyonu üzerinden inhibisyon gösteren bazı moleküller 18

Şekil 2-8: Aktif bölge girişini tıkayarak inhibisyon göstren CAI'lerin inhibisyon mekanizmasının hCA II izoformu üzerinde şematik gösterimi; Zn^{2+} ile ve aminoasitlerle yapılan bağlar kesikli çizgilerle gösterilmiştir. YG: Yapışkan grup (Demir Yazıcı 2023) 19

Şekil 2-9: CA IX dimerinin hücre membranında yapısal düzenlenmesini gösteren model* (Alterio ve ark. 2009); Hücre membranı dizilimi kırmızı; dimerik yapıda katalitik alanların X-ray yapıları mavi; Arg60 ile Arg130 yeşil ve glikan yapıları beyaz renkte gösterilmiştir. PG alanı, transmembran sarmallar ve sitoplazmik kısımların varsayımsal dizilimleri sırasıyla pembe, sarı ve yeşil ile şematize edilmiştir. 22

Şekil 2-10: CA IX (A) ve CA XII'nin (B) önerilen şematik gösterimi* (Supuran ve Nocentini 2019) Her iki CA enzimi de dimerik yapıya sahiptir ve ekstraselüler bir katalitik bölge içerir. Hücre membranı dizilimi sarı, transmembran bölgeler turkuaz, intraselüler kuyruklar yeşil

renkle gösterilmiştir. Ayrıca, CA IX'un N-terminal ucunda yer alan peptidoglikan benzeri bölge pembe ile, katalitik bölgeler ise CA IX için lacivert, CA XII için mor renkle belirtilmiştir. 23
Şekil 2-11: Dimerik CA IX (mavi) ve CAXII'ye (kırmızı) ait katalitik bölgeler; Her iki dimerik yapının A zincirleri üst üste çakıştırılarak kuşbakışı bir görünüm elde edilmiştir(Alterio ve ark. 2009).....24
Şekil 2-12: Primer, sekonder ve tersiyer sülfonamidler 31
Şekil 2-13: Halkalı sülfonamid içeren ticari olarak mevcut bileşikler 32
Şekil 2-14: Sülfonamid içeren klinik olarak onaylanmış CAI'ların yapıları.....34
Şekil 2-15: TSC'lerin genel formülü 44
Şekil 2-16: Amid ve 1,2,3-triazol halkası arasındaki bağlar: a) Amid ve 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazol halkası arasındakı bağlar b) Amid ve 1,5-disübstitüe 1,2,3-triazol halkası arasındakı bağlar 63
Şekil 2-17: 1,2,3-triazol halkası taşıyan resveratrol analogları.....63
Şekil 2-18: Arekolin ve 1,2,3-triazol halkası taşıyan arekolin analogları 64
Şekil 2-19: 1,2,3-triazol halkası taşıyan β-laktamaz inhibitörleri 65
Şekil 2-20: 1,2,3-triazol halkası taşıyan pirimidin nükleozid analogları.....65
Şekil 4-1: Madde 2'ye ait IR spektrumu.....81
Şekil 4-2: Madde 3'ün IR spektrumu 82
Şekil 4-3: Madde C1'in IR spektrumu.....83
Şekil 4-4: Madde C2'nin IR spektrumu.....84
Şekil 4-5: Madde C3'ün IR spektrumu.....85
Şekil 4-6: Madde C4'ün IR spektrumu.....86
Şekil 4-7: Madde C5'in IR spektrumu.....87
Şekil 4-8 Madde C6'nın IR spektrumu.....88
Şekil 4-9: Madde C7'nin IR spektrumu.....89
Şekil 4-10: Madde C8'in IR spektrumu.....90
Şekil 4-11: Madde C9'un IR spektrumu.....91
Şekil 4-12: Madde C10'nun IR spektrumu.....92
Şekil 4-13: Madde C11'in IR spektrumu.....93
Şekil 4-14: Madde C12'nin IR spektrumu.....94
Şekil 4-15: Madde C13'ün IR spektrumu.....95
Şekil 4-16: Madde C14'ün IR spektrumu.....96
Şekil 4-17: Madde C15'in IR spektrumu.....97

Şekil 4-18: Madde C16'nın IR spektrumu 98
Şekil 4-19: Madde C16'nın ^{1}H-NMR spektrumu (0-14 ppm) 99
Şekil 4-20: Madde C16'nın ^{1}H-NMR spektrumu (7,38-8,80 ppm) 99
Şekil 4-21: Madde C16'nın ^{1}H-NMR spektrumu (2,00-3,60 ppm) 100
Şekil 4-22: Madde C16'nın APT spektrumu (0-220 ppm) 101
Şekil 4-23: Madde C16'nın APT spektrumu (110-152 ppm) 101
Şekil 4-24: Madde C17'nin IR spektrumu 102
Şekil 4-25: Madde C17'nin ^{1}H-NMR spektrumu (0-14 ppm) 103
Şekil 4-26: Madde C17'nin ^{1}H-NMR spektrumu (7,40-8,20 ppm) 103
Şekil 4-27: Madde C17'nin ^{1}H-NMR spektrumu (2,0-3,5 ppm) 104
Şekil 4-28: Madde C17'nin APT spektrumu (0-220 ppm) 105
Şekil 4-29: Madde C17'nin APT spektrumu (110-160 ppm) 105
Şekil 4-30: Madde C18'in IR spektrumu 106
Şekil 4-31: : Madde C19'un IR spektrumu 107
Şekil 4-32: Madde C20'nin IR spektrumu 108
Şekil 4-33: Madde C21'in IR spektrumu 109
Şekil 4-34: Madde C22'nin IR spektrumu 110
Şekil 4-35 : Madde C23'ün IR spektrumu 111
Şekil 4-36: Madde 4a'nın IR spektrumu 112
Şekil 4-37: Madde 4a'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-13,00 ppm) 113
Şekil 4-38: Madde 4a'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,20-8,20 ppm) 113
Şekil 4-39: Madde 4a'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,00-3,20 ppm) 114
Şekil 4-40: Madde 4a'nın ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-200,00 ppm) 114
Şekil 4-41: Madde 4a'nın ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 120-180 ppm) 115
Şekil 4-42: Madde 4a'nın ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 5-25 ppm) 115
Şekil 4-43: Madde 4b'nin IR spektrumu 116
Şekil 4-44: Madde 4b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 117
Şekil 4-45: Madde 4b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,20-8,00 ppm) 117
Şekil 4-46: Madde 4b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 1,80-3,00 ppm) 118
Şekil 4-47: Madde 4b'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-200 ppm) 119
Şekil 4-48: Madde 4b'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 110-150 ppm) 119
Şekil 4-49: Madde 4b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,00-8,50 ppm; δ 0-140,00 ppm) 120
Şekil 4-50: Madde 4b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,42-8,00 ppm; δ 110-135,00 ppm) 121

Şekil 4-51: Madde 4b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,2-3,0 ppm; δ 8,00-48,00 ppm).....122
Şekil 4-52: Madde 4b'nin HMBC-2D spektrumu (δ 0-13 ppm; δ 0-200 ppm) 123
Şekil 4-53: Madde 4b'nin HMBC-2D spektrumu (δ 7,54-8,20 ppm; δ 120-150 ppm).....124
Şekil 4-54: Madde 4b'nin HMBC-2D spektrumu (δ 2,48-2,64 ppm; δ 95-155 ppm).....125
Şekil 4-55: Madde 4c'nin IR spektrumu.....126
Şekil 4-56: Madde 4c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 127
Şekil 4-57: Madde 4c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,2-8,00 ppm) 127
Şekil 4-58: Madde 4c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,00-3,30 ppm).....128
Şekil 4-59: Madde 4c'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm) 129
Şekil 4-60: Madde 4c'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 116-180 ppm).....129
Şekil 4-61: Madde 4c'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 2,00-32,00 ppm).....130
Şekil 4-62: Madde 4d'nin IR spektrumu 131
Şekil 4-63: Madde 4d'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ -1,00-15,00 ppm) 132
Şekil 4-64: Madde 4d'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,20-8,00 ppm) 132
Şekil 4-65: Madde 4d'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,00-3,15 ppm) 133
Şekil 4-66: Madde 4d'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm) 134
Şekil 4-67: Madde 4d'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 123-147 ppm) 134
Şekil 4-68: Madde 4d'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,00-8,50 ppm; δ 0-140 ppm).....135
Şekil 4-69: Madde 4d'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,50-7,99 ppm; δ 121-134 ppm).....136
Şekil 4-70: Madde 4e'nin IR spektrumu.....137
Şekil 4-71: Madde 4e'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ -2,00-15,00 ppm) 138
Şekil 4-72: Madde 4e'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 3,00-11,00 ppm).....138
Şekil 4-73: Madde 4e'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,20-8,00 ppm).....139
Şekil 4-74: Madde 4e'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-200 ppm) 140
Şekil 4-75: Madde 4e'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 140-180 ppm).....140
Şekil 4-76: Madde 4e'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 119-133 ppm).....141
Şekil 4-77: Madde 4e'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 10-50 ppm) 141
Şekil 4-78: Madde 4e'nin Mass spektrumu 142
Şekil 4-79: Madde 4f'nin IR spektrumu 143
Şekil 4-80: Madde 4f'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm).....144
Şekil 4-81: Madde 4f'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,20-8,00 ppm).....144
Şekil 4-82: Madde 4f'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 1,80-3,00 ppm).....145
Şekil 4-83: Madde 4f'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm).....145

Şekil 4-84: Madde 4f'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 120-150 ppm) 146
Şekil 4-85: Madde 4f'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,00-8,50 ppm; δ 0-140 ppm) 147
Şekil 4-86: Madde 4f'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,56-7,96 ppm; δ 122-136 ppm) 148
Şekil 4-87: Madde 4f'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,20-2,90 ppm; δ 8,00-22,00 ppm) 149
Şekil 4-88: Madde 4f'nin HMBC-2D spektrumu (δ 2,00-8,50 ppm; δ 0-160 ppm) 150
Şekil 4-89: Madde 4f'nin HMBC-2D spektrumu (δ 7,60-8,00 ppm; δ 120-145 ppm) 151
Şekil 4-90: Madde 4f'nin HMBC-2D spektrumu (δ 2,00-2,90 ppm; δ 125-160 ppm) 152
Şekil 4-91: Madde 4g'nin IR spektrumu 153
Şekil 4-92: Madde 4g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ -2,00-15,00 ppm) 154
Şekil 4-93: Madde 4g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 1,60-10,60 ppm) 154
Şekil 4-94: Madde 4g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 1,80-3,00 ppm) 155
Şekil 4-95: Madde 4g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,25-8,00 ppm) 155
Şekil 4-96: Madde 4g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 1,00-4,50 ppm) 156
Şekil 4-97: Madde 4g'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm) 157
Şekil 4-98: Madde 4g'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 120-178 ppm) 157
Şekil 4-99: Madde 4g'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 9,00-60,00 ppm) 158
Şekil 4-100: Madde 4h'nin IR spektrumu 159
Şekil 4-101: Madde 4h'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 160
Şekil 4-102: Madde 4h'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,20-8,20 ppm) 160
Şekil 4-103: Madde 4h'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 1,00-3,00 ppm) 161
Şekil 4-104: Madde 4h'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-200 ppm) 162
Şekil 4-105: Madde 4h'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 120-150 ppm) 162
Şekil 4-106: Madde 4i'nin IR spektrumu 164
Şekil 4-107: Madde 4i'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-13,00 ppm) 165
Şekil 4-108: Madde 4i'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,30 ppm) 165
Şekil 4-109: Madde 4i'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 1,95-2,90 ppm) 166
Şekil 4-110: Madde 4i'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm) 166
Şekil 4-111: Madde 4i'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 123-146 ppm) 167
Şekil 4-112: Madde 4j'nin IR spektrumu 168
Şekil 4-113: Madde 4j'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm) 169
Şekil 4-114: Madde 4j'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,10-8,15 ppm) 169
Şekil 4-115: Madde 4j'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,26-2,80 ppm) 170
Şekil 4-116: Madde 4j'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm) 171

Şekil 4-117: Madde 4j'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 120-180 ppm) 171
Şekil 4-118: Madde 4j'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 3-27 ppm) 172
Şekil 4-119: Madde 4j'nin HSQC-2D spektrumu (δ 0-11 ppm; δ 0-150 ppm) 173
Şekil 4-120: Madde 4j'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,25-8,00 ppm; δ 120-134 ppm).....174
Şekil 4-121: Madde 4j'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,10-2,84 ppm; δ 4-46 ppm).....175
Şekil 4-122: Madde 4j'nin Mass spektrumu 176
Şekil 4-123: Madde 4k'ın IR spektrumu 177
Şekil 4-124: Madde 4k'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm) 178
Şekil 4-125: Madde 4k'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-11,40 ppm).....178
Şekil 4-126: Madde 4k'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,20-3,50 ppm) 179
Şekil 4-127: Madde 4k'nın ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm) 180
Şekil 4-128: Madde 4k'nın ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 122-148 ppm).....180
Şekil 4-129: Madde 4l'nin IR spektrumu 182
Şekil 4-130: Madde 4l'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm).....183
Şekil 4-131: Madde 4l'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,2-8,2 ppm) 183
Şekil 4-132: Madde 4l'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,00-3,50 ppm) 184
Şekil 4-133: Madde 4l'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm) 185
Şekil 4-134: Madde 4l'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 115-148 ppm) 185
Şekil 4-135: Madde 4l'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,50-8,40 ppm; δ 10-140 ppm).....186
Şekil 4-136: Madde 4l'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,00-8,10 ppm; δ 118-134 ppm).....187
Şekil 4-137: Madde 4l'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,20-3,00 ppm; δ 10-44 ppm).....188
Şekil 4-138: Madde 4m'nin IR spektrumu 189
Şekil 4-139: Madde 4m'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 190
Şekil 4-140: Madde 4m'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,14-8,40 ppm) 190
Şekil 4-141: Madde 4m'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-4,80 ppm) 191
Şekil 4-142: Madde 4m'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm) 192
Şekil 4-143: Madde 4m'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 120-180 ppm) 192
Şekil 4-144: Madde 4m'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 9,4-60 ppm) 193
Şekil 4-145: Madde 4m'nin HSQC-2D spektrumu (δ 0-11,00 ppm; δ 10-150 ppm).....194
Şekil 4-146: Madde 4m'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,60-8,24 ppm; δ 110-140 ppm).....195
Şekil 4-147: Madde 4m'nin HSQC-2D spektrumu (δ 0-3,00 ppm; δ 0-50 ppm) 196
Şekil 4-148: Madde 4n'nin IR spektrumu.....197
Şekil 4-149: Madde 4n'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm) 198

Şekil 4-150: Madde 4n'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,8-8,2 ppm) 198
Şekil 4-151: Madde 4n'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,30-4,20 ppm) 199
Şekil 4-152: Madde 4n'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm) 200
Şekil 4-153: Madde 4n'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 110-180 ppm).....200
Şekil 4-154: Madde 4n'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 9,4-60 ppm) 201
Şekil 4-155: Madde 4o'nun IR spektrumu.....202
Şekil 4-156: Madde 4o'nun ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm) 203
Şekil 4-157: Madde 4o'nun ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,15 ppm).....203
Şekil 4-158: Madde 4o'nun ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,30-4,10 ppm).....204
Şekil 4-159: Madde 4o'nun ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm).....205
Şekil 4-160: Madde 4o'nun ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 115-147 ppm).....205
Şekil 4-161: Madde 4p'nin IR spektrumu.....207
Şekil 4-162: Madde 4p'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm) 208
Şekil 4-163: Madde 4p'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,30-8,00 ppm) 208
Şekil 4-164: Madde 4p'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0,80-3,00 ppm) 209
Şekil 4-165: Madde 4p'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm) 210
Şekil 4-166: Madde 4p'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 117-152 ppm).....210
Şekil 4-167: Madde 4p'nin HSQC-2D spektrumu (δ 1,00-8,50 ppm; δ 10-150 ppm).....211
Şekil 4-168: Madde 4p'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,60-8,00 ppm; δ 118-134 ppm).....212
Şekil 4-169: Madde 4p'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,38-2,78 ppm; δ 9-24 ppm).....212
Şekil 4-170: Madde 4r'nin IR spektrumu 214
Şekil 4-171: Madde 4r'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm).....215
Şekil 4-172: Madde 4r'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,10-8,10 ppm).....215
Şekil 4-173: Madde 4r'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 1,80-2,95 ppm).....216
Şekil 4-174: Madde 4r'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm).....217
Şekil 4-175: Madde 4r'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 110-180 ppm).....217
Şekil 4-176: Madde 4r'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-25 ppm).....218
Şekil 4-177: Madde 4r'nin Mass spektrumu.....218
Şekil 4-178: Madde 4s'nin IR spektrumu.....220
Şekil 4-179: Madde 4s'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm).....221
Şekil 4-180: Madde 4s'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,20 ppm).....221
Şekil 4-181: Madde 4s'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0,80-4,40 ppm).....222
Şekil 4-182: Madde 4s'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-200 ppm).....223

Şekil 4-183: Madde 4s'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 108-164 ppm).....223
Şekil 4-184: Madde 4s'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 10-70 ppm).....224
Şekil 4-185: Madde 4s'nin HSQC-2D spektrumu (δ 9,70-8,50 ppm; δ 0-133 ppm).....225
Şekil 4-186: Madde 4s'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,14-8,00 ppm; δ 110-134 ppm).....226
Şekil 4-187: Madde 4s'nin HSQC-2D spektrumu (δ 1,20-4,40 ppm; δ 7,00-72,50 ppm).....227
Şekil 4-188: Madde 4s'nin HSQC-2D spektrumu (δ 1,34-2,84 ppm; δ 13,20-20,00 ppm).....228
Şekil 4-189: Madde 4s'nin HMBC-2D spektrumu (δ 1,00-11,50 ppm; δ 10-190 ppm).....229
Şekil 4-190: Madde 4s'nin HMBC-2D spektrumu (δ 9,80-11,24 ppm; δ 112,00-180,20 ppm) 230
Şekil 4-191: Madde 4s'nin HMBC-2D spektrumu (δ 7,14-8,00 ppm; δ 110-164 ppm).....231
Şekil 4-192: Madde 4s'nin HMBC-2D spektrumu (δ 1,10-4,40 ppm; δ 0-180 ppm).....231
Şekil 4-193: Madde 4t'nin IR spektrumu 233
Şekil 4-194: Madde 4t'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm).....234
Şekil 4-195: Madde 4t'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,15-8,00 ppm) 234
Şekil 4-196: Madde 4t'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,30-4,20 ppm) 235
Şekil 4-197: Madde 4t'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,40-2,60 ppm) 235
Şekil 4-198: Madde 4t'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm) 236
Şekil 4-199: Madde 4t'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 122-180 ppm) 236
Şekil 4-200: Madde 4t'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 110-118 ppm) 237
Şekil 4-201: Madde 4t'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 8-68 ppm).....237
Şekil 4-202: Madde 4u'nun IR spektrumu.....238
Şekil 4-203: Madde 4u'nun ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm) 239
Şekil 4-204: Madde 4u'nun ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,20-8,60 ppm).....240
Şekil 4-205: Madde 4u'nun ^{1}H-NMR spektrumu (δ 1,80-3,60 ppm).....240
Şekil 4-206: Madde 4u'nun ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm).....241
Şekil 4-207: Madde 4u'nun ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 10-180 ppm).....242
Şekil 4-208: Madde 4u'nun ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 122-147 ppm).....242
Şekil 4-209: Madde 4u'nun HSQC-2D spektrumu (δ 1,50-11,50 ppm; δ 0-150 ppm).....243
Şekil 4-210: Madde 4u'nun HSQC-2D spektrumu (δ 7,60-8,00 ppm; δ 120-140 ppm).....244
Şekil 4-211: Madde 4u'nun HSQC-2D spektrumu (δ 2,34-2,72 ppm; δ 8-46 ppm).....245
Şekil 4-212: Madde 4v'nin IR spektrumu.....246
Şekil 4-213: Madde 4v'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm).....247
Şekil 4-214: Madde 4v'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,10-8,70 ppm) 247

Şekil 4-215: Madde 4v'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,10-3,60 ppm) 248
Şekil 4-216: Madde 4v'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm) 249
Şekil 4-217: Madde 4v'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 118-152 ppm).....249
Şekil 4-218: Madde 4v'nin HSQC-2D spektrumu (δ 1,50-9,05 ppm; δ 0-140 ppm).....250
Şekil 4-219: Madde 4v'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,60-8,60 ppm; δ 110-137 ppm).....251
Şekil 4-220: Madde 4v'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,00-2,84 ppm; δ 0-44 ppm).....252
Şekil 4-221: Madde 4v'nin Mass spektrumu (ES+) 253
Şekil 4-222: Madde 4v'nin Mass spektrumu (ESI-).....254
Şekil 4-223: Madde 4y'nin IR spektrumu.....255
Şekil 4-224: Madde 4y'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm) 256
Şekil 4-225: Madde 4y'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,00-11,20 ppm).....256
Şekil 4-226: Madde 4y'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,10-8,70 ppm) 257
Şekil 4-227: Madde 4y'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ -10-220 ppm) 258
Şekil 4-228: Madde 4y'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 8-54 ppm) 258
Şekil 4-229: Madde 4y'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 120-180 ppm).....259
Şekil 4-230: Madde 4z'nin IR spektrumu.....260
Şekil 4-231: Madde 4z'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm) 261
Şekil 4-232: Madde 4z'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,20-8,30 ppm).....261
Şekil 4-233: Madde 4z'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 1,60-4,40 ppm).....262
Şekil 4-234: Madde 4z'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 100-180 ppm).....263
Şekil 4-235: Madde 4z'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 4-68 ppm) 263
Şekil 4-236: Madde 4z'nin Mass spektrumu 264
Şekil 5-1: Fenil izotiyosiyanata ait sıvı faz IR spektrumu (SDBS No. 4809) 270
Şekil 5-2: *p*-İzotiyosiyanatobenzen sülfonik asit sodyum tuzuna ait sıvı faz IR spektrumu (SDBS No. 22069).....270
Şekil 5-3: 4-İzotiyosiyanatobenzensülfonamidin (2) ^{1}H-NMR spektrumu 272
Şekil 5-4: a) 4-Azidonitrobenzenin IR Spektrumu, b) 4-(4-Asetil-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)nitrobenzenin IR Spektrumu (Kamalraj ve ark. 2008) 286
Şekil 5-5: 1-[1-(4-Metoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on'un ^{13}C NMR spektrumu (Kamalraj ve ark. 2008).....293
Şekil 5-6: Madde 4b'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,42-8,00 ppm; ^{13}C: δ 110-135,00 ppm).....357

Şekil 5-7: Madde 4b'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 2,2-3,0 ppm; ^{13}C: δ 8,00-48,00 ppm).....357
Şekil 5-8: Madde 4b'ye ait korelasyonların gösterildiği HMBC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,54-8,20 ppm; ^{13}C: δ 120-150 ppm) 358
Şekil 5-9: Madde 4b'ye ait korelasyonların gösterildiği HMBC-2D spektrumu (^{1}H: δ 2,48-2,64 ppm; ^{13}C: δ 95-155 ppm) 358
Şekil 5-10: Madde 4d'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,50-7,99 ppm; ^{13}C: δ 121-134 ppm) 362
Şekil 5-11: Madde 4f'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,56-7,96 ppm; ^{13}C: δ 122-136 ppm) 367
Şekil 5-12: Madde 4f'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 2,20-2,90 ppm; ^{13}C: δ 8,00-22,00 ppm).....367
Şekil 5-13: Madde 4f'ye ait korelasyonların gösterildiği HMBC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,60-8,00 ppm; ^{13}C: δ 120-145 ppm) 368
Şekil 5-14: Madde 4f'ye ait korelasyonların gösterildiği HMBC-2D spektrumu (^{1}H: δ 2,00-2,90 ppm; ^{13}C: δ 125-160 ppm) 368
Şekil 5-15: Madde 4j'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,25-8,00 ppm; ^{13}C: δ 120-134 ppm) 374
Şekil 5-16: Madde 4j'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 2,10-2,84 ppm; ^{13}C: δ 4-46 ppm) 374
Şekil 5-17: Madde 4l'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,00-8,10 ppm; ^{13}C: δ 118-134 ppm) 380
Şekil 5-18: Madde 4l'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 2,20-3,00 ppm; ^{13}C: δ 10-44 ppm) 381
Şekil 5-19: Madde 4m' ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,60-8,24 ppm; ^{13}C: δ 110-140 ppm).....381
Şekil 5-20: Madde 4m'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 0-3,00 ppm; ^{13}C: δ 0-50 ppm) 382
Şekil 5-21: Madde 4p'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,60-8,00 ppm; ^{13}C: δ 118-134 ppm) 388
Şekil 5-22: Madde 4p'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 2,38-2,78 ppm; ^{13}C: δ 9-24 ppm) 389

Şekil 5-23: Madde 4s' ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,14-8,00 ppm; ^{13}C: δ 110-134 ppm) 392
Şekil 5-24: Madde 4s'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 1,20-4,40 ppm; ^{13}C: δ 7,00-72,50 ppm).....393
Şekil 5-25: Madde 4s'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 1,34-2,84 ppm; ^{13}C: δ 13,20-20,00 ppm).....393
Şekil 5-26: Madde 4s' ye ait korelasyonların gösterildiği HMBC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,14-8,00 ppm; ^{13}C: δ 110-164 ppm).....395
Şekil 5-27: Madde 4s' ye ait korelasyonların gösterildiği HMBC-2D spektrumu (^{1}H: δ 1,10-4,40 ppm; ^{13}C: δ 0-180 ppm).....396
Şekil 5-28: Madde 4s'ye ait korelasyonların gösterildiği HMBC-2D spektrumu (^{1}H: δ 9,80-11,24 ppm; ^{13}C: δ 112,00-180,20 ppm) 396
Şekil 5-29: Madde 4u'ya ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,60-8,00 ppm; ^{13}C: δ 120-140 ppm) 401
Şekil 5-30: Madde 4u'nun HSQC-2D spektrumu (δ 2,34-2,72 ppm; δ 8-46 ppm).....402
Şekil 5-31: Madde 4v'ye ait korelasyonların gösterildiği (^{1}H: δ 7,60-8,60 ppm; ^{13}C: δ 110-137 ppm) 403
Şekil 5-32: Madde 4v'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 2,00-2,84 ppm; ^{13}C: δ 0-44 ppm) 404

ŞEMALAR

Şema 2-1: Bazı CA enzimleri tarafından katalizlenen çeşitli hidrolitik reaksiyonlar 9
Şema 2-2: Non-klasik CA inhibitörleri; A: Fenol; B: Kumarin ve hidroliz ürünü; C: Poliamin, n: tam sayı, R: N ya da C atomu; D: Sülfokumarin ve hidroliz ürünü; E: Karboksilik asit; F: Fulleren türevi. 29
Şema 2-3: Sülfonamidlerin genel sentezi 31
Şema 2-4: Prontosil'in sülfanilamide dönüşümü 32
Şema 2-5: TSC'lerin tiyon-tiyol tautomerizmi 44
Şema 2-6: TSC'lerin genel sentezi 45
Şema 3-1: Reaksiyon koşullar: i) ClCSCl, HCl; ii) $H_2NNH_2.H_2O$; iii) HCl, $NaNO_2$, NaN_3; iv) CH_3ONa, CH_3OH, $CH_3COCH_2COCH_3$; v) CH_3OH, 80 °C. 78
Şema 5-1: 4-İzotiyosiyanatobenzensülfonamidin sentezi.....268
Şema 5-2: *N*-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamidin (3) sentezi 273
Şema 5-3: (Non)sübstitüe anilin diazonyum klorür oluşumu 279
Şema 5-4: (Non)sübstitüe aril azid (B) oluşumu.....280
Şema 5-5: 1-[5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C) sentezi 281
Şema 5-6: 1-[1-(4-Metoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on'un ^{1}H NMR verileri 289
Şema 5-7: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevlerinin sentezi 297
Şema 5-8: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevlerinin sentezi için önerilen sentez mekanizması 299
Şema 5-9: 4e, 4j, 4r, 4v ve 4z bileşiklerinin (+) ESI kütle spektrumlarında moleküler iyon pikleri ve bazı fragmantasyon yolları 416
Şema 5-10: 4e, 4v ve 4z bileşiklerinin (+) ESI kütle spektrumunda izlenen bazı fragmantasyon yolları 416
Şema 5-11: 4e, 4j ve 4z bileşiklerinin (+) ESI kütle spektrumunda izlenen ileri ana parçalanma yolu ve iyonları.....417

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AAZ	Asetazolamid
AE	Anyon değiştiriciler
ATP	Adenozin tri fosfat
BT	HCO_3^- taşıyıcı
CA	Karbonik anhidraz enzimi
CA	Katalitik alan
CAI	Karbonik anhidraz inhibitörü
CAMs	Hücre adezyon molekülleri
CARPs	Karbonik anhidraz ilişkili proteinler
d	dublet
D_2O	Döteryum oksit
DAD	Diode array dedektörü
DCIS	Duktal karsinoma *in situ*
der.	derişik
ECD	Ekstraselüler domain
EM	Enerji minimizasyonu
GABA	Gama aminobütirik asit
GLUT1	Glukoz taşıyıcı 1
hCA	İnsan karbonik anhidraz enzimi
HRE	Hipoksi respond elementi
Hz	Hertz
IC	İntraselüler kuyruk
IR	İnfrared
İTK	İnce tabaka kromatografisi
K	Kelvin
K_i	Enzim inhibisyon sabiti
LC-MS	Sıvı kromatografi – kütle spektrometresi

m	multiplet
Mab	Monoklonal antikor
MAO	Monoaminooksidaz
mCA	Murin karbonik anhidraz
MCT	Monokarboksilaz taşıyıcıları
MHz	Megahertz
NBC	Na^+/HCO_3^- kanalları
NHE	Na^+/H^+ değiştirici
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
ns	Nanosaniye
ODD	Oksijen bağımlı degredasyon
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PG	Peptidoglikan
PHD	Pirolil hidroksilaz
pH_e	Ekstraselüler pH
pH_i	İntraselüler pH
pK_a	Asidik iyonlaşma sabiti
ppm	Part per million
q	kuartet
s	singlet
TM	Transmembran domain
UV	Ultraviyole

ÖZET

Ahmadova, L. (2025). Karbonik Anhidraz hCA IX/XII Enzim İnhibisyonu Gösterebilecek Sülfonamid Artığı Taşıyan Triazol Türevi Yeni Moleküller Üzerine Çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. İstanbul.

Bu doktora tezinin temel amacı, güncel literatür bilgileri doğrultusunda, düşük dozlarda etkili, yan etkileri azaltılmış, tümör hücrelerine seçici ve direnç gelişimini engelleme potansiyeline sahip yeni antikanser ilaç adaylarının tasarımı ve sentezini gerçekleştirmektir. Bu doğrultuda, çalışmanın ilk aşamasında 4-aminobenzensülfonamid (**1**) bileşiğinden başlayarak 4-izotiyosiyanatobenzensülfonamid (**2**) sentezlenmiş, ardından bu bileşiğin hidrazin hidrat ile tepkimesi sonucunda *N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (**3**) elde edilmiştir. Diğer yandan, (non)sübstitüe anilin türevlerinden (**A1-A23**) yola çıkılarak karşılık gelen azid türevleri (**B1**–**B23**) sentezlenmiş, bu azid türevleri ise 1-[5-metil-1-(non)sübstitüefenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on türevlerine (**C1-C23**) dönüştürülmüştür. Son aşamada, bileşik **3** ile **C1-C23** türevleri arasında gerçekleştirilen reaksiyon sonucu 2-[1-(5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevleri (**4a**-**4z**) elde edilmiştir. Tüm sentezlenen bileşiklerin yapısal doğrulama ve saflık analizleri, çeşitli analitik ve spektral yöntemlerle gerçekleştirilmiştir. Final ürünler olan **4a**-**4z** türevlerinin, kanserle ilişkili karbonik anhidraz izoenzimleri hCA IX ve hCA XII ile hedef dışı izoenzimler hCA I ve hCA II üzerindeki enzim inhibisyon aktiviteleri değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, bu bileşiklerin hCA IX ve XII'ye karşı benzer inhibisyon aralıklarında etkili olduğunu göstermiştir (K_i değerleri: hCA IX için 16,2-156,1 nM; hCA XII için 15,0-183,9 nM). Ayrıca, bu bileşiklerin hCA I'e kıyasla hCA II üzerinde daha düşük inhibisyon gösterdiği ve bu nedenle daha seçici olduğu belirlenmiştir. Özellikle bileşik **4b**, hem hCA IX (K_i=24,8 nM) hem de hCA XII (K_i=15,0 nM) üzerinde yüksek inhibitör etkinlik göstermiştir. Bununla birlikte, **4b**, **4o**, **4p**, **4r** ve **4v** bileşikleri hCA IX izoenzimi için en düşük inhibisyon değerlerine sahip adaylar olarak öne çıkmıştır (sırasıyla K_i=24,8; 28,4; 16,2; 26,0 ve 28,4 nM). hCA XII'ye karşı ise en etkili bileşikler **4b** (K_i=15,0 nM) ve **4l** (K_i=28,1 nM) olarak belirlenmiştir. Ayrıca, **4a-4z** türevi bileşiklerin farmakokinetik özellikleri Schrödinger LLC'nin QikProp modülü kullanılarak hesaplanmıştır. Bu kapsamda hidrojen bağı sayısı, lipofiliklik (logP), suda çözünürlük (logS), serum albümin bağlanması, Caco-2 geçirgenliği, kan-beyin bariyeri geçirgenliği, metabolik reaksiyon sayısı, polar yüzey alanı, oral absorbsiyon düzeyi ve Lipinski kurallarına uygunluk gibi 11 ADME parametresi değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Karbonik anhidraz IX/XII, Antikanser, 1,2,3-triazol, benzensülfonamid, ADME.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No. TDK-2023-39916).

ABSTRACT

Ahmadova, L. (2025). Studies on Novel Triazole Derivatives Bearing Sulfonamide Moiety as Potential Inhibitors of Carbonic Anhydrase Isoenzymes hCA IX/XII. Istanbul University, Institute of Health Sciences, PhD Dissertation. Department of Pharmaceutical Chemistry, Istanbul.

The main aim of this PhD dissertation is to design and synthesize novel anticancer drug candidates that are effective at low doses, have minimized side effects, exhibit selectivity toward tumor cells, and possess the potential to prevent the development of resistance-based on current literature data. In this context, starting from 4-aminobenzenesulfonamide **(1)**, 4-isothiocyanatobenzenesulfonamide **(2)** was synthesized, followed by the reaction with hydrazine hydrate to obtain *N*-(4-sulfamoylphenyl)hydrazinecarbothioamide **(3)**. On the other hand, azide derivatives (**B1**–**B23**) were synthesized from (non)substituted aniline derivatives (**A1**-**A23**), and these azides were converted into 1-[5-methyl-1-(non)substituted phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]ethan-1-one derivatives (**C1**-**C23**). In the final step, the reaction of compound 3 with **C1**-**C23** yielded 2-[1-(5-methyl-1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)ethylidene]-*N*-(4-sulfamoylphenyl)hydrazine-1-carbothioamide derivatives (**4a**-**4z**). Structural elucidation and purity analyses of all synthesized compounds were performed using analytical and spectral methods. The final target compounds (**4a**-**4z**) were subjected to enzyme inhibition assays against cancer-related carbonic anhydrase isoenzymes hCA IX and hCA XII, as well as off-target isoenzymes hCA I and hCA II. The obtained data demonstrated that the compounds exhibited inhibitory activity in similar ranges against hCA IX and XII (K_i values: 16.2–156.1 nM for hCA IX and 15.0-183.9 nM for hCA XII). Moreover, the compounds showed greater selectivity for hCA I over hCA II. Notably, compound **4b** stood out with remarkably low inhibition values for hCA IX and hCA XII (K_i=24.8 nM and 15.0 nM, respectively). Compounds **4b**, **4o**, **4p**, **4r**, and **4v** also displayed the lowest inhibition values against hCA IX (K_i values: 24.8, 28.4, 16.2, 26.0, and 28.4 nM, respectively). Regarding hCA XII, compounds **4b** and **4l** exhibited the lowest inhibition values (15.0 and 28.1 nM, respectively). In addition, pharmacokinetic properties of the **4a**-**4z** derivatives were predicted using the QikProp module of Schrödinger LLC. Eleven ADME parameters were evaluated, including the number of hydrogen bonds, lipophilicity (logP), aqueous solubility (logS), serum albumin binding, Caco-2 permeability, blood-brain barrier permeability, number of likely metabolic reactions, polar surface area, oral absorption, and compliance with Lipinski's Rule of Five.

Keywords: Carbonic Anhydrase IX/XII, Anticancer, 1,2,3-triazole, benzenesulfonamide, ADME.

This study was supported by the Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University (Project No. TDK-2023-39916).

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, dünyadaki en ölümcül ve korkutucu hastalıklardan biri olan ve önemli bir halk sağlığı sorunu olarak tanınan kanser, anormal hücrelerin kontrolsüz büyümesi nedeniyle meydana gelir ve vücuttaki herhangi bir organ veya dokuda başlayarak vücudun diğer bölgelerine yayılabilir. Bu durum metastaz olarak adlandırılır ve dünya çapında kardiyovasküler hastalıklardan sonra kanserle ilişkili ölümün en önemli nedenlerinden biri olduğu bildirilmektedir (Laamari ve ark. 2015; Zugazagoitia ve ark 2016; Nagai ve ark 2017). Raporlara göre, Amerika Birleşik Devletleri 2025'te 2 041 910 yeni kanser vakası ve kanserle ilişkili nedenlerden 618,120 ölüm kaydetmiştir (Siegel ve ark. 2025). Küresel Hastalık Yükü (GBD) 2015 verilerine göre erkeklerde en yaygın akciğer, karaciğer ve mide kanserinin; kadınlarda ise meme, akciğer ve kolorektal kanserlerinin önde gelen ölüm nedenleri olduğu bildirilmektedir (H. Wang vd., 2016). Her geçen gün kanser vakalarının önlenmesi ve iyileştirilmesi konusunda ilerleme kaydedilmesine rağmen, iyi bir tedavi yöntemi bulmak hala zordur (Ma ve ark. 2017).

Kanser tedavisi için sıklıkla kullanılan yöntemler cerrahi müdahale ve/veya radyoterapi, kemoterapi ve immün terapi gibi cerrahi olmayan yaklaşımlardan ibarettir. Kanser tedavisinde temel amaç, sağlıklı doku ve organlara zarar vermeden (seçici sitotoksisite) yalnızca kanser hücrelerini hedef alarak metastazları önleyici antikanser etki elde etmektir (Mansoori et al. 2017). Bugüne kadar, çeşitli kanser türlerinin tedavisi için onaylanmış 100'den fazla ilaç molekülü bulunmaktadır. Ancak bu tedaviler, tümör hücrelerini hedeflemedeki seçiciliğin yetersizliği nedeniyle genellikle çok toksik olup, tümör hücrelerinin tedaviye karşı "direnç" olarak adlandırılan duyarsızlığı nedeniyle etkisiz kalmaktadır. Tümör hücrelerinin bu davranışının hipoksi ve sonuçlarının neden olduğu mikroçevresel heterojenlikten kaynaklandığı bilinmektedir (Ondriskova ve ark. 2015; Rani ve ark. 2022). Heterojen tümör mikroçevresi, metastaz, kanserin kötü huylu hale gelmesi ve kemorezistans için gereklidir (Hass ve ark. 2020). Sonuç olarak, sağlıklı dokulara zarar vermeden yalnızca kanser hücrelerini hedef alabilen ve kanser hücrelerinin mikroçevresini bozabilen yeni antikanser moleküllerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Karbonik anhidrazlar, vücutta çeşitli ve önemli fiziolojik fonksiyonlarda rol oynayan metaloenzimlerdir. Evrimsel olarak α, β, γ, δ, ζ, η, θ ve ι olmak üzere birbirinden bağımsız sekiz tipi vardır (Nocentini ve ark. 2021). Memelilerde, farklı önemli fizyolojik rollere sahip 16

α-CA izole edilmiştir (Chegwidden 2021). Bunlar arasında en fazla dikkat çekenler, hipoksik tümör hücrelerinde aşırı eksprese olan tümör ilişkili hCA IX ve hCA XII enzimleridir. Bu enzimleri seçici olarak inhibe eden moleküller, mevcut tedavi yöntemlerine duyarsızlık gösteren kanser türlerinin tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. (Mboge ark. 2018; Tars ve Matulis 2019).

Sülfonamidler ve izosterlerini içeren bileşik grupları, metal iyonlarına bağlanabilen yapıları sayesinde karbonik anhidraz enzimlerini etkili bir şekilde inhibe eden moleküller olarak bilinmekte ve antikanser etkileri de dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde uzun süredir klinik olarak kullanılmaktadır. (Carta ve ark. 2014).

Triazollerin çeşitli biyolojik etkileri yıllardır araştırmacıların dikkatini çekmektedir (Ma ve ark. 2014, Kashyap ve ark. 2018). Çeşitli triazol yapıları arasında yer alan 1,2,3-triazoller, anti-HIV, antikanser ve antimikrobiyal etkiler de dahil olmak üzere geniş bir farmakolojik aktivite yelpazesine sahip önemli bir heterosiklik bileşik sınıfını oluşturmaktadır. (Da Silva ve ark. 2009, Brik ve ark. 2005, Dorion ve ark. 2011, Peterson ve ark. 2010, Fichtali ve ark. 2016). 1,2,3-Triazol grubunu içeren ilaç molekülleri arasında; Tazobaktam (β-laktamaz inhibitörü), Sefatriazin (oral yolla kullanılan yarı sentetik bir sefalosporin antibiyotik), Rufinamid (bir antikonvülsan) ve Karboksiamidotriazol (lenfoma ve akciğer kanseri tedavisinde kullanılan bir antikanser ajan) örnek olarak verilebilir. Araştırmalar, sülfonamid grubu ve triazol halkası içeren moleküllerin, tümör ilişkili karbonik anhidraz enzimlerini inhibe ederek antikanser etki gösterebileceğini ortaya koymaktadır. (Bekheit ve ark. 2021; Siliveria ve ark. 2019; Elzahhar ve ark. 2020).

Son dönemde, çeşitli biyolojik aktivitelere sahip Schiff bazları, özellikle antikanser potansiyelleri nedeniyle araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Güzel-Akdemir ve ark. (Güzel-Akdemir ve ark. 2015), Schiff bazı içeren sülfonamid bileşiklerinin hCA IX ve hCA XII enzimlerinin potansiyel inhibitörleri olduğunu bildirmiştir. Heterosiklik kimyada, azin bağlayıcı (kenetleme) sistemi olarak bilinen Bis-Schiff bazı yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, meme kanseri ve lösemide bazı azin türevi bileşiklerin etkili olduğu bildirilmiştir. (Bondock ve ark. 2016).

Bu doktora tez çalışmasının amacı, mevcut literatür bilgileri ışığında; daha az yan etkiye sahip, düşük dozlarda etkili, tümör hücrelerine seçici ve direnç gelişimini önleyici potansiyele sahip yeni antikanser ilaç moleküllerinin tasarım ve sentezini gerçekleştirmek; ayrıca sentezlenen moleküllerin, tümörle ilişkili karbonik anhidraz izoenzimleri hCA IX ve

hCA XII ile hedef dışı izoenzimler olan hCA I ve hCA II üzerindeki enzim inhibisyon aktivitelerinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanserin Genel Özellikleri ve Etkileri

Kanser, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, anormal hücrelerin kontrolsüz büyüme ve yayılımıyla karakterize edilen 200'den fazla hastalık grubundan biri olarak tanımlanmaktadır. Uygun şekilde yönetilmediğinde, kanser önemli oranda morbidite ve mortaliteye yol açmakta ve bu durum onu küresel ölçekte ciddi bir halk sağlığı sorunu haline getirmektedir (Sung ve ark. 2021). Kanser vakalarının insidansında artış gözlenmekte olup, gelişmiş tanı ve tedavi yöntemlerinin katkısıyla önümüzdeki yıllarda kanserden sağ kalan hasta sayısında kayda değer bir artış olması beklenmektedir. (Mariotto ve ark. 2020).

Kanserin yol açtığı mali yükler çok boyutlu ve derindir. Tedavi giderleri ile hastane yatışlarını kapsayan doğrudan tıbbi maliyetler genellikle oldukça yüksektir. Örneğin, kanserden sağ kalan bireylerin sağlık hizmetlerine ilişkin harcamalarının yalnızca tedavi sürecinin başlangıcıyla sınırlı kalmadığı; agresif tedavi protokollerinin sonucunda uzun vadede de önemli ölçüde maliyetlerin arttığı gösterilmiştir (Mariotto ve ark. 2020; Alzehr ve ark. 2022). Ayrıca, 18-64 yaş aralığındaki kanser hastalarının bireysel bütçelerinden yaptıkları sağlık harcamalarının finansal zorluklara yol açabileceği ve bunun sağlık hizmetlerine erişimi kısıtlayarak genel yaşam kalitesini olumsuz etkileyebileceği ifade edilmektedir (Ekwueme, 2019).

Kanserin doğrudan tedavi giderleri dışında, hastalık nedeniyle kaybedilen iş gücü ve erken ölüm gibi dolaylı ekonomik kayıplar da mevcuttur. Örneğin, yalnızca Birleşik Krallık'ta her yıl yaklaşık 50.000 çalışabilir yaştaki yetişkinin kanser nedeniyle hayatını kaybetmesi, önemli bir iş gücü kaybına yol açmaktadır (Exarchakou ve ark. 2022). İş gücü kaybı, hastalar ile ailelerinin üzerindeki ekonomik yükü artırmakla kalmayıp, bakım verenlerde psikolojik ve duygusal sorunlara da sebep olmaktadır. Bu durum, literatürde 'finansal toksisite' olarak tanımlanan ekonomik baskıyı beraberinde getirmektedir (Miller ve ark. 2022). Türkiye'de kanserin ekonomik yükü üzerine yapılan araştırmalar, hastalığın hem doğrudan hem de dolaylı maliyetlerinin sağlık sistemi ve toplum üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermektedir. Örneğin, Türkiye'de akciğer kanserinin toplam ekonomik yükü yıllık yaklaşık 1,6 milyar Euro olarak hesaplanmıştır. Bu maliyetin %68,6'sı dolaylı giderlerden, özellikle iş gücü kaybı, erken emeklilik ve hasta ile bakım verenlerin üretkenlik kaybından kaynaklanmaktadır. Kalan

%31,4'lük kısım ise doğrudan tıbbi harcamaları, yani hastane yatışları, ilaç tedavileri ve tıbbi müdahaleleri kapsamaktadır. Bu veriler, Türkiye'de kanserin ekonomik yükünün büyük ölçüde dolaylı maliyetlerden kaynaklandığını ve bu durumun hem hastalar hem de sağlık sistemi için önemli bir finansal baskı oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, kanserin erken teşhisi ve etkili tedavi stratejileri, bu ekonomik yükün azaltılmasında kritik bir rol oynamaktadır (Cicin ve ark. 2021).

Mevcut araştırmalar, COVID-19 pandemisinin bu ekonomik zorlukları daha da artırdığını ortaya koymaktadır. Pandemi sürecinde kanser hastalarının tedaviye erişimde aksaklıklar yaşadığı, bu durumun izolasyon hissini artırdığı ve hastaların tedavi için gerekli mali kaynakları sağlamakta zorlandığı rapor edilmiştir (Rajan ve ark. 2021; Miaskowski ve ark. 2020). Ayrıca, sosyoekonomik açıdan dezavantajlı grupların sağlık hizmetlerine erişimde karşılaştığı eşitsizlikler, kanser sağkalım oranlarında dengesizlikler yaratmakta ve bu gruplar üzerindeki finansal yükü daha da artırmaktadır (Lloyd-Williams ve ark. 2021). 2025 yılı için yapılan en son projeksiyonlara göre, yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 2.001.140 yeni kanser vakası tespit edilmesi beklenirken, 611.720 kişinin kanser nedeniyle hayatını kaybedeceği tahmin edilmektedir (Siegel ve ark. 2025). Kanser vakalarının görülme sıklığı yaşla birlikte artış gösterir. 60 yaş üzerindeki bireylerde invaziv kanser geliştirme riski, genç bireylere oranla iki kat daha fazladır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2050 yılına kadar dünya nüfusundaki 60 yaş üstü birey oranının %12'den %22'ye yükseleceğini ve toplamda bu yaş grubunun 2 milyardan fazla kişiye ulaşacağını öngörmektedir. Bu durum, kanseri yalnızca bir sağlık sorunu olmaktan çıkarıp ekonomik yükü ağır, karmaşık bir tedavi süreci gerektiren küresel bir sorun haline getirmektedir (Cicin ve ark. 2021; Lloyd-Williams ve ark. 2021; Miaskowski ve ark. 2020; Miller ve ark. 2022; Rajan ve ark. 2021; Siegel ve ark. 2025; S. Zhou ve ark. 2023).

2.1.1. Kanserin Biyolojik Temelleri

Kanserin gelişimi genetik mutasyonlara dayansa da çevresel ve epigenetik faktörler bu süreci önemli ölçüde etkiler. DNA replikasyon hataları, kalıtsal veya sonradan kazanılmış mutasyonlar, tümör baskılayıcı genlerin susturulması ve aflatoksin gibi toksik maddelere maruz kalma, kanserin oluşumuna katkıda bulunan ana faktörlerdir. Normal hücrelerin bu değişimleri, dinamik ve çok aşamalı bir süreç olan karsinogeneze yol açar. Kanser hücreleri, kontrolsüz bir şekilde çoğalma, komşu hücreleri istila etme ve bağışıklık sisteminden kaçma gibi özellikler kazanarak homeostaziyi bozar. Bu durum, kanser hücrelerini normal hücrelerden ayıran en

belirgin özelliklerden biridir ve bu özellikler ilk kez Hanahan ve Weinberg tarafından 2000 yılında altı ana başlık altında kavramsallaştırılmış, daha sonra 2022 yılında Hanahan tarafından 14 maddeye genişletilmiştir (Hanahan 2022; Hanahan ve Weinberg 2011).

2.1.2. Tümör Mikroçevresi ve Hipoksinin Rolü

Tümör mikroçevresi (TME), kanser hücrelerinin etkileşimde bulunduğu hücresel mikroyapıyı ifade eder. Bu mikroçevrede, bağışıklık hücreleri, fibroblastlar ve endotel hücreleri gibi destekleyici hücreler yer alır. Ayrıca tümör hücrelerinin metabolik yollarını etkileyen ekstraselüler matris (ECM) ve büyüme faktörleri de önemli bir rol oynar. Tümör mikroçevresi, kanser hücrelerinin büyümesini ve metastazını destekler. Özellikle ECM'nin içerdiği kolajen ve diğer proteinler, antikanser ilaçların tümöre nüfuz etmesini engelleyerek kanser tedavisinde zorluklara neden olabilir (Luo, 2022).

2.1.3. Warburg Etkisi ve Tümör Mikroçevresinde Asidozun Rolü

Hipoksi, yani düşük oksijen seviyeleri, kanser hücrelerinin yaşam döngüsünü ve metabolizmasını doğrudan etkiler. Hipoksik koşullarda, kanser hücreleri enerji üretiminde glikolize yönelir. Glikoliz, oksijen varlığında enerji verimliliği düşük bir mekanizma olsa da, kanser hücrelerinin büyümesi ve çoğalması için gerekli ara ürünleri sağlar. Warburg etkisi olarak bilinen bu fenomen, tümör hücrelerinin oksijen yeterli olsa dahi glikoliz yapma yeteneğini açıklar (DeBerardinis ve ark. 2016).

Warburg etkisi, kanser hücrelerinde sıklıkla gözlemlenen ve hücrelerin yeterli oksijen bulunsa bile enerji üretimi için glikolizi tercih etmesiyle karakterize edilen iyi tanımlanmış bir metabolik adaptasyondur. Bu fenomen ilk olarak Otto Warburg tarafından tanımlanmıştır (Warburg 1956; Vander Heiden et al. 2009). Bu metabolik değişim, hücrelerin hızlı çoğalması için gerekli olan enerji ve biyosentez öncüllerinin üretimini desteklerken, glikozun tam oksidasyona uğramaması sonucunda laktat birikimine neden olur. Biriken laktat, tümör mikroçevresinde asidik bir ortam oluşturur ve bu durum genellikle dış ortam pH'ının yaklaşık 6,0 ila 6,5 seviyelerine düşmesine yol açar (Gatenby ve Gillies, 2008). Bu asidifikasyon sadece pasif bir yan etki değildir; aksine, tümör ilerlemesini doğrudan etkileyen aktif bir mekanizmadır.

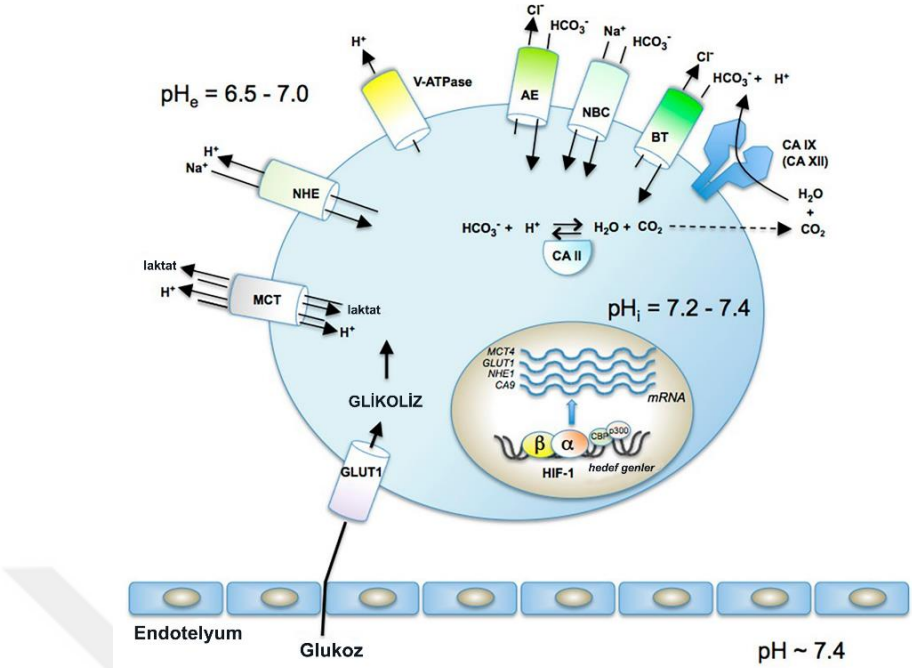
Tümör mikroçevresinde gelişen asidoz, çeşitli patofizyolojik etkilere yol açmaktadır. Bu etkiler arasında bağışıklık yanıtının baskılanması, hücre dışı matriksin parçalanmasının kolaylaşması ve tümör hücrelerinin invazyon ile metastaz yeteneklerinin artması yer almaktadır

(Benej ve ark. 2014; White ve ark. 2017; Becker ve Deitmer 2021; Queen ve ark. 2022). Ayrıca, asidik ortam hem tümör hücrelerinde hem de stromal hücrelerde çeşitli stres yanıtlarını tetikleyerek yeni adaptasyonlara yol açabilir. Örneğin, güncel çalışmalar, asidozun endotelyal hücrelerde proton algılayıcı reseptörler aracılığıyla stres yanıtı yollarını aktive ettiğini göstermektedir (Chen ve ark. 2020). Bu değişen sinyal yolları, endotelyal ve bağışıklık hücrelerinde tümör destekleyici ve bağışıklık baskılayıcı etkileri daha da pekiştirir. Ayrıca, asidozun, kanser hücrelerinde besin kıtlığı gibi stresli çevresel durumlara adaptasyonu kolaylaştırmak amacıyla, glikolize dayalı ATP üretiminden oksidatif fosforilasyona geçişi destekleyen metabolik yeniden programlamaya yol açtığı bildirilmektedir (Chiche ve ark. 2009). Bu metabolik esneklik, tümör hücrelerinin değişken çevresel koşullara uyum sağlaması açısından kritik öneme sahiptir.

Sonuç olarak, Warburg etkisi ve buna bağlı olarak gelişen asidoz, tümör büyümesi ve ilerlemesine elverişli bir mikroçevre oluşturmak üzere birbirini tamamlayan süreçler olarak işlev görür. Laktat üretimi ise yalnızca bir metabolik yan ürün olmanın ötesinde, tümör mikroçevresinin yeniden şekillenmesinde rol alan önemli bir sinyal molekülü görevi üstlenir. Bu durum, anjiyogenez, bağışıklıktan kaçış ve metastaz gibi hayati süreçlere doğrudan katkı sağlar (Supuran 2017).

Hipoksiye eşlik eden hücre dışı asidoz, tümör hücrelerinin büyümesini desteklerken, normal hücrelerin büyüme ve gelişme süreçlerini olumsuz etkiler. Bu ortam, tümör hücrelerinin çoğalması, çevre dokulara yayılması ve nihayetinde birincil metastazın oluşmasına zemin hazırlar (Supuran 2017).

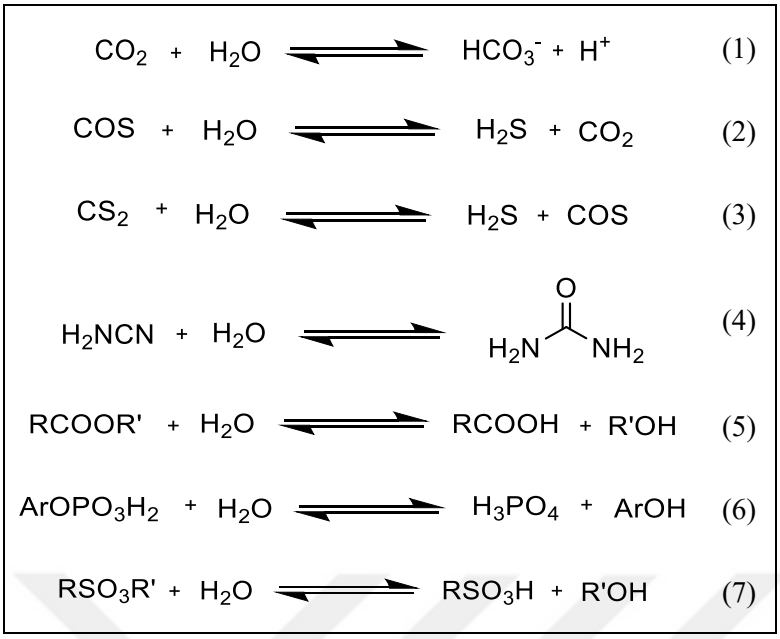
Sonuç olarak, kanserin biyolojik temelleri ile tümör mikroçevresine ait çevresel faktörler arasındaki etkileşim, hastalığın anlaşılması ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır. Özellikle hipoksi gibi mikroçevresel unsurların incelenmesi, tümörün büyüme ve metastaz mekanizmalarının aydınlatılması ile hedefe yönelik terapötik yaklaşımlar geliştirilmesi bakımından umut vaat etmektedir.



Şekil 2-1: Tümör hücresinde pH düzenlemesinde yer alan proteinler. GLUT1: Glukoz taşıyıcı protein izoformu 1, MCT: Monokarboksilat taşıyıcı, NHE: Na^+/H^+ değiştirici, V-ATPase: Plazma membran proton pompası, AE: Cl/HCO_3^- kanalları, BT: HCO_3^- taşıyıcı; CO_2 hidrasyonu

2.2. Karbonik Anhidraz Enzimi

Karbonik anhidrazlar (CA, EC 4.2.1.1), aktif bölgelerinde genelde bir çinko (Zn^{2+}) iyonu bulunduran ve karbon dioksidin (CO_2) geri dönüşümlü hidrasyonunu katalizleyerek, bir bikarbonat (HCO_3^-) iyonuna ve bir protona (H^+) ayrışmasını sağlayan (reaksiyon 1), tüm canlı organizmalarda yaygın dağılım gösteren büyük bir metalo-enzim familyasıdır (Supuran 2008, 2021). Bunun dışında, karbonil sülfür (COS) ve karbon disülfür (CS_2) gibi moleküllerin hidrolitik prosesleri (reaksiyon 2 ve 3), siyanamidlerin hidrasyonu (reaksiyon 4), esterlerin hidrolizi gibi birçok reaksiyon (reaksiyon 5-7), bazı karbonik anhidraz enzimleri tarafından gerçekleştirilmektedir (Şema 2-1) (Supuran 2008; Innocenti ve Supuran 2010; Alterio ve ark. 2012; De Simone ve ark. 2013).



Şema 2-1: Bazı CA enzimleri tarafından katalizlenen çeşitli hidrolitik reaksiyonlar

2.2.1. Karbonik Anhidrazların Genel Özellikleri

CA, Zn^{2+} iyonu içeren, CO_2'nin geri dönüşümlü hidrasyonunu katalizleyerek HCO_3^- ve H^+ oluşumunu sağlayan metaloenzimlerdir. Bu enzimler, canlı organizmalarda pH homeostazı, solunum, elektrolit dengesi ve tümör oluşumu gibi kritik süreçlerde hayati bir role sahiptir. Ayrıca, CA'lar, çeşitli substratların hidrolitik reaksiyonlarını da katalize edebilir (Supuran 2008; İmtiyaz Hassan ve ark. 2013; Chegwidden 2021).

CA enzimleri, ilk olarak 1932 yılında CO_2'nin HCO_3^-'e dönüşümünü katalize eden enzimler olarak tanımlanmıştır (Meldrum ve Roughton 1933; Stadie ve O'Brien 1933). 1939'da Keilin ve Mann, bu enzimin Zn^{2+} iyonu içerdiğini keşfetmiş ve kısa süre sonra bu enzime "karbonik anhidraz" adı verilmiştir (Mann ve Keilin 1939; Davenport 1984). Bu keşif, karbonik anhidraz inhibitörleri gibi terapötik ajanların geliştirilmesine olanak sağlamıştır.

CA enzimleri, CO_2'nin hidrasyonunu katalize ederek kararsız bir ara ürün olan karbonik asidin (H_2CO_3) oluşmasını sağlar. H_2CO_3, kendiliğinden HCO_3^- ve H^+'a ayrışır. Doğadaki en hızlı enzimlerden biri olan karbonik anhidraz, bu reaksiyonun hızını saniyede 100.000 ile 1.000.000 kat artırabilir (Supuran 2008; Capasso ve Supuran 2015). Bu yüksek katalitik hız, özellikle pH regülasyonu ve metabolik süreçler açısından kritik öneme sahiptir.

2.2.2. Karbonik Anhidraz Ailesi ve İzoenzimleri

CA'lar, evrimsel ve yapısal farklılıklarına göre α, β, γ, δ, ζ, η, θ ve ι olmak üzere sekiz aileye ayrılmaktadır. Her bir aile, kendine özgü protein katlanma biçimleri, aktif bölge

mimarileri ve kinetik özellikler sergileyerek farklı biyolojik işlevler üstlenmiş ve çeşitli çevresel koşullara adapte olmuştur. (Jensen ve ark. 2020).

α ailesi, başta insanlar olmak üzere hayvanlarda baskın olarak bulunmakta olup, pH dengesi ve CO_2 taşınması gibi birçok fizyolojik süreçte görev aldığı için en kapsamlı şekilde incelenmiş gruptur. β ailesi ise bitkiler, bakteriler ve bazı mantar türlerinde yaygın olup, α ailesinden farklı ikincil yapı organizasyonuna sahiptir. γ ailesi, çoğunlukla arkelerde ve bazı bakterilerde bulunur, trimerik yapılar oluşturur ve CO_2 katalizinde alternatif bir yapısal düzenleme sergiler. δ ailesi, yalnızca diyatomlarda görülen ve deniz ekosistemine özgü bir CA formudur. ζ ailesi genellikle deniz canlılarında bulunur ve bazı üyeleri, çinko yerine kadmiyum kullanma gibi özgün özellikler taşır. η ailesi, sıtma etkeni *Plasmodium* gibi bazı protozoonlarda tanımlanmış olup, klasik α ve β ailelerinden farklı kinetik özelliklere sahiptir. Yeni tanımlanan θ ve ι aileleri ise karbonik anhidraz süper ailesinin evrimsel çeşitliliğini yansıtır; θ ailesi sucul organizmalarda özgün yapısal özellikler gösterirken, ι ailesi benzersiz aktif bölge düzenlemeleri ve özgün substrat seçiciliği ile öne çıkar (Supuran 2010; Silvia Bua 2019).

Bu sınıflandırma, CA'ların genetik farklılaşma ve yapısal adaptasyon yoluyla organizmalara özgü fizyolojik işlevleri nasıl yerine getirdiğini göstermektedir. Farklı yaşam ortamlarına uyum sağlayan bu fonksiyonel çeşitlilik, CA enzimlerini hem terapötik hedefler hem de biyoteknolojik uygulamalar açısından değerli kılmaktadır (Mishra ve ark. 2020; Supuran 2021).

2.2.3. İnsan Karbonik Anhidraz Enzimleri (hCA)

α-CA, insanlarda en yaygın olarak görülen izoenzim ailesidir. Memelilerde 16 farklı α-CA izoenzimi tanımlanmış olup, bunlardan hCA I-IV, VA, VB, VI, VII, IX ve XII-XIV aktif özellik göstermektedir. Özellikle hCA I, hCA II ve hCA III, yüksek katalitik aktiviteye sahip olup, farklı dokularda spesifik işlevler üstlenmektedir. Buna karşılık, hCA VIII, X ve XI izoenzimleri akatalitik özellik gösterdiğinden dolayı, CA-ilişkili proteinler (carbonic anhydrase-related proteins, CARPs) olarak sınıflandırılmaktadır (Alterio ve ark. 2012; İmtiyaz Hassan ve ark. 2013; Supuran 2016b).

Katalitik bölgelerinin hücre içi lokalizasyonlarına göre hCA izoformları çeşitli sınıflara ayrılmaktadır. Bu bağlamda, hCA I, hCA II, hCA III, hCA VII ve hCA XIII izoformları sitozolik; hCA IV membrana bağlı; hCA IX, hCA XII ve hCA XIV ise transmembran yapıda tanımlanmaktadır. Mitokondri içinde lokalize olan izoformlar hCA VA ve hCA VB'dir. Öte

yandan, hCA VI izoformunun, salgı yoluyla dış ortama taşındığı ve özellikle tükrük ile süt salgılarında bulunduğu rapor edilmiştir (Supuran ve ark. 2004; Supuran 2012, 2021).

İzoenzimlerden hCA IV, hCA IX, hCA XII ve hCA XIV hücre zarına bağlı izoformlar olup, bu enzimlerin katalitik bölgeleri hücre dışı boşluğa yönelmiştir. Her biri, tek bir transmembran heliksi ile kısa bir sitoplazmik kuyruk yapısına sahiptir. Bu izoformlardan hCA IV, zarla bağlantısını glikozilfosfatidilinositol (GPI) çapası aracılığıyla sağlar (Baranauskienė ve Matulis 2019).

hCA izoenzimlerinden bazıları yalnızca belirli doku veya organlarda bulunurken, bazıları çok sayıda dokuda bulunabilmektedir. Katalitik aktivite göstermeyen hCA X ve hCA XI izoformlarının ekspresyonu büyük ölçüde merkezi sinir sistemiyle sınırlıdır. hCA I izoformu, eritrositlerde ve göz dokusunda yaygın olarak bulunur. hCA IX izoformu, hipoksik koşullarda artış göstererek çeşitli tümör hücrelerinde ve mide mukozasında yüksek düzeyde bulunmaktadır. hCA XII ise böbrek, ince bağırsak ve göz başta olmak üzere çeşitli epitel dokularda yer almaktadır (Carta ve ark. 2014; Supuran ve Mugelli 2019; Nocentini ve ark. 2019; Chegwidden 2021).

hCA izoformları, farklı katalitik özellikler, subselüler lokalizasyonlar ve doku/organ ekspresyon profilleri sergilemektedir. Her bir izoform, karbon dioksit hidrasyonu üzerindeki katalitik etkinliği, hücre içi konumu ve dokuya özgü dağılımı açısından farklılık göstermektedir (Carta ve ark. 2014; Supuran ve Mugelli 2019; Nocentini ve ark. 2019; Chegwidden 2021). Aşağıda, hCA izoformlarına ilişkin temel özellikler özetlenmiştir:

- **hCA I:** Düşük düzeyde katalitik aktiviteye sahiptir. Başlıca eritrositlerde, gastrointestinal sistemde ve oküler dokularda bulunur.
- **hCA II:** Yüksek katalitik aktivite gösterir. Eritrositler, gastrointestinal sistem, göz, osteoklastlar, böbrek, akciğer, testis ve beyinde yaygın olarak eksprese edilir.
- **hCA III:** Çok düşük katalitik aktiviteye sahiptir. Bulunduğu başlıca dokular iskelet kasları ve adipositlerdir.
- **hCA IV:** Orta düzeyde katalitik aktiviteye sahip, membrana bağlı bir izoenzimdir. Böbrek, akciğer, pankreas, beyin kapillerleri, kolon, kalp kası ve gözde lokalizedir.

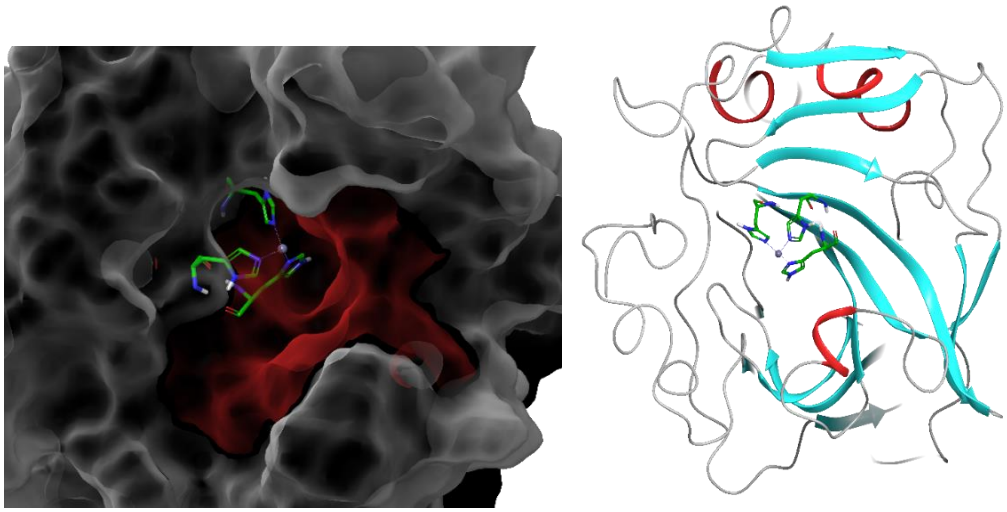
- **hCA VA:** Düşük katalitik aktiviteye sahip mitokondriyal bir izoformdur ve öncelikle karaciğerde bulunur.
- **hCA VB:** Yüksek katalitik aktivite gösteren mitokondriyal bir izoformdur. Kalp ve iskelet kası, böbrek, pankreas, spinal kord ve gastrointestinal sistemde bulunur.
- **hCA VI:** Düşük katalitik aktiviteye sahip, salgılanan tek izoenzimdir. Tükrük ve süt bezlerinde bulunur.
- **hCA VII:** Düşük katalitik aktiviteye sahiptir. Santral sinir sistemi içinde lokalizedir.
- **hCA VIII:** Katalitik aktivite göstermeyen (akatalitik) bir izoformdur. Santral sinir sisteminde eksprese edilir.
- **hCA IX:** Yüksek katalitik aktiviteye sahip transmembran bir izoenzimdir. Hipoksik tümörlerde ve gastrointestinal mukozada aşırı ifade edilir.
- **hCA X:** Katalitik aktiviteye sahip olmayan (akatalitik) bir izoenzimdir. Santral sinir sistemine özgüdür.
- **hCA XI:** Katalitik olarak inaktif bir izoformdur ve MSS'de eksprese edilir.
- **hCA XII:** Düşük katalitik aktiviteye sahiptir. Böbrek, barsak, proliferatif epitel dokular, tümör dokusu, göz ve santral sinir sisteminde bulunur.
- **hCA XIII:** Düşük katalitik aktiviteye sahiptir. Başlıca böbrek, beyin, akciğer ve üreme sisteminde yer alır.
- **hCA XIV:** Düşük katalitik aktivite gösterir. Böbrek, beyin, karaciğer ve göz dokularında bulunur.

2.2.4. Katalitik Mekanizma ve Fizyolojik Önemi

CA'lar, CO_2 ile HCO_3^- arasındaki dönüşümü katalizleyen hayati enzimlerdir. Bu reaksiyon, katalizör olmaksızın da gerçekleşebilse de, fizyolojik pH koşullarında oldukça yavaş ilerler ve organizmaların metabolik ihtiyaçlarını karşılamada yetersiz kalır. CA'lar, bu dönüşüm hızını 10^8 $M^{-1}s^{-1}$ düzeyine kadar artırarak, hücresel pH homeostazının sağlanmasında ve CO_2'nin potansiyel toksik etkilerinin azaltılmasında temel bir rol üstlenir (Supuran ve Simone 2015; Supuran 2016a).

CO_2, lipofilik yapısı sayesinde hücre zarlarını kolaylıkla geçebilir; ancak hücre içinde birikmesi durumunda pH düşüşüne yol açarak toksik etki oluşturabilir. CO_2'nin CA enzimleri aracılığıyla HCO_3^- dönüştürülmesi, yalnızca hücresel pH homeostazının sağlanmasına katkı sunmakla kalmaz, aynı zamanda birçok metabolik süreçte yer alan reaksiyonlar için gerekli bir substratın oluşumunu sağlar. CA izoenzimleri, bu bağlamda HCO_3^- taşınımı, asit-baz dengesinin düzenlenmesi ve bikarbonatın substrat olarak kullanıldığı reaksiyonların kontrolü gibi çeşitli fizyolojik işlevlerde rol oynamaktadır. (Chegwidden 2021).

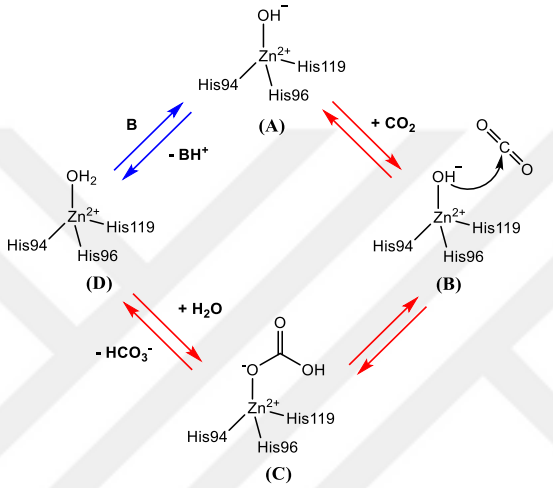
hCA izoenzimleri arasında yüksek düzeyde yapısal benzerlik bulunmakta olup, üç boyutlu yapıları büyük ölçüde örtüşmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi, hCA'ların katalitik aktif bölgeleri, proteinin merkezine doğru uzanan yaklaşık 15 Å derinliğinde, geniş tabanlı ve koni şeklinde bir oyuk içerisinde yer alır. Bu aktif merkezdeki katalitik Zn^{2+}, üç korunmuş histidin kalıntısı (His94, His96 ve His119) tarafından koordine edilir ve dördüncü koordinasyon pozisyonu ise bir su molekülü veya hidroksit iyonu tarafından işgal edilir. Zn^{2+}'ye bağlı bu çözücü molekül, bir treonin (Thr199) kalıntısının hidroksil grubu ve bir glutamik asit (Glu106) kalıntısının karboksilat grubu ile hidrojen bağları kurar. Bu etkileşim ağı, Zn^{2+} ile koordineli suyu nükleofilik hâle getirerek CO_2 substratının uygun şekilde bağlanmasını ve nükleofilik saldırıya açık hale gelmesini sağlar (Supuran 2016b).



Şekil 2-2: A) hACII'nin aktif bölgesi (PDB: 4E3D) koni biçimli boşluğu ve His94, His96 ve His119 ile Zn^{2+} koordinasyonunun gösterimi. Gri küre Zn^{2+}'yi temsil etmektedir. B) Kurdele diyagramı; turkuaz β-ipliklerini ve gri α-helikslerini temsil etmektedir (Trawally 2023)

Aktif bölgedeki hidrofilik ve hidrofobik alanlar, CO_2'nin hidrofobik yapısıyla hidrasyon ürünlerinin hidrofilik özelliklerini dengeler. Örneğin, hidrofobik kalıntılar (Val121, Val143 ve Leu198) CO_2'nin bağlanma bölgesini oluştururken, hidrofilik kalıntılar (Thr199 ve Glu106) Zn^{2+} bağlı suyun reaksiyon mekanizmasını destekler (Supuran ve Simone 2015; Supuran 2016b).

hCA enzimlerinin katalitik mekanizması, aktif bölgede yer alan Zn^{2+} iyonuna koordine olmuş hidroksit iyonunun temel rol oynadığı ve iyi tanımlanmış iki ana basamaktan oluşan bir süreçtir.



Şekil 2-3: hCA'ların katalitik mekanizması. Kırmızı gri oklar, katalitik mekanizmanın ilk adımını tanımlayan reaksiyonları gösterirken mavi oklar, ikinci adımın reaksiyonunu belirtmektedir (Supuran ve Simone 2015)

Bu mekanizma, katalitik aktif hCA izoformlarında (Şekil 2-3A) başlar; burada hidroksit iyonu, CO_2 substratına nükleofilik bir saldırı gerçekleştirir (Şekil 2-3B). Bu saldırı sonucunda, Zn^{2+} iyonuna bağlı bir HCO_3^- iyonu oluşur (Şekil2-3C). Bu ara ürün oldukça kararsızdır ve H_2O ile reaksiyona girerek, HCO_3^- iyonunun salınımına yol açar, bu da enzimin asidik formunun ortaya çıkmasına neden olur (Şekil 2-3D). Asidik form katalitik olarak etkin değildir ve Zn^{2+} iyonuna bağlı su molekülünden bir protonun, harici bir tampon çözeltisine transferi ile yeniden aktif formuna dönüşür (Fisher ve ark. 2007).

Steiner ve arkadaşları (1975) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, reaksiyonun ikinci basamağının hız sınırlayıcı adım olduğu vurgulanmıştır. Bu basamak, Zn^{2+} iyonuna koordine hidroksit iyonunun yeniden oluşumunu içermektedir. Sonraki yıllarda hCA II izoformu üzerinde yapılan kristalografik analizler, reaksiyonun ilk basamağına ilişkin önemli yapısal

veriler sağlamıştır (Domsic ve ark. 2008; Sjöblom ve ark. 2009). Bu çalışmalarda, CO_2 substratının reaksiyonun ilk basamağında, Val121, Val143, Leu198 ve Trp209 kalıntılarıyla sınırlanan küçük bir hidrofobik cebe bağlandığı gösterilmiştir. CO_2 molekülü, oksijen atomlarından birinin, daha önce 'deep water' olarak tanımlanan su molekülünün yer aldığı bölgeye yerleşmesiyle bu cebe bağlanmaktadır (Şekil 2-3). Bu bağlanmayı takiben, Zn^{2+} iyonuna koordine hidroksit iyonu, CO_2 molekülüne nükleofilik bir saldırı gerçekleştirerek HCO_3^- oluşumunu sağlar. Oluşan HCO_3^- iyonu, bağlanma cebinde yer değiştirerek Zn^{2+} ile oksijen atomlarından biri aracılığıyla geçici olarak tetrahedral bir koordinasyon yapısı oluşturur. Hız sınırlayıcı basamağın incelendiği çalışmalarda, Zn^{2+} iyonuna bağlı su molekülünden proton transferini kolaylaştıran amino asidin His64 olduğu tespit edilmiştir. Bu amino asit, birçok hCA izoformunda bu işlevi üstlenmekle birlikte, özellikle yüksek katalitik aktiviteye sahip hCA II izoformunda bu basamağın His64 aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir (Tu ve ark. 1989; Supuran 2008). Ayrıca, Tyr7, Asn62, Asn67, Lys170, Thr199 ve Thr200 gibi hidrofilik bölge amino asitlerinin de bazı hCA izoformlarında proton transfer sürecine katkıda bulunduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (Zheng ve ark. 2008).

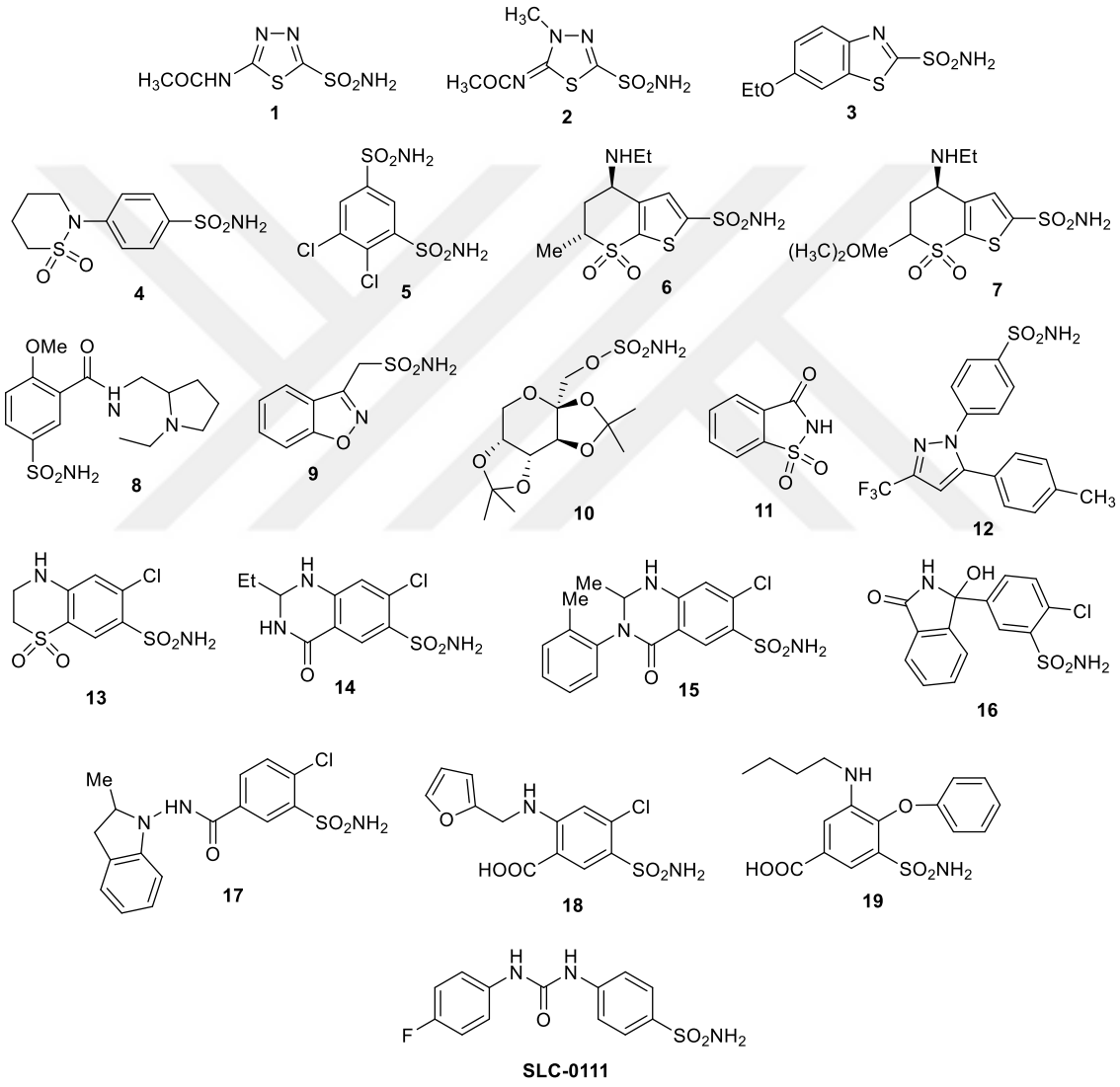
2.2.5. Karbonik Anhidraz İnhibitörlerinin Klinik Potansiyeli ve Yapısal-Farmasötik İncelemesi

Karbonik anhidraz inhibitörleri (CAI), glokom, epilepsi, kanser tedavisi ve enfeksiyonların yönetiminde etkili farmakolojik ajanlar olarak geniş bir uygulama yelpazesi sunmaktadır. Son dönemde, geleneksel sülfonamid ve anyon tipi inhibitörlere ek olarak, farklı etki mekanizmalarına sahip yeni CAI sınıfları da keşfedilmiştir. Bu inhibitörler, beş temel grupta sınıflandırılmaktadır (Supuran 2016a).

2.2.6. Çinko Bağlayıcı Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

CAI'ler, enzimin aktif bölgesine bağlanan çeşitli bileşikler aracılığıyla inhibisyon mekanizmasını gerçekleştirir. Bu mekanizmalar, kapsamlı araştırmalarla detaylandırılmıştır ve başlıca Zn^{2+} bağlayıcı inhibitörler; sülfonamidler ve izosterleri, anyonik bileşikler, ditiyokarbamatlar, karboksilatlar ile hidroksamatlar gibi farklı bileşik gruplarını kapsamaktadır. Bu sınıfın en önemli bileşenlerinden biri olan sülfonamidler, karbonik anhidraz inhibitörleri arasında geniş kullanım alanına sahip olup klinik uygulamalarda yaygın şekilde tercih edilen moleküllerdir. Sülfonamid içeren bileşikler ile inorganik anyonlar, başlangıçta en önemli Zn^{2+} bağlayıcı (metal bağlayıcı) CAI'ler olarak kabul edilmiştir. Bu inhibitörler, aktif bölgedeki Zn^{2+} iyonuyla koordinasyon bağları oluşturarak enzimin katalitik aktivitesini etkili bir şekilde

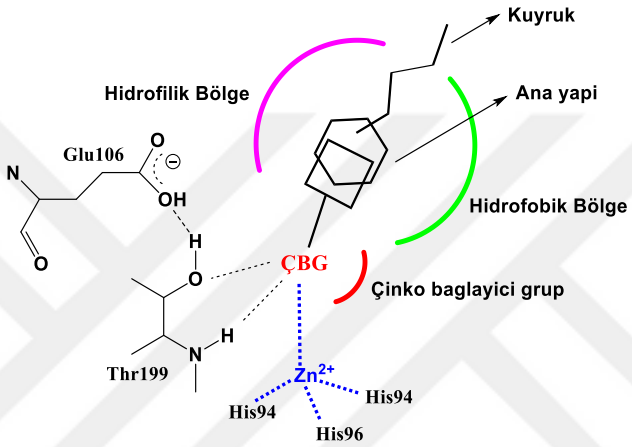
engeller. Sülfonamid içeren asetazolamid, metazolamid ve etoksolamid gibi bileşikler, glokom tedavisinde yanı sıra diüretik ve antiepileptik ajanlar olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. (Supuran 2008, 2011). Üreido-sübstitüe benzensülfonamid türevi olan SLC-0111, ileri evre metastatik solid tümörlerin tedavisinde yapılan faz 1 klinik çalışmalarla güvenli bulunmuş ve 1000 mg/gün dozunda ikinci faz çalışmaları için önerilen doz olarak belirlenmiştir. Mevcut araştırmalar, bu molekülün kanser tedavisindeki potansiyel kullanımını değerlendirmeye devam etmektedir (Supuran 2016c, 2018).



Şekil 2-4: CAI olarak klinikte kullanılan sülfonamid taşıyan bazı moleküller ve SLC-0111

asetazolamid (1), metazolamid (2), etoksolamid (3), sultiam (4), diklorfenamid (5), dorzolamid (6), brinzolamid (7), sulpirid (8), zonisamid (9), topiramat (10), sakkarin (11), selekoksib (12), hidroklorotiyazid (13) ve türevleri ile kinetazon (14), metolazon (15), klortalidon (16), indapamid (17), furosemid (18) ve bumetanid (19)

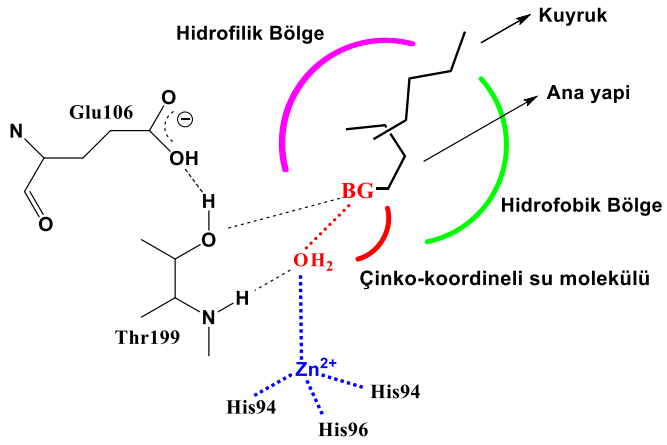
Sülfonamidler ve türevleri, enzimin aktif bölgesindeki çinko iyonuna bağlanarak inhibisyon sağlarlar. Bu bağlanma, Zn^{2+} iyonu ile tetrahedral koordinasyon oluşturan çinko bağlayıcı grup aracılığıyla gerçekleşir. Sülfonamidler, deprotonlanmış sülfonamid grubuyla aktif bölgede bulunan Thr199 gibi amino asitlerle etkileşime girerek inhibitör etkisini gösterir. Thr199, sülfonamid oksijen atomları ve diğer aktif bölge kalıntılarıyla hidrojen bağları kurar (Supuran, 2016a). Ayrıca, sülfamatlar, *N*-hidroksi-sülfonamidler ve ditiyokarbamatlar gibi diğer çinko bağlayıcı bileşikler de benzer mekanizmalarla aktif bölgeye etki eder (Winum ve ark. 2005; Carta ve ark. 2013).



Şekil 2-5: Çinko bağlayıcı CAI'lerinin inhibisyon mekanizmasının hCA II izoformu üzerinde şematik gösterimi; Zn^{2+} ile ve aminoasitlerle yapılan bağlar kesikli çizgilerle gösterilmiştir. (Demir Yazıcı, 2023)

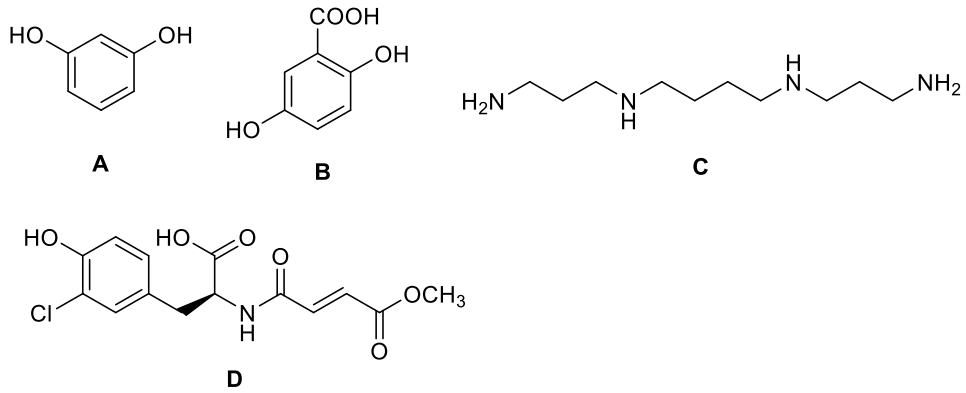
2.2.7. Çinko-Koordineli Su Molekülü/Hidroksit İyonu Üzerinden Bağlantı Sağlayan Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Bu mekanizma, çinko bağlayıcı inhibitörlerden farklı olarak inhibisyonu doğrudan Zn^{2+} iyonu ile değil, çinko-koordineli su molekülü veya hidroksit iyonu aracılığıyla gerçekleştirir. Fenol, bu mekanizmayla karbonik anhidraz inhibitörü olarak tanımlanan ilk bileşik olup, onu spermin adlı poliamin izlemektedir (Nair ve ark. 1994; Carta ve ark. 2010). Bu tür inhibitörler, enzim aktif bölgesinde hem hidrofobik hem de hidrofilik etkileşimlere olanak sağlayan bağlayıcı gruplar içerir. Çinko-koordineli su molekülü üzerinden bağlanan bu bileşiklerin en belirgin özelliği, Zn^{2+} iyonuna doğrudan bağ kurmamalarıdır (Supuran 2016a).



Şekil 2-6: Çinko-koordineli su molekülü üzerinden inhibisyon gösteren CAI'lerin inhibisyon mekanizmasının hCA II izoformu üzerinde şematik gösterimi; Zn^{2+} ile ve aminoasitlerle yapılan bağlar kesikli çizgilerle gösterilmiştir. BG: Bağlayıcı grup (Demir Yazıcı 2023)

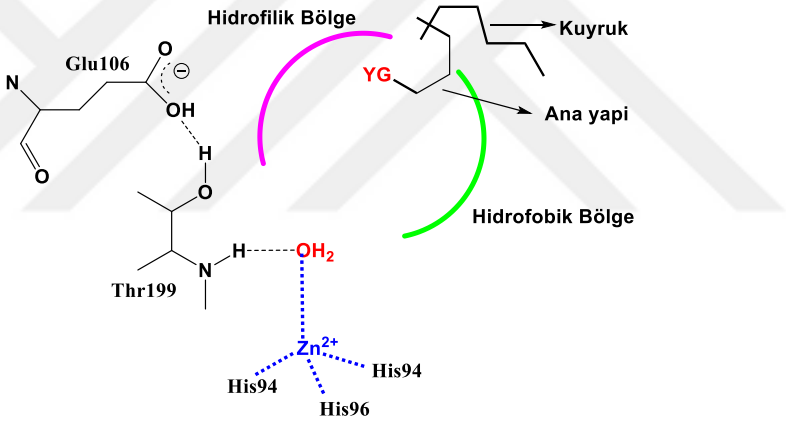
Bağlayıcı gruplar olarak fenolik -OH, primer amin, karboksil (-COOH), metil esteri (-COOMe) veya sülfonik asit (-SO_3H) gibi gruplar kullanılır. Bu gruplar, aromatik, alifatik, heterosiklik veya şeker tipi yapılar taşıyan bileşiklere bağlanabilir (Innocenti ve ark. 2008; Tars ve ark. 2013). Bu mekanizma ile inhibisyon yapan bileşiklerin örnekleri arasında rezorsinol (A), 2,5-dihidroksibenzoik asit (B), spermin (C) ve ksilariamid (D) yer alır (Supuran 2011a). Bu bileşiklerin, X-ray kristalografisi çalışmalarıyla doğrulanan inhibisyon etkileri, özellikle α- ve β-CA sınıfları üzerinde etkili olduğunu göstermektedir (Tars ve ark. 2013).



Şekil 2-7: Çinko-koordineli su molekülü/hidroksit iyonu üzerinden inhibisyon gösteren bazı moleküller

2.2.8. Aktif Bölge Girişini Tıkayan Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Bazı moleküller, CA enzimlerinin aktif bölge girişini tıkayarak inhibitör etkisini gösterir. Bu tür inhibitörler, Zn^{2+} iyonunun bulunduğu aktif bölgeden uzakta konumlanır ve esas olarak aktif bölgeye substrat erişimini engellemek suretiyle enzimin işlevini kısıtlar. Memeli CA izoformlarında aktif bölge girişinde yüksek derecede homoloji gözlenmekle birlikte, yapısal farklılıklar mevcuttur; bu farklılıklar, izoform-selektif CAI'lerin geliştirilmesinde önemli bir avantaj sağlamaktadır. Bu moleküller, alifatik, aromatik veya heteroaromatik ana yapıların yanı sıra, bir "yapışkan grup" ve bazen bir "kuyruk" kısmı taşıyabilirler. Ana yapı, aktif bölgenin girişinde bağlanarak burayı kapatırken, kuyruk kısmı protein yüzeyindeki amino asitlerle etkileşimde bulunur. Kumarinler, bu mekanizmayı kullanan ilk keşfedilen bileşikler arasında yer alır. Kumarinlerin ve benzer yapıdaki türevlerinin, CA'ların esteraz aktivitesine hidrolize olarak aktif bölgeyi tıkayarak inhibitör etki sağladığı bildirilmektedir (Maresca ve ark. 2010; Maresca ve ark. 2012; Supuran 2016a).



Şekil 2-8: Aktif bölge girişini tıkayarak inhibisyon göstren CAI'lerin inhibisyon mekanizmasının hCA II izoformu üzerinde şematik gösterimi; Zn^{2+} ile ve aminoasitlerle yapılan bağlar kesikli çizgilerle gösterilmiştir. YG: Yapışkan grup (Demir Yazıcı 2023)

2.2.9. Aktif Bölge Boşluğunda Bağlanan Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Son dönemde gerçekleştirilen bir çalışma, karboksilik asit türevi 2-(benzilsülfonil)benzoik asidin hCA II enzimi ile oluşturduğu kompleksin kristal yapısının incelenmesi sonucunda yeni bir inhibisyon mekanizması ortaya koymuştur. Bu çalışmada, inhibitörün aktif bölgenin dışında ve yakınında yer alan bir cebe bağlandığı ve bu bağlanma biçiminin daha önce tanımlanmamış olduğu belirtilmiştir. İnhibitörün bağlanması, His64 amino asidinin çıkış konformasyonunu engelleyerek enzim aktif bölgesinin yeniden işlev kazanmasını

önlemekte, böylece katalitik sürecin tamamı durdurularak enzimin inhibisyonu sağlanmaktadır (D'Ambrosio ve ark. 2015).

2.2.10. İnhibisyon Mekanizması Bilinmeyen Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Çeşitli araştırmalar, sekonder ve tersiyer benzensülfonamid türevlerinin etkili ve izoform-selektif α-CA inhibitörleri olduğunu ortaya koymuştur (Compain ve ark. 2013; Métayer ve ark. 2013). Bu bileşiklerin aktif bölgeye bağlanma yolu, doğrudan çinko-koordineli su molekülü veya hidroksit iyonu üzerinden gerçekleşmez. Kumarin ve türevlerinde olduğu gibi, bu tür inhibitörlerin de aktif bölgeye bağlanarak inhibisyon göstermesi beklenmektedir, ancak bunu kanıtlamak için henüz yeterli kristalografik çalışmalar yapılmamıştır (Supuran 2016a). Ayrıca, bazı protein kinaz inhibitörleri, örneğin imatinib ve nilotinib, çeşitli CA izoformlarını bilinmeyen bir mekanizma ile inhibe etmektedir (Durdağı ve ark. 2012).

2.2.11. CAI Tasarımında Kuyruk Yaklaşımı

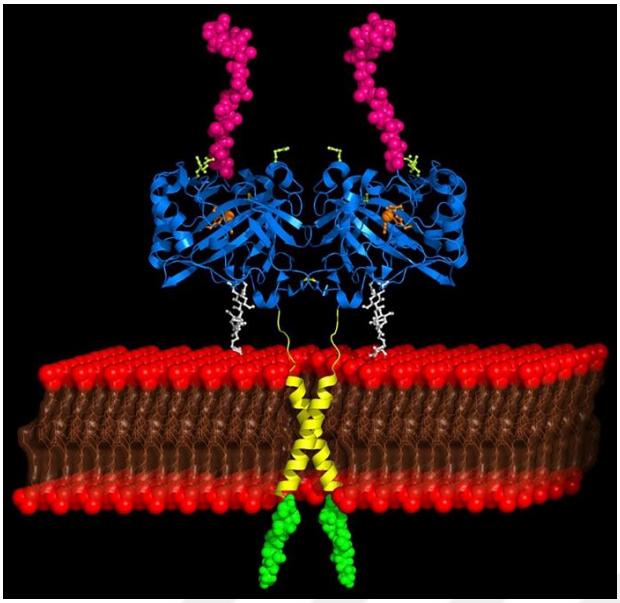
hCA izoformlarının aktif bölgesinde, Zn^{2+} iyonuna bağlı üç temel histidin (His94, His96 ve His199) ve hem hidrofilik hem de hidrofobik özellik gösteren amino asit kalıntılarından oluşan iki farklı bölge bulunur. Ancak, bu izoenzimler aktif bölgenin farklı bölgelerinde yer alan farklı amino asit kalıntıları ile belirgin şekilde farklılaşırlar (Alterio ve ark. 2012; De Simone ve ark. 2013). Bununla birlikte, bu bölgedeki birçok amino asit kalıntısının korunmuş olması, izoenzim-selektif inhibitörlerin tasarımında önemli bir zorluk teşkil etmektedir (Akdemir ve ark. 2015). Bu nedenle, sülfonamidlerin çoğu, α-CA sınıfı ve hCA izoformları için güçlü inhibitörler olarak davranır, ancak bu inhibitörler genellikle tüm izoformlara benzer şekilde bağlandığından izoform-selektif inhibisyon sağlanamaz ve istenmeyen yan etkiler oluşur (Scozzafava ve ark. 1999; Supuran 2012).

Bu sorunu aşmak için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. İlk iki strateji, "halka yaklaşımı" ve "kuyruk yaklaşımı" olarak adlandırılır. Halka yaklaşımı, doğrudan sülfonamid ya da çinko bağlayıcı gruba bağlı halkanın kimyasal yapısının değiştirilmesini içerirken, kuyruk yaklaşımı sülfonamid veya çinko bağlayıcı grubu taşıyan ana yapıya farklı kuyrukların eklenmesini sağlar. Bu, molekülün çözünürlüğünü ve fizikokimyasal özelliklerini iyileştirmeye yönelik bir yaklaşımdır (Bozdağ ve ark. 2014). Son yıllarda kuyruk yaklaşımı ile tasarlanan bazı yeni moleküller, daha seçici inhibitörlerin elde edilmesine yardımcı olmuştur. Bu moleküller, aktif bölgenin farklı amino asit kalıntılarıyla etkileşime girebilmek için uzatılmış yapılar taşıyan bileşiklerden oluşur. Kuyruk yaklaşımı, aromatik veya heterosiklik sülfonamid türevlerinin yapısına, türevlendirilebilir amino, imino veya hidroksi grupları içeren "kuyruk" olarak

adlandırılan yapıların eklenmesiyle uygulanır. Bu sayede, molekül aktif bölgenin merkezine veya çevresine yakın amino asit kalıntılarıyla etkileşime girebilecek şekilde uzatılarak etkinliği artırılabilir. Kuyruklar, karbonik anhidraz enziminin fizyolojik işlevleri dikkate alınarak, uygun kimyasal özelliklere sahip gruplardan seçilir (Scozzafava ve ark. 1999; Supuran 2012).

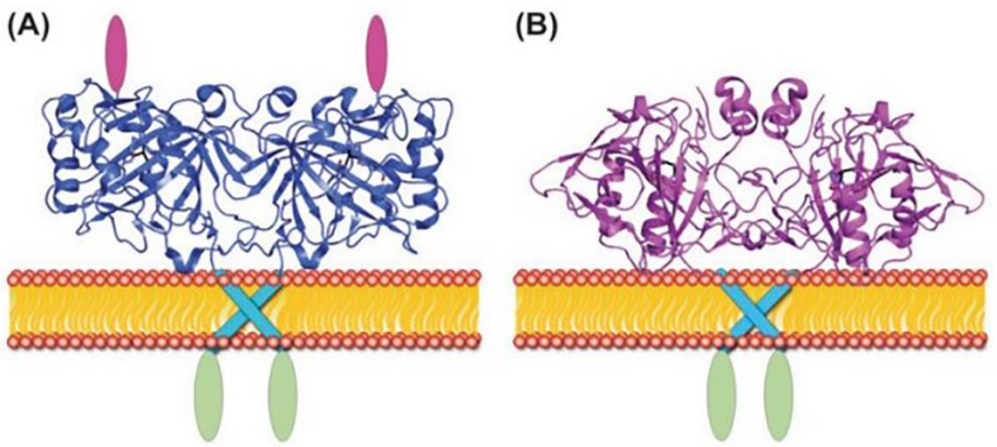
2.2.12. hCA IX ve hCA XII'nin Yapısal Özellikleri

hCA IX (ilk olarak MN olarak adlandırılmıştır) ve hCA XII izoformları, 1994 ve 1998 yıllarında keşfedildilmelerinden sonra, diğer hCA izoformlarından önemli ölçüde farklılık gösterdiği anlaşılmıştır. Her iki izoform da hücre membranında yerleşim gösterir ve yapısal olarak, dışa bakan bir hücre-dışı katalitik alan, kısa bir transmembran bölge ve hücre içinde kısa bir kuyruk içerir (Pastorek ve ark., 1994; Türeci ve ark., 1998). Detaylı olarak incelendiğinde, hCA IX'un, hücre dışı alan (extracellular domain, ECD), tek geçişli bir transmembran bölgesi (transmembrane domain, TM) ve hücre içi kuyruktan (intracellular tail, IC) oluşan bir glikoprotein yapısına sahip olduğu belirlenmiştir. Hücre dışı alan, N-terminal sinyal peptidi, peptidoglikan benzeri bir bölge (PG) ve geniş bir katalitik alan (CA) içerir (Opavský ve ark., 1996). Peptidoglikan benzeri bölge yalnızca CA IX izoformunda bulunurken, katalitik alan tüm diğer hCA izoformlarında da mevcut olup, genellikle %30-40 oranında yüksek sekans benzerliği gösterir. CA IX'un dimerik yapısı, her iki monomerin aynı membran yöneliminde bulunmasıyla birlikte, monomerler arasında bir intramoleküler disülfit bağı ile dimerin stabilizasyonunu destekleyen bir intermoleküler disülfit bağı içerir. (Hilvo ve ark. 2008; Alterio ve ark. 2009, 2014).



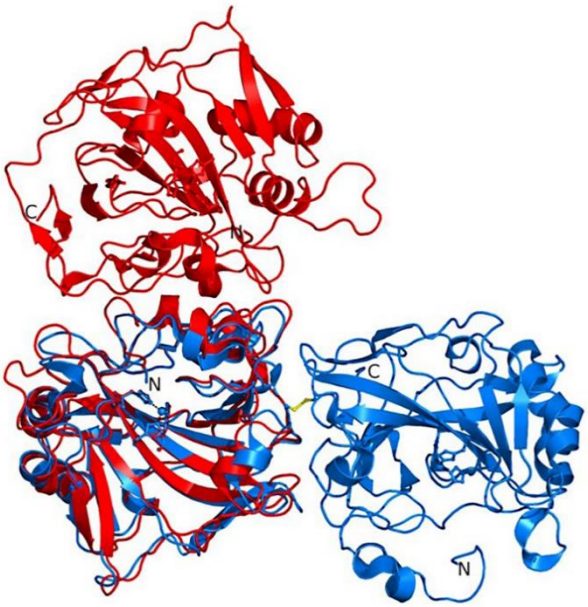
Şekil 2-9: CA IX dimerinin hücre membranında yapısal düzenlenmesini gösteren model* (Alterio ve ark. 2009); Hücre membranı dizilimi kırmızı; dimerik yapıda katalitik alanların X-ray yapıları mavi; Arg60 ile Arg130 yeşil ve glikan yapıları beyaz renkte gösterilmiştir. PG alanı, transmembran sarmallar ve sitoplazmik kısımların varsayımsal dizilimleri sırasıyla pembe, sarı ve yeşil ile şematize edilmiştir.

CA IX'un katalitik bölgesi, özellikle tümör hücresinin hayatta kalması ve metastatik potansiyelinin arttırılmasında rol oynayan pH düzenlemesi gibi önemli işlevlere sahiptir (Chiche ve ark., 2010). N-terminal PG bölgesi ile CA arasındaki bağlantı, keratin sülfat glukozamin zinciriyle sağlanır ve bu zincir, enzim ile hücre dışı matriks arasındaki etkileşimi kolaylaştırabilir (Hilvo ve ark., 2008). PG bölgesinin asidik ekstraselüler pH koşullarında enzimin aktivitesini artırdığı gözlemlenmiştir ve aktif bölgenin üst kısmında yer alan üç adet arginin kalıntısının (Arg58, Arg60 ve Arg130) PG bölgesiyle etkileşime girerek, substrat erişimini sterik olarak kontrol edebileceği düşünülmektedir (Alterio ve ark. 2009). PG bölgesinin yapısal özelliklerinin düzensiz proteinler ailesine ait olduğu ve tümör progresyonunda önemli bir rol oynadığı tahmin edilmektedir (Langella ve ark. 2018). Hücre içi kuyruk (IC)'un, fosforillenmesi durumunda PI3K'nın düzenleyici alt birimiyle etkileşime girebilen bir tirozin kalıntısı içerdiği ve bu etkileşim aracılığıyla Ser/Thr protein kinaz Akt'ın aktivasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu mekanizma sayesinde, HIF-1 aracılı olanlar da dahil olmak üzere birçok kanserle ilişkili sinyal yolunun aktive edilebildiği ortaya konmuştur (Dorai ve ark. 2005). Bu kuyruk aynı zamanda CA IX'un doğru şekilde membrana taşınmasını ve lokalizasyonunu sağlamaktadır (Hulikova ve ark. 2009).



Şekil 2-10: CA IX (A) ve CA XII'nin (B) önerilen şematik gösterimi* (Supuran ve Nocentini 2019) Her iki CA enzimi de dimerik yapıya sahiptir ve ekstraselüler bir katalitik bölge içerir. Hücre membranı dizilimi sarı, transmembran bölgeler turkuaz, intraselüler kuyruklar yeşil renkle gösterilmiştir. Ayrıca, CA IX'un N-terminal ucunda yer alan peptidoglikan benzeri bölge pembe ile, katalitik bölgeler ise CA IX için lacivert, CA XII için mor renkle belirtilmiştir.

Öte yandan, CA XII izoformu da benzer yapısal özellikler taşır; N-terminalde yer alan katalitik alan, α-heliks yapısında bir transmembran (TM) bölgesi ve hücre içinde kısa bir kuyruk içerir. Ancak, CA IX'un aksine peptidoglikan benzeri bir bölgeye sahip değildir. CA XII de dimerik bir yapıya sahiptir, ancak dimerizasyon yalnızca bir intramoleküler disülfit bağıyla sağlanır ve bu yapı enzimin stabilitesine katkıda bulunur (Whittington ve ark. 2001; Alterio ve ark. 2009).



Şekil 2-11: Dimerik CA IX (mavi) ve CAXII'ye (kırmızı) ait katalitik bölgeler; Her iki dimerik yapının A zincirleri üst üste çakıştırılarak kuşbakışı bir görünüm elde edilmiştir(Alterio ve ark. 2009).

2.2.13. hCA IX ve hCA XII'nin Dokulardaki Dağılımı ve Lokalizasyonları

Normal fizyolojik koşullarda, hCA IX'un ekspresyonu çoğunlukla sindirim sistemi epitel hücrelerinin bazolateral membranlarıyla sınırlı kalır. Bu izoform, mide epiteli gibi dokularda zimojen ve parietal hücrelerde bulunur. Hücre proliferasyonunun yüksek olduğu bölgelerde, örneğin duodenum ve jejunum kriptlerindeki enterositlerde CA IX düzeyi artarken, ileum ve kolon gibi daha az proliferatif bölgelerde bu düzey daha düşüktür (Pastoreková ve ark. 1997; Saarnio ve ark. 1998). Ayrıca, CA IX ekspresyonu yumurtalıklar, testisler ve merkezi sinir sistemi gibi spesifik dokularda da gözlenmektedir (Ivanov ve ark. 2001).

Kanserle ilişkili çalışmalar, CA IX'un bir biomarker olarak kullanımını gündeme getirmiştir. CA IX, ilk kez HeLa servikal kanser hücre dizisinde tanımlandıktan sonra, meme, akciğer, kolon, böbrek gibi birçok malign tümörde fazla ekspresyon gösterdiği saptanmıştır (Ivanov ve ark. 2001; Ondriskova ve ark. 2015). Özellikle hipoksi koşullarında, CA IX, tümör hücrelerinin hayatta kalmasına ve metastaz yapabilmesine yardımcı olur (Wykoff ve ark. 2000).

CA IX'un subselüler lokalizasyonu genellikle plazma membranı üzerindedir; ancak bazı kısmi olgunlaşmamış hücrelerde nükleer veya perinükleer bölgelerde de bulunabilir (Závada ve ark. 1993). Hipoksi gibi stres koşullarına yanıt olarak, CA IX membrandan endositoz yoluyla

hücre içi bölgelere taşınabilir. Endositozun ardından, CA IX'un nükleusa taşınması veya geri dönüşüm süreçleri gerçekleşebilir (Zatovičová ve ark. 2010; Zatovičová ve Pastoreková 2013).

CA XII ise sağlıklı dokularda daha yaygın olarak eksprese edilir. Kolon, böbrek, prostat ve meme gibi birçok dokuda CA XII'nin yüksek seviyelerde eksprese edildiği görülür (Türeci ve ark., 1998; Ivanov ve ark., 2001). CA XII'nin özellikle kolon, böbrek ve üremede önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (Karhumaa ve ark., 2000). Bunun yanı sıra, CA XII'nin, bazı kanser türlerinde, özellikle glioblastom ve renal hücreli karsinomda (ccRCC) yüksek seviyelerde ekspresyon gösterdiği tespit edilmiştir (Proescholdt ve ark. 2005).

Sonuç olarak, CA IX ve CA XII izoformları, benzer şekilde kanserle ilişkili olsalar da, CA IX'un genellikle daha fazla malign lezyonlarda ekspresyon gösterdiği ve dolayısıyla kanser teşhisi için daha güvenilir bir hedef olduğu öne sürülmektedir (Ondriskova ve ark. 2015).

2.2.14. hCA IX ve hCA XII'nin Klinik Önemi

Hipoksi, tümör hücrelerinin antikanser tedavilere karşı direnç kazanmasında önemli bir rol oynar. Bu durum, hipoksiye yönelik terapötik yaklaşımların klinik potansiyelini artırmış ve araştırmacıların bu mekanizmaları hedefleyen çeşitli yeni tedavi yöntemlerini geliştirmesine yol açmıştır. Ayrıca, hipoksi klinik evreden bağımsız olarak kötü prognozla ilişkilendirilir. Ancak, farklı dokulardaki oksijen seviyelerinin değişkenliği nedeniyle tümörlerdeki hipoksi derecesini belirlemek zordur. Buna karşın, araştırmacılar hipoksi seviyelerini ölçmek için hem doğrudan hem de dolaylı fizyolojik yöntemler kullanmakta ve tümör takibi için endojen ya da eksojen hipoksi belirteçlerinden faydalanmaktadır (Jing ve ark. 2019; Ye ve ark. 2019; Godet ve ark. 2022). Eksojen belirteçler, hipoksik hücrelere bağlanarak birikim gösteren veya konsantrasyonları azalan ilaçlar ve kimyasal ajanlardır. Buna karşılık, endojen belirteçler, düşük oksijen seviyelerine yanıt olarak gen ekspresyonu artan molekülleri ifade eder; bunlar arasında HIF-1α, CA IX, GLUT1 ve VEGF gibi faktörler bulunmaktadır (Bussink ve ark. 2003).

CA XII'nin aksine, hipoksik koşullarda en fazla artan proteinlerden biri CA IX'dir. Bu proteinin stabilitesi ve hücre yüzeyinde bulunması, CA IX'un, standart laboratuvar teknikleri ile kolayca tespit edilebileceği ve güvenilir bir hipoksi belirteci olarak kullanılabileceği anlamına gelir (Vordermark ve ark. 2005; Bao ve ark. 2012). CA IX'un ekspresyonu, von Hippel Lindau (VHL) geninin inaktivasyonu sonucu renal karsinomlarda (ccRCC) yaygın olarak görülür ve bu durum, ccRCC'lerin %90'ından fazlasında yüksek CA IX ekspresyonuna yol açar. Ancak, bu tümörlerde CA IX ekspresyonu, hastalık ilerledikçe HIF-1'den HIF-2

izoformuna geçiş yaparak azalır. Dolayısıyla, immunohistokimyasal boyama ile hücrelerin %85'inden daha azının pozitif boyanması, kötü prognoz ile ilişkilidir (Bui ve ark. 2003; Pastoreková ve Gillies 2019).

CA IX'un ekspresyonu, ccRCC dışındaki diğer tümörlerde de hipoksi ve asidik koşullara bağlı olarak artmaktadır. CA IX'un yüksek ekspresyonu, genellikle metastatik potansiyele sahip, orta derecede hipoksik hücrelerde ve canlı tümörlerde gözlemlenir. Bu doğrultuda, CA IX'un klinik anlam ve potansiyel prognostik değeri üzerine çok sayıda çalışma gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışmalar, CA IX proteininin meme kanseri gelişiminde en erken evrelerden biri olan duktal karsinoma in situ (DCIS)'da, tümör nekrozu ve yüksek dereceli tümörlerle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, adjuvan hormonal tedavi veya kemoterapi almış invaziv meme kanseri hastalarında CA IX ekspresyonu, artmış nüks riski ve azalmış sağkalım oranları ile ilişkilendirilmiştir (Wykoff ve ark. 2001). Meme kanserinde CA IX'un, adjuvan tedavilere karşı direnç gelişimine de katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Span ve ark. 2003). Ayrıca, CA IX'un aşırı ekspresyonu, bazı over kanserleri, servikal kanserler ve akciğer kanserleri gibi hastalıklarda kötü prognoz ile ilişkilidir (Måseide ve ark. 2004; Driessen ve ark. 2006; Jonathan ve ark. 2006).

CA XII izoformu, CA IX kadar doğrudan tümör hücreleriyle ilişkili olmasa da, bazı kanser türlerinde olumlu prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle invaziv meme kanserinde, nekroz içermeyen ve CA XII pozitifliği gösteren tümörlerin daha iyi prognoz sunduğu ve bu hastaların daha uzun sağkalım sürelerine sahip olduğu rapor edilmiştir (Watson ve ark. 2003). Küçük hücreli akciğer kanseri gibi bazı kanser türlerinde de benzer ilişkiler gözlenmiştir, ancak tümör nekrozu ile ilgili veriler sınırlıdır (Ilie ve ark. 2011). Ayrıca, preinvaziv meme kanserlerinde yüksek CA XII ekspresyonu, tümörlerin daha iyi diferansiye olmasını sağlar (Wykoff ve ark. 2001). CA XII ekspresyonu, servikal kanser gibi bazı diğer malignitelerde düşük metastatik potansiyel ve daha iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir (Yoo ve ark. 2010). Sonuç olarak, CA XII'nin yüksek düzeyde ekspresyonu, genellikle daha iyi prognoz sergileyen diferansiye tümörlerle ilişkilendirilmekte olup, bu izoform potansiyel bir prognostik belirteç olarak değerlendirilmektedir (Ondriskova ve ark. 2015).

2.2.15. hCA IX ve hCA XII Hedefli Kanser Terapisi

CA IX ve CA XII hedefli kanser tedavisi, esas olarak iki ana strateji ile gerçekleştirilir. İlk yaklaşım, bu karbonik anhidraz izoformlarının katalitik aktivitelerini inhibe eden küçük moleküllerin tasarımı ve sentezi üzerine odaklanırken, ikinci yaklaşım ise monoklonal

antikorların (mAb) geliştirilmesi ve kullanılmasını içerir (Nocentini ve Supuran 2018). Bu tedavi yaklaşımları, CA IX ve CA XII'nin tümörlerdeki rolüne dayalı olarak yeni antikanser ajanlarının geliştirilmesi için büyük bir potansiyel sunmaktadır.

2.2.16. Küçük İnhibitör Moleküller

Karbonik anhidrazların küçük inhibitör moleküllerle inhibisyonu, son yıllarda geniş bir şekilde araştırılmış ve bu alanda önemli gelişmeler kaydedilmiştir (Supuran ve ark. 2021). α-CA izoenzimlerinin amino asit dizilimi ve yapısı oldukça benzer olduğu için, özellikle aktif bölgedeki amino asitlerin tipleri ve uzaysal düzeni de aynı olduğundan, izoform-seçici inhibitörlerin tasarlanması zorluklar yaratmaktadır (Pinard ve ark. 2015). CA IX ve CA XII izoformlarının keşfinden sonra, kanser tedavisi için geliştirilmekte olan CA inhibitörlerinde en büyük zorluk, mevcut klasik inhibitörlerin izoform seçiciliğine sahip olmamaları olmuştur (Ivanova ve ark. 2015). Bu sorunun çözümü için, daha önce tanımlanan inhibisyon mekanizmalarına dayanarak, çeşitli stratejiler geliştirilmiştir (Supuran 2012). Küçük inhibitör moleküller genellikle iki ana gruba ayrılmaktadır: klasik ve non-klasik inhibitörler.

Klasik CA İnhibitörleri

Klasik CA inhibitörleri, aktif bölgedeki Zn^{2+} iyonu ile koordinasyon biçimlerine göre iki alt gruba ayrılmaktadır.

1. **Sülfonamid Temelli İnhibitörler**: Sülfonamidler ve bunların türevleri (sülfamatlar, sülfamidler), aktif bölgedeki Zn^{2+} iyonuna, su/hidroksil grubunun yerini alarak bağlanan ve tetrahedral koordinasyon geometrisi oluşturan deprotone formları aracılığıyla etki gösteren inhibitörlerdir. Asetazolamid, brinzolamid, dorzolamid ve zosinamid gibi birçok klasik inhibitör bu sınıfa girer (Bkz. Bölüm 2.2.1.1). Bu bileşikler, başlangıçta glokom gibi hastalıkların tedavisinde klinik olarak kullanılmış olsa da, son yıllarda özellikle kanser tedavisine yönelik potansiyelleri üzerinde yoğun biçimde araştırmalar yürütülmektedir (Nerella ve ark. 2022). Bununla birlikte, yalnızca klasik inhibitör, CA IX ve CA XII gibi belirli izoformlara karşı seçici inhibisyon gösterir (Supuran 2008, 2016a). 2003 sonrası yürütülen çalışmalarda, geliştirilen moleküllerin yaygın olarak bulunan CA I ve CA II izoformları üzerindeki etkilerinin azaltılması, buna karşın tümörle ilişkili CA IX ve CA XII izoformlarına karşı inhibitör etkinliğin korunması hedeflenmiştir (Vullo ve ark. 2003; Nocentini ve Supuran 2018). Ancak, bu inhibitörlerin hedef seçiciliği zayıf olduğunda, yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (Alterio ve ark. 2012). Bu doğrultuda, CA IX ve XII izoformlarını daha seçici bir

biçimde hedefleyebilecek klasik inhibitörlerin tasarımı amacıyla çeşitli stratejik yaklaşımlar geliştirilmiştir (Bkz. Bölüm 2.2.2).

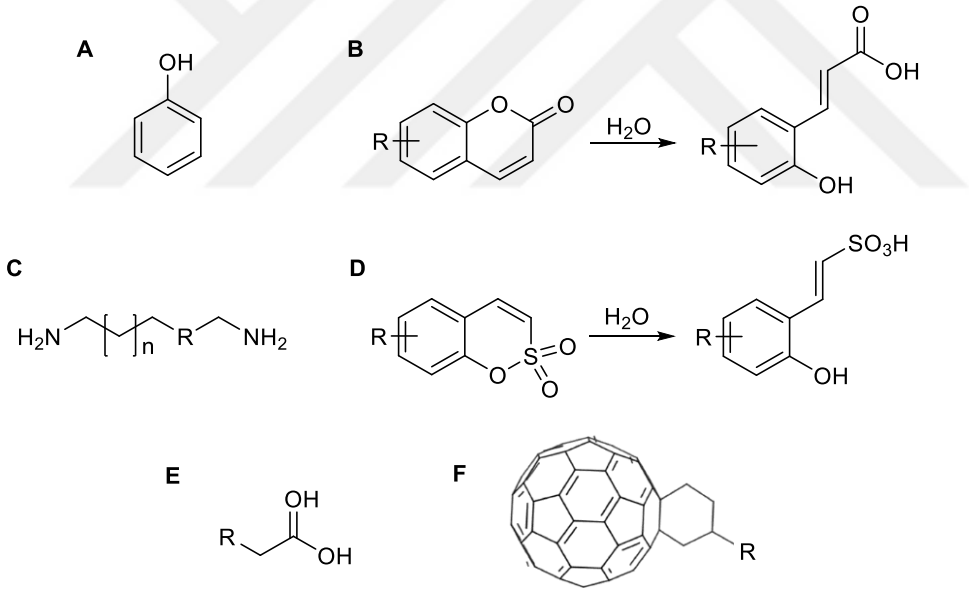
2. **Metallerle Şelat Yapan Anyonlar**: Bu grup, azid (N_3^-), siyanür (CN^-), hidrojen sülfür (HS^-) ve tritiyokarbonat (CS_3^-) gibi inorganik anyonları kapsamaktadır. Söz konusu anyonlar, enzim aktif bölgesindeki Zn^{2+} iyonu ile farklı geometrik düzenlerde- tetrahedral, bozulmuş tetrahedral ve trigonal-bipiramidal- etkileşim kurmaktadır. Ayrıca, bu inorganik anyonların, sülfonamidlere kıyasla daha zayıf karbonik anhidraz inhibitörleri olduğu bilinmektedir. (Alterio ve ark. 2012).

Non-klasik CA İnhibitörleri

Non-klasik inhibitörler, fenoller, poliaminler, karboksilik asitler, kumarinler ve türevleri ile fullerenler gibi çeşitli bileşik sınıflarını kapsar. Bu inhibitörler, klasik inhibitörlerin aksine, enzim aktif bölgesindeki Zn^{2+} iyonu ile geleneksel tetrahedral koordinasyon yapısı oluşturarak ya da farklı inhibisyon mekanizmaları aracılığıyla etki gösterebilirler. (Lomelino ve ark. 2016).

1. **Fenoller ve Polifenoller**: Fenol ve polifenol türevleri, hidroksil (-OH) grupları aracılığıyla, protonlanma durumlarından bağımsız olarak çinko ile koordine su molekülü veya hidroksit iyonu ile etkileşime girerek, aktif bölgedeki Zn^{2+} iyonuna bağlanır. Bu bileşiklerin, farklı hCA izoformlarına karşı değişken inhibisyon profilleri sergilediği gösterilmiştir (Innocenti ve ark. 2008).
2. **Poliaminler**: Polikatyonik özellik taşıyan poliaminler, özellikle spermin gibi alifatik yapıdaki moleküller, terminal amonyum grupları aracılığıyla Zn^{2+} iyonu ile etkileşime geçerek enzim inhibisyonunu gerçekleştirir. Bu bileşiklerin, özellikle tümörle ilişkili CA IX ve CA XII izoformlarına karşı, sitosolik CA I ve II izoformlarına kıyasla daha yüksek seçicilik gösterdiği bildirilmiştir (Davis ve ark. 2014).
3. **Karboksilik Asitler**: Karboksilik asit grupları taşıyan bileşikler, ya klasik inhibitörler gibi Zn^{2+} iyonu ile doğrudan bağlanarak ya da fenoller ve poliaminler gibi çinko koordineli su molekülü/hidroksit iyonu üzerinden etkileşimde bulunarak inhibisyon etkisi gösterirler. Ayrıca, Siklik imid iskeleti taşıyan türevlerin, sitosolik CA I ve II izoformlarına kıyasla tümörle ilişkili CA IX ve CA XII izoformlarını daha seçici bir biçimde inhibe ettiği ve bu seçiciliğin, sülfonamid grubu içeren siklik imid türevlerine göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Abdel-Aziz ve ark. 2014).

4. **Kumarinler ve Sülfokumarinler**: Kumarin ve sülfokumarin türevleri, karbonik anhidrazların esteraz aktivitesi yoluyla hidrolize uğrayarak aktif bölge girişini bloke eder ve bu yolla inhibisyon sağlarlar. Yapılan çalışmalar, bu bileşiklerin özellikle CA IX gibi tümörle ilişkili izoformları seçici biçimde inhibe ettiğini ve CA IX ile CA XII izoformları üzerinde yüksek selektivite gösterdiğini ortaya koymuştur (Tars ve ark. 2013; Nocentini ve ark. 2015).
5. **Fullerenler**: Fullerenler, özellikle C_{60} gibi karbon temelli nanoyapılar, karbonik anhidraz gibi hedef proteinlere karşı izoform-selektif inhibisyon sağlamak amacıyla fonksiyonelleştirilebilen bileşiklerdir. Bu yapılar, enzim aktif bölgesi girişini bloke ederek inhibisyon mekanizmasını gerçekleştirir. Moleküler modelleme çalışmaları, fulleren türevlerinin izoform-seçici inhibitör tasarımında yüksek potansiyel taşıdığını göstermektedir; ancak bu bileşiklerin kesin bağlanma bölgeleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Innocenti ve ark. 2010).



Şema 2-2: Non-klasik CA inhibitörleri; A: **Fenol; B**: **Kumarin ve hidroliz ürünü; C: Poliamin, n: tam sayı, R: N ya da C atomu; D: Sülfokumarin ve hidroliz ürünü; E: Karboksilik asit; F: Fulleren türevi.**

2.2.17. Monoklonal Antikorlar

Bu alandaki öncü yaklaşımlardan biri, immünoterapi kapsamında sitotoksik immün yanıtı aktive eden veya terapötik ajanları hedefe yönlendiren spesifik monoklonal antikorların (mAb), CA IX veya CA XII ekspresyonu gösteren tümör hücrelerini tanıyarak hedeflemesi ve

yok etmesi esasına dayanmaktadır (Pastorek ve Pastoreková 2015). Bunu takiben, alandaki ilerlemeler CA IX veya CA XII'ye karşı inhibitör etki gösterebilen monoklonal antikorların terapötik ajanlar olarak kullanılma potansiyelini gündeme getirmiştir.

Anti-CA IX monoklonal antikoru olarak bilinen ve RENCAREX® ya da GIRENTUXIMAB® ticari adları altında geliştirilen G250, metastatik olmayan berrak hücreli renal karsinomların (non-mccRCC) tedavisine yönelik klinik denemelere giren ilk CA IX hedefli inhibitördür (Oosterwdk ve ark. 1986; Sokoloff ve ark. 2005). Bu klinik çalışmalarda, cG250 (kimerik G250) antikorunun metastatik renal hücreli karsinomlar üzerinde güvenli ve iyi tolere edilebilir olduğu gösterilmiş; ayrıca tek başına ya da interlökin-2 (IL-2) ve interferon-α gibi sitokinlerle kombinasyon halinde uygulandığında, hastalık yükü üzerinde olumlu etkiler sağladığı rapor edilmiştir (Siebels ve ark. 2011). Ancak, faz III klinik çalışmaları, yüksek nüks riski taşıyan, cerrahi olarak tedavi edilemeyen renal hücreli karsinom (RCC) hastalarında nüksü azaltma amacına yönelik yapılan tedavi sürecinde, birincil bitiş noktasını sağlayamamıştır (Dubois ve ark. 2015).

Diğer yandan, 1992 yılında geliştirilen fare kaynaklı monoklonal antikor M75, yalnızca α sınıfı karbonik anhidraz izoformları arasında özgün olarak CA IX'ta bulunan peptidoglikan benzeri bölgeyi (PG) hedeflemesi nedeniyle, öncelikle CA IX'un tespiti amacıyla diagnostik bir araç olarak kullanılmıştır (Závada ve ark. 2000). Bunun dışında, CA IX'a özgü geliştirilmiş başka bir monoklonal antikor olan VII/20, kolorektal karsinom modellerinde, fare ksenograf modelinde yaptığı testlerde, belirgin bir anti-kanser etkisi göstermiştir (Sokoloff ve ark. 2005). Ayrıca, MS8 adı verilen başka bir monoklonal antikorun, CA IX'un fonksiyonlarını %57-76 oranında inhibe edebildiği ve hem insan hem de fare CA IX izoformları tarafından tanınabildiği, bu nedenle fare modellerinde tümör ilerlemesinin incelenmesi için uygun bir araç olduğuna dair bulgular elde edilmiştir (Murri-Plesko ve ark. 2011).

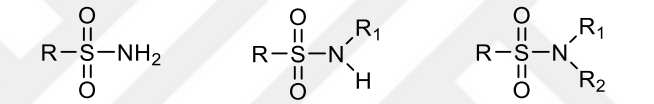
Anti-CA XII monoklonal antikorlarının geliştirilmesi ise CA IX kadar yaygın olmamıştır. Ancak, CA XII'nin katalitik alanına bağlanan 6A10 adlı yüksek spesifik anti-CA XII antikorunun, 3D kültür koşullarında CA XII katalitik aktivitesini ve tümör hücrelerinin büyümesini etkin bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. Özellikle, meme kanseri ksenograft modelinde 6A10 uygulaması, tümör büyümesinde anlamlı bir gecikmeye yol açmıştır. Bu bulgular, 6A10'un, CA XII'yi görüntüleme, teşhis veya hedefleme amacıyla kullanılan özgün bir antikor olabileceğini düşündürmektedir (Battke ve ark. 2011; Gondi ve ark. 2013).

2.3. Sülfonamidler

Sülfonamidler, yapılarında -SO_2NH_2 fonksiyonel grubunu bulunduran sülfonik asit amid türevleridir. İlk sülfonamid bileşiği, 1900'lerin başında Autenriet ve Koburger tarafından sentezlenmiştir (Autenrieth ve Koburger 1903).

2.3.1. Sülfonamidlerin Kimyası

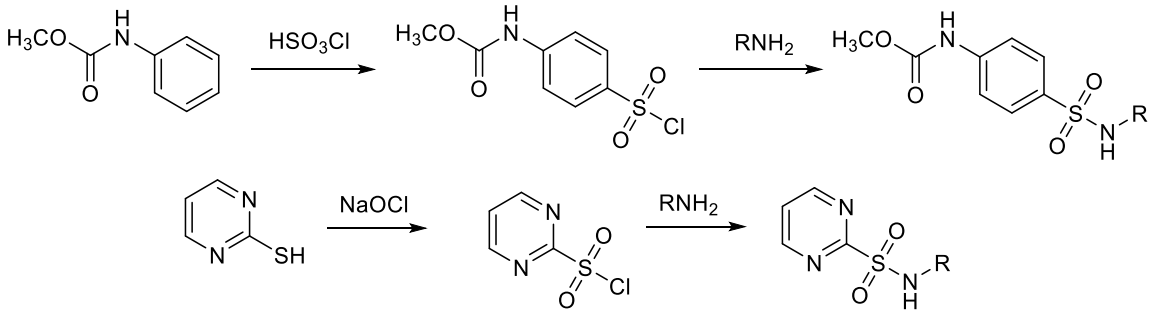
Sülfonamidler yapısal özelliklerine göre, amid azotuna bağlı sübstituent yapısına göre üç ana grupta sınıflandırılabilir: primer, sekonder ve tersiyer sülfonamidler. Primer sülfonamidler, sülfonil grubuna bağlı amino grubunda (-NH_2) bir hidrojen atomu taşırken, sekonder sülfonamidler bu amino grubundaki hidrojenlerden birinin alkil veya aril grubuyla yer değiştirmesi sonucu (-NHR) oluşur. Bu hidrojen atomları zayıf asidik özellik gösterir ve fizyolojik pH koşullarında deprotonasyona uğrayabilirler. Öte yandan, tersiyer sülfonamidler (-NR_2), iyonlaşabilir bir proton içermediği için asidik özellik göstermezler (DeRuiter 2005).



Şekil 2-12: Primer, sekonder ve tersiyer sülfonamidler

2.3.2. Sülfonamidlerin Sentezi

Sülfonamidler, çoğunlukla sülfonil klorürlerin amonyak veya primer/sekonder aminlerle gerçekleştirdiği nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları yoluyla sentezlenmektedir (Autenrieth ve Koburger 1903). Öte yandan, sülfonil klorürlerin hazırlanması ise genellikle klorosülfonik asit ile doğrudan sülfonasyon (Cremlyn 2007) veya tiyollerin sodyum hipoklorit aracılığıyla oksidatif dönüşümü gibi yöntemleri içermektedir (Wright ve Hallstrom 2006).

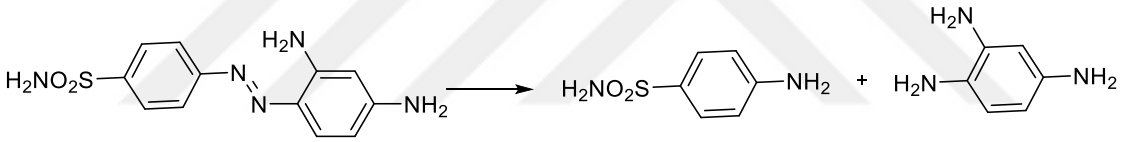


Şema 2-3: Sülfonamidlerin genel sentezi

2.3.3. Sülfonamidlerin Biyolojik Aktivitesi

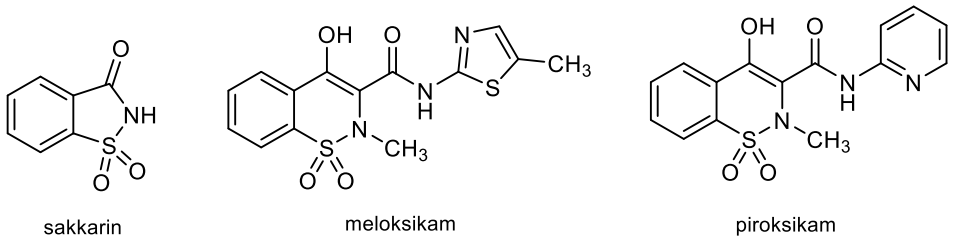
Sülfonamid grubu, biyolojik bozunmaya karşı yüksek direnç gösterme eğilimindedir ve bu nedenle karboksilik asit esterleri ve amidler için etkili bir biyoizoster olarak işlev görür. Elektron çekici özellikleri sayesinde, sülfonamidler bağlı oldukları atomları hem mezomerik hem de endüktif mekanizmalarla etkileyerek, bazen sülfonamid taşıyan aromatik halkalara sübstuent eklenmesini güçleştirebilir (Wilden 2010). Kimyasal sentez açısından, sülfonil ve amino arasındaki bağ hidrolize edilebilir, bu da sülfonamidi koruyucu grup olarak kullanılabilir hale getirir (Lin ve ark. 2000; Wilden 2010).

Sülfonamidler, tıbbi alanda önemli bir yer edinmiş olup, bu sınıf bileşiklerin klinik kullanımı 1932 yılında Alman kimyager Gerhard Domagk tarafından antibakteriyel ajan olarak keşfedilen prontosil ile başlamıştır. Prontosil'in, bakteri hücreleri içerisinde sülfanilamide dönüşerek antibakteriyel etkisini ortaya koyduğu belirlenmiş ve bu gelişme, sülfonamidler sınıfının antibakteriyel tedavide kullanılmasının temelini oluşturmuştur (Wilden 2010).



Şema 2-4: Prontosil'in sülfanilamide dönüşümü

Sülfonamidler, ayrıca sakkarin ve sültam gibi siklik yapılar içinde de yer alabilir; bu tür yapılar, ilaç tasarımında çekici moleküler iskeletler olarak değerlendirilmektedir. (Rosenman 1978; Debnath ve Mondal 2018). Oksikamlar olarak bilinen ve sültam içeren ilaçlar, ticari olarak steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar arasında yer alır (Xu ve ark. 2014).

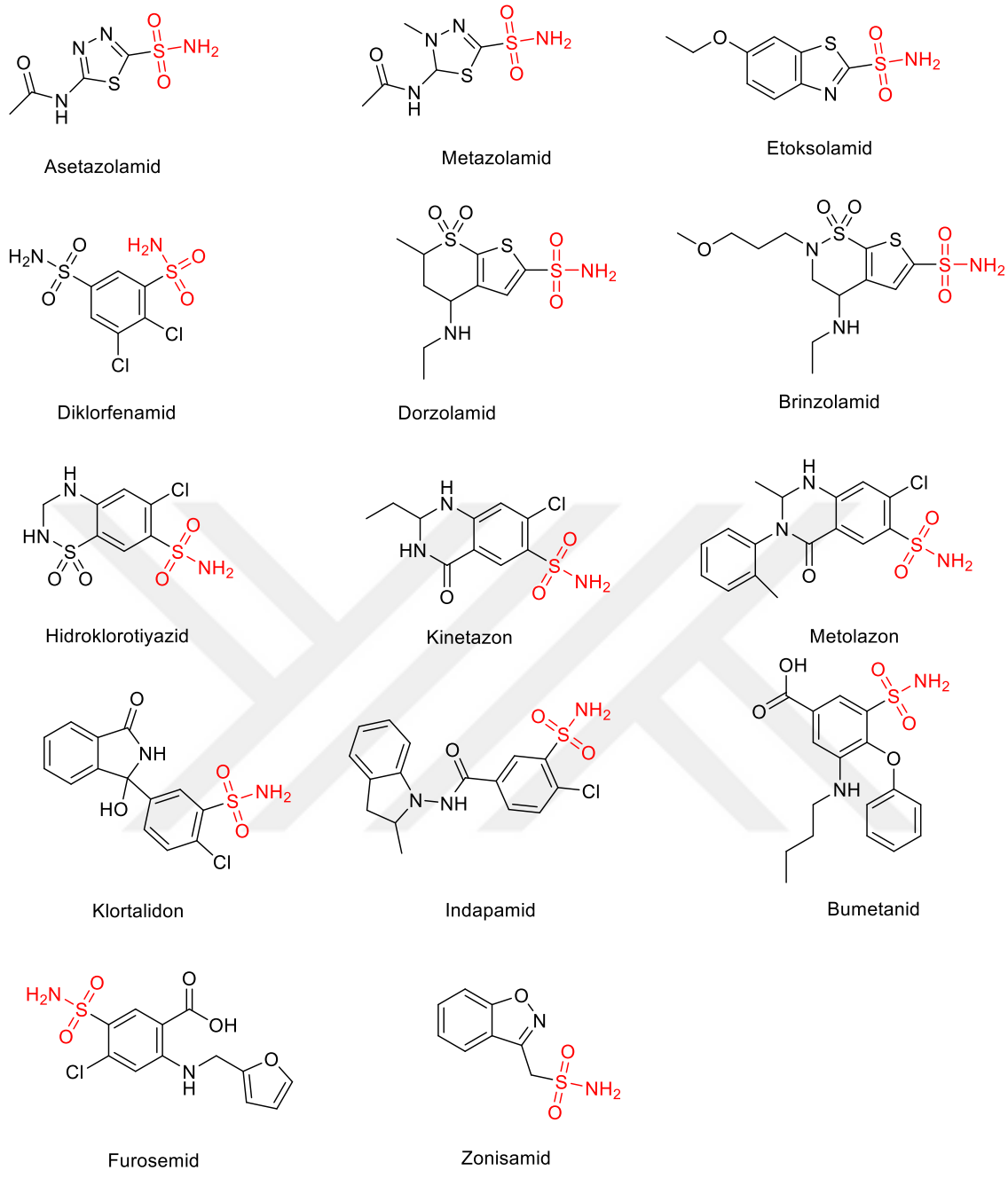


Şekil 2-13: Halkalı sülfonamid içeren ticari olarak mevcut bileşikler

Sülfonamidlerin fizyolojik koşullarda deprotonlaşarak negatif yüke sahip olmaları, Zn^{2+} iyonlarıyla koordinasyon kurmalarını ve kararlı tetrahedral kompleksler oluşturmalarını sağlar. Bu özellikleri nedeniyle, sülfonamidler CA enzimlerinin inhibisyonunda en fazla üzerinde durulan fonksiyonel gruplardan biri olmuştur (Supuran ve Mugelli, 2019). Primer sülfonamidler CA enzimlerinin güçlü inhibitörleri olarak bilinirken, sekonder sülfonamidler ve halkalı sülfonamidler genellikle bu enzimler üzerinde zayıf bir inhibisyon etkisi gösterir (Moeker ve ark. 2014; Baronas ve ark. 2021).

2.3.4. Sülfonamid İçeren Bileşiklerin CAI Özellikleri

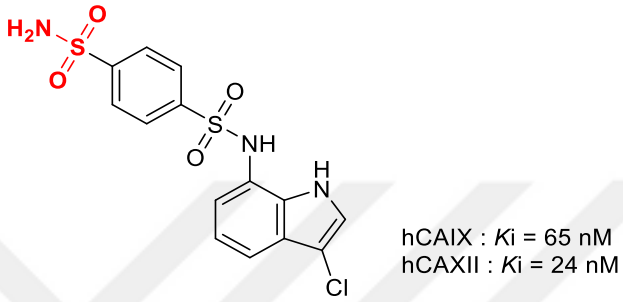
Sülfonamidler, 1932 yılında sülfanilamidin antibakteriyel etkilerinin keşfiyle dikkat çekmiş ve birçok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. CA enzimini inhibe etme yeteneği ise ilk olarak 1940 yılında Mann ve Keilin tarafından tanımlanmıştır (Mann ve Keilin 1940). 1948'de Krebs, farklı 25 sülfonamidin CA enzimleri üzerindeki inhibitör aktivitelerini incelenmiştir (Krebs 1948). Ancak, sülfonamidler, göz içi basıncını düşürerek glokom tedavisinde klinik onay almayı başaran ilk CAI olarak 1955 yılında asetazolamid ile başlamıştır (Becker 1955). Önce metazolamid, etoksizolamid ve diklorfenamid gibi sistemik antiglokom ajanları da onay almıştır. Ancak, bu sistemik ajanların yan etkilerini en aza indirmek amacıyla Maren tarafından geliştirilen dorzolamid ve brinzolamid gibi topikal ajanlar, sırasıyla 1955 ve 1999 yıllarında onaylanmıştır (Masini ve ark. 2013; Winum ve ark. 2006; Winum 2014).



Şekil 2-14: Sülfonamid içeren klinik olarak onaylanmış CAI'ların yapıları

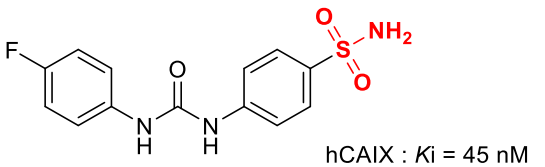
CA enzimlerinin çeşitli izoformları (özellikle CA II, CA IV, CA XII ve CA XIV), böbrek fonksiyonlarında ve sıvı-elektrolit dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bu enzimlerin inhibisyonu, sodyum ve bikarbonatın geri emilimini azaltarak diüretik etki oluşturur. Bu mekanizma, benzotiyadiazinler, metolazon, klortalidon, indapamid, furosemid ve bumetanid gibi diüretiklerin geliştirilmesinde temel olmuştur. Ayrıca, alifatik bir sülfonamid olan zonisamid, epilepsi tedavisinde etkili bir şekilde kullanılmaktadır (Supuran 2008).

Hücre döngüsünün G1 fazını hedef alarak ilerlemesini durduran, antikanser aktiviteye sahip ve sülfonamid fonksiyonel grubu taşıyan İndisulam'ın (Owa ve ark., 1999), tümöre özgü hCA IX enzimini nanomolar derişimlerde yüksek etkinlikle inhibe ettiği bildirilmiştir (Abbate ve ark., 2004). İndisulam, meme, mide, böbrek, deri ve rektum kanserleri de dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinin tedavisinde tek başına ya da diğer antikanser ilaçlarla birlikte kullanımı amacıyla çok sayıda klinik çalışmada değerlendirilmiştir (Search for: Other terms: indisulam Card Results, ClinicalTrials.gov, erişim tarihi 2025).



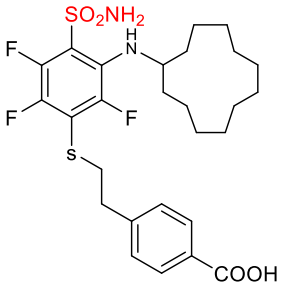
Indusilam

Supuran ve ekibi tarafından geliştirilen, üreido sübstitüe sülfonamid yapısına sahip bir ilaç olan SLC-0111, düşük nanomolar konsantrasyonlarda hCA IX ve hCA XII enzimlerini seçici olarak inhibe etmiştir (Pacchiano ve ark. 2011). Bu ilaç, ileri evre solid tümörlü hastalarda gerçekleştirilen Faz I klinik denemesinde başarılı sonuçlar vermiştir (McDonald ve ark., 2020). Ayrıca SLC-0111'in gemsitabin ile kombinasyonu, metastatik pankreas duktal adenokarsinomunda Faz 1b klinik denemesine (NCT03450018) dahil edilmiştir; ancak farmasötik ortaklık değişikliği nedeniyle çalışma devam ettirilememiştir. (CAIX için Pozitif Olan Konularda Metastatik Pankreas Duktal Kanseri İçin SLC-0111 ve Gemcitabine Çalışması- Tam Metin Görünümü- ClinicalTrials.gov, erişim tarihi 2025).

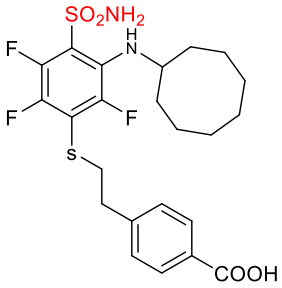


SLC-0111

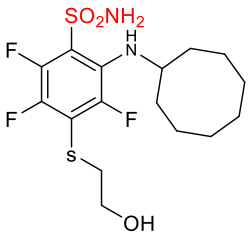
Bazı florlanmış benzensülfonamid türevi yeni moleküllerin, düşük nanomolar konsantrasyonlarda doğrudan Zn^{2+} iyonlarına bağlanarak hCA IX enzimini yüksek seçicilikle inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu bileşiklerin etkisi, CRISPR/Cas9 teknolojisi kullanılarak hCA IX ekspresyonu durdurulmuş HeLa hücrelerinde, kütle spektrometrik gaz analiziyle doğrulanmıştır (Kazokaitė ve ark. 2018). Ayrıca, bu bileşikler, HeLa, H460, MDA-MB-231 ve A549 kanser hücrelerinde asidozu önemli ölçüde azaltmıştır.



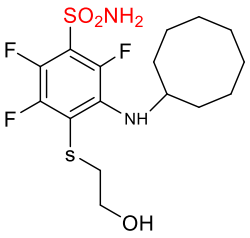
hCAIX : *K*i = 0,36 nM
hCAXII : *K*i = 700 nM



hCAIX : *K*i = 0,20 nM
hCAXII : *K*i = 370 nM

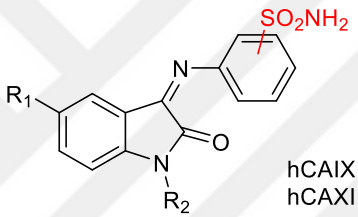


hCAIX : *K*i = 0,05 nM
hCAXII : *K*i = 3,3 nM



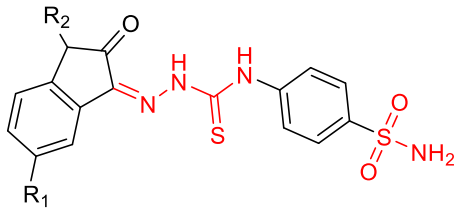
hCAIX : *K*i = 1,1 nM
hCAXII : *K*i = 336 nM

Güzel-Akdemir ve ark., yeni isatin bazlı sülfonamid bileşikleri tasarlamış ve bu moleküllerin hCA IX enzimine karşı yüksek inhibisyon potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu bileşikler, tümörle ilişkili hCA IX ve hCA XII enzimlerini düşük nanomolar konsantrasyonlarda seçici bir şekilde inhibe etmiştir (Güzel-Akdemir ve ark. 2015).



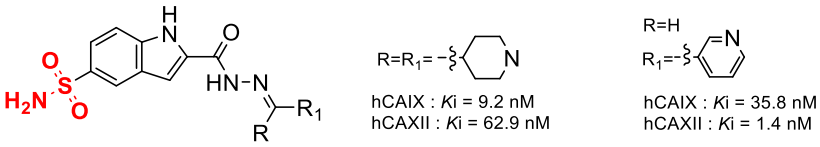
hCAIX : *K*i = 1,1-15,6 nM
hCAXII : *K*i = 2,8-5,8 nM

Karali ve ark., tiyosemikarbazon bağlayıcısı ile konjuge edilmiş benzensülfonamid-isatin hibrit yapılar tasarlamış ve bu hibrit bileşiklerin, insan karbonik anhidraz izoenzimleri hCA IX ve hCA XII'ye karşı gösterdiği inhibitör etkinliğin, hCA I ve hCA II izoformlarına kıyasla belirgin şekilde daha seçici olduğunu raporlamışlardır. (Karali ve ark. 2017).

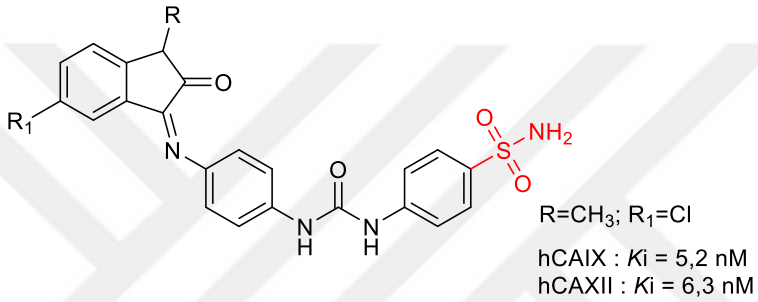


hCAIX : *K*i = 13,3 - 66,3 nM
hCAXII : *K*i = 1,2 - 87,3 nM

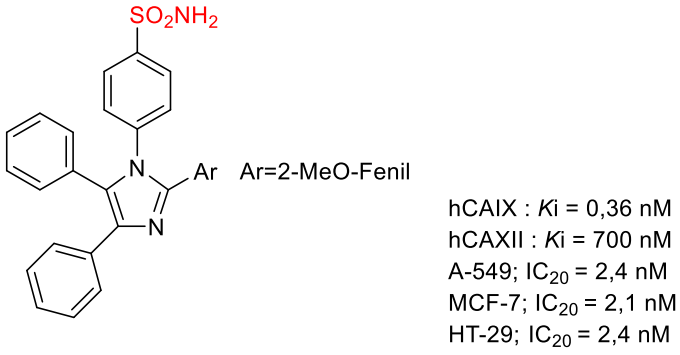
Demir-Yazıcı ve ark., yeni sülfonamidoindol bazlı hidrazon bileşikleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin çoğunun hCA IX ve hCA XII enzimlerini düşük nanomolar konsantrasyonlarda seçici bir şekilde inhibe ettiğini rapor etmişlerdir. Bu bileşiklerden altısının K_i değeri 10 nM'nin altında bulunmuştur (Demir-Yazıcı ve ark. 2019). Ayrıca, bu moleküllerin *Vibrio cholerae*'deki potansiyel α-karbonik anhidraz enzimi üzerindeki etkileri de değerlendirilmiştir (Demir-Yazıcı ve ark. 2020).



Eldehna ve ark., SLC-0111'in yapısal bir türevini baz alarak hCA IX ve hCA XII inhibisyonunu artırmak amacıyla yeni isatin-SLC-0111 hibrit bileşikleri geliştirmiştir. Bu hibritlerin hCA IX'e karşı inhibitör profili genellikle hCA I'e kıyasla artış göstermiş olup, aşağıda belirtilen bileşik yüksek inhibisyon etkinliği sergilemiştir. Ayrıca, bu bileşiklerin MDA-MB-231 ve MCF-7 meme kanseri hücre hatlarında etkili antikanser aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Eldehna ve ark. 2019).

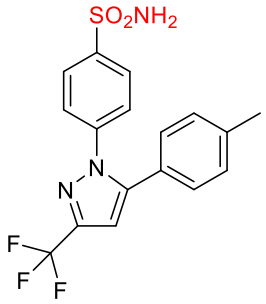


Wahaibi ve çalışma arkadaşları, üç aromatik halka içeren imidazol–benzensülfonamid hibrit yapılar tasarlamış ve bu bileşiklerin insan karbonik anhidraz izoenzimleri hCA IX ve hCA XII'ye karşı seçici inhibitör potansiyellerini araştırmışlardır. Değerlendirilen bileşiklerden altısı, hCA IX üzerinde düşük mikromolar düzeyde (K_i=0,3-1,3 µM) güçlü inhibisyon göstermiş olup, ayrıca çeşitli kanser hücre hatları üzerinde antiproliferatif etkileri de incelenmiştir (Al-Wahaibi ve ark. 2021).



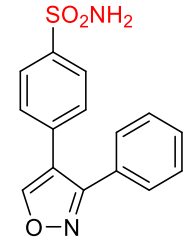
Selektif COX-2 inhibitörleri arasında yer alan ve sülfonamid grubu içeren ticari ilaçlar, selekoksib ve valdekoksib, hCA I, II, IV, IX ve XII izoenzimlerine karşı değerlendirilmiştir. Her iki bileşik de özellikle tümörle ilişkili izoformlar olan hCA IX ve hCA XII üzerinde

belirgin inhibisyon etkisi göstererek, potansiyel çift etkili inhibitörler olarak ön plana çıkmıştır (Di Fiore ve ark. 2006).



selekoksib

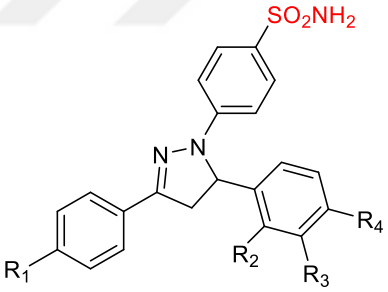
hCAIX : *K*i = 16 nM
hCAXII : *K*i = 18 nM



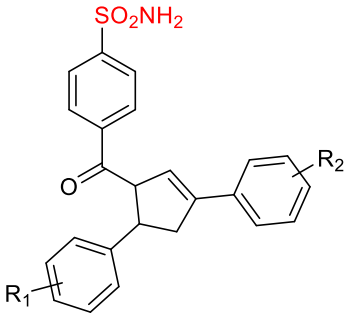
valdekoksib

hCAIX : *K*i = 27 nM
hCAXII : *K*i = 13 nM

Özgün ve ark., yeni benzensülfonamid–pirazolin hibrit bileşikleri tasarlamış ve bu yapıların hCA I ve hCA II izoenzimlerini 55 nM'nin altındaki konsantrasyonlarda yüksek etkinlikle inhibe ettiğini raporlamışlardır. Bununla birlikte, söz konusu bileşiklerin hem kanser hücre hatları hem de sağlıklı hücreler üzerinde genellikle mikromolar düzeyde antiproliferatif etkiler gösterdiği gözlemlenmiştir (Özmen Özgün ve ark. 2019).



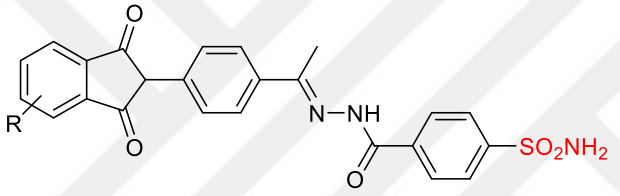
AbdelAziz ve ark., benzensülfonamid–pirazolin hibrit bileşikleri sentezlemiş ve bu yapıların sitozolik hCA I ve hCA II izoenzimlerinin yanı sıra tümörle ilişkili hCA IX ve hCA XII enzimlerine karşı inhibitör potansiyellerini değerlendirmişlerdir. Bulgular, bu bileşiklerin genellikle sitozolik enzimlere kıyasla hCA IX ve hCA XII üzerinde daha yüksek inhibisyon etkinliği sergilediğini ortaya koymuştur. Özellikle bir bileşiğin, hCA IX'u 5,5 nM ve hCA XII'yi 7,1 nM konsantrasyonlarda etkili şekilde inhibe ettiği belirlenmiştir (Abdel-Aziz ve ark. 2019).



$R_1=R_2=F$

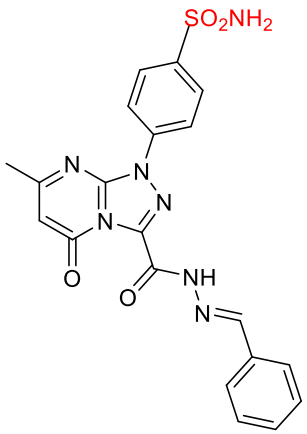
hCAIX : *Ki* = 5,5 nM
hCAXII : *Ki* = 7,1 nM

Aynı araştırma grubu, izoindolin-1,3-dion iskeleti içeren yeni bir benzensülfonamid serisi tasarlayarak, 'kuyruk yaklaşımı' stratejisi ile seçici hCA IX inhibitörleri geliştirmiştir. Bu yeni bileşikler, hCA I, hCA II, hCA IV ve hCA IX gibi farklı hCA izoenzimlerine karşı değerlendirilmiş; elde edilen veriler, bileşiklerin hCA IX üzerinde düşük nanomolar düzeylerde (17,3-83,9 nM) inhibisyon gösterdiğini ve yüksek düzeyde izoform seçiciliği sergilediğini ortaya koymuştur. (Abdel-Aziz ve ark. 2018).

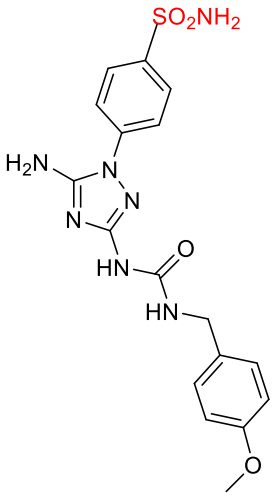


hCAIX : *Ki* = 17,3-83,9 nM

Said ve ark., triazolopirimidin ve triazol iskeletine sahip yeni benzensülfonamid türevleri tasarlayarak, bu bileşiklerin hCA I, hCA II, hCA IX ve hCA XII izoenzimlerine karşı inhibitör aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Çalışma bulguları, bu yapıların özellikle hCA IX ve hCA XII'ye karşı düşük nanomolar düzeylerde yüksek inhibisyon etkinliği sergilediğini ortaya koymuştur. Genel olarak, bileşikler hCA I'e göre hCA IX ve hCA XII'ye karşı daha yüksek seçicilik göstermiştir. Bununla birlikte, test edilen bileşiklerin büyük bir kısmı hCA II üzerinde de düşük nanomolar düzeyde inhibisyon göstermiştir; ancak iki bileşik, hCA II üzerinde düşük etki profili ile öne çıkarak, hCA IX ve hCA XII izoenzimlerine karşı yüksek seçiciliklerini desteklemiştir (Said ve ark. 2020).



hCAIX : *Ki* = 24,6 nM
hCAXII : *Ki* = 45,3 nM



hCAIX : *Ki* = 3,3 nM
hCAXII : *Ki* = 9,8 nM

2.4. İzotiyosiyanatlar

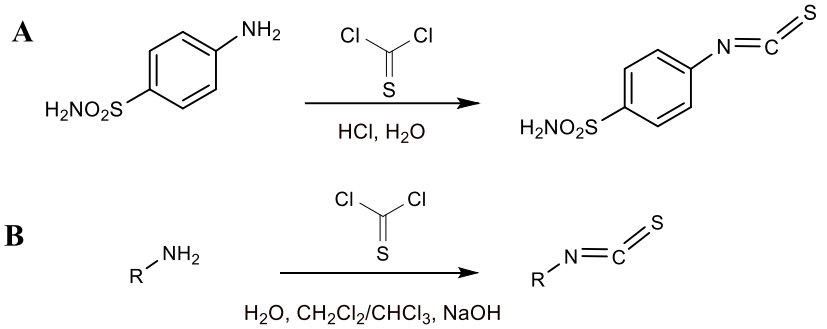
İzotiyosiyanatların sentezi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Geleneksel yöntemlerden biri, McKee ve Bost tarafından 1946 yılında tanımlanan tiyofosgen kullanımına dayanmaktadır (McKee ve Bost, 1946).

2.4.1. İzotiyosiyanatların Sentezi

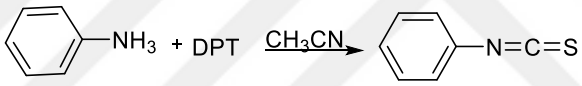
Bu yöntem (A), primer aminlerin konsantre hidroklorik asit (HCl) içeren sulu ortamda çözündürülmesini takiben tiyofosgenin eklenmesini kapsamaktadır. Karışım, tiyofosgenin karakteristik kırmızı renginin tamamen kaybolmasına kadar karıştırılır ve ardından oluşan kristal ürün suyla yıkanarak izole edilir. Söz konusu prosedür, %70'in üzerinde verimle sonuçlanmaktadır. McKee ve Bost, bu yöntemi kullanarak çeşitli sülfa ilaçlarının 4-izotiyosiyanatobenzensülfonamid ve izotiyosiyanat türevlerini başarılı biçimde sentezlemişlerdir (McKee ve Bost, 1946). Aynı yöntem, Ghorab ve arkadaşları (2016) ile Karali ve arkadaşları (2017) tarafından da uygulanmış ve benzer şekilde 4-izotiyosiyanatobenzensülfonamid türevleri elde edilmiştir (Ghorab ve ark. 2016; Karali ve ark. 2017).

Başka bir alternatif yöntem (B), Posner ve ark. ile Mays ve ekiplerinin çalışmalarında yer almıştır. Bu yöntemde, birincil alifatik aminlerin tiyofosgenle reaksiyona girmesini sağlamak amacıyla H_2O, $CH_2Cl_2/CHCl_3$ ve %2 NaOH ortamlarını kullanmaktadır. Ancak, bu yöntemle elde edilen verimler genellikle %6 ile %38 arasında değişmiştir (Posner ve ark. 1994; Mays ve ark., 2008). Ghorab ve ekibi ise, tiyofosgeni seyreltik HCl ortamında sulu çözeltilerle reaksiyona sokarak başarılı bir şekilde izotiyosiyanat türevlerine dönüştürmeyi başarmıştır

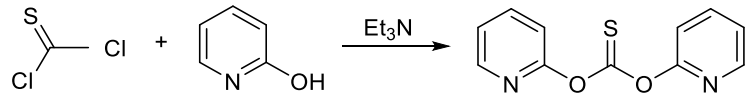
(Ismail ve ark. 2008; El-Gaby ve ark. 2018). Ancak, tiyofosgenin toksik etkileri ve kötü kokusu nedeniyle, bu yöntem artık tercih edilmemektedir. Ayrıca tiyofosgen, yan ürünler oluşturarak diğer fonksiyonel gruplarla reaksiyona girebilir. Bu nedenle, tiyofosgen yerine başka reaktiflerin kullanıldığı daha güvenli ve verimli alternatif yöntemler geliştirilmiştir.



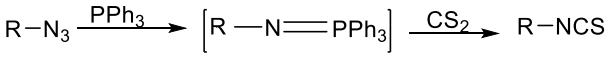
Tiyofosgen yerine alternatif bir tiyokarbonil kaynağı olarak di-2-piridil tiyokarbonat (DPT) kullanan başka bir yöntem, Kim ve Yi tarafından geliştirilmiştir. Bu yaklaşım, reaksiyon anında gerçekleşmekte olup, Kim ve Yi tarafından bildirildiği üzere %80 ila %90 arasında yüksek verimle izotiyosiyanatların elde edilmesini sağlamıştır (Kim ve Yi 1985).



DPT, ayrıca 2 eşdeğer TEA ile 2 eşdeğer 2-hidroksipiridin ile reaksiyona girerek tiyofosgenle benzer bir bileşik sentezlenebilir (Kim ve Yi 1985).

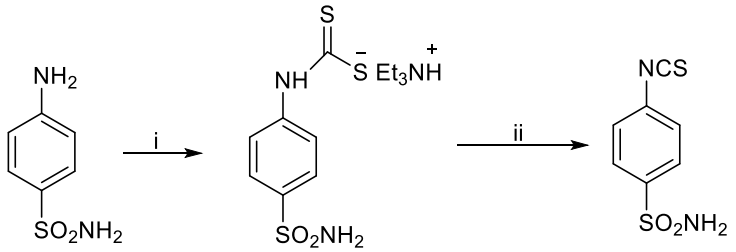


Bunun yanı sıra, izotiyosiyanatların sentezinde yaygın olarak kullanılan bir diğer yöntem Staudinger/aza Wittig tandem reaksiyonudur. Bu yöntem iki aşamalı olup, ilk aşamada trifenilfosfin bir azid ile reaksiyona girerek iminofosforan ara ürününü oluşturur. İkinci aşamada ise, karbon disülfür (CS_2) varlığında bu ara ürün izotiyosiyanata dönüştürülür (Psurski ve ark. 2017; Santhosh ve ark. 2018).



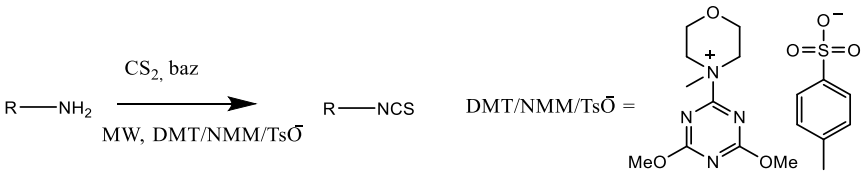
SitaRam ve çalışma arkadaşları da izotiyosiyanatların sentezinde CS_2 ve trietilamin (TEA) kullanımına dayalı benzer bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntemde TEA, 0 °C'de metanole eklenip karıştırılırken, CS_2 damla damla ilave edilir. Yaklaşık 10 dakika karıştırma

sonrası amine eklenir ve trietilamonyum ditiyokarbamat tuzu oluşur. Elde edilen bu tuz, etil asetat-su karışımıyla ekstrakte edilerek, ardından sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$) ve iyot (I_2) kullanılarak izotiyosiyanatların elde edilmesini sağlayan işlemler gerçekleştirilir (SitaRam ve ark. 2014).



(i) CS_2, TEA, aseton (ii) I_2, $NaHCO_3$, etil asetat H_2O

Son yıllarda Janczewski ve çalışma arkadaşları, birincil aminlerden veya hidroklorür tuzlarından izotiyosiyanat türevlerinin sentezi için yeni ve etkin bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntemde, 4-(4,6-dimetoksi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinyum toluen-4-sülfonat (DMT/NMM/TsO^-) kullanılarak, alifatik, aromatik ve yapay amino asitlerin mikrodalga destekli sentezi gerçekleştirilmiştir. Alifatik izotiyosiyanat türevleri bu yöntemle %50 ila %92 arasında verimlerle elde edilirken, aromatik izotiyosiyanatlarda daha düşük verimler rapor edilmiştir. Janczewski ve ekibi, bu reaktifin çevre dostu ve etkili bir sentez stratejisi olduğunu vurgulamıştır. (Janczewski ve ark. 2021).



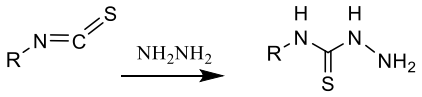
2.5. Tiyosemikarbazidler

Tiyosemikarbazidler, $H_2NC(S)NHNH_2$ yapısına sahip bileşikler olup, organik kimyada tiyosemikarbazonlar ve diğer farmasötik açıdan önemli heterosiklik bileşiklerin sentezinde temel öncül olarak yaygın şekilde kullanılmaktadırlar (Metwally ve ark., 2011). Ayrıca, tiyosemikarbazidler ilaç tasarımında iki molekül arasında bağlayıcı rol üstlenebilmekte ve çeşitli biyolojik aktiviteler sergileyebilmektedir (Gazieva ve Kravchenko 2012).

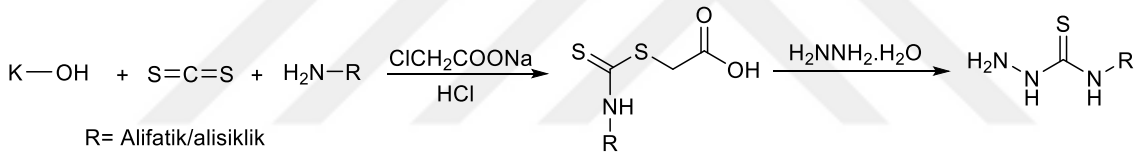
2.5.1. Tiyosemikarbazidlerin Sentezi

Tiyosemikarbazidlerin sentezinde yaygın olarak uygulanan klasik yöntem, uygun bir izotiyosiyanatın (1 mol eşdeğeri) etanol veya 2-propanol gibi çözücülerde süspanse edilmesiyle başlamaktadır. Bu çözeltiye ardından 1 mol eşdeğeri hidrazin hidrat eklenir ve reaksiyon

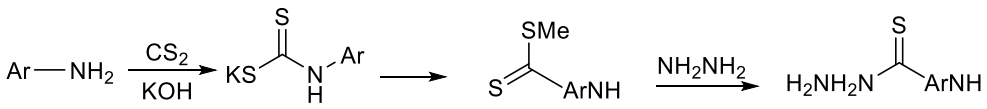
karışımı buz banyosu altında karıştırılır. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından oluşan çökelti süzülerek alınır ve etanolde yeniden kristallendirilme yöntemiyle saflaştırılır. Bu prosedür, kendiliğinden ilerleyen bir reaksiyon olup genellikle %70'in üzerinde yüksek verimlerle sonuçlanmaktadır (Tišler 1956; Karalı ve ark. 2017; Hałdys ve ark. 2018; Soylu Eter ve ark. 2021). (Tišler 1956; Karalı ve ark. 2017; Hałdys ve ark. 2018; Soylu Eter ve ark. 2021).



Bhartin ve çalışma arkadaşları, alkiltiyosemikarbazidlerin iki aşamalı sentezini, KOH, CS_2 ve alkil amin türevlerinin 20 °C altında H_2O:etanol (1:3) karışımında reaksiyona sokulmasıyla gerçekleştirmişlerdir. Reaksiyon karışımına sodyum kloroasetat eklenip bir gece bekletildikten sonra, tiyoglikolik asit türevlerinin çöktürülmesi için konsantre hidroklorik asit ilave edilmiştir. Elde edilen ara ürünler daha sonra hidrazin hidrat ile gerçekleştirilen hidrazinoliz reaksiyonu sonucunda tiyosemikarbazid türevlerine dönüştürülmüştür. (Bharti ve ark. 2002).

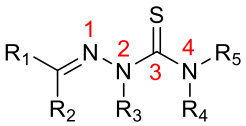


Metwally ve çalışma arkadaşları, potasyum arilkarbamoditiyoat tuzlarının sentezinde katalizör olarak KOH kullanarak, arilaminleri CS_2 ile reaksiyona sokarak ariltiyosemikarbazidlerin üç aşamalı sentezini incelemişlerdir. Bu yöntemde elde edilen potasyum tuzları, metil iyodür ile reaksiyona tabi tutularak *N*-arilmetilditiyokarbamatlara dönüştürülür. Son aşamada ise, bu bileşikler hidrazin ile reaksiyona girerek 4-ariltiyosemikarbazidlere çevrilir (Metwally ve ark. 2011).



2.6. Tiyosemikarbazonlar

Tiyosemikarbazon (TSC)'lar, genel formülü $R_2C{=}NNH{-}C(S)NH_2$ olan ve organik kimyada önemli bir yere sahip bileşiklerdir. Özellikle farmasötik kimya ve biyolojik araştırmalarda büyük öneme sahip olan bu yapılar, çeşitli biyolojik aktiviteler sergileme potansiyeline ek olarak, kimyasal reaksiyonlarda reaktif bağlayıcı ajanlar olarak da kullanılmalarıyla dikkat çekmektedir (Matesans ve ark. 2021).

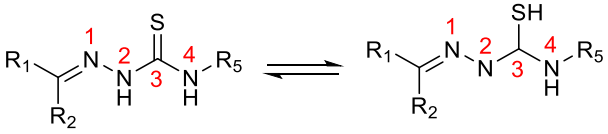


Şekil 2-15: TSC'lerin genel formülü

2.6.1. Tiyosemikarbazonların Kimyası

TSC'ler genellikle katı halde tiyon formunda bulunmakla birlikte, çözeltilerde tiyon-tiyol tautomerizmi gösterirler (Şema 2-5). Bu tautomerizm, bileşiklerin çözeltide farklı yapısal formlarda bulunabilmesini sağlayarak kimyasal davranışlarını etkiler. Ayrıca, tiyosemikarbazonlar koordinasyon kimyası açısından da önem taşır; geçiş metali ve geçiş dışı metal iyonları ile güçlü ve çeşitli koordinasyon kompleksleri oluşturabilirler. Bu özellikleri, tiyosemikarbazonları değişken bağ yoğunluğuna sahip etkili ligandlar haline getirmektedir (Jimenez-Perez ve ark. 2023).

Biyolojik açıdan TSC'ler oldukça geniş bir aktivite spektrumuna sahiptir ve bu özellikleriyle medisinal kimya araştırmalarında önemli bir ilgi odağı haline gelmiştir. TSC'lerin ve bunlarla oluşturulan metal komplekslerinin çok yönlü biyolojik aktiviteleri, tıbbi ve biyolojik uygulamalardaki potansiyellerinin temelini oluşturur. Antifungal, antibakteriyel, antiviral, antiprotozoal, antitüberküloz ve antikanser gibi çeşitli biyolojik aktivitelerde etkinlik gösteren TSC'ler, bu alanlarda yoğun şekilde araştırılmaktadır (George ve ark. 2022). Bu geniş etki yelpazesi, TSC'lerin potansiyel terapötik ajanlar olarak kullanılma olanaklarını artırmakta ve medisinal kimyacılar arasında büyük bir ilgi uyandırmaktadır.

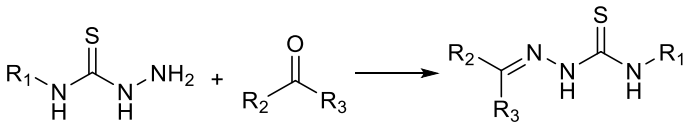


Şema 2-5: TSC'lerin tiyon-tiyol tautomerizmi

2.6.2. Tiyosemikarbazonların Sentezi

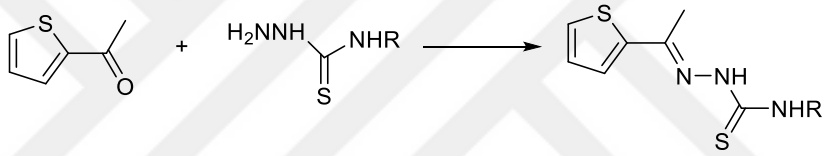
TSC türevlerinin sentezi genellikle tiyosemikarbazidin etanol veya metanolde aldehitler ya da ketonlarla kondansasyonundan sentezlenir. Bu reaksiyon, asidik katalizörler kullanılarak veya katalizör olmadan gerçekleştirilebilir. Asidik katalizörler arasında HCl, sülfürik asit, buzlu asetik asit ve *p*-toluensülfonik asit gibi bileşikler yer alır. Bu tür katalizörlerin kullanımı,

reaksiyon sürelerini önemli ölçüde kısaltmıştır (Güzel ve ark. 2008; Parker ve ark. 2015; Song ve ark. 2020; Lima ve ark. 2002).

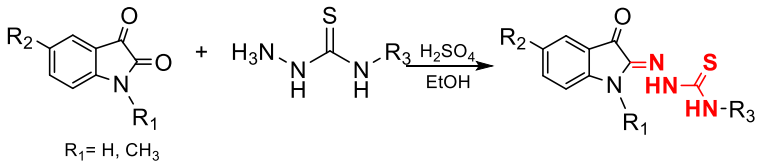


Şema 2-6: TSC'lerin genel sentezi

Lima ve ark., 2-(1-(tiyofen-2-il)etiliden)hidrazin-1-karbotiyoamid ve *N*-fenil-2-(1-(tiyofen-2-il)etiliden)hidrazin-1-karbotiyoamid bileşiklerinin sentezini gerçekleştirmiş ve bu bileşiklerin karakterizasyonu ile X-ışını kristalografi verilerini raporlamışlardır. Sentez, 1-(tiyofen-2-il)etan-1-onun tiyosemikarbazid ile reaksiyona sokulması yoluyla gerçekleştirilmiştir (Lima ve ark. 2002).



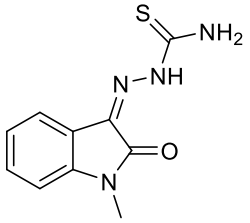
Güzel ve ark. (2008), isatin türevleri içeren TSC bileşiklerinin sentezi, karakterizasyonu ve antimikobakteriyel aktivitelerini raporlamışlardır. Çalışmada, uygun isatin bileşikleri tiyosemikarbazidlerle reaksiyona sokulmuş ve katalitik miktarda sülfürik asit ilavesiyle, geri soğutucu altında 5 saat süreyle ısıtılmıştır. Elde edilen ürünlerin verimi %60 ile %90 arasında değişmiş olup, bazı bileşiklerin düşük mikromolar konsantrasyonlarda etkili antimikobakteriyel aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Güzel ve ark. 2008).



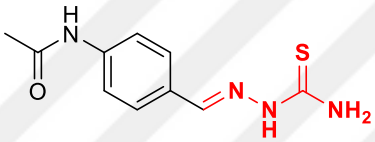
2.6.3. Tiyosemikarbazonların Biyolojik Aktivitesi

Bauer, 1955 yılından itibaren TSC türevleri üzerine yapılan çalışmaların öncülerinden olmuştur. Özellikle isatin 3-tiyosemikarbazonlarının antiviral etkileri üzerine gerçekleştirdiği araştırmalarda, 1960 yılında methisazone'un (diğer adıyla marboran) çiçek virüsüne karşı *in vivo* testlerde etkili olduğunu raporlamıştır. Bu bulgular, Bauer'ın 1965 yılında methisazone ile klinik çalışmalara başlamasına yol açmış ve sonuçlar, söz konusu bileşiğin çiçek hastalığının profilaksisi ile *egzama vaccinatum* ve *vaccinia gangrenosa* gibi hastalıkların tedavisinde

kullanılabileceğini ortaya koymuştur (Bauer 1965). Ayrıca, Patskovsky ve çalışma arkadaşları (1996) methisazone'un adenovirüs tip 1'in interferon direncini azalttığını göstermiştir.

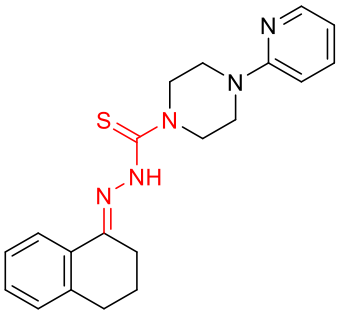


TSC içeren bir diğer önemli bileşik ise antitüberküloz tedavisinde kullanılan tiyoasetazondur. Tiyoasetazon, izoniazid'in mikobakteriyel direncini azaltmak amacıyla kombinasyon tedavisinde kullanılmıştır. Ancak, özellikle HIV pozitif hastalarda toksik etkilerinden dolayı ilaç piyasasından çekilmiştir (Halloum ve ark. 2017).

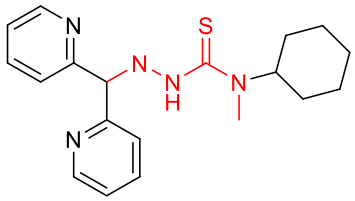


Tiyoasetazon

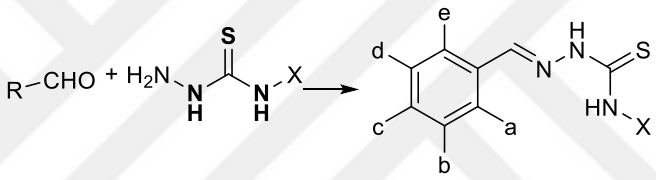
Critical Outcome Technologies Inc. tarafından geliştirilen COTI-2, TSC türevi bir bileşik olup, tekrarlayan jinekolojik, pankreas, baş ve boyun, kolorektal ve akciğer kanserlerinin tedavisinde tek başına veya sisplatin ile kombinasyon halinde kullanımı amacıyla Faz 1 klinik deneme aşamasına (NCT02433626) girmiştir. (ClinicalTrials.gov-COTI-2'nin Monoterapi ya da Kombinasyon Tedavisi Olarak Kullanımı Üzerine Çalışma, Erişim tarih 2025).



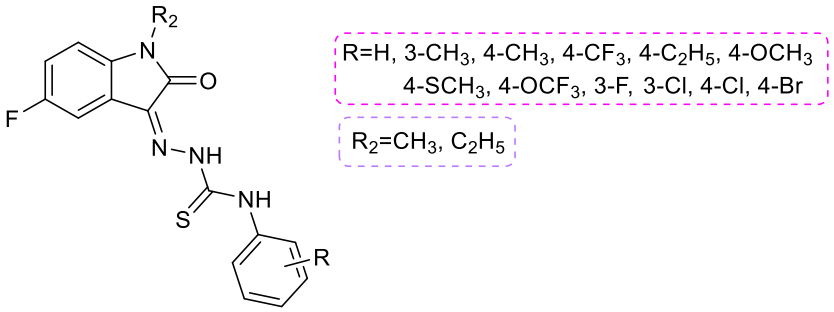
Oncochel Therapeutics, ileri evre solid tümörlerin tedavisinde kullanılan bir başka TSC türevi olan DpC'yi geliştirmiştir. Bu bileşik, klinik faz I çalışmasını tamamlamıştır (Collaborative Medicinal Development Pty Limited, 2019).



Han ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada, aldehit ile tiyosemikarbazid veya 4-metiltiyosemikarbazidin eşmolar miktarları metanolde çözülmüş, ardından oda sıcaklığında 30 dakika karıştırılarak berrak bir çözelti elde edilmiştir. Hazırlanan çözeltinin birkaç gün boyunca havada yavaş buharlaşması sonucu, X-ışını kalitesinde tek kristaller elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin üreaz inhibitör aktiviteleri değerlendirilmiş olup, bazı bileşiklerin etkinliği 1,5-2,3 µmol/L IC_{50} değerleriyle ölçülmüştür. Bu sonuçlar, söz konusu bileşiklerin üreaz inhibisyonu açısından yüksek potansiyele sahip olduğunu ve farmasötik uygulamalarda önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Han ve ark. 2023).

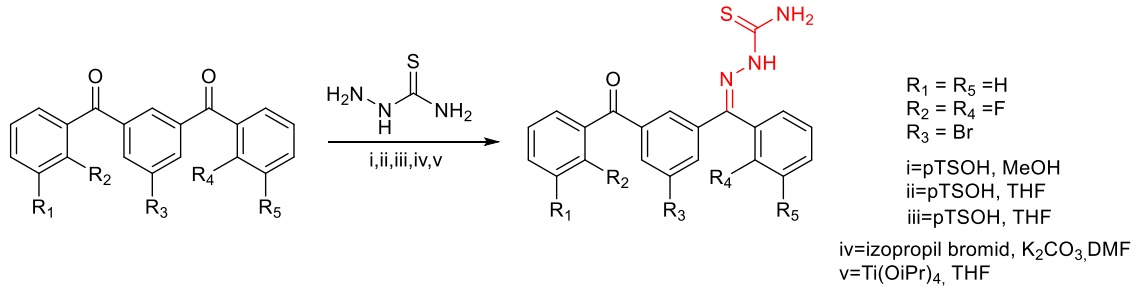


Sevinçli ve ark., 5-floro-1-metil/etil-1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin 3-tiyosemikarbazonlarını sentezleyip karakterize etmiş, bunların antikanser ve antitüberküloz aktivitelerini incelemişlerdir. *N*-sübstitüsyonlu-5-floroisatinler, uygun tiyosemikarbazidlerle reaksiyona sokulmuş ve bazı türevler, HS1, HSV-2, HSV-1 timidin kinaz negatif ve *Coxsackie B4* virüslerine karşı antiviral etki göstermiştir (Sevinçli ve ark., 2020b). Ayrıca, başka bir çalışmada antitüberküloz ve antikanser aktiviteleri de değerlendirilmiştir (Sevinçli ve ark. 2020a).

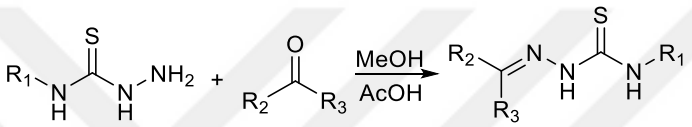


Parker ve ark., benzoilbenzofenon-TSC türevlerinin antikanser aktivitelerini incelemiş ve bu bileşiklerin katepsin L enzimine karşı inhibisyon potansiyellerini değerlendirmişlerdir. Katepsin B enzimini inhibe edemedikleri halde, söz konusu bileşiklerin katepsin L'ye karşı

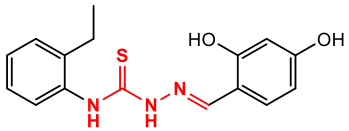
etkili olduğu ve 8,1 nM IC_{50} değeri ile yüksek inhibisyon gösterdiği tespit edilmiştir. (Parker ve ark. 2015).



Shehzad ve ark., çeşitli TSC türevlerini aldehit veya ketonlarla metanol ortamında, birkaç damla buzlu asetik asit ilavesiyle sentezlemişlerdir (Shehzad ve ark. 2021).

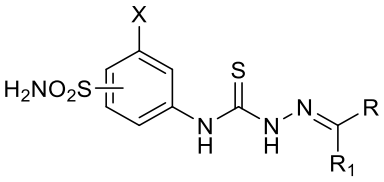


Covid-19 pandemisi sürecinde, SARS-CoV-2 ana proteazı (Mpro) hedef alınarak yapılan taramalarda, TSC içeren bileşiklerin güçlü inhibitörler olduğu saptanmıştır. Xu ve arkadaşları (2022) tarafından yürütülen çalışmada, TSC türevlerinin %94'ün üzerinde inhibisyon sağladığı ve IC_{50} değerlerinin 2,43 ile 34,22 µM arasında değiştiği bildirilmiştir. En etkili bileşik, 2,43 µM'lik IC_{50} değeri ile Mpro'ya karşı rekabetçi inhibitör olarak tanımlanmıştır (Xu ve ark. 2022).

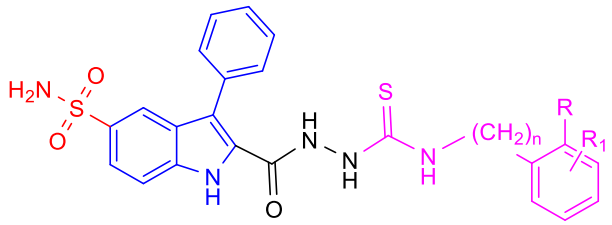


Trawally ve ark., 2024 yılında güçlü ve seçici hCA izoenzim inhibitörleri geliştirmeyi amaçlayan çalışmalarında, SLC-0111 bileşiğini modifiye etmek için yenilikçi bir yaklaşım sunmuştur. Bu yaklaşımda, üre bağının tiyoüre ile biyoizosterik olarak değiştirilmesi ve tiyoüre bağının uzatılması stratejisi kullanılarak yeni TSC türevleri elde edilmiştir. *İn vitro* testlerde, bileşiğin hCA I (2,3 nM), hCA II (0,31 nM), hCA IX (11,3 nM) ve hCA XII (64,8 nM) enzimlerini güçlü bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. Çalışmada, dört bileşik hariç olmak üzere diğer tüm bileşiklerin sitozolik hCA I ve hCA II enzimlerine karşı SLC-0111'den daha yüksek inhibitör aktivitesi sergilediği belirlenmiştir. Bazı bileşikler, hCA IX izoenzimine karşı SLC-0111'den daha üstün seçicilik gösterirken, diğer bileşikler ise asetazolamid (AAZ) ile kıyaslandığında daha iyi seçicilik profiline sahip olmuştur. Elde edilen bu bulgular, yeni

sentezlenen bileşiklerin daha spesifik ve güçlü hCA izoenzim inhibitörleri olarak potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır (Trawally ve ark. 2024).

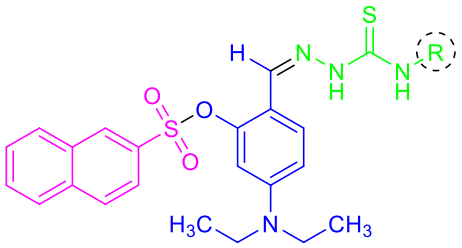


Yazıcı ve arkadaşları, daha önce Güzel-Akdemir grubunun geliştirdiği 2-(hidrazinokarbonil)-3-fenil-1*H*-indol-5-sülfonamid bileşiğini lider bileşik olarak kabul ederek yeni tiyosemikarbazid türevleri sentezlemişlerdir. Sentezlenen türevlerin hCA izoformları üzerindeki inhibisyon aktiviteleri incelenmiş ve özellikle tümörle ilişkili hCA IX ile hCA XII enzimlerinde güçlü inhibisyon gösteren bileşikler elde edilmiştir. Bazı bileşiklerin, referans bileşik AAZ'ye kıyasla hCA IX ve hCA XII üzerinde yaklaşık 17 kat daha yüksek inhibisyon potansiyeli gösterdiği belirlenmiştir. Yapısal aktivite ilişkileri (SAR) analizleri, -SO_2NH_2 gruplarının sayısının artırılmasının hCA IX ve hCA XII üzerindeki inhibisyon etkinliğini artırmakla birlikte seçiciliği azalttığını ortaya koymuştur. Ayrıca, halojen sübstitüsyonlarının en etkili inhibisyonu para pozisyonunda sağladığı ve 3/4-brom sübstitüe edilmiş türevlerin hCA IX inhibitörleri arasında en yüksek potansiyele sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, yeni tiyosemikarbazid türevlerinin tümörle ilişkili karbonik anhidraz izoformları için umut vadeden potansiyel ilaç adayları olduğunu göstermektedir (Yazıcı ve ark. 2024).

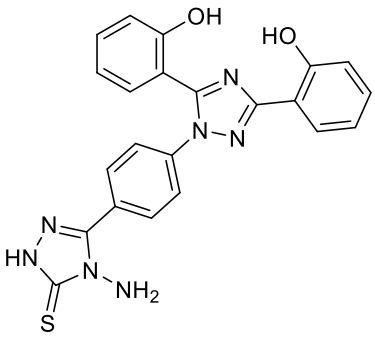


Schenone ve ark., 4-(dietilamino)salisilaldehit ile tiyosemikarbazidlerin eşmolar oranlarda, metanol içinde buzlu asetik asit katalizörlüğünde ve geri soğutucu altında 5-6 saat ısıtılmasıyla yeni bileşikler sentezlemişlerdir. Elde edilen bileşikler, asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BChE) enzimlerine karşı *in vitro* olarak test edilmiş ve Galantamin gibi standart inhibitörlerle karşılaştırıldığında 12,89-116,01 nM aralığında IC_{50} değerleri sergilemişlerdir. Özellikle IC_{50}=12,89 nM ve IC_{50}=124,72 nM değerine sahip bileşikler, enzimlerin aktif bölgeleriyle güçlü bağlanma etkileşimleri göstererek en etkili inhibitörler olarak belirlenmiştir. Ayrıca bu bileşiklerden bazıları monoamin oksidaz-A (MAO-A) enzimi

üzerinde de yüksek inhibitör aktivite göstermiştir. Bu bulgular, sentezlenen türevlerin Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif bozuklukların tedavisinde potansiyel terapötik ajanlar olabileceğini göstermektedir (Schenone ve ark. 2024).

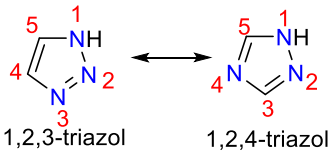


Son olarak, Shakir ve ark., deferasiroks-sübstitüe triazol amin türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezin ilk aşamasında, deferasiroks türevi, sülfürik asit katalizörlüğünde metanol içinde geri soğutucu altında ısıtılarak hazırlanmıştır. Elde edilen bileşikler, asetilkolinesteraz (AChE), monoamin oksidaz-B (MAO-B), siklooksijenaz-2 (COX-2) ve 5-lipoksijenaz (5-LOX) enzimlerini aynı anda inhibe edebilen çok hedefli ajanlar olarak tasarlanmıştır. *İn vitro* biyolojik değerlendirmeler sonucunda, bir bileşiğin bu enzimlerin tamamı üzerinde belirgin inhibitör etki gösterdiği bulunmuştur. Söz konusu bileşik, sırasıyla AChE, MAO-B ve COX-2 enzimleri için 0,31 ± 0,16 mM, 0,13 ± 0,16 mM ve 0,94 ± 0,16 mM IC_{50} değerleriyle anlamlı bir inhibisyon sergilemiştir. Bu veriler, söz konusu türevin potansiyel bir çok hedefli inhibitör prototipi olabileceğini ortaya koymaktadır (Shakir ve ark. 2025).



2.7. Triazoller

Triazoller iki karbon (C) atomu ve üç azot (N) atomu içeren beş üyeli heterosiklik bileşiklerdir. İlk kez Bladin tarafından 1885 yılında triazoller olarak adlandırılan bileşikler pirodiazoller olarak da bilinirler (Bladin, 1885). Triazoller, heterosiklik çekirdek yapısında iki farklı izomerik formda bulunabilir: 1,2,3-triazoller ve 1,2,4-triazoller (Kashyap ve Silakari 2018).

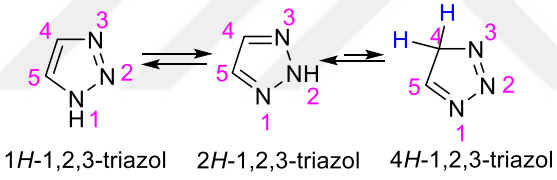


(v-triazol) (s-triazol)

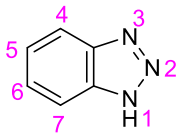
2.7.1. 1,2,3-Triazollerin Kimyası

1,2,3-Triazol halkası $C_2H_3N_3$ kapalı formülüne sahiptir. Halkada tüm atomlar sp^2 hibritleşmiştir ve halkada bulunan 6π elektronu yapının aromatik karakterini sağlayacak şekilde delokalizedir. Üçü azot atomu olmak üzere beş üyeli bir halka olan 1,2,3-triazol bileşiğinde azot atomlarının birisi pirol tipi, diğer ikisi ise piridin tipi olarak tanımlanır. Bu azot atomları, 1,2,3-triazol halkasına yüksek düzeyde stabilite kazandırarak katernizasyonunu zorlaştırır. Bununla birlikte, bu yapı, karbon veya azot atomları üzerinden elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonlarına kolaylıkla girebilir (Matin ve ark. 2022).

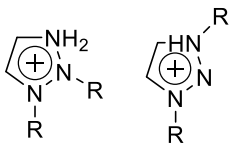
1,2,3-Triazoller üç ana gruba ayrılır: (1) monosiklik 1,2,3-triazoller, (2) benzotriazol ve (3) 1,2,3-triazolyum tuzları.



(1)



(2)



(3)

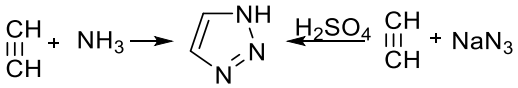
Monosiklik 1,2,3-triazoller, NH protonunun pozisyonuna bağlı olarak üç alt sınıfa ayrılır: 1*H*-, 2*H*- ve 4*H*-1,2,3-triazoller (1). 4*H*-1,2,3-Triazol aromatik olmayan bir bileşiktir, bu yüzden dikkate alınmaz. 1*H*- ve 2*H*-1,2,3-Triazoller genellikle hem çözeltide hem de gaz fazında dengededir ve katı halde eşmolar karışım olarak bulunur. Ancak, sulu bir çözeltide 2*H*-1,2,3-triazol, diğer tautomerine (2*H*:1*H*=2:1) göre daha fazla bulunur (Albert ve Taylor 1989). *1H*-1,2,3-Triazol, kaynama noktası 203 °C olan ve 41,6 Å² hesaplanmış topolojik kutupsal yüzey alanına sahip, su ile çözünebilen berrak bir sıvıdır (Ram ve ark. 2019).

1,2,3-Triazolün 4,5-pozisyonlarına bitişik konumda bir benzen halkasının yer almasıyla oluşan yeni halka sistemi benzotriazol olarak adlandırılır (2). 1,2,3-triazolyum tuzları ise, yukarıda gösterildiği gibi iki izomerik formda bulunabilir (3).

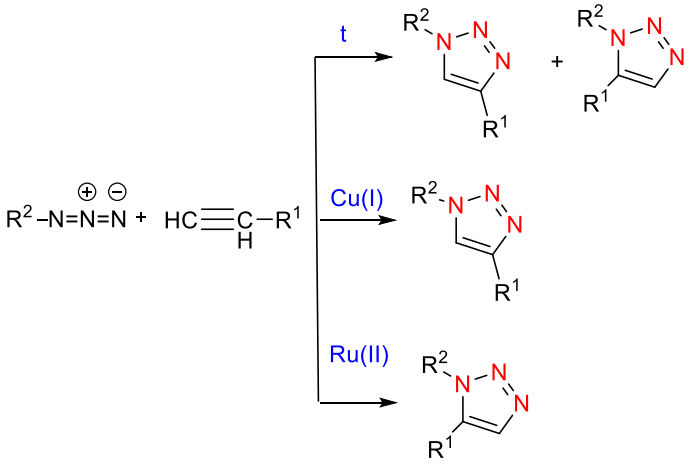
2.7.2. 1,2,3-Triazollerin Sentezi

1,2,3-Triazol halkaları, biyolojik olarak aktif bileşiklerin sentezinde önemli bir rol oynar ve özellikle 'click chemistry' olarak bilinen yüksek verimli ve seçici tepkimelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin elde edilmesi için farklı sentez stratejileri geliştirilmiş olup, bunlar arasında en yaygın olanı sikloadisyon (siklokatılma) reaksiyonlarıdır. Sikloadisyon reaksiyonları, iki reaktif bileşiğin birleşerek kapalı bir halka yapısı oluşturduğu kimyasal süreçlerdir. Bu tür reaksiyonlar, yüksek verimlilikleri ve seçicilikleri sayesinde 1,2,3-triazol türevlerinin sentezinde tercih edilen yöntemler arasında yer alır. Bunlardan başlıcaları şunlardır:

Dimroth ve Fester reaksiyonu, 1,2,3-Triazol halkalarının sentezinde etkili bir yöntem olan bu yaklaşım, aynı zamanda triazol türevlerinin modifikasyonu ve fonksiyonelleştirilmesinde de önemli rol oynar. 1*H*-1,2,3-Triazol sentezi, 100 °C'de 70 saat süreyle asetilenin asetondaki çözeltisinin, hidrazoik asidin alkollü çözeltisi ile ısıtılması yoluyla gerçekleştirilebildiği gibi; alternatif olarak, sodyum azidin asidik ortamda asetilenle reaksiyonu ile de elde edilebilir (Ram ve ark. 2019).



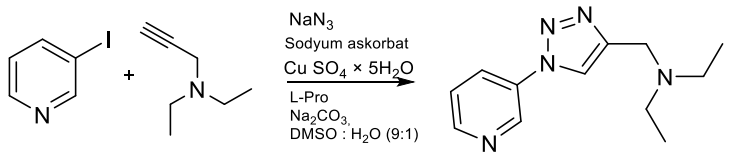
1,2,3-Triazol türevlerinin sentezi genellikle azid ve terminal alkin arasında termal koşullar altında gerçekleşen klasik **Huisgen 1,3-dipolar sikloadisyon** reaksiyonuna dayanır. Ancak bu yöntemde, 1,4- ve 1,5-disübstitüe 1,2,3-triazollerin oluşumunda karşılaşılan zayıf regioselektivite, düşük kimyasal verim ve yüksek sıcaklık gereksinimleri, bu reaksiyonun organik bileşiklerin sentezinde sınırlı kullanımına neden olmuştur. Reaksiyonun regioselektivitesi, elektronik ve sterik etkilerden büyük ölçüde etkilenmektedir (Jalani ve ark. 2016; Ohkanda ve ark. 2017).



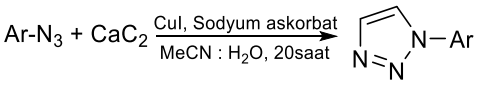
2001 yılında Meldal ve Sharpless tarafından birbirinden bağımsız olarak geliştirilen bakır(I) katalizli azid-alkin siklokatım (CuAAC) reaksiyonu, bu dönüşümün hızını ve bölgesel seçiciliğini (regioselektivite) önemli ölçüde artırmıştır. Bu yöntem sayesinde, 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazoller yüksek verimle ve daha ılımlı reaksiyon koşullarında elde edilebilmiştir. Ayrıca, rutenyum(II) katalizli siklokatım reaksiyonu aracılığıyla 1,5-disübstitüe 1,2,3-triazollerin sentezi de mümkün hale gelmiş ve bu gelişmeler 'click chemistry' kavramının kapsamını önemli ölçüde genişletmiştir. 2001 yılında Meldal ve Sharpless, azid-alkin siklokatım reaksiyonunun bakır(I) katalizli versiyonunu 'click chemistry' yaklaşımıyla bağımsız olarak geliştirmiştir. Bu tarihten itibaren, söz konusu yöntemle çok sayıda 1,2,3-triazol türevi sentezlenmiştir (Masood 2023).

Cu-katalizli 1,2,3-triazollerinin sentezi

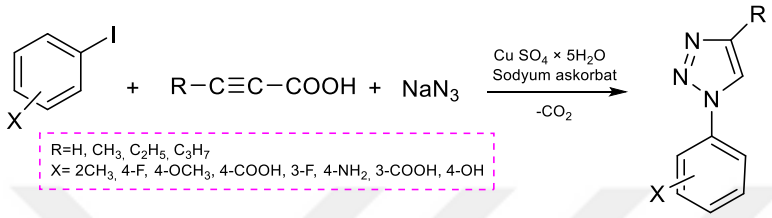
Feldman ve ark., çeşitli aromatik ve alifatik halojenürlerden, kararsız organik azid ara ürünlerini izole etmeden, tek kapta kolayca gerçekleştirilen bir işlemle oldukça iyi verimlerle 1,4-disübstitüe-1,2,3-triazollerin Cu(I) katalizli sentezini rapor etmişlerdir (Feldman ve ark. 2024).



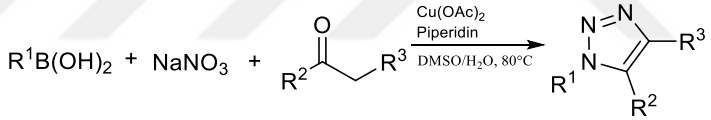
Jiang ve ark., kalsiyum karbürü (CaC_2) asetilen kaynağı olarak kullanarak 1-monosübstitüearil-1,2,3-triazollerinin iyi verimlerle sentezini gerçekleştirmiştir. Bakır katalizli bu 1,3-dipolar siklokatım reaksiyonunda çözücü olarak asetonitril:su ($MeCN:H_2O$) (2:1) karışımı kullanılmıştır (Jiang ve ark. 2009).



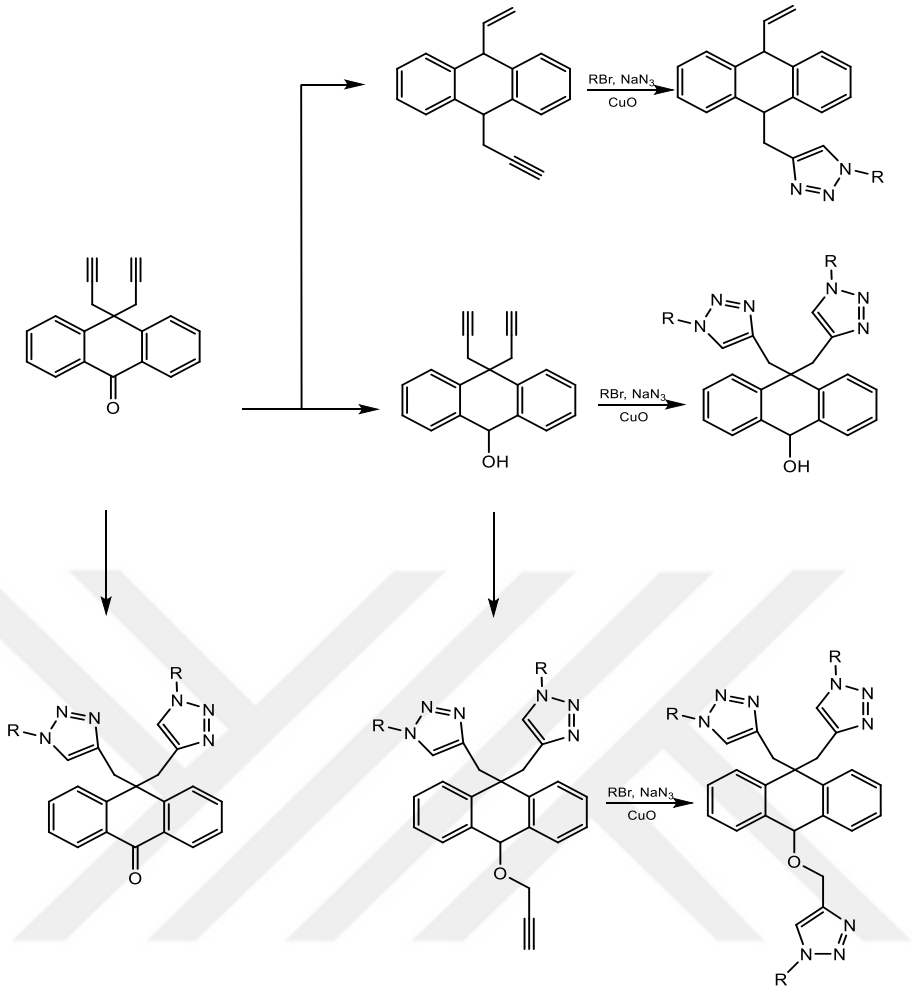
Kolarovic ve ark., alkinoik asitlerin dekarboksilatif bağlanması ve azidlerin 1,3-dipolar sikloadisyonuna dayanan bir tandem katalitik protokol geliştirmiştir. Bu üç adımlı, tek kapta gerçekleştirilen yöntem; gaz halindeki veya uçucu terminal alkinlerin kullanımını engeller ve hedef moleküllerin yüksek verimle, çok iyi saflıkta ve ek bir saflaştırma işlemi gerektirmeden elde edilmesini sağlar (Kolarovic ve ark. 2011).



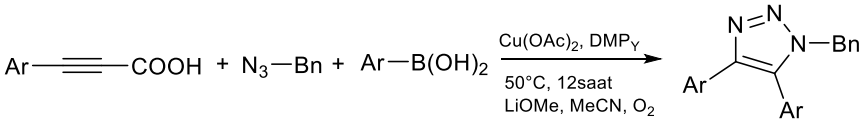
Zhang ve arkadaşları, 1-aril-5-triflorometil/diflorometil-1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazollerin çeşitli türevlerini yüksek verimle sentezlemişlerdir. Bu reaksiyon, arilboronik asitler, sodyum azid ve aktif metilen ketonlarının; bakır(II) asetat ($Cu(OAc)_2$) ve piperidin eşliğinde, dimetilsülfoksit:su (DMSO:H_2O, 10:1) çözücü sisteminde tek kapta gerçekleştirilen üç bileşenli bir reaksiyonudur (Zhang ve ark. 2013).



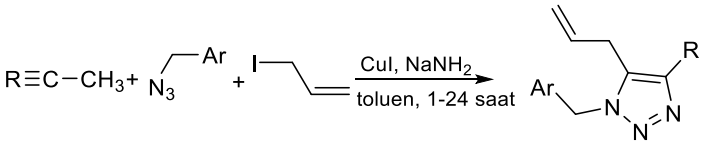
Bagdi ve ark., 10,10-diproparjil-9-antronunu ana başlangıç maddesi olarak kullanarak mono-, bis- ve tris-triazol türevlerinin sentezini gerçekleştirmiştir. Bu reaksiyon, alkil/benzil bromürleri ve sodyum azid (NaN_3) ile, bakır oksit nanoparçacıkları (%10 mol) ve sodyum askorbat (%20 mol) varlığında, sulu ortamda 70 °C'de gerçekleştirilmiştir. Geliştirilen bu sentetik metodolojinin öne çıkan özellikleri arasında; ılıman reaksiyon koşulları, kısa reaksiyon süresi, katalizörün yeniden kullanılabilirliği ve geniş sübstitüent çeşitliliğiyle uygulanabilirlik yer almaktadır (Bagdi ve ark. 2014).



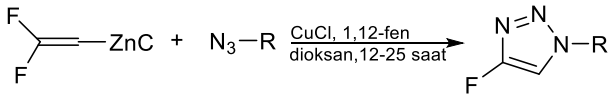
Wang ve arkadaşları, propiolik asitler, azidler ve arilboronik asitlerin bakır katalizli dekarboksilatif sikloadisyonunu rapor etmişlerdir. Bu reaksiyon, kolayca temin edilebilen başlangıç maddelerinden çeşitli sübstitüe 1,2,3-triazollerin sentezi için verimli ve pratik bir yöntem sunmaktadır (Wang ve ark. 2020).



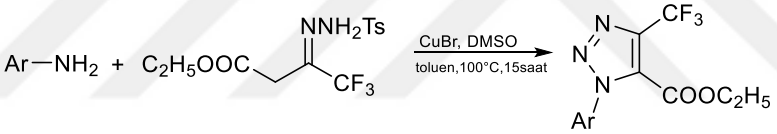
Song ve arkadaşları, alkinler, azidler ve allil iyodürlerin kullanıldığı bakır(I) katalizli üç bileşenli bir reaksiyonu rapor etmiştir. Bu yöntem, oda sıcaklığında sorunsuz bir şekilde gerçekleşmekte ve 5-allil-1,2,3-triazollerin elde edilmesini sağlamaktadır. Ticari alkinlerin kullanıldığı bu protokol, tek kapta ve ılıman reaksiyon koşullarında yüksek verim ve iyi seçicilikle sentez imkânı sunmaktadır (Song ve ark. 2020).



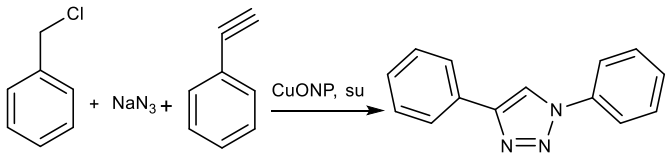
Fujita ve arkadaşları, organik azidlerin (2,2-diflorovinil)çinko klorür–TMEDA ile C–F bağının kırılması yoluyla gerçekleşen, bakır katalizli [3 + 2] annülasyonunu rapor etmiştir. Bu yöntemle, yüksek verimle çeşitli 1-sübstitüe 4-florotriazol türevleri sentezlenmiştir (Fujita ve ark. 2020).



Panish ve arkadaşları, daha önce sentezlenememiş triflorometil ve perfloroalkil triazollerin sentezini rapor etmiştir. Geliştirilen bu katalitik protokol, ticari olarak temin edilebilen kimyasallardan 4-perfloroalkil triazollerin elde edilmesine olanak tanımaktadır. Katalitik Cu(II) sistemi kullanılarak, *N*-tosilhidrazid ve perfloroalkil asetoasetatların tepkimesiyle 5-karboksil-4-perfloroalkil triazoller hızlı ve verimli bir şekilde sentezlenebilmektedir (Panish ve ark. 2021).

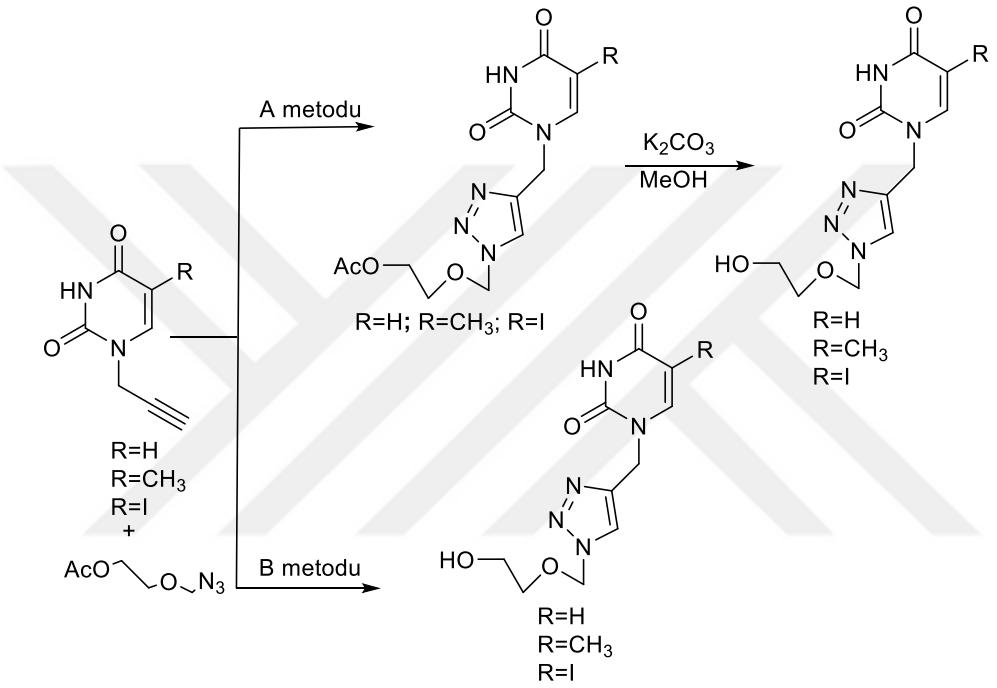


Barman ve arkadaşları, *Colocasia esculenta* bitkisinin yapraklarından bakır oksit nanoparçacıkları sentezlemiştir. Elde edilen bu nanoparçacıklar, azid ve alkinler arasında gerçekleşen reaksiyonda heterojen katalizör olarak kullanılmıştır. %0,535 mol gibi oldukça düşük bir katalizör yüküyle, çeşitli 1,2,3-triazoller yüksek verimle sentezlenmiş ve katalizör yüksek katalitik aktivite sergilemiştir. Ayrıca bu katalizör, reaksiyon ortamından kolayca ayrılabilmekte ve belirgin bir aktivite kaybı olmadan birkaç kez yeniden kullanılabilmektedir (Barman ve ark. 2021).



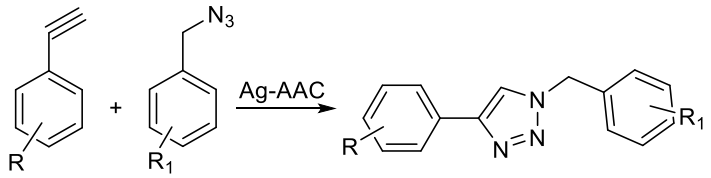
Krim ve çalışma arkadaşları, daha kısa reaksiyon süreleri ve ılıman reaksiyon koşulları altında yüksek verimle 1,4-disübstitüe-1,2,3-triazoller elde etmek amacıyla mikrodalga (MW) ışınları uygulamayı tercih etmiştir. Mikrodalga destekli organik sentez, son yirmi yılda büyük ilgi görmüş ve genellikle reaksiyon sürelerinde önemli kısalmalar, verim artışları ve daha iyi

regioselektivite sağlamıştır. Bahsedilen çalışmada, terminal alkin ile azidin CuI katalizörü varlığında, çözücü kullanılmadan MW koşullarında sikloadisyonu gerçekleştirilmiş ve istenen ürün bir dakika içinde kantitatif verimle elde edilmiştir. Aynı reaksiyon geleneksel ısıtma koşullarında yapıldığında ise reaksiyon süresi 3 saate kadar uzamış ve verim %83'e düşmüştür. Bu yenilikçi yaklaşım, 1,4-disübstitüe-1,2,3-triazollerin klasik CuI-katalizli sikloadisyon reaksiyonlarına kıyasla daha kısa sürede ve daha yüksek verimle sentezlenmesini sağlayan yeni, basit ve pratik bir metodoloji sunmaktadır (Krim ve ark. 2009).



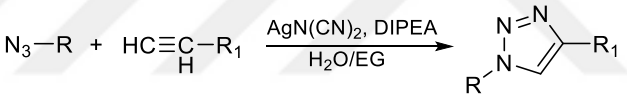
Ag-katalizli 1,2,3-triazollerinin sentezi

Gümüş (Ag) kullanımına dayalı 'click chemistry' uygulamaları, özellikle azid-alkin sikloadisyon reaksiyonlarında, ilk kez 2011 yılında McNulty ve arkadaşları tarafından başlatılmıştır. Ancak, bu tarihten önce Ag-azid-alkin sikloadisyonu için birkaç başarısız deneme gerçekleştirilmiştir. McNulty ve ekibi, 1,2,3-triazollerin sentezi için azid-alkin sikloadisyon reaksiyonunu katalize eden Ag(I)-katalizli bir yöntem rapor etmiştir. Bu çalışmada, [AgI(L_2)(OAc)] türünde stabil ve iyi tanımlanmış bir Ag(I) kompleksinin sentezi anlatılmakta olup, bu kompleksin oda sıcaklığında genel azid-alkin sikloadisyon reaksiyonunu teşvik etme yeteneği ilk kez gözlemlenmiştir (McNulty ve ark. 2011).



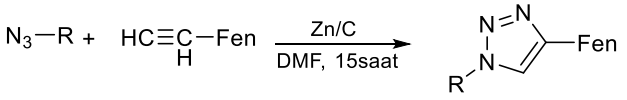
McNulty ve arkadaşları, daha sonra 2-difenilfosfino-*N*,*N*-diizopropilkarboksamid ligandı ile bağlı yeni bir gümüş(I) asetat kompleksi sentezlemiş ve bu iyi tanımlanmış kompleksin katalizlediği ilk genel gümüş azid-alkin sikloadisyon sürecini tanımlamışlardır. Çalışmalarında, yalnızca gümüş(I) tuzlarının sikloadisyon reaksiyonunu teşvik etmek için yeterli olmadığını, bu süreçte ligandın kritik bir rol oynadığını vurgulamışlardır (McNulty ve ark. 2012).

Ali ve arkadaşları, oda sıcaklığında H_2O/etilen glikol (EG) karışımında gümüş katalizli azid-alkin sikloadisyon reaksiyonları için yeni, verimli, tekrarlanabilir ve güvenilir bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu protokol, gümüş disiyanamid ve *N*,*N*-diisopropiletilamin (DIPEA) kullanarak yüksek etkinlik gösteren bir katalizör sistemi sunmakta ve 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazollerin regioselektif oluşumunu sağlamaktadır. İşlem, ılımlı reaksiyon koşullarında başarılı bir şekilde uygulanmaktadır (Ali ve ark. 2015).

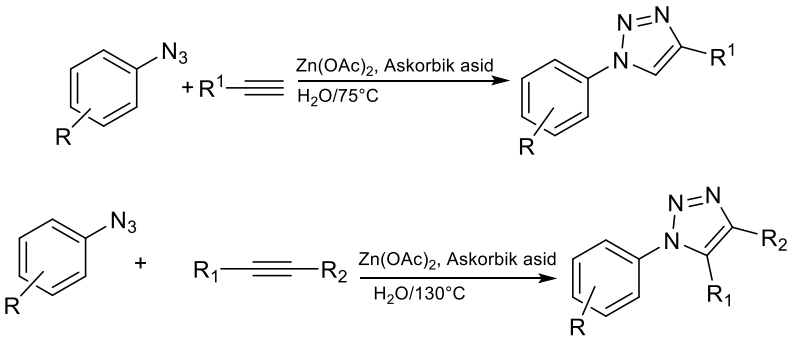


Zn-katalizli 1,2,3-triazollerinin sentezi

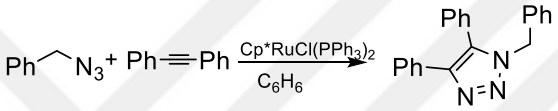
Meng ve arkadaşları, azid-alkin sikloadisyonu için ilk yenilikçi ve verimli Zn-katalizli yöntemi rapor etmişlerdir. Kömür üzerine emdirilmiş çinko (Zn/C), alifatik veya aril azidlerin aril alkinlerle DMF ortamında 50 °C'de gerçekleşen [3 + 2] sikloadisyonunu etkin şekilde katalizlemiştir. Bu stratejinin avantajları arasında yan ürün oluşmaması ve dış ligandlar, bazlar veya katkı maddeleri gerektirmemesi yer almaktadır (Meng ve ark. 2010).



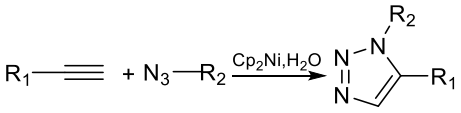
Morozova ve arkadaşları, $Zn(OAc)_2$ ve askorbik asit katalizli yeni bir azid-alkin sikloadisyon reaksiyonu yöntemi geliştirmiştir. Önerilen bu yöntem, çeşitli fonksiyonel gruplara karşı yüksek toleransa sahip olup, terminal alkinlerden 1,4-disübstitüe-1,2,3-triazollerin ve iç alkinlerden 1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazollerin sentezine olanak sağlamaktadır (Morozova ve ark. 2017).



Zhang ve arkadaşları, Ru-katalizli azid–alkin sikloadisyonu ile özellikle iç alkin kullanarak 1,5-disübstitüe 1,2,3-triazollerin verimli sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bu yöntem, 1,5-regioizomerinin seçici oluşumu açısından önemli bir gelişme olup, birçok uygulamada tercih edilen ürünü sağlamaktadır (Zhang ve ark. 2005).

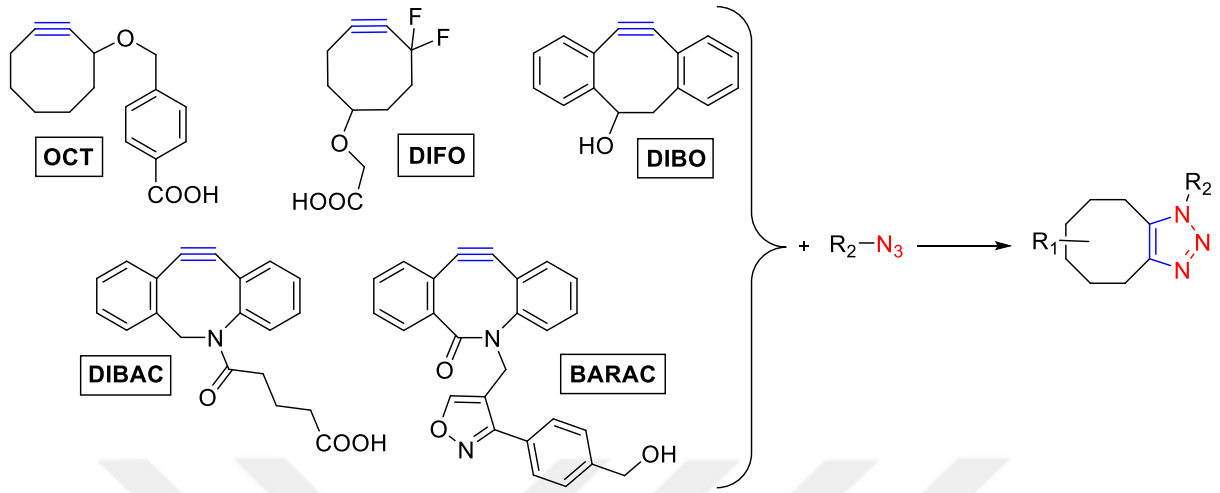


Kim ve arkadaşları, Cp_2Ni/Xantphos katalizi kullanarak 1,2,3-triazollerin ılıman reaksiyon koşullarında verimli bir şekilde sentezlenmesini sağlamışlardır. Ayrıca, bu yöntem çözücü seçimi ve hem alifatik hem aromatik bileşiklerle çalışma imkanı açısından esneklik sunmaktadır. Geliştirilen protokol, büyük ölçekli sentezler için de uygundur (Kim ve ark. 2017).

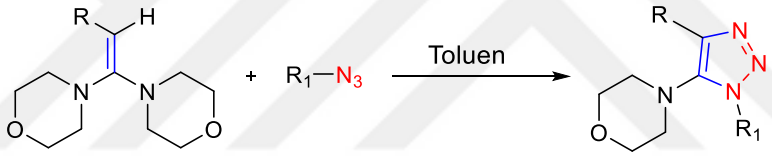


"Click chemistry" yöntemleri, triazol sentezinde başarılı bir şekilde uygulanarak araştırmacıların ilgisini çekmiş olsa da, bu süreçte kullanılan metal katalizörlerin biyolojik ortam üzerinde son derece zararlı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, 1,2,3-triazollerin sentezi için daha çevre dostu yöntemlerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır (Jalani ve ark. 2016). Bu doğrultuda, gerilim destekli alkin-azid sikloadisyon reaksiyonları olarak adlandırılan yeni yöntemler geliştirilmiştir. Gerilim destekli yöntemlerde, 1,2,3-triazoller bakır katalizörleri kullanılmadan, siklooktinler aracılığıyla sentezlenmektedir (Baskin ve ark. 2007). Bu sentez yöntemi, ilk kez 1961 yılında Wittig ve Krebs tarafından siklooktin ile azidobenzenin gerilim destekli reaksiyonu sonucunda triazol türevi bileşik elde edilmesiyle ortaya çıkmıştır. Daha sonra, 2004 yılında Bertozzi ve arkadaşları ilk siklooktin bileşiği olan oktin siklooktini (OCT)'yi keşfetmiş ve böylece gerilim destekli azid-alkin sikloadisyonu (SPAAC) yöntemlerinin gelişimine öncülük etmişlerdir. Bu bağlamda geliştirilen bazı önemli siklooktin

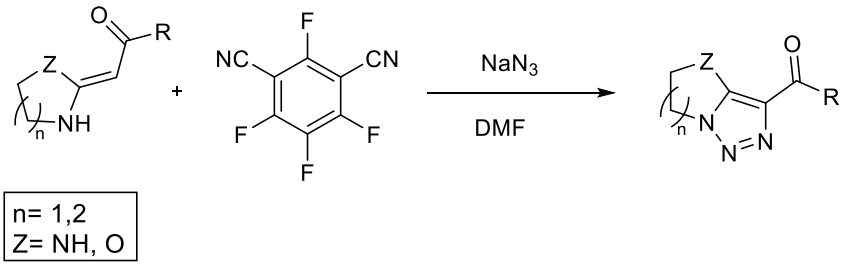
örnekleri arasında diflorosiklooktin (DIFO), dibenzosiklooktin (DIBO), azadibenzosiklooktin (DIBAC) ve (BARAC) yer almaktadır (Slettin ve Bertozzi 2008; He ve ark. 2023).



Metalsiz sentezin ilk örneği, 1986 yılında Rossi ve arkadaşları tarafından önerilmiştir. Bu çalışmada, aromatik azidlerin endiaminlerle toluen ortamında reaksiyona girmesi sonucu 1,2,3-triazollerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Jalani ve ark. 2016).

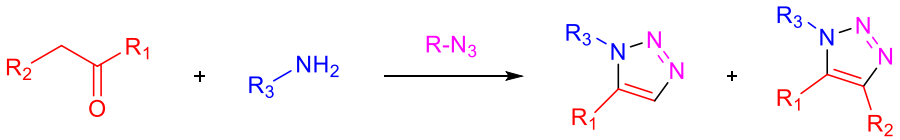


2010 yılında, heterosiklik keten aminal veya *N*,*O*-asetal bileşikleri, sodyum azid ve polihalo izoftalonitril bileşenleri ile reaksiyona girerek, heterosiklik yapılarla birleşmiş 1,2,3-triazol halkalarının sentezi gerçekleştirilmiştir. Katalizör kullanılmayan bu tek pot reaksiyonunda, toluen, diklorometan, THF, asetonitril, *N*,*N*-dimetilformamid (DMF) ve dioksan gibi çeşitli çözücüler denenmiş; DMF en iyi çözücü olarak belirlenirken, toluen en kötü sonuç veren çözücü olarak tespit edilmiştir. Bu yöntemde, 1,2,3-triazoller oda sıcaklığında %90'a varan verimle sentezlenmiştir (Yan ve ark. 2010).

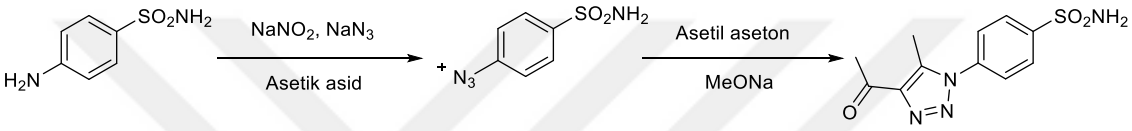


Thomas ve arkadaşları, 1,5-disübstitüe ve 1,4,5-trisübstitüe 1,2,3-triazollerin sentezi için enolize olabilen ketonları başlangıç maddesi olarak kullanmışlardır. Alkilaminler, ketonlar ve

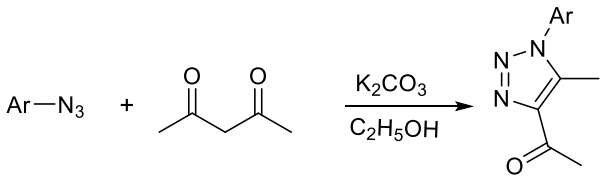
azidlerin, moleküler elek ve asetik asit varlığında toluen içinde yüksek sıcaklıklarda ısıtılması sonucunda, ilgili triazoller %56-93 verimle elde edilmiştir. (Thomas ve ark. 2016).



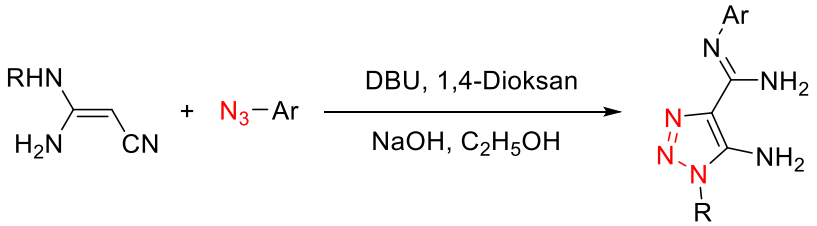
Metal içermeyen bir başka 1,2,3-triazol sentezi kapsamında, Siliveri ve arkadaşları, izoksazolin ve pirazolin içeren 1,2,3-triazol benzensülfonamid türevlerini sentezlemişlerdir. Bu amaçla, azidobenzensülfonamid, asetil aseton ve sodyum metoksit (CH_3ONa) içeren metanolik çözelti bir gece boyunca geri akış altında ısıtılmıştır. Saf bileşik, etanol ile kristallendirilerek %95 verimle elde edilmiştir (Siliveri ve ark. 2019).



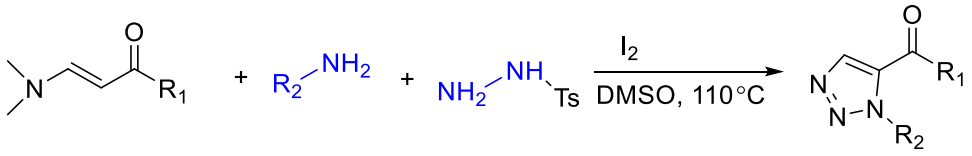
Kamalraj ve arkadaşları, asetil aseton ve aromatik azidleri kullanarak 4-asetil-5-metil-1,2,3-triazollerin sentezi için yeni bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yaklaşım, azid ile asetil asetonun baz varlığında, etanol çözücüsünde yüksek sıcaklıklarda gerçekleşen 1,3-dipolar sikloadisyon reaksiyonunu içermektedir. Sonuç olarak, 1,2,3-triazollerin 1,4-regioizomerleri elde edilmiştir (Kamalraj ve ark. 2008).



Silaichev ve arkadaşları, geçiş metali kullanmadan baz katalizörü ile 1,2,3-triazollerin sentezi için iki farklı yöntem geliştirmişlerdir. Birinci yöntemde, amid ve azidler 1,4-dioksan ortamında, nükleofilik olmayan baz katalizörü 1,8-diazabiklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) varlığında ılıman koşullarda reaksiyona sokulmuştur. İkinci yöntemde ise, sodyum hidroksit (NaOH) katalizörlüğünde etanolik çözeltide reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Her iki yöntemde de reaksiyon verimleri %83 ile %98 arasında değişmiştir. Bununla birlikte, NaOH katalizörlü reaksiyon 0 °C'de yapıldığında daha yüksek verim elde edilmiştir (Silaichev ve ark. 2023).



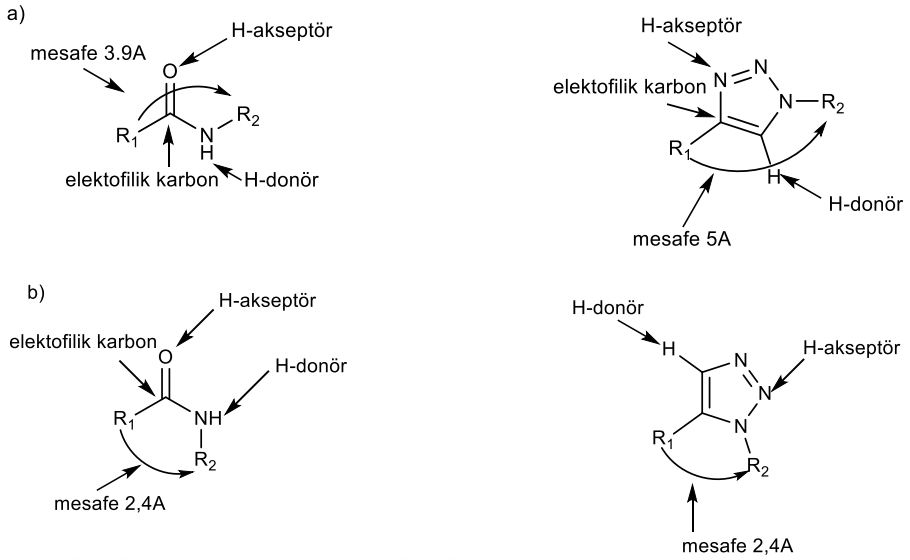
Wan ve arkadaşları, metal ve azid içermeyen enaminon bazlı bir yöntemi iyot ortamında gerçekleştirmişlerdir. Geleneksel katalizörler veya oksidanlar kullanılmadan, C-N ve N-N bağlarının eşzamanlı oluşumunu ve alkil göçü ile C-C bağının kurulmasını içeren bu üç bileşenli reaksiyon, 1,5-disübstitüe triazollerin sentezinde daha sürdürülebilir bir yaklaşım sunmaktadır (Wan ve ark. 2015).



2.7.3. 1,2,3-Triazol Halkasının Biyolojik Aktiviteleri

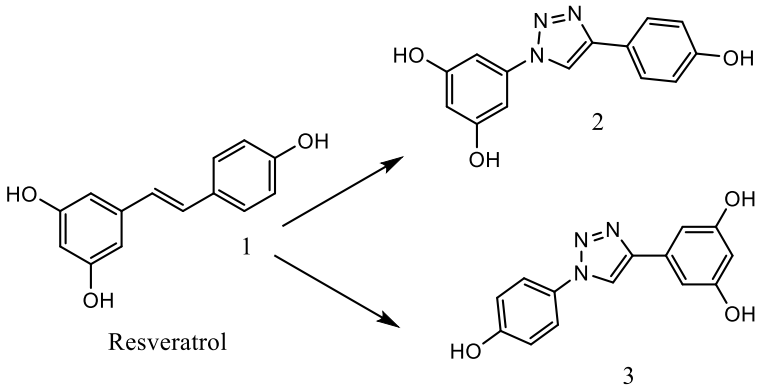
Triazol türevleri, özellikle ilaç potansiyeli açısından geniş çapta araştırılmış ve hızla gelişen, dikkat çeken bir alan olmuştur. Bu bileşikler, antifungal, antikanser, antibakteriyel, antitüberküloz, antiviral, antiinflamatuar, analjezik, antikonvülsan, antiparazider, antidiyabetik, antiobezite, antihistaminik, anti-nevropatik ve antihipertansif gibi pek çok tıbbi alanda önemli potansiyel taşımaktadır. Birçok triazol türevi, yüksek güvenlik profili, düşük toksisite, az yan etki, yüksek biyoyararlanım, iyi biyouyumluluk ve etkin ilaç hedeflemesi özellikleri sayesinde klinik kullanım için başarıyla geliştirilmiş ve piyasaya sunulmuştur. Bu bileşikler, insan sağlığına önemli katkılar sağlamakta olup, giderek artan sayıda triazol bileşiği ilaç adayları olarak araştırılmaktadır (Matin ve ark. 2022; Zhou ve ark. 2023).

1,2,3-Triazol çekirdeği, asidik ve bazik koşullara, ayrıca oksidatif ve redüktif ortamlara karşı yüksek dayanıklılık gösterir. Bu stabilite, çekirdeğin aromatik yapısının sağlamlığından ve metabolik bozunmaya karşı dirençli olmasından kaynaklanmaktadır. Triazol, yüksek dipol momentine sahip olup, hidrojen bağı oluşturma ve dipol-dipol etkileşimlerine katılma kapasitesine sahiptir. Bu özellikleri sayesinde, triazol grubu yapısal olarak amid bağını taklit edebilir. Özellikle 1,4-disübstitüe triazoller, amid bağını taklit eden karakteristikler sergiler. Örneğin, amid yapısındaki karbonil oksijeninin işlevini, triazol halkasının 3. pozisyonundaki azot atomu üstlenirken, 5. pozisyondaki polarize C-H bağları hidrojen bağı vericisi olarak görev yapar. Triazolün toplam dipol momenti, amid bağından daha yüksek olup, bu durum triazolün hem hidrojen bağı verici hem de alıcı özelliklerini daha belirgin kılar (Brik ve ark. 2005; Tron ve ark. 2007)



Şekil 2-16: Amid ve 1,2,3-triazol halkası arasındaki bağlar: a) Amid ve 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazol halkası arasındakı bağlar b) Amid ve 1,5-disübstitüe 1,2,3-triazol halkası arasındakı bağlar

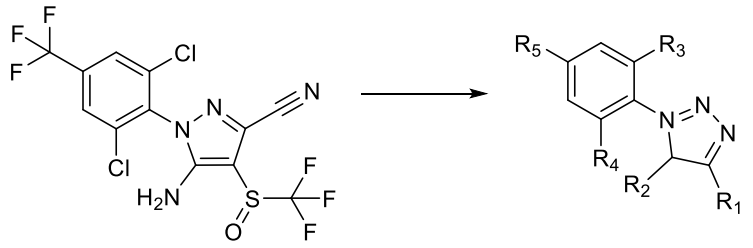
Triazoller, amid, alkil fosfat ve trans-olefinik grupların biyoizosterleri olarak işlev görebilmektedir. Örneğin, resveratrol molekülündeki *trans*-olefinik grup, triazol halkasıyla değiştirilmiş olmasına rağmen fenolik hidroksi gruplarının biyolojik aktivitesi korunmuş ve bu sayede yeni triazol türevleri sentezlenmiştir. Benzer şekilde, dietilstilbestrol gibi bileşiklerde triazol yapısının kullanımıyla östrojenik etki gösteren yeni analoglar geliştirilmiştir (Pagliai ve ark. 2006; Pirali ve ark. 2007; Lauria ve ark. 2014)



Şekil 2-17: 1,2,3-triazol halkası taşıyan resveratrol analogları

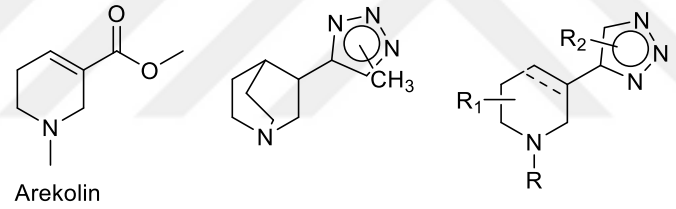
Triazol halkası, pirazol halkalarının biyoizosteri olarak da etkili olabilir. Örneğin, böceklerin merkezi sinir sisteminde yer alan gama-aminobütirik asit (GABA) reseptörlerine bağlanarak klorür iyonlarının hücre zarından geçişini engelleyen fipronil benzeri bileşiklerde,

1,4-disübstitüe triazol izomerleri, pirazol halkalarına kıyasla daha güçlü inhibitör etkiler göstermiştir (Alam ve ark. 2006).



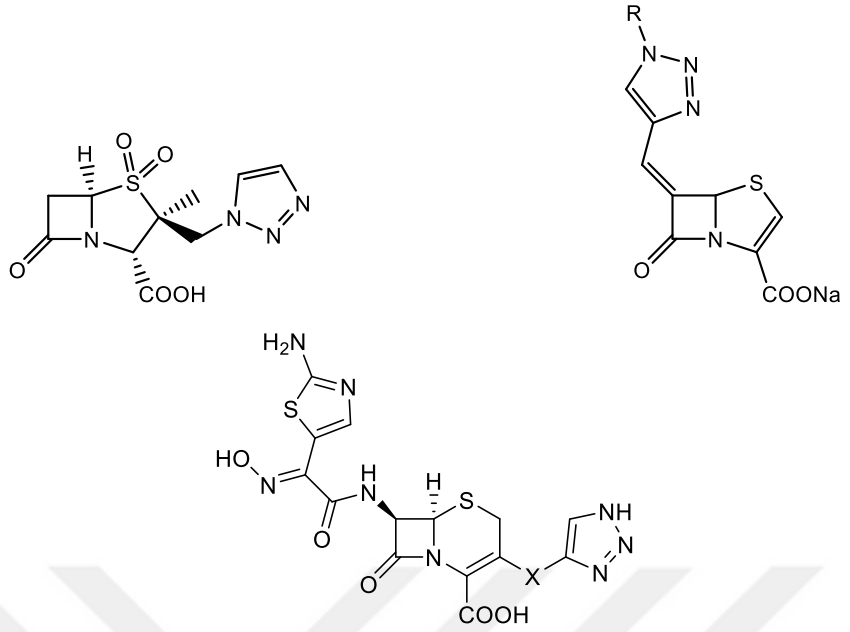
Fipronil

Wadsworth ve ark. (1992) ile Moltzen ve ark. (1994), arekolin ve diğer muskarinik agonistlerin çeşitli muskarinik reseptör alt tipleri üzerindeki etkilerini incelemiş ve özellikle M1 ve M2 reseptörlerine olan bağlanma özelliklerini değerlendirmiştir. Bu çalışmalarda, triazol halkasının ester, amid veya fosfat gibi fonksiyonel grupların biyoizosteri olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Özellikle, arekolin gibi muskarinik agonistlerde yer alan ester grubunun triazol halkası ile değiştirilmesi, bu tür biyoizosterik değişikliklere örnek teşkil etmektedir (Wadsworth ve ark. 1992; Moltzen ve ark.1994)



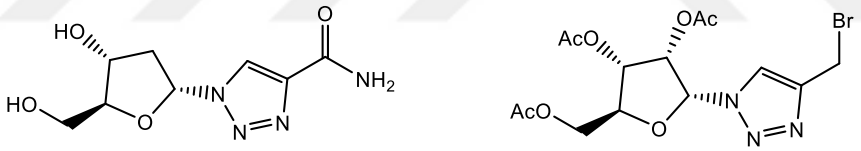
Şekil 2-18: Arekolin ve 1,2,3-triazol halkası taşıyan arekolin analogları

Triazol içeren ilaçlar arasında, β-laktamaz inhibitörü olarak etkili olan tazobaktam öne çıkmaktadır. Bu tür bileşikler, antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında β-laktamaz enzimlerini etkisiz hale getirerek antibakteriyel etkinliği artırır. Ayrıca triazol içeren yapılar, sefalosporin grubu gibi çeşitli antibiyotiklerin farmakokinetik özelliklerini geliştirme potansiyeline sahiptir (Bennett ve ark. 1991; Kume ve ark. 1993).



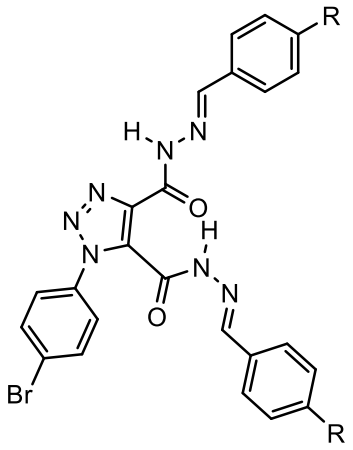
Şekil 2-19: 1,2,3-triazol halkası taşıyan β-laktamaz inhibitörleri

Ayrıca, triazol türevleri antiviral özellik gösteren pirimidin nükleozid analoglarının yapısında da yer alarak bu bileşiklerin biyolojik etkinliklerine katkıda bulunmuştur (Lauria ve ark. 2014).



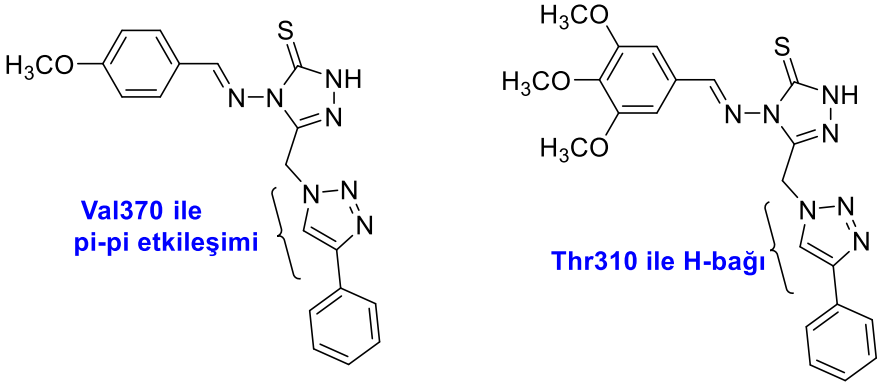
Şekil 2-20: 1,2,3-triazol halkası taşıyan pirimidin nükleozid analogları

2021 yılında Said ve arkadaşları tarafından, antiviral ve antikanser aktiviteye sahip yeni 1,2,3-triazol türevi Schiff bazlarının tasarımı ve sentezi gerçekleştirilmiştir. Spektroskopik veriler, bu bileşiklerin *E*/*Z* ve *cis*/*trans* geometrik izomerler içerdiğini göstermiştir. Yapılan DFT hesaplamaları, bis-asid hidrazonlarının her iki kolundaki amidik (C=O ve N–H) grupların yönelimlerine dayanarak *trans-trans*, *syn-syn* ve *trans-syn* izomerlerinin kararlılıklarını karşılaştırmış; trans-trans izomerin en kararlı form olduğunu ortaya koymuştur. Moleküler yerleştirme (docking) ve QSAR analizleri, bu Schiff bazlarının reseptörün aktif bölgesindeki amino asit kalıntılarıyla hidrojen bağları ve hidrofobik etkileşimler yoluyla yüksek bağlanma afinitesi sergilediğini göstermiştir. Elde edilen sonuçlar, bu bileşiklerin COVID-19 tedavisinde potansiyel terapötik ajanlar olarak daha ileri araştırmalarda değerlendirilebileceğini göstermektedir (Said ve ark. 2021)

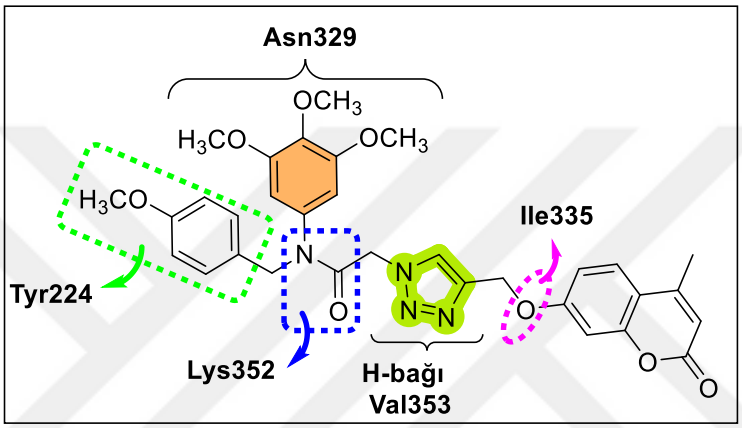


2.7.4. 1,2,3-Triazol Türevlerinin Antikanser Aktiviteleri

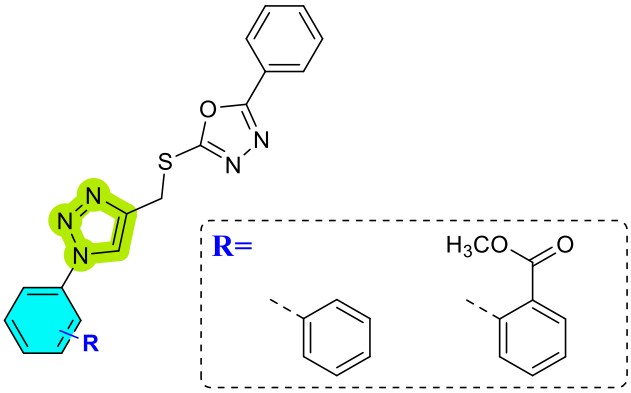
2023 yılında Maghraby ve arkadaşları, 1,2,3-triazol türevi bileşikler sentezlemiş ve bu bileşiklerin antiproliferatif aktivitelerini araştırmışlardır. Çalışmada erlotinib, referans bileşik olarak kullanılmıştır. Sentezlenen bileşikler arasında, 3,4,5-trimetoksi-benzilidenamin grubu içeren bileşikler en etkili olanlar olup GI_{50} değerleri sırasıyla 40 nM ve 35 nM olarak bulunmuştur. Aromataz enzim inhibisyonu testlerinde ise IC_{50} değerleri 0.12 ± 0.01 µM ve 0.09 ± 0.01 µM olan bileşikler, antiproliferatif aktiviteleriyle uyumlu şekilde en güçlü aromataz inhibitörleri olarak belirlenmiştir. Bu bileşikler, aromataz inhibitörü olarak letrazol (IC_{50}=0.002 ± 0.0002 µM) kadar güçlü olmasalar da, standart ketokonazol (IC_{50}=2.6 ± 0.20 µM) ile kıyaslandığında çok daha etkilidir. Moleküler modelleme çalışmaları, en iyi bağlanma enerjisine sahip molekülün -9.64 kcal/mol olduğunu göstermiştir. *İn vitro* olarak en yüksek aktiviteyi gösteren bileşik ise -9.94 kcal/mol bağlanma enerjisi sergilemiştir. Yapısal etkileşim analizlerinde, bazı bileşiklerde 1,2,3-triazol halkasının Val370 ile π-π etkileşimleri, diğerlerinde ise Thr310 ile hidrojen bağları oluşturduğu belirlenmiştir. Ayrıca, triazol halkasının Arg115 ve Cys437 gibi amino asit kalıntıları ile de etkileşime girdiği gözlemlenmiştir (Maghraby ve ark. 2023).



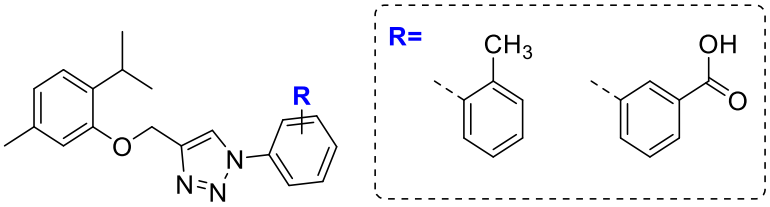
Fu ve ark., 15 yeni trimetoksifenil-1,2,3-triazol kompleksi sentezlemiş ve bu bileşiklerin PC3 prostat kanseri, MGC803 gastrik kanser ve HepG2 kolon kanseri hücre hatlarına karşı antiproliferatif etkilerini değerlendirmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında, *N*-(4-metoksibenzil)-2-(4-(((4-metil-2-oks-2*H*-kromen-7-il)oksi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-(3,4,5-trimetoksifenil)asetamid bileşiği, en yüksek antiproliferatif aktiviteyi göstermiştir (GI_{50}=0.34, 0.13 ve 1.74 µM). Moleküler modelleme çalışmaları, bu bileşiğin 1,2,3-triazol halkasının tübülin polimeraz enziminin Val353 kalıntısı ile hidrojen bağı kurduğunu ortaya koymuştur (Fu ve ark. 2019).



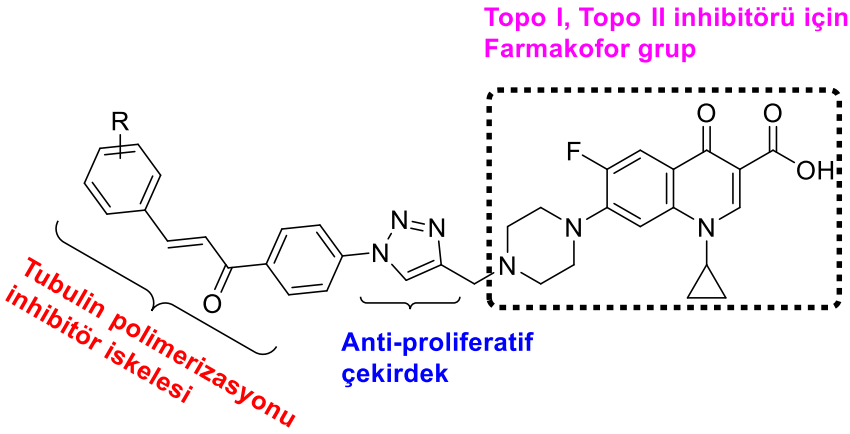
2020 yılında Alam ve arkadaşları, timidilat sentaz (TS) inhibitörü olarak görev yapabilecek 1,2,3-triazol-1,3,4-oksadiazol hibritlerinin tasarımını ve sentezini gerçekleştirmiştir. Bu bileşiklerin antikanser etkinlikleri, MCF-7 (meme kanseri), HCT-116 (kolon kanseri) ve HepG2 (karaciğer kanseri) hücre hatlarında değerlendirilmiştir. En etkili bileşikler arasında, fenil ve *o*-metoksikarbonilfenil ile sübstitüe edilmiş türevler yer almıştır. Bu bileşiklerden biri, MCF-7 hücre hattında IC_{50}=5,8 µM, diğeri ise IC_{50}=1,26 µM ile etkinlik göstermiştir. Bu değerler, standart tamoksifen (IC_{50}=5,12 µM) ve 5-florourasil (5-FU) (IC_{50}=24,74 µM) ile kıyaslandığında sırasıyla yaklaşık 5 ve 24 kat daha yüksek aktiviteye işaret etmektedir. HCT-116 hücre hattında ise bu bileşiklerin IC_{50} değerleri sırasıyla 14,8 µM ve 17,3 µM olarak bulunmuştur. Moleküler modelleme çalışmaları, TS enzimi (PDB ID: 6QXG) ile olan etkileşimleri incelemiş; bileşiklerin, 5-FU gibi Asn226 amino asidiyle bağ kurarak benzer bağlanma modları sergilediğini ortaya koymuştur (Alam ve ark. 2020)



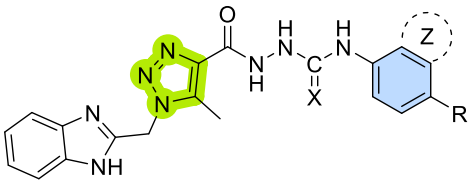
Alam ve arkadaşları, 2021 yılında timol bazlı 1,2,3-triazol hibritleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin MCF-7 ve MDA-MB-231 meme kanseri hücre hatlarına karşı antikanser potansiyellerini değerlendirmiştir. Araştırma sonucunda, 4-((2-izopropil-5-metilfenoksi)metil)-1-*o*-tolil-1*H*-1,2,3-triazol bileşiği, MCF-7 hücrelerinde IC_{50}=6.17 µM değeriyle en yüksek sitotoksik etkiyi göstermiştir. Diğer bir bileşik ise, MDA-MB-231 hücreleri üzerinde tamoksifen ve 5-fluorouracil gibi referans ilaçlara kıyasla daha üstün bir etkinlik sergileyerek IC_{50}=10.52 µM değeriyle dikkat çekmiştir. Ayrıca, bu bileşiklerin timidilat sentaz (TS) enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi de incelenmiş; IC_{50} değerleri sırasıyla 2.21 µM ve 4.27 µM olarak belirlenmiştir. Bu değerler, standart inhibitör pemetreksed'in (IC_{50}=5,39 µM) etkinliğinden daha yüksek bulunmuştur. TS enzimi (PDB ID: 6QXG) ile yapılan moleküler modelleme çalışmaları, bu bileşiklerin enzim bağlanma bölgesinde hidrojen bağları ve π-π etkileşimleri yoluyla güçlü bağlanma afiniteleri sergilediğini göstermiştir (Alam ve ark. 2021)



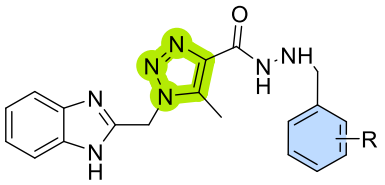
2022 yılında Mohammed ve arkadaşları, siprofloksasin ve kalkon bileşenlerini birbirine bağlayan 1,2,3-triazol hibritleri tasarlamışlardır. Bu hibrit yapı, moleküllere ek bir bağlanma noktası kazandırırken, topoisomeraz I ve II enzimlerini inhibe etme yeteneği de göstermiştir. Bu özellikleri sayesinde, bu bileşiklerin kolorektal kansere karşı çok hedefli antikanser ajanlar olarak potansiyel taşıdığı belirtilmiştir (Mohammed ve ark. 2022).



2023 yılında Othman ve arkadaşları, 1,2,3-triazol-benzimidazol iskeletine sahip yeni antikanser bileşikler sentezlemiş ve bu bileşiklerin EGFR, VEGFR-2 ve Topo II inhibitörleri olarak potansiyel etkilerini değerlendirmişlerdir. EGFR için Gefitinib (IC_{50}=0.052 µM), VEGFR-2 için Sorafenib (IC_{50}=0.0482 µM) ve Topo II için Doksorubisin (IC50=3.62 µM) referans bileşik olarak kullanılmıştır. Bileşiklerin sitotoksik etkileri HepG-2, HCT-116, MCF-7 ve HeLa hücre hatlarında incelenmiştir. Sonuçlar, 5 üyeli daha uzun bağlayıcı grup içeren bileşiklerin, 4 üyeli bağlama grubuna sahip benziliden türevlerine kıyasla daha üstün antikanser aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. En yüksek etkinliğe sahip olan bileşik, 4-klorofenil grubu içeren bir karbotiyoamit yapısına sahiptir ve sırasıyla EGFR, VEGFR-2 ve Topo II üzerinde IC_{50} değerleri 0.086 µM, 0.107 µM ve 2.52 µM olarak belirlenmiştir (Othman ve ark. 2023).



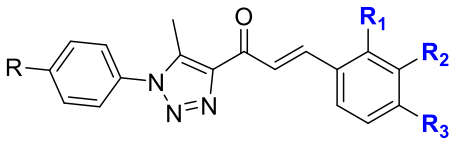
35a: R= Cl, X= S, Z= 0
35b: R= Cl, X= O, Z=0
35c: R= H, X= O, Z=fenil
35d: R= H, X= S, Z= 0
35e: R= NO_2, X= O, Z= 0
35f: R= CH_3, X= S, Z= 0
35g: R= OCH_3, X= S, Z= 0
35h: R= H, X= O, Z= 0



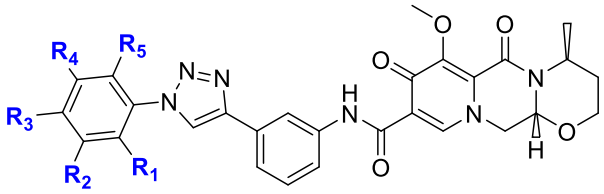
36a: R= 4-Cl
36b: R= H
36c: R= 3-Br
36d: R= 3-NO_2
36e: R= 3,4-$(OCH_3)_2$
36f: R= 4-$N(CH_3)_2$
36g: R= 3-OCH_3, 4-OH

2023 yılında Zhou ve arkadaşları, prostat kanseri tedavisine yönelik olarak PARP inhibitörü mavitegravir ile 1,2,3-triazol yapılarının hibritlenmesiyle yeni bileşikler geliştirmiştir. Bu bileşiklerin antikanser etkinlikleri, DNA hasarı analizleri ve moleküler docking çalışmalarıyla değerlendirilmiştir. Yapılan incelemeler, bileşiklerin PARP enzimine bağlanarak DNA hasarına neden olduğunu ve bu yolla antikanser aktivite gösterdiğini ortaya

koymuştur. PC3 ve DU145 prostat kanseri hücre hatlarında test edilen bileşiklerden en etkilileri, sırasıyla PC3 hücrelerinde IC_{50}=8.08 µM ve 5.32 µM, DU145 hücrelerinde ise IC_{50}=5.08 µM ve 5.519 µM değerleriyle belirlenmiştir (Zhou ve ark. 2023).

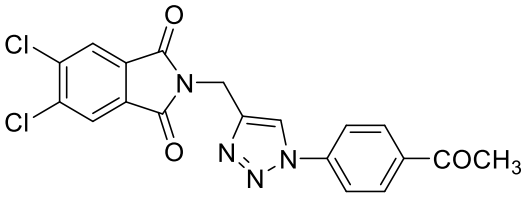


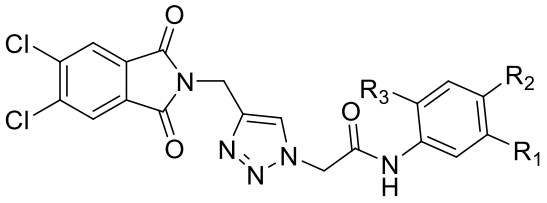
R=Br, R_1=H, R_2 =OCH_3, R_3 =OCH_3
R=Br, R_1=H, R_2 =NO_2, R_3 =H
R=F, R_1=H, R_2 =OCH_3, R_3 =OCH_3
R=F, R_1=OCH_3, R_2 =H, R_3 =H



R_1= H, R_2= H, R_3= CF_3, R_4= H, R_5= H
R_1= CF_3, R_2= H, R_3= H, R_4= CF_3, R_5= H

Ihmaid ve arkadaşları, 1,2,3-triazol halkasını ve terminal lipofilik grupları ftalimid aktif çekirdeğine entegre ederek yeni bileşikler sentezlemiş ve bunların MCF-7, HCT-116 ve HepG2 kanser hücre hatlarına karşı antikanser aktivitelerini değerlendirmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında, HepG2 hücre hattında IC_{50}=0.12 ± 1.22 µM değeriyle en güçlü antikanser etki gösteren bileşik öne çıkmıştır. Ayrıca, diğer iki bileşik sırasıyla MCF-7 hücre hattında IC_{50}=0.22 ± 0.26 µM ve 0.56 ± 1.25 µM değerleriyle etkili bulunmuştur. Bu bileşiklerin EGFR inhibitör aktivitesi, referans bileşik olan erlotinib ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Yapılan yapı-aktivite ilişkisi (SAR) analizleri, bu moleküllerin yüksek metabolik stabiliteye ve uzun süreli biyolojik etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur (İhmaid ve ark. 2021).

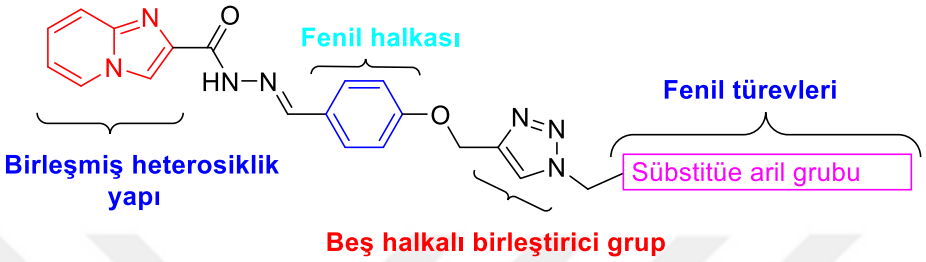




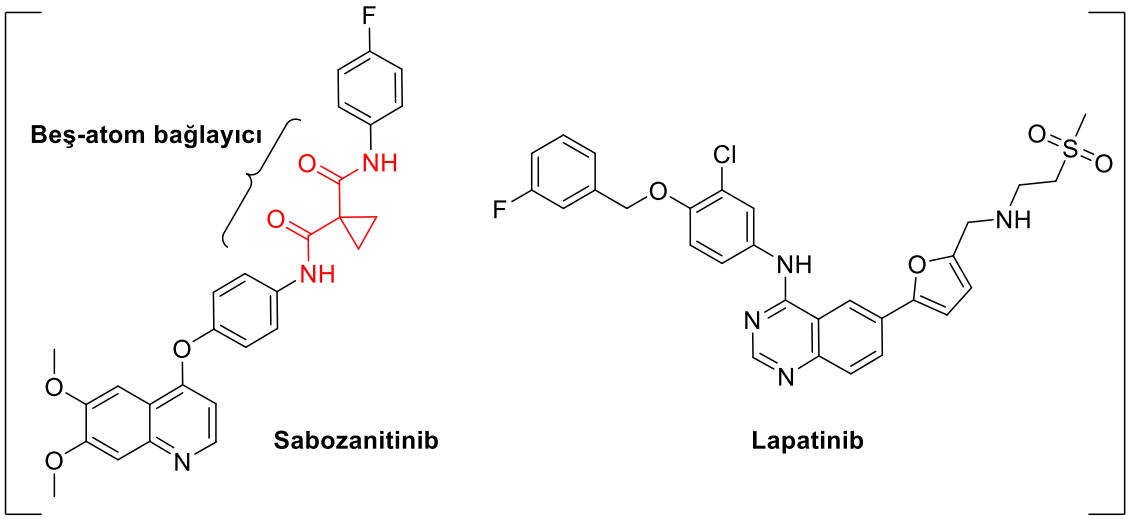
R_1= F, R_2= CH_3, R_3= H
R_1= F, R_2= F, R_3= F

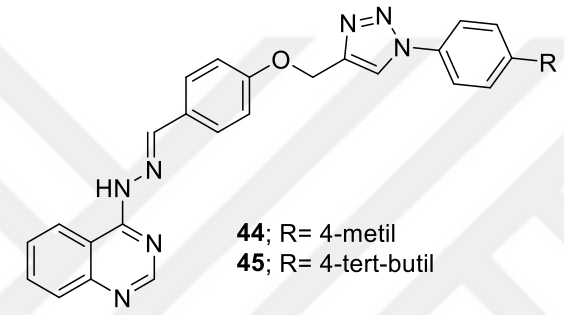
Damghani ve arkadaşları, c-Met kinazı hedefleyen 1,2,3-triazol içeren imidazo[1,2-α]piridin-hidrazon türevlerini tasarlamış ve sentezlemiştir. Çalışma kapsamında, triazol halkasında diklorofenil grubu taşıyan bileşik, 25 µM konsantrasyonda yapılan homojen zaman çözünür fluoresan (HTRF) testinde %51,3 inhibisyon oranı ile en yüksek aktiviteyi göstermiştir. Benzer şekilde, triazol halkasında *tert*-bütil grubu içeren bir diğer bileşik, c-Met kinazına karşı %53,0 inhibisyon göstermiş ve akciğer (EBC-1) ile pankreas (AsPc-1, Suit-2 ve Mia PaCa-2) kanseri hücre hatlarında 3,0-15,1 µM aralığında IC_{50} değerleriyle antikanser

aktivite sergilemiştir. c-Met kinazlarına yönelik yapılan yapı-aktivite ilişkisi çalışmalarında, sınıf II inhibitörlerinin dört temel yapısal birimden oluştuğu belirlenmiştir: (1) birleşik heterosiklik yapı, (2) fenil halkası, (3) azot atomu içeren beş üyeli bağlayıcı veya hidrojen bağı sağlayıcı gruplar ve (4) fenil türevleri. Bu bağlamda, 1,2,3-triazoller yalnızca beş üyeli bağlayıcı gruplar olarak değil, aynı zamanda hidrojen bağı donör/akseptör özellikleriyle de işlev görmektedir (Damghani ve ark. 2021).



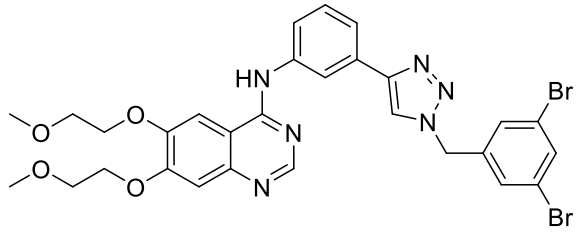
Son yıllarda 4-fenoksikinolin ve 4-aminokinazolin çekirdek yapılarının kinaz inhibitörleri olarak etkinlik gösterdiği belirlenmiştir. Özellikle, 4-fenoksikinolin yapısına sahip cabozantinib, metastatik tiroid kanseri, renal hücreli karsinom ve hepatoselüler karsinom tedavisinde onay almış çoklu kinaz inhibitörü olarak klinikte kullanılmaktadır. Bu bilgiden yola çıkan Mortazavi ve ark., c-Met kinaz inhibitörleri olarak 4-(arilidenhidrazino)-kinazolin türevlerini tasarlamıştır. Yapılarında yer alan aril-sübstitüe 1,2,3-triazol grupları, hedef enzimle hidrojen bağları kurabilen beş üyeli bağlayıcılar olarak işlev görmüştür. Sentezlenen bileşiklerin c-Met kinaz inhibitör aktiviteleri hem enzim tabanlı hem de hücre tabanlı testlerle değerlendirilmiş; AsPC-1, EBC-1 ve MKN-45 gibi c-Met'e bağımlı kanser hücre hatlarına ek olarak Mia Paca-2, HT-29 ve K562 hücrelerinde de antikanser etkileri araştırılmıştır. Ayrıca, bileşiklerin bağlanma modları moleküler modelleme ile incelenmiştir. Bu seride, 4-metil ve 4-*tert*-bütilfenil grupları taşıyan bileşikler, c-Met'e karşı en düşük IC_{50} değerleriyle öne çıkmıştır. Modelleme çalışmaları, 1,2,3-triazol halkasındaki iki azot atomunun c-Met kinazındaki Met1160 kalıntıları ile hidrojen bağları kurduğunu göstermiştir (PDB ID: 3LQ8). Söz konusu bileşiklerin bağlanma afiniteleri ise sırasıyla -10.88 ve -10.89 kcal/mol olarak hesaplanmıştır (Mortazavi ve ark. 2023).



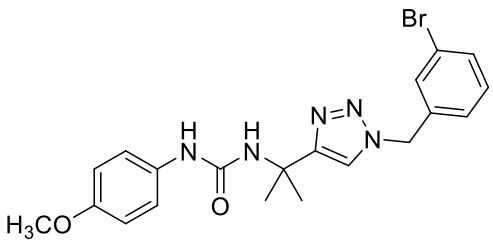


4-(Arilidenhidrazino)-kinazolin türevleri

Erlotinib temel alınarak, Hou ve arkadaşları bir dizi IDO-1 inhibitörü antikanser molekül geliştirmiştir. Bu çalışmada, erlotinibin etinil grubu, 1,2,3-triazol türevleri ile yer değiştirecek şekilde modifiye edilmiş ve elde edilen moleküllerin IDO-1 inhibisyon potansiyelleri *in vitro* deneylerle değerlendirilmiştir. Sonuçlara göre, en aktif bileşik triazol halkasında 3,5-dibromobenzil grubu taşımakta olup, IC_{50} değeri 0,59 µM olarak belirlenmiştir. Karşılaştırma için kullanılan referans bileşik epakadostat ise 0,097 µM IC_{50} değerine sahiptir. Ayrıca, bu bileşiğin etkinliği, IDO-1'in aşırı ekspresyon gösterdiği fare 4T1 meme kanseri modelinde *in vivo* olarak da test edilmiş ve erlotinib ile epakadostatla karşılaştırılabilir düzeyde anlamlı inhibisyon aktivitesi elde edilmiştir (Hou ve ark. 2022).



IDO-1 IC_{50} (µM)= 0.59 ± 0.05

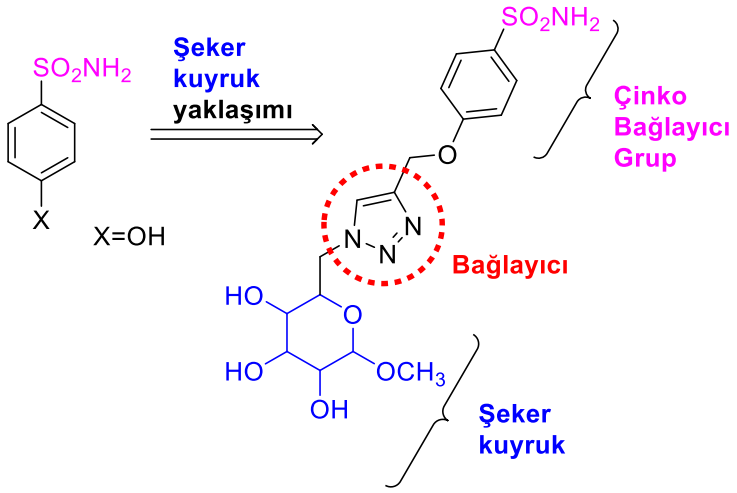


IDO-1 IC_{50} (µM)= 1.73 ± 0.97

2023 yılında Hou ve arkadaşları, yalnızca IDO-1 enzimini seçici olarak inhibe etmeye yönelik *N*,*N*-disübstitüe üre grubu içeren 1,2,3-triazol türevlerini tasarlamışlardır. Sentezlenen on yeni bileşik arasında, IDO-1 inhibisyonu açısından en yüksek aktiviteye sahip türev, 1-(2-(1-(3-bromobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propan-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre bileşiği olmuştur. Moleküler docking çalışmaları, bu bileşiğin enzime −6.876 kcal/mol'lük bir bağlanma skoru ile bağlandığını göstermiştir. Ayrıca, triazol halkasının enzimin yapısında yer alan HEM grubuna yakın konumlanması nedeniyle, bileşiğin HEM'in merkezindeki Fe atomu ile koordinasyon yapmaya yatkın olduğu gözlemlenmiştir (Hou ve ark. 2023).

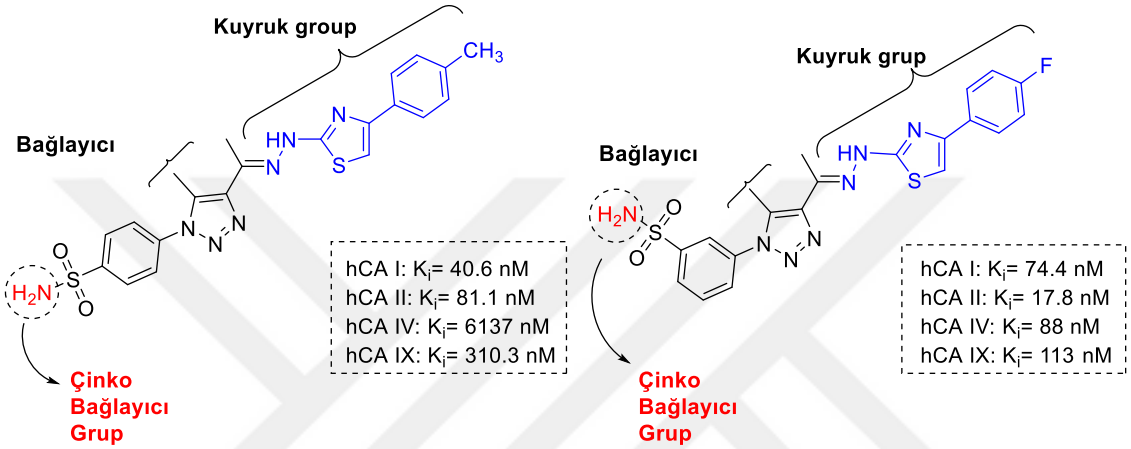
2.7.5. 1,2,3-Triazol Türevlerinin Karbonik Anhidraz (CA) İnhibitör Özellikleri

2020 yılında Hao ve arkadaşları, şeker kuyruğu yaklaşımını kullanarak 18 adet karbonhidrat bazlı sülfonamid türevi tasarlayıp sentezlemişlerdir. Bu çalışmada 1,2,3-triazol halkası, karbonik anhidraz ile etkileşimde bulunan farmakofor aromatik sülfonamid grubu ile hidrofilik şeker kuyruğu arasında kovalent bağlayıcı bir köprü görevi görmüştür. Üç karbonik anhidraz izoenzimi (hCA I, hCA II ve hCA IX) üzerinde, yapı-aktivite ilişkisini (SAR) değerlendirmek amacıyla bu yeni bileşiklerin inhibitör etkileri *in vitro* olarak analiz edilmiştir. Sonuçlar, bileşiklerin özellikle tümörle ilişkili hCA IX izoenzimi üzerinde anlamlı inhibitör etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, tüm bileşikler HT-29 ve MDA-MB-231 kanser hücre hatlarında makul düzeyde antiproliferatif aktivite sergilemiştir. En etkili bileşik, hCA IX inhibisyonunda IC_{50}=7 nM değeriyle referans ilaç asetazolamitten (IC_{50}=30 nM) dört kat daha güçlü bulunmuştur (Hao ve ark. 2020).

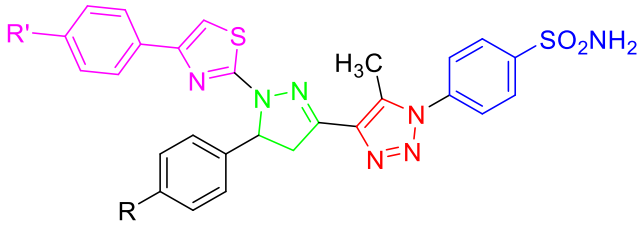


Kumar Amit ve arkadaşları, 2022 yılında, sitoplazmik (hCA I, II), membran bağlı (hCA IV) ve tümöre özgü transmembran (hCA IX) karbonik anhidraz izoenzimlerini inhibe etmeye yönelik olarak kuyruk yaklaşımlı sülfonamid ve metanamit türevi ariltiyazolilhidrazono-1,2,3-

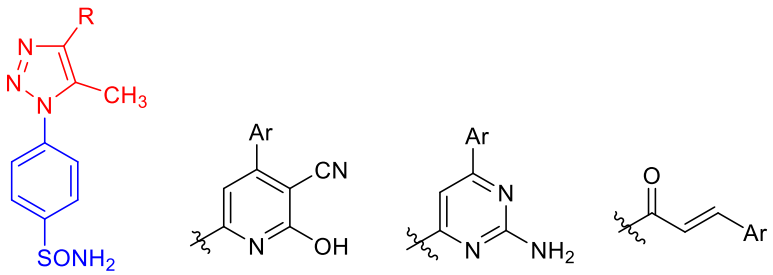
triazol bileşikleri sentezlemişlerdir. Bu çalışmada 1,2,3-triazol grubu bağlayıcı yapı birimi olarak kullanılmıştır. Toplamda sentezlenen 22 bileşik arasından, sülfonamid türevleri hCA I ve II izoformlarının inhibisyonunda metanamit türevlerine göre daha etkili bulunmuştur. Buna karşılık, metanamit türevi bileşikler hCA IV ve hCA IX izoformlarını inhibe etmede daha yüksek etkinlik göstermiştir. En güçlü inhibitör olarak belirlenen bileşik, hCA I izoformuna karşı 40.6 nM'lik K_i değeri ile referans inhibitör asetazolamite (K_i=250 nM) kıyasla daha üstün bir etkinlik sergilemiştir (Kumar Amit ve ark. 2022).



Fadaly ve arkadaşları tarafından 2024 yılında, tümöre özgü karbonik anhidraz izoformları CA IX ve CA XII'yi hedefleyen, pirazolil-tiyazol yapısı içeren yeni 1,2,3-triazol benzensülfonamid türevleri tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Geliştirilen bu bileşikler, referans bileşik asetazolamite kıyasla daha güçlü inhibitör etkiler göstermiş; CA IX ve CA XII'ye karşı sırasıyla 25-52 nM ve 31-80 nM aralığında IC_{50} değerleri sergilemiştir. CA I ve CA II izoformlarına karşı ise daha düşük inhibisyon göstermeleri, bu bileşiklerin yüksek selektivite indeksine sahip olduğunu ortaya koymuştur. Antiproliferatif etkinlik değerlendirmelerinde, HEPG-2 hücre hattında 3,44-15,03 µM aralığında IC_{50} değerleri ile 5-FU ve doksorubisine kıyasla üstün etkinlik gözlemlenmiştir. Ayrıca MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatlarında, hem normoksik hem de hipoksik koşullarda anlamlı antiproliferatif etkiler elde edilmiştir. Normal hücre hattı olan MCF-10A'ya karşı ise daha yüksek IC_{50} değerleri (23,06-99,50 µM) gözlemlenmiş ve bu durum, bileşiklerin güvenlik profillerinin yüksek olduğunu göstermiştir. Moleküler docking ve moleküler dinamik simülasyon çalışmaları, bileşiklerin CA IX ve CA XII'nin aktif bölgelerine kararlı bir şekilde bağlandığını ortaya koymuştur. (Fadaly ve ark. 2024).



2024 yılında Abdelhakeem ve arkadaşları tarafından, tümörle ilişkili karbonik anhidraz izoformları hCA IX ve hCA XII'yi hedefleyen yeni 1,2,3-triazol benzensülfonamid türevleri tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin çoğu, her iki izoenzime karşı güçlü inhibitör etkinlik göstermiştir. hCA IX üzerinde K_i değerleri 0,03-0,06 µM aralığında ölçülen bu bileşikler, klinik referans ilaç asetazolamidden (AAZ) daha etkili bulunmuştur. Benzer şekilde, hCA XII'ye karşı 0,02 µM düzeyindeki K_i değeri ile AAZ'ye eşdeğer bir inhibisyon sergilemişlerdir. Antiproliferatif etkileri değerlendirmek amacıyla, bileşikler MCF-7 (meme kanseri), Hep-3B (karaciğer kanseri) ve WI-38 (normal akciğer fibroblastı) hücre hatlarında test edilmiştir. MCF-7 hücre hattında sırasıyla 3,35 ve 2,12 µM; Hep-3B hattında ise 1,72 ve 1,56 µM IC_{50} değerleriyle anlamlı sitotoksik etkiler göstermiştir. Selektivite indeksleri (SI) 8,92-17,38 arasında değişmiş ve normal hücre hattı WI-38'e karşı yüksek güvenlik profili sunmuşlardır. Ayrıca, MCF-7'de referans ilaç doksorubisine (IC_{50}=4,02 µM) kıyasla, Hep-3B hattında ise 5-FU'dan daha üstün sitotoksik etkinlik ortaya koymuşlardır. ADME analizlerine göre, bileşiklerin tamamı Lipinski'nin beş kuralına uymakta olup, oral biyoyararlanıma uygun adaylar olarak değerlendirilmektedir (Abdelhakeem ve ark. 2024).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Asetilaseton, sülfanilamid, anilin, 3-fluoroanilin, 4-fluoroanilin, 3-kloroanilin, 4-kloroanilin, 3-bromoanilin, 4-bromoanilin, 3-iyodoanilin, 4-iyodoanilin, 3-metilanilin, 4-metilanilin, 3-trifluorometilanilin, 4-trifluorometilanilin, 3-metoksianilin, 4-metoksianilin, 3-trifluorometoksianilin, 4-trifluorometoksianilin, 3-etoksianilin, 4-etoksianilin, 2-nitroanilin, 3-nitroanilin, 4-nitroanilin, 2-metoksi-4-nitroanilin, *der.* hidroklorik asit (%37), hidrazin hidrat, metanol, sodyum metali, sodyum azid, sodyum nitrit, tiyofosgen.

3.1.2. Analizlerde Kullanılan Cihazlar

IR Spektrofotometre*	Shimadzu IRAffinity-1 FTIR Spectrophotometer
NMR Spektrometre	Bruker Advance Neo (500 Hz)
Elementel Analiz Cihazı	Thermo Finnigan Flash EA 1112 Leco CHNS 932
Kütle Spektrofotometre	Thermo Finnigan – Trace DSQ Agilent Infinity 1260 II LC-MS
Erime Derecesi Cihazı**	Büchi Melting Point B-540 Büchi Melting Point M-560
Döner Buharlaştırıcı	

* Spektrumlar maddelerin KBr tabletleri hazırlanarak alınmıştır.

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

3.2. Kromatografik Çalışmalar

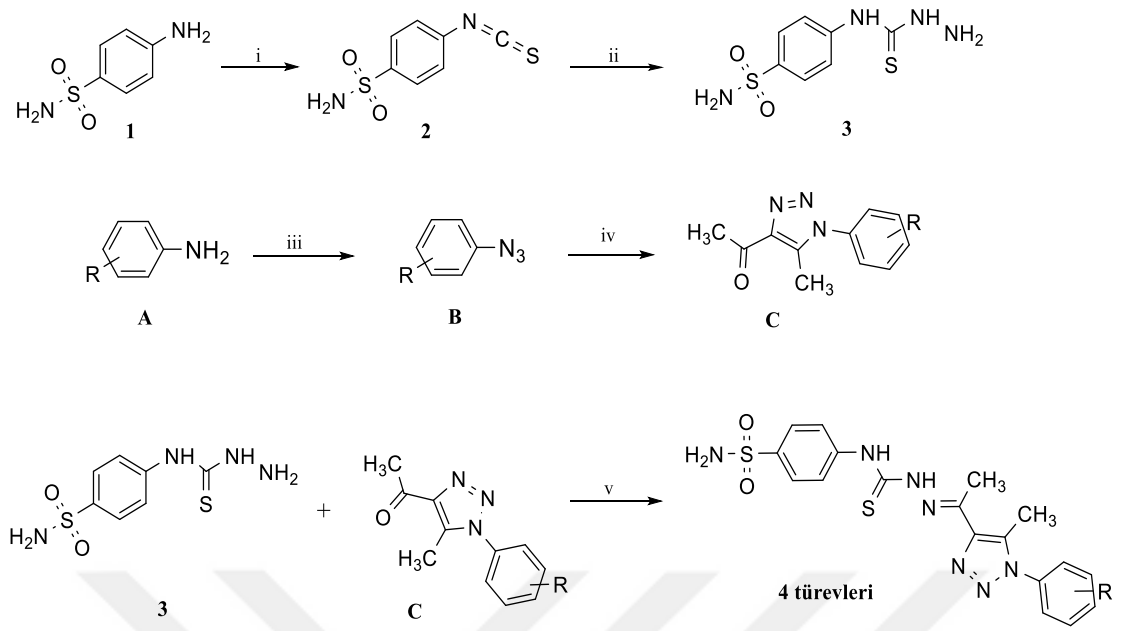
Sentez çalışmaları süresince reaksiyonların ilerleme derecesinin ve elde edilen yeni bileşiklerin saflıklarının değerlendirilmesi amacıyla ince tabaka kromatografisi

(İTK) yöntemi kullanılmıştır. Bunun için kullanılan başlangıç maddeleri ve sentez ortamından alınan örnekler, az miktar etanolde çözündürülüp, adsorban olarak kullanılan 0.25 mm silikajel HF_{254} kaplı alüminyum plaklara uygulanmış ve petrol eteri:etilasetat (4:1) ve kloroform:metanol (9:1) çözücü sistemleri ile bu plaklar üzerinde yürütülmüştür. Plaklarda yürüyen lekelerin kontrolü 254 nm dalga boyundaki UV ışığı altında yapılmış ve kromatogramdaki lekelerin mor renkli olduğu gözlemlenmiştir.

3.3. Sentez Yöntemleri

3.3.1. Sentez Şemaları

Tez çalışmaları kapsamında yer alan **4** türevlerine ait sentez şeması aşağıda yer almaktadır (Şema 1). Öncelikle sülfanilamidin tiyofosgen ile reaksiyonundan elde edilen izotiyosiyanat türevinin (**2**) hidrazin hidrat ile reaksiyonundan *N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (**3**) elde edilir. Diğer taraftan, aromatik primer amin türevlerin NaN_3 ile reaksiyonu sonucunda elde edilen aril azidlerin (**B**) asetilaseton ve sodyum metoksid ile siklizasyonundan triazol türevlerine (**C**) geçilir. Elde edilen **3** ve **C** moleküllerinin kondenzasyonundan final molekülleri olan **4** türevleri kazanılır.



Şema 3-1: Reaksiyon koşullar: i) ClCSCl, HCl; ii) $H_2NNH_2.H_2O$; iii) HCl, $NaNO_2$, NaN_3; iv) CH_3ONa, CH_3OH, $CH_3COCH_2COCH_3$; v) CH_3OH, 80 °C.

3.3.2. 4-İsotiyosiyanatobenzensülfonamid (2) Sentezi:

4-Aminobenzensülfonamid (**1**) (0,06 mol) 25 ml konsantre HCl içeren 100 ml suda çözündürülür ve üzerine eşit mol sayıda damla damla tiyofosgen ilave edilir. Ortamdaki tiyofosgenin kırmızı rengi kaybolana kadar manyetik karıştırıcıda karıştırılır. Reaksiyon sonucunda oluşan beyaz katı bileşik süzülür, bol suyla yıkanır (Mckee ve Bost 1946).

3.3.3. *N*-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (3) Sentezi:

Madde **2**'nin (0,05 mol) 20 ml etanoldeki çözeltisi, buzlu suda soğutulmuş 2.4 ml (0,05 mol) hidrazinhidratın 20 ml etanoldeki çözeltisine damla damla manyetik karıştırıcıda karıştırarak ilave edilir. Çöken ham ürün süzülür ve etanolden kristallendirilerek saflaştırılır (Karalı ve ark. 2017; Eraslan Elma ve ark. 2017; Demir-Yazıcı ve ark. 2021).

3.3.4. Sübstitüe Aril Azid (B) Sentezi:

10 mmol (non)sübstitüeanilin soğukta (0-5°C)10 ml 6N HCl'de çözündürülür. Üzerine damla damla $NaNO_2$ çözeltisi (15 mmol 25 ml suda çözünmüş) ilave edilir, en az 30 dakika 0-5 ºC'de manyetik karıştırıcı ile karıştırılır. Daha sonra sodyum azid

çözeltisi (40 mmol 50 ml suda çözünmüş) damla damla ilave edilir ve 1 saat manyetik karıştırıcı ile karıştırılır. Uygun solvent ile ekstre edilir ve su ile yıkanır. Organik faz Na_2SO_4 kurutulup, çözücü evaporatör yardımıyla uzaklaştırılır. Elde edilen ham ürün saflaştırmadan kullanılır (Zilla ve ark. 2014; Nicolaides ve ark. 2001).

3.3.5. 1-[5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C) Sentezi:

CH_3ONa içeren metanol (10 mmol) (0,23 g metalik Na ve 13,3 ml metanol karışımı) üzerine 5 mmol sübstitüe aril azid (**B**) ve 1,02 ml (10 mmol) asetil aseton ilave edilir. Karışım bir gece oda ısısında karıştırılır. Ertesi gün reaksiyon karışımı buz üzerine dökülür, gl. CH_3COOH ile nötralize edilir ve oluşan katı ürün süzülür. Elde edilen ham ürün etanolden kristallendirilerek saflaştırılır (Siliveri ve ark. 2019).

3.3.6. 2-[1-(5-Metil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4) Sentezi:

Madde **3** (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine madde **C** (0,002 mol) ve (0,0004 mol) *para*-toluensülfonik asid ilave edilir, karışım geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Oluşan katı ham ürün süzülür, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılır (Boechat ve ark. 2011).

3.4. hCA I, II, IX ve XII Enzim İnhibisyon Deneyleri

hCA Enzim inhibisyon deneyleri Floransa Üniversitesi, Neurofarba Departmanı, Farmasötik Bilimleri Bölümün'den Prof. Dr. Claudiu T. Supuran ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir.

hCA İzoenzimlerinin inhibisyon ölçümleri için Stopped-flow cihazı (SX.18MV-R Applied Photophysics model) kullanılmaktadır (Khalifah 1971). Bu ölçümlerde indikatör olarak maksimum absorpsiyonun 557 nm de olduğu dalga boyunda çalışan fenol kırmızısı (0,2 mM), tampon çözelti olarak 10 mM Hepes (pH 7,4) ve 0,1 Na_2SO_4 ya da $NaClO_4$ (sabit iyonik gücü sağlamak amacıyla kullanılmaktadır; bu anyonların kullanılan konsantrasyonda inhibitör etkisi bulunmamaktadır) kullanılmaktadır. hCA katalizli CO_2 hidrasyon reaksiyon hızı 5-10 saniyelik periyodlarda ölçülmektedir. Substrat olarak 25 °C de CO_2 ile doyurulmuş su çözeltisi kullanılmaktadır. Test edilecek inhibitör moleküllerin 10 mM konsantrasyondaki stok çözeltileri hazırlanmakta (DMSO/su içerisinde 1:1, h/h) ve 0,01 nM konsantrasyona kadar yukarıda sözü edilen

tampon çözelti ile dilüe edilmektedir. İnhibitör ve enzim çözeltileri, ölçümden 15 dakika önce oda ısısında enkübe edilerek, enzim-inhibitör kompleksinin oluşması sağlanmaktadır. Her inhibitör konsantrasyonu için üç kez tekrarlanan ölçüm sonuçları değerlendirilmektedir. IC_{50} değeri, PRISM programı ve doğrusal olmayan küçük kareler yöntemi kullanılarak, yedi farklı konsantrasyonda çalışılan test molekülünün doz-cevap eğrisi ile hesaplanmaktadır. İnhibisyon sabiti (K_i), Cheng-Prusoff eşitliği kullanılarak IC_{50} değerinden hesaplanmaktadır. Cheng-Prusoff eşitliği: $K_i = IC_{50}/(1+[S]/K_m)$. Burada [S]: ölçümün yapıldığı CO_2 konsantrasyonunu; K_m: yarı-maksimum enzim aktivite gösteren substrat konsantrasyonunu ifade etmektedir. Kullanılan bütün enzimler Prof. Dr. Supuran'ın laboratuvarında rekombinant teknolojisi ile elde edilmektedir (V. Sharma ve ark. 2019).

3.5. *In silico* ADME Tahmini Çalışmaları

Tüm ligandların üç boyutlu (3D) yapıları, Builder modülü kullanılarak üretildikten sonra bileşiklerin ADME özellikleri tahmini çalışmaları, Maestro QikProp modülü kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Bulgular

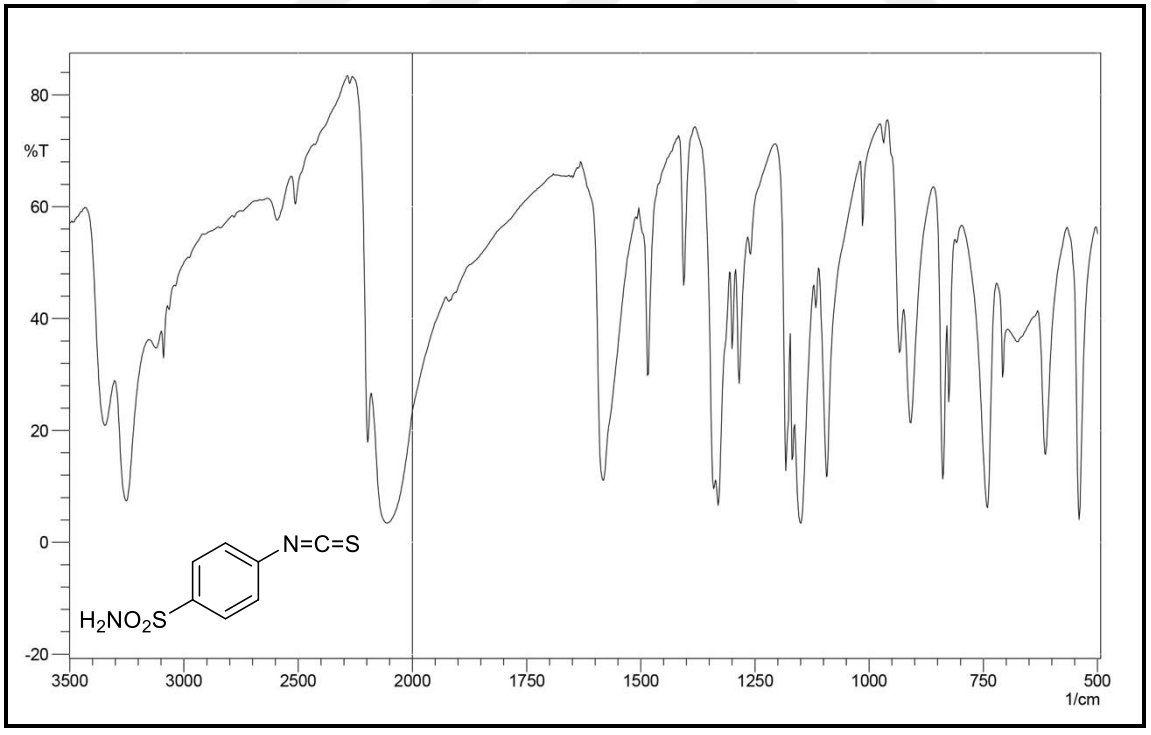
4.1.1. 4-Sülfamoilfenil izotiyosiyanat (2)

10 g (60 mmol) 4-Aminobenzensülfonamid kullanılarak **3.3.2**'de verilen yöntemle sentezlenir. Bileşik **2** beyaz renkli toz halde elde edilir ve ham olarak kullanılır.

Erime Derecesi: 212,4-213,2 °C

İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1) **1-** R_f: 0,26; **2-** R_f: 0,70

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3344, 3251, 3122 (N-H g.b.); 3089 (Ar. C-H g.b); 2194, 2112 (N=C=S g.b.); 1581, 1485 (Ar. C=C g.b); 1330, 1147 (S=O g.b); 1300 (C-N g.b.); 839 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-1: Madde 2'ye ait IR spektrumu

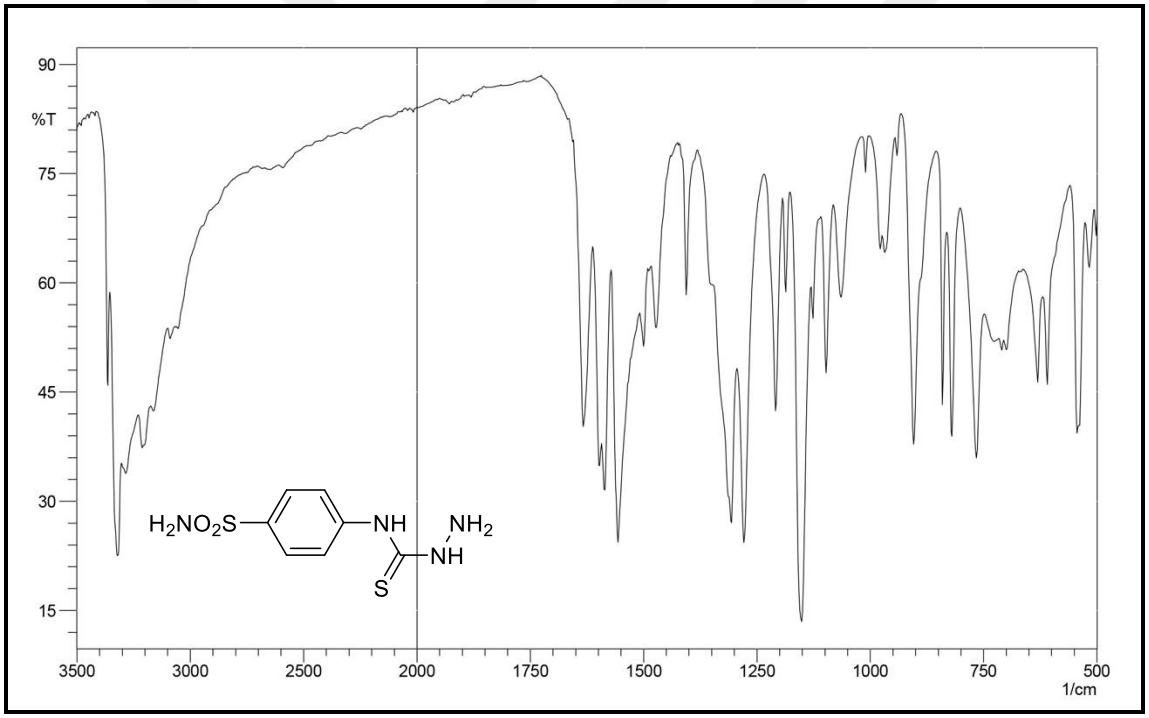
4.1.2. *N*-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (3)

N-(3/4-sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid **3.3.3**'te verilen yöntemle sentezlenir. Etanolden yeniden kristallendirilerek saflaştırılan madde %96 verimle beyaz renkli kristaller halde elde edilir.

Erime Derecesi: 212-214 °C

İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), R_f: 0,5

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3363, 3321, 3264, 3211, 3203 (N-H g.b.); 3069, 3053 (Ar. C-H g.b); 1633, 1597, 1585, 1556, 1500, 1471 (Ar. C=C g.b, N-H e.b.); 1305, 1151 (S=O g.b); 1278 (C=S g.b.); 841 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-2: Madde 3'ün IR spektrumu

4.1.3. 1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-on (C) türevleri

4.1.3.1. 1-(5-Metil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-on (C1)

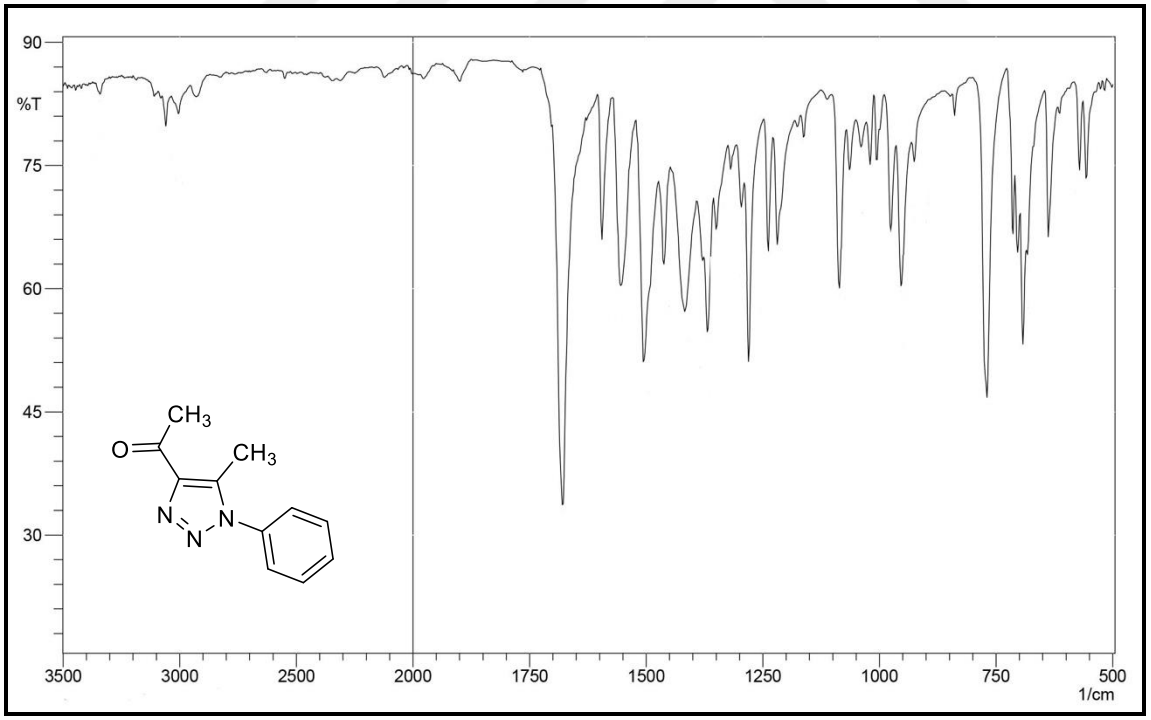
0,93 g (0,93ml) (10 mmol) Anilinden **3.3.4.**'de verilen sentez metoduna göre azidobenzen (**B** maddesi) elde edilir. Bu bileşiğin etilasetat ile ekstrasyonunun ardından **3.3.5.**'de verilen sonraki aşamaya geçilir. Reaksiyon sonucunda madde %60 verimle beyaz renkli kristal halde elde edilir.

Erime derecesi: 85,0-85,2 °C

İTK Sistemi: Petrol eteri : Etilasetat (4:1), **C1-** R_f: 0,58

Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3109, 3059, 3005 (Ar. C-H g.b); 2929 (Al. C-H g.b.); 1680 (C=O g.b.); 1595, 1555, 1462 (Ar. C=C g.b. ve N=N g.b.); 1462, 1417, 1369 (Al. C-H e.b.); 1280 (C-N g.b); 769, 692 (mono-sübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-3: Madde C1'in IR spektrumu

4.1.3.2. 1-[1-(3-Florofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C2)

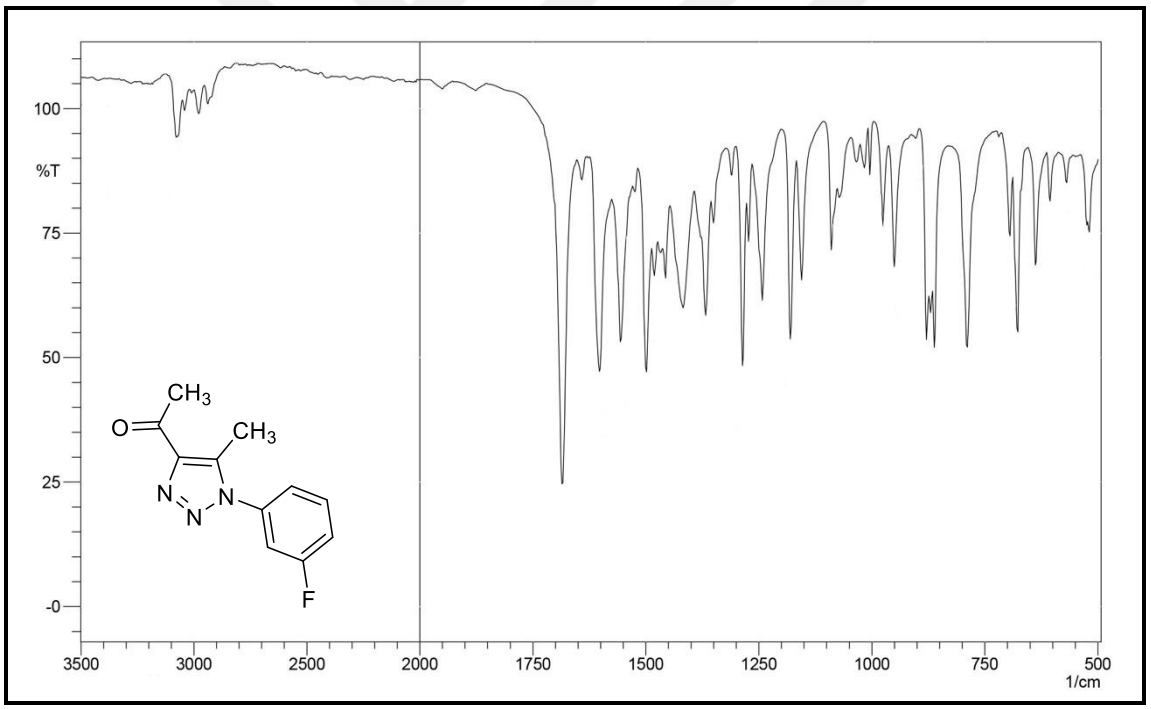
1,11 g (0,95 ml) (10 mmol) 3-Floroanilinden **3.3.4.**'de verilen sentez metoduna göre 1-azido-3-florobenzen (**B** maddesi) elde edilir. Bu bileşiğin etilasetat ile ekstrasyonunun ardından **3.3.5.**'de verilen sonraki aşamaya geçilir. Reaksiyon sonucunda madde %68 verimle beyaz renkli kristal halde elde edilir.

Erime derecesi: 85,0-85,2 °C

İTK Sistemi: Petrol eteri : Etilasetat (4:1), **C2-** R_f: 0,58

Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3072, 3041 (Ar. C-H g.b); 2978, 2939 (Al. C-H g.b.); 1685 (C=O g.b.); 1602, 1556, 1498 (Ar. C=C g.b. ve N=N g.b.); 1456, 1417, 1367 (Al. C-H e.b.); 1286 (C-N g.b); 1180 (C-F g.b); 862, 788, 677 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-4: Madde C2'nin IR spektrumu

4.1.3.3. 1-[1-(4-Florofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C3)

1,11 g (0,95 ml) (10 mmol) 4-Floroanilinden **3.3.4.**'de verilen sentez metoduna göre 1-azido-4-florobenzen (**B** maddesi) elde edilir. Bu bileşiğin etilasetat ile

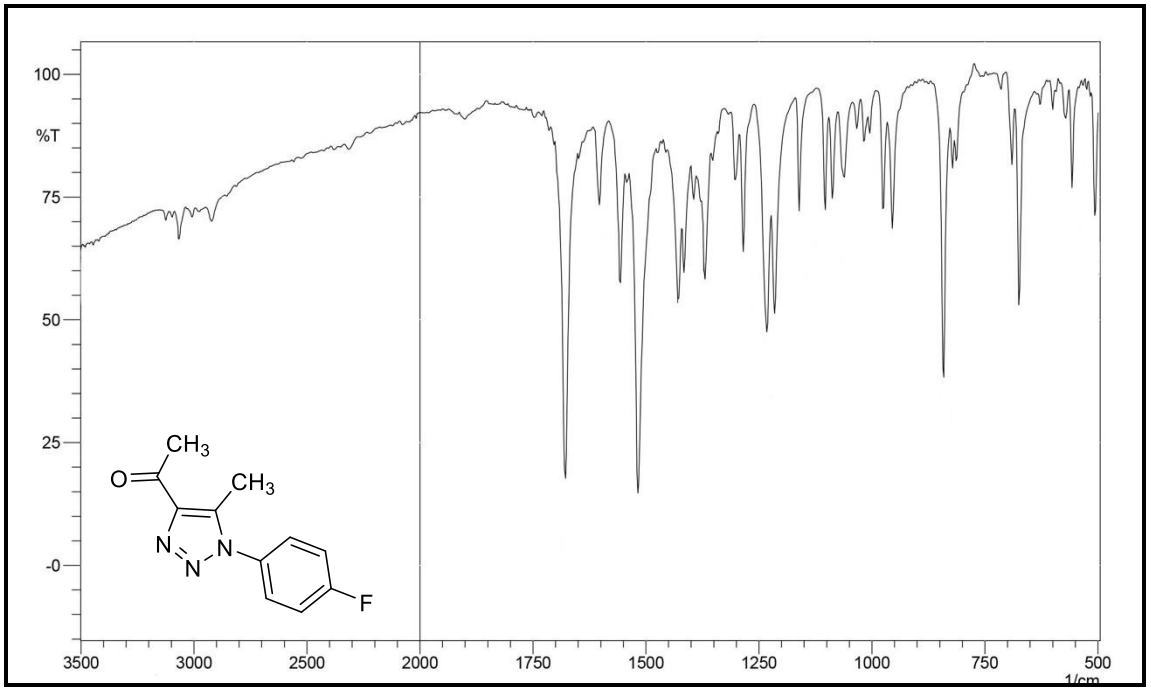
ekstrasyonunun ardından **3.3.5.**'de verilen sonraki aşamaya geçilir. Reaksiyon sonucu madde %54 verimle yeşil renkli kristal halde elde edilir.

Erime derecesi: 100,0-101,0 °C

İTK Sistemi: Petrol eteri : Etilasetat (4:1), **C3-** R_f: 0,59

Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3095, 3064, 3008 (Ar. C-H g.b); 2976, 2922 (Al. C-H g.b.); 1678 (C=O g.b.); 1602, 1556, 1517, 1492 (Ar. C=C g.b. ve N=N g.b.); 1429, 1414, 1369 (Al. C-H e.b.); 1232 (C-N g.b); 1161 (C-F g.b); 840 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-5: Madde C3'ün IR spektrumu

4.1.3.4. 1-[1-(3-Klorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C4)

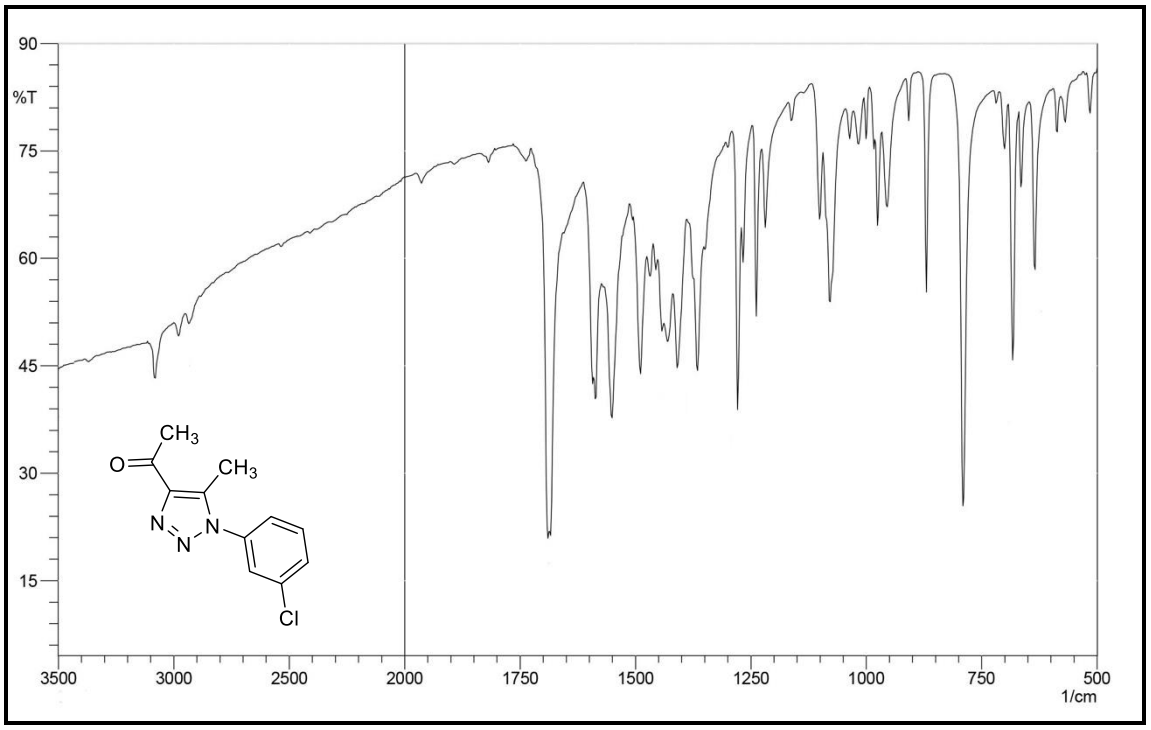
1,27 g (1,05 ml) (10 mmol) 3-Kloroanilinden **3.1.1.**'de verilen sentez metoduna göre 1-azido-3-klorobenzen (**B** maddesi) elde edilir. Bu bileşiğin etilasetat ile ekstrasyonunun ardından **3.3.5.**'de verilen sonraki aşamaya geçilir. Reaksiyon sonucunda madde %66 verimle beyaz renkli kristal halinde elde edilir.

Erime derecesi: 82,1-82,7°C

İTK Sistemi: Petrol eteri : Etilasetat (4:1), **C4-** R_f: 0,63

Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3080 (Ar. C-H g.b); 2980, 2935 (Al. C-H g.b.); 1683 (C=O g.b.); 1587, 1550, 1489 (Ar. C=C g.b. ve N=N g.b.); 1431, 1409, 1365 (Al. C-H e.b.); 1278 (C-N g.b); 1238 (C-O g.b); 1078 (C-Cl g.b.); 869, 790, 682 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-6: Madde C4'ün IR spektrumu

4.1.3.5. 1-[1-(4-Klorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C5)

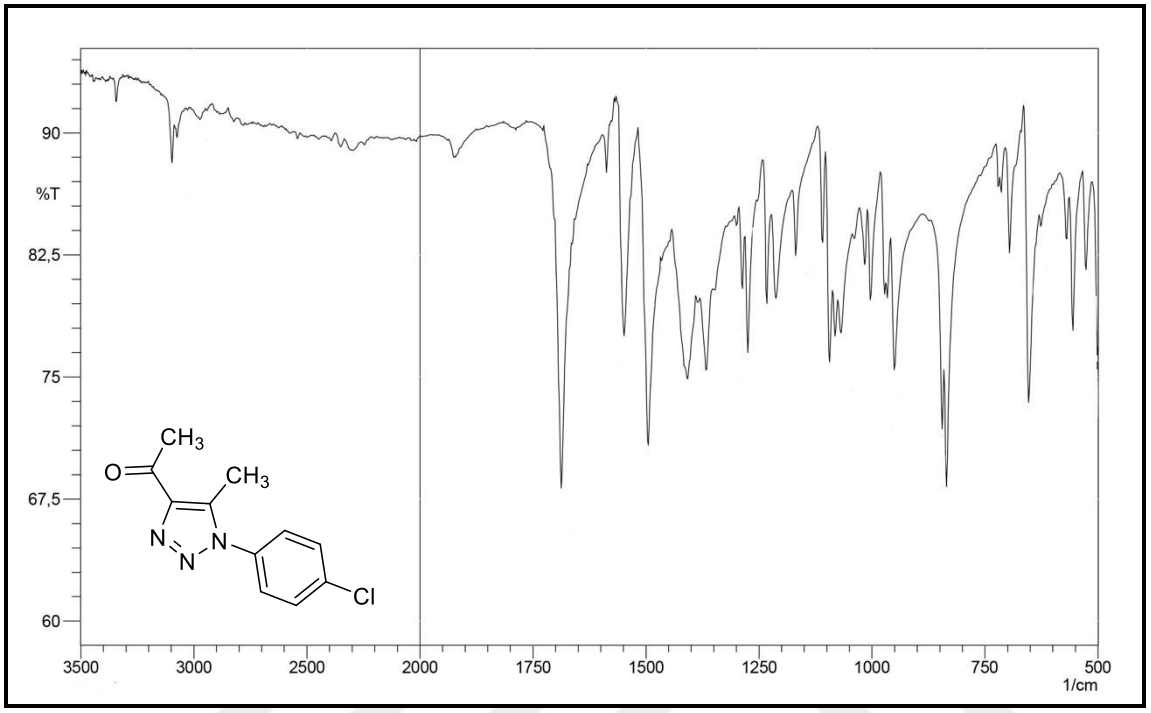
1,27 g (1,05 ml) (10 mmol) 4-Kloroanilinden **3.1.1.**'de verilen sentez metoduna göre 1-azido-4-klorobenzen (**B** maddesi) elde edilir. Bu bileşiğin etilasetat ile ekstrasyonunun ardından **3.3.5.**'de verilen sonraki aşamaya geçilir. Reaksiyon sonucunda madde %69 verimle beyaz renkli kristal halinde elde edilir.

Erime derecesi: 111-112 °C

İTK Sistemi: Petrol eteri : Etilasetat (4:1), **C5-** R_f: 0,6

Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3097, 3074 (Ar. C-H g.b); 2974, 2941 (Al. C-H g.b.); 1687 (C=O g.b.); 1587, 1548, 1494 (Ar. C=C g.b. ve N=N g.b.); 1408, 1367 (Al. C-H e.b.); 1274 (C-N g.b); 1232 (C-O g.b); 1093 (C-Cl g.b); 835 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-7: Madde C5'in IR spektrumu

4.1.3.6. 1-[1-(3-Bromofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C6)

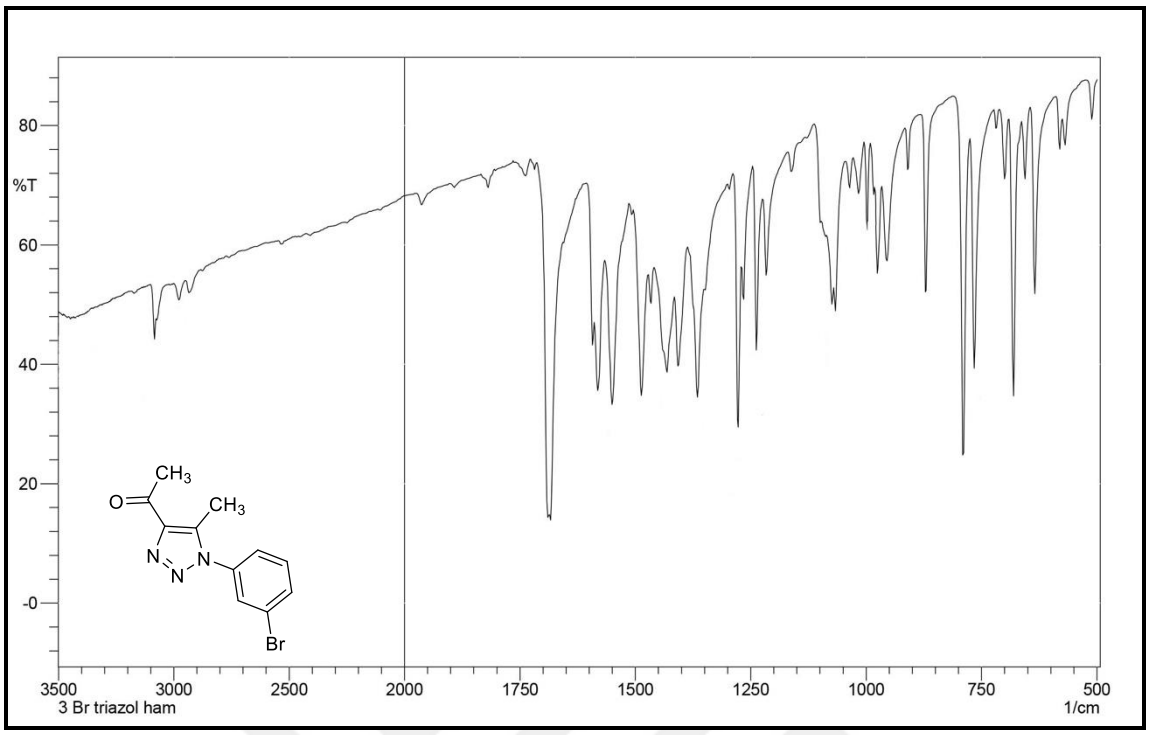
1,72 g (1,06 ml) (10 mmol) 3-Bromoanilinden **3.3.4.**'de verilen sentez metoduna göre 1-azido-3-bromobenzen (**B** maddesi) elde edilir. Bu bileşiğin etilasetat ile ekstrasyonunun ardından **3.3.5.**'de verilen sonraki aşamaya geçilir. Reaksiyon sonucunda madde %80 verimle beyaz renkli kristal halinde elde edilir.

Erime derecesi: 92,2-92,5 °C

İTK Sistemi: Petrol eteri : Etilasetat (4:1), **C6-** R_f: 0,5

Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3084, 3074 (Ar. C-H g.b); 2978, 2933 (Al. C-H g.b.); 1683 (C=O g.b.); 1581, 1550, 1487 (Ar. C=C g.b. ve N=N g.b.); 1431, 1408, 1365 (Al. C-H e.b.); 1276 (C-N g.b); 1074 (C-Br g.b); 871, 790, 680 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-8 Madde C6'nın IR spektrumu

4.1.3.7. 1-[1-(4-Bromofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C7)

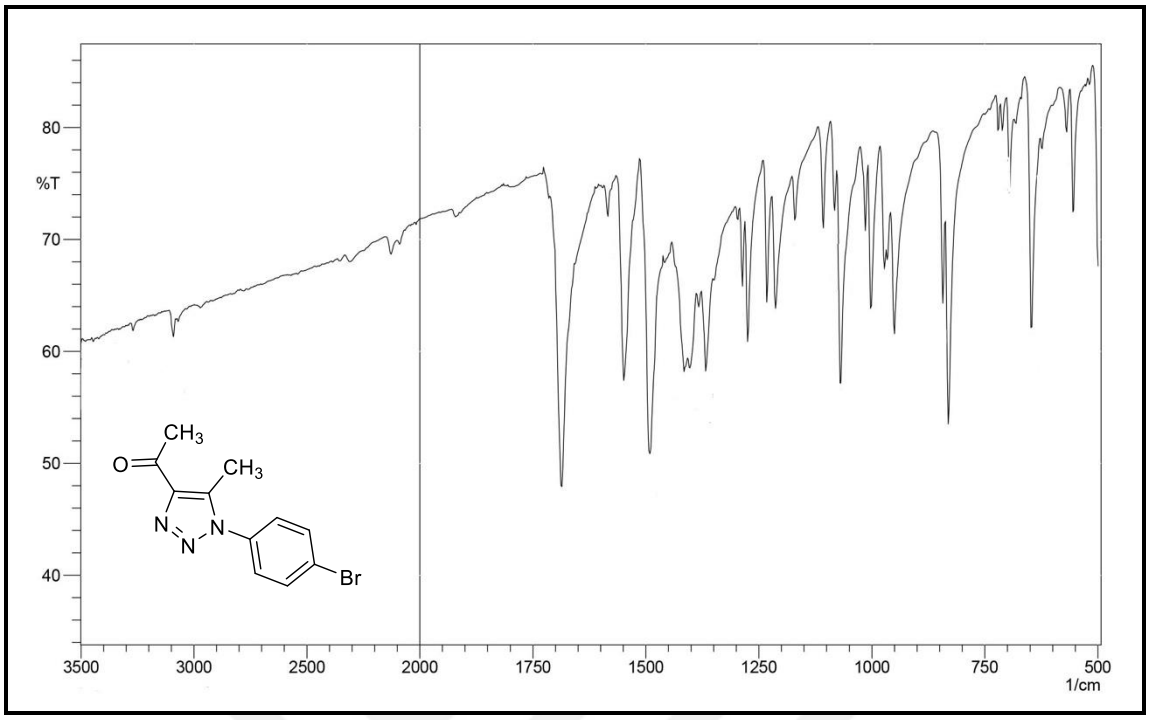
1,72 g (10 mmol) 4-Bromoanilinden **3.3.4.**'de verilen sentez metoduna göre 1-azido-4-bromobenzen (**B** maddesi) elde edilir. Bu bileşiğin etilasetat ile ekstrasyonunun ardından **3.3.5.**'de verilen -sonraki aşamaya geçilir. Reaksiyon sonucunda madde %86 verimle beyaz renkli kristal halinde elde edilir.

Erime derecesi: 114,3-115 °C

İTK Sistemi: Petrol eteri : Etilasetat (4:1), **C7-** R_f: 0,66

Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3091 (Ar. C-H g.b); 2974 (Al. C-H g.b.); 1685 (C=O g.b.); 1583, 1548, 1490 (Ar. C=C g.b. ve N=N g.b.); 1415, 1402, 1365 (Al. C-H e.b.); 1274 (C-N g.b); 1070 (C-Br g.b.); 831 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-9: Madde C7'nin IR spektrumu

4.1.3.8. 1-[1-(3-İyodofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C8)

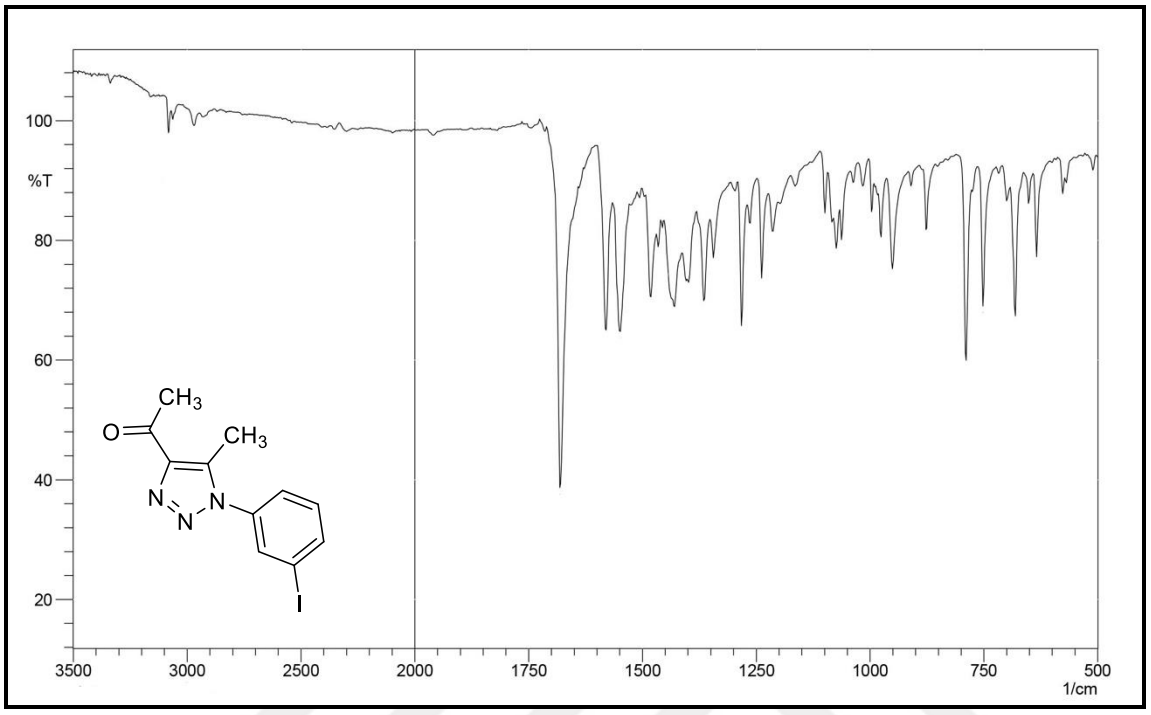
2,19 g (1,20 ml) (10 mmol) 3-İyodoanilinden **3.3.4.**'de verilen sentez metoduna göre 1-azido-3-iyodobenzen (**B** maddesi) elde edilir. Bu bileşiğin etilasetat ile ekstrasyonunun ardından **3.3.5.**'de verilen sonraki aşamaya geçilir. Reaksiyon sonucunda madde %87,2 verimle turuncu renkli kristal halinde elde edilir.

Erime derecesi: 102,0-102,5 °C

İTK Sistemi: Petrol eteri : Etilasetat (4:1), **C8-** R_f: 0,63

Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3082 (Ar. C-H g.b); 2970 (Al. C-H g.b.); 1681 (C=O g.b.); 1579, 1548, 1481 (Ar. C=C g.b. ve N=N g.b.); 1429, 1398, 1365 (Al. C-H e.b.); 1282 (C-N g.b); 1062 (C-I g.b); 950, 877, 788 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-10: Madde C8'in IR spektrumu

4.1.3.9. 1-[1-(4-İyodofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C9)

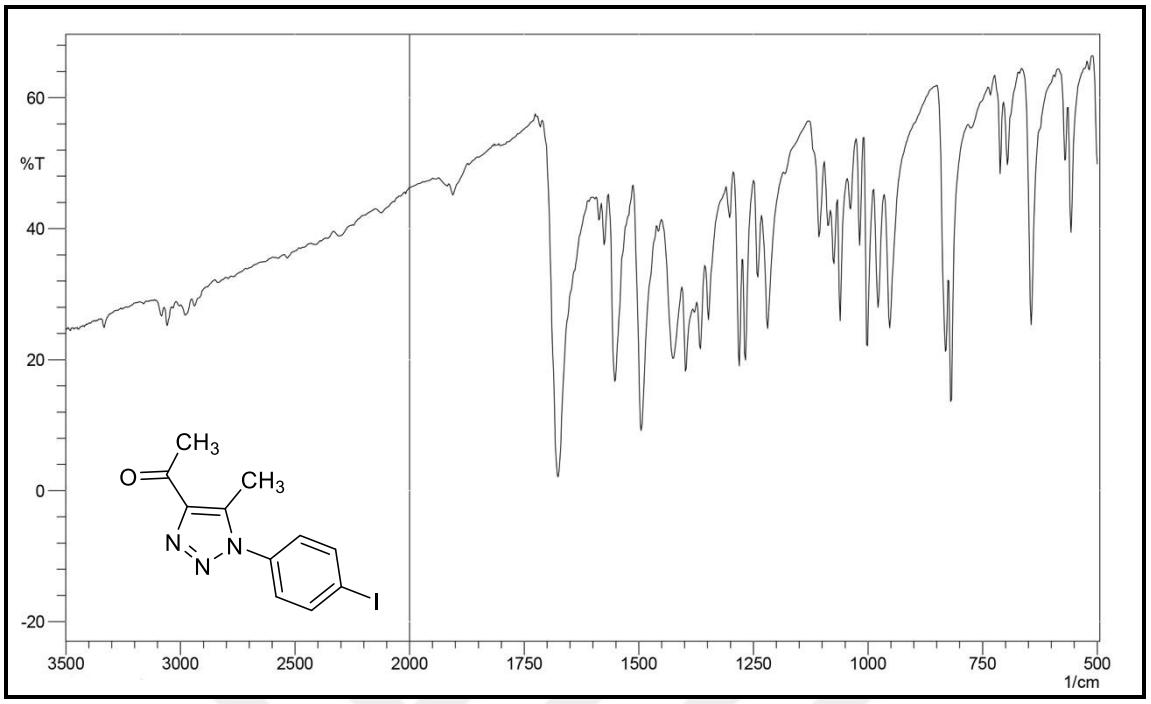
2,19 g (1,20 ml) (10 mmol) 4-İyodoanilinden **3.1.1.**'de verilen sentez metoduna göre 1-azido-4-iyodobenzen (**B** maddesi) elde edilir. Bu bileşiğin etilasetat ile ekstrasyonunun ardından **3.3.5.**'de verilen sonraki aşamaya geçilir. Reaksiyon sonucunda madde %82,5 verimle turuncu renkli kristal halinde elde edilir.

Erime derecesi: 138,6-139,3 °C

İTK Sistemi: petrol eteri : etilasetat (4:1), **C9-** R_f: 0,6

Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3059 (Ar. C-H g.b); 2976, 2927 (Al. C-H g.b.); 1676 (C=O g.b.); 1552, 1494 (Ar. C=C g.b. ve N=N g.b.); 1425, 1398, 1365 (Al. C-H e.b.); 1280 (C-N g.b); 1060 (C-I g.b); 819 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-11: Madde C9'un IR spektrumu

4.1.3.10. 1-[5-Metil-1-(3-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C10)

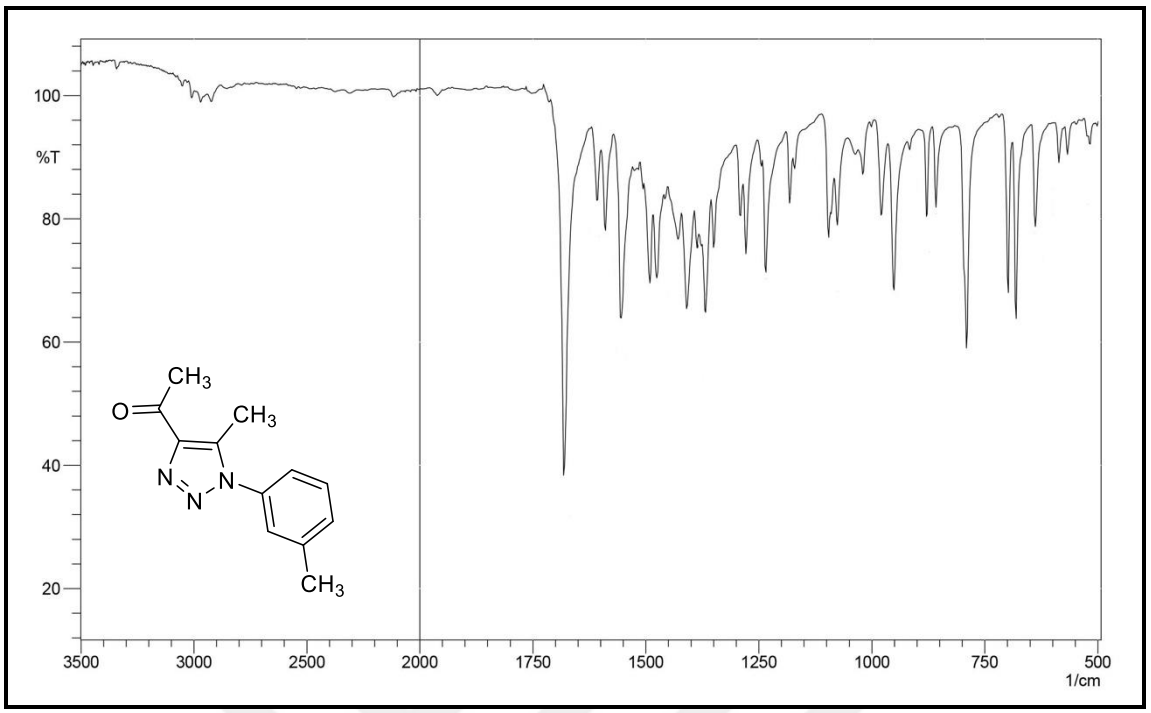
1,07 g (1,08 ml) (10 mmol) 3-Metilanilinden (*m*-toluidin) **3.1.1.**'de verilen sentez metoduna göre 1-azido-3-metilbenzen (**B** maddesi) elde edilir. Bu bileşiğin etilasetat ile ekstrasyonunun ardından **3.3.5.**'de verilen sonraki aşamaya geçilir. Reaksiyon sonucunda madde %60 verimle beyaz renkli kristal halinde elde edilir.

Erime derecesi: 119,0-119,5 °C

İTK Sistemi: Petrol eteri : Etilasetat (4:1), **C10-** R_f: 0,66

Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3010 (Ar. C-H g.b); 2970, 2924 (Al. C-H g.b.); 1681 (C=O g.b.); 1608, 1589, 1554, 1490 (Ar. C=C g.b. ve N=N g.b.); 1475, 1409, 1367 (Al. C-H e.b.); 1278 (C-N g.b); 879, 790, 698 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-12: Madde C10'nun IR spektrumu

4.1.3.11. 1-[5-Metil-1-(4-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C11)

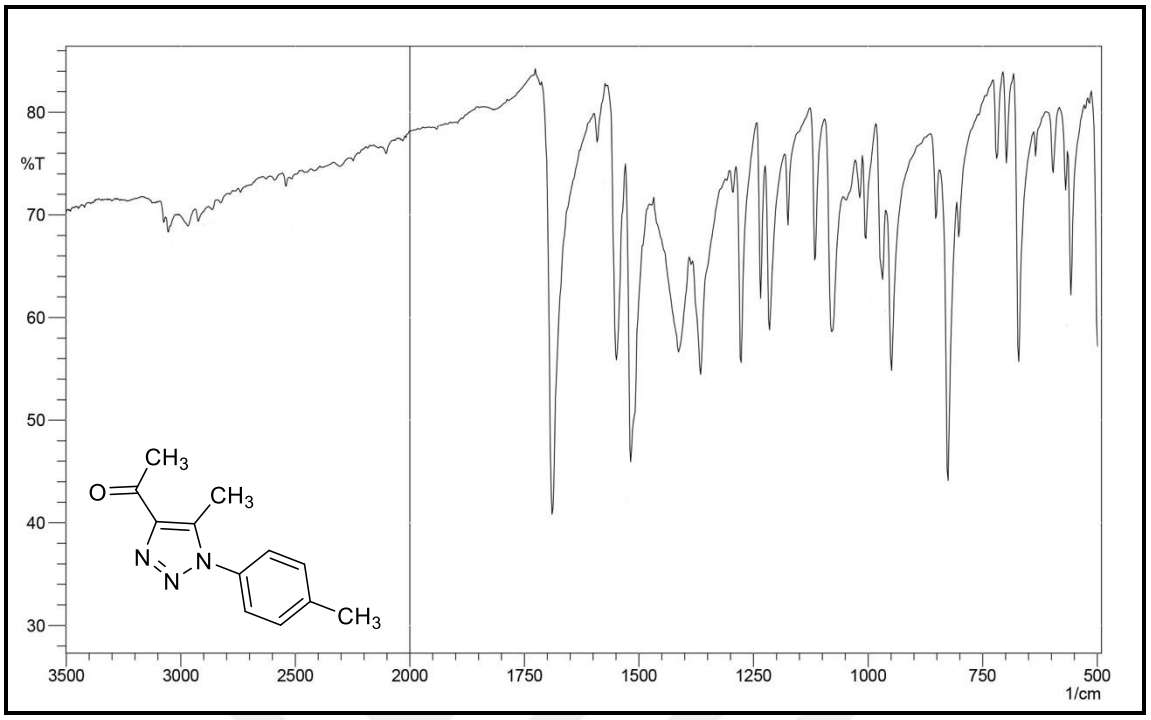
1,07 g (1,08 ml) (10 mmol) 4-Metilanilinden (*p*-toluidin) **3.1.1.**'de verilen sentez metoduna göre 1-azido-4-metilbenzen (**B** maddesi) elde edilir. Bu bileşiğin etilasetat ile ekstrasyonunun ardından **3.3.5.**'de verilen sonraki aşamaya geçilir. Reaksiyon sonucunda madde %81 verimle beyaz renkli kristal halinde elde edilir.

Erime derecesi: 108,5-109,5 °C

İTK Sistemi: Petrol eteri : Etilasetat (4:1), **C11-** R_f: 0,65

Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3075, 3055, 3041 (Ar. C-H g.b); 2968, 2924 (Al. C-H g.b.); 1689 (C=O g.b.); 1591, 1548, 1517 (Ar. C=C g.b. ve N=N g.b.); 1413, 1365 (Al. C-H e.b.); 1276 (C-N g.b); 825 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-13: Madde C11'in IR spektrumu

4.1.3.12. 1-{5-Metil-1-[3-(triflorometil)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}etan-1-on (C12)

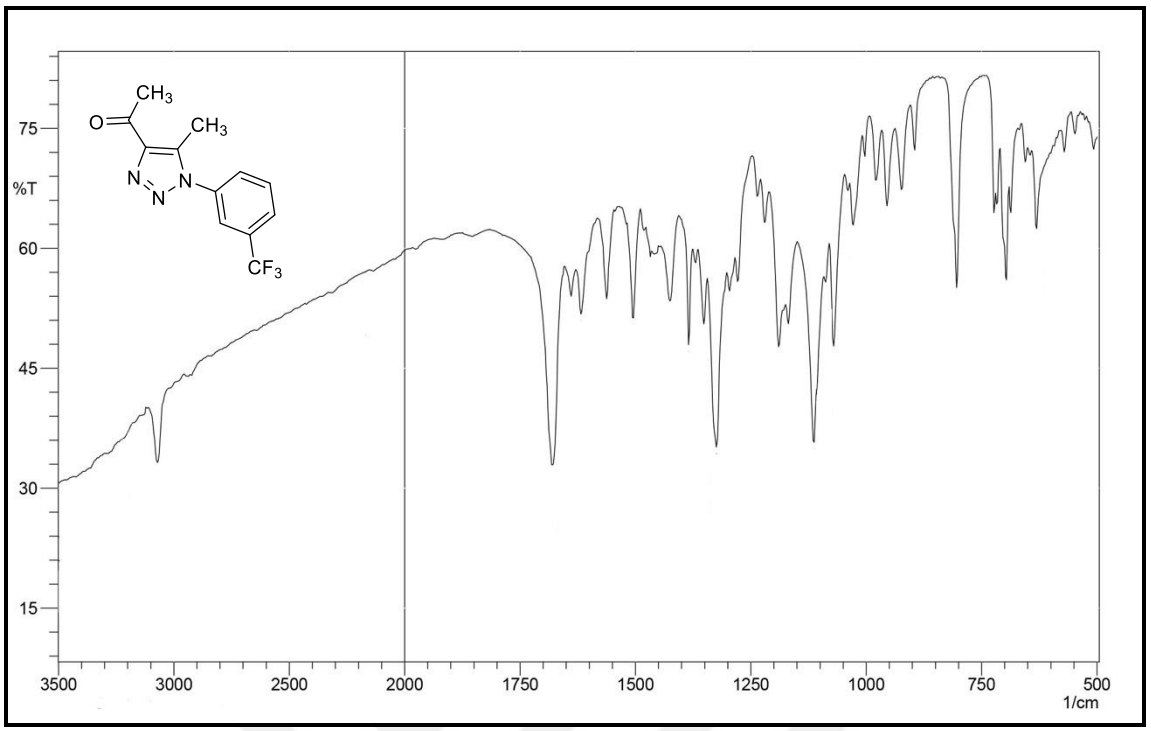
1,61 g (1,23 ml) (10 mmol) 3-Triflorometilanilinden **3.3.4.**'de gösterilen sentez metoduna göre 1-azido-3-triflorometilbenzen (**B** maddesi) elde edilir. Bu bileşiğin etilasetat ile ekstrasyonunun ardından **3.3.5.**'de gösterilen sonraki aşamaya geçilir. Reaksiyon sonucunda madde %77 verimle beyaz renkli kristal halinde elde edilir.

Erime derecesi: 170,8-171,0 °C

İTK Sistemi: Petrol eteri: Etilasetat (4:1), **C12-** R_f: 0,69

Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3059, 3016 (Ar. C-H g.b); 2983, 2937, 2922 (Al. C-H g.b.); 1680 (C=O g.b.); 1639, 1618, 1562, 1504 (Ar. C=C g.b. ve N=N g.b.); 1425, 1384 (Al. C-H e.b.); 1325 (C-N g.b); 1112 (C-F g.b.); 804, 696 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-14: Madde C12'nin IR spektrumu

4.1.3.13. 1-{5-Metil-1-[4-(triflorometil)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}etan-1-on (C13)

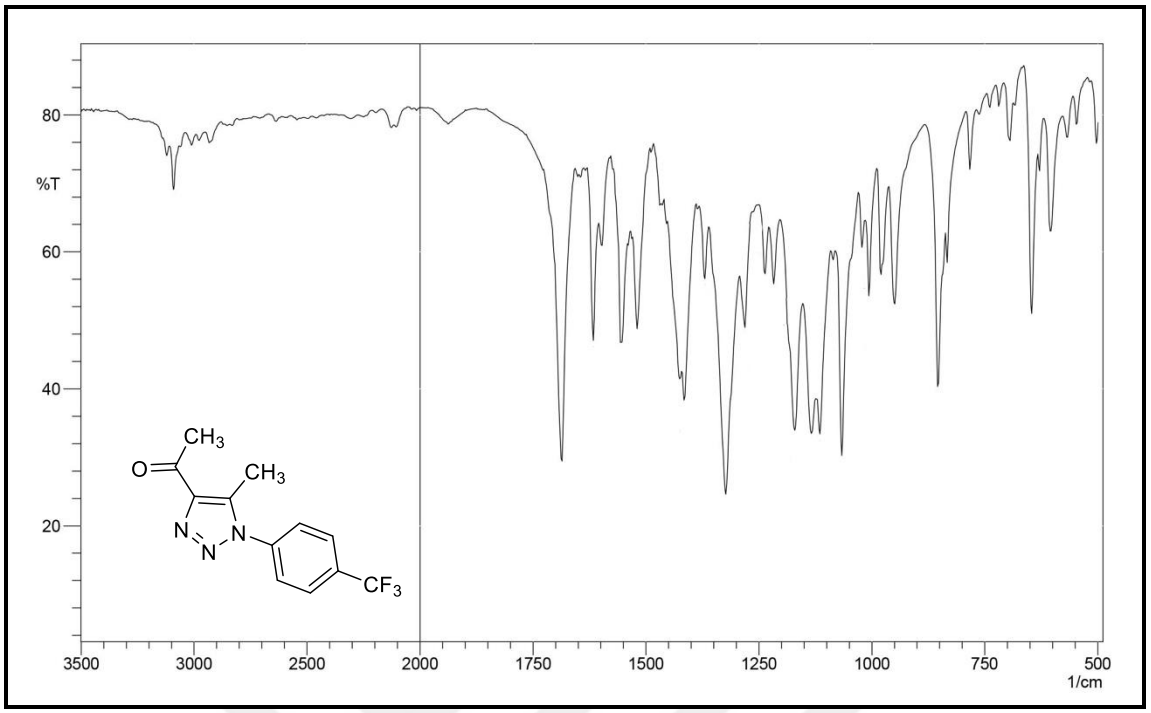
1,61 g (1,23 ml) (10 mmol) 4-Triflorometilanilinden **3.3.4.**'de verilen sentez metoduna göre 1-azido-4-triflorometilbenzen (**B** maddesi) elde edilir. Bu bileşiğin etilasetat ile ekstrasyonunun ardından **3.3.5.**'de verilen sonraki aşamaya geçilir. Reaksiyon sonucunda madde %80 verimle beyaz renkli kristal halinde elde edilir.

Erime derecesi: 71,9-72,3 °C

İTK Sistemi: Petrol eteri : Etilasetat (4:1), **C13-** R_f: 0,71

Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3120, 3091 (Ar. C-H g.b); 2933 (Al. C-H g.b.); 1685 (C=O g.b.); 1616, 1554, 1519, 1469 (Ar. C=C g.b. ve N=N g.b.); 1415, 1369 (Al. C-H e.b.); 1323 (C-N g.b); 1170 (C-F g.b); 854 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-15: Madde C13'ün IR spektrumu

4.1.3.14. 1-[1-(3-Metoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C14)

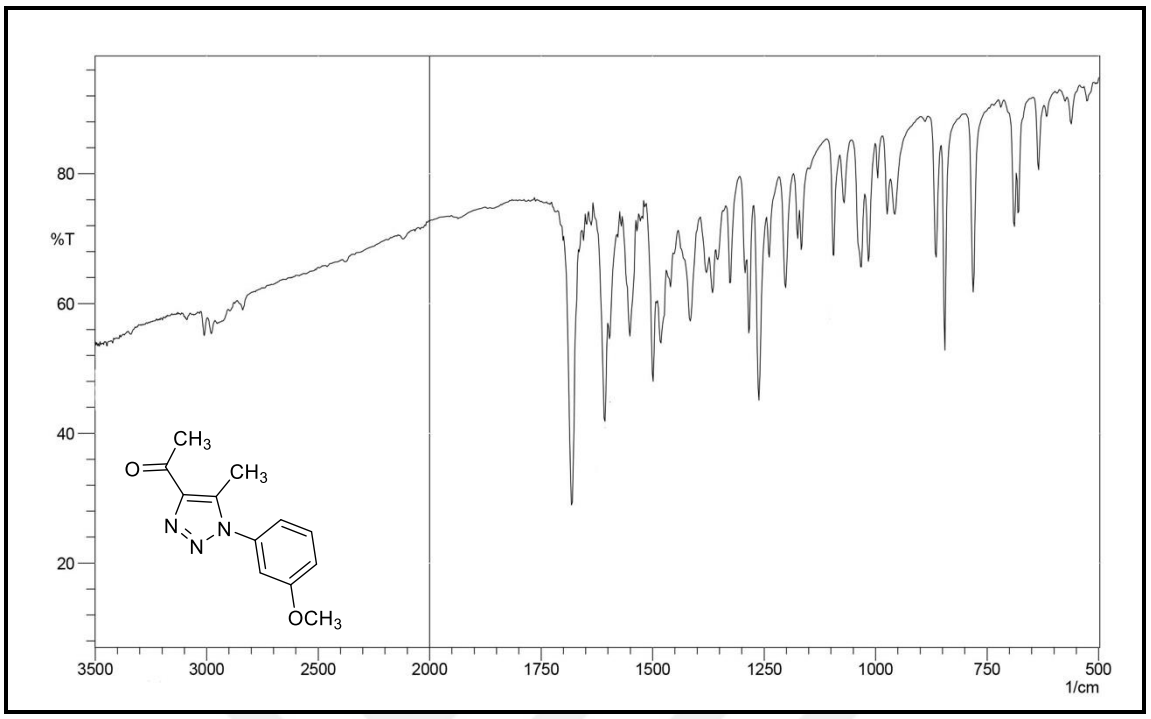
1,23 g (1,11 ml) (10 mmol) 3-Metoksianilinden (*m*-anisidin) **3.3.4.**'de verilen sentez metoduna göre 1-azido-3-metoksibenzen (**B** maddesi) elde edilir. Bu bileşiğin etilasetat ile ekstrasyonunun ardından **3.3.5.**'de verilen sonraki aşamaya geçilir. Reaksiyon sonucunda madde %79 verimle beyaz renkli kristal halinde elde edilir.

Erime derecesi: 65,9-66,1°C

İTK Sistemi: Petrol eteri : Etilasetat (4:1), **C14-** R_f: 0,58

Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3010 (Ar. C-H g.b); 2980, 2839 (Al. C-H g.b.); 1681 (C=O g.b.); 1606, 1550, 1498, 1481 (Ar. C=C g.b. ve N=N g.b.); 1415, 1367 (Al. C-H e.b.); 1284 (C-N g.b); 1261 (C-O g.b); 956, 781, 688 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-16: Madde C14'ün IR spektrumu

4.1.3.15. 1-[1-(4-Metoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C15)

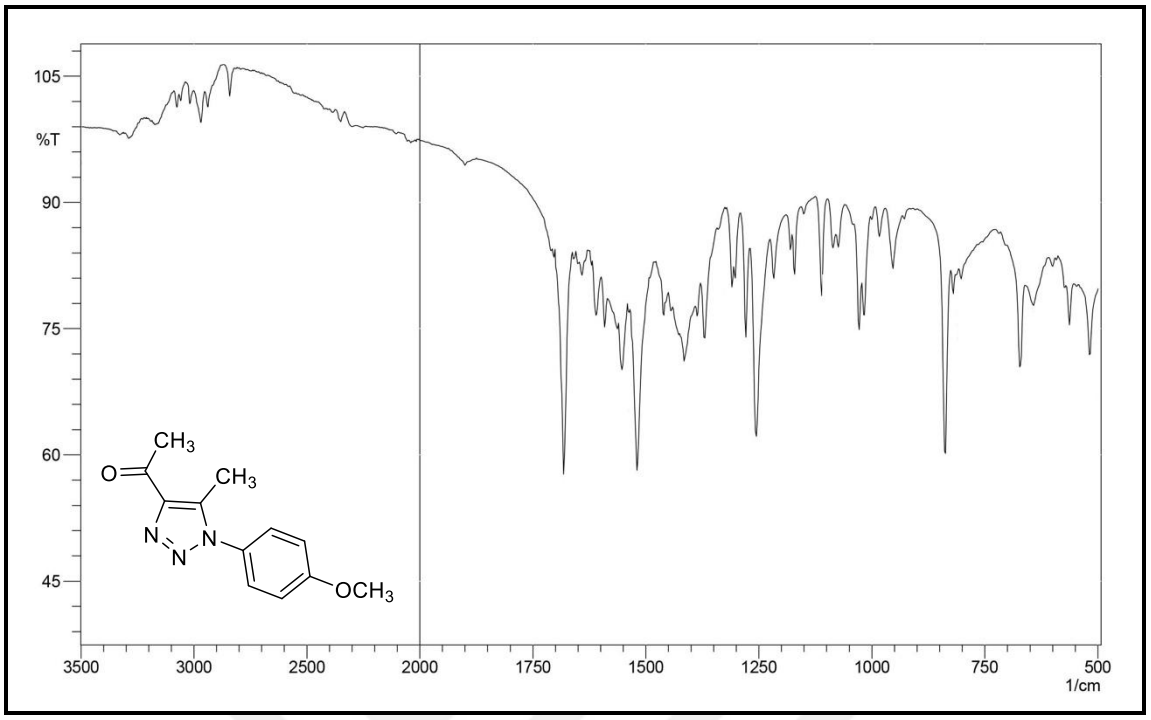
1,23 g (1,11 ml) (10 mmol) 4-Metoksianilinden (*p*-anisidin) **3.3.4.**'de verilen sentez metoduna göre 1-azido-4-metoksibenzen (**B** maddesi) elde edilir. Bu bileşiğin etilasetat ile ekstrasyonunun ardından **3.3.5.**'de verilen sonraki aşamaya geçilir. Reaksiyon sonucunda madde %50 verimle gri renkli kristal halinde elde edilir.

Erime derecesi: 68,9-69,1 °C

İTK Sistemi: Petrol eteri : Etilasetat (4:1), **C15-** R_f: 0,59

Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3076 (Ar. C-H g.b); 2968, 2841 (Al. C-H g.b.); 1681 (C=O g.b.); 1610, 1591, 1552, 1519, 1490 (Ar. C=C g.b. ve N=N g.b.); 1415, 1369 (Al. C-H e.b.); 1278 (C-N g.b); 1255 (C-O g.b); 837 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-17: Madde C15'in IR spektrumu

4.1.3.16. 1-{5-Metil-1-[3-(triflorometoksi)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}etan-1-on (C16)

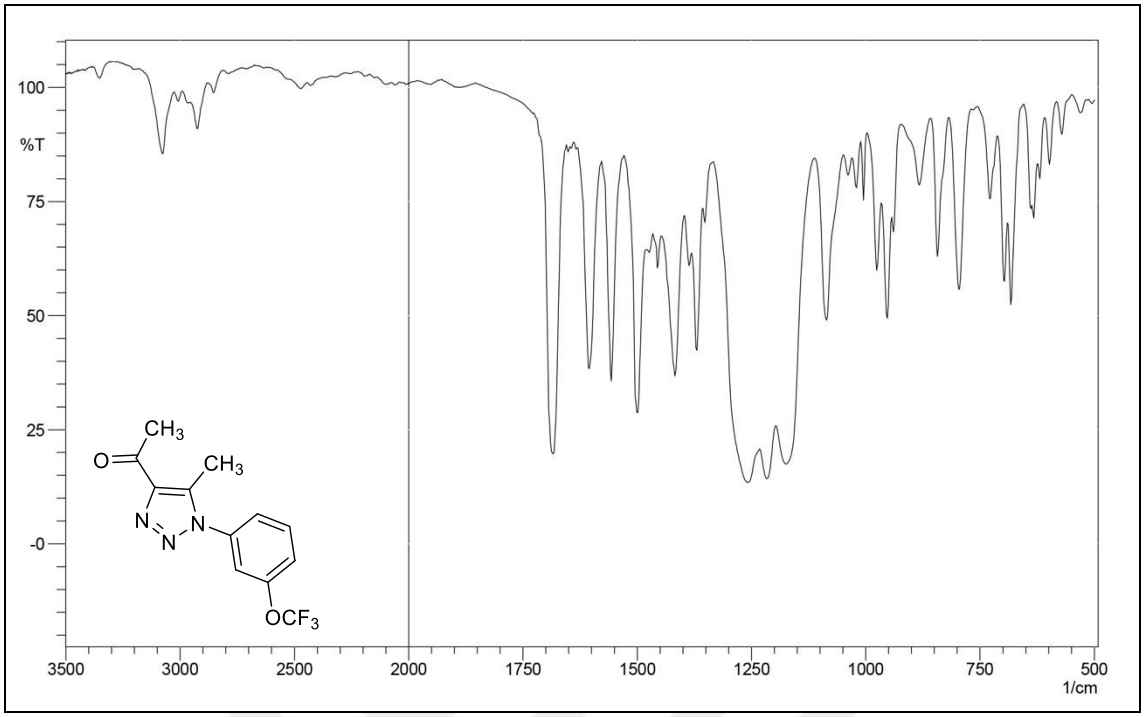
1,77 g (1,34 ml) (10 mmol) 3-Triflorometoksianilinden **3.3.4.**'de verilen sentez metoduna göre 1-azido-3-triflorometoksibenzen (**B** maddesi) elde edilir. Bu bileşiğin etilasetat ile ekstrasyonunun ardından **3.3.5.**'de verilen sonraki aşamaya geçilir. Reaksiyon sonucunda madde %85 verimle sarı renkli sıvı halde elde edilir.

Kaynama Noktası: 165°C

İTK Sistemi: Petrol eteri : Etil asetat (4:1), **C16-** R_f: 0,69

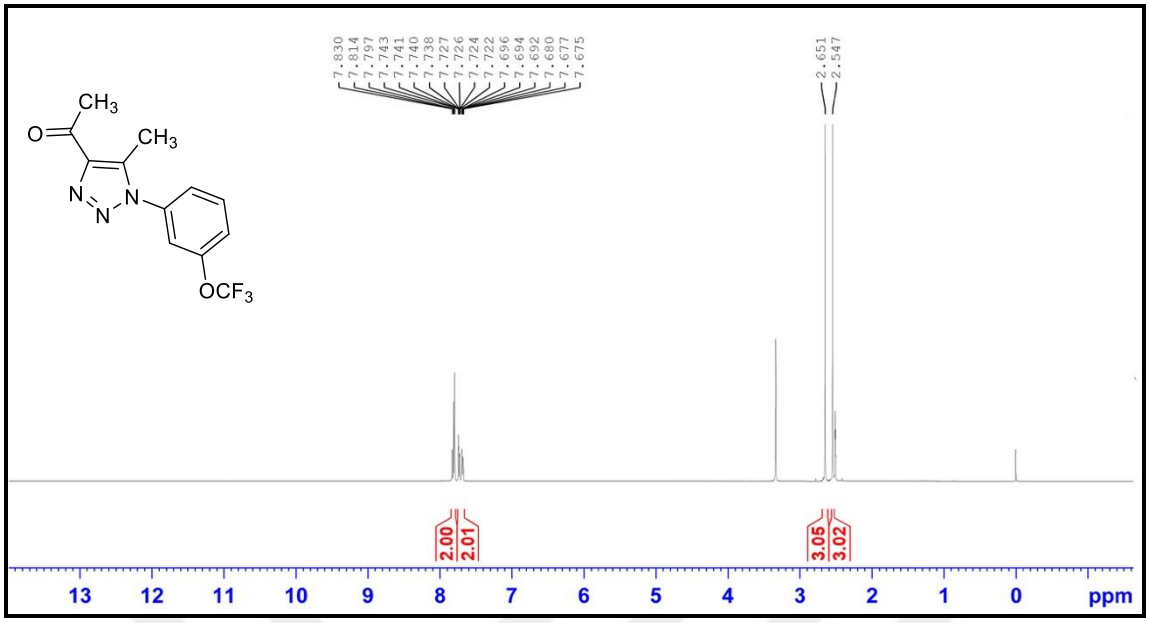
Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3076 (Ar. C-H g.b); 2924, 2852 (Al. C-H g.b.); 1683 (C=O g.b.); 1604, 1556, 1500, 1473 (Ar. C=C g.b. ve N=N g.b.); 1456, 1417, 1369 (Al. C-H e.b.); 1257 (C-N g.b); 1215 (C-O g.b); 1174 (C-F g.b); 952, 842, 796 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

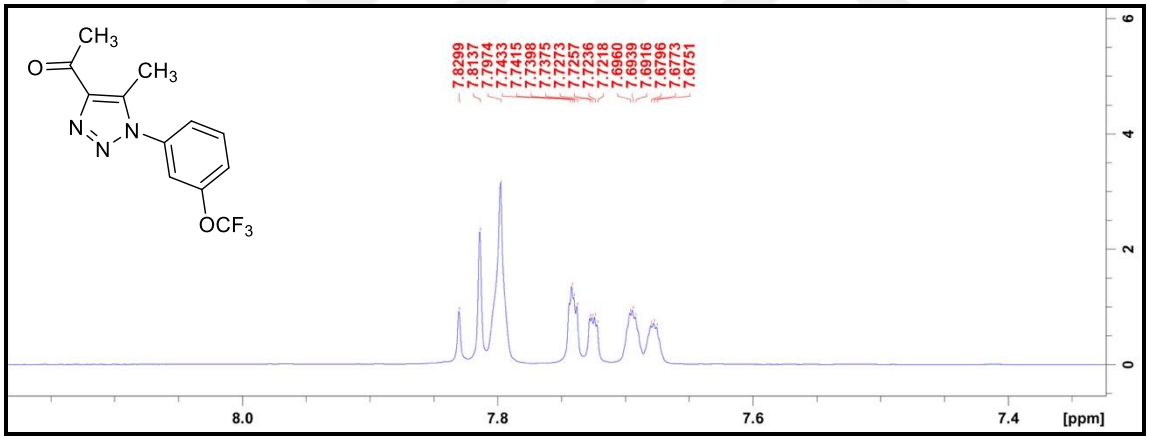


Şekil 4-18: Madde C16'nın IR spektrumu

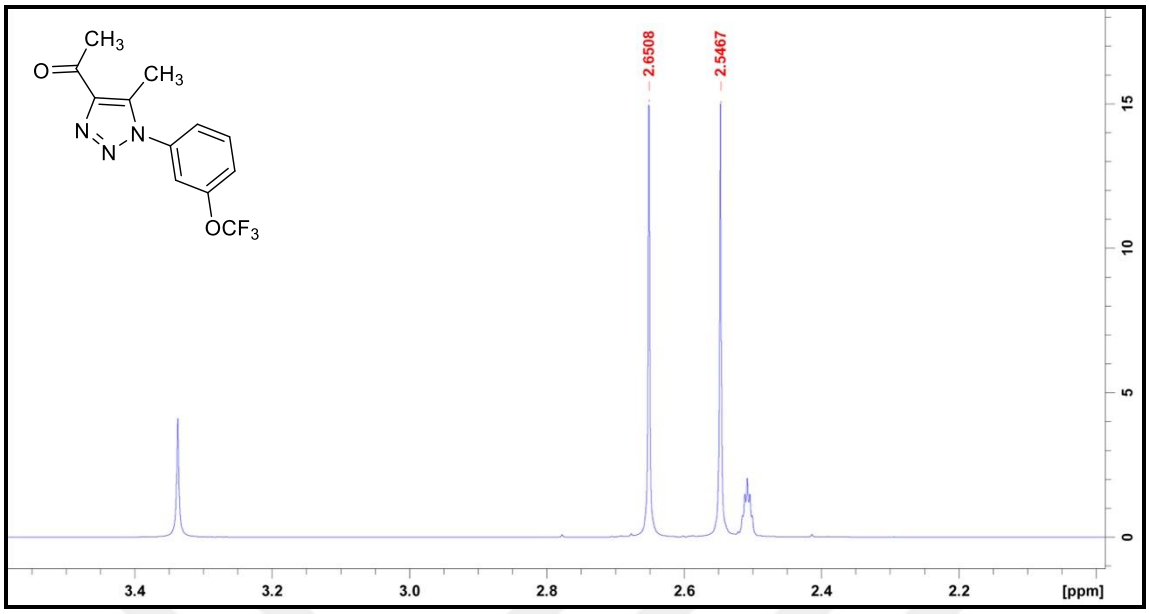
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,54 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 2,65 (3H, s, -CO-CH_3), 7,69 (1H, dt, *J*=8,20; 1,07 Hz, 3-triflorometoksifenil C_4-H), 7,77 (1H, dt, *J*=7,93, 0,92 Hz, 3-triflorometoksifenil C_6-H), 7,80-7,83 (2H, m, 3-triflorometoksifenil $C_{2,5}$-H).



Şekil 4-19: Madde C16'nın ^{1}H-NMR spektrumu (0-14 ppm)

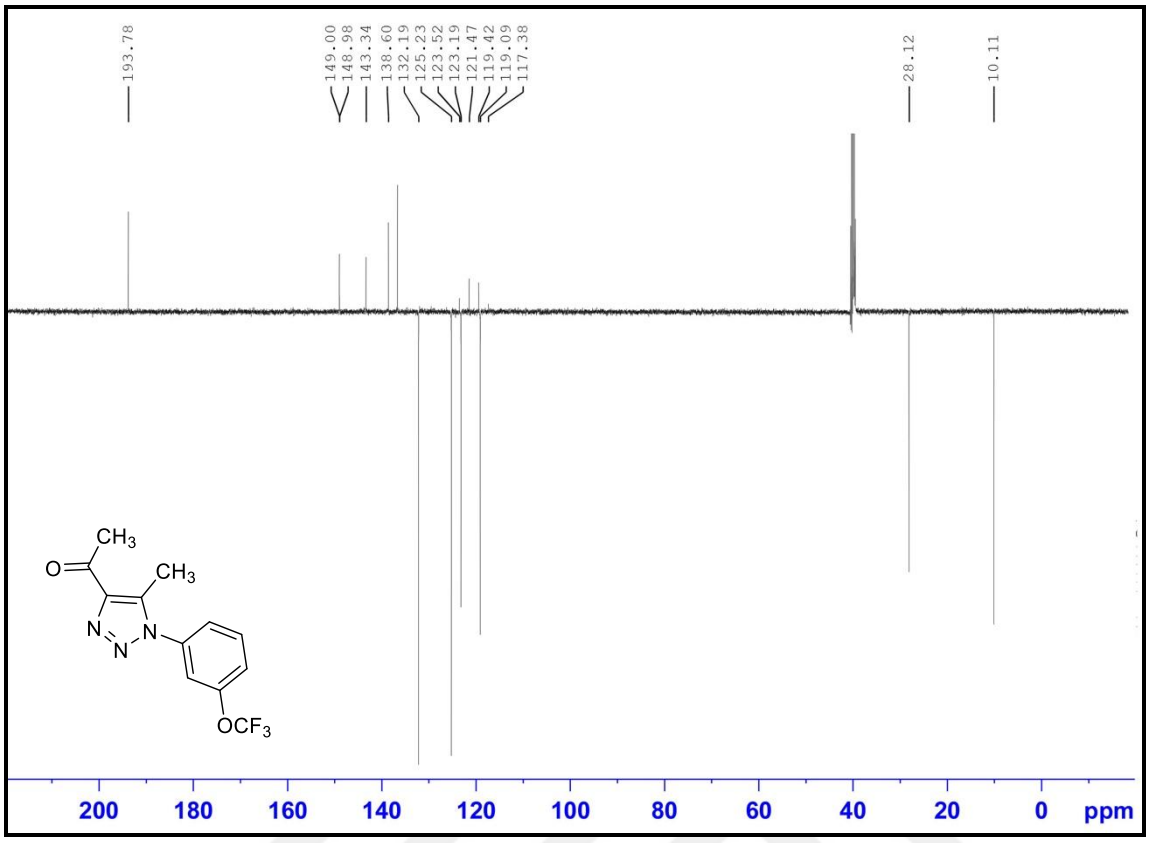


Şekil 4-20: Madde C16'nın ^{1}H-NMR spektrumu (7,38-8,80 ppm)

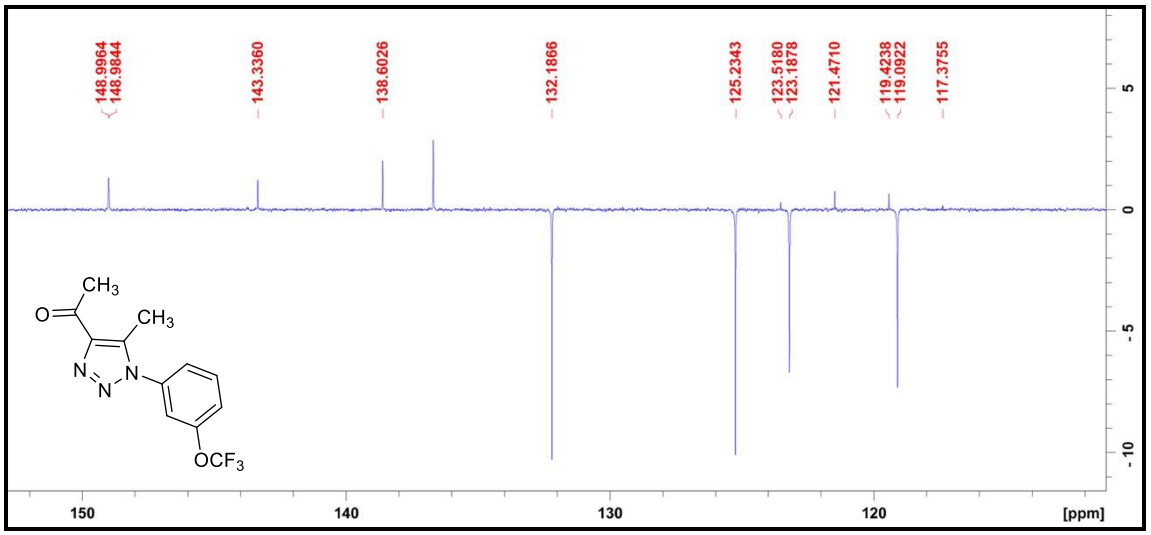


Şekil 4-21: Madde C16'nın ^{1}H-NMR spektrumu (2,00-3,60 ppm)

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 10,11 (triazol C_5-CH_3), 28,12 (CO-CH_3), 119,09 (3-triflorometoksifenil C_2), 120,44 (q, *J*=257,38 Hz, 3-OCF_3), 123,19 (3-triflorometoksifenil C_4), 125,23 (3-triflorometoksifenil C_6), 132,19 (3-triflorometoksifenil C_5), 136,69 (3-triflorometoksifenil C_1), 138,60 (triazol C_4), 143,34 (triazol C_5), 148,99 (d, *J*=1,84 Hz, 3-triflorometoksifenil C_3), 193,78 (C=O).



Şekil 4-22: Madde C16'nın APT spektrumu (0-220 ppm)



Şekil 4-23: Madde C16'nın APT spektrumu (110-152 ppm)

4.1.3.17. 1-{5-Metil-1-[4-(triflorometoksi)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}etan-1-on (C17)

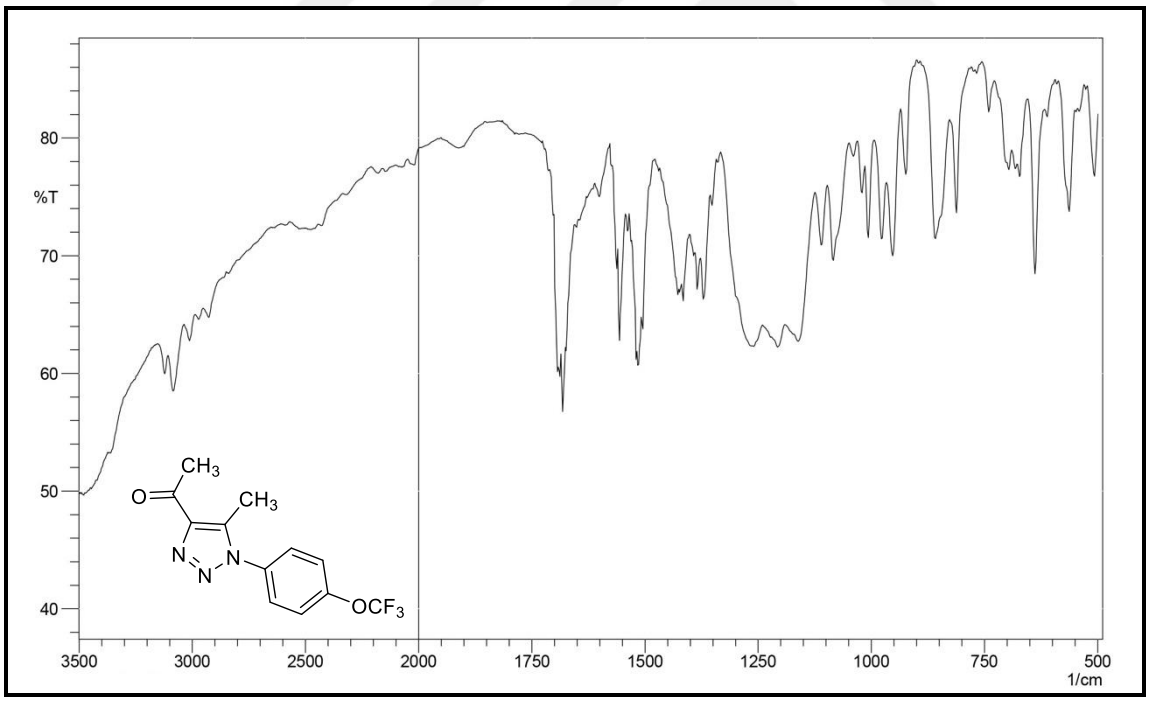
1,77 g (1,34 ml) (10 mmol) 3-Triflorometoksianilinden **3.3.4.**'de verilen sentez metoduna göre 1-azido-3-triflorometoksibenzen (**B** maddesi) elde edilir. Bu bileşiğin etilasetat ile ekstrasyonunun ardından **3.3.5.**'de verilen sonraki aşamaya geçilir. Reaksiyon sonucunda madde %60 verimle turuncu renkli sıvı halde elde edilir.

Kaynama Noktası: 195°C

İTK Sistemi: Petrol eteri : Etil asetat (4:1), **C17-** R_f: 0,63

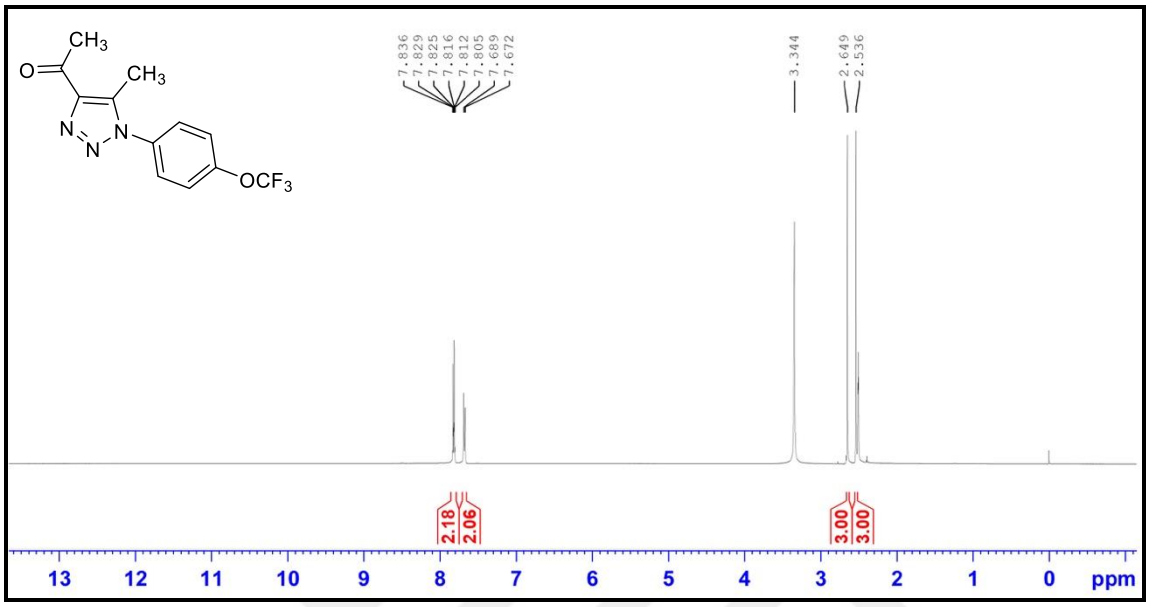
Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3122, 3084, 3012 (Ar. C-H g.b); 2972, 2927 (Al. C-H g.b.); 1681 (C=O g.b.); 1600, 1556, 1516, 1504 (Ar. C=C g.b. ve N=N g.b.); 1415, 1384, 1352 (Al. C-H e.b.); 1259 (C-N g.b); 1207 (C-O g.b); 1161 (C-F g.b); 858 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

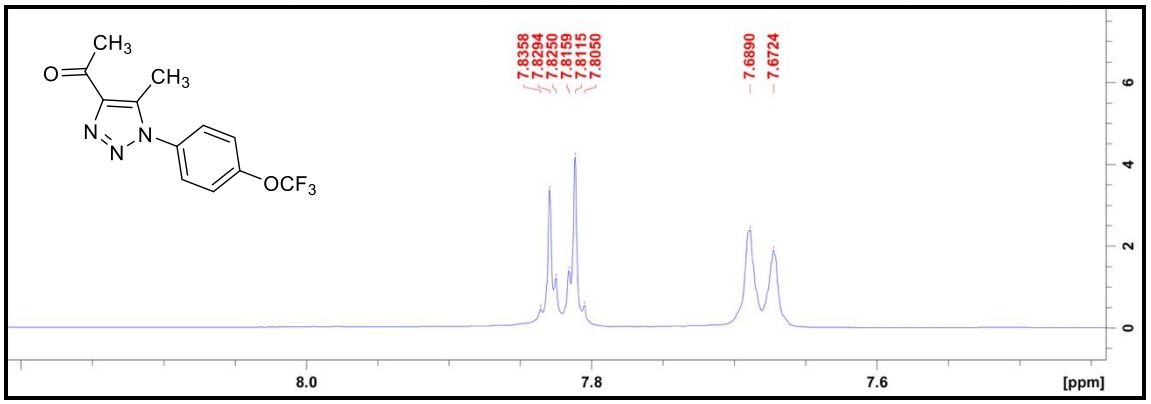


Şekil 4-24: Madde C17'nin IR spektrumu

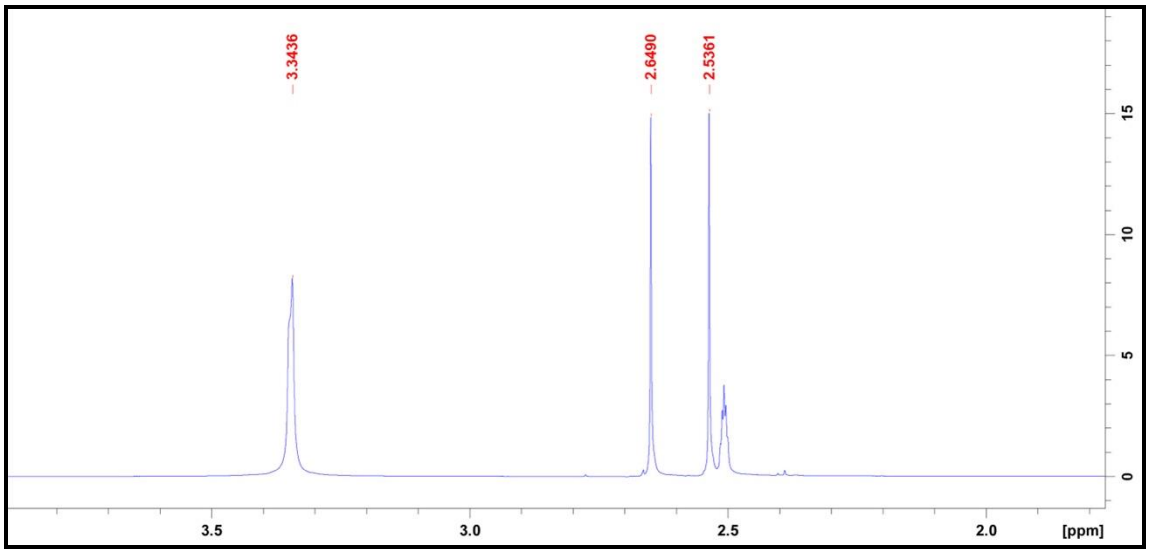
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,53 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 2,65 (3H, s, -CO-CH_3), 7,68 (1H, d, *J*=8,24 Hz, 4-triflorometoksifenil $C_{3,5}$-H), 7,82 (1H, d, *J*=9,00 Hz, 4-triflorometoksifenil $C_{2,6}$-H).



Şekil 4-25: Madde C17'nin ^{1}H-NMR spektrumu (0-14 ppm)

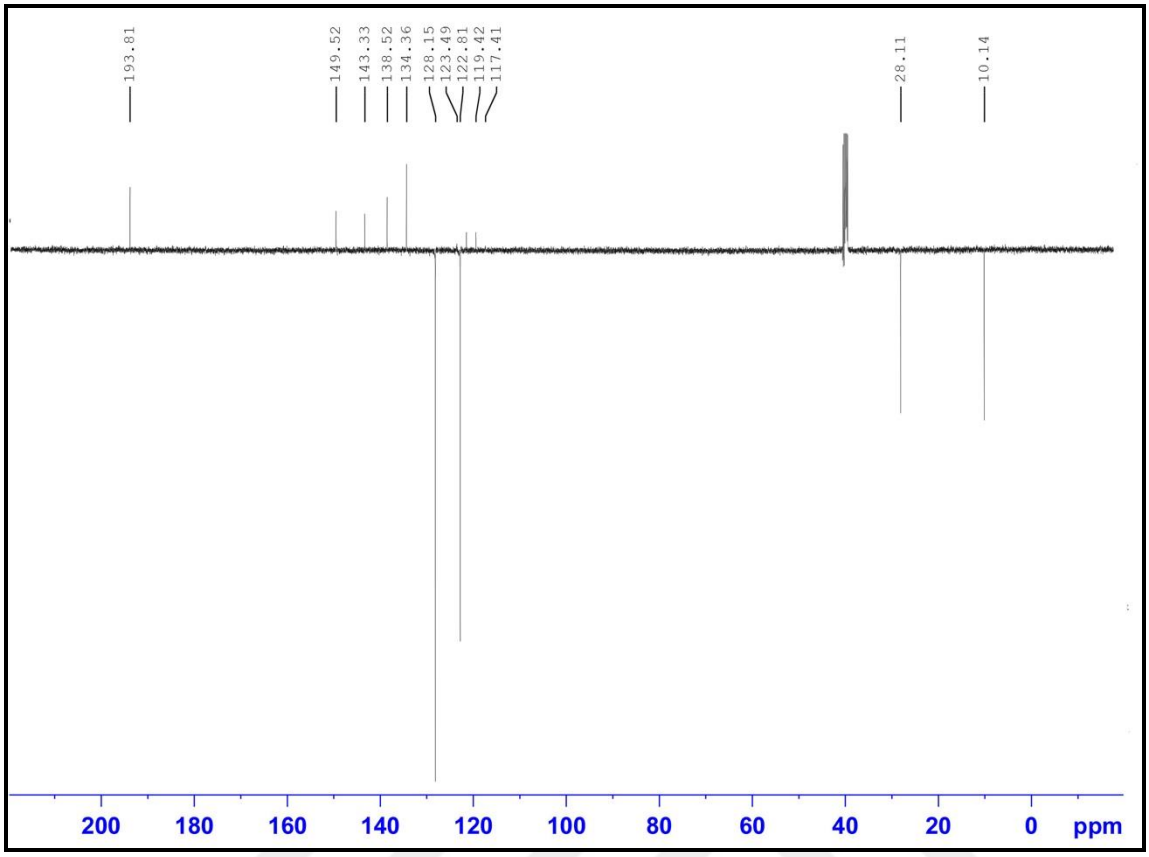


Şekil 4-26: Madde C17'nin ^{1}H-NMR spektrumu (7,40-8,20 ppm)

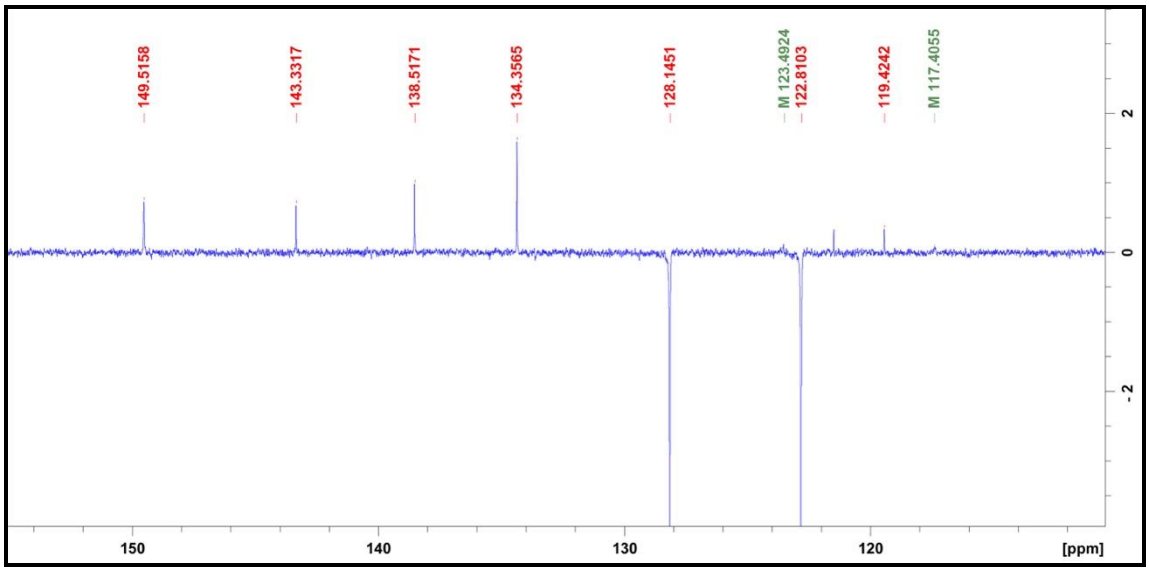


Şekil 4-27: Madde C17'nin ^{1}H-NMR spektrumu (2,0-3,5 ppm)

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 10,14 (triazol C_5-CH_3), 28,11 (CO-CH_3), 120,45 (q, *J*=257,38 Hz, 4-OCF_3), 122,81 (4-triflorometoksifenil $C_{3,5}$), 128,15 (4-triflorometoksifenil $C_{2,6}$), 134,36 (4-triflorometoksifenil C_1), 138,52 (triazol C_4), 143,33 (triazol C_5), 149,52 (4-triflorometoksifenil C_4), 193,81 (C=O).



Şekil 4-28: Madde C17'nin APT spektrumu (0-220 ppm)



Şekil 4-29: Madde C17'nin APT spektrumu (110-160 ppm)

4.1.3.18. 1-[1-(3-Etoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C18)

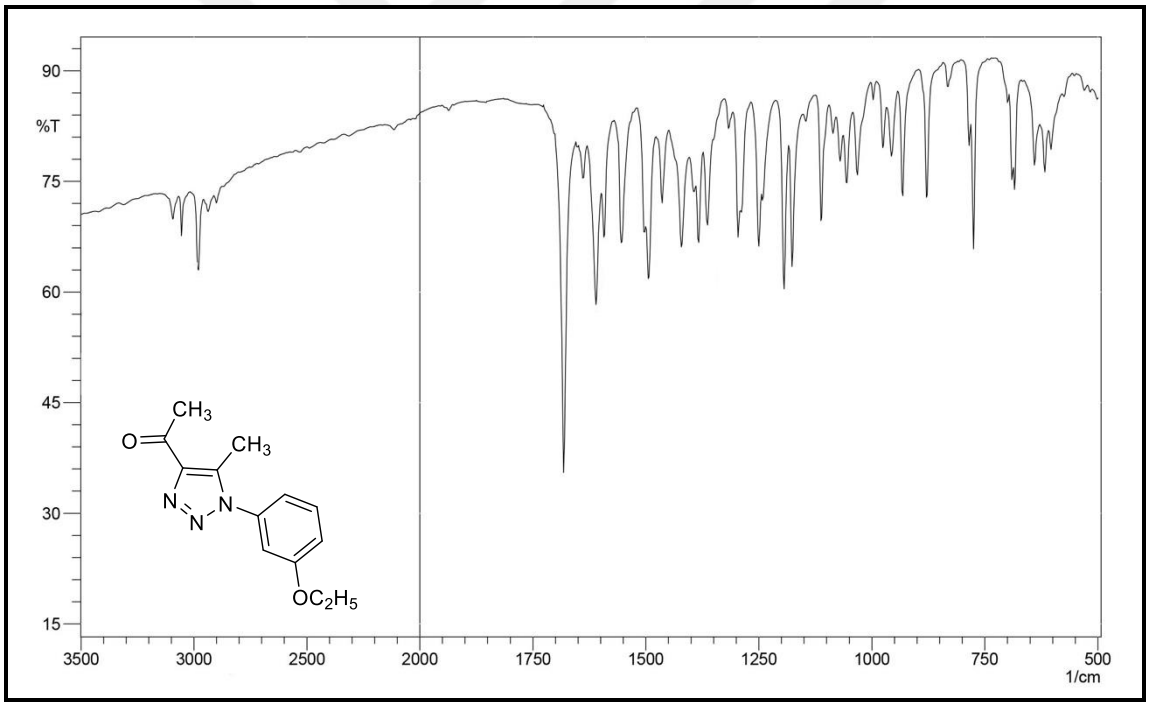
1.37 g (1,32 ml) (10 mmol) 3-Etoksianilinden **3.3.4**'de verilen sentez metoduna göre 1-azido-3-etoksibenzen (**B** maddesi) elde edilir. Bu bileşiğin etilasetat ile ekstrasyonunun ardından **3.3.5.**'de verilen sonraki aşamaya geçilir. Reaksiyon sonucunda madde %56 verimle sarı renkli kristal halde elde edilir.

Erime derecesi: 107,5-107,8 °C

İTK Sistemi: Petrol eteri : Etilasetat (4:1), **C18-** R_f: 0,58

Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3093, 3055 (Ar. C-H g.b); 2980, 2937, 2900 (Al. C-H g.b.); 1681 (C=O g.b.); 1610, 1593, 1554, 1494 (Ar. C=C g.b. ve N=N g.b.); 1421, 1382 (Al. C-H e.b.); 1288 (C-N g.b); 1249 (C-O g.b); 879, 775, 684 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-30: Madde C18'in IR spektrumu

4.1.3.19. 1-[1-(4-Etoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C19)

1.37 g (1,32 ml) (10 mmol) 4-Etoksianilinden **3.3.4.**'de verilen sentez metoduna göre 1-azido-4-etoksibenzen (**B** maddesi) elde edilir. Bu bileşiğin etilasetat ile

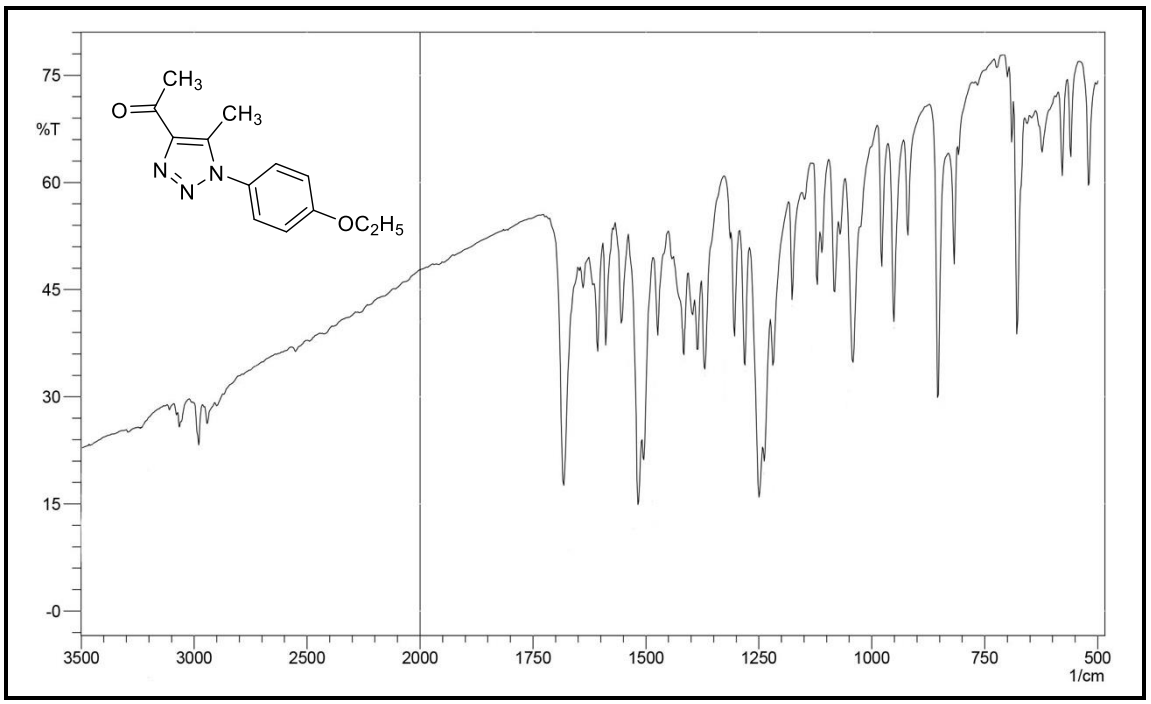
ekstrasyonunun ardından **3.3.5.**'de verilen sonrakİ aşamaya geçilir. Reaksiyon sonucunda madde %57 verimle beyazrenkli kristal halde elde edilir.

Erime derecesi: 98,7-98,9 °C

İTK Sistemi: Petrol eteri : Etilasetat (4:1), **C19-** R_f: 0,6

Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3109, 3064, 3055 (Ar. C-H g.b); 2980, 2941, 2900 (Al. C-H g.b.); 1681 (C=O g.b.); 1606, 1589, 1554, 1517 (Ar. C=C g.b. ve N=N g.b.); 1417, 1369 (Al. C-H e.b.); 1280 (C-N g.b); 1249 (C-O g.b); 854 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-31: : Madde C19'un IR spektrumu

4.1.3.20. 1-[1-(2-Nitrofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C20)

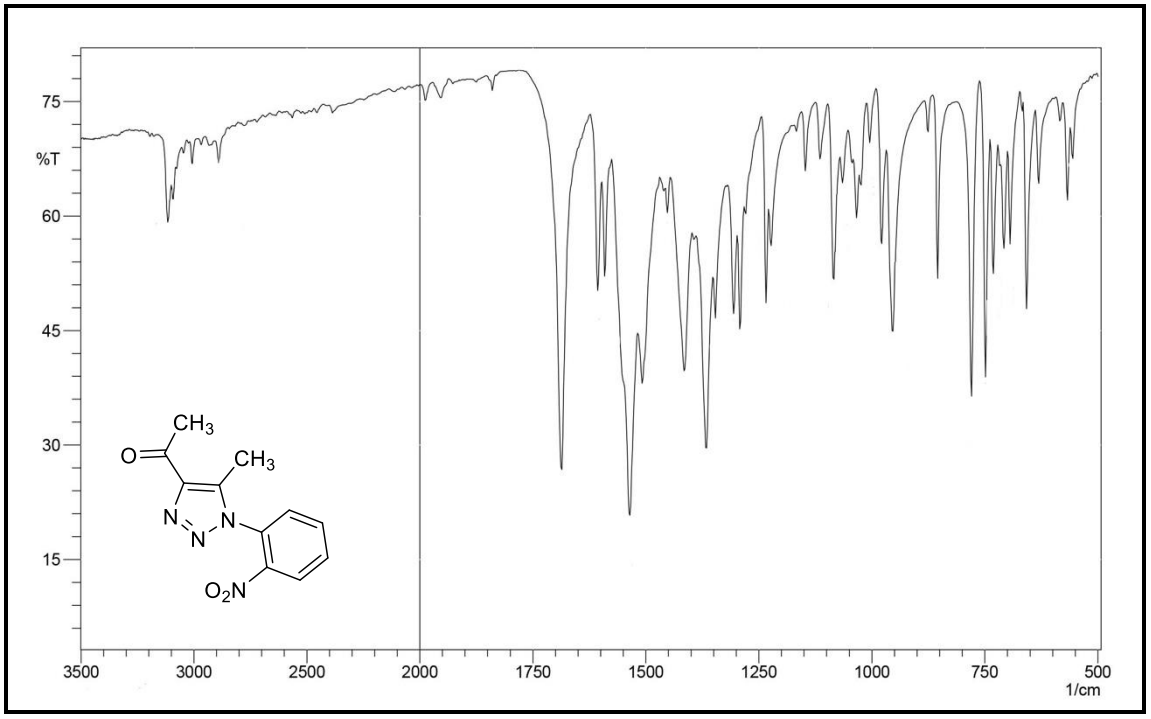
1,38 g (10 mmol) 2-Nitroanilinden **3.3.4.**'de verilen sentez metoduna göre 1-azido-2-nitrobenzen (**B** maddesi) elde edilir. Bu bileşiğin etilasetat ile ekstrasyonunun ardından **3.3.5.**'de verilen sonraki aşamaya geçilir. Reaksiyon sonucunda madde %88 verimle sarı renkli kristal halde elde edilir.

Erime derecesi: 113,4-113,6 °C

İTK Sistemi: Petrol eteri : Etilasetat (4:1), **C20-** R_f: 0,58

Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3118, 3109, 3093, 3008 (Ar. C-H g.b); 2968, 2929, 2922, 2891 (Al. C-H g.b.); 1685 (C=O g.b.); 1606, 1591, 1508 (Ar. C=C g.b. ve N=N g.b.); 1535, 1365 (NO_2); 1416, 1365 (Al. C-H e.b.); 1292 (C-N g.b); 748 (1,2-disübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-32: Madde C20'nin IR spektrumu

4.1.3.21. 1-[1-(3-Nitrofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C21)

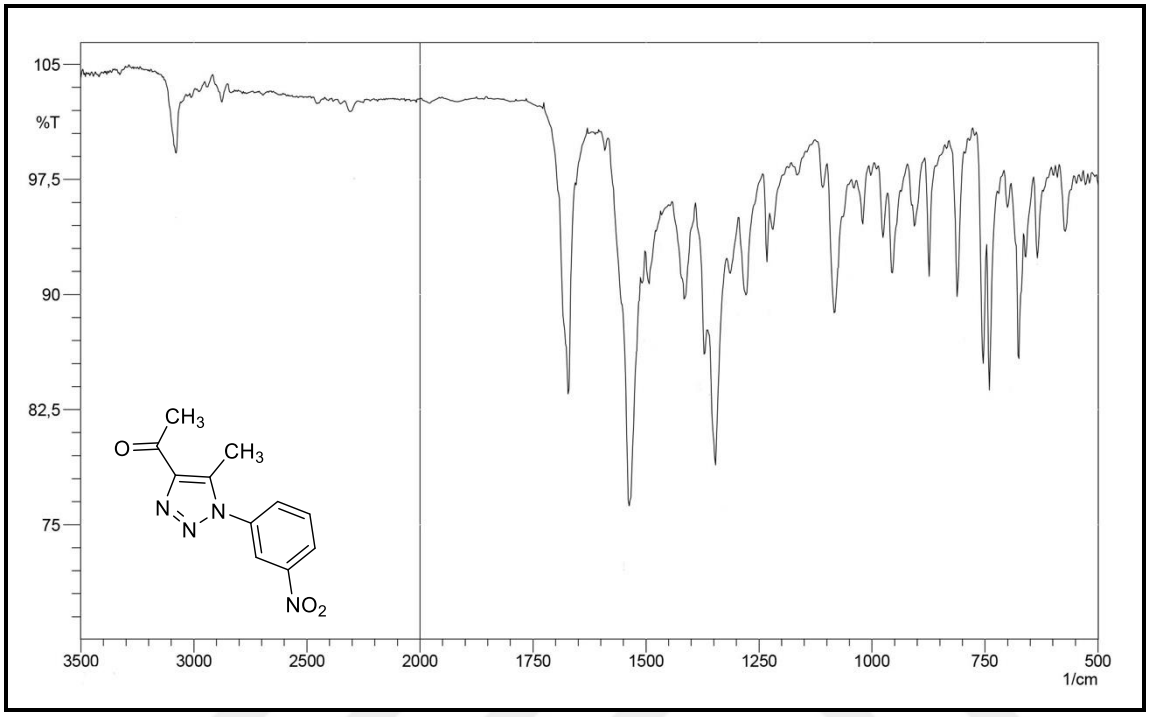
1,38 g (10 mmol) 3-Nitroanilinden **3.3.4.**'de verilen sentez metoduna göre 1-azido-3-nitrobenzen (**B** maddesi) elde edilir. Bu bileşiğin etilasetat ile ekstrasyonunun ardından **3.3.5.**'de verilen sonraki aşamaya geçilir. Reaksiyon sonucunda madde %86 verimle sarı renkli kristal halde elde edilir.

Erime derecesi: 115,0-115,2 °C

İTK Sistemi: Petrol eteri : Etilasetat (4:1), **C21-** R_f: 0,6

Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3078, 3010 (Ar. C-H g.b.); 2972, 2940, 2875 (Al. C-H g.b.); 1672 (C=O g.b.); 1508, 1492 (Ar. C=C g.b. ve N=N g.b.); 1537, 1346 (NO_2); 1415, 1371 (Al. C-H e.b.); 1278 (C-N g.b); 873, 740, 675 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-33: Madde C21'in IR spektrumu

4.1.3.22. 1-[1-(4-Nitrofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C22)

1,38 g (10 mmol) 4-Nitroanilinden **3.3.4.**'de verilen sentez metoduna göre 1-azido-4-nitrobenzen (**B** maddesi) elde edilir. Bu bileşiğin etilasetat ile ekstrasyonunun ardından **3.3.5.**'de verilen sonraki aşamaya geçilir. Reaksiyon sonucunda madde %89 verimle sarı renkli kristal halde elde edilir.

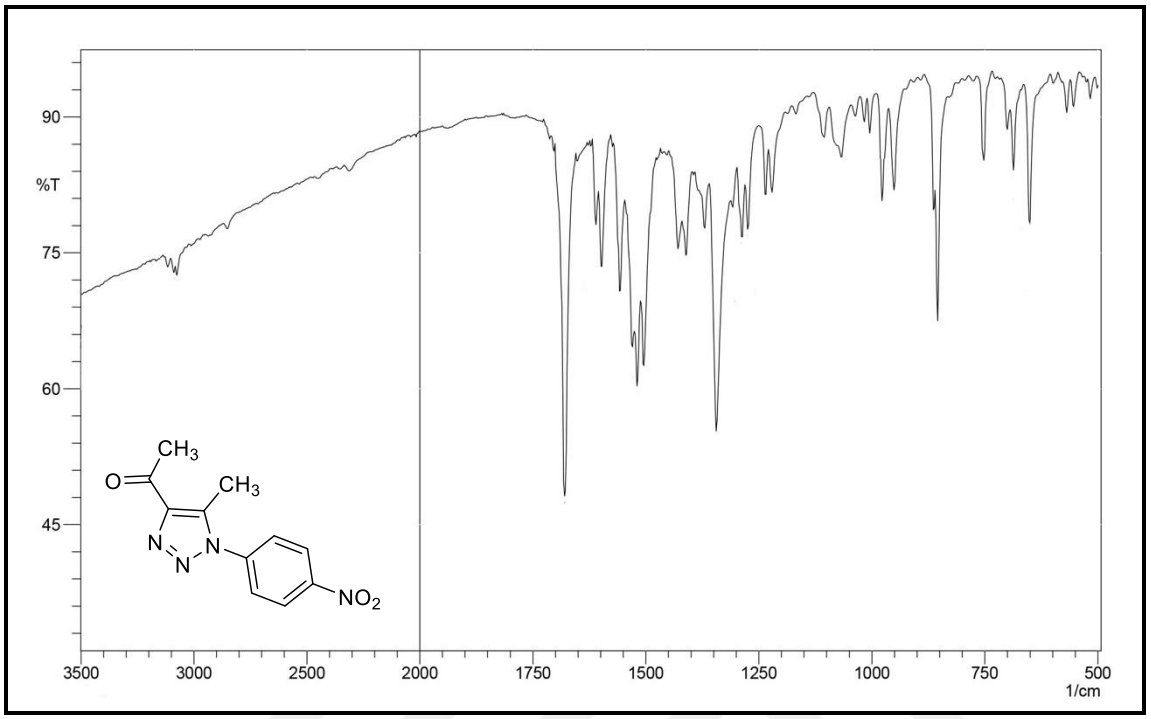
Erime derecesi: 144-145 °C

İTK Sistemi: Petrol eteri : Etilasetat (4:1), **C22-** R_f: 0,6

Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3116, 3088, 3076, 3034 (Ar. C-H g.b); 2972, 2937, 2926 (Al. C-H g.b.); 1680 (C=O g.b.); 1610, 1598, 1558, 1529,1504 (Ar. C=C g.b. ve N=N g.b.);

1519, 1344 (NO_2); 1429, 1369 (Al. C-H e.b.); 1288 (C-N g.b); 854 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-34: Madde C22'nin IR spektrumu

4.1.3.23. 1-[1-(2-Metoksi-4-nitrofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C23)

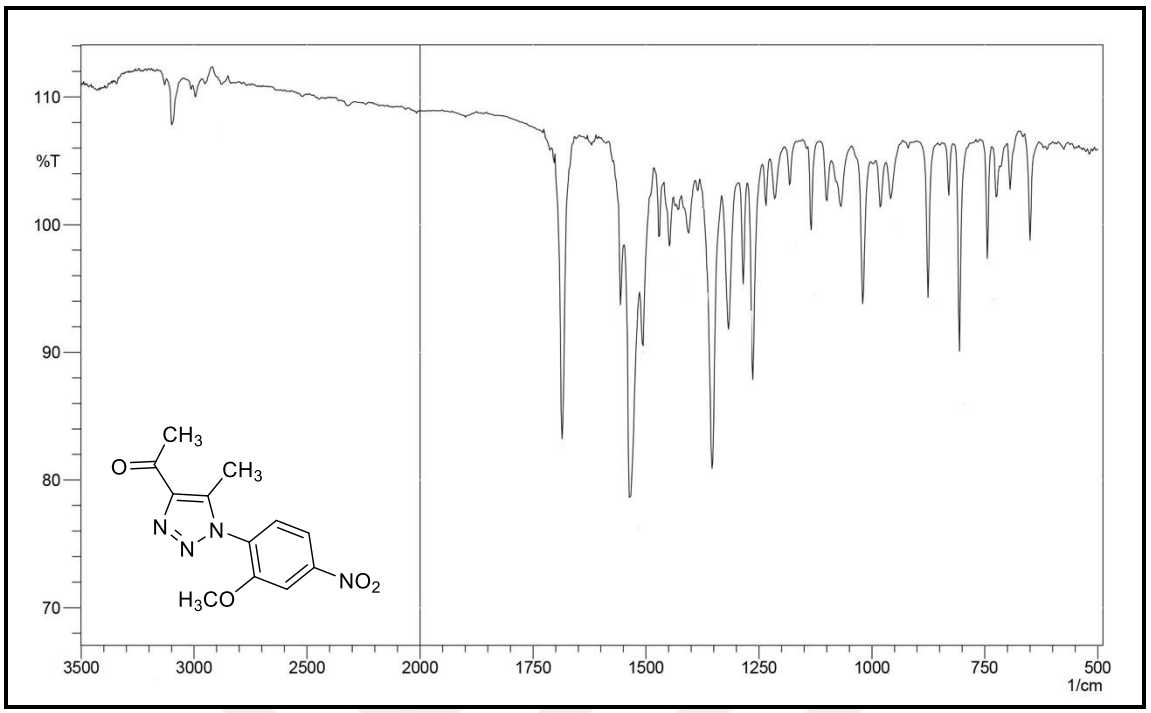
1,58 g (10 mmol) 2-Metoksi-4-nitroanilinden **3.3.4.**'de verilen sentez metoduna göre 1-azido-2-metoksi-4-nitrobenzen (**B** maddesi) elde edilir. Bu bileşiğin etilasetat ile ekstrasyonunun ardından **3.3.5.**'de verilen sonraki aşamaya geçilir. Reaksiyon sonucunda madde %98 verimle sarı renkli ince kristal halde elde edilir.

Erime derecesi: 160,0-160,2 °C

İTK Sistemi: Petrol eteri : Etilasetat (4:1), **C23-** R_f: 0,6

Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3130, 3099, 3012 (Ar. C-H g.b); 2951, 2899 (Al. C-H g.b.); 1685 (C=O g.b.); 1556, 1506, 1471 (Ar. C=C g.b. ve N=N g.b.); 1537, 1354 (NO_2); 1408 (Al. C-H e.b.); 1284 (C-N g.b); 1274 (C-O g.b); 875, 744 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-35 : Madde C23'ün IR spektrumu

4.1.4. 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüe fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotioamid (4) sentezi

4.1.4.1. 2-[1-(5-Metil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4a)

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (3) 0,49 g (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine 0,40 g (0,002 mol) 1-(5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-on (C1) ve 0,15 g (0,0004 mol) *para*-toluensülfonik asid eklenir, karışım geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Elde edilen ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Beyaz renkli toz haldeki saf madde %88 (0,75 g) verimle oluşur.

Erime Derecesi: 247,6-248,3 ˚C

İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), **C1-** R_f:0,90; **4a-** R_f: 0,19

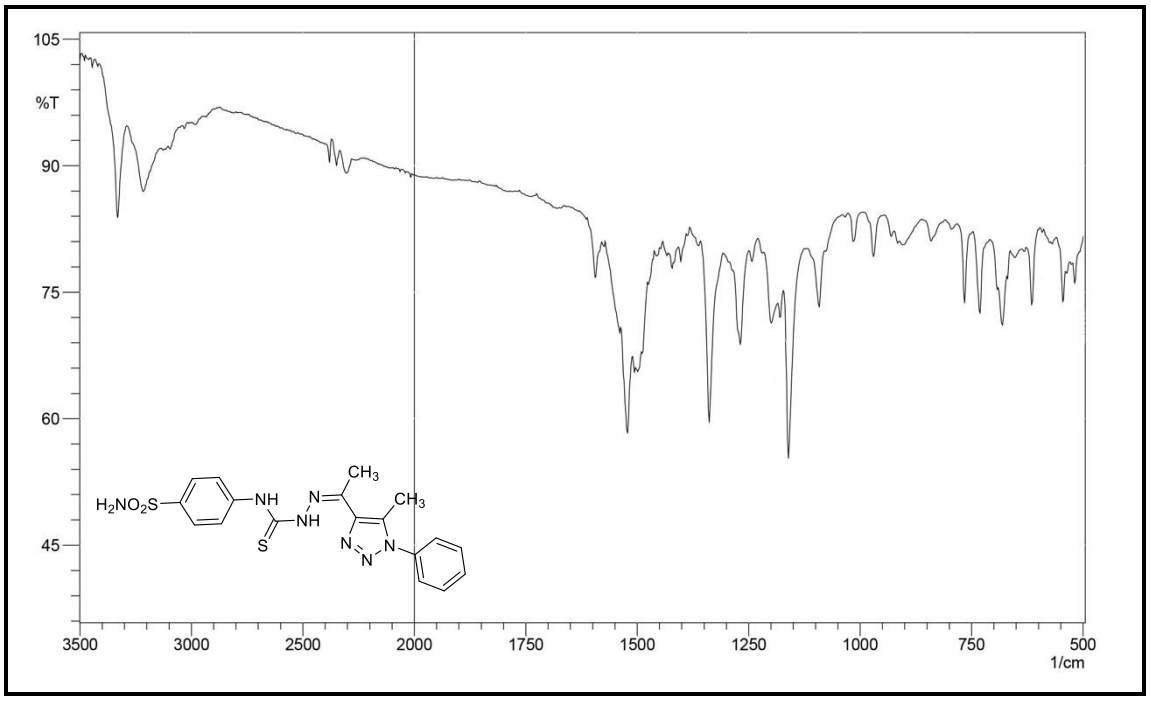
Elementel Analiz: $C_{18}H_{19}N_7O_2S_2$ (MA: 429,52 g/mol)

Hesaplanan: C: 50,33; H: 4,46; N: 22,83; S: 14,93

Bulunan: C: 50,14; H: 4,14; N:22,43; S: 14,47

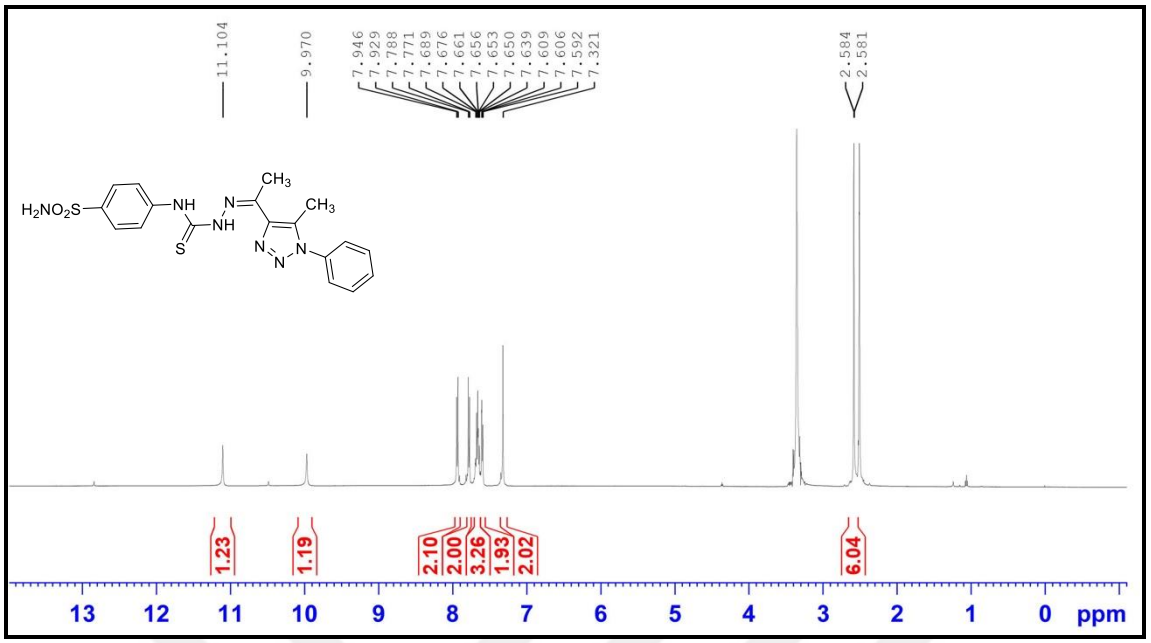
Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3331, 3271 (N-H g.b.); 3126, 3030 (Ar. C-H g.b.); 2992 (Al. C-H g.b.); 1593, 1524, 1498 (Ar. C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b.); 1417, 1402 (Al. C-H e.b.); 1338, 1161 (S=O g.b.); 1269 (C-N g.b.); 1242 (C=S g.b.); 840 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 765, 731 (mono-sübstitüe Ar. C-H e.b.).

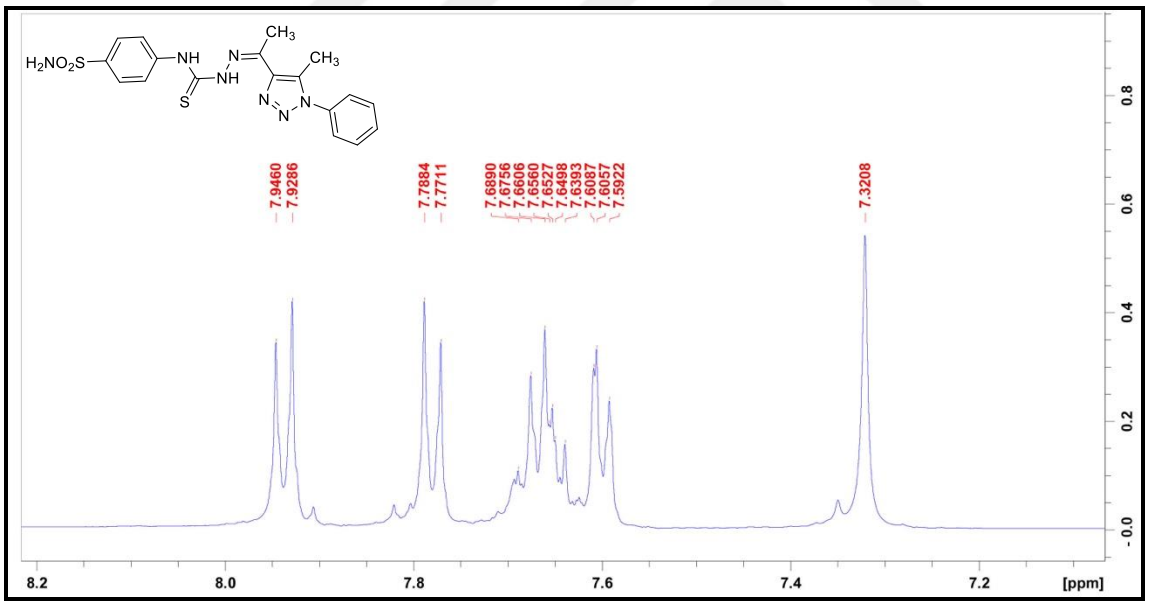


Şekil 4-36: Madde 4a'nın IR spektrumu

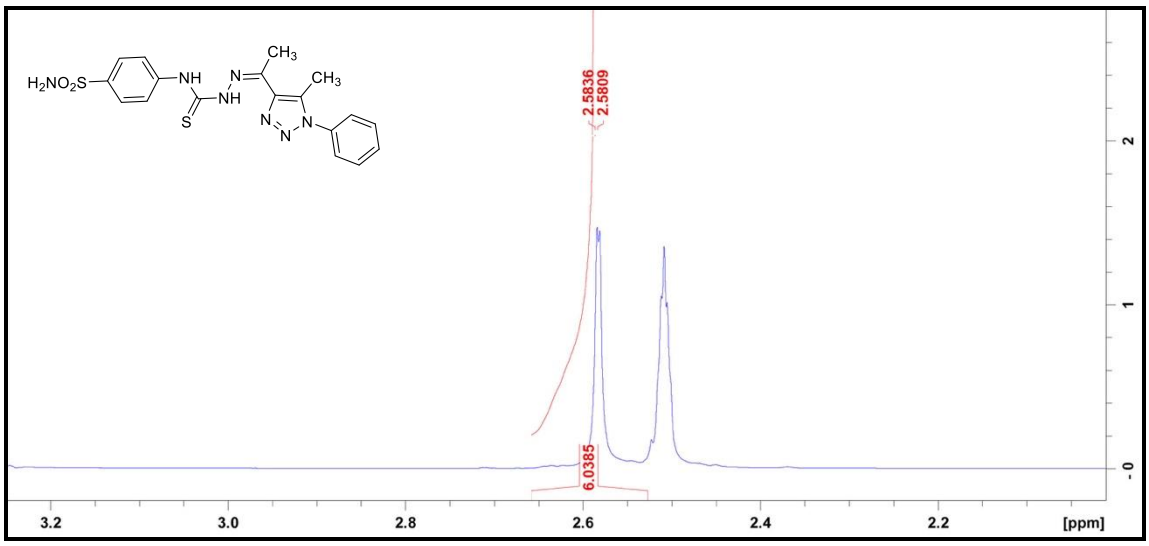
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,58 (3H, s, N=C-CH_3), 2,58 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 7,32 (2H, s, -SO_2NH_2), 7,58-7,62 (2H, m, triazol C_1-fenil $C_{3,5}$-H), 7,63-7,71 (3H, m, triazol C_1-fenil $C_{2,4,6}$-H), 7,78 (2H, d, *J*=8.70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H), 7,94 (2H, d, *J*=8.70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H), 9,97 (1H, s, CSNH), 11,10 (1H, s, hidrazin N_1-H).



Şekil 4-37: Madde 4a'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-13,00 ppm)

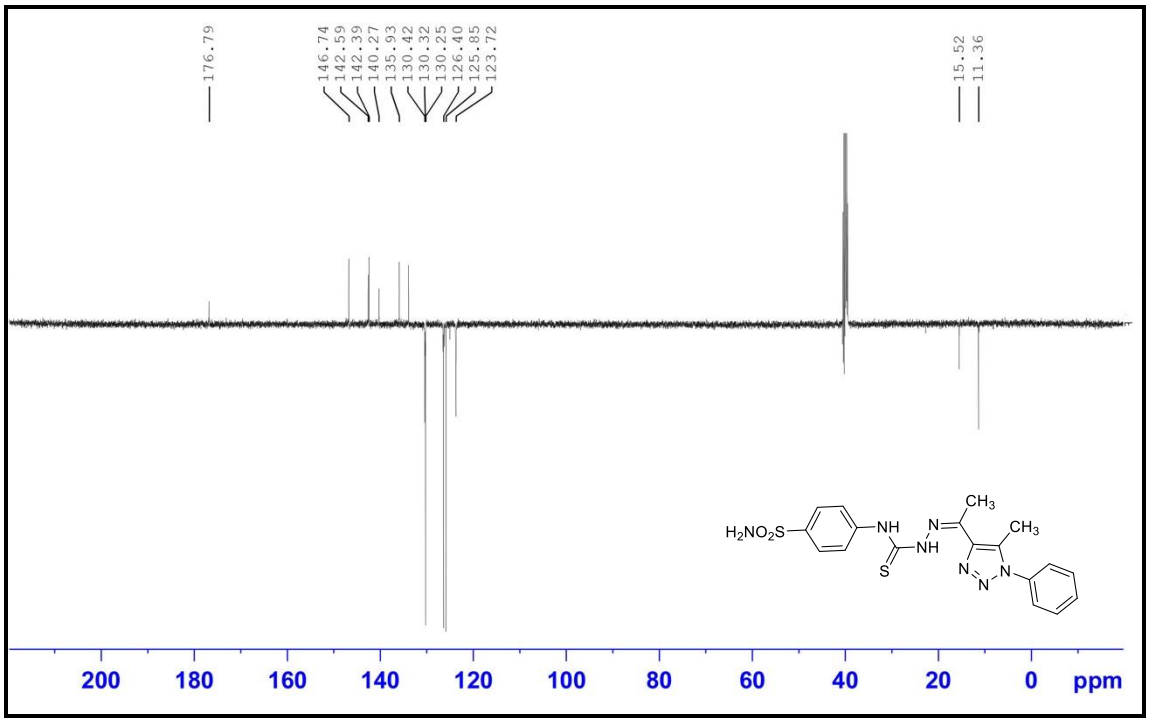


Şekil 4-38: Madde 4a'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,20-8,20 ppm)

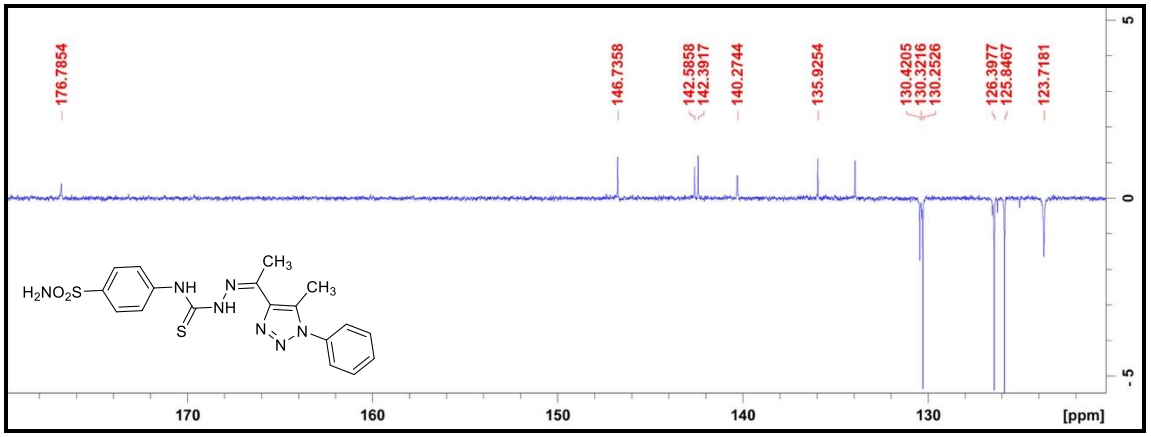


Şekil 4-39: Madde 4a'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,00-3,20 ppm)

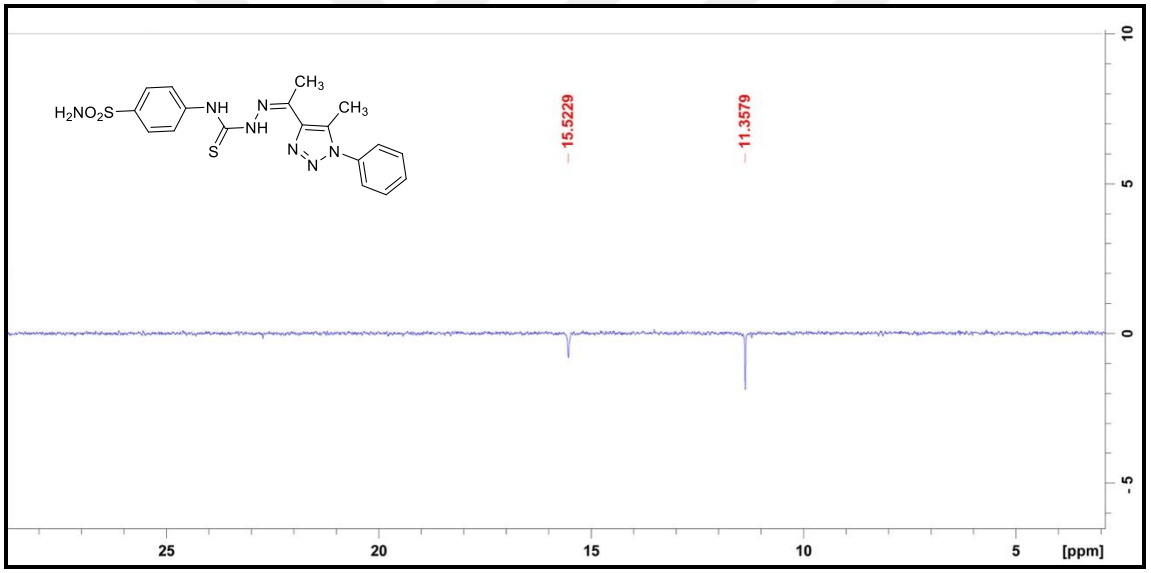
^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 11,36 (triazol C_5-**CH_3**), 15,52 (N=C-**CH_3**), 123,71 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$), 125,85 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$), 126,40 (triazol C_1-fenil $C_{2,6}$), 130,25 (triazol C_1-fenil $C_{3,5}$), 130,42 (triazol C_1-fenil C_4), 133,91 (triazol C_4), 135,93 (triazol C_1-fenil C_1), 140,27 (4-sülfamoilfenil C_1), 142,39 (4-sülfamoilfenil C_4), 142,54 (triazol C_5), 146,74 (N=C_1), 176,75 (C=S).



Şekil 4-40: Madde 4a'nın ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-200,00 ppm)



Şekil 4-41: Madde 4a'nın ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 120-180 ppm)



Şekil 4-42: Madde 4a'nın ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 5-25 ppm)

4.1.4.2. 2-{1-[1-(3-Florofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4b)

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid **(3)** 0,49 g (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine 0,43 g (0,002 mol) 1-[1-(3-florofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on **(C2)** ve 0,15 g (0,0004 mol) *para*-toluensülfonik asid eklenir, karışım geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Elde edilen ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal haldeki saf madde %90 (0,77 g) verimle oluşur.

Erime Derecesi: 234,3-235,3 °C

İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), **C2-** R_f:0,85; **4b-** R_f: 0,10.

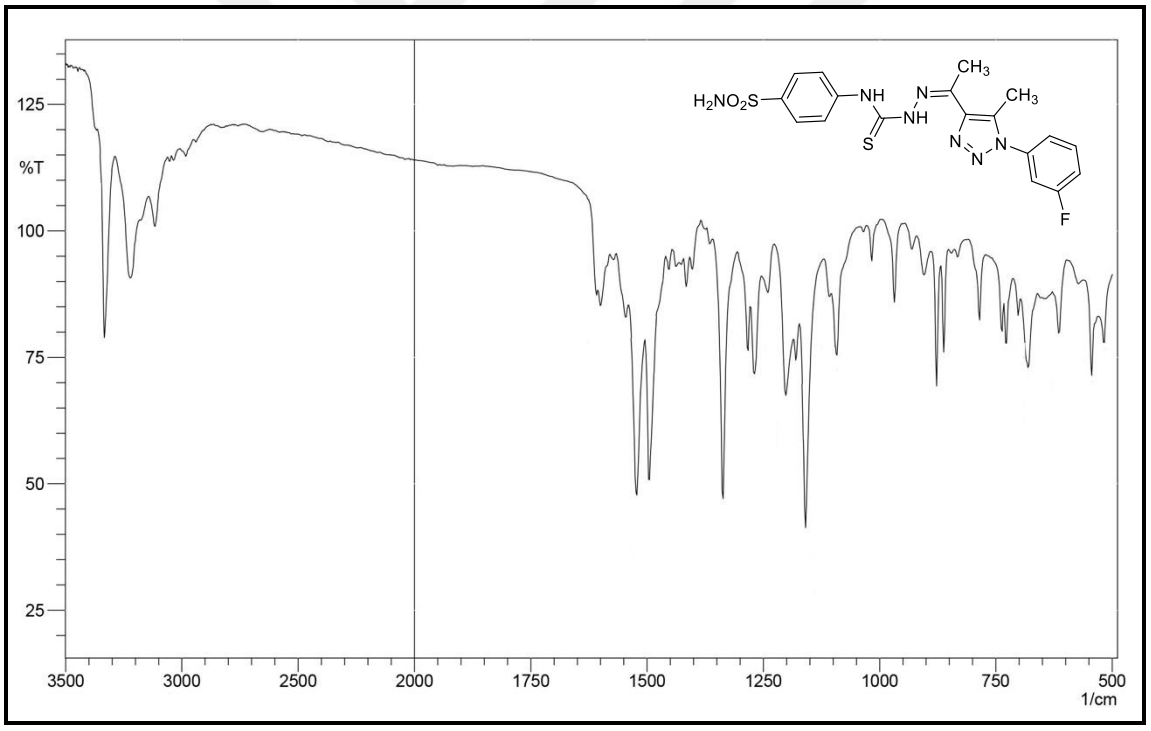
Elementel Analiz: $C_{18}H_{18}FN_7O_2S_2$ (MA: 447,51 g/mol)

Hesaplanan: C: 48,31; H: 4,05; N: 21,91; S: 14,33

Bulunan: C: 48,76; H: 4,11; N: 21,69; S: 14,60.

Spektral Bulgular:

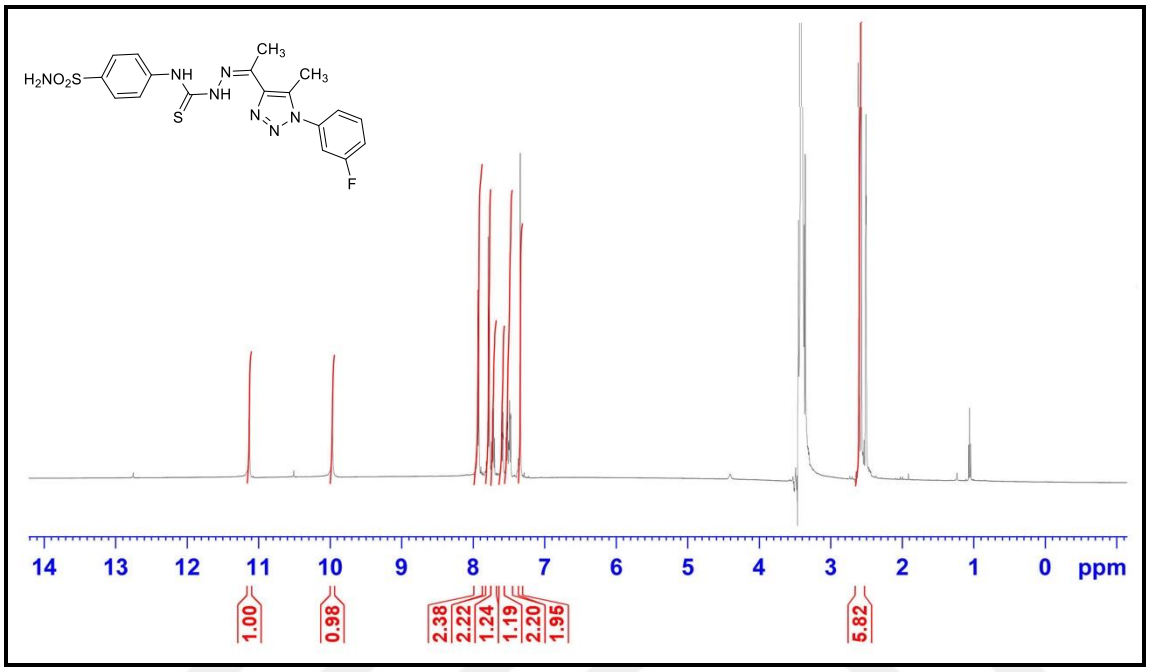
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3332, 3221, 3178 (N-H g.b.); 3053, 3035 (Ar. C-H g.b.); 2983, 2939 (Al. C-H g.b.); 1608, 1601, 1545, 1522, 1494 (Ar. C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b.); 1415, 1402 (Al. C-H e.b.); 1336, 1159 (S=O g.b.); 1282 (C-N g.b.); 1201 (C=S g.b.); 1180 (C-F g.b.); 904, 877, 785 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 844 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).



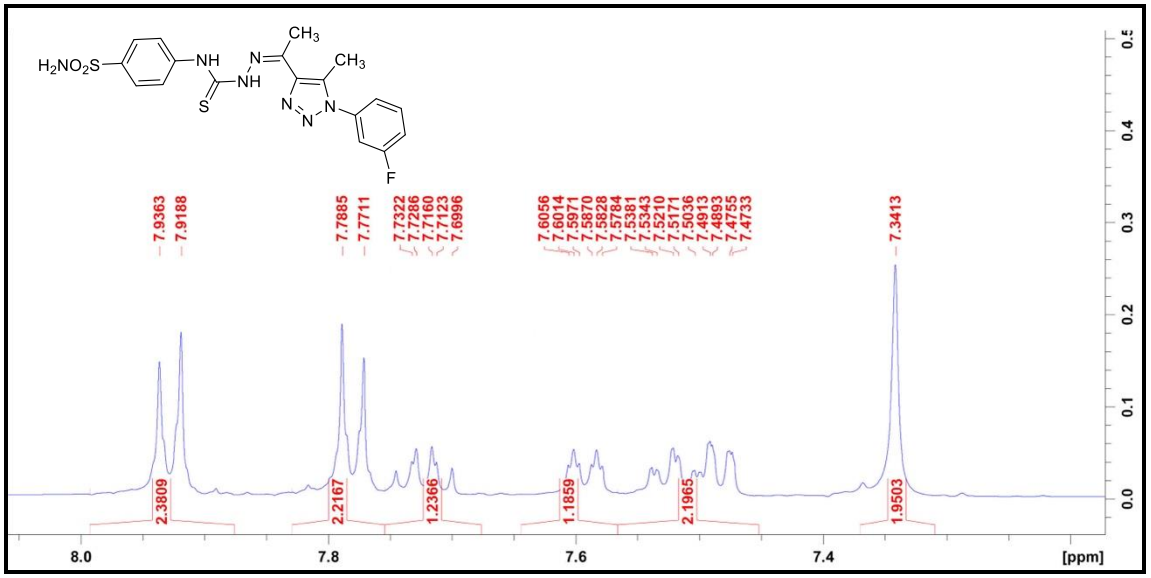
Şekil 4-43: Madde 4b'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,57 (3H, s, N=C-CH_3), 2,60 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 7,34 (2H, s, -SO_2NH_2), 7,49 (1H, dd, *J*=7,93, 1,07 Hz, 3-florofenil C_6-H), 7,52 (1H, td, *J*=8,54, 1,83 Hz, 3-florofenil C_4-H), 7,59 (1H, dt, *J*=9,31, 2,14 Hz, 3-

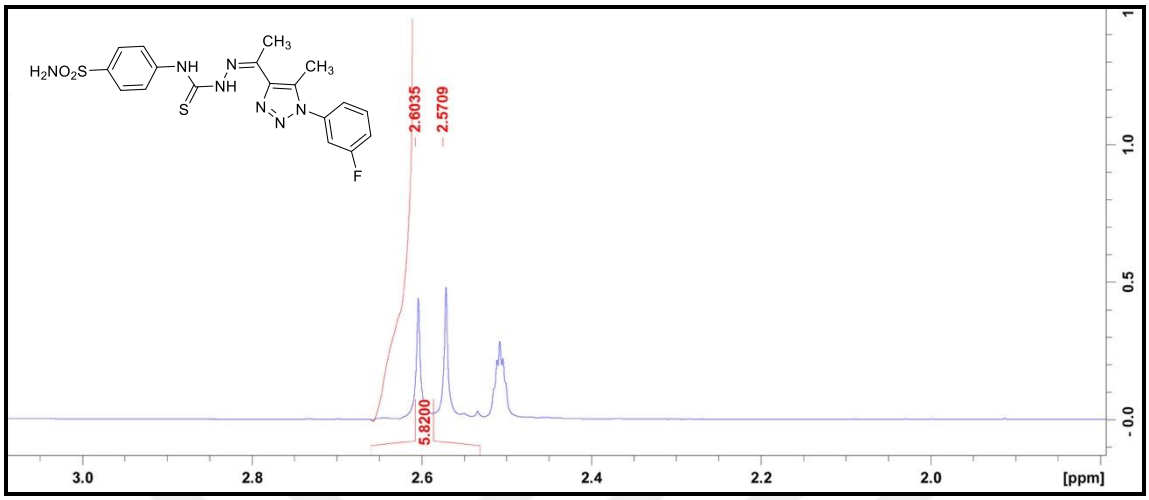
florofenil C_2-H), 7,73 (1H, td, *J*=8,24, 6,2 Hz, 3-florofenil C_5-H), 7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H), 7,93 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H), 9,97 (1H, s, CSNH), 11,13 (1H, s, hidrazin N_1-H).



Şekil 4-44: Madde 4b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)

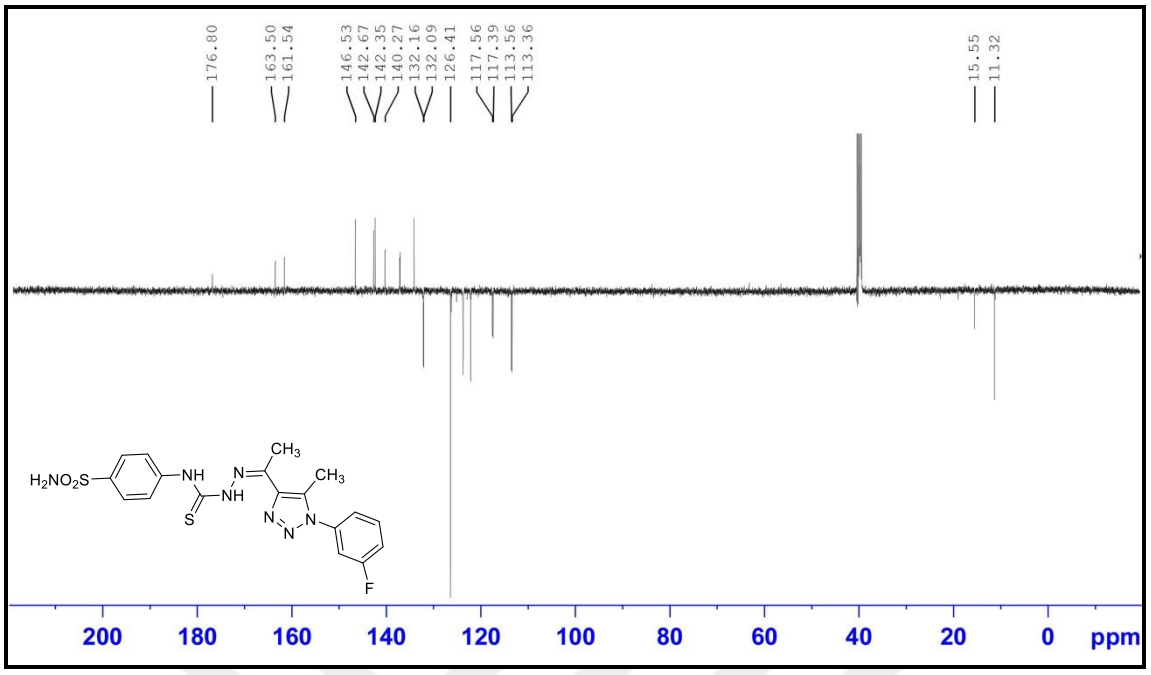


Şekil 4-45: Madde 4b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,20-8,00 ppm)

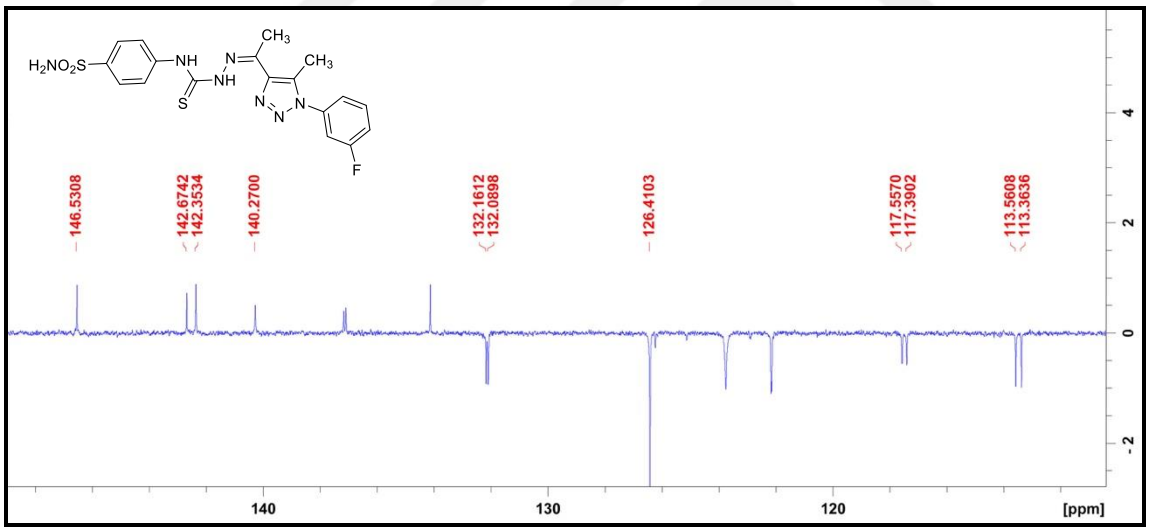


Şekil 4-46: Madde 4b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 1,80-3,00 ppm)

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 11,32 (triazol C_5-**CH_3**), 15,55 (N=C-**CH_3**), 113,46 (d, *J*=24,82 Hz, 3-florofenil C_2), 117,47 (d, *J*=21,14 Hz, 3-florofenil C_4), 122,15 (d, *J*=2,76 Hz, 3-florofenil C_6), 123,74 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$), 126,41 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$), 132,14 (d, *J*=9,19 Hz, 3-florofenil C_5), 134,12 (triazol C_4), 137,12 (d, *J*=10,11 Hz, 3-florofenil C_1), 140,27 (4-sülfamoilfenil C_1), 142,35 (4-sülfamoilfenil C_4), 142,67 (triazol C_5), 146,53 (N=C_1), 162,52 (d, *J*=246,32 Hz 3-florofenil C_3), 176,80 (C=S).



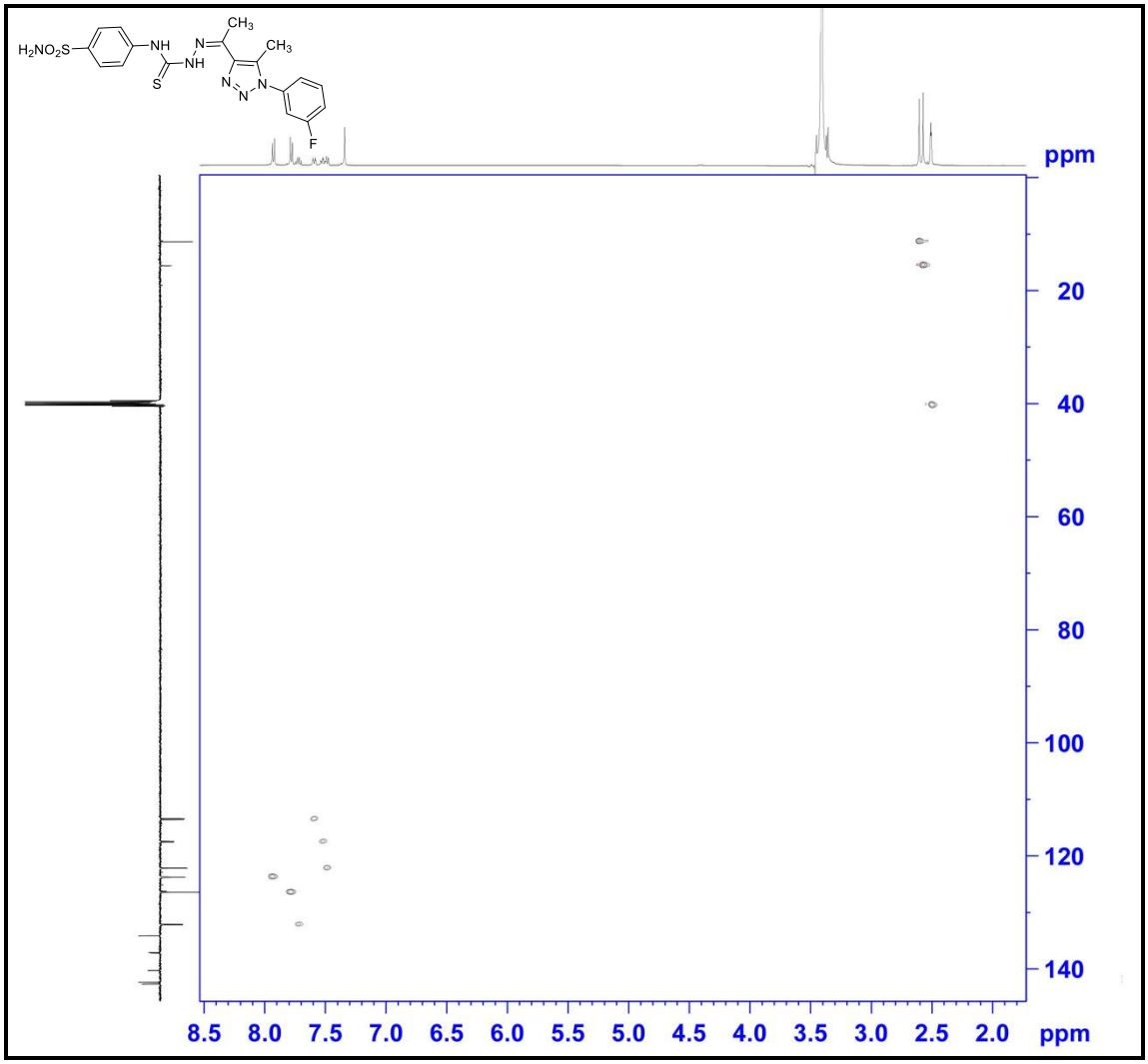
Şekil 4-47: Madde 4b'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-200 ppm)



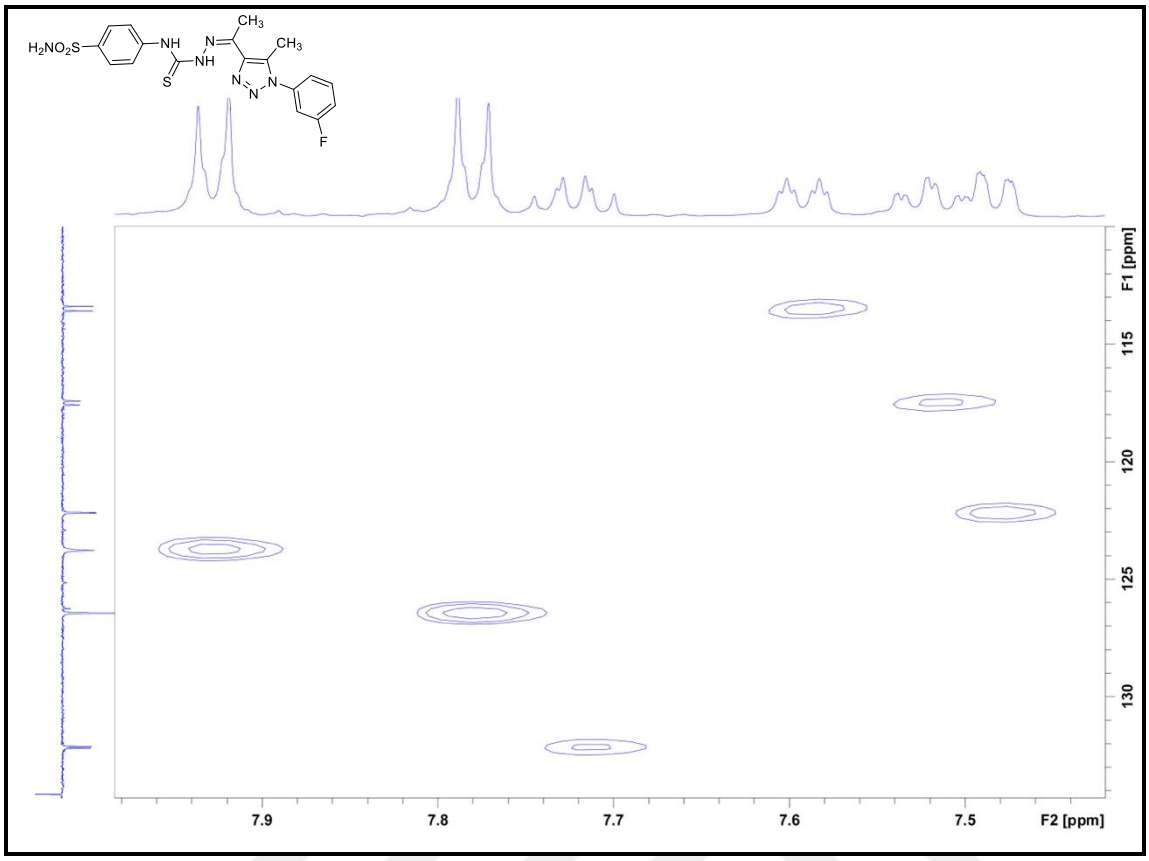
Şekil 4-48: Madde 4b'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 110-150 ppm)

^{13}C-NMR (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 15,55 [N=C-**CH$_3$** – 2,57 (3H, s, N=C-CH$_3$)]; 11,32 [triazol C$_5$-**CH$_3$** – 2,60 (3H, s, triazol C$_5$-CH$_3$)]; 113,46 [d, *J*=24,82 Hz, 3-florofenil C$_2$ – 7,59 (1H, dt, *J*=9.31, 2,14 Hz, 3-florofenil C$_2$-H)]; 117,47 [d, *J*=21,14 Hz, 3-florofenil C$_4$ – 7,52 (1H, td, *J*=8,54, 1,83 Hz, 3-florofenil C$_4$-

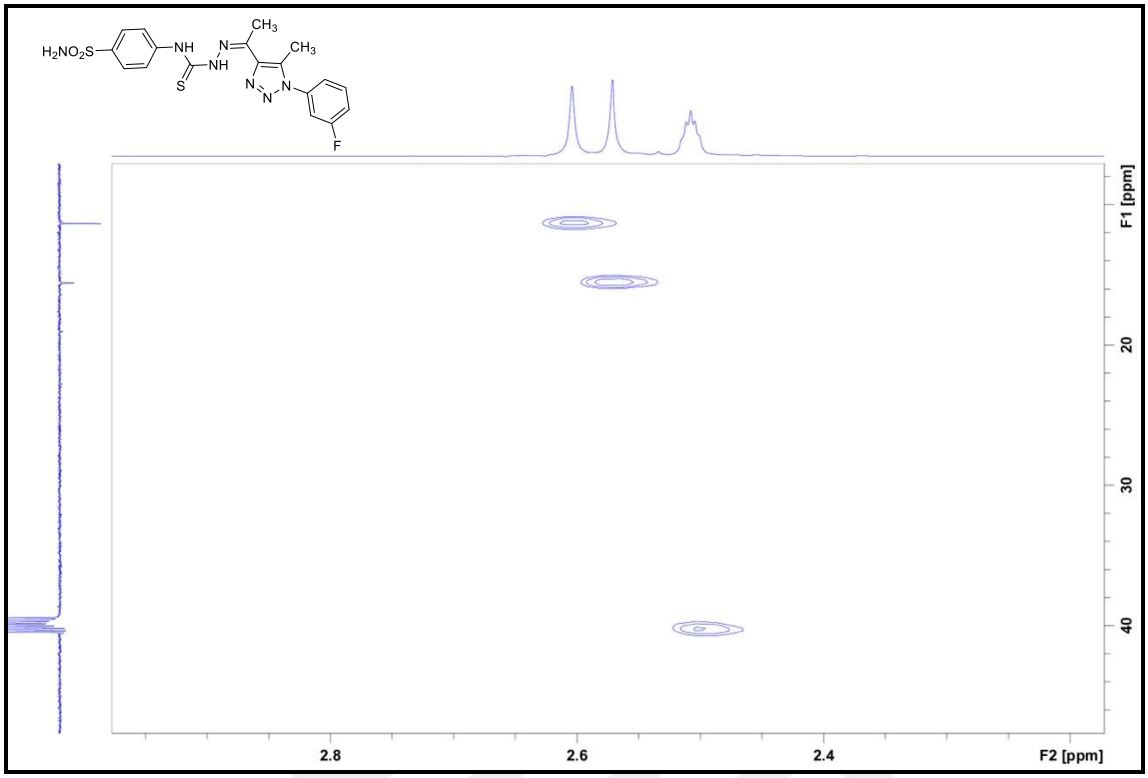
H)]; 122,15 [d, *J*=2,76 Hz, 3-florofenil C_6 – 7,49 (1H, dd, *J*=7,93, 1,07 Hz, 3-florofenil C_6-H)]; 123,74 [4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$ – 7,93 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)]; 126,41 [4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$ – 7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H)]; 132,14 [d, *J*=9,19 Hz 3-florofenil C_5 - 7,73 (1H, qd, *J*=8,24, 1,83 Hz, 3-florofenil C_5-H)].



Şekil 4-49: Madde 4b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,00-8,50 ppm; δ 0-140,00 ppm)

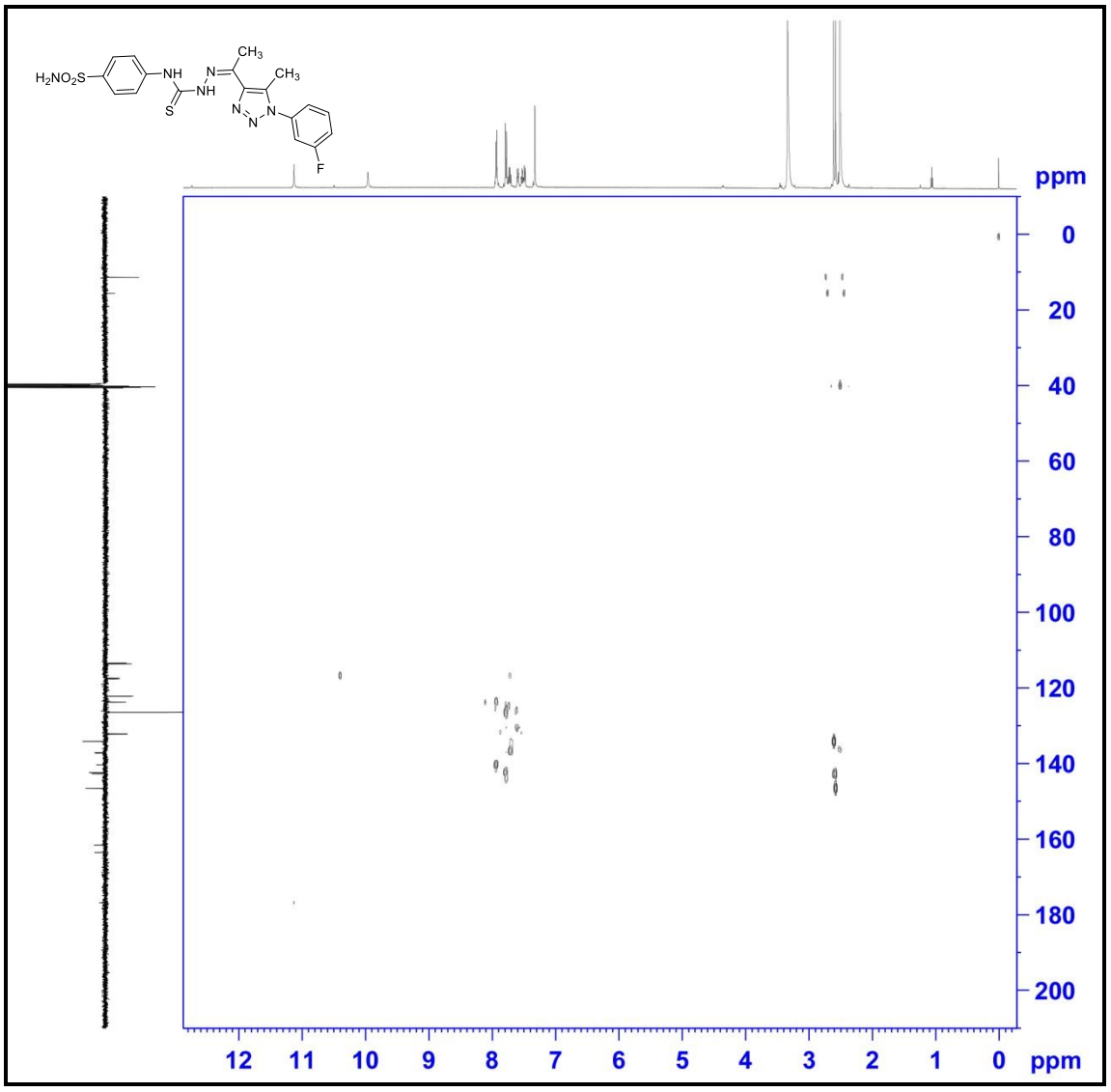


Şekil 4-50: Madde 4b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,42-8,00 ppm; δ 110-135,00 ppm)

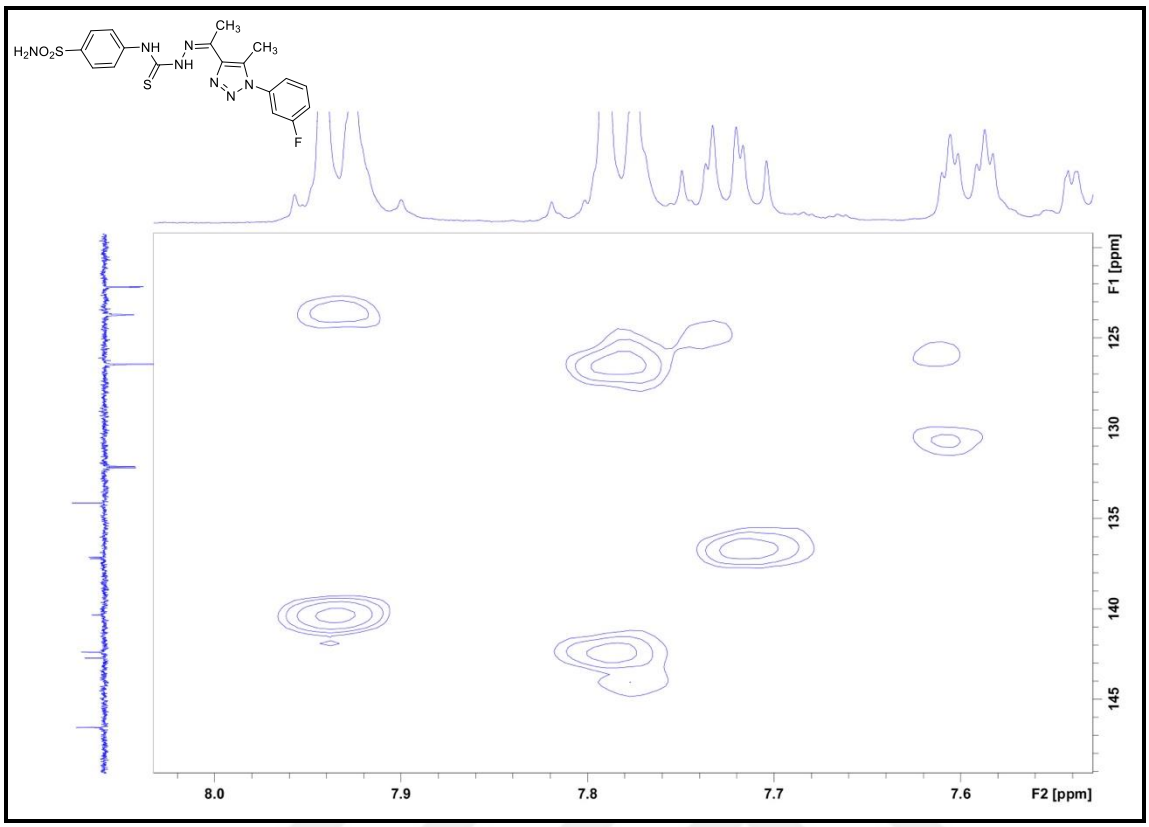


Şekil 4-51: Madde 4b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,2-3,0 ppm; δ 8,00-48,00 ppm)

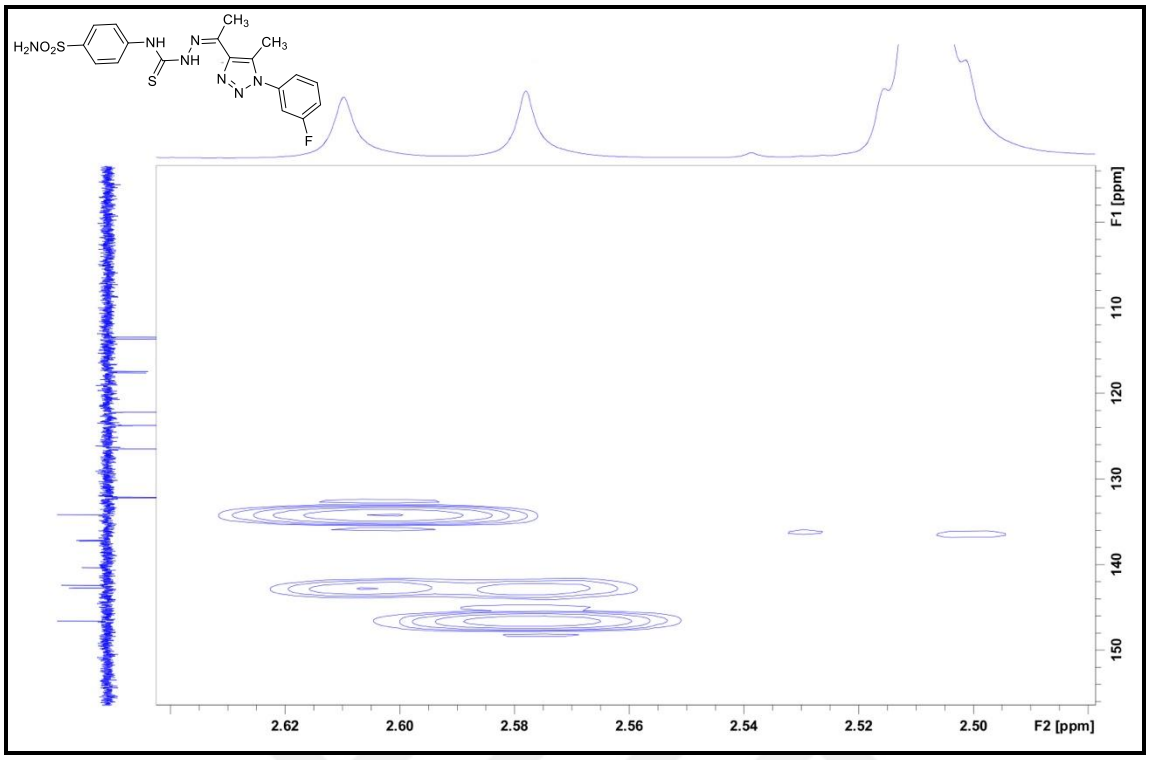
^{13}C-NMR (HMBC-2D) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 2,57 (3H, s, N=C-CH_3) → 142,67 (triazol C_5) ve 146,53 (N=C_1); 2,60 (3H, s, triazol C_5-CH_3 → 134,12 (triazol C_4) ve 142,67 (triazol C_5); 7,59 (1H, dt, *J*=9,31, 2,14 Hz, 3-florofenil C_2-H) → 132,14 (d, *J*=9,19 Hz 3-florofenil C_5); 7,73 (1H, qd, *J*=8,24, 1,83 Hz, 3-florofenil C_5-H) → 137,12 (d, *J*=10,11 Hz, 3-florofenil C_1); 7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H) → 126,41 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$) ve 142,35 (4-sülfamoilfenil C_4); 7,93 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H) → 123,74 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$) ve 140,27 (4-sülfamoilfenil C_1).



Şekil 4-52: Madde 4b'nin HMBC-2D spektrumu (δ 0-13 ppm; δ 0-200 ppm)



Şekil 4-53: Madde 4b'nin HMBC-2D spektrumu (δ 7,54-8,20 ppm; δ 120-150 ppm)



Şekil 4-54: Madde 4b'nin HMBC-2D spektrumu (δ 2,48-2,64 ppm; δ 95-155 ppm)

4.1.4.3. 2-{1-[1-(4-Florofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4c)

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid **(3)** 0,49 g (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine 0,43 g (0,002 mol) 1-[1-(4-florofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on **(C3)** ve 0,15 g (0,0004 mol) *para*-toluensülfonik asid eklenir, karışım geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Elde edilen ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal haldeki saf madde %76 (0,65 g) verimle oluşur.

Erime Derecesi: 233,9-234,4 °C

İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), **C3-** R_f:0,83; **4c-** R_f:0,10

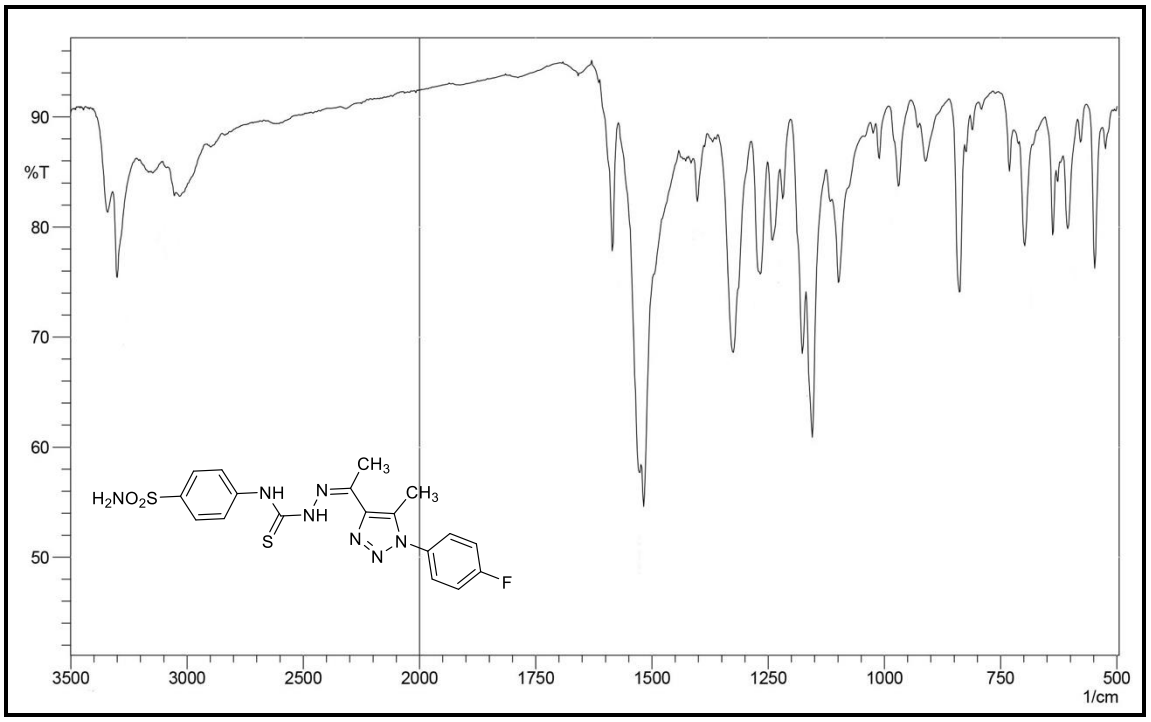
Elementel Analiz: $C_{18}H_{18}FN_7O_2S_2$ (MA: 447,51 g/mol)

Hesaplanan: C: 48,31; H: 4,05; N: 21,91; S: 14,33

Bulunan: C: 48,57; H: 3,89; N: 21,58; S: 14,06

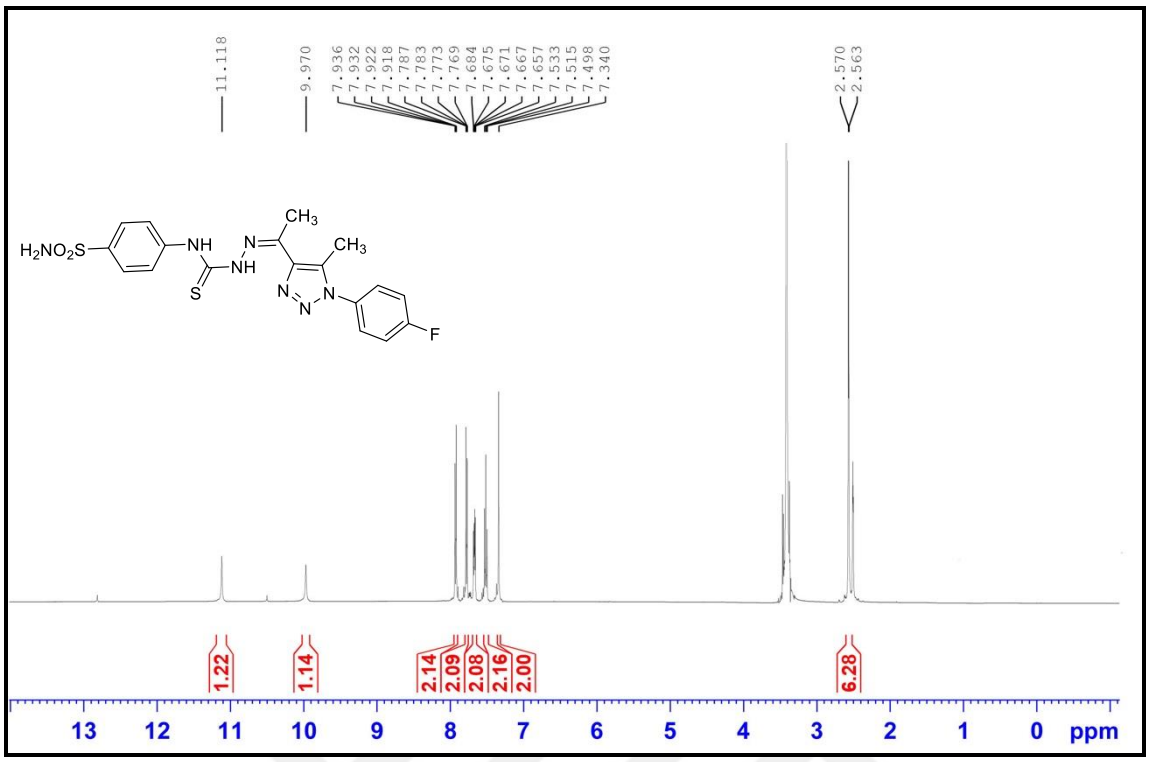
Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3334, 3300 (N-H g.b.); 3055, 3030 (Ar. C-H g.b.); 2980 (Al. C-H g.b.); 1585, 1517, 1522, 1494 (Ar. C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b.); 1402 (Al. C-H e.b.); 1325, 1155 (S=O g.b.); 1267 (C-N g.b.); 1219 (C=S g.b.); 1176 (C-F g.b.); 839 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

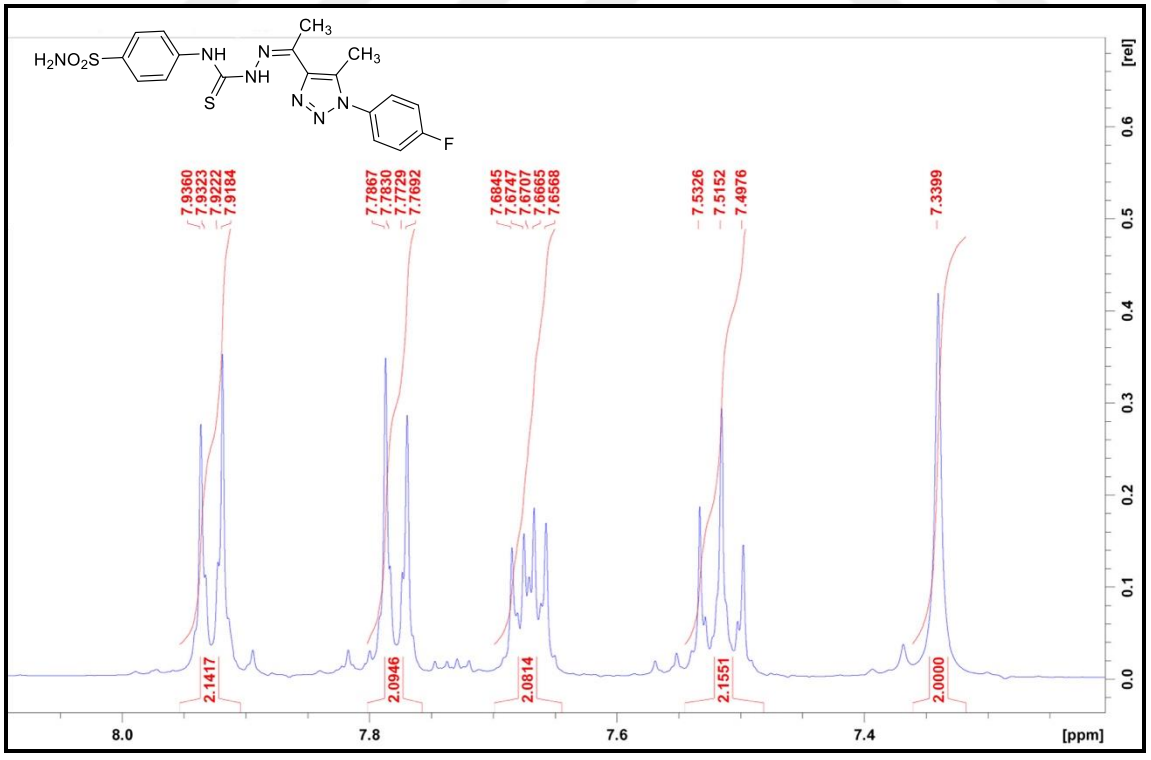


Şekil 4-55: Madde 4c'nin IR spektrumu

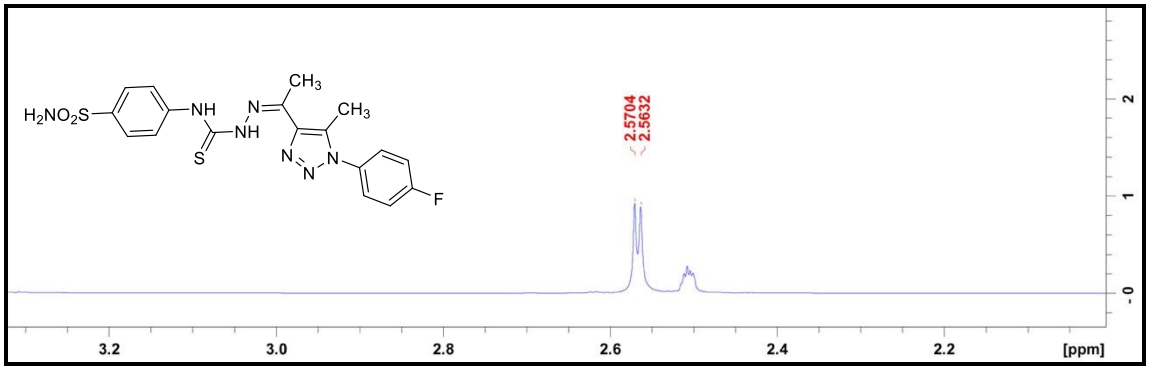
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,57 (3H, s, N=C-CH_3), 2,58 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 7,34 (2H, s, -SO_2NH_2), 7,52 (2H, t, *J*=8,70 Hz, 4-florofenil $C_{3,5}$-H), 7,67-7,68 (2H, 2d, *J*=9,00 Hz, 4-florofenil $C_{2,6}$-H), 7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H), 7,94 (2H, d, *J*=8.70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H), 9,97 (1H, s, CSNH), 11,11 (1H, s, hidrazin N_1-H).



Şekil 4-56: Madde 4c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)

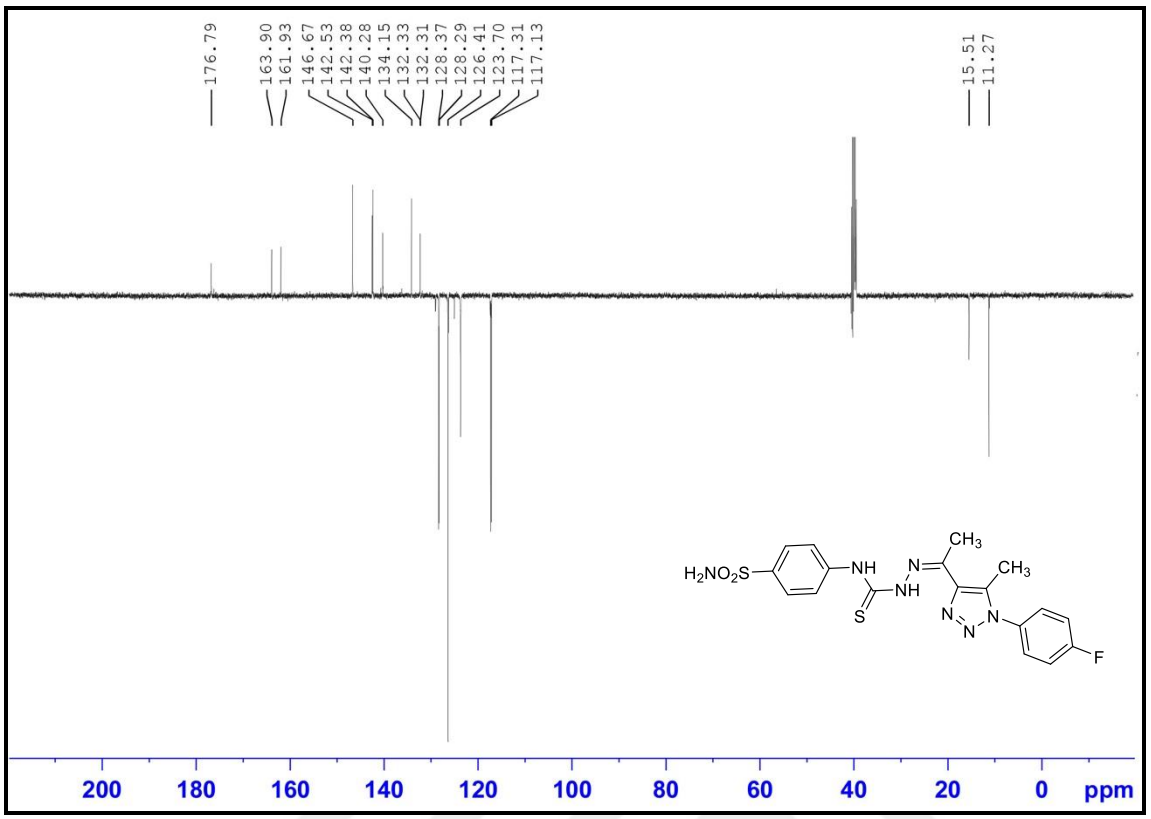


Şekil 4-57: Madde 4c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,2-8,00 ppm)

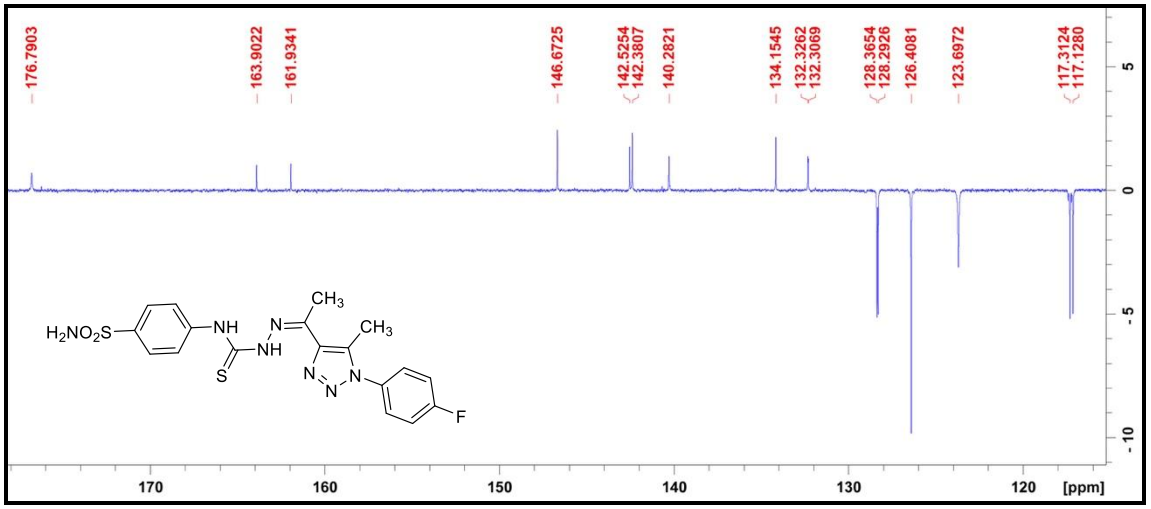


Şekil 4-58: Madde 4c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,00-3,30 ppm)

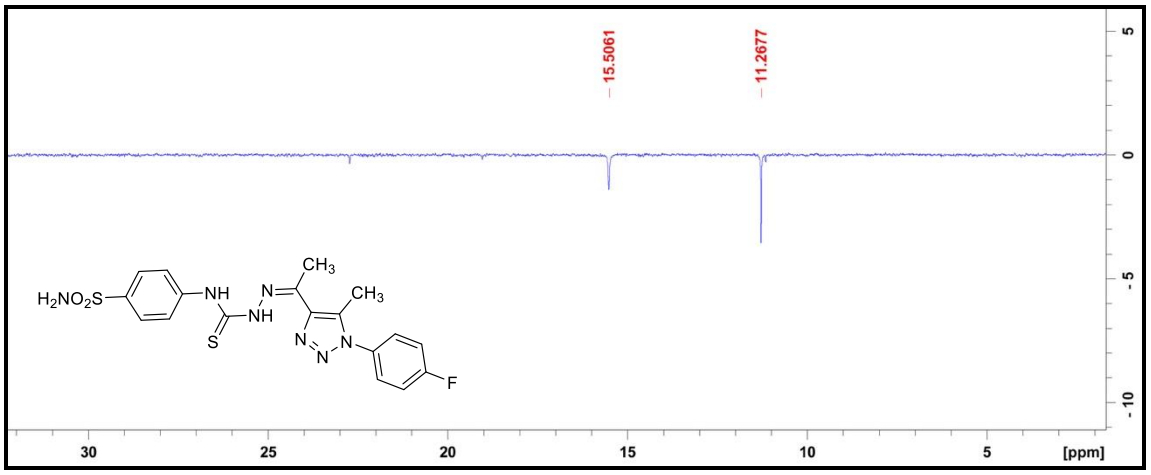
^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 11,27 (triazol C_5-**CH_3**), 15,51 (N=C-**CH_3**), 117,22 (d, *J*=23,90 Hz, 4-florofenil $C_{3,5}$), 123,69 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$), 126,41 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$), 128,32 (d, *J*=9,19 Hz, 4-florofenil $C_{2,6}$), 132,31 (d, *J*=2,76 Hz, 4-florofenil C_1), 134,15 (triazol C_4), 140,28 (4-sülfamoilfenil C_1), 142,52 (triazol C_5), 142,38 (4-sülfamoilfenil C_4), 146,67 (N=C_1), 162,91 (d, *J*=247,27 Hz, 4-florofenil C_4), 176,79 (C=S).



Şekil 4-59: Madde 4c'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm)



Şekil 4-60: Madde 4c'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 116-180 ppm)



Şekil 4-61: Madde 4c'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 2,00-32,00 ppm)

4.1.4.4. 2-{1-[1-(3-Klorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4d)

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid **(3)** 0,49 g (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine 0,47 g (0,002 mol) 1-[1-(3-klorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on **(C4)** ve 0,15 g (0,0004 mol) *para*-toluensülfonik asid eklenir, karışım geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Elde edilen ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal haldeki saf madde %79 (0,73 g) verimle oluşur.

Erime Derecesi: 226,8-227,0 °C

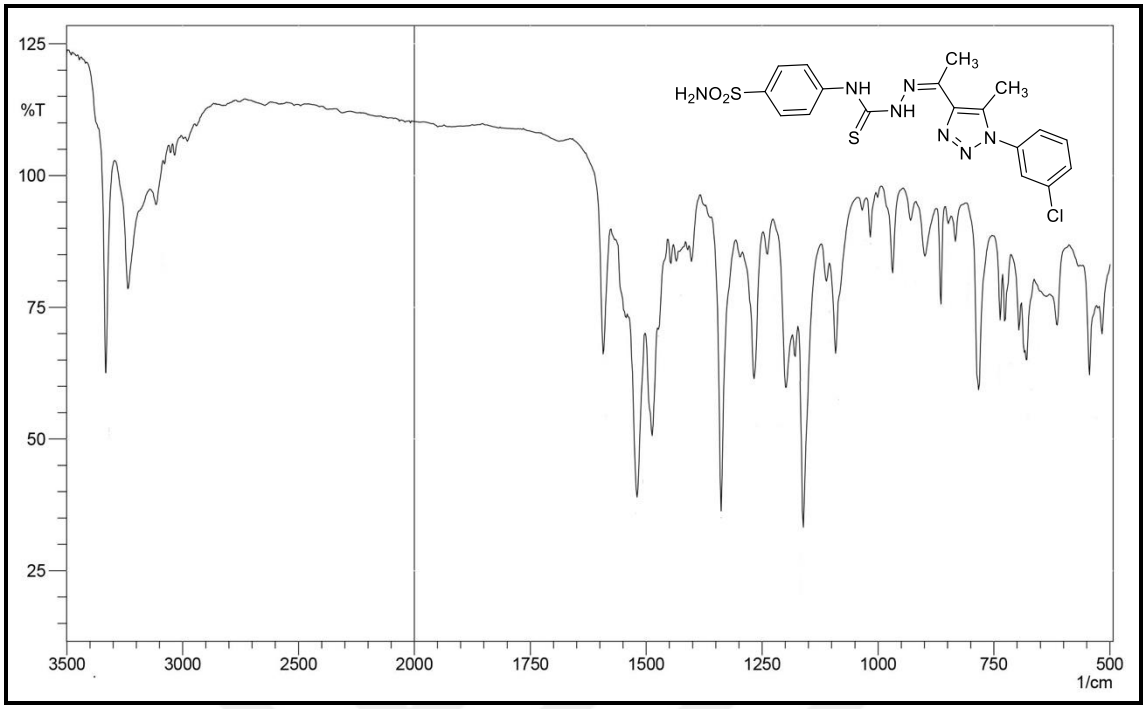
İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), **C4-** R_f:0,90; **4d-** R_f: 0,14

Elementel Analiz: $C_{18}H_{18}ClN_7O_2S_2$ (MA: 463,96 g/mol)

Hesaplanan: C: 46,60; H: 3.91; N: 21.13; S: 13,82
Bulunan: C: 46,86; H: 3,77; N: 20,78; S: 13,51

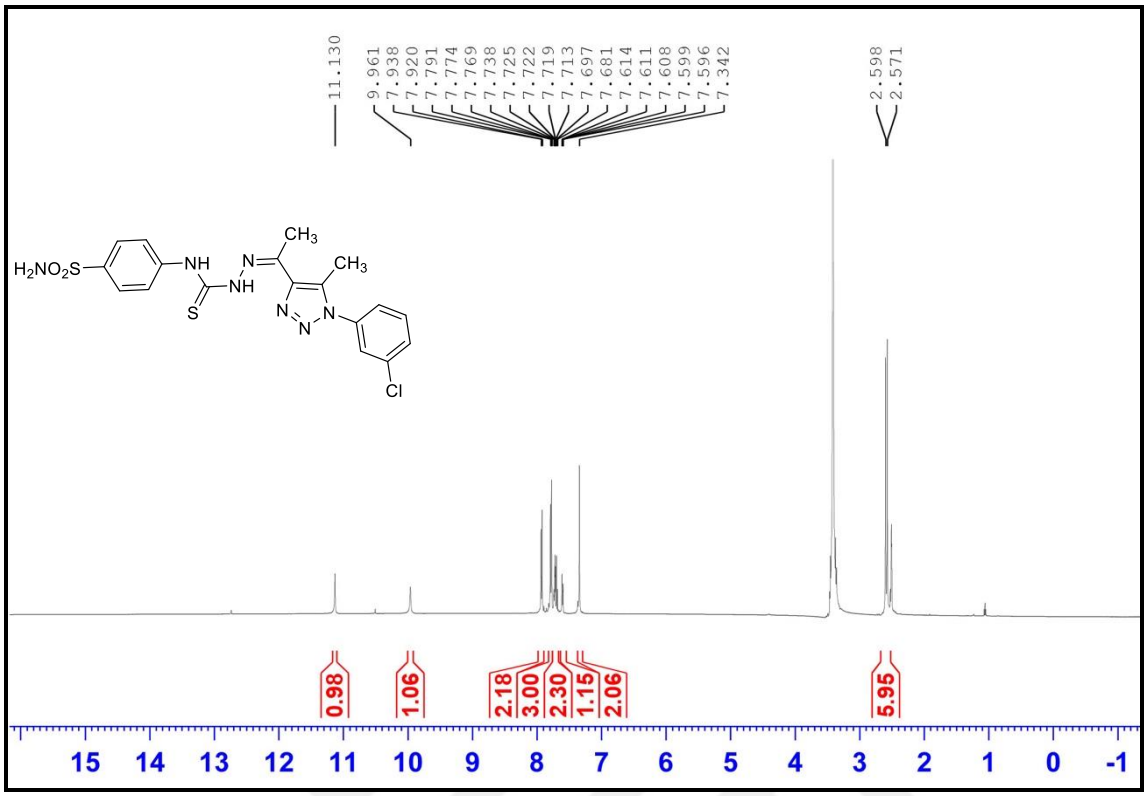
Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3331, 3236 (N-H g.b.); 3115, 3034 (Ar. C-H g.b.); 2980 (Al. C-H g.b.); 1593, 1519, 1487, 1473 (Ar. C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b.); 1446, 1402 (Al. C-H e.b.); 1338, 1161 (S=O g.b.); 1267 (C-N g.b); 1238 (C=S g.b.); 1091 (C-Cl g.b.); 968, 864, 783 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 833 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

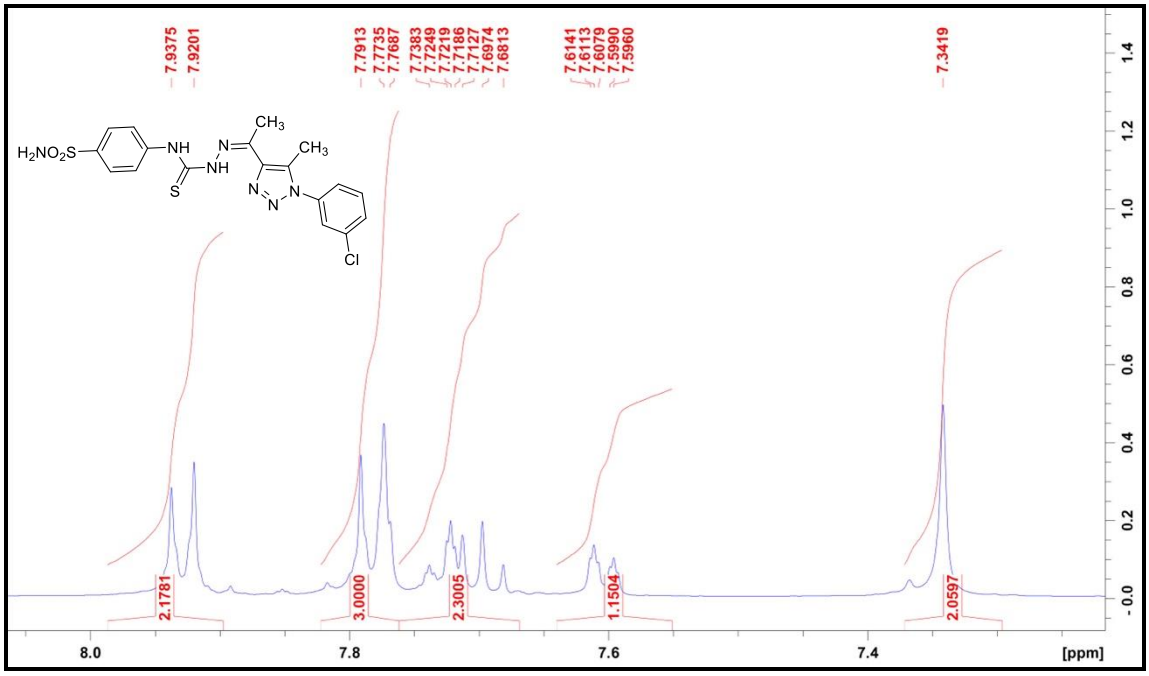


Şekil 4-62: Madde 4d'nin IR spektrumu

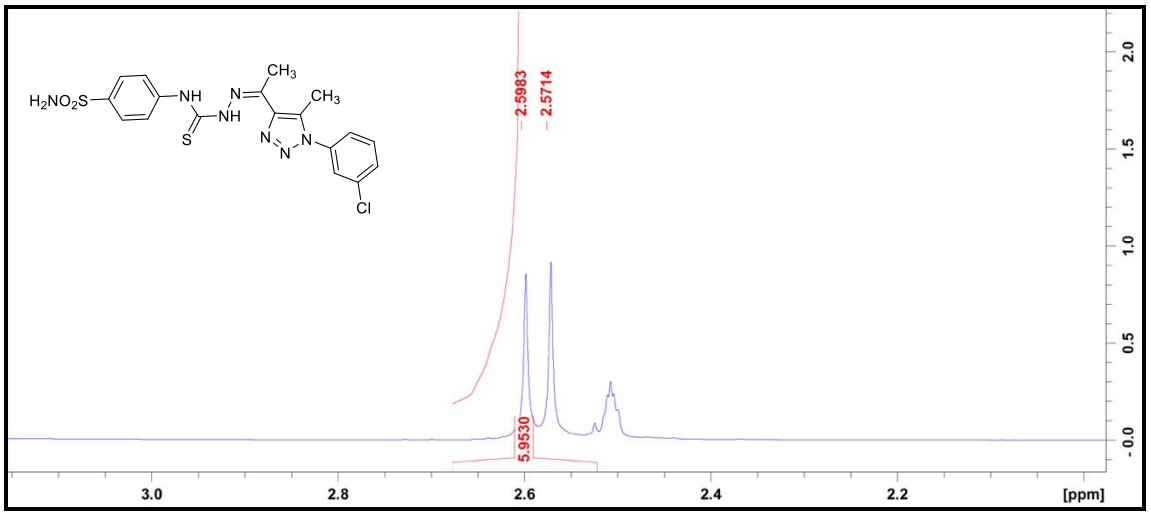
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,57 (3H, s, N=C-CH_3), 2,59 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 7,34 (2H, s, -SO_2NH_2), 7,61 (1H, dt, *J*=7,65, 1,53 Hz, 3-klorofenil C_6-H), 7,70 (1H, td, *J*=7,78 Hz, 3-klorofenil C_5-H), 7,72-7,74 (1H, m, 3-klorofenil C_4-H), 7,78 (3H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H ve 3-klorofenil C_2-H), 7,93 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H), 9,96 (1H, s, CSNH), 11,13 (1H, s, hidrazin N_1-H).



Şekil 4-63: Madde 4d'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ -1,00-15,00 ppm)

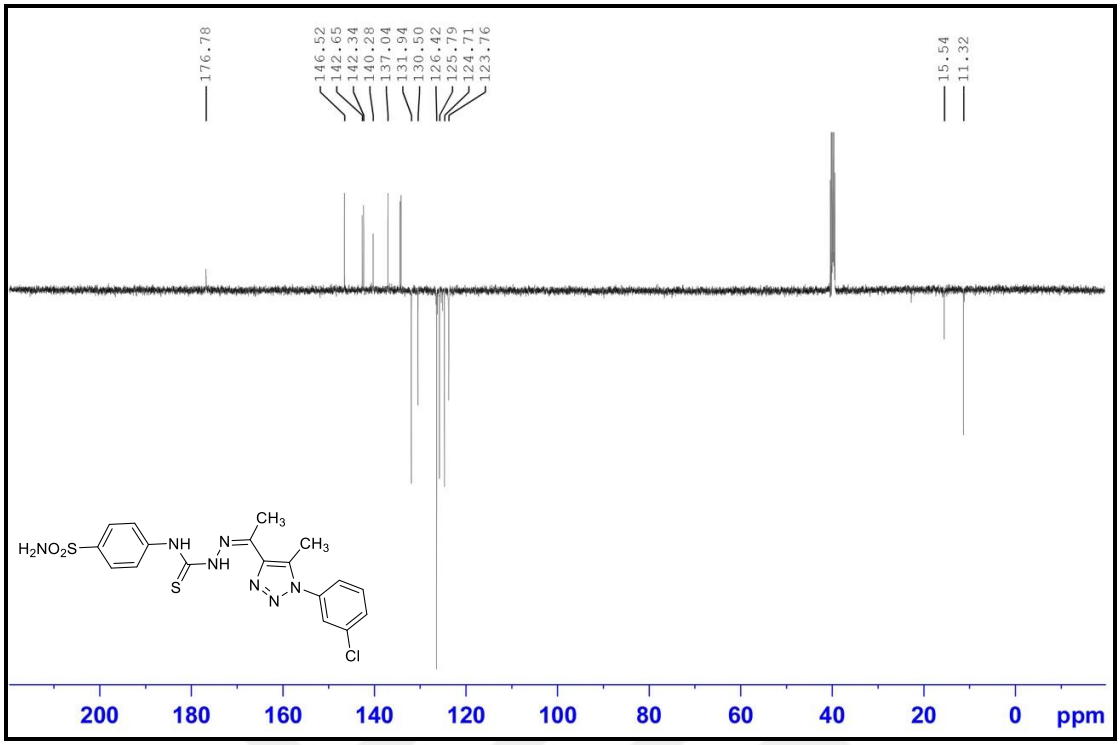


Şekil 4-64: Madde 4d'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,20-8,00 ppm)

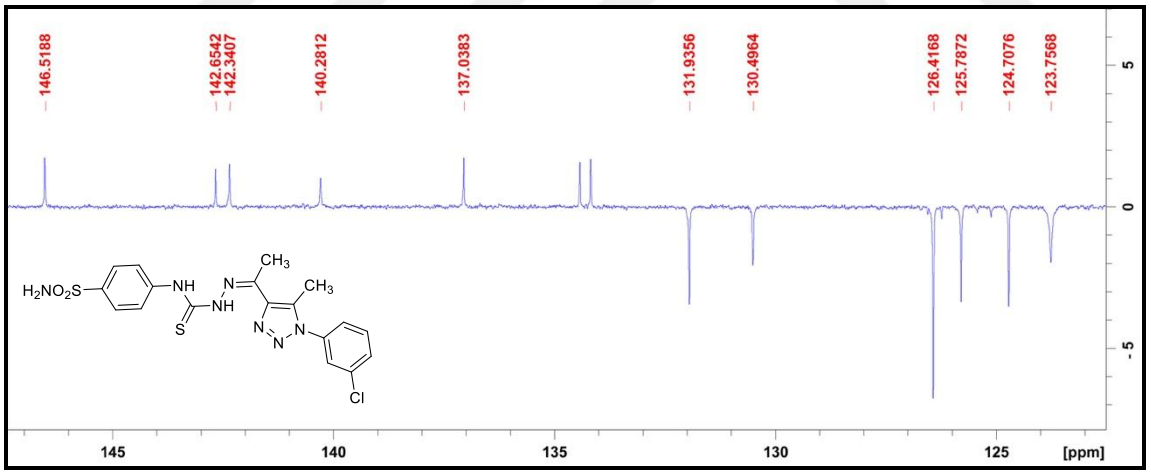


Şekil 4-65: Madde 4d'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,00-3,15 ppm)

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 11,32 (triazol C_5-**CH_3**), 15,51 (N=C-**CH_3**), 123,76 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$), 124,70 (3-klorofenil C_6), 125,79 (3-klorofenil C_2), 126,42 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$), 130,50 (3-klorofenil C_4), 131,94 (3-klorofenil C_5), 134,17 (triazol C_4), 134,41 (3-klorofenil C_1), 137,04 (3-klorofenil C_3), 140,28 (4-sülfamoilfenil C_1), 142,34 (4-sülfamoilfenil C_4), 142,65 (triazol C_5), 146,52 (N=C_1), 176,78 (C=S).



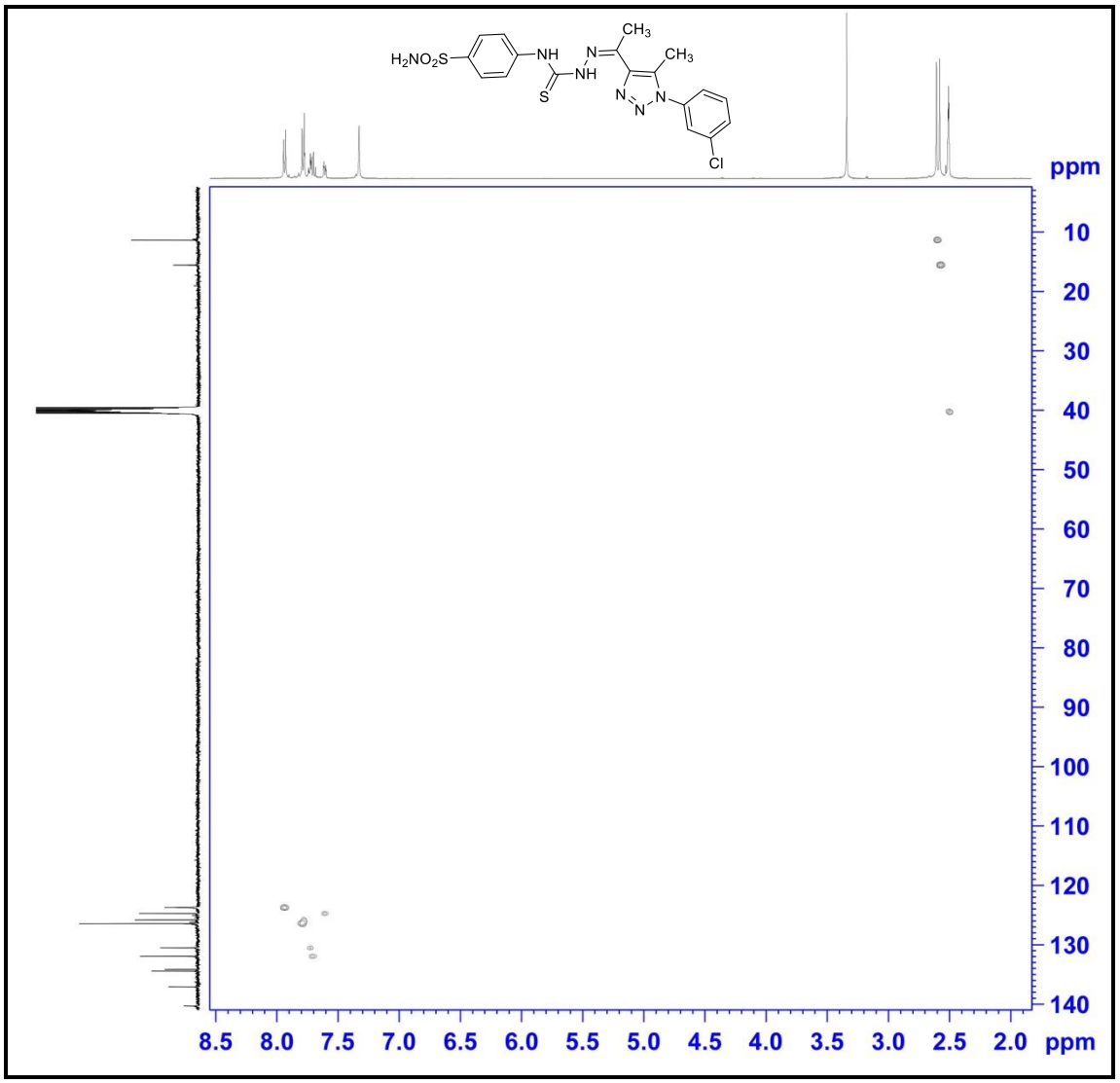
Şekil 4-66: Madde 4d'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm)



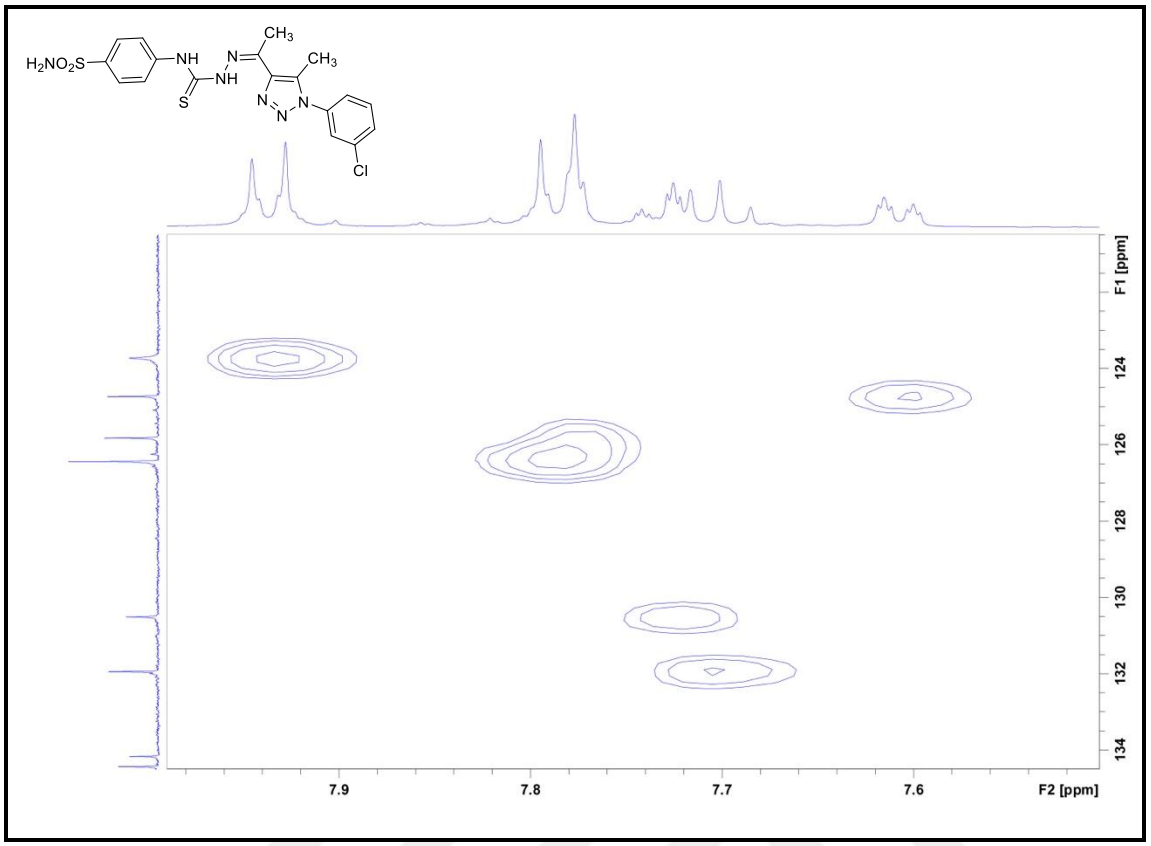
Şekil 4-67: Madde 4d'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 123-147 ppm)

^{13}C-NMR (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 11,32 [triazol C_5-**CH_3** - 2,59 (3H, s, triazol C_5-CH_3]; 15,51 [N=C-**CH_3** - 2,57 (3H, s, N=C-CH_3)]; 123,76 [4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$ - 7,93 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)]; 124,70 [3-klorofenil C_6 – 7,61 (1H, dt, *J*=7,65, 1,53 Hz, 3-klorofenil C_6-H)]; 125,79 ve 126,42 [3-

klorofenil C_2 ve 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$ - 7,78 (3H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H ve 3-klorofenil C_2-H)]; 130,50 [3-klorofenil C_4 - 7,72-7,74 (1H, m, 3-klorofenil C_4-H)]; 131,94 [3-klorofenil C_5 – 7,70 (1H, td, *J*=7,78 Hz, 3-klorofenil C_5-H)].



Şekil 4-68: Madde 4d'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,00-8,50 ppm; δ 0-140 ppm)



Şekil 4-69: Madde 4d'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,50-7,99 ppm; δ 121-134 ppm)

4.1.4.5. 2-{1-[1-(4-Klorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4e)

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid **(3)** 0,49 g (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine 0,47 g (0,002 mol) 1-[1-(4-klorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on **(C5)** ve 0,15 g (0,0004 mol) *para*-toluensülfonik asid eklenir, karışım geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Elde edilen ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal haldeki saf madde %78 (0,71 g) verimle oluşur.

Erime Derecesi: 230,2-230,8 °C

İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), **C5-** R_f:0,80; **4e-** R_f: 0,16

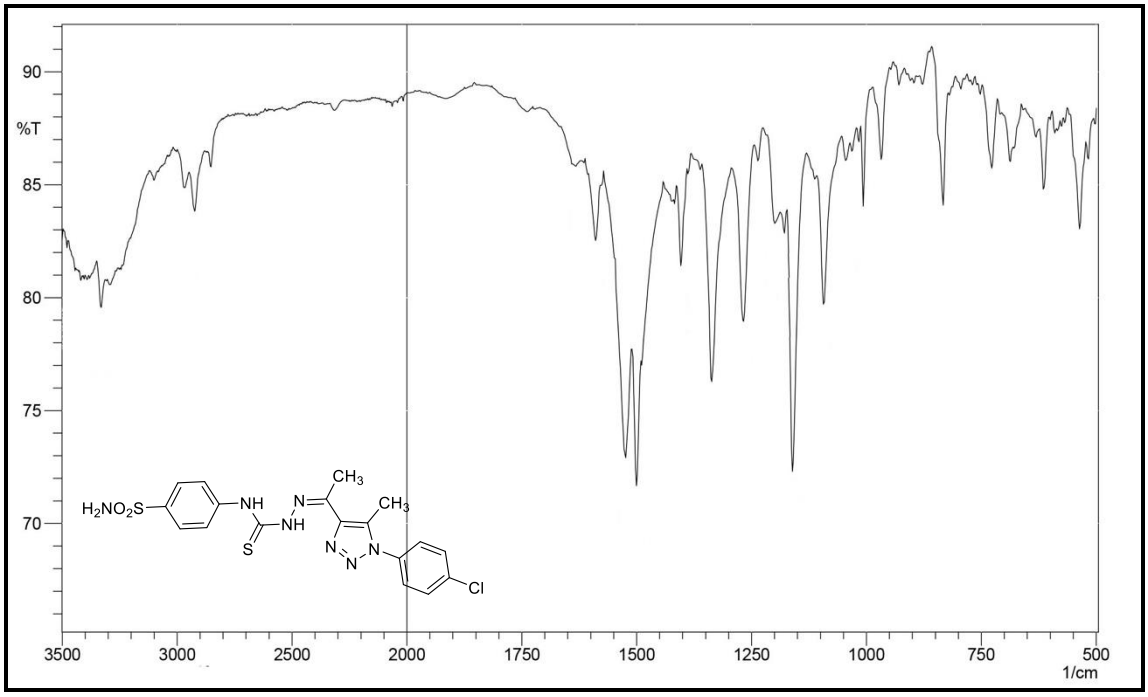
Elementel Analiz: $C_{18}H_{18}ClN_7O_2S_2$ (MA: 463,96 g/mol)

Hesaplanan: C: 46,60; H: 3,91; N: 21,13; S: 13,82

Bulunan: C: 46,55; H: 4,15; N: 20,86; S: 13,60

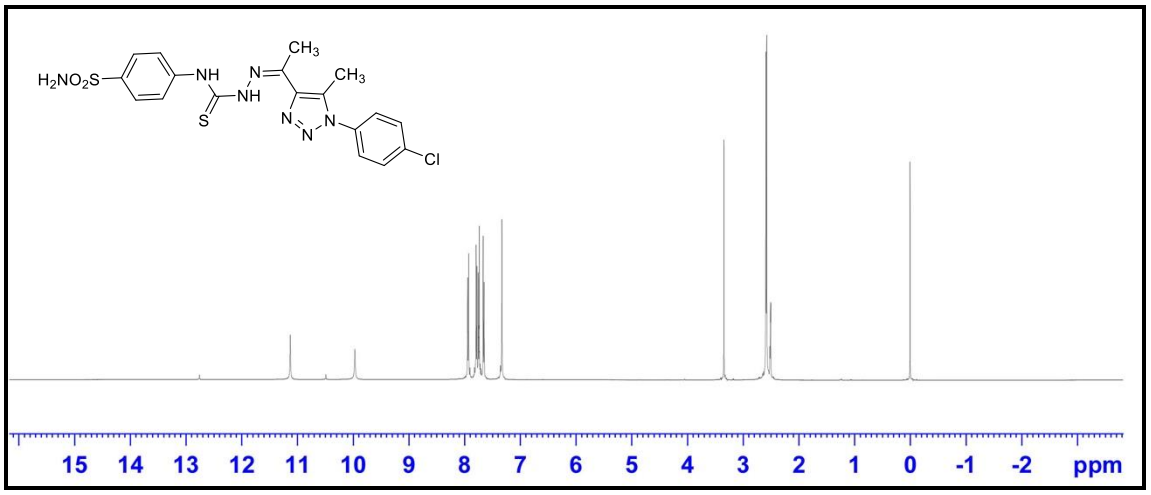
Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3419, 3390, 3381, 3331, 3290, 3265 (N-H g.b.); 3099, 3082, 3053 (Ar. C-H g.b.); 2966, 2924, 2854 (Al. C-H g.b.); 1631, 1589, 1523, 1500 (Ar. C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b.); 1404 (Al. C-H e.b.); 1336, 1161 (S=O g.b.); 1267 (C-N g.b.); 1199 (C=S g.b.); 1093 (C-Cl g.b.); 833 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

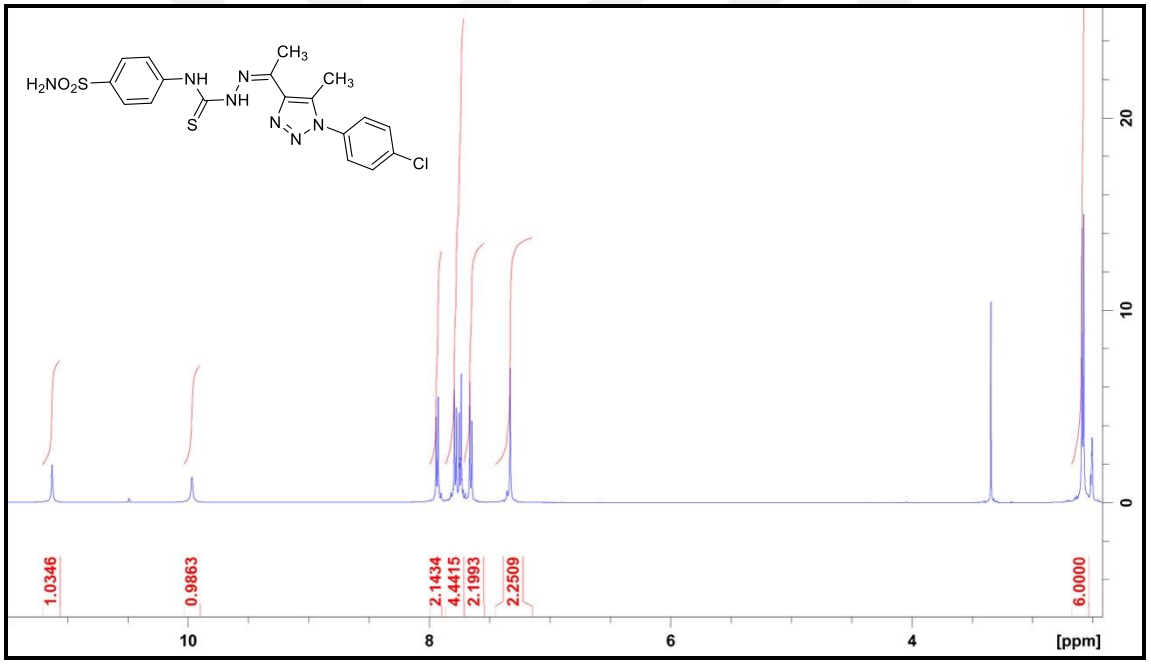


Şekil 4-70: Madde 4e'nin IR spektrumu

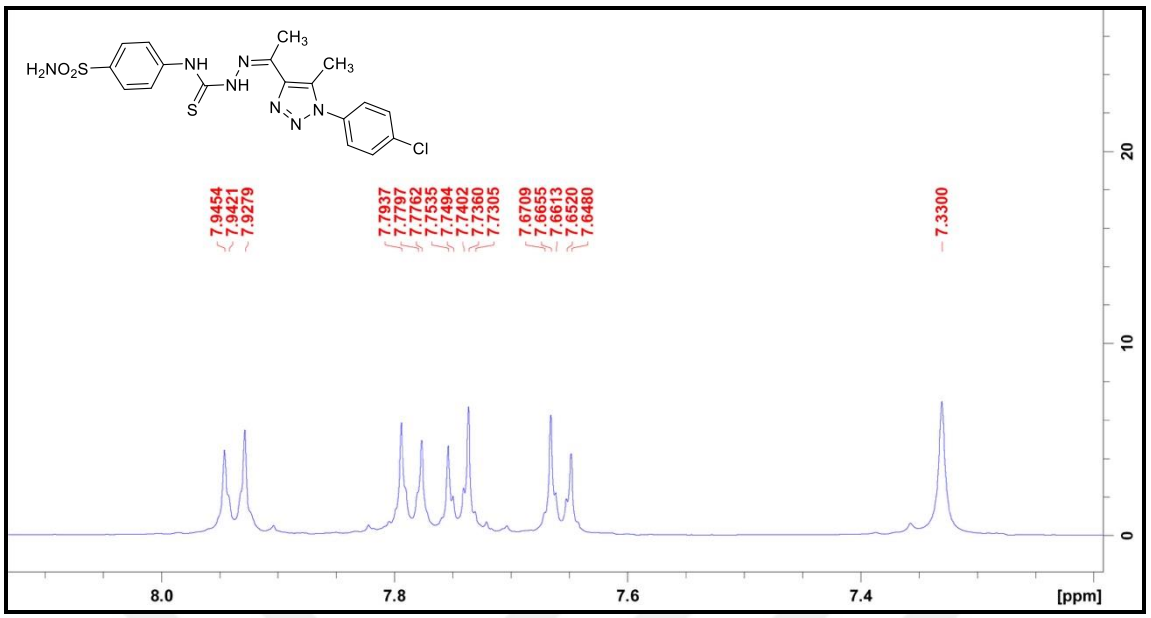
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,58 (3H, s, N=C-CH_3), 2,59 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 7,33 (2H, s, -SO_2NH_2), 7,66 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-klorofenil $C_{2,6}$-H), 7,75 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-klorofenil $C_{3,5}$-H), 7,79 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H), 7,94 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H), 9,97 (1H, s, CSNH), 11,12 (1H, s, hidrazin N_1-H).



Şekil 4-71: Madde 4e'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ -2,00-15,00 ppm)

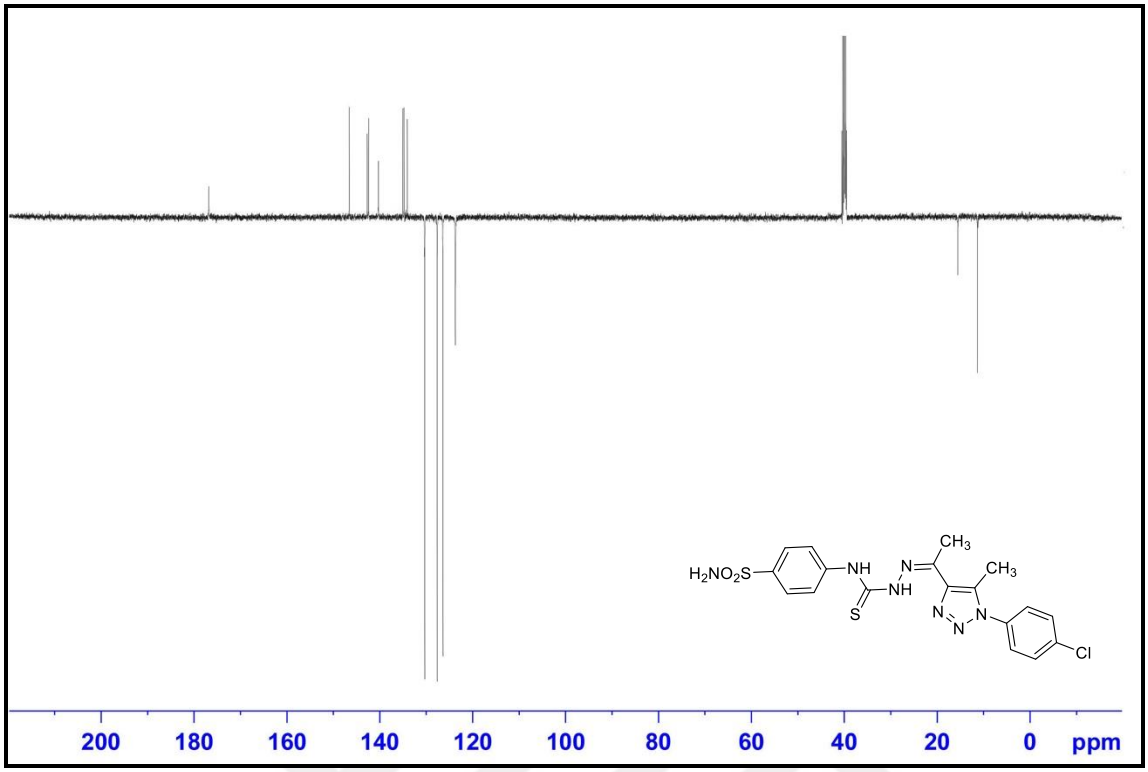


Şekil 4-72: Madde 4e'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 3,00-11,00 ppm)

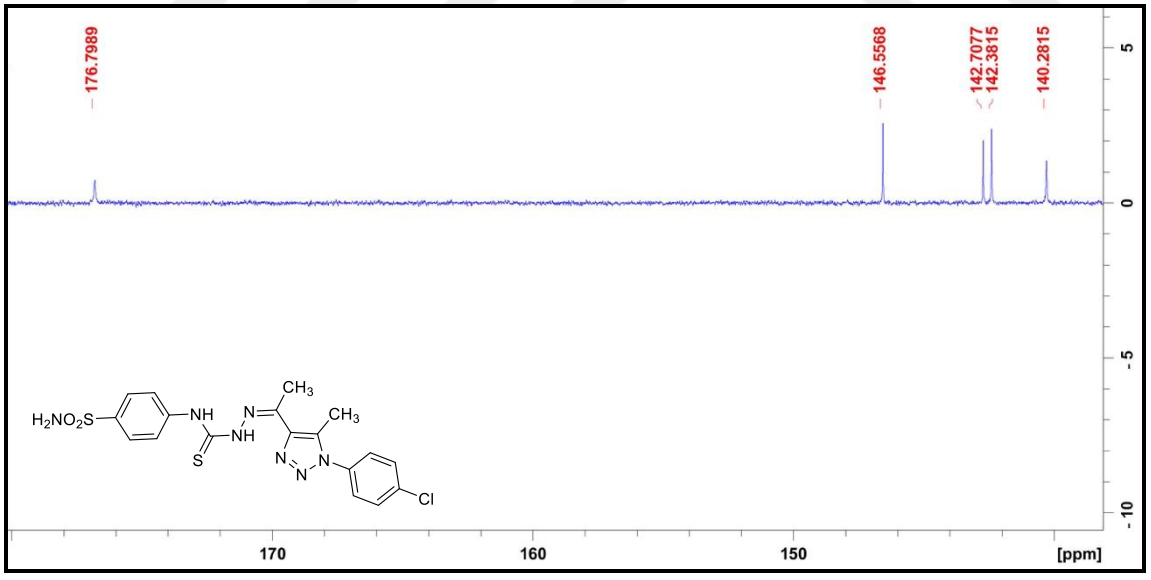


Şekil 4-73: Madde 4e'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,20-8,00 ppm)

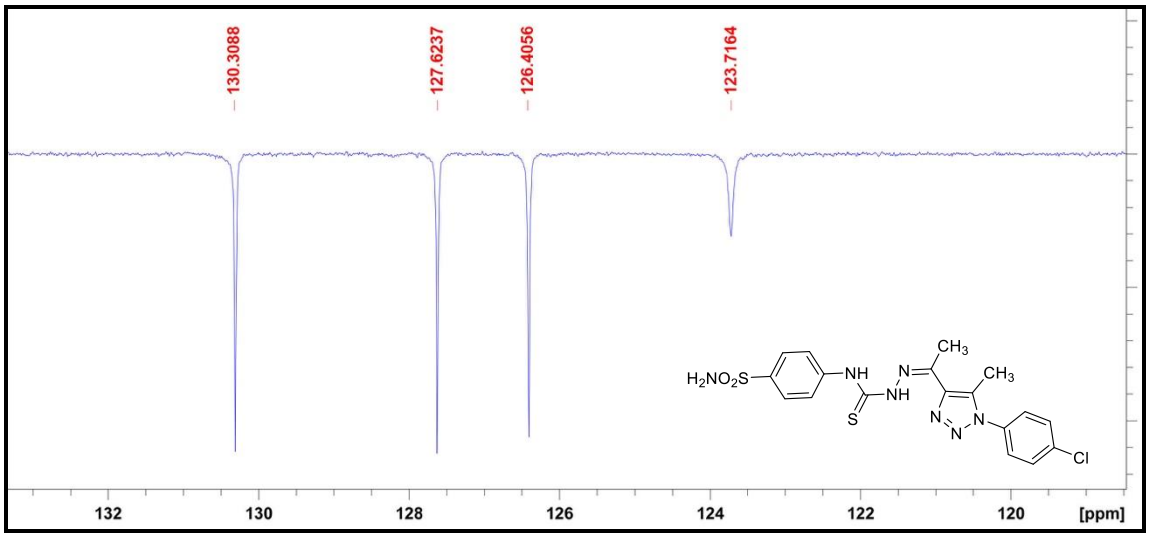
^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 11,32 (triazol C_5-**CH_3**), 15,53 (N=C-**CH_3**), 123,72 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$), 126,40 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$), 127,62 (4-klorofenil $C_{2,6}$), 130,31 (4-klorofenil $C_{3,5}$), 134,07 (triazol C_4), 134,71 (4-klorofenil C_1), 135,03 (4-klorofenil C_4), 140,28 (4-sülfamoilfenil C_1), 142,38 (4-sülfamoilfenil C_4), 142,70 (triazol C_5), 146,56 (N=C_1), 176,81 (C=S).



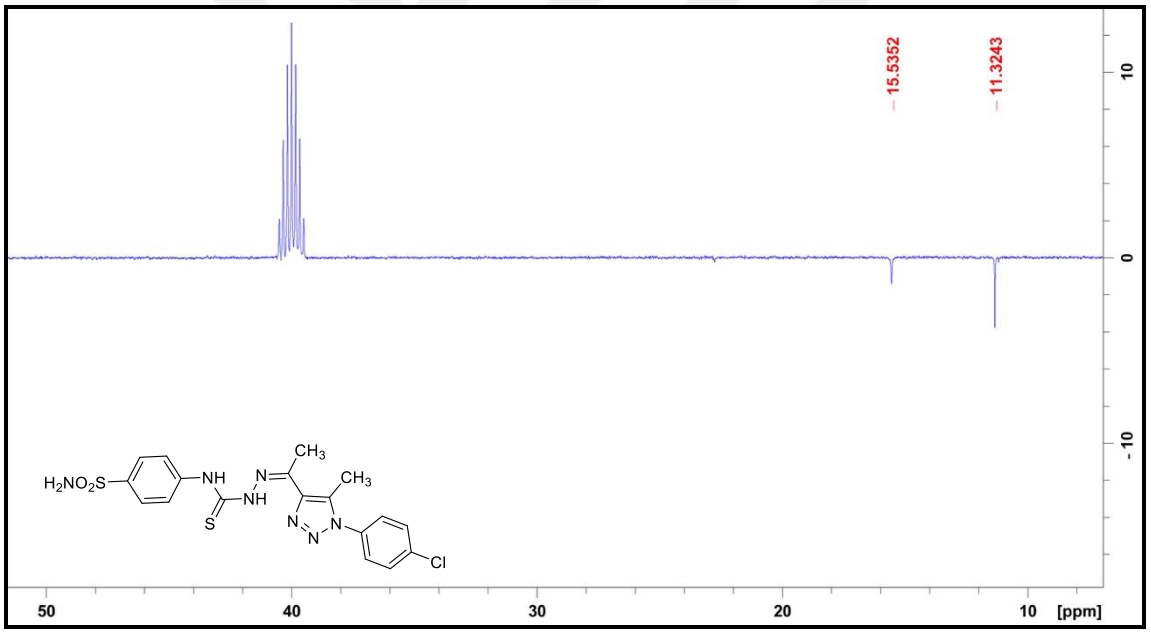
Şekil 4-74: Madde 4e'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-200 ppm)



Şekil 4-75: Madde 4e'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 140-180 ppm)

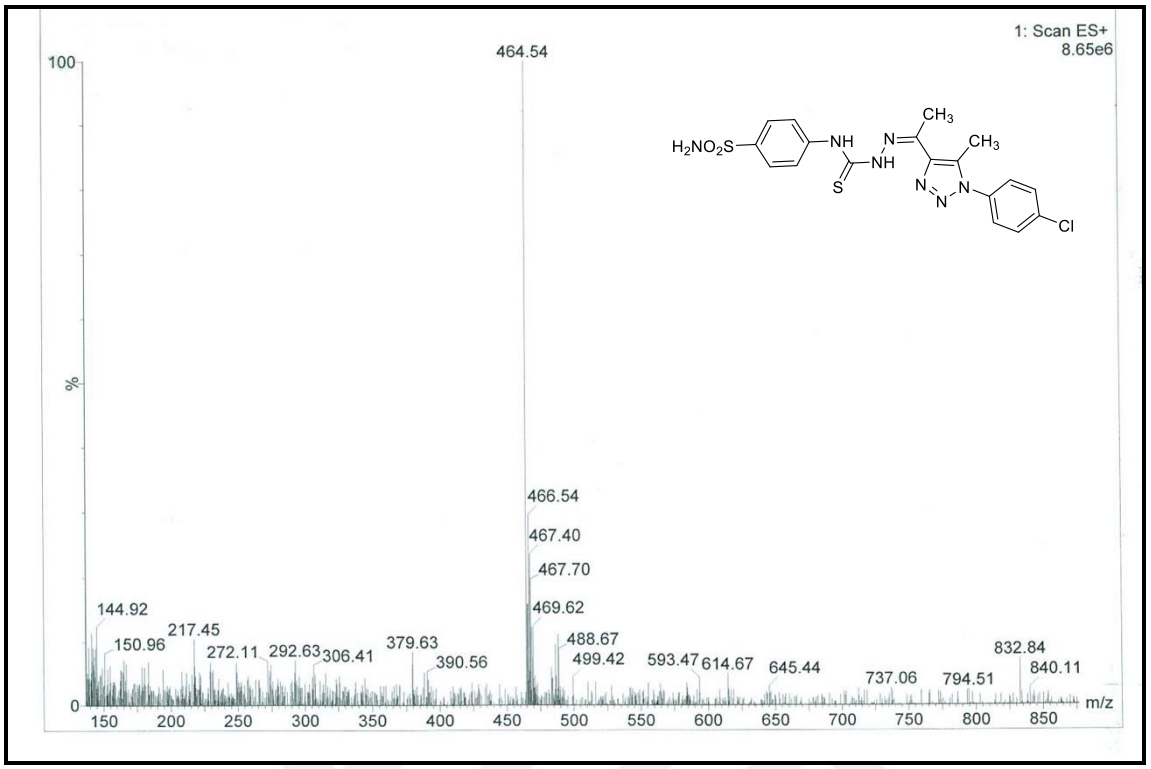


Şekil 4-76: Madde 4e'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 119-133 ppm)



Şekil 4-77: Madde 4e'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 10-50 ppm)

MS (ESI+) m/z (%): 464 ($[M+H]^+$; 100); 466 ($[M+2+H]^+$, 32).



Şekil 4-78: Madde 4e'nin Mass spektrumu

4.1.4.6. 2-{1-[1-(3-Bromofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4f)

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid **(3)** 0,49 g (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine 0,56 g (0,002 mol) 1-[1-(3-bromofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on **(C6)** ve 0,15 g (0,0004 mol) *para*-toluensülfonik asid eklenir, karışım geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Beyaz renkli kristal haldeki saf madde %91 (0,92 g) verimle oluşur.

Erime Derecesi: 207,3-207,9 °C

İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), **C6-** R_f:0,85; **4f-** R_f: 0,10

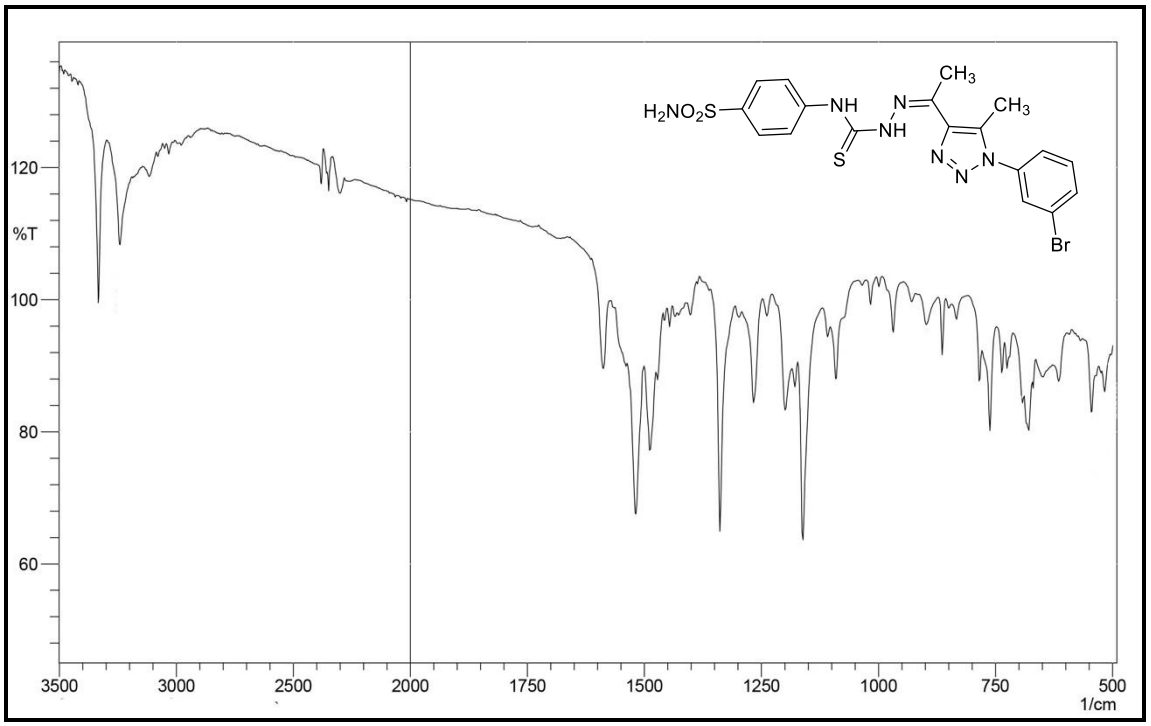
Elementel Analiz: $C_{18}H_{18}BrN_7O_2S_2$ (MA: 508,41 g/mol)

Hesaplanan: C: 42,52; H: 3,57; N: 19,29; S: 12,61

Bulunan: C: 42,81; H: 3,68; N: 19,11; S: 12,30

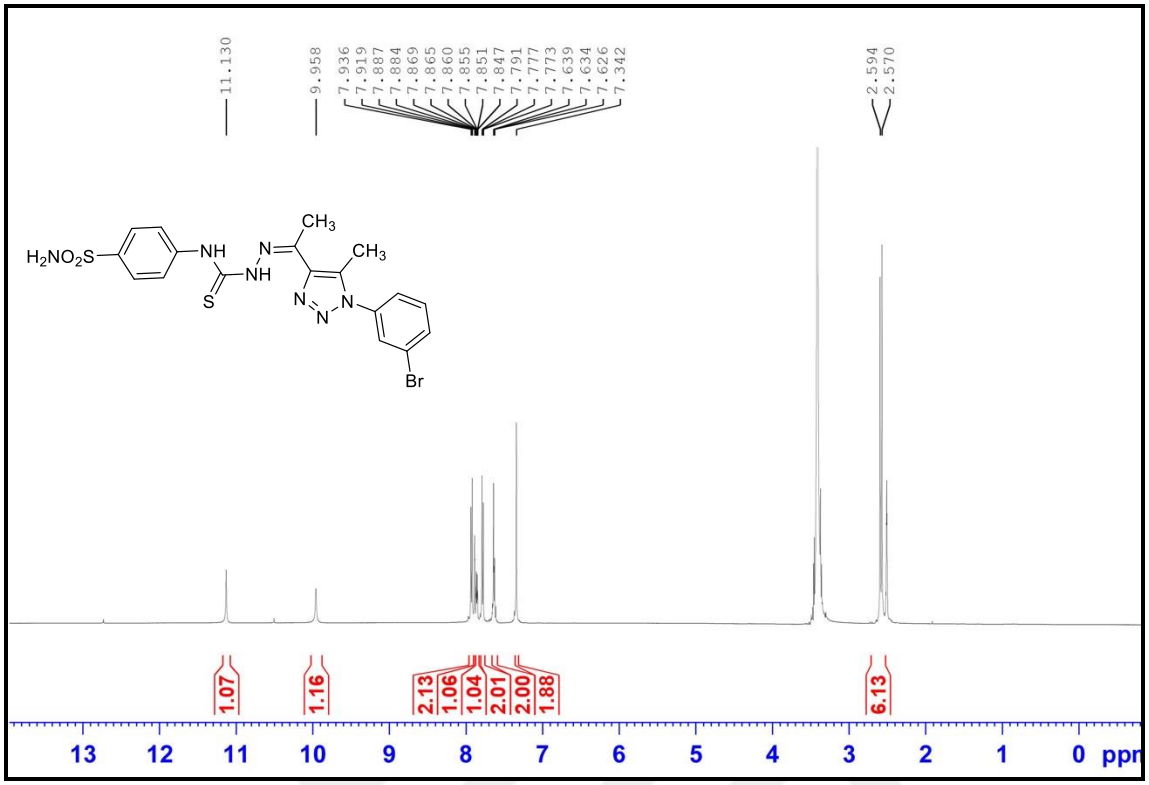
Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3332, 3240 (N-H g.b.); 3115, 3032 (Ar. C-H g.b.); 2980 (Al. C-H g.b.); 1587, 1517, 1489, 1471 (Ar. C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b.); 1415 (Al. C-H e.b.); 1338, 1161 (S=O g.b.); 1267 (C-N g.b.); 1199 (C=S g.b); 1091 (C-Br g.b.); 896, 785 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 864 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

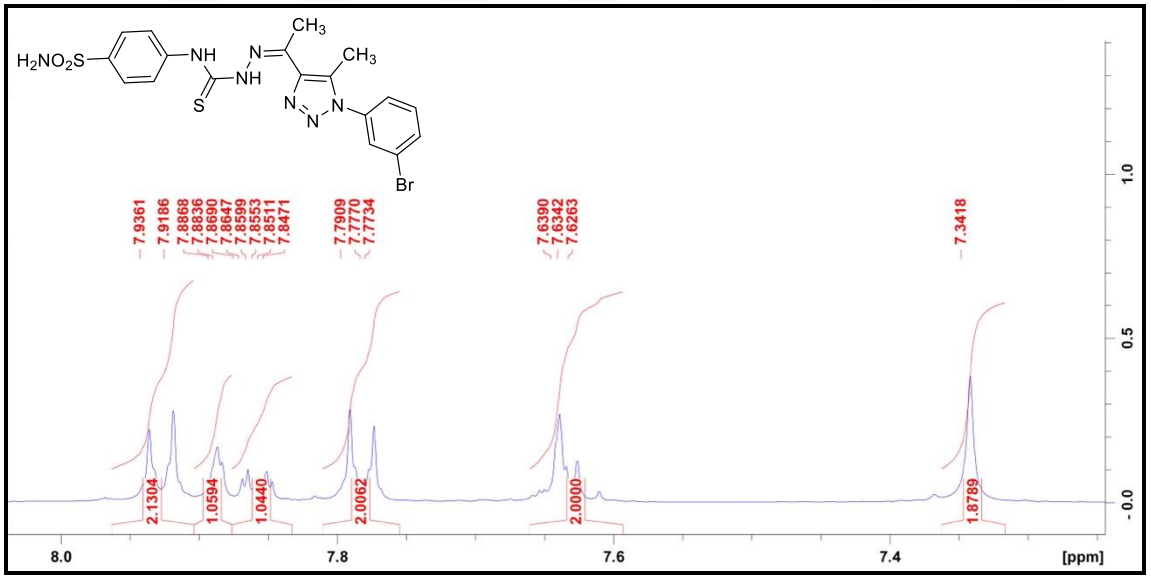


Şekil 4-79: Madde 4f'nin IR spektrumu

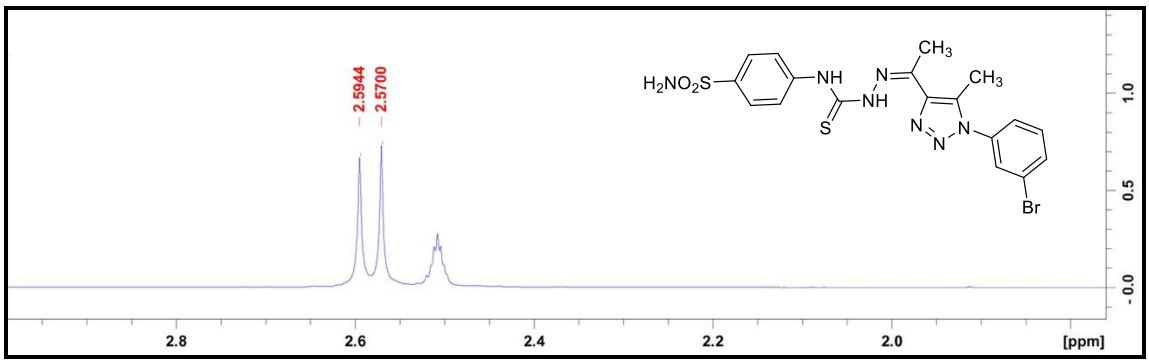
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,57 (3H, s, N=C-CH_3), 2,59 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 7,34 (2H, s, -SO_2NH_2), 7,61-7,66 (2H, m, 3-bromofenil $C_{4,6}$-H), 7,78 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H), 7,85-7,88 (1H, m, 3-bromofenil C_5-H), 7,88-7,90 (1H, m, 3-bromofenil C_2-H), 7,93 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H), 9,95 (1H, s, CSNH), 11,13 (1H, s, hidrazin N_1-H).



Şekil 4-80: Madde 4f'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm)

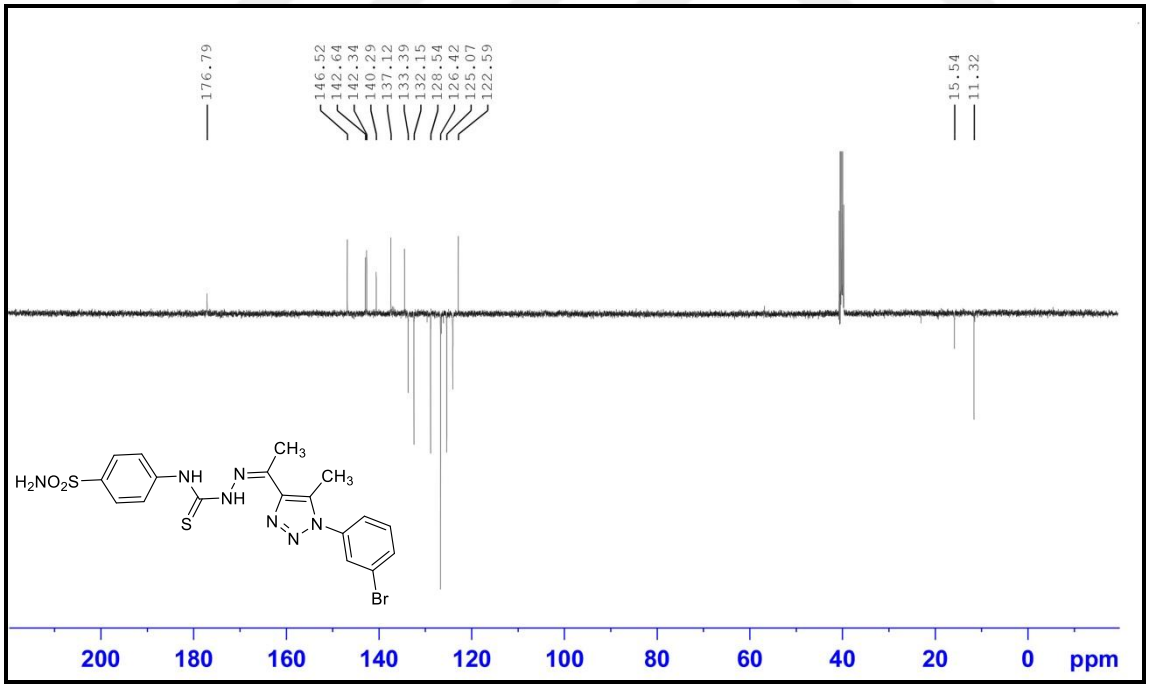


Şekil 4-81: Madde 4f'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,20-8,00 ppm)

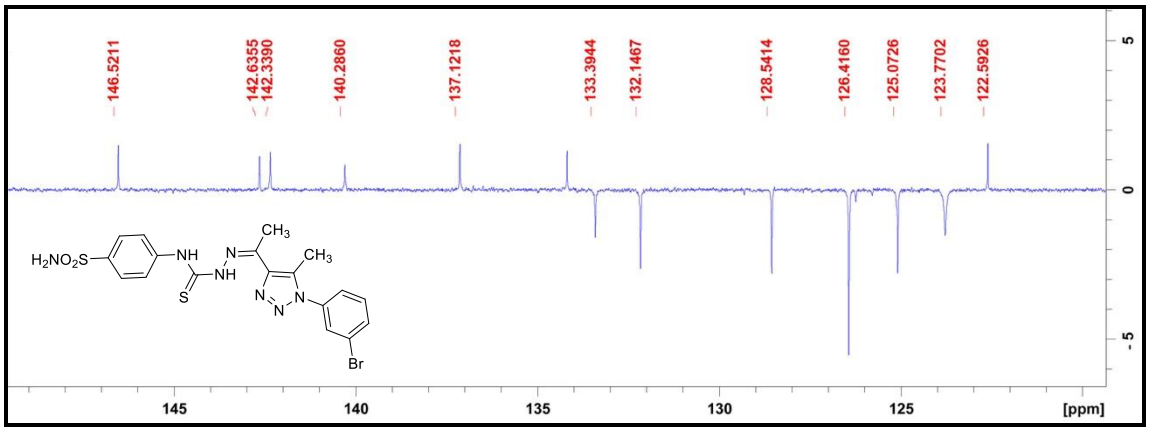


Şekil 4-82: Madde 4f'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 1,80-3,00 ppm)

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 11,32 (triazol C_5-**CH_3**), 15,54 (N=C-**CH_3**), 122,59 (3-bromofenil C_3), 123,77 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$), 125,07 (3-bromofenil C_6), 126,41 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$), 128,14 (3-bromofenil C_2), 132,14 (3-bromofenil C_4), 133,39 (3-bromofenil C_5), 134,17 (triazol C_4), 137,12 (3-bromofenil C_1), 140,29 (4-sülfamoilfenil C_1), 142,34 (4-sülfamoilfenil C_4), 142,64 (triazol C_5), 146,52 (N=C_1), 176,79 (C=S).

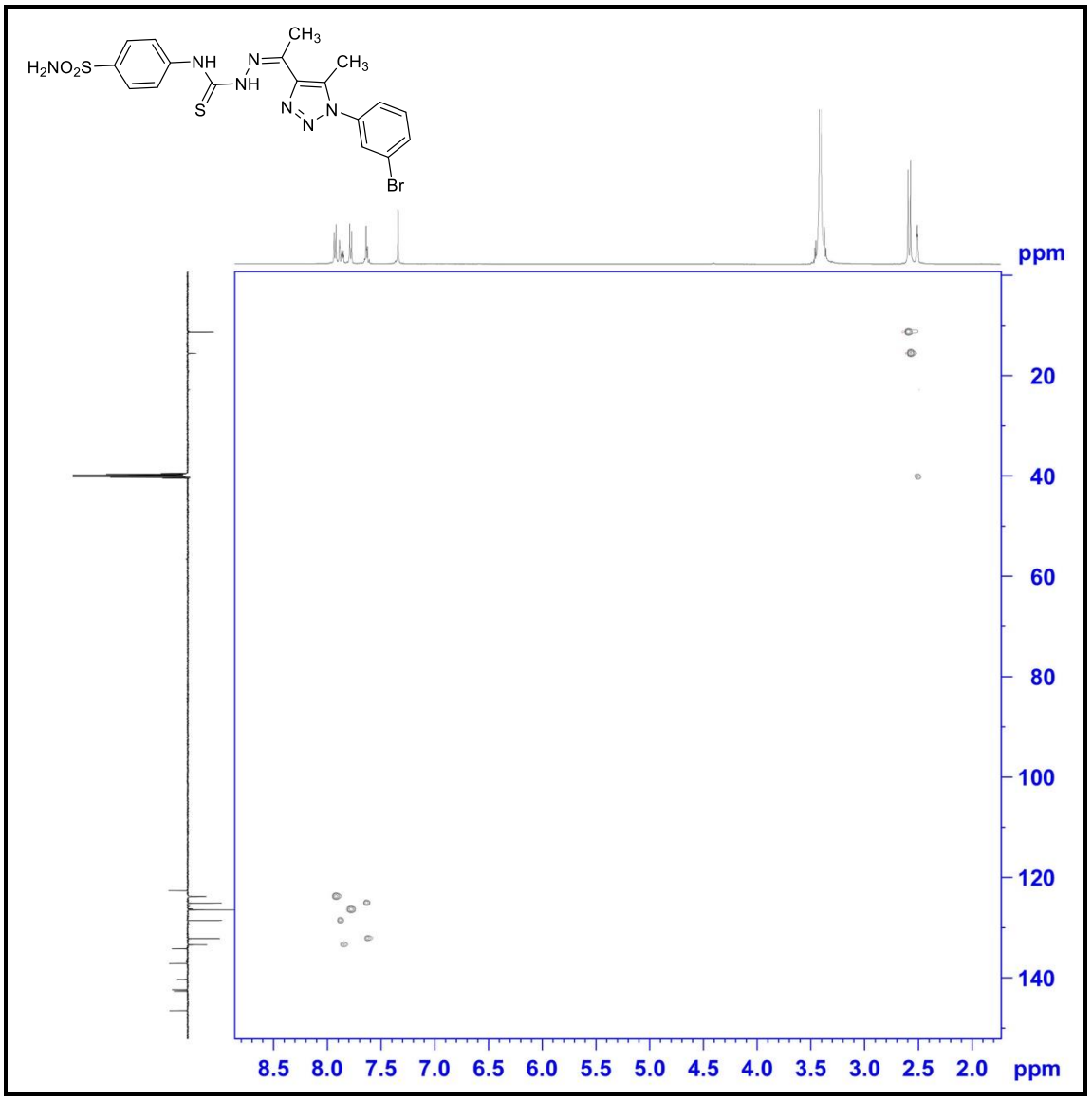


Şekil 4-83: Madde 4f'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm)

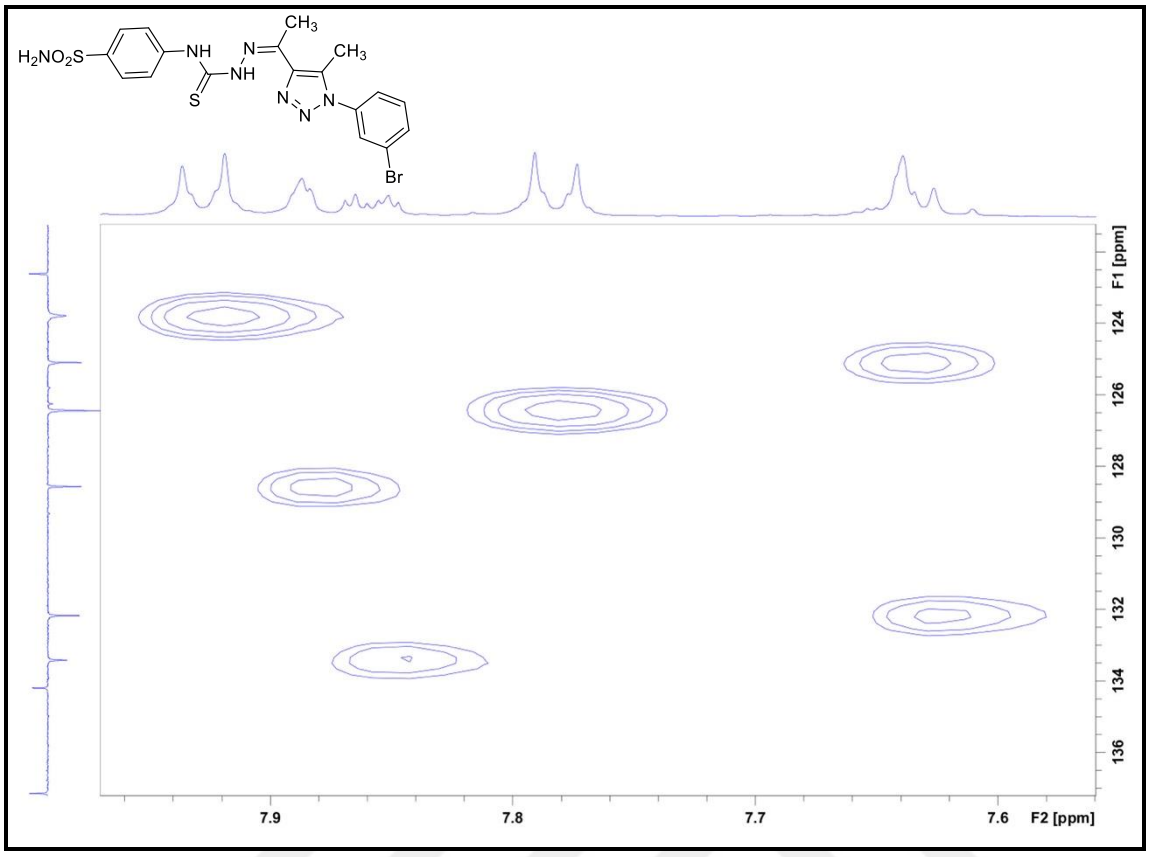


Şekil 4-84: Madde 4f'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 120-150 ppm)

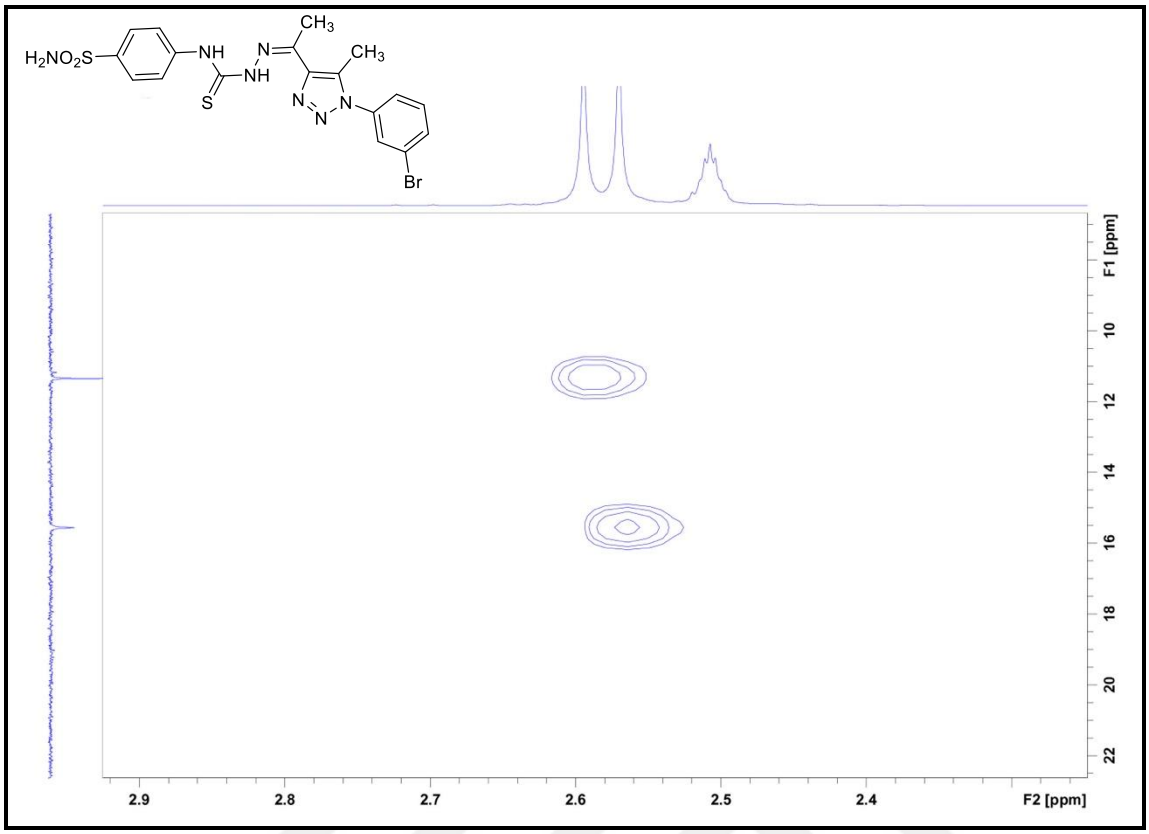
^{13}C-NMR (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 11,32 [triazol C_5-**CH_3** - 2,59 (3H, s, triazol C_5-CH_3)], 15,54 [N=C-**CH_3** - 2,57 (3H, s, N=C-CH_3)], 123,77 [4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$ - 7,93 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)], 125,07 ve 132,14 [3-bromofenil C_6 ve 3-bromofenil C_4 - 7,61-7,66 (2H, m, 3-bromofenil $C_{4,6}$-H)], 126,41 [4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$ - 7,78 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H)], 128,14 [3-bromofenil C_2 - 7,88-7,90 (1H, m, 3-bromofenil C_2-H)], 133,39 [3-bromofenil C_5 - 7,85-7,88 (1H, m, 3-bromofenil C_5-H)].



Şekil 4-85: Madde 4f'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,00-8,50 ppm; δ 0-140 ppm)

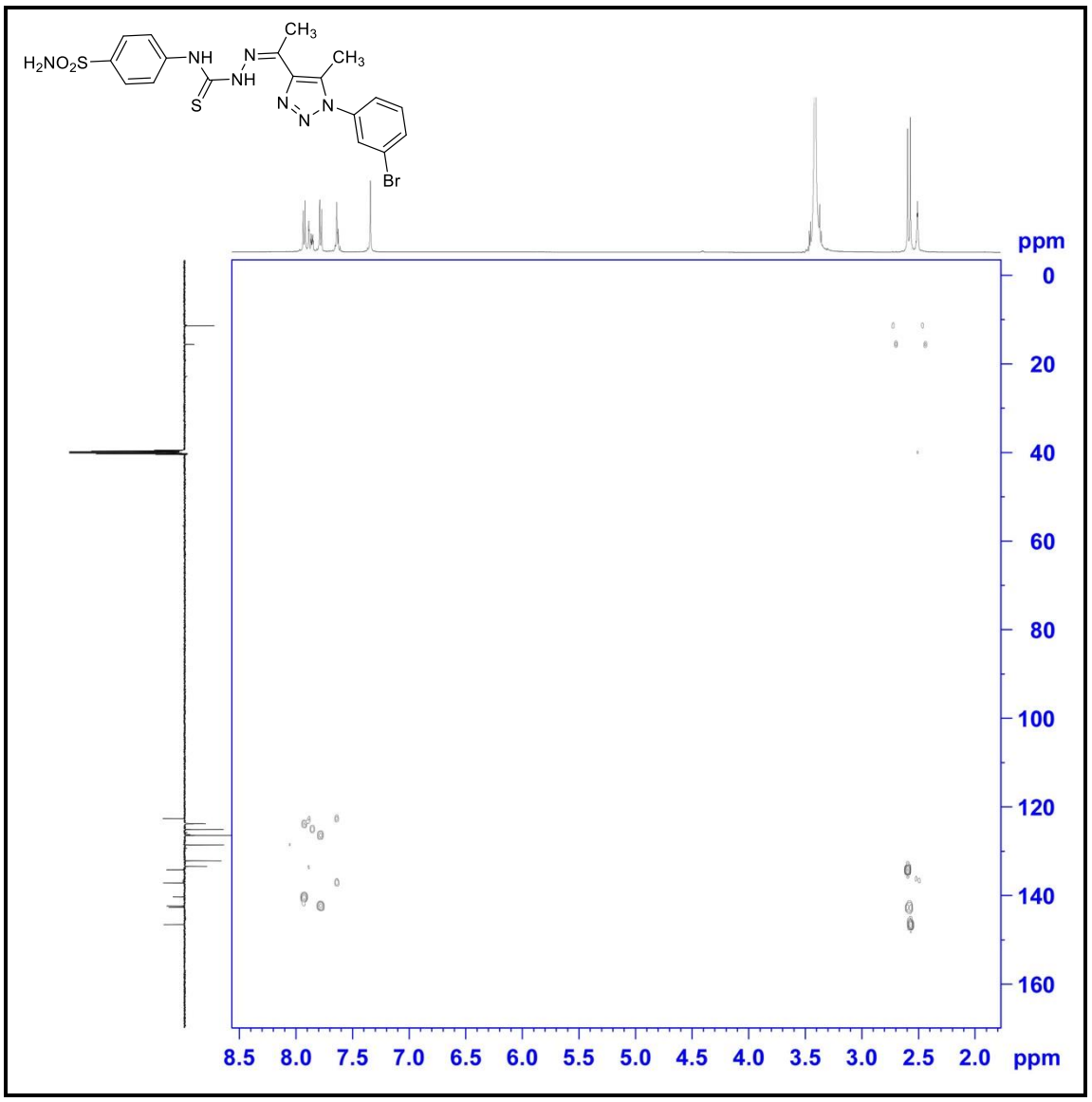


Şekil 4-86: Madde 4f'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,56-7,96 ppm; δ 122-136 ppm)

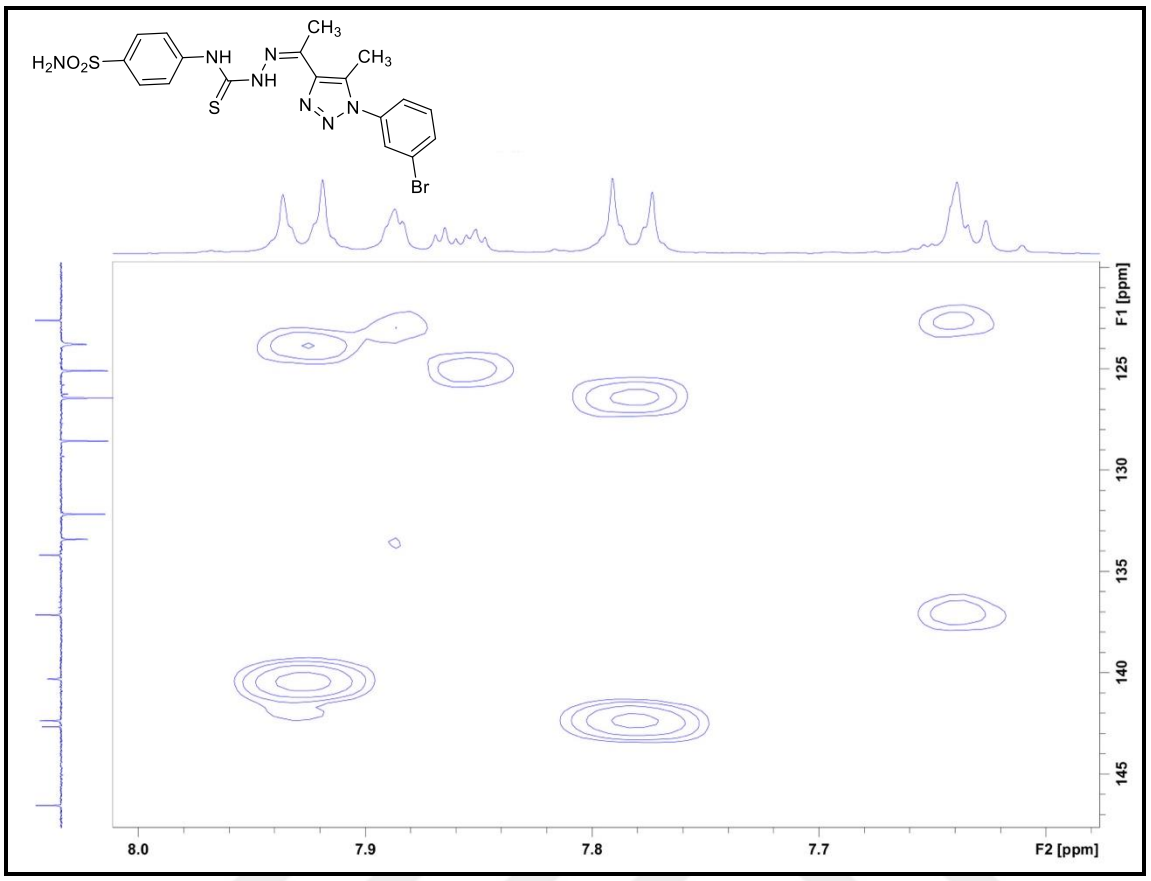


Şekil 4-87: Madde 4f'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,20-2,90 ppm; δ 8,00-22,00 ppm)

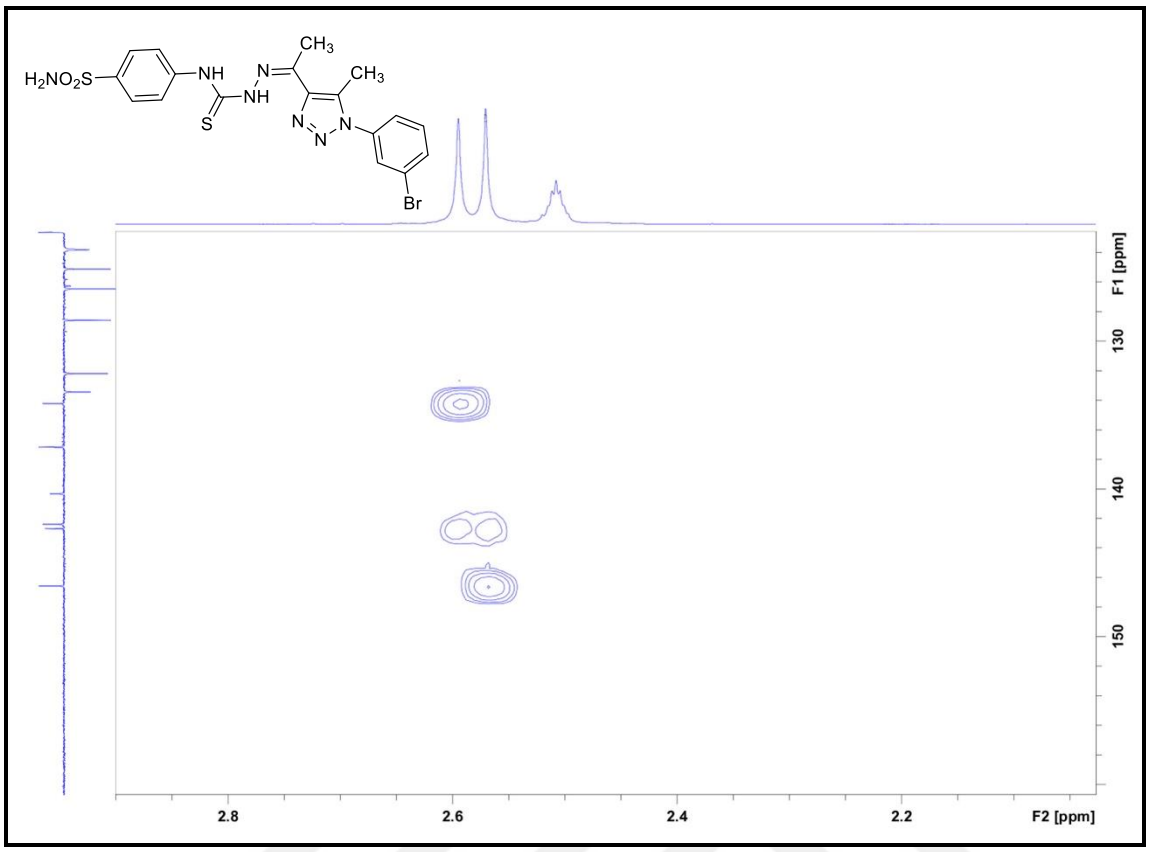
^{13}C-NMR (HMBC-2D) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 2,57 (3H, s, N=C-CH_3) → 142,64 (triazol C_5) ve 146,52 (N=C); 2,59 (3H, s, triazol C_5-CH_3) → 134,17 (triazol C_4) ve 142,64 (triazol C_5); 7,61-7,66 (2H, m, 3-bromofenil $C_{4,6}$-H) → 122,59 (3-bromofenil C_3) ve 137,12 (3-bromofenil C_1); 7,78 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H) → 126,41 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$) ve 142,34 (4-sülfamoilfenil C_4); 7,85-7,88 (1H, m, 3-bromofenil C_5-H) → 125,07 (3-bromofenil C_6); 7,89-7,90 (1H, m, 3-bromofenil C_2-H) → 122,59 (3-bromofenil C_3); 7,93 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H) → 123,77 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$) ve 140,29 (4-sülfamoilfenil C_1).



Şekil 4-88: Madde 4f'nin HMBC-2D spektrumu (δ 2,00-8,50 ppm; δ 0-160 ppm)



Şekil 4-89: Madde 4f'nin HMBC-2D spektrumu (δ 7,60-8,00 ppm; δ 120-145 ppm)



Şekil 4-90: Madde 4f'nin HMBC-2D spektrumu (δ 2,00-2,90 ppm; δ 125-160 ppm)

4.1.4.7. 2-{1-[1-(4-Bromofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4g)

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid **(3)** 0,49 g (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine 0,56 g (0,002 mol) 1-[1-(4-bromofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on **(C7)** ve 0,15 g (0,0004 mol) *para*-toluensülfonik asid eklenir, karışım geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Elde edilen ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal haldeki saf madde %81 (0,82 g) verimle oluşur.

Erime Derecesi: 219,8-221,6 °C

İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), **C7-** R_f:0,84; **4g-** R_f:0,10

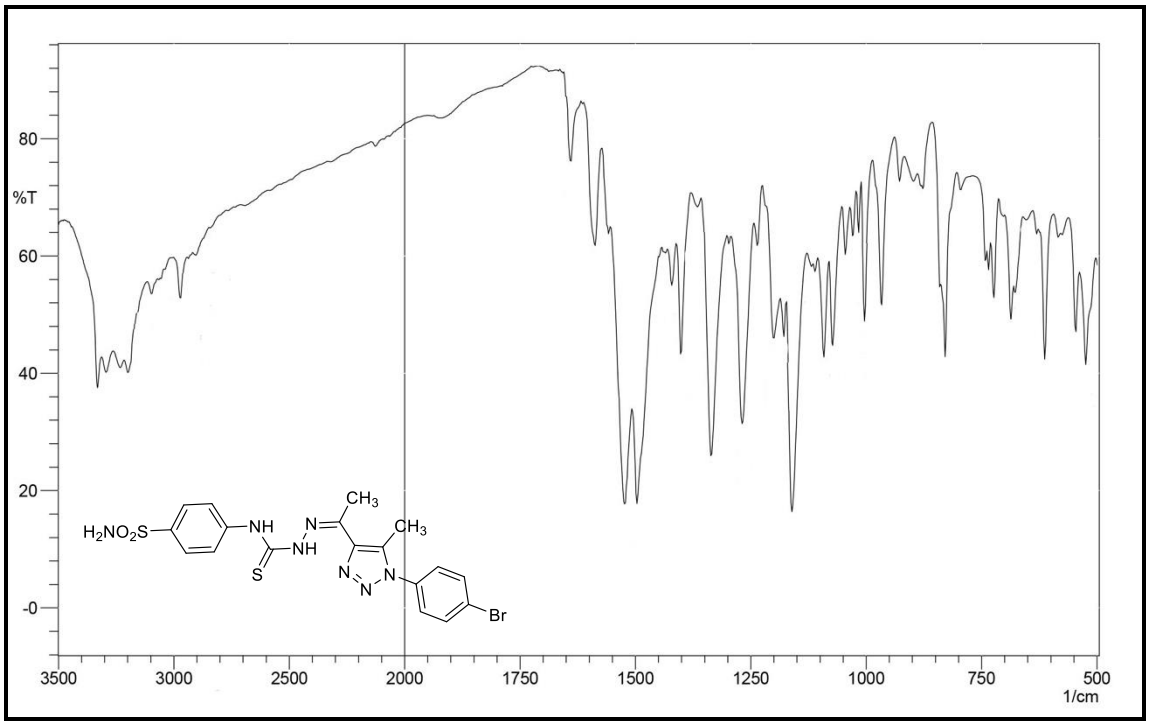
Elementel Analiz: $C_{18}H_{18}BrN_7O_2S_2$ (MA: 508,41 g/mol)

Hesaplanan: C: 42,52; H: 3,57; N: 19,29; S: 12,61

Bulunan: C: 42,56; H: 3,59; N: 18,91; S: 12,34

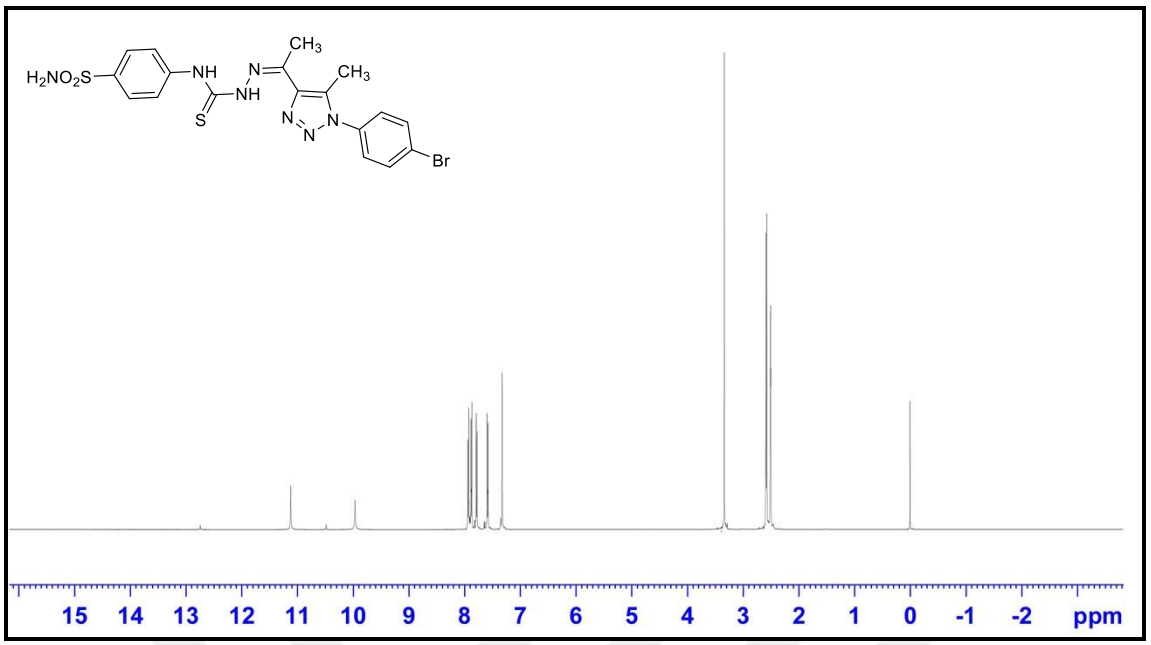
Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3331, 3294, 3236, 3199 (N-H g.b.); 3095, 3064, 3055, 3039, 3008 (Ar. C-H g.b.); 2972, 2937, 2904 (Al. C-H g.b.); 1639, 1587, 1523, 1496 (Ar. C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b.); 1421, 1402 (Al. C-H e.b.); 1336, 1161 (S=O g.b.); 1269 (C-N g.b.); 1199 (C=S g.b); 1091 (C-Br g.b.); 829 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

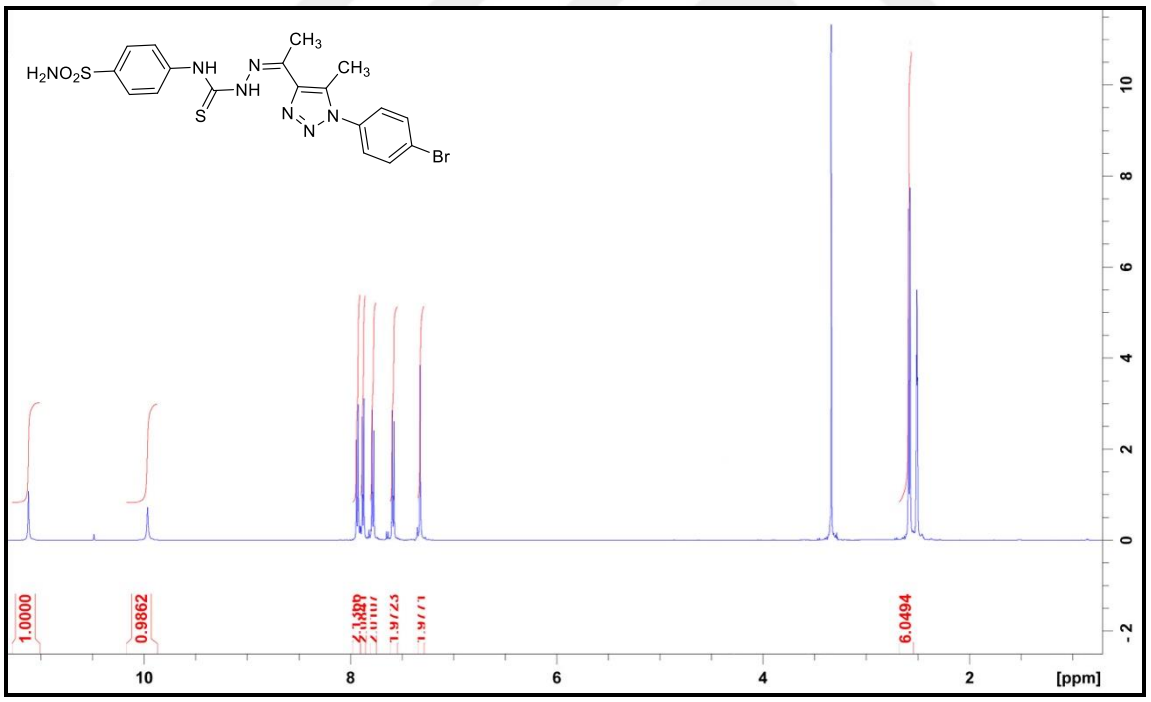


Şekil 4-91: Madde 4g'nin IR spektrumu

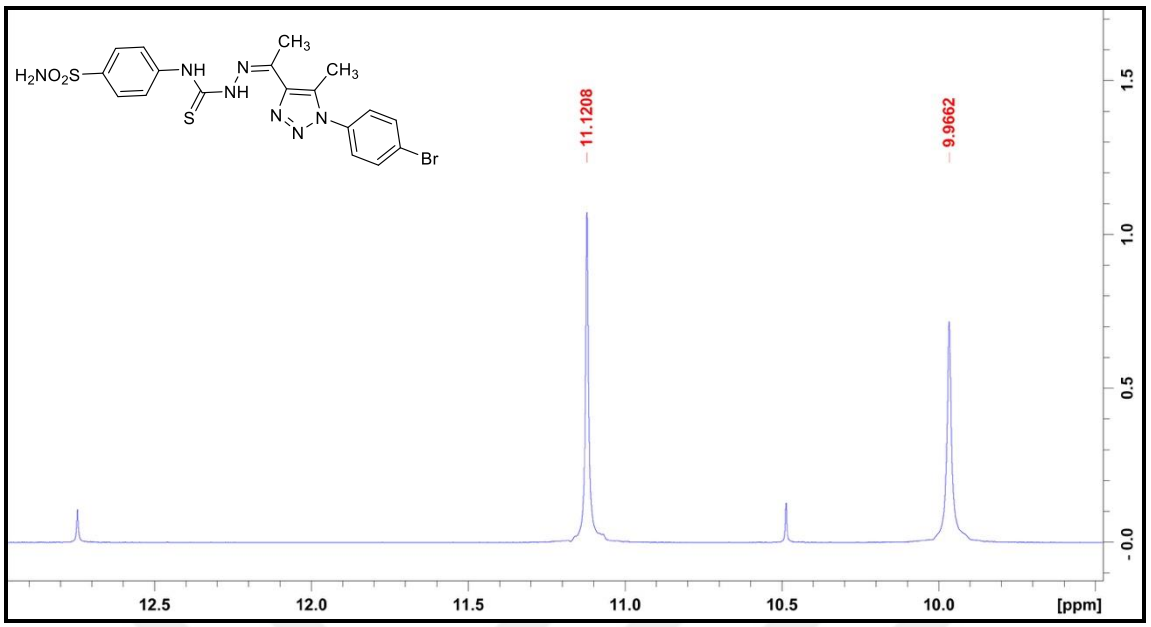
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,57 (3H, s, N=C-CH_3), 2,59 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 7,32 (2H, s, -SO_2NH_2), 7,59 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-bromofenil $C_{2,6}$-H), 7,78 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H), 7,88 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-bromofenil $C_{3,5}$-H), 7,93 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H), 9,97 (1H, s, CSNH), 11,12 (1H, s, hidrazin N_1-H).



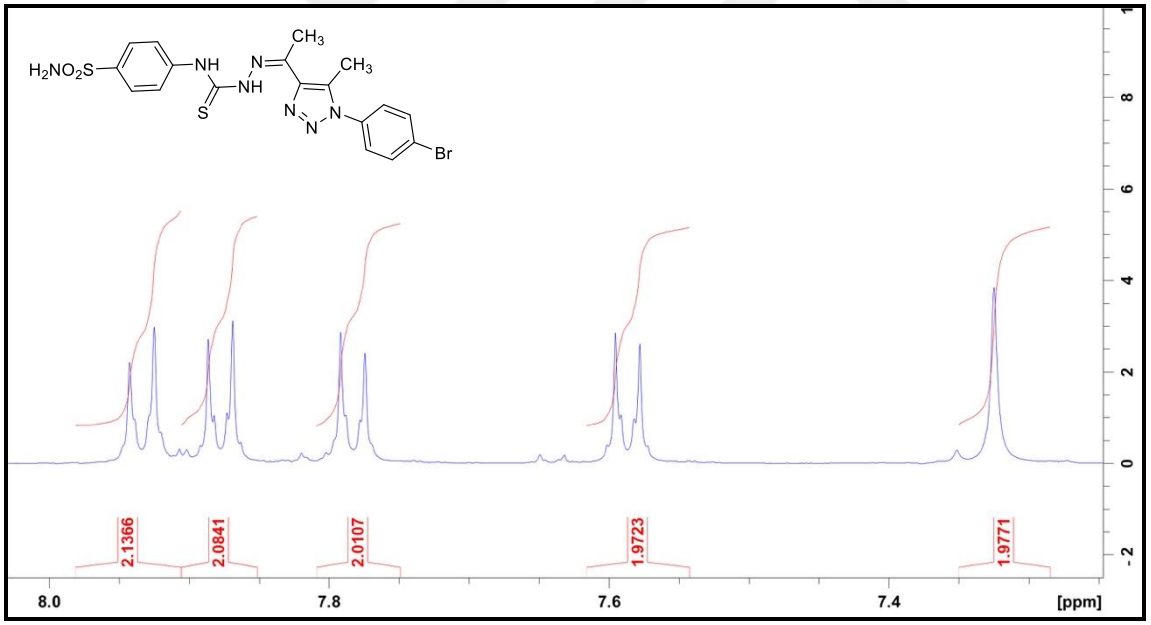
Şekil 4-92: Madde 4g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ -2,00-15,00 ppm)



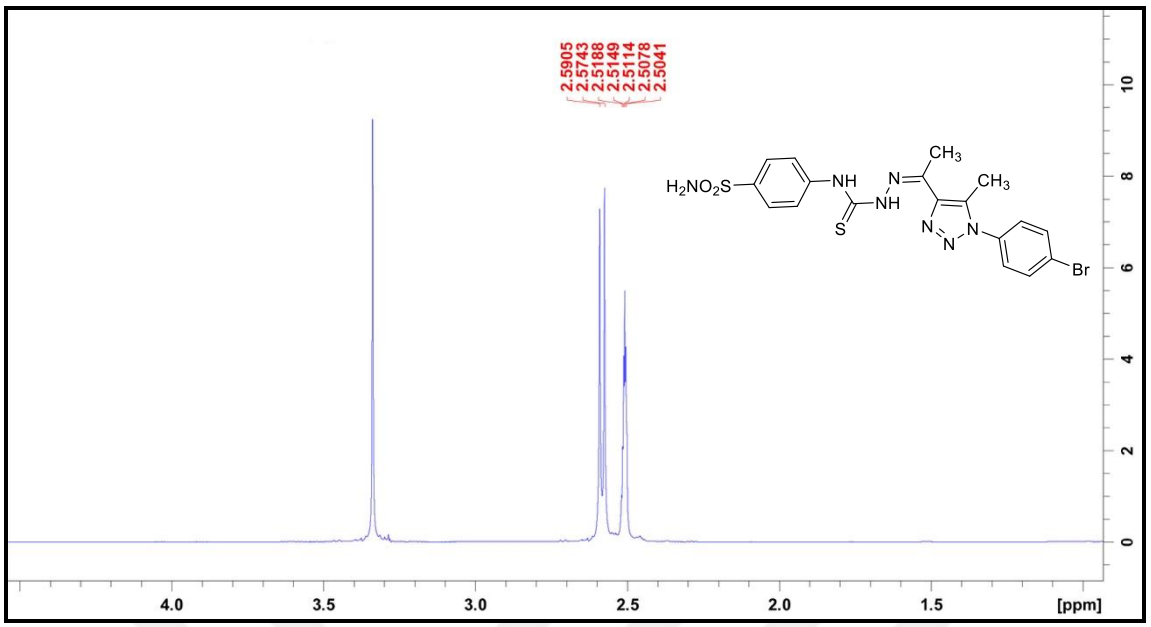
Şekil 4-93: Madde 4g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 1,60-10,60 ppm)



Şekil 4-94: Madde 4g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 1,80-3,00 ppm)

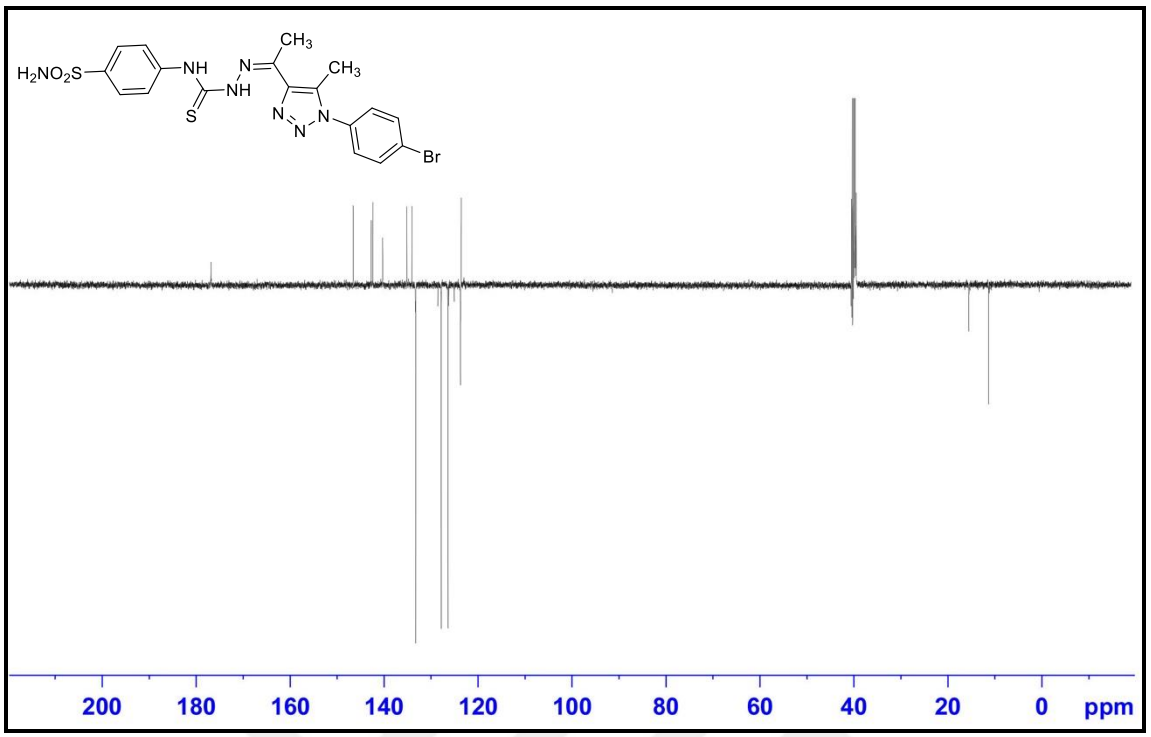


Şekil 4-95: Madde 4g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,25-8,00 ppm)

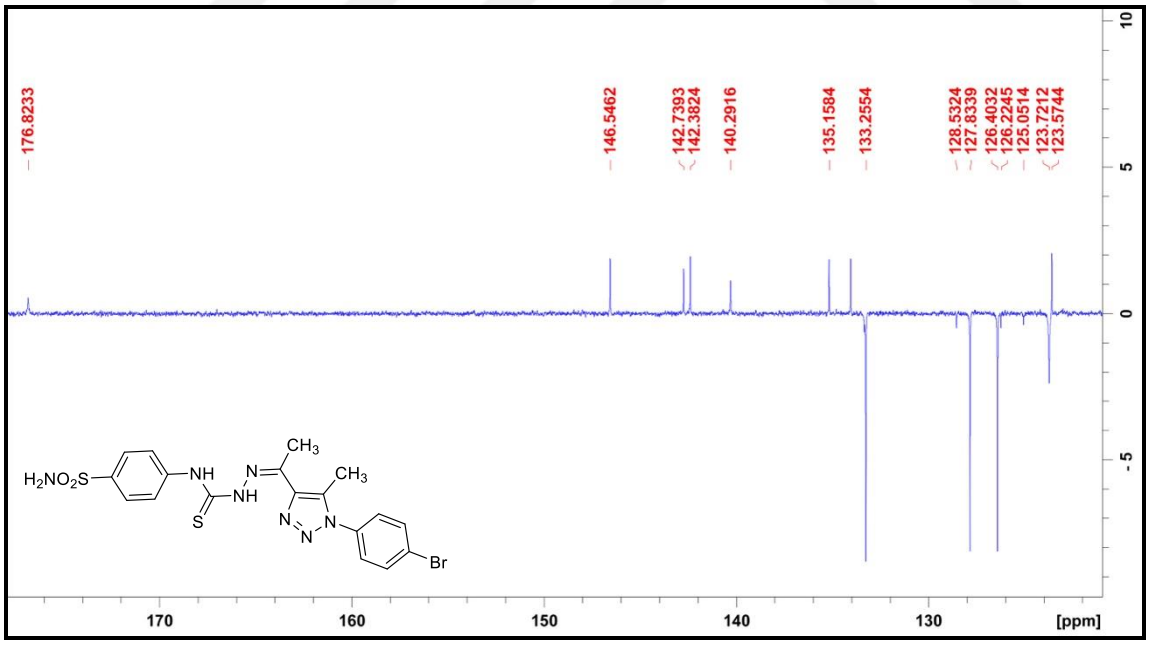


Şekil 4-96: Madde 4g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 1,00-4,50 ppm)

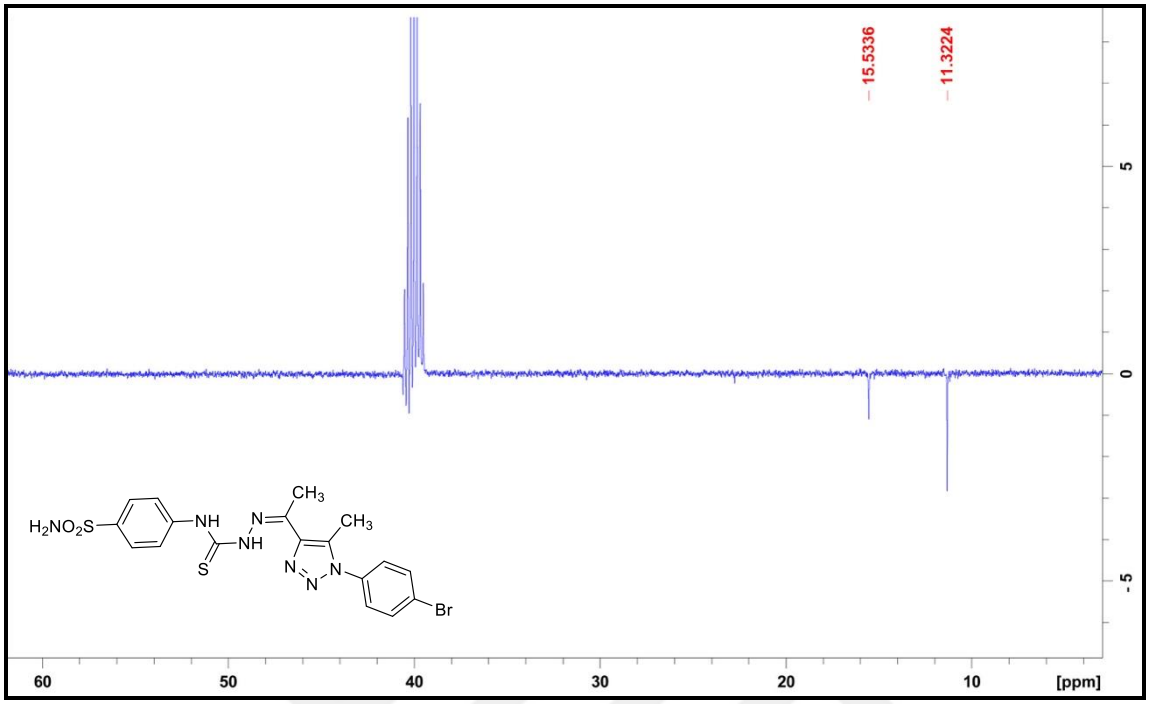
^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 11,32 (triazol C_5-**CH_3**), 15,53 (N=C-**CH_3**), 123,57 (4-bromofenil C_4), 123,72 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$), 126,40 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$), 127,83 (4-bromofenil $C_{2,6}$), 133,25 (4-bromofenil $C_{3,5}$), 134,04 (triazol C_4), 135,15 (4-bromofenil C_1), 140,29 (4-sülfamoilfenil C_1), 142,38 (4-sülfamoilfenil C_4), 142,73 (triazol C_5), 146,55 (N=C_1), 176,82 (C=S).



Şekil 4-97: Madde 4g'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm)



Şekil 4-98: Madde 4g'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 120-178 ppm)



Şekil 4-99: Madde 4g'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 9,00-60,00 ppm)

4.1.4.8. 2-{1-[1-(3-İyodofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4h)

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid **(3)** 0,49 g (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine 0,65 g (0,002 mol) 1-[1-(3-iyodofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on **(C8)** ve 0,15 g (0,0004 mol) *para*-toluensülfonik asid eklenir, karışım geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Elde edilen ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Turuncu renkli kristal haldeki saf madde %95 (1,06 g) verimle oluşur.

Erime Derecesi: 166,9-167,2 °C

İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), **C8-** R_f:0,86; **4h-** R_f:0,16

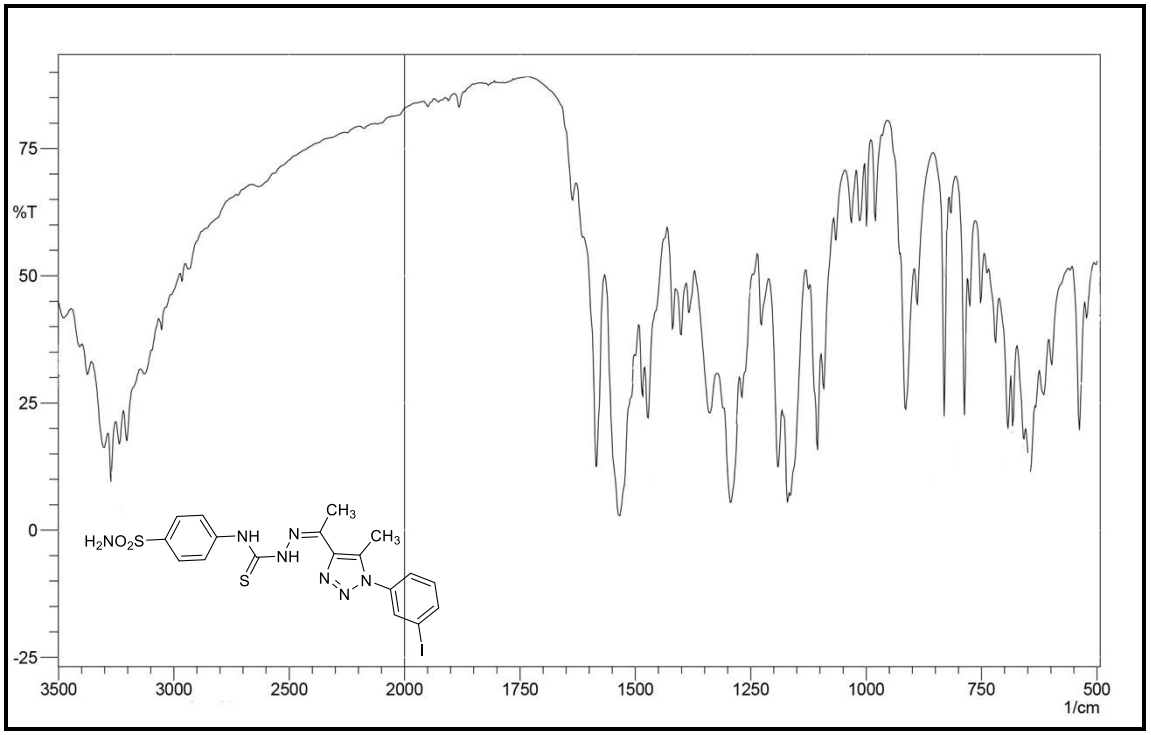
Elementel Analiz: $C_{18}H_{18}IN_7O_2S_2$ (MA: 555,41 g/mol)

Hesaplanan: C: 38,93; H: 3,27; N: 17,65; S: 11,54

Bulunan: C: 38,87; H: 2,93; N: 17,51; S: 11,20

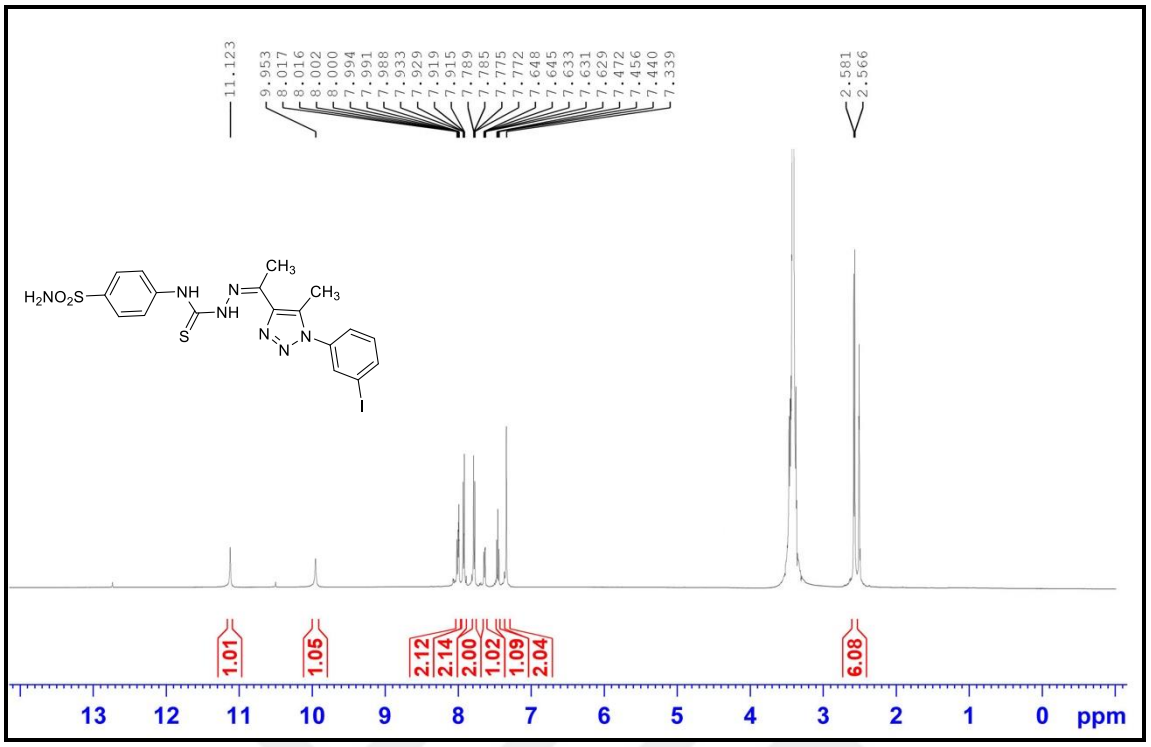
Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3408, 3373, 3302, 3273, 3236, 3203 (N-H g.b.); 3128, 3095, 3053, 3032 (Ar. C-H g.b); 2964, 2937 (Al. C-H g.b.); 1635, 1585, 1533, 1500, 1483, 1473 (ar. C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b.); 1419, 1400, 1382 (Al. C-H e.b.); 1338, 1165 (S=O g.b.); 1284 (C-N g.b); 1190 (C=S g.b); 1064 (C-I g.b.); 914, 889, 786 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 831 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

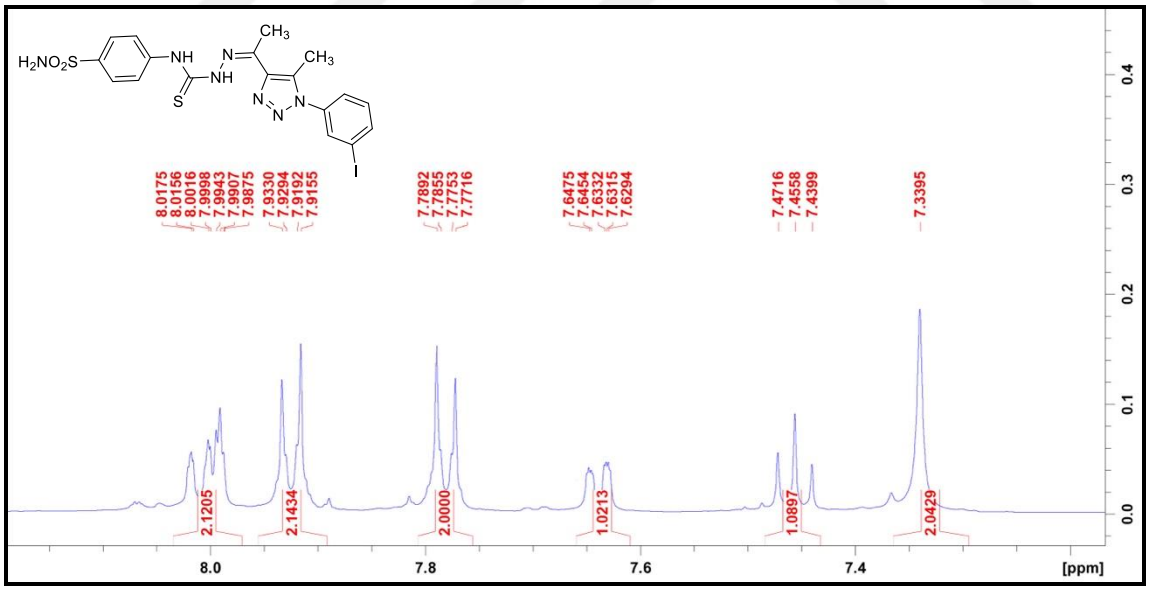


Şekil 4-100: Madde 4h'nin IR spektrumu

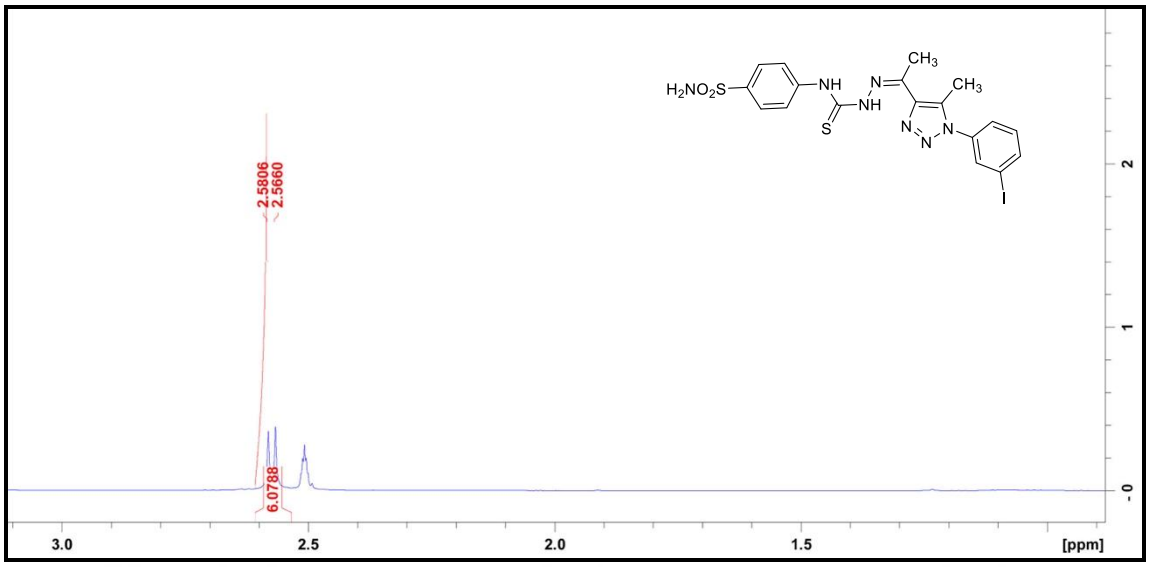
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,57 (3H, s, N=C-CH_3), 2,58 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 7,34 (2H, s, -SO_2NH_2), 7,45 (1H, t, *J*=7,93 Hz, 3-iyodofenil C_5-H), 6,64 (1H, dt, *J*=7,93, 1,07 Hz, 3-iyodofenil C_6-H), 7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H), 7,93 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H), 7,98-8,01 (2H, m, 3-iyodofenil $C_{2,4}$-H), 9,95 (1H, s, CSNH), 11,12 (1H, s, hidrazin N_1-H).



Şekil 4-101: Madde 4h'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)

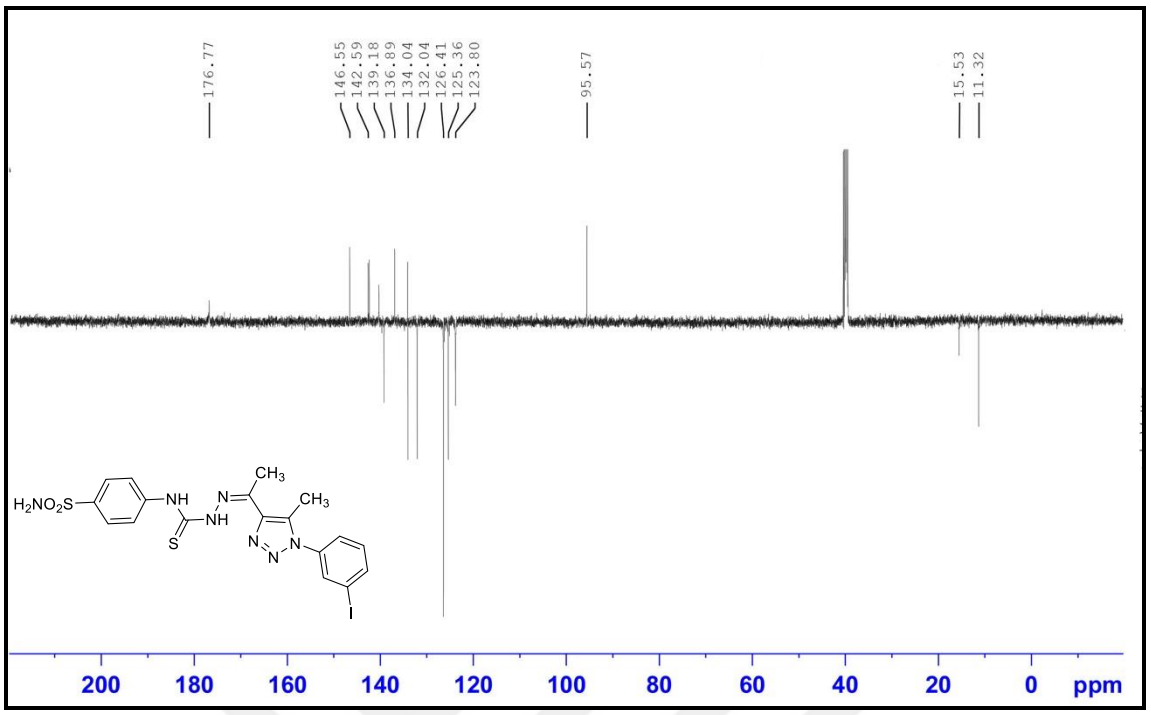


Şekil 4-102: Madde 4h'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,20-8,20 ppm)

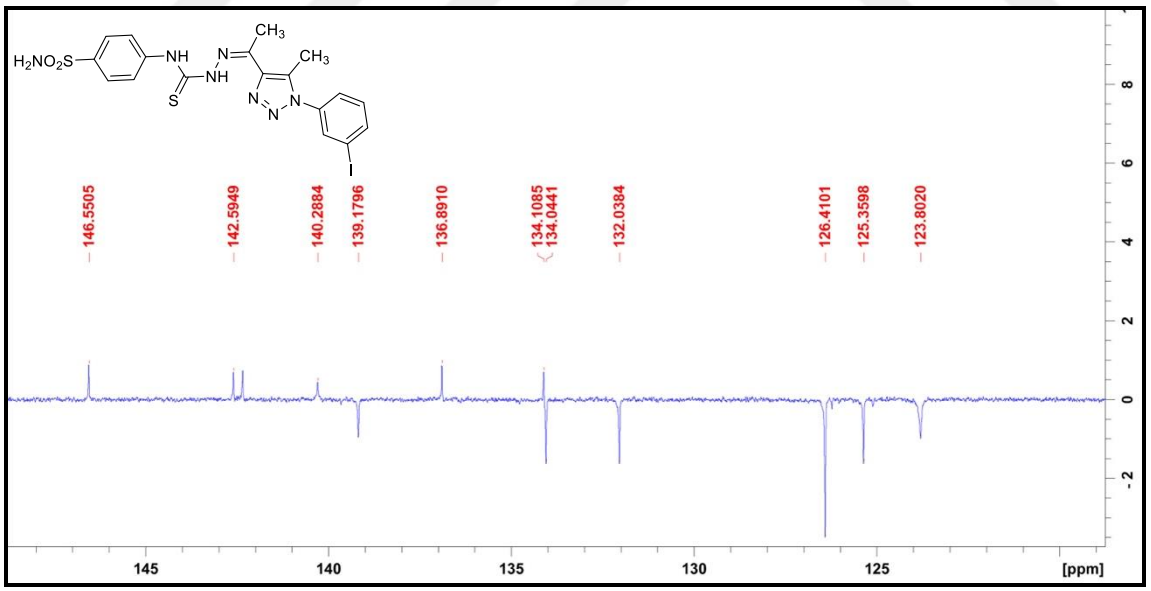


Şekil 4-103: Madde 4h'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 1,00-3,00 ppm)

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 11,32 (triazol C_5-**CH_3**), 15,53 (N=C-**CH_3**), 95,57 (3-iyodofenil C_3), 123,80 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$), 125,36 (3-iyodofenil C_6), 126,41 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$), 132,04 (3-iyodofenil C_5), 134,04 (3-iyodofenil C_2), 134,10 (triazol C_4), 136,90 (3-iyodofenil C_1), 139,18 (3-iyodofenil C_4), 140,28 (4-sülfamoilfenil C_1), 142,31 (4-sülfamoilfenil C_4), 142.59 (triazol C_5), 146,55 (N=C_1), 176,77 (C=S).



Şekil 4-104: Madde 4h'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-200 ppm)



Şekil 4-105: Madde 4h'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 120-150 ppm)

4.1.4.9. 2-{1-[1-(4-İyodofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4i)

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid **(3)** 0,49 g (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine 0,65 g (0,002 mol) 1-[1-(4-iyodofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on **(C9)** ve 0,15 g (0,0004 mol) *para*-toluensülfonik asid eklenir, karışım geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Elde edilen ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Turuncu renkli kristal haldeki saf madde %95 (1,06 g) verimle oluşur.

Erime Derecesi: 166,9-167,2 °C

İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), **C9-** R_f:0,82; **4i-** R_f:0,15

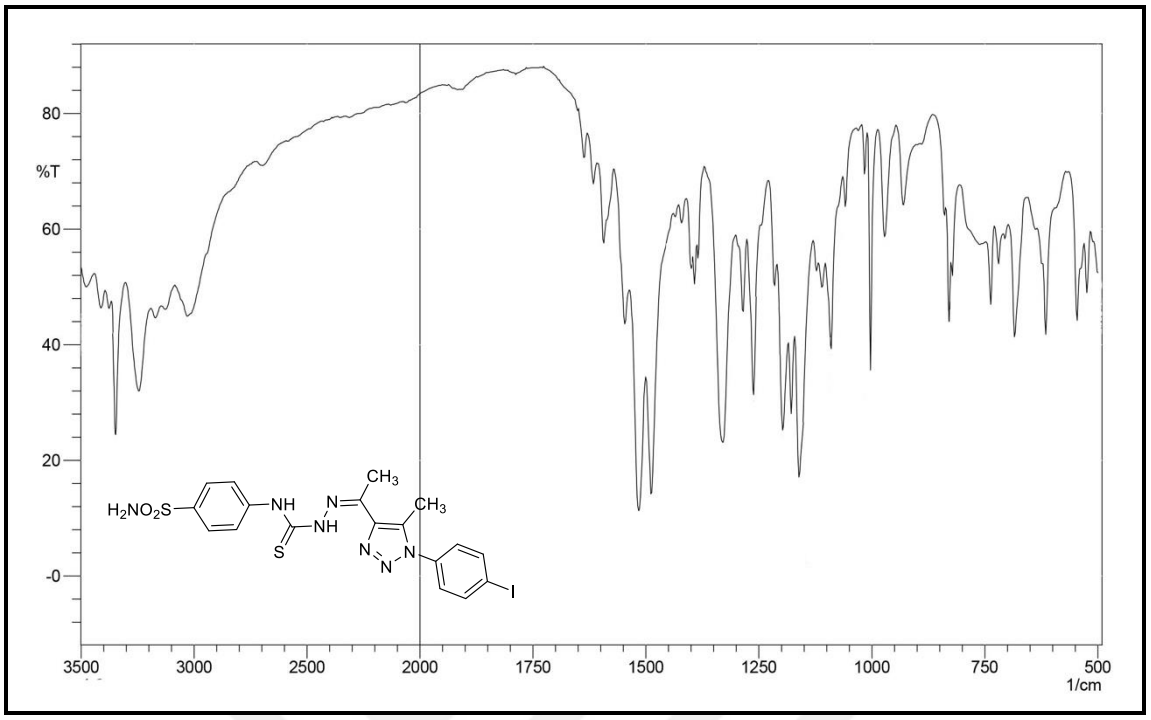
Elementel Analiz: $C_{18}H_{18}IN_7O_2S_2$ (MA: 555,41 g/mol)

Hesaplanan: C: 38,93; H: 3,27; N: 17,65; S: 11,54

Bulunan: C: 39,03; H: 3,04; N: 17,58; S: 11,86

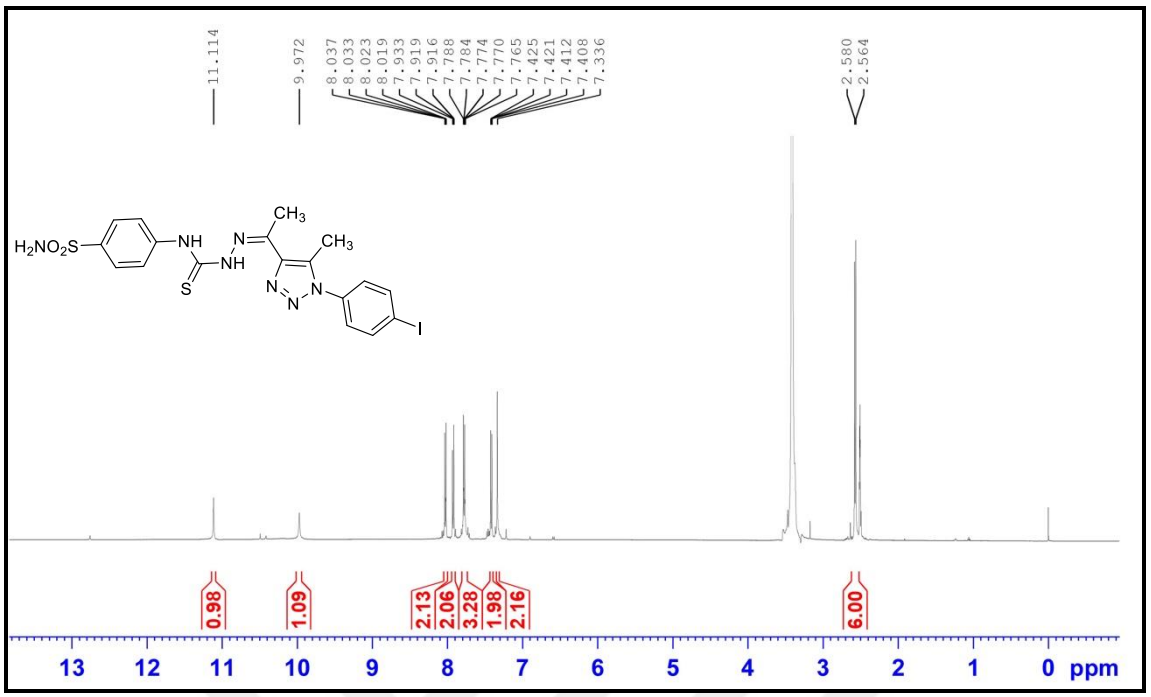
Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3475, 3412, 3377, 3346, 3244 (N-H g.b.); 3126, 3030 (Ar. C-H g.b.); 2998 (Al. C-H g.b.); 1593, 1546, 1516, 1489 (Ar. C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b.); 1421, 1384 (Al. C-H e.b.); 1328, 1161 (S=O g.b.); 1261 (C-N g.b.); 1197 (C=S g.b); 1058 (C-I g.b.); 827, 821 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

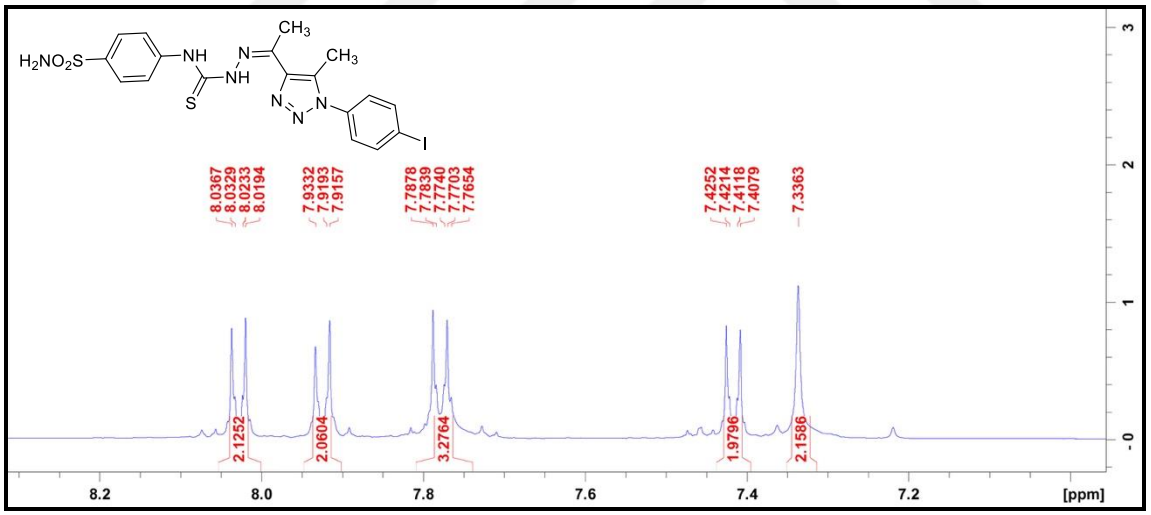


Şekil 4-106: Madde 4i'nin IR spektrumu

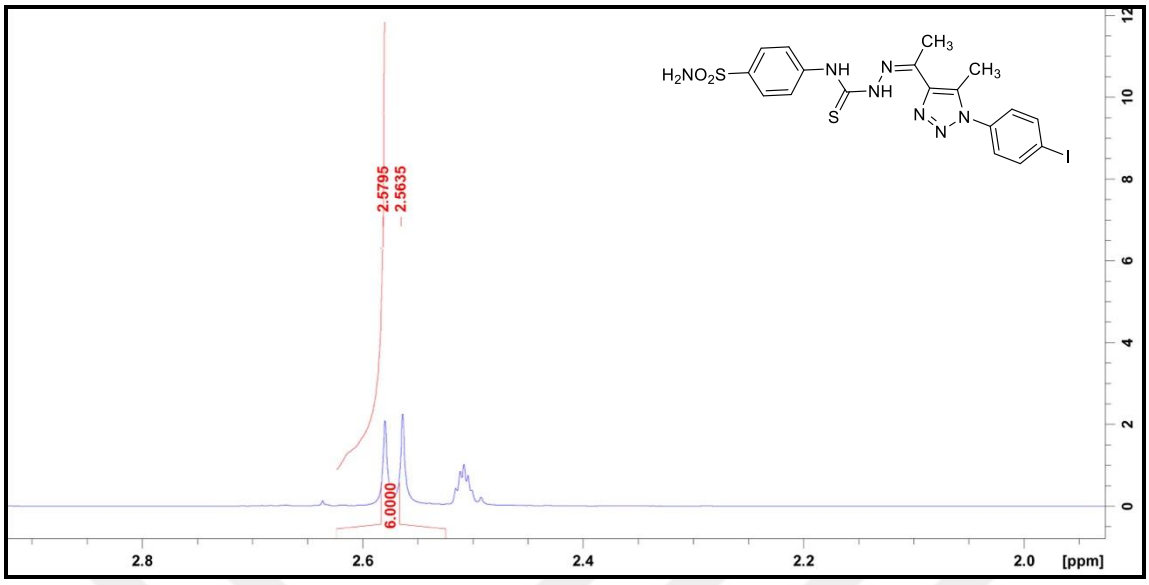
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,56 (3H, s, N=C-CH_3), 2,58 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 7,33 (2H, s, -SO_2NH_2), 7,42 (2H, d, *J*=8,54 Hz, 4-iyodofenil $C_{2,6}$-H), 7,78 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H), 7,92 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H), 8,03 (2H, d, *J*=8,54 Hz, 4-iyodofenil $C_{3,5}$-H), 9,97 (1H, s, CSNH), 11,11 (1H, s, hidrazin N_1-H).



Şekil 4-107: Madde 4i'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-13,00 ppm)

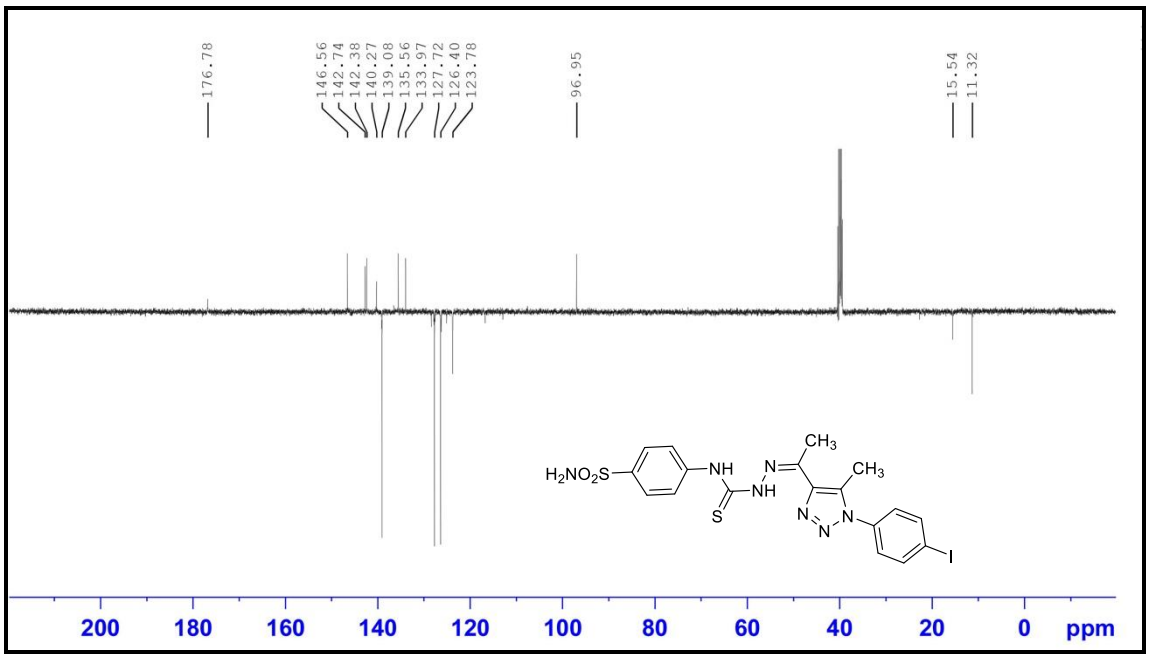


Şekil 4-108: Madde 4i'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,30 ppm)

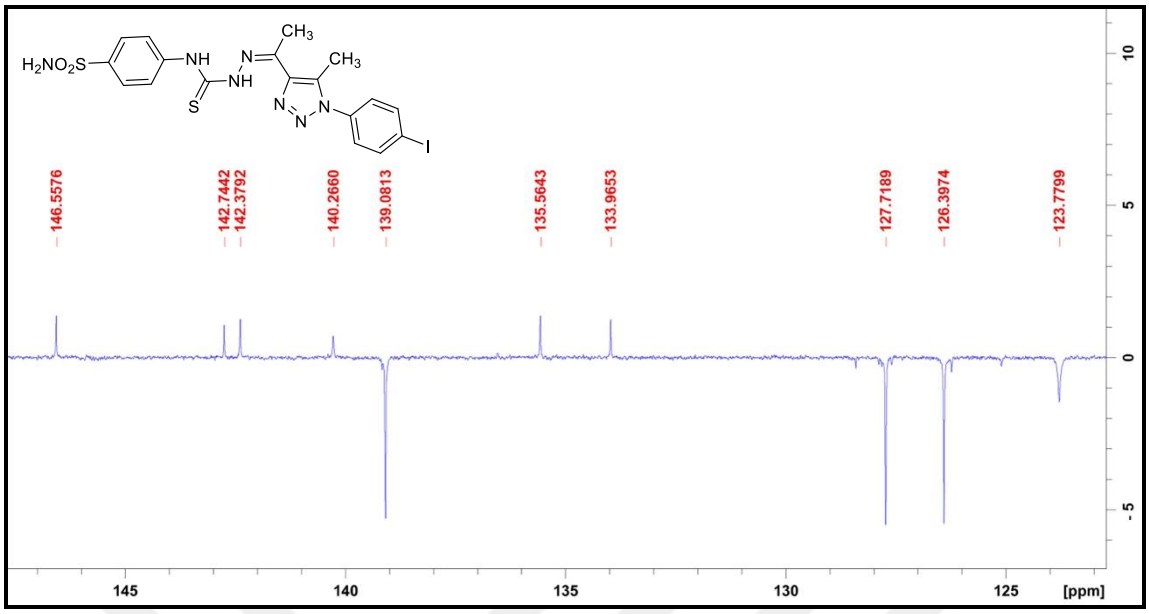


Şekil 4-109: Madde 4i'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 1,95-2,90 ppm)

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 11,32 (triazol C_5-**CH_3**), 15,54 (N=C-**CH_3**), 96,95 (iyodofenil C_4), 123,78 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$), 126,40 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$), 127,72 (4-iyodofenil $C_{2,6}$), 133,97 (triazol C_4), 135,56 (4-iyodofenil C_1), 139,08 (4-iyodofenil $C_{3,5}$), 140,27 (4-sülfamoilfenil C_1), 142,38 (4-sülfamoilfenil C_4), 142,74 (triazol C_5), 146,56 (N=C_1), 176,78 (C=S).



Şekil 4-110: Madde 4i'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm)



Şekil 4-111: Madde 4i'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 123-146 ppm)

4.1.4.10. 2-{1-[5-Metil-1-(3-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4j)

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (3) 0,49 g (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine 0,43 g (0,002 mol) 4.1.3.10. 1-[5-Metil-1-(3-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C10) ve 0,15 g (0,0004 mol) *para*-toluensülfonik asid eklenir, karışım geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Elde edilen ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal haldeki saf madde %94 (0,88 g) verimle oluşur.

Erime Derecesi: 216,4-216,8 °C

İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), **C10-** R_f:0,91; **4j-** R_f:0,10

Elementel Analiz: $C_{19}H_{21}N_7O_2S_2$ (MA: 443,54 g/mol)

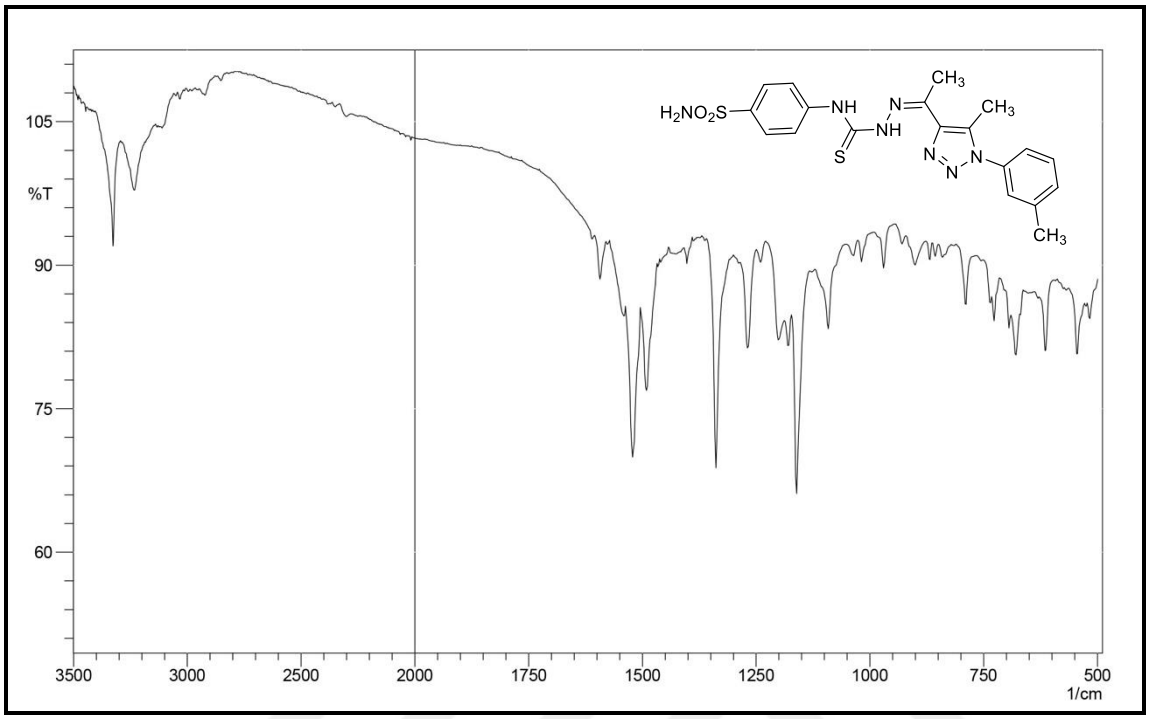
Hesaplanan: C: 51,45; H: 4,77; N: 22,11; S: 14,46

Bulunan: C: 51,83; H: 4,37; N: 21,84; S: 14,14

Spektral Bulgular:

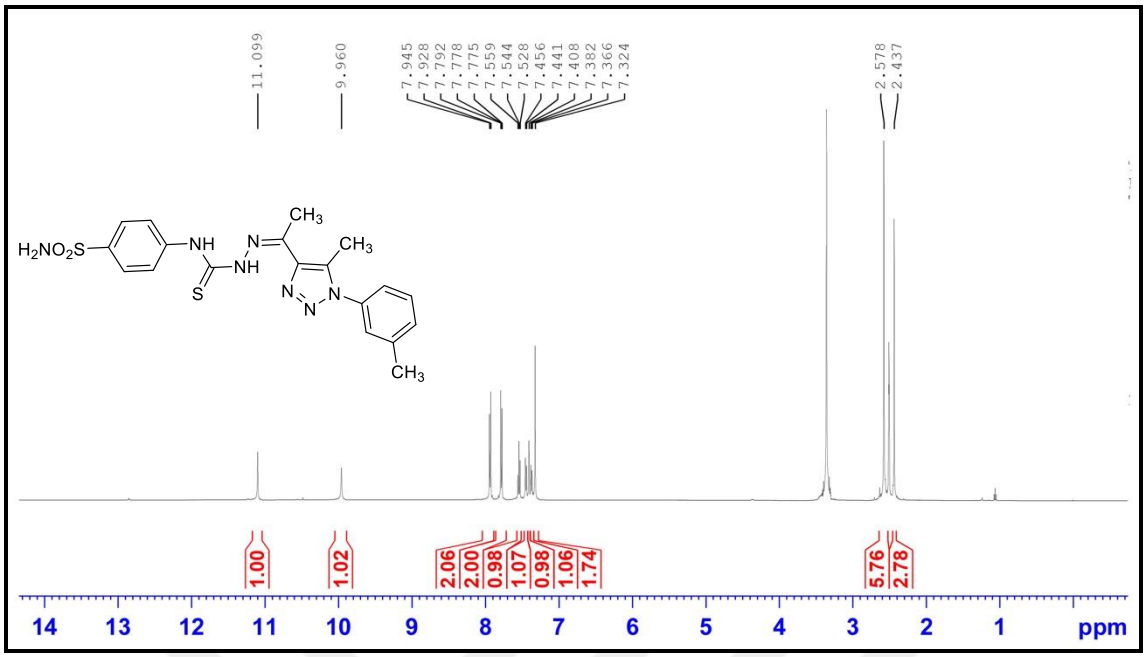
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3327, 3233 (N-H g.b.); 3111, 3032 (Ar. C-H g.b); 2931, 2852 (Al. C-H g.b.); 1608, 1593, 1541, 1521, 1490 (Ar. C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b.);

1413, 1402 (Al. C-H e.b.); 1338, 1161 (S=O g.b.); 1269 (C-N g.b.); 1201 (C=S g.b.); 929, 867, 788 (1,3-disübstitüe Ar. Ar. C-H e.b.); 835 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

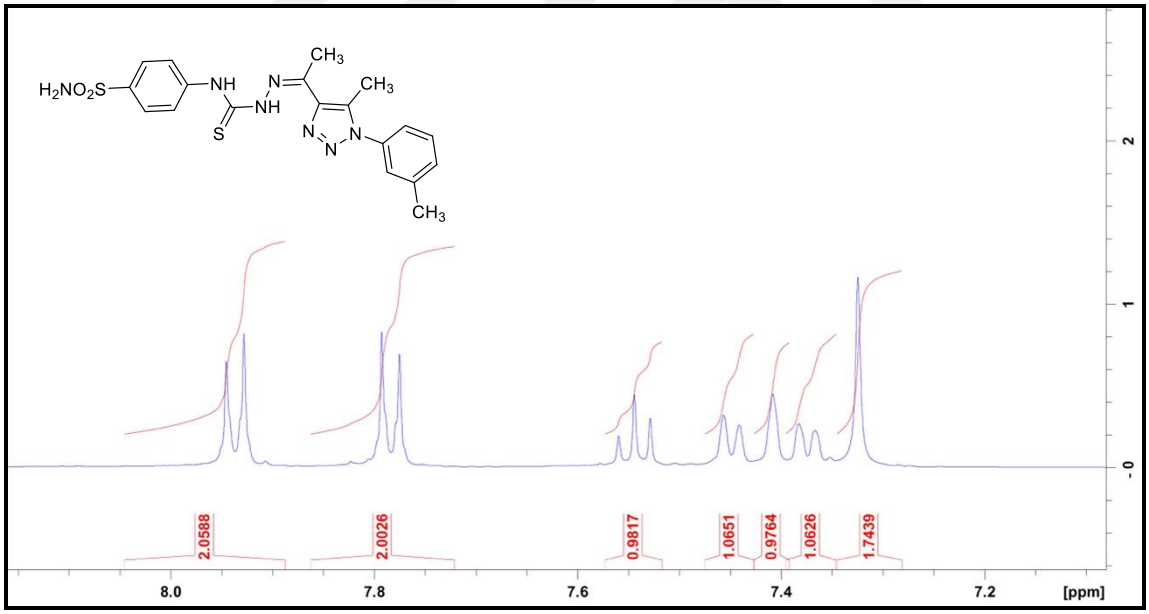


Şekil 4-112: Madde 4j'nin IR spektrumu

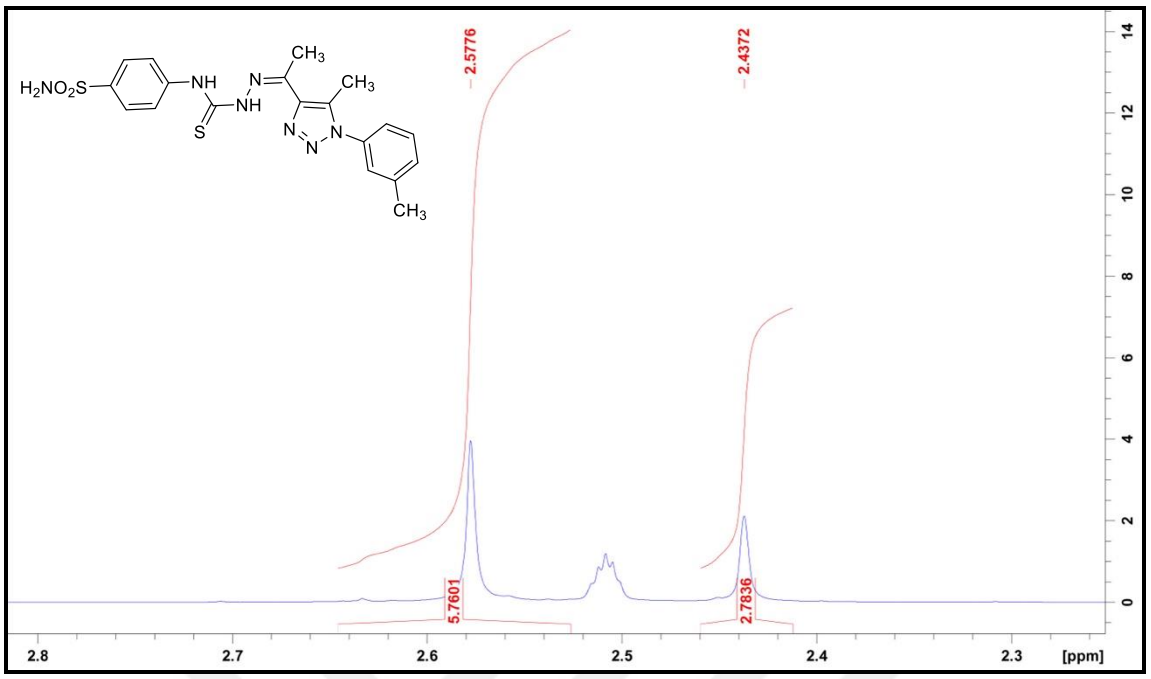
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,44 (3H, s, 3-metilfenil 3-CH_3), 2,58 (6H, s, N=C-CH_3 ve triazol C_5-CH_3), 7,32 (2H, s, -SO_2NH_2), 7,38 (1H, d, *J*=7,93 Hz, 3-metilfenil C_6-H), 7,41 (1H, yaygın s, 3-metilfenil C_2-H), 7,45 (1H, d, *J*=7,63 Hz, 3-metilfenil C_4-H), 7,54 (1H, t, *J*=7,78 Hz, 3-metilfenil C_5-H), 7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H), 7,94 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H), 9,96 (1H, s, CSNH), 11,10 (1H, s, hidrazin N_1-H).



Şekil 4-113: Madde 4j'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm)

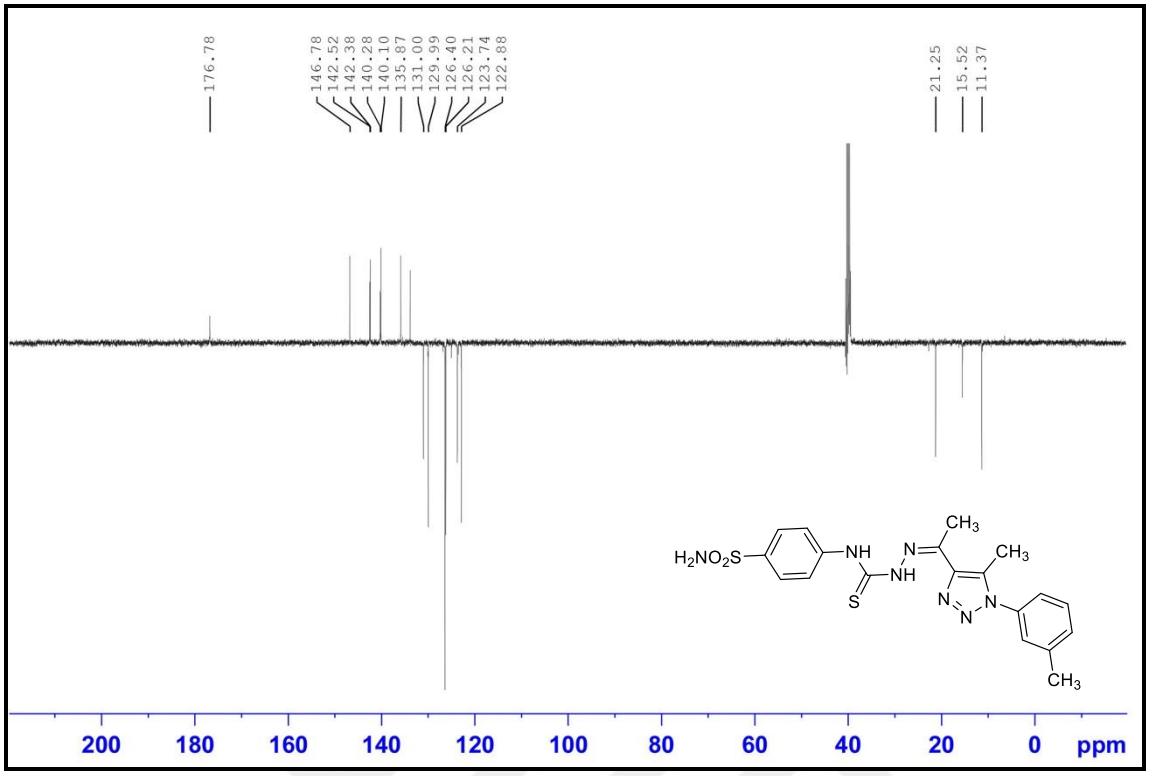


Şekil 4-114: Madde 4j'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,10-8,15 ppm)

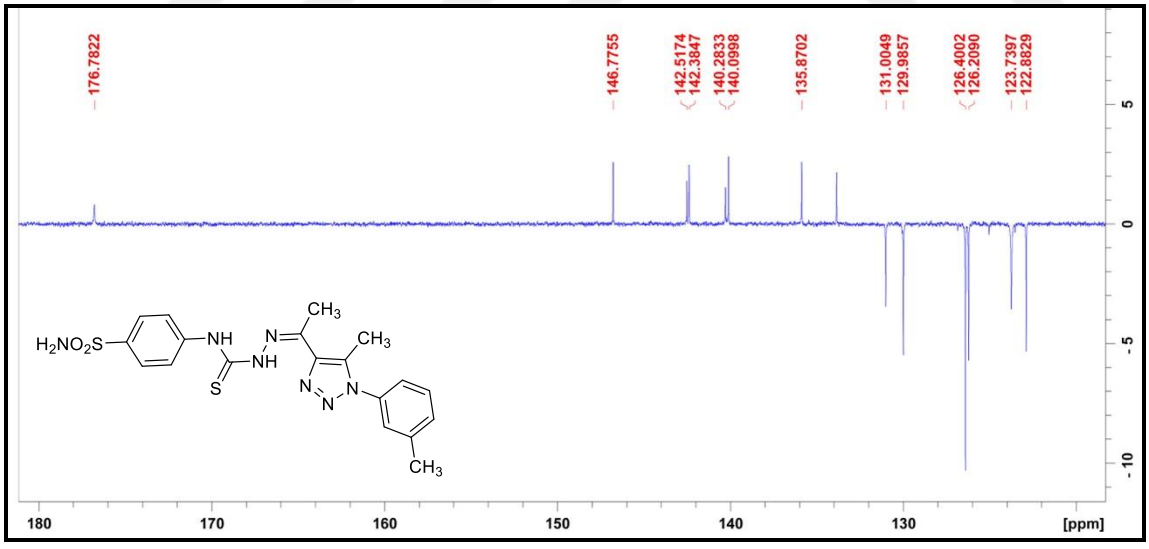


Şekil 4-115: Madde 4j'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,26-2,80 ppm)

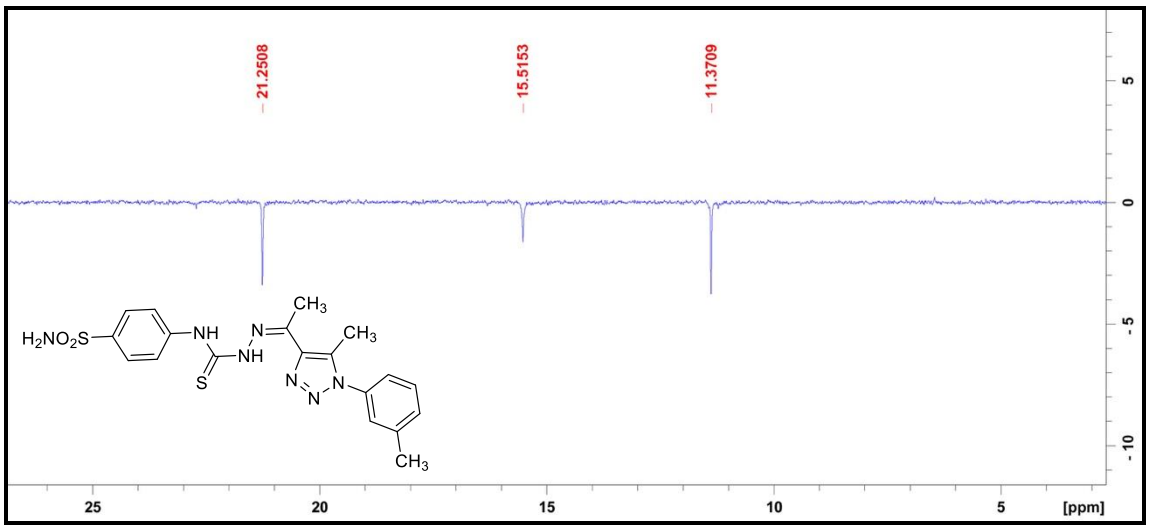
^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 11,37 (triazol C_5-**CH_3**), 15,52 (N=C-**CH_3**), 21,25 (3-metilfenil 3-CH_3), 122,88 (3-metilfenil C_6), 123,74 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$), 126,21 (3-metilfenil C_2), 126,40 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$), 129,99 (3-metilfenil C_5), 131,00 (3-metilfenil C_4), 133,84 (triazol C_4), 135,87 (3-metilfenil C_1), 140,10 (3-metilfenil C_3), 140,28 (4-sülfamoilfenil C_1), 142,38 (4-sülfamoilfenil C_4), 142,52 (triazol C_5), 146,78 (N=C_1), 176,78 (C=S).



Şekil 4-116: Madde 4j'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm)

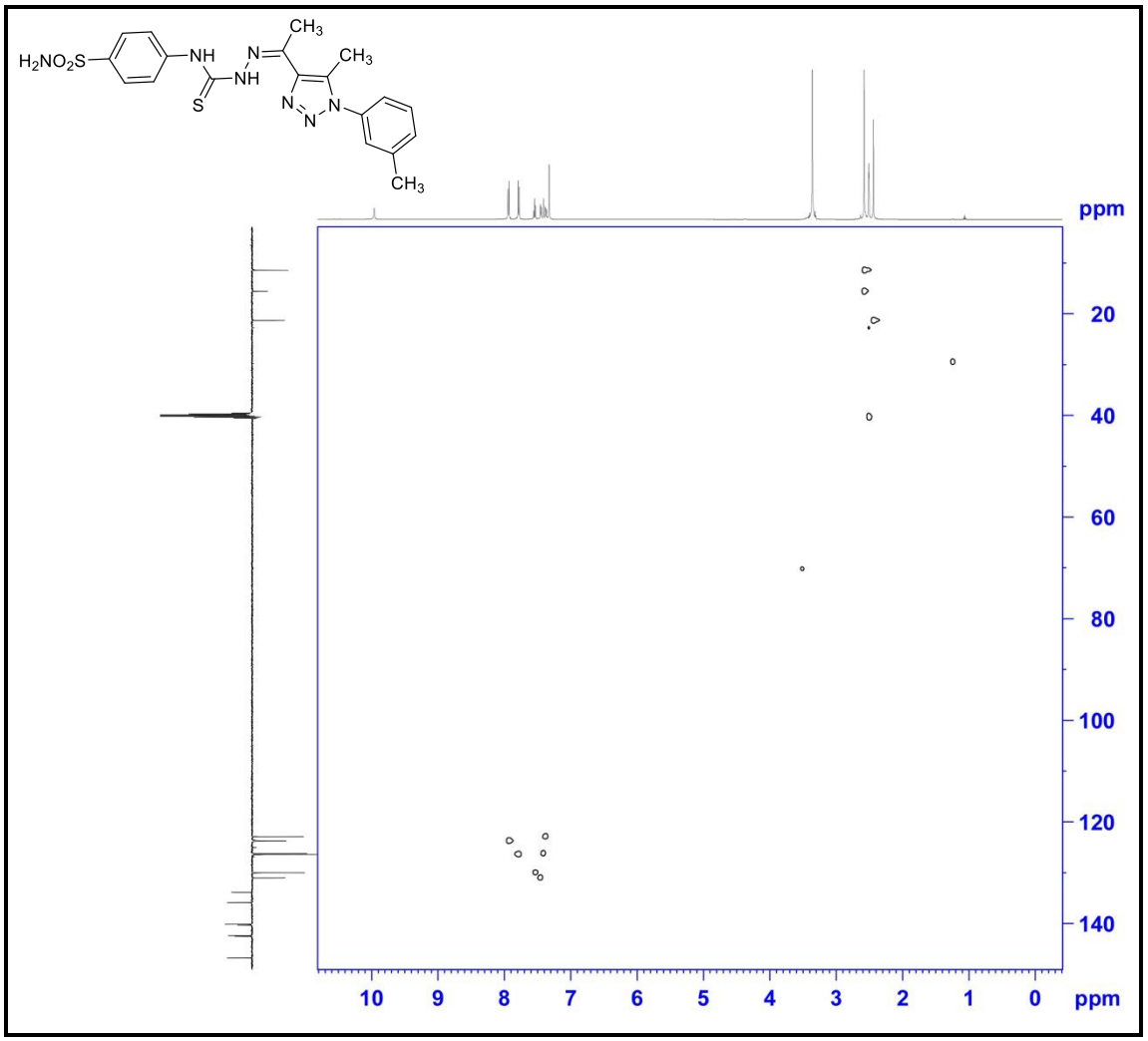


Şekil 4-117: Madde 4j'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 120-180 ppm)

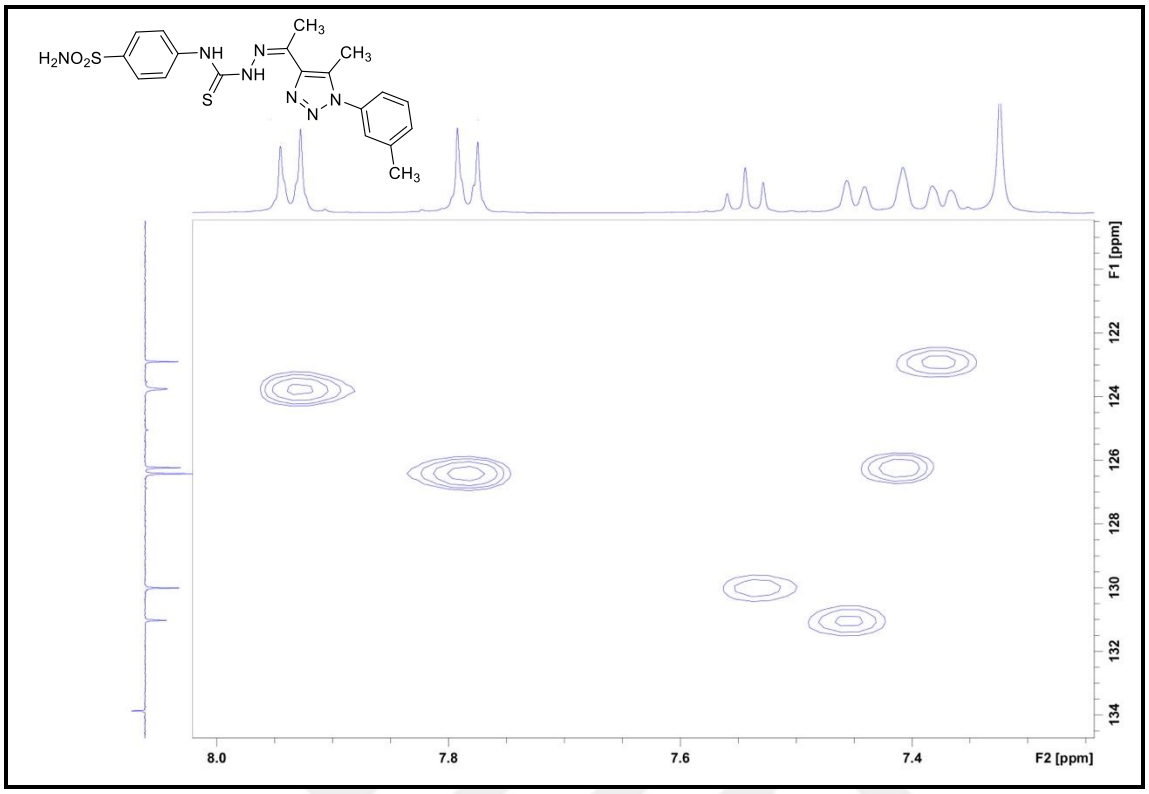


Şekil 4-118: Madde 4j'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 3-27 ppm)

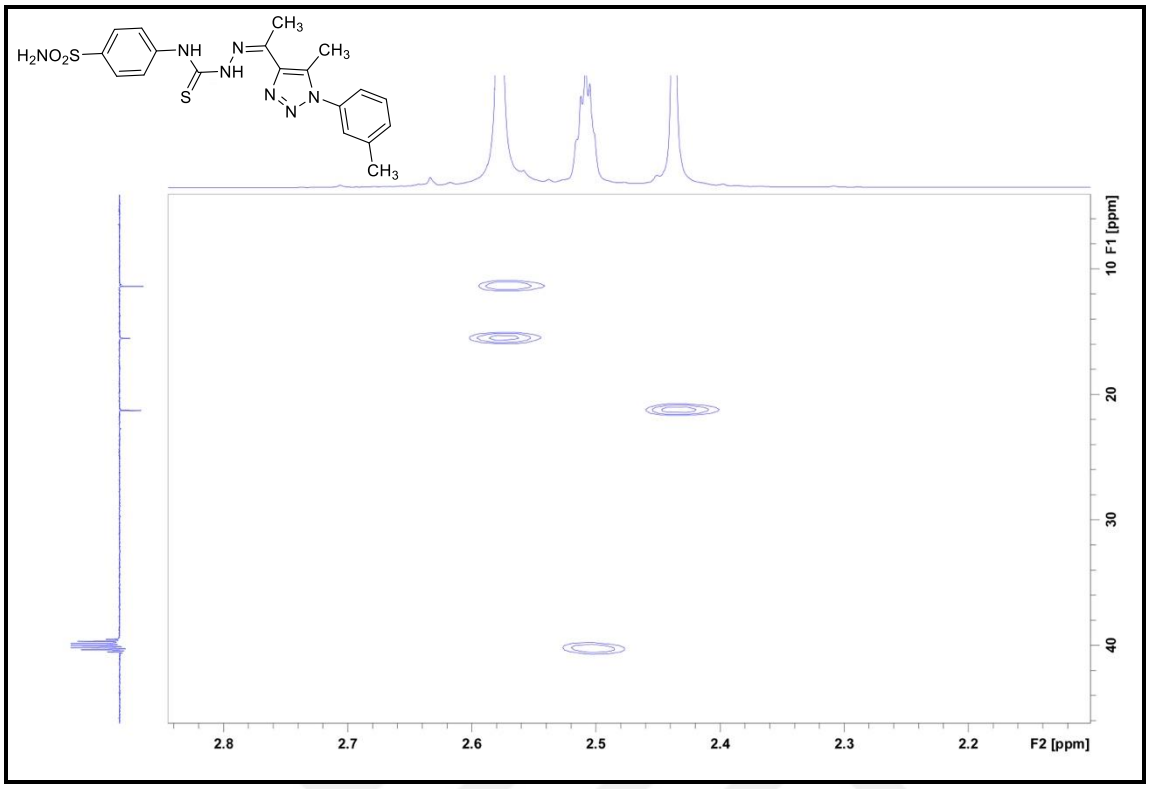
^{13}C-NMR (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 11,37 ve 15,52 [triazol C_5-**CH_3** ve N=C-**CH_3** - 2,58 (6H, s, triazol C_5-CH_3 ve N=C-CH_3)]; 21,25 [3-metilfenil 3-CH_3 - 2,44 (3H, s, 3-metilfenil 3-CH_3)]; 122,88 [3-metilfenil C_6 - 7,38 (1H, d, *J*=7,93 Hz, 3-metilfenil C_6-H)]; 123,74 [4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$ - 7,94 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)]; 126,21 [3-metilfenil C_2 - 7,41 (1H, yaygın s, 3-metilfenil C_2-H)]; 126,40 [4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$ - 7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H)]; 129,99 [3-metilfenil C_5 - 7,54 (1H, t, *J*=7,78 Hz, 3-metilfenil C_5-H)]; 131,00 [3-metilfenil C_4 - 7,45 (1H, d, *J*=7,63 Hz, 3-metilfenil C_4-H)].



Şekil 4-119: Madde 4j'nin HSQC-2D spektrumu (δ 0-11 ppm; δ 0-150 ppm)

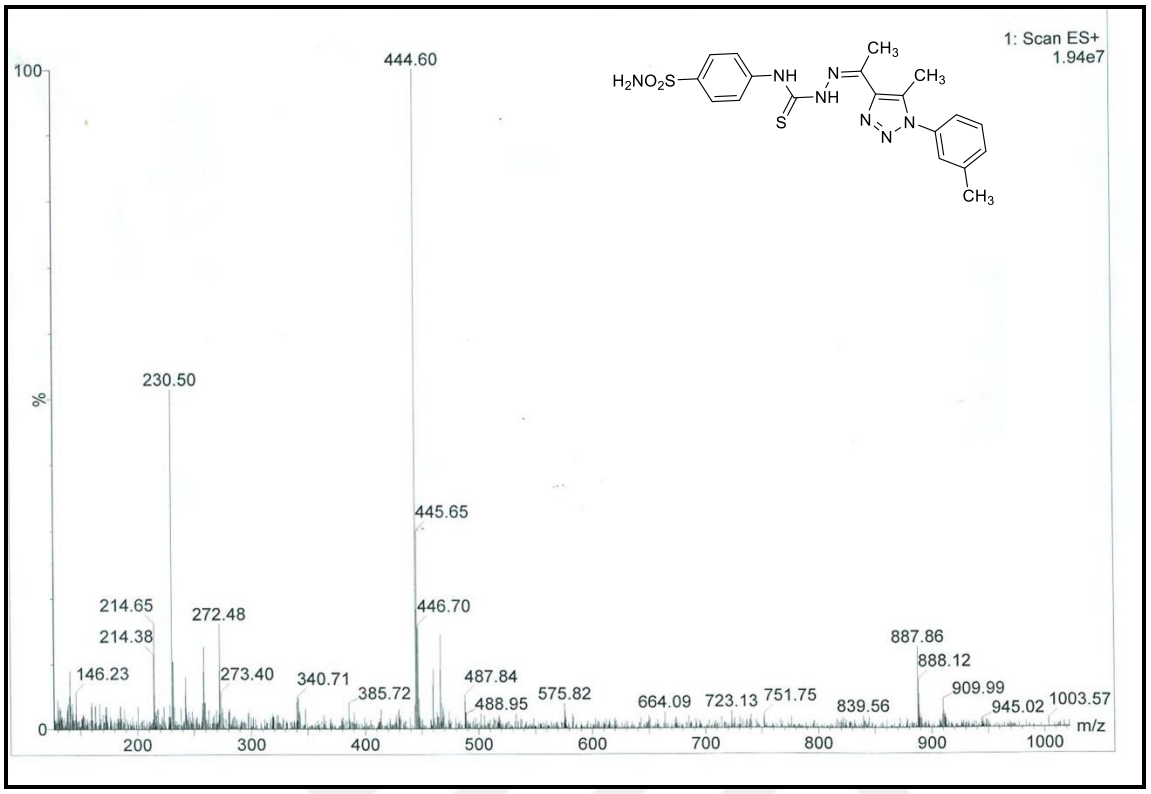


Şekil 4-120: Madde 4j'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,25-8,00 ppm; δ 120-134 ppm)



Şekil 4-121: Madde 4j'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,10-2,84 ppm; δ 4-46 ppm)

MS (ESI+) m/z (%): 444 ($[M+H]^+$; 100); 446 ($[M+2+H]^+$, 20).



Şekil 4-122: Madde 4j'nin Mass spektrumu

4.1.4.11. 2-{1-[5-Metil-1-(4-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4k)

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (3) 0,49 g (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine madde 0,43 g (0,002 mol) 4.1.3.11. 1-[5-Metil-1-(4-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C11) ve 0,15 g (0.0004 mol) *para*-toluensülfonik asid eklenir, karışım geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Elde edilen ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal haldeki saf madde %96 (0,85 g) verimle oluşur.

Erime Derecesi: 238,8-239,9 °C

İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), **C11-** R_f:0,83; **4k-** R_f: 0,10

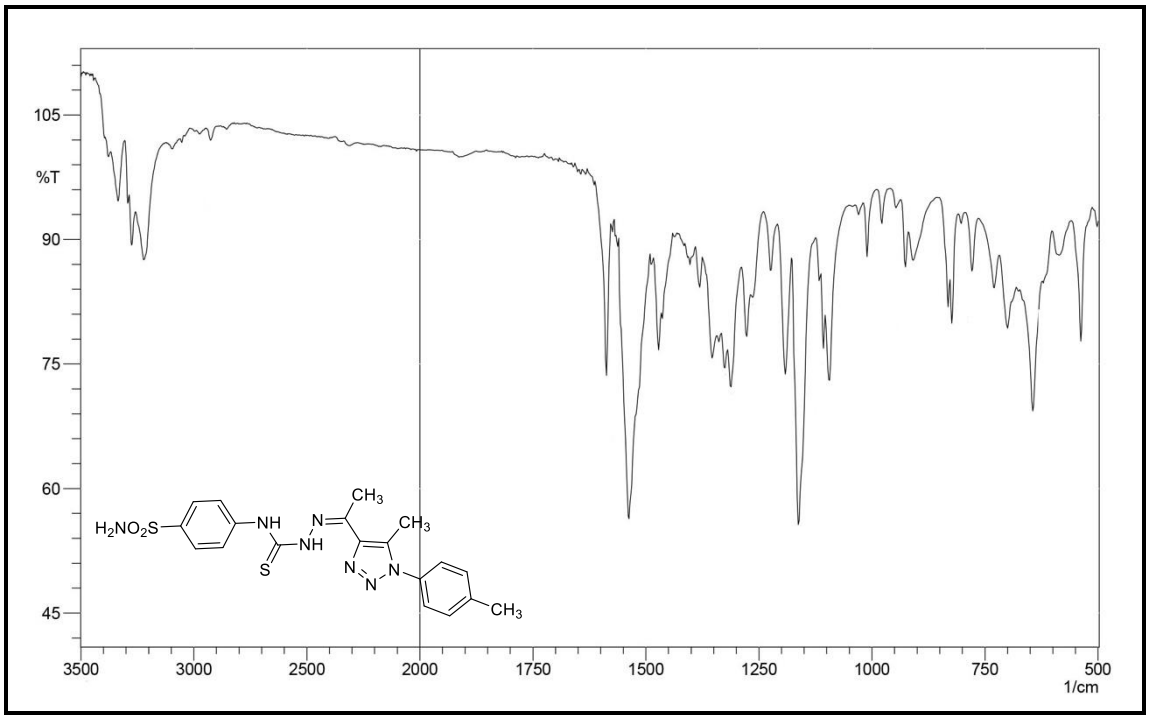
Elementel Analiz: $C_{19}H_{21}N_7O_2S_2$ (MA: 443,54 g/mol)

Hesaplanan: C: 51,45; H: 4,77; N: 22,11; S: 14,46

Bulunan: C: 51,78; H: 4,44; N: 22,33; S: 14,54

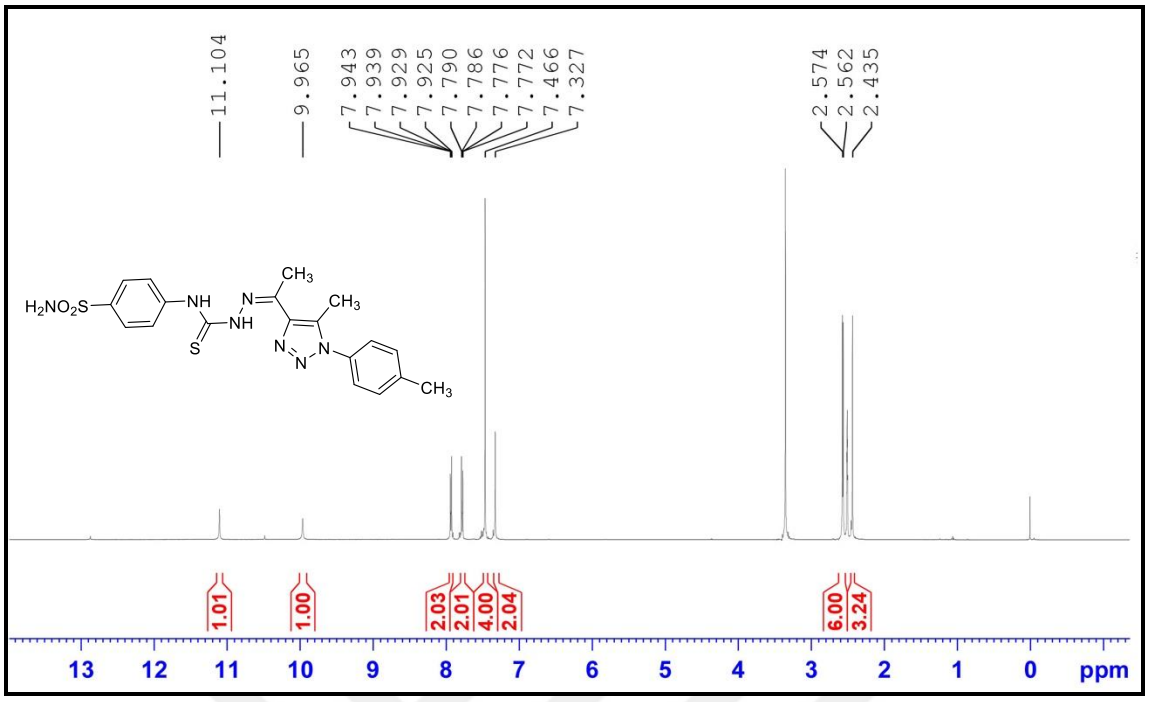
Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3377, 3334, 3273, 3221 (N-H g.b.); 3126, 3101, 3049, 3005 (Ar. C-H g.b.); 2926 (Al. C-H g.b.); 1587, 1537, 1471, 1463 (Ar. C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b.); 1402, 1381 (Al. C-H e.b.); 1311, 1163 (S=O g.b.); 1276 (C-N g.b.); 1192 (C=S g.b.); 823 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

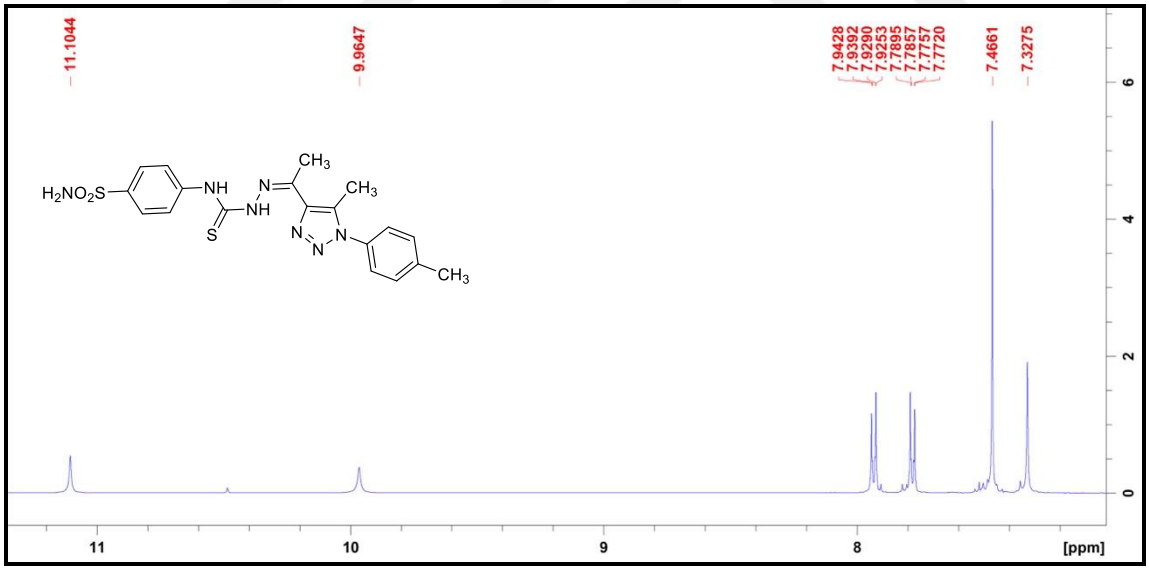


Şekil 4-123: Madde 4k'ın IR spektrumu

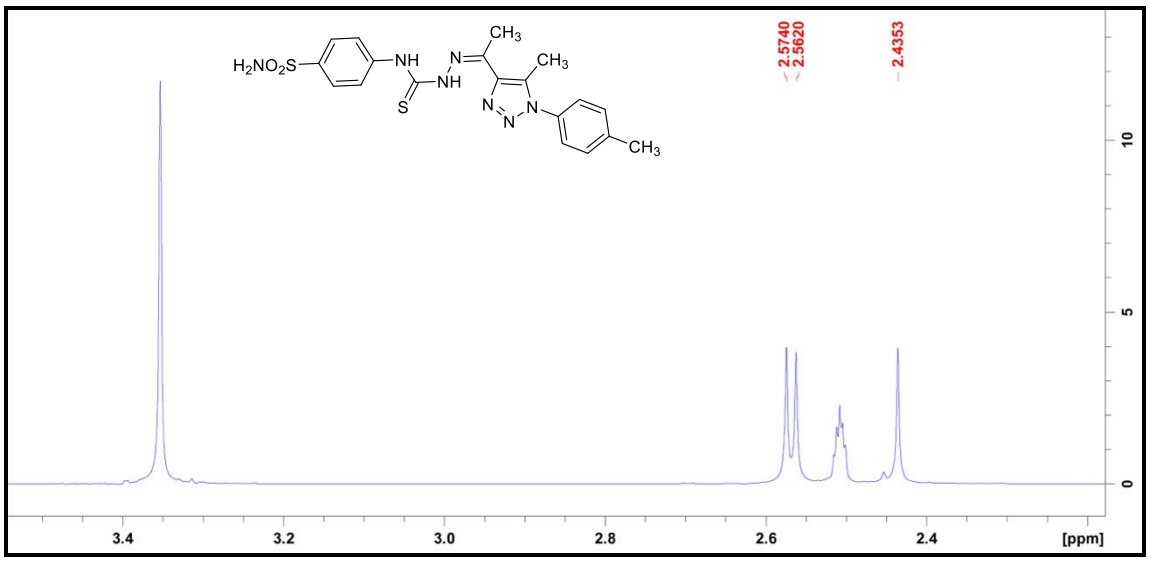
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,43 (3H, s, 4-metilfenil 4-CH_3), 2,56 (3H, s, N=C-CH_3), 2,57 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 7,33 (2H, s, -SO_2NH_2), 7,47 (4H, s, 4-metilfenil $C_{2,3,4,5}$-H), 7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H), 7,94 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H), 9,96 (1H, s, CSNH), 11,10 (1H, s, hidrazin N_1-H).



Şekil 4-124: Madde 4k'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm)

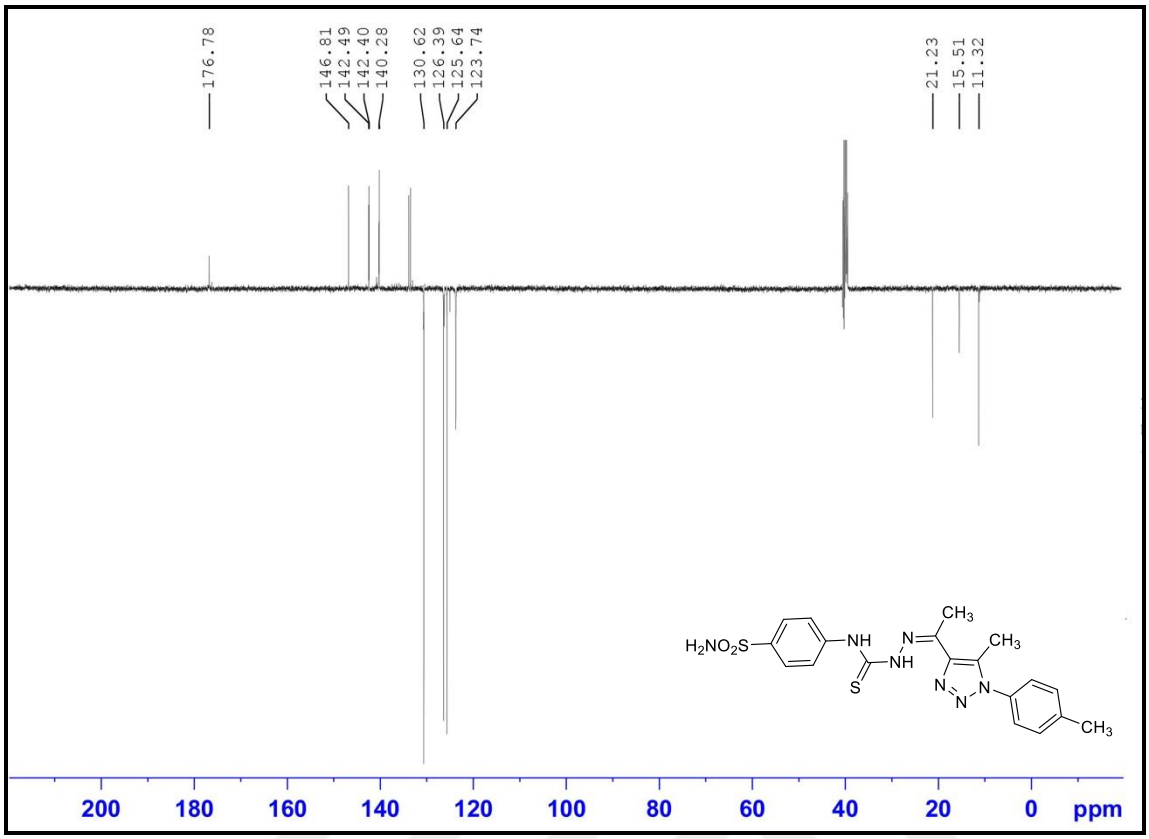


Şekil 4-125: Madde 4k'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-11,40 ppm)

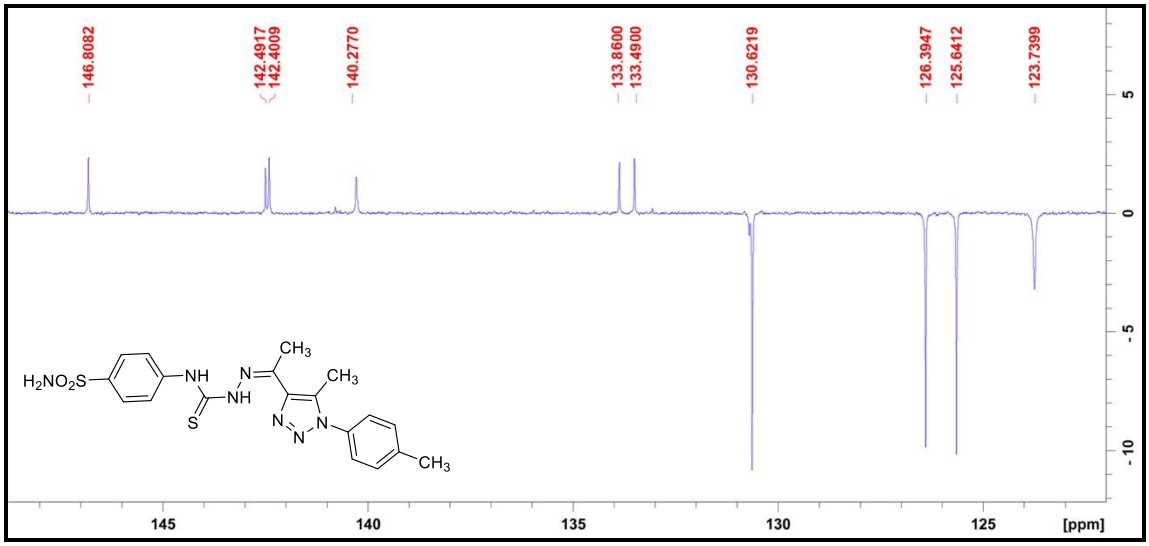


Şekil 4-126: Madde 4k'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,20-3,50 ppm)

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 11,32 (triazol C_5-**CH_3**), 15,52 (N=C-**CH_3**), 21,23 (4-metilfenil 4-CH_3), 123,74 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$), 125,64 (4-metilfenil $C_{2,6}$), 126,39 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$), 130,62 (4-metilfenil $C_{3,5}$), 133,49 (4-metilfenil C_1), 133,86 (triazol C_4), 140,21 (4-metilfenil C_4), 140,28 (4-sülfamoilfenil C_1), 142,40 (4-sülfamoilfenil C_4), 142,49 (triazol C_5), 146,81 (N=C_1), 176,78 (C=S).



Şekil 4-127: Madde 4k'nın ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm)



Şekil 4-128: Madde 4k'nın ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 122-148 ppm)

4.1.4.12. 2-(1-{5-Metil-1-[3-(triflorometil)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}etiliden)-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4l)

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid **(3)** 0,49 g (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine 0,53 g (0,002 mol) 1-{5-metil-1-[3-(triflorometil)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}etan-1-on **(C12)** ve 0,15 g (0,0004 mol) *para*-toluensülfonik asid eklenir, karışım geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Elde edilen ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal haldeki saf madde %85 (0,85 g) verimle oluşur.

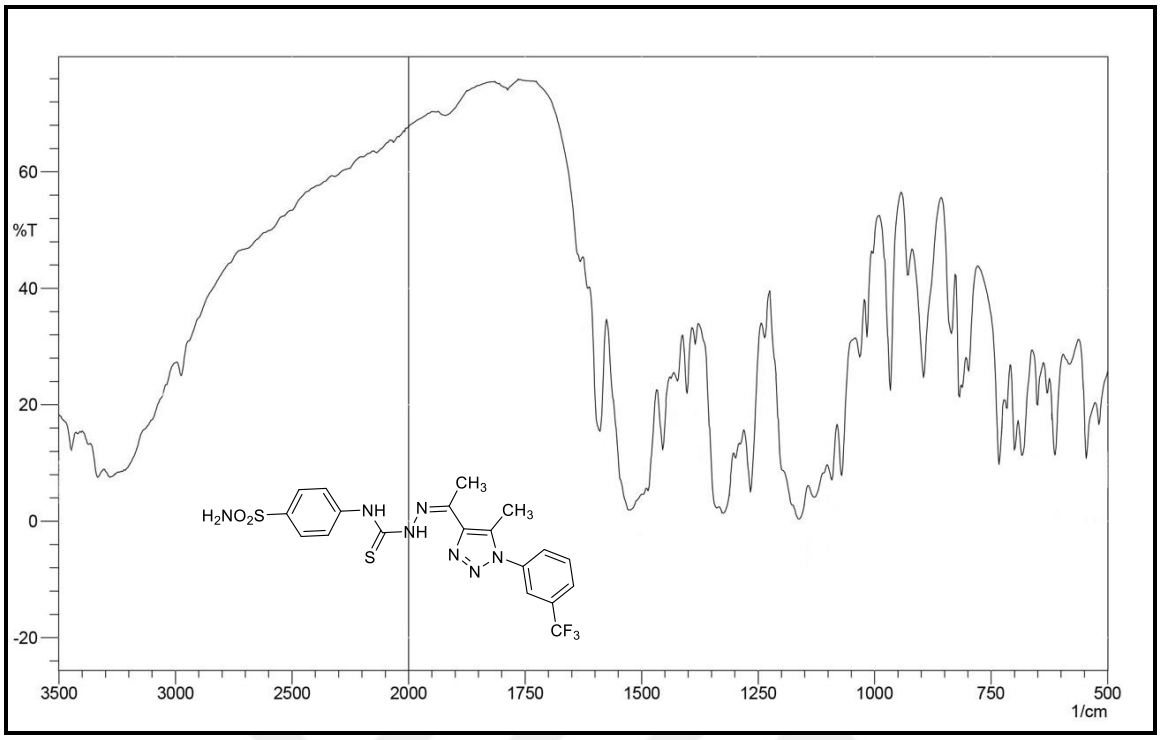
Erime Derecesi: 192,9-193,3 °C

İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), **C12-** R_f:0,80; **4l-** R_f: 0,10

Elementel Analiz: $C_{19}H_{18}F_3N_7O_2S_2$ (MA: 497,52 g/mol)

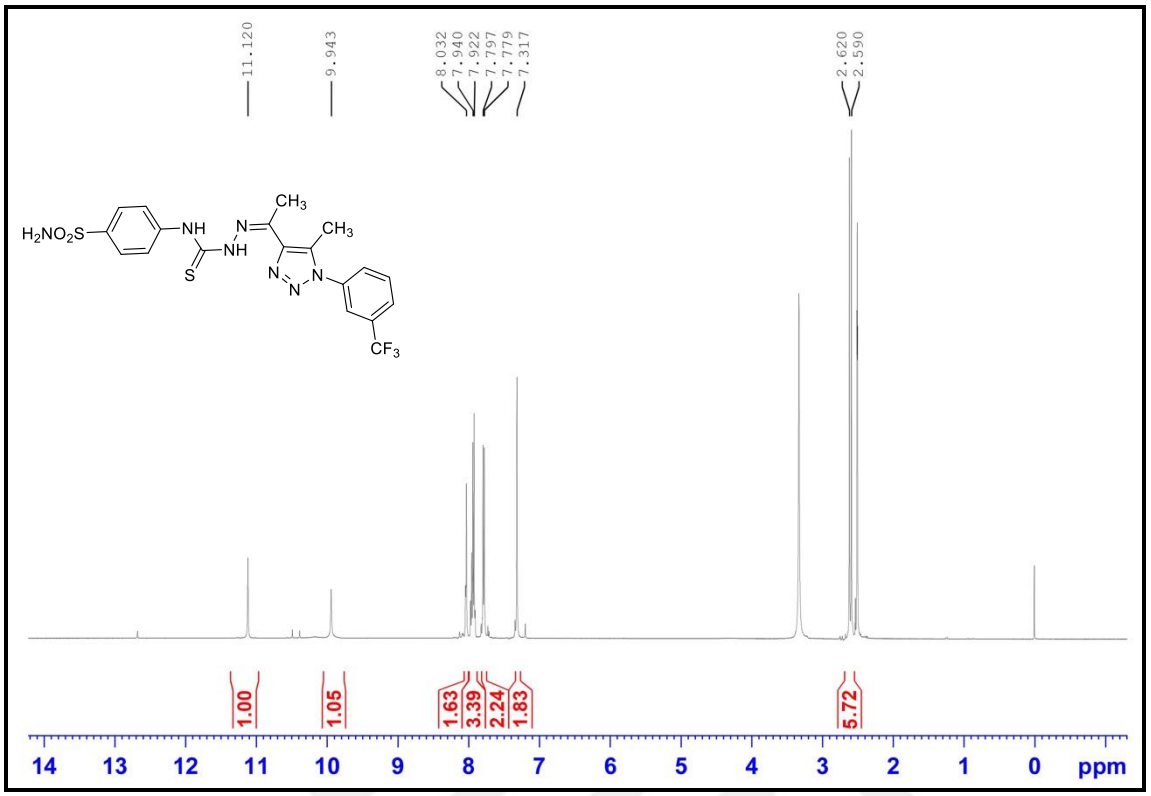
Hesaplanan: C: 45,87; H: 3,65; N: 19,71; S: 12,89
Bulunan: C: 45,73; H: 3,36; N: 19,41; S: 12,58

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3417, 3371, 3332, 3280, 3273, 3217 (N-H g.b.); 3099, 3037 (Ar. C-H g.b.); 2976 (Al. C-H g.b.); 1631, 1589, 1527, 1487, 1456 (Ar. C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b.); 1436, 1402, 1384 (Al. C-H e.b.); 1325, 1163 (S=O g.b.); 1267 (C-N g.b); 1236 (C=S g.b.), 1130 (C-F g.b.); 927, 894, 793 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 835 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

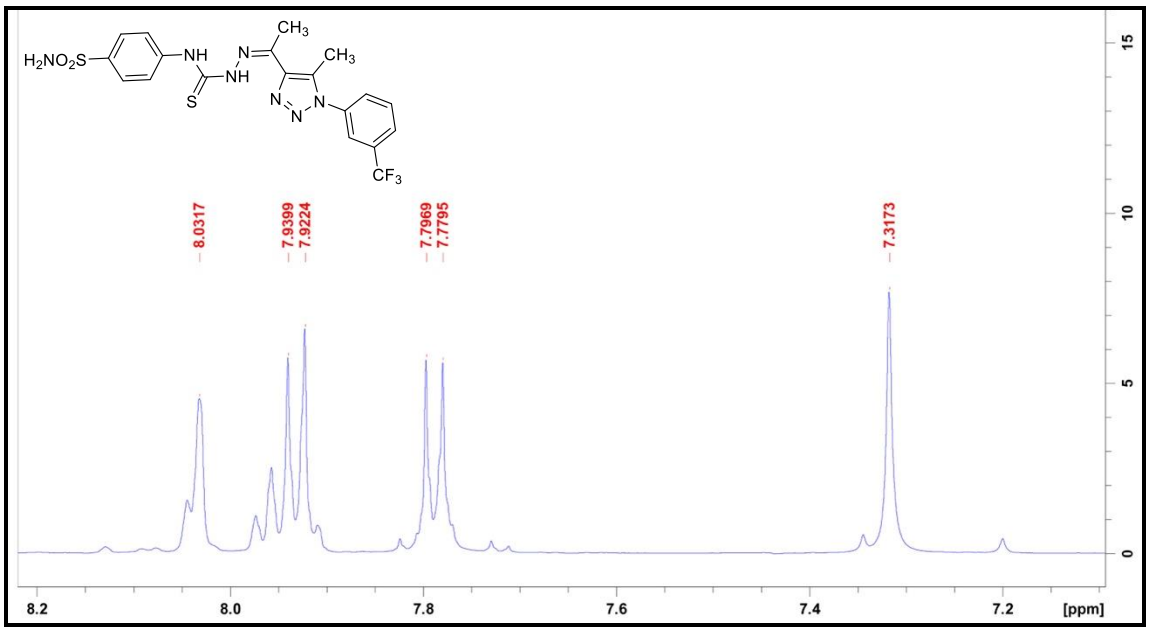


Şekil 4-129: Madde 4l'nin IR spektrumu

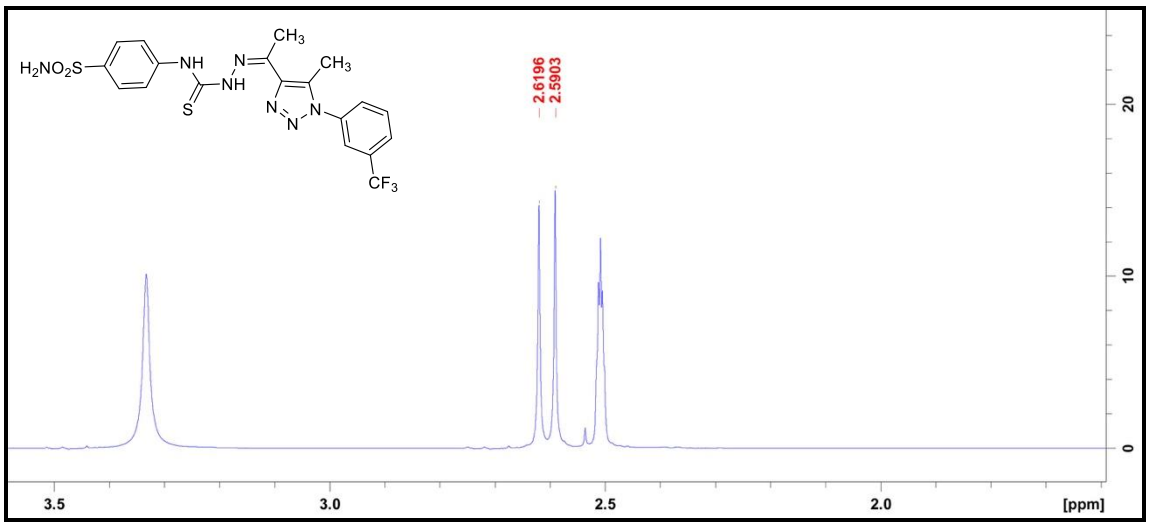
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,59 (3H, s, N=C-CH_3), 2,62 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 7,32 (2H, s, -SO_2NH_2), 7,79 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H), 7,91 -7,94 (4H, m, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H ve 3-triflorometilfenil $C_{5,6}$-H), 8,03-8,04 (2H, m 3-triflorometilfenil $C_{2,4}$-H), 9,94 (1H, s, CSNH), 11,12 (1H, s, hidrazin N_1-H).



Şekil 4-130: Madde 4l'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm)

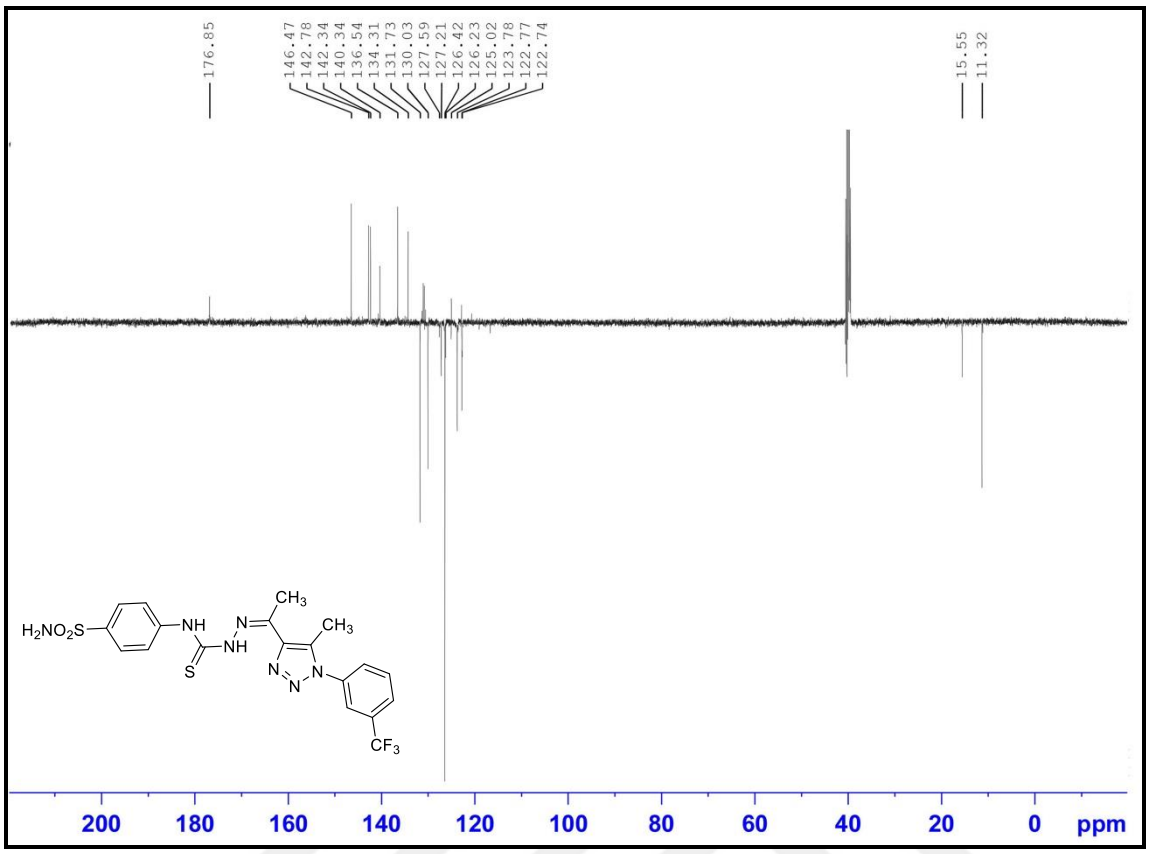


Şekil 4-131: Madde 4l'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,2-8,2 ppm)

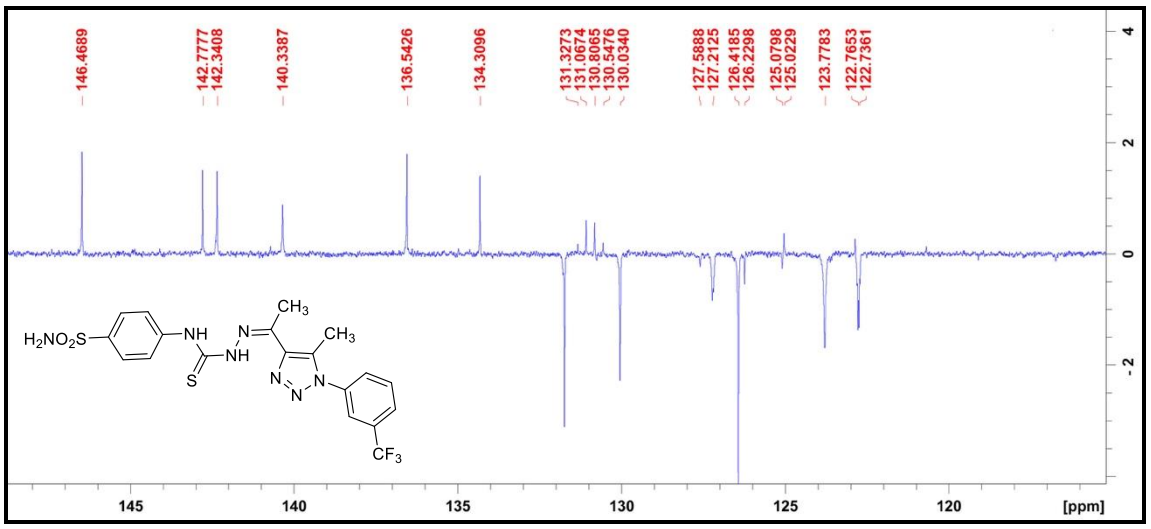


Şekil 4-132: Madde 4l'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,00-3,50 ppm)

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 11,32 (triazol C_5-**CH_3**), 15,55 (N=C-**CH_3**), 122,75 (q, *J*=3,68 Hz, 3-triflorometilfenil C_2), 123,78 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$), 123,89 (q, *J*=273,00 Hz, 3-CF_3), 126,42 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$), 127,40 (q, *J*=2.76 Hz, 3-triflorometilfenil C_4), 130,03 (3-triflorometilfenil C_6), 130,93 (q, *J*=32,17 Hz, 3-florometilfenil C_3), 131,73 (3-triflorometilfenil C_5), 134,31 (triazol C_4), 136,54 (3-triflorometilfenil C_1), 140,34 (4-sülfamoilfenil C_1), 142,34 (4-sülfamoilfenil C_4), 142,78 (triazol C_5), 146,47 (N=C_1), 176,85 (C=S).

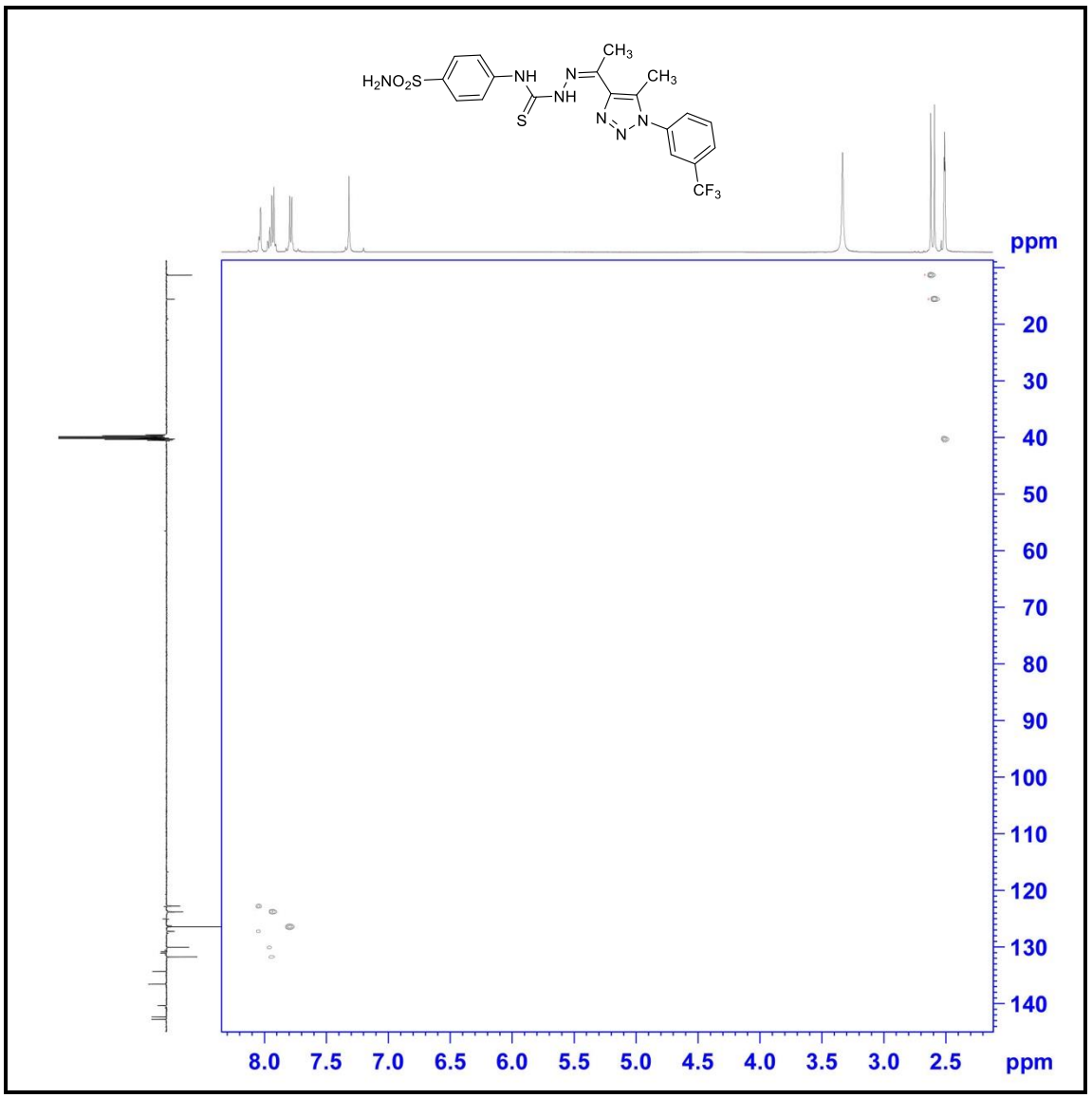


Şekil 4-133: Madde 4l'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm)

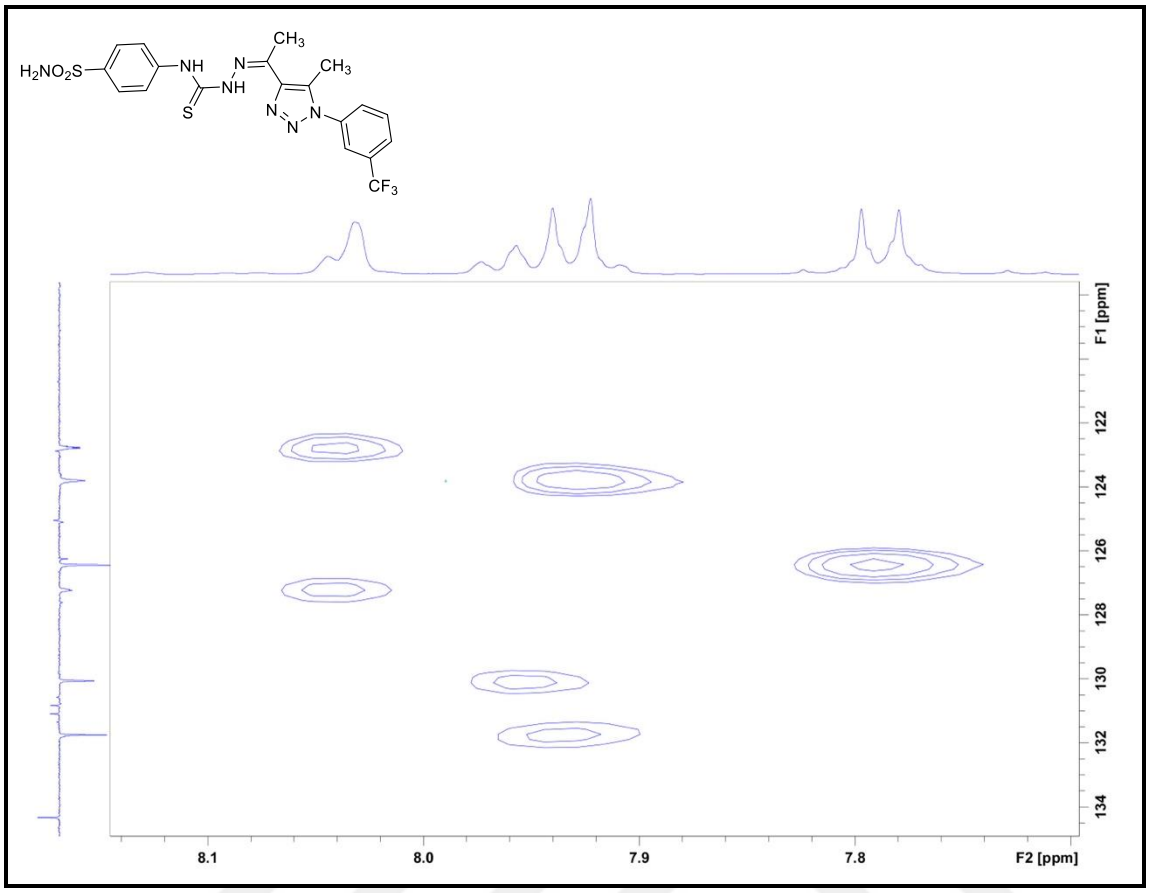


Şekil 4-134: Madde 4l'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 115-148 ppm)

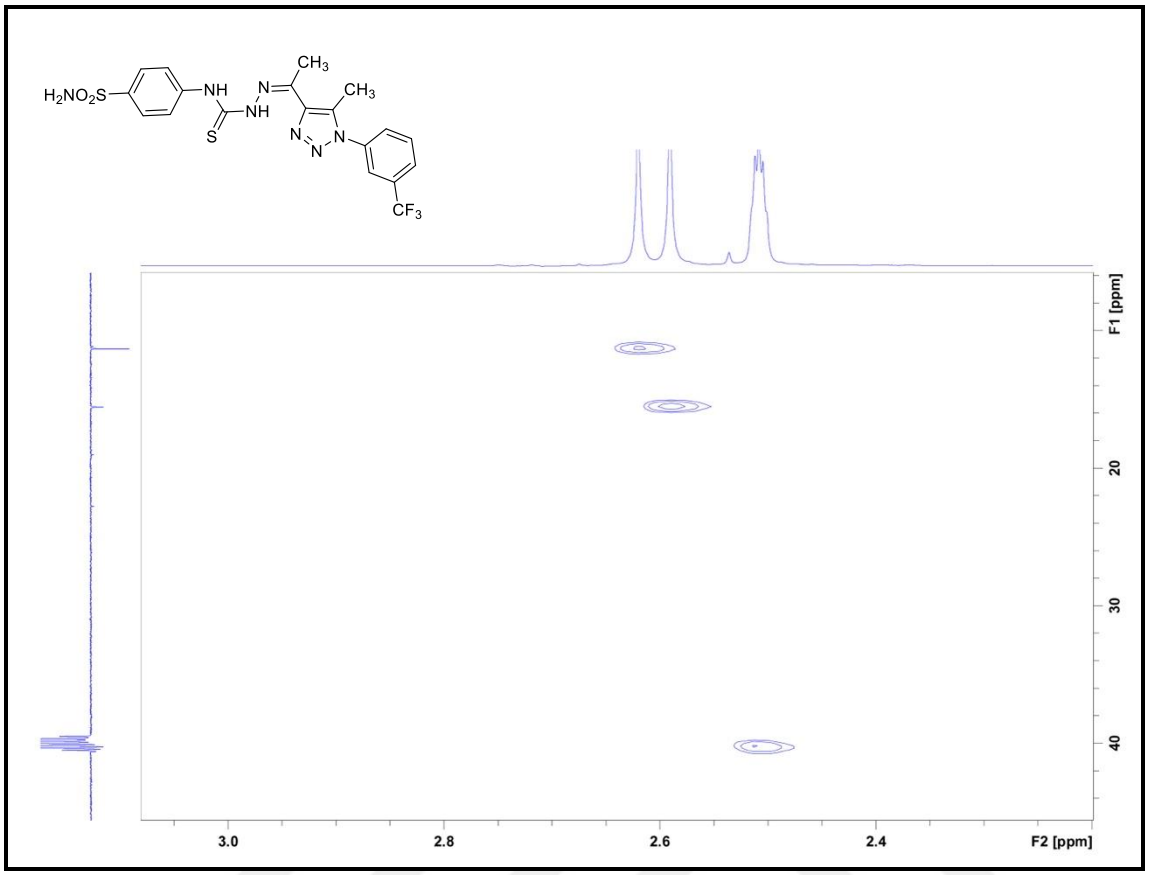
^{13}C-NMR (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 11,32 [triazol C_5-**CH_3** - 2,62 (3H, s, triazol C_5-CH_3)]; 15,55 [N=C-**CH_3** - 2,59 (3H, s, N=C-CH_3)]; 123,78 ve 130,03 ve 131,73 [4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$ ve 3-triflorometilfenil C_6 ve 3-triflorometilfenil C_5 - 7,91-7,94 (4H, m, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H ve 3-triflorometilfenil $C_{5,6}$-H)]; 126,42 [4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$ - 7,79 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H)]; 127,40 [q, *J*=2.76 Hz 3-triflorometilfenil C_4 - 8,03-8,04 (2H, m 3-triflorometilfenil $C_{2,4}$-H)].



Şekil 4-135: Madde 4l'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,50-8,40 ppm; δ 10-140 ppm)



Şekil 4-136: Madde 4l'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,00-8,10 ppm; δ 118-134 ppm)



Şekil 4-137: Madde 4l'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,20-3,00 ppm; δ 10-44 ppm)

4.1.4.13. 2-(1-{5-Metil-1-[4-(triflorometil)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}etiliden)-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4m)

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid **(3)** 0,49 g (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine 0,53 g (0,002 mol) 1-{5-metil-1-[4-(triflorometil)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}etan-1-on **(C13)** ve 0,15 g (0,0004 mol) *para*-toluensülfonik asid eklenir, karışım geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Elde edilen ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal haldeki saf madde %74 (0,74 g) verimle oluşur.

Erime Derecesi: 217,6-219,1 °C

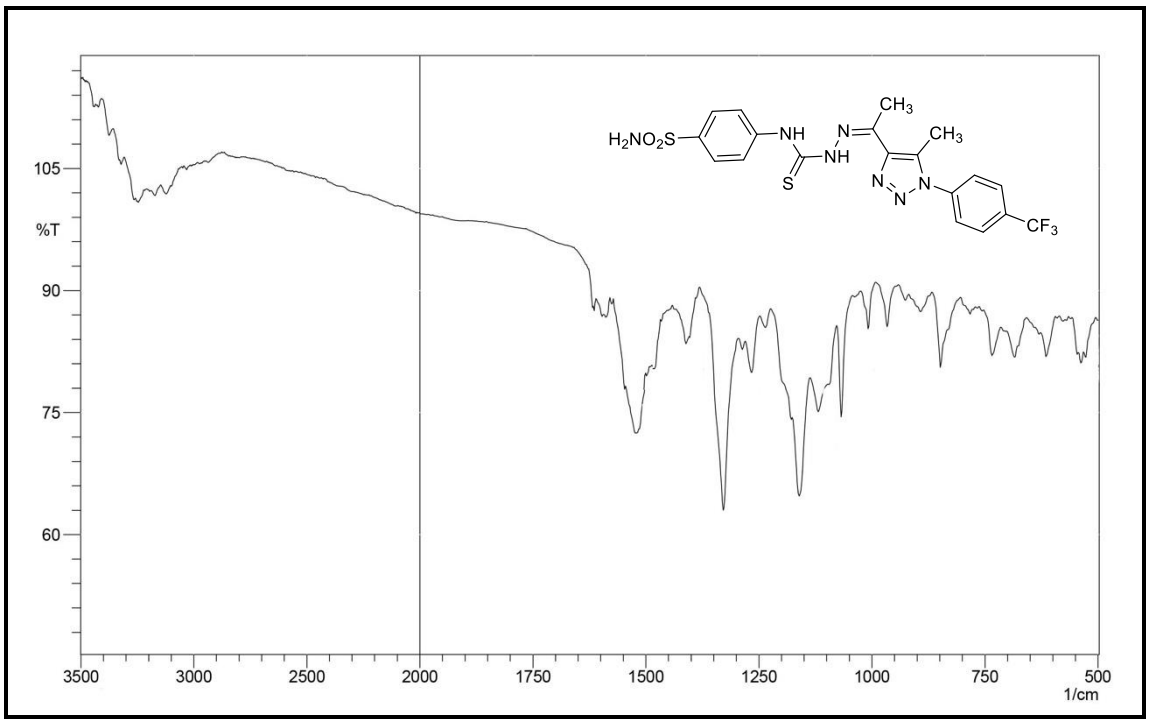
İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), **C13-** R_f:0,80; **4m-** R_f: 0,10

Elementel Analiz: $C_{19}H_{18}F_3N_7O_2S_2$ (MA: 497,52 g/mol)

Hesaplanan: C: 45,87; H: 3,65; N: 19,71; S: 12,89

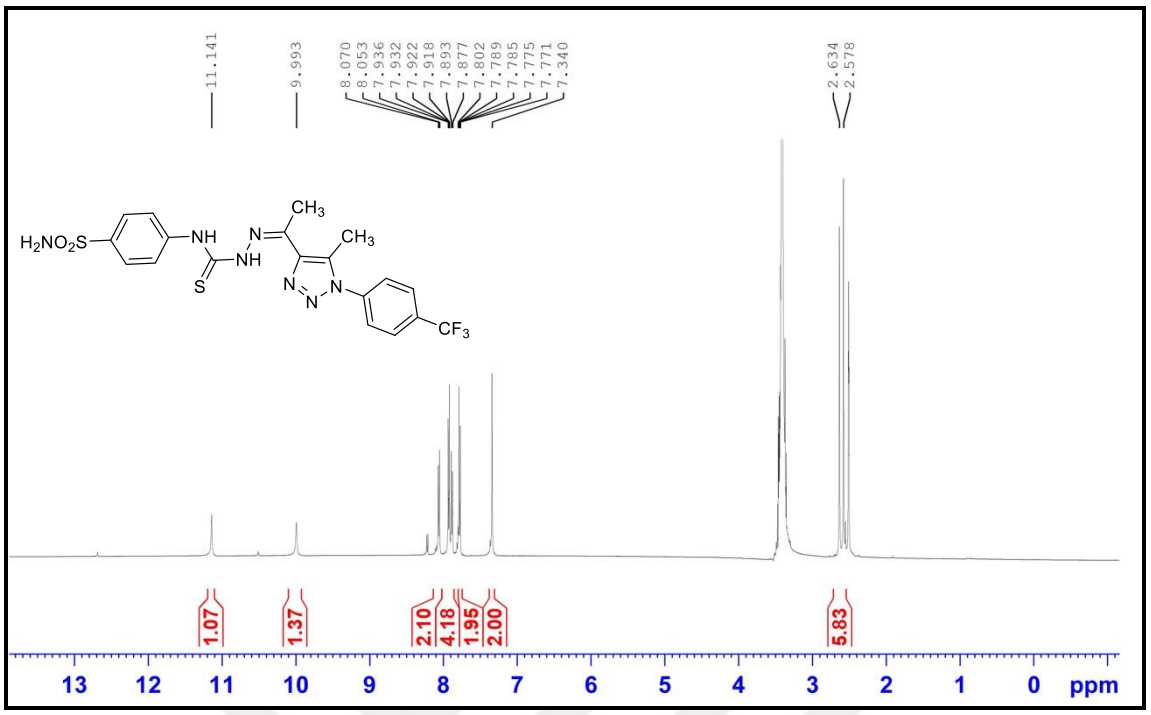
Bulunan : C: 45,54; H: 3,88; N: 19,53; S: 12,61

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3421, 3375, 3321, 3246, 3170 (N-H g.b.); 3122, 3076, 3034 (Ar. C-H g.b.); 2976 (Al. C-H g.b.); 1614, 1589, 1519, 1483, 1448 (Ar. C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b.); 1411, 1400 (Al. C-H e.b.); 1328, 1161 (S=O g.b.); 1265 (C-N g.b.); 1236 (C=S g.b.), 1118 (C-F g.b.); 848, 831 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

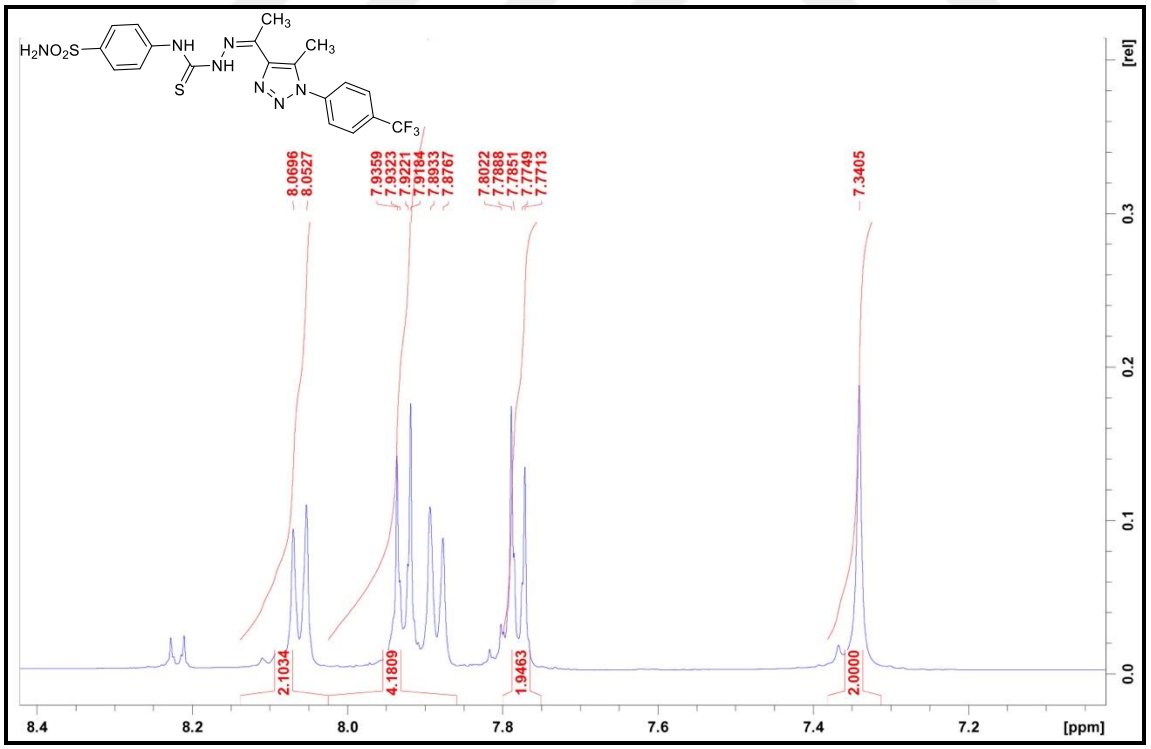


Şekil 4-138: Madde 4m'nin IR spektrumu

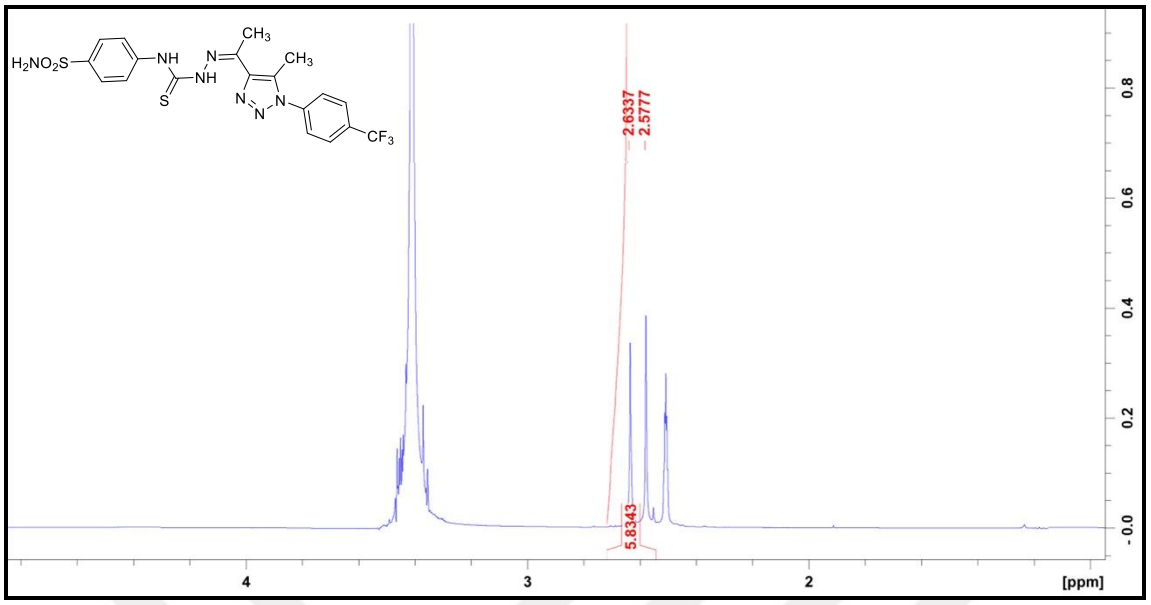
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,58 (3H, s, N=C-CH_3), 2,63 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 7,34 (2H, s, -SO_2NH_2), 7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H), 7,88 (2H, d, *J*=8,24 Hz, 4-triflorometilfenil $C_{3,5}$-H), 7,93 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H), 8,06 (2H, d, *J*=8,39 Hz, 4-triflorometilfenil $C_{2,6}$-H), 9,99 (1H, s, CSNH), 11,14 (1H, s, hidrazin N_1-H).



Şekil 4-139: Madde 4m'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)

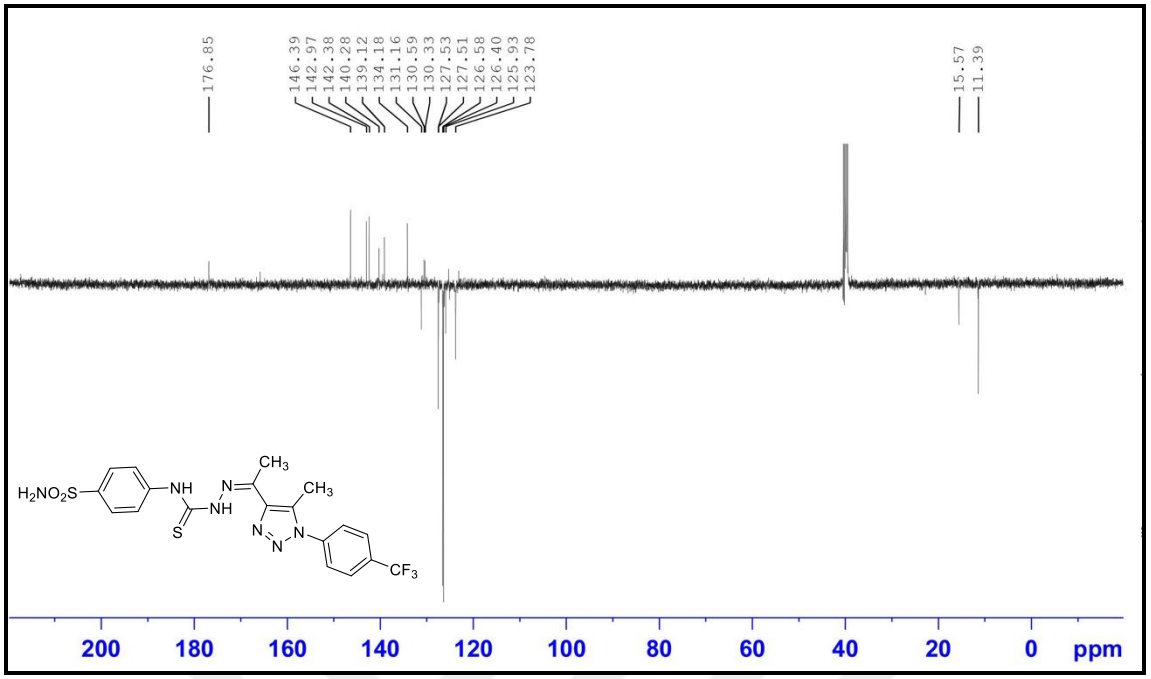


Şekil 4-140: Madde 4m'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,14-8,40 ppm)

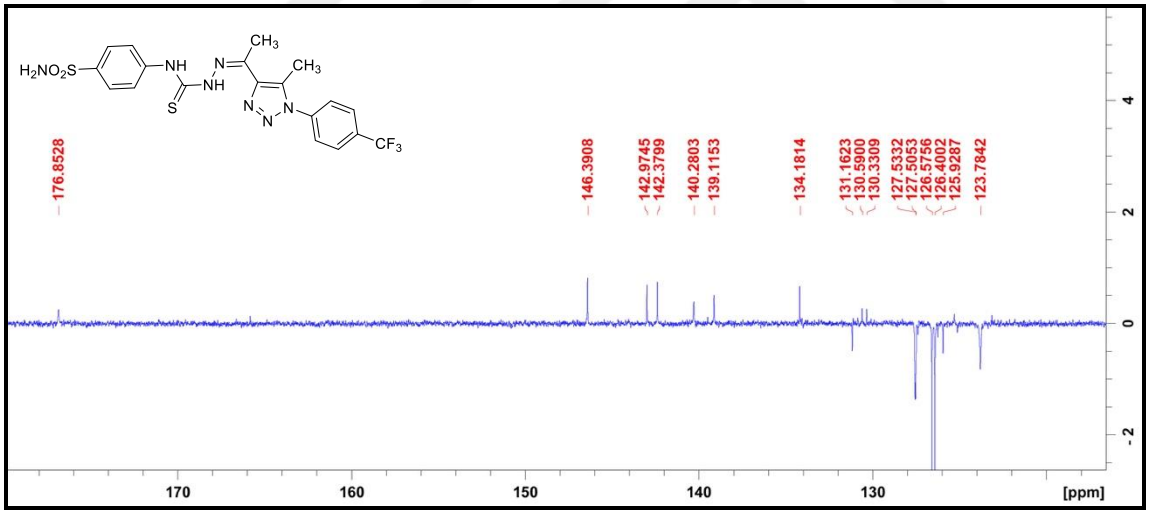


Şekil 4-141: Madde 4m'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-4,80 ppm)

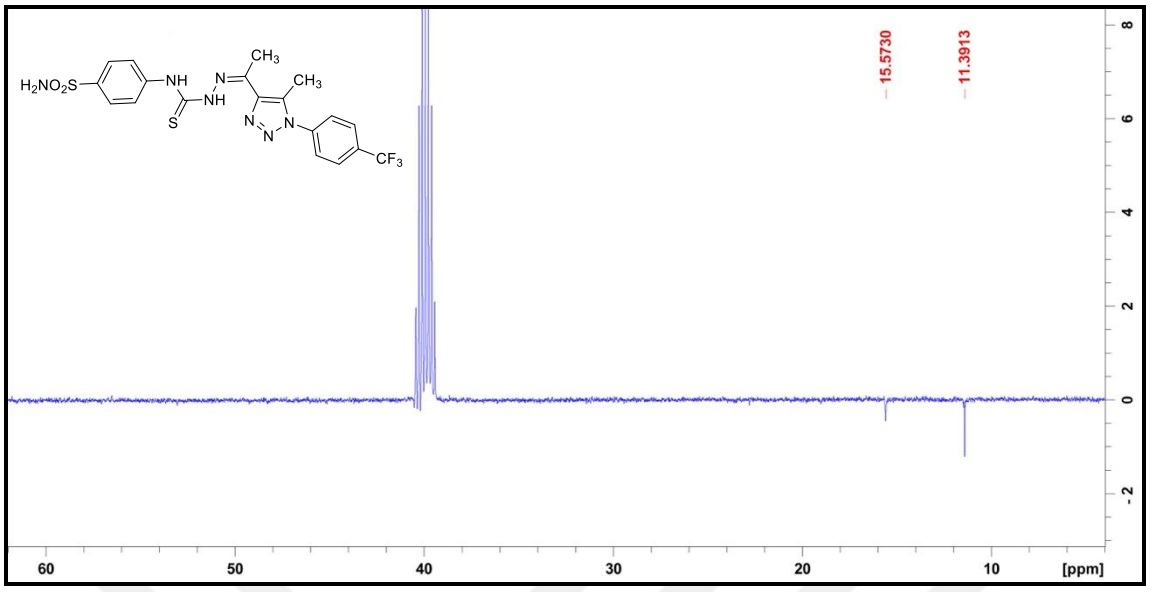
^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 11,39 (triazol C_5-**CH_3**), 15,57 (N=C-**CH_3**), 123,78 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$), 124,12 (q, *J*=272,08 Hz, 4-triflorometilfenil 4-CF_3), 125,93 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$), 126,48 (d, *J*=22,06 Hz, 4-triflorometilfenil $C_{3,5}$), 127,52 (d, *J*=2,76 Hz, 4-triflorometilfenil $C_{2,6}$), 130,46 (q, *J*=33,09 Hz, 4-triflorometilfenil C_4), 134,18 (triazol C_4), 139,12 (4-triflorometilfenil C_1), 140,28 (4-sülfamoilfenil C_1), 142,38 (4-sülfamoilfenil C_4), 142,97 (triazol C_5), 146,39 (N=C_1), 176,85 (C=S).



Şekil 4-142: Madde 4m'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm)

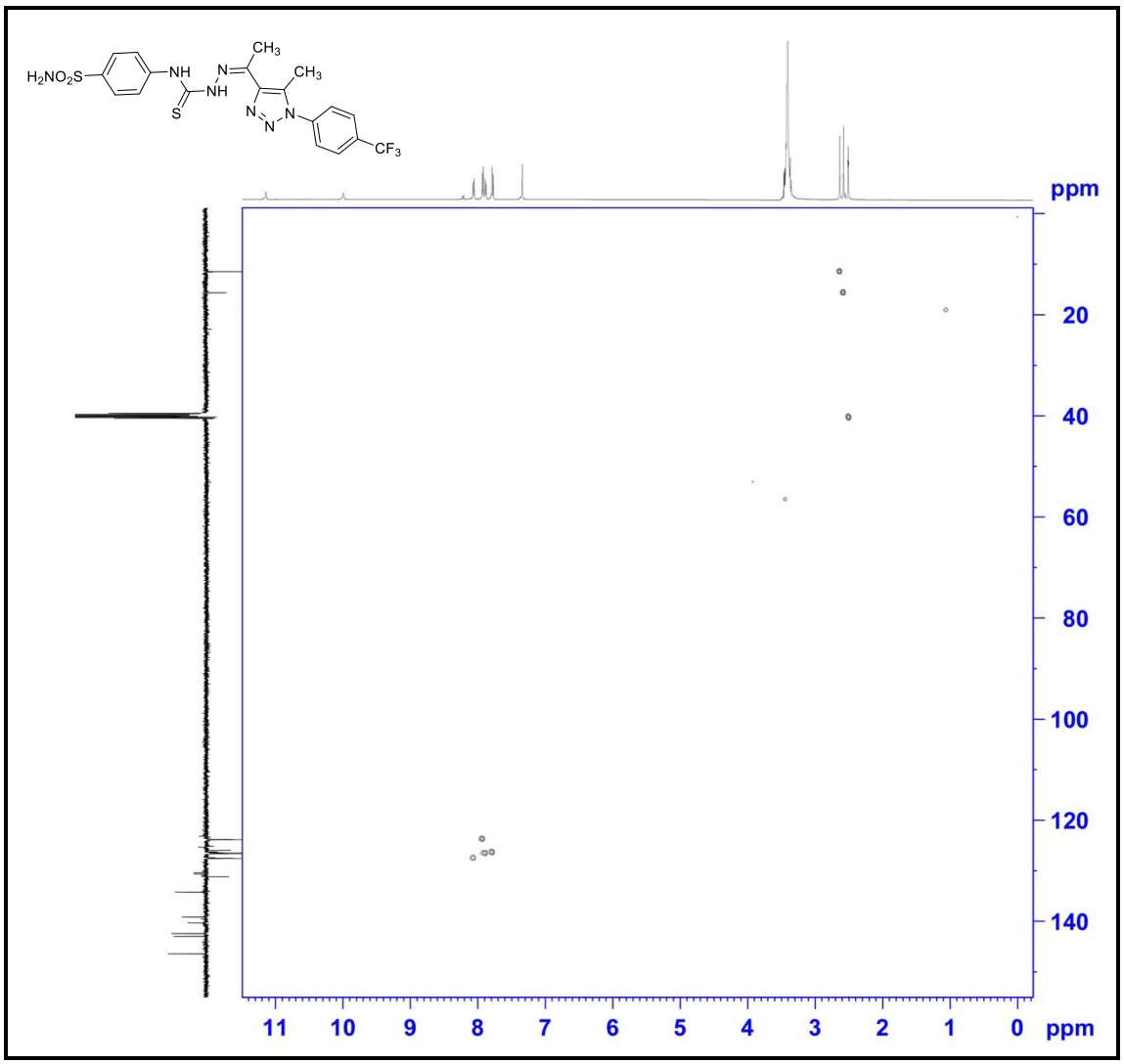


Şekil 4-143: Madde 4m'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 120-180 ppm)

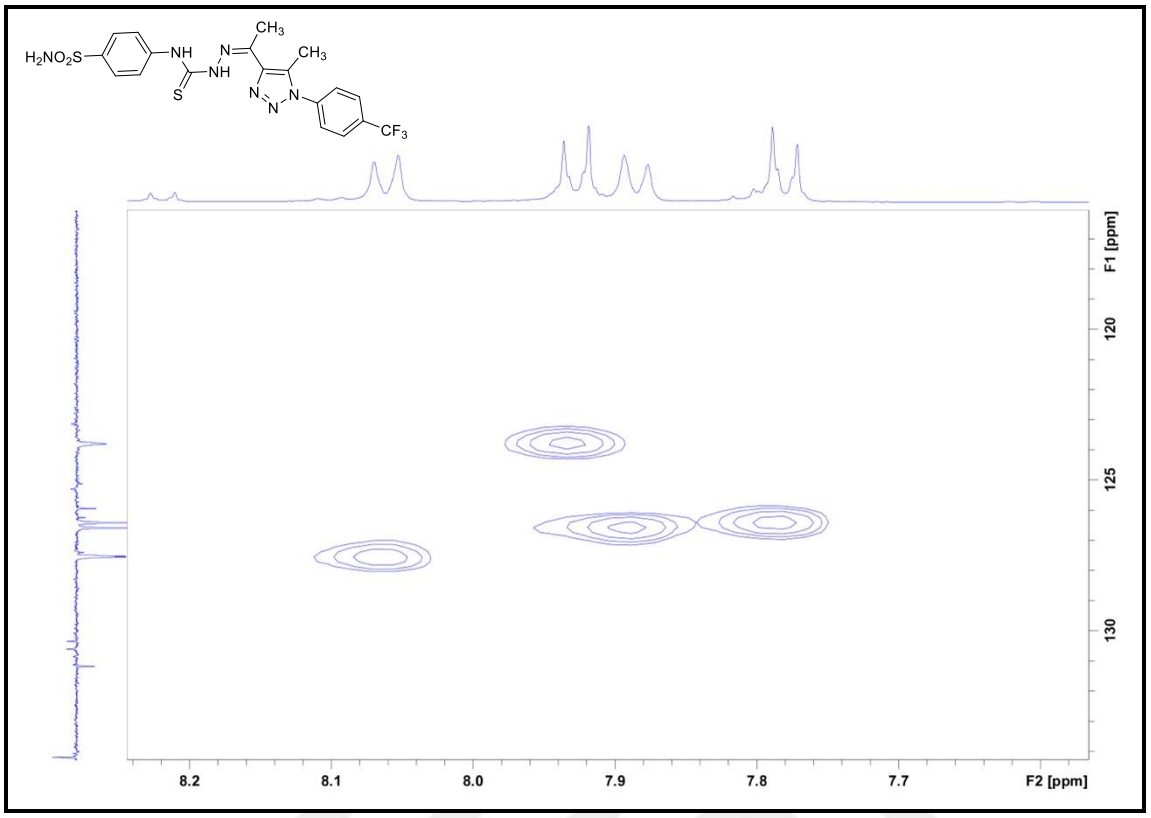


Şekil 4-144: Madde 4m'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 9,4-60 ppm)

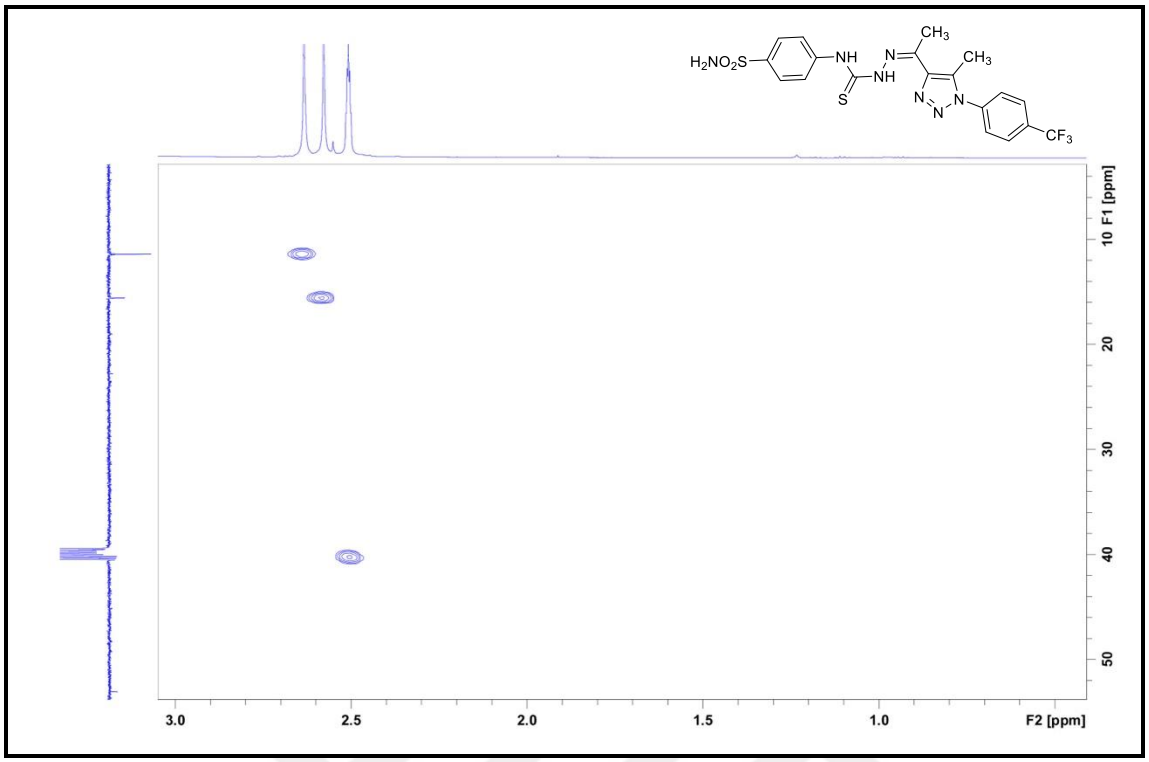
^{13}C-NMR (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 11,39 [triazol C_5-**CH_3** - 2,63 (3H, s, triazol C_5-CH_3)]; 15,57 [N=C-**CH_3** - 2,58 (3H, s, N=C-CH_3)]; 123,78 [4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$ - 7,93 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)]; 125,93 [4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$ - 7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H)]; 126,48 [d, *J*=22,06 Hz, 4-triflorometilfenil $C_{3,5}$ - 7,88 (2H, d, *J*=8,24 Hz, 4-triflorometilfenil $C_{3,5}$-H)]; 127,52 [d, *J*=2,76 Hz, 4-triflorometilfenil $C_{2,6}$ - 8,06 (2H, d, *J*=8.39 Hz, 4-triflorometilfenil $C_{2,6}$-H)].



Şekil 4-145: Madde 4m'nin HSQC-2D spektrumu (δ 0-11,00 ppm; δ 10-150 ppm)



Şekil 4-146: Madde 4m'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,60-8,24 ppm; δ 110-140 ppm)



Şekil 4-147: Madde 4m'nin HSQC-2D spektrumu (δ 0-3,00 ppm; δ 0-50 ppm)

4.1.4.14. 2-{1-[1-(3-Metoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sulfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4n)

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid **(3)** 0,49 g (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine 0,46 g (0,002 mol) 1-[1-(3-metoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on **(C14)** ve 0,15 g (0,0004 mol) *para*-toluensülfonik asid eklenir, karışım geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Elde edilen ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal haldeki saf madde %70 (0,63 g) verimle oluşur.

Erime Derecesi: 235,4-236,2 °C

İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), **C14-** R_f:0,84; **4n-** R_f: 0,11

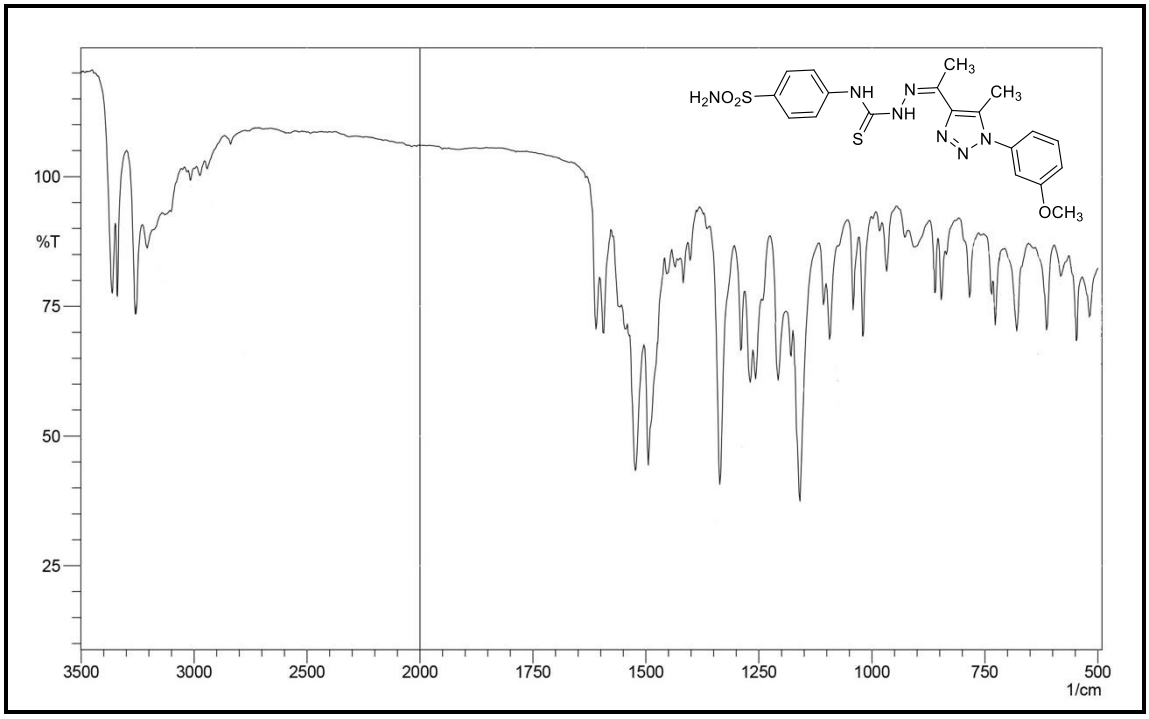
Elementel Analiz: $C_{19}H_{21}N_7O_3S_2$ (MA: 459,54 g/mol)

Hesaplanan: C: 49,66; H: 4,61; N: 21,34; S: 13,95

Bulunan: C: 49,94; H: 4,99; N: 20,99; S: 13,68

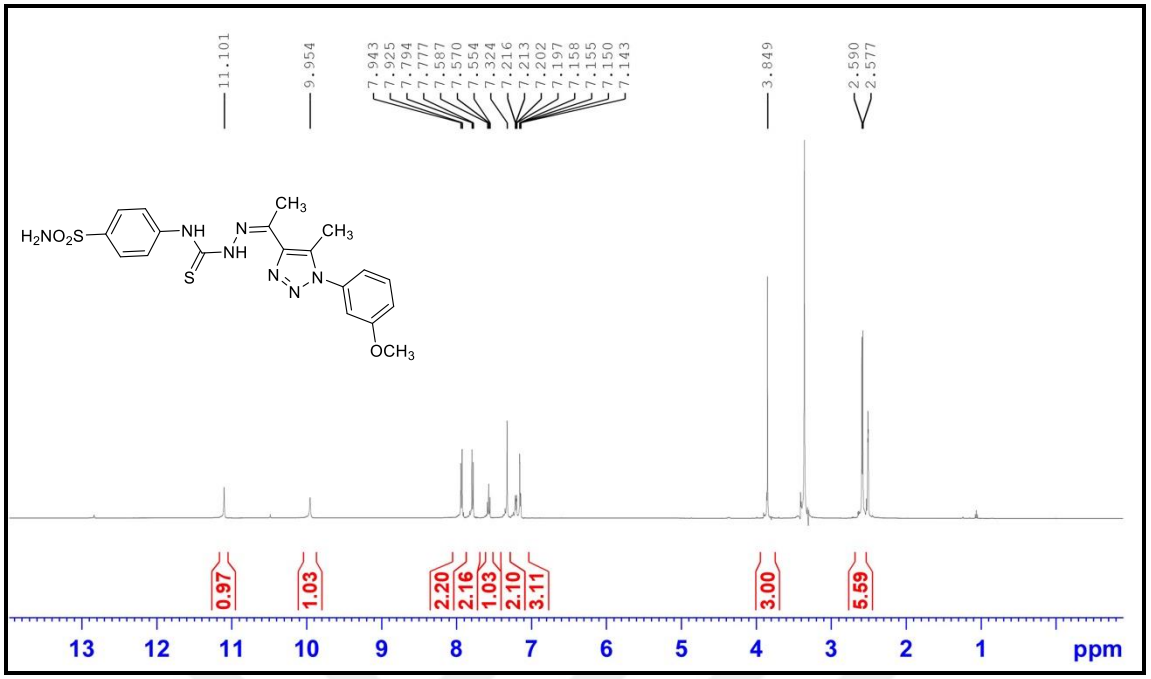
Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3361, 3338, 3259, 3207 (N-H g.b.); 3126, 3101, 3014 (Ar. C-H g.b.); 2974, 2941 (Al. C-H g.b.); 1610, 1593, 1544, 1523, 1494 (Ar. C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b.); 1417, 1365 (Al. C-H e.b.); 1336, 1159 (S=O g.b.); 1269 (C-N g.b.); 1257 (C-O g.b.); 1207 (C=S g.b); 966, 860, 785 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 835 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

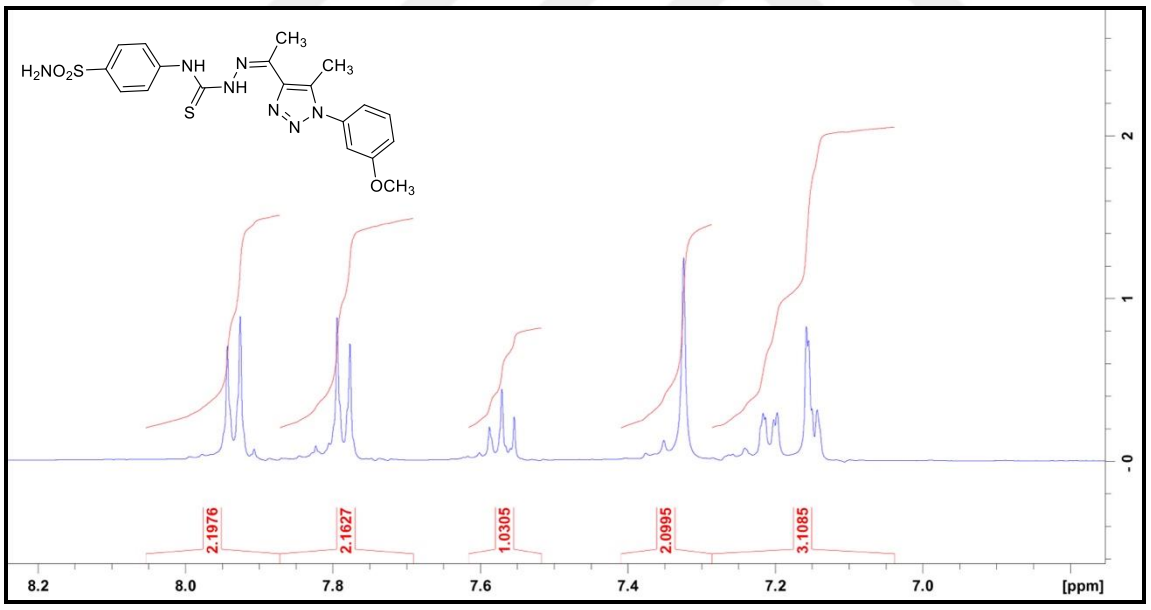


Şekil 4-148: Madde 4n'nin IR spektrumu

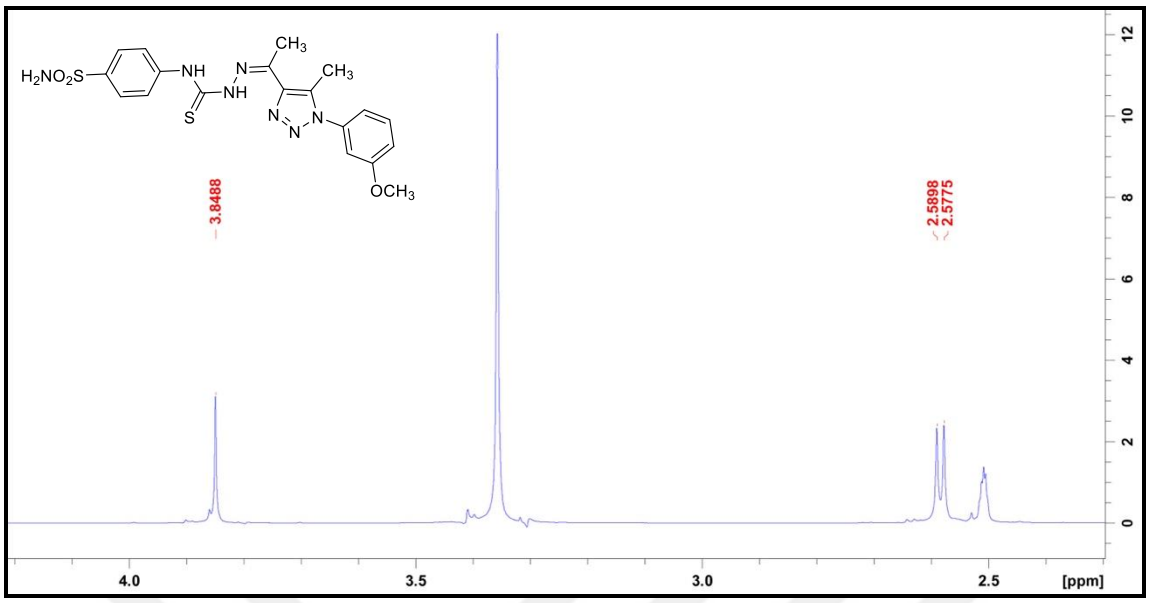
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,58 (3H, s, N=C-CH_3), 2,59 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 3,85 (3H, s, 3-metoksifenil 3-OCH_3), 7,14-7,16 (2H, m, 3-metoksifenil $C_{2,4}$-H), 7,20 (1H, dd, *J*=8,24, 1,53 Hz, 3-metoksifenil C_6-H), 7,32 (2H, s, -SO_2NH_2), 7,57 (1H, t, *J*=8,24 Hz, 3-metoksifenil C_5-H), 7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H), 7,93 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H), 9,95 (1H, s, CSNH), 11,10 (1H, s, hidrazin N_1-H).



Şekil 4-149: Madde 4n'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm)

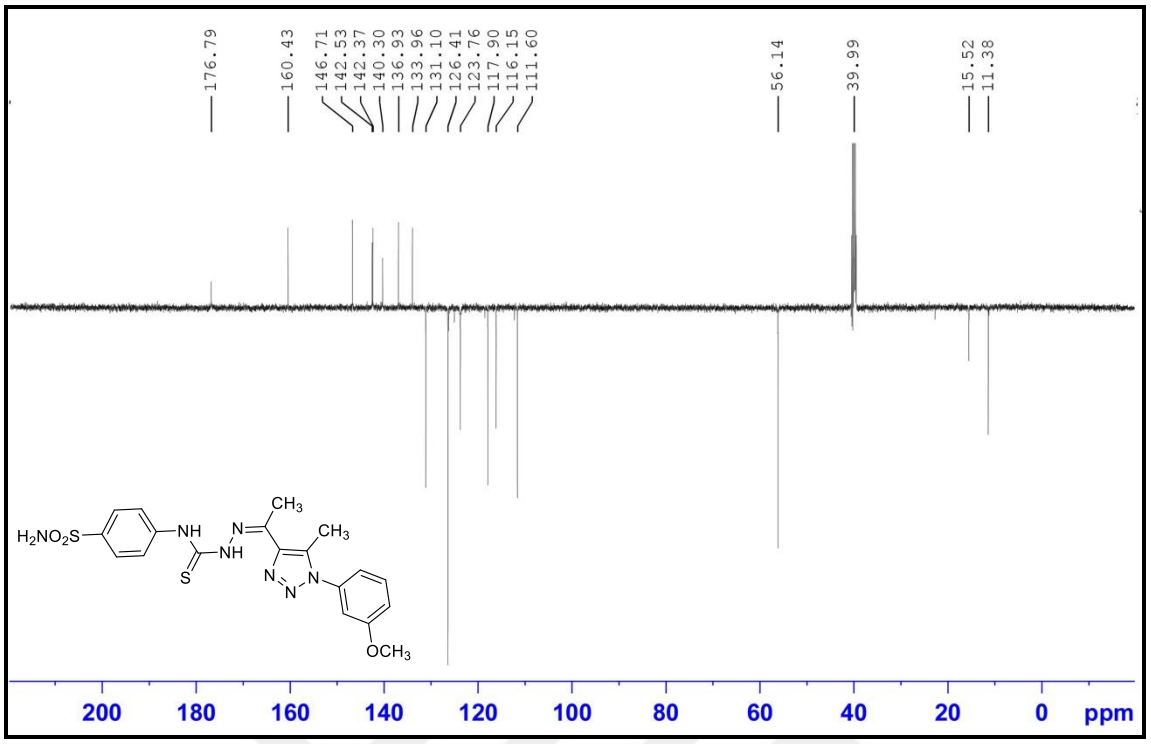


Şekil 4-150: Madde 4n'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,8-8,2 ppm)

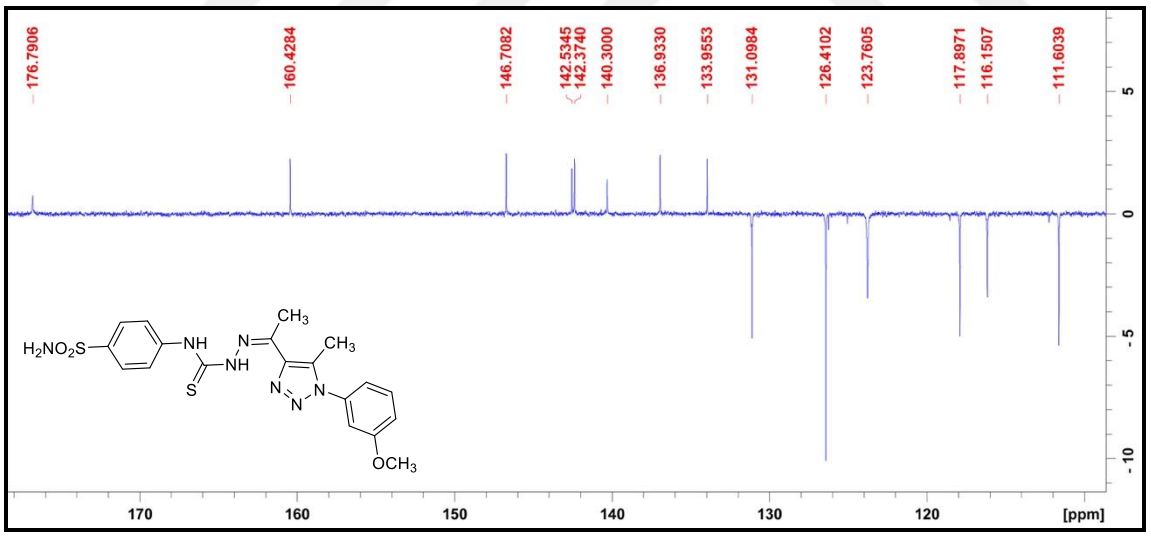


Şekil 4-151: Madde 4n'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,30-4,20 ppm)

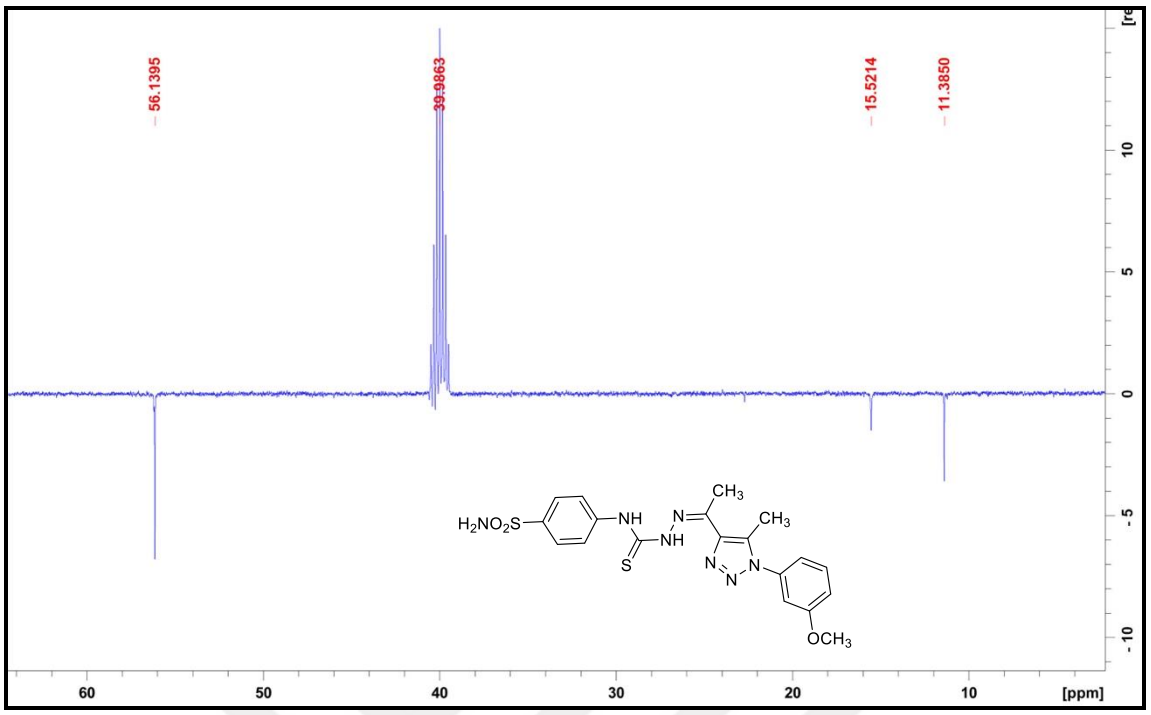
^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 11,38 (triazol C_5-**CH_3**), 15,52 (N=C-**CH_3**), 56,14 (3-metoksifenil 3-OCH_3), 111,60 (3-metoksifenil C_2), 116,15 (3-metoksifenil C_4), 117,90 (3-metoksifenil C_6), 123,76 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$), 126,41 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$), 131,10 (3-metoksifenil C_5), 133,96 (triazol C_4), 136,93 (3-metoksifenil C_1), 140,30 (4-sülfamoilfenil C_1), 142,37 (4-sülfamoilfenil C_4), 142,53 (triazol C_5), 146,71 (N=C_1), 160,43 (3-metoksifenil C_3), 176,79 (C=S).



Şekil 4-152: Madde 4n'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm)



Şekil 4-153: Madde 4n'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 110-180 ppm)



Şekil 4-154: Madde 4n'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 9,4-60 ppm)

4.1.4.15. 2-{1-[1-(4-Metoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4o)

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid **(3)** 0,49 g (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine 0,46 g (0,002 mol) 1-[1-(4-metoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on **(C15)** ve 0,15 g (0,0004 mol) *para*-toluensülfonik asid eklenir, karışım geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Elde edilen ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal haldeki saf madde %96 (0,88 g) verimle oluşur.

Erime Derecesi: 228,5-230,2 °C

İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), **C15-** R_f:0,83; **4o-** R_f: 0,12

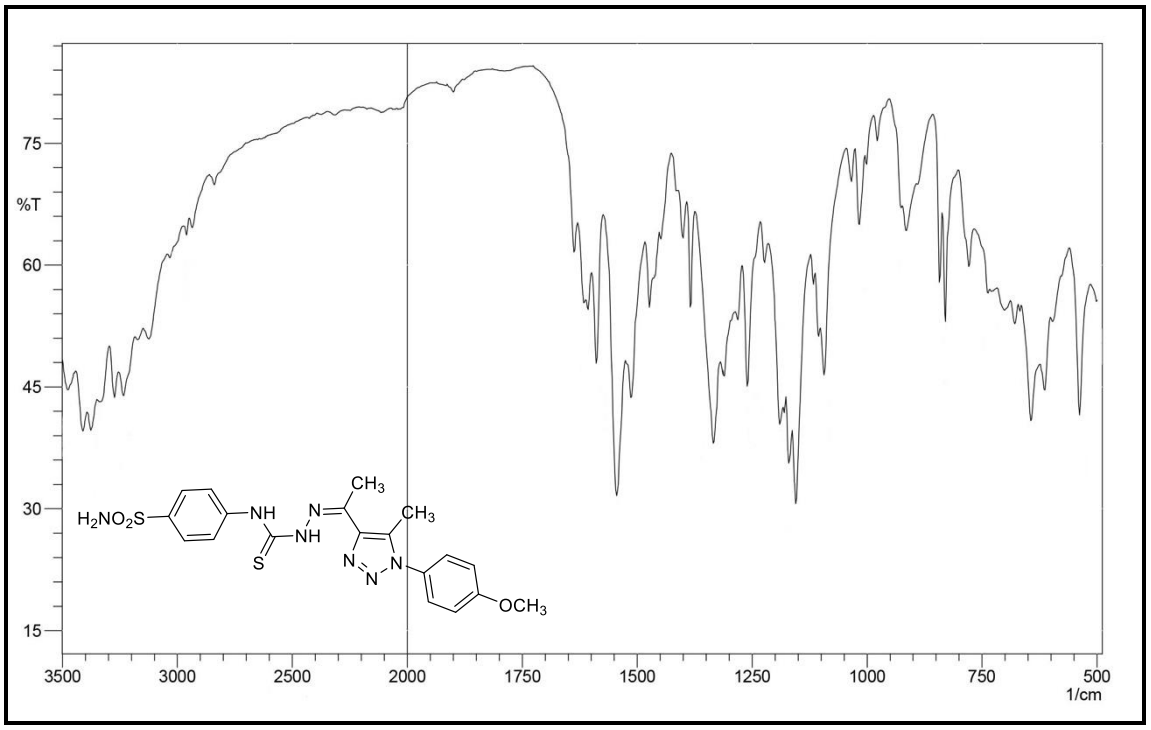
Elementel Analiz: $C_{19}H_{21}N_7O_3S_2$ (MA: 459,54 g/mol)

Hesaplanan: C: 49,66; H: 4,61; N: 21,34; S: 13,95

Bulunan: C: 49,99; H: 4,37; N: 21,14; S: 14,14

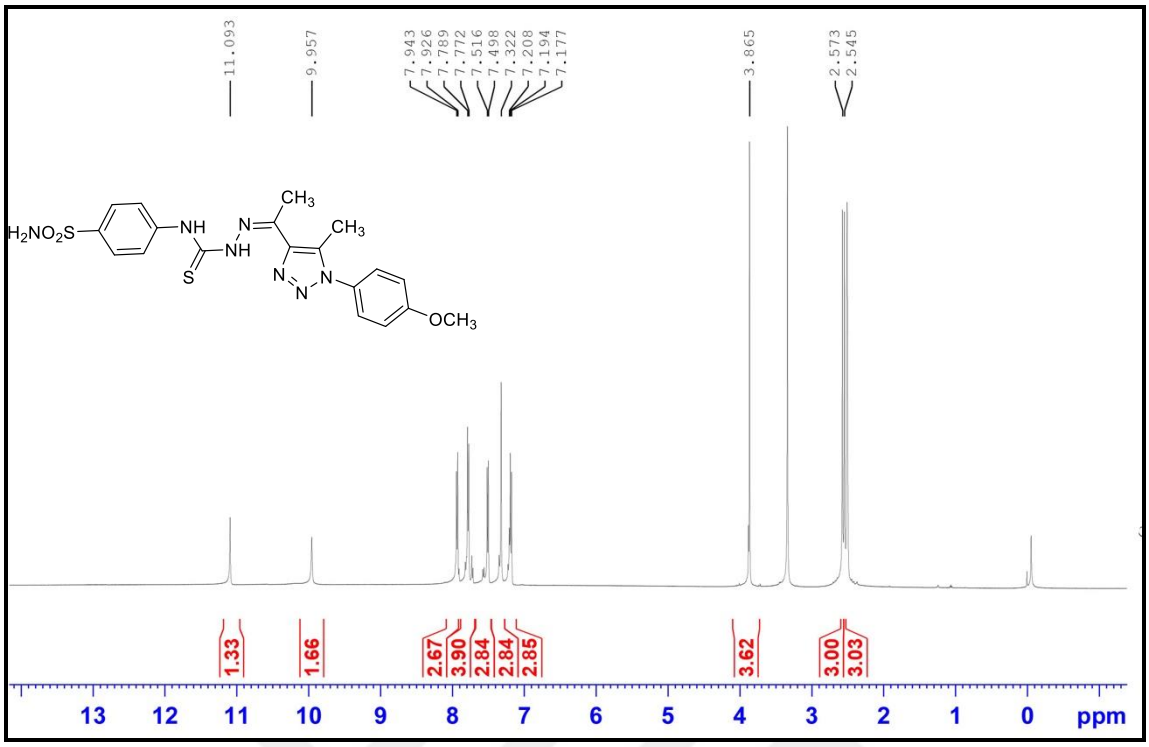
Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3477, 3412, 3377, 3334, 3273, 3234 (N-H g.b.); 3124, 3032 (Ar. C-H g.b); 2960, 2935 (Al. C-H g.b.); 1637, 1606, 1589, 1544, 1514, 1473 (Ar. C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b.); 1448, 1384 (Al. C-H e.b.); 1334, 1155 (S=O g.b.); 1261 (C-N g.b); 1222 (C-O g.b); 1190 (C=S g.b); 829 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

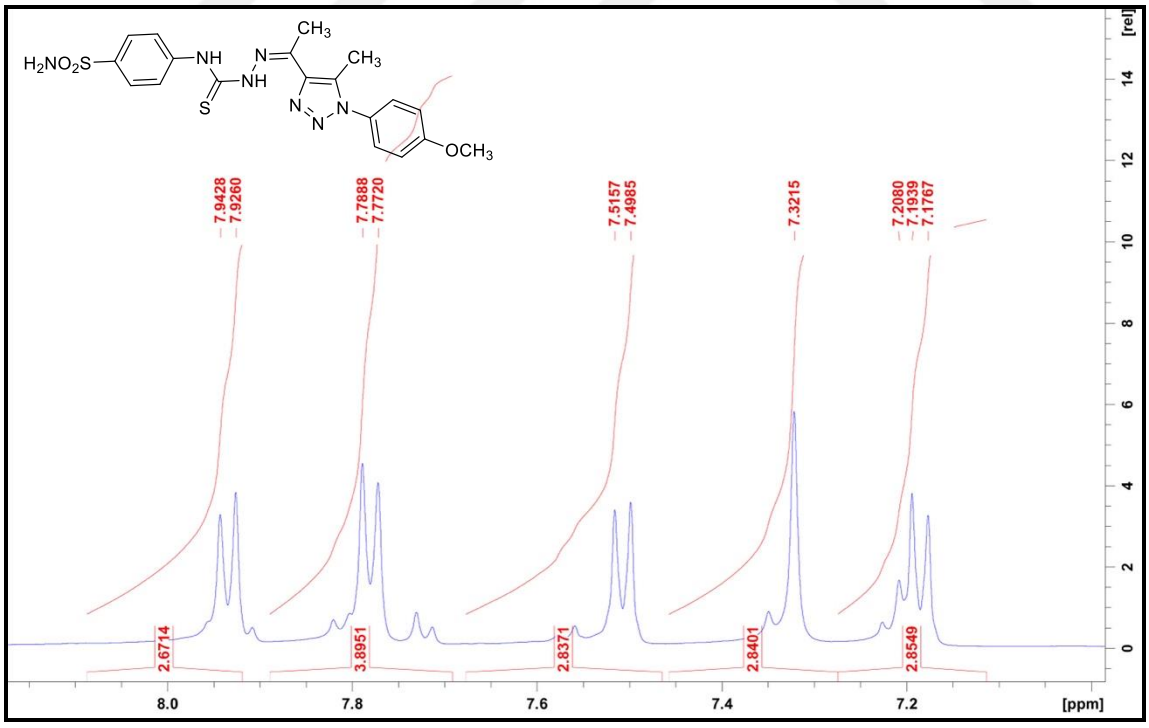


Şekil 4-155: Madde 4o'nun IR spektrumu

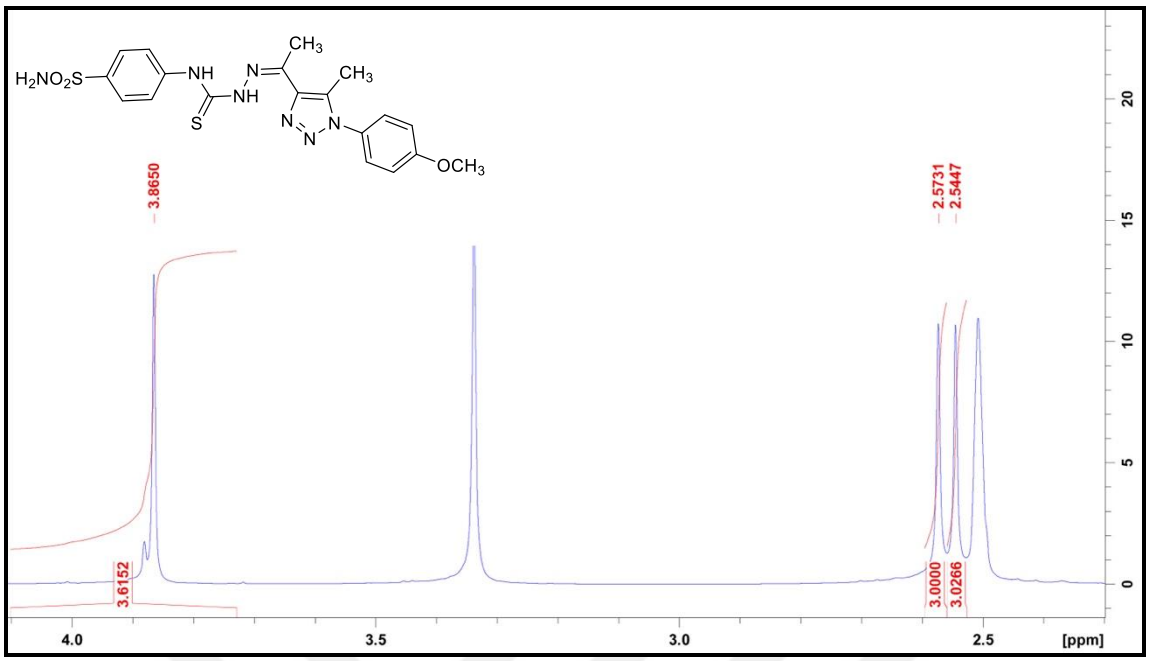
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,55 (3H, s, N=C-CH_3), 2,57 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 3,87 (3H, s, 4-metoksifenil 4-OCH_3), 7,18 (2H, d, *J*=8,54 Hz, 4-metoksifenil $C_{3,5}$-H), 7,32 (2H, s, -SO_2NH_2), 7,51 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-metoksifenil $C_{2,6}$-H), 7,78 (2H, d, *J*=8,39 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H), 7,93 (2H, d, *J*=8,39 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H), 9,96 (1H, s, CSNH), 11,09 (1H, s, hidrazin N_1-H).



Şekil 4-156: Madde 4o'nun ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm)

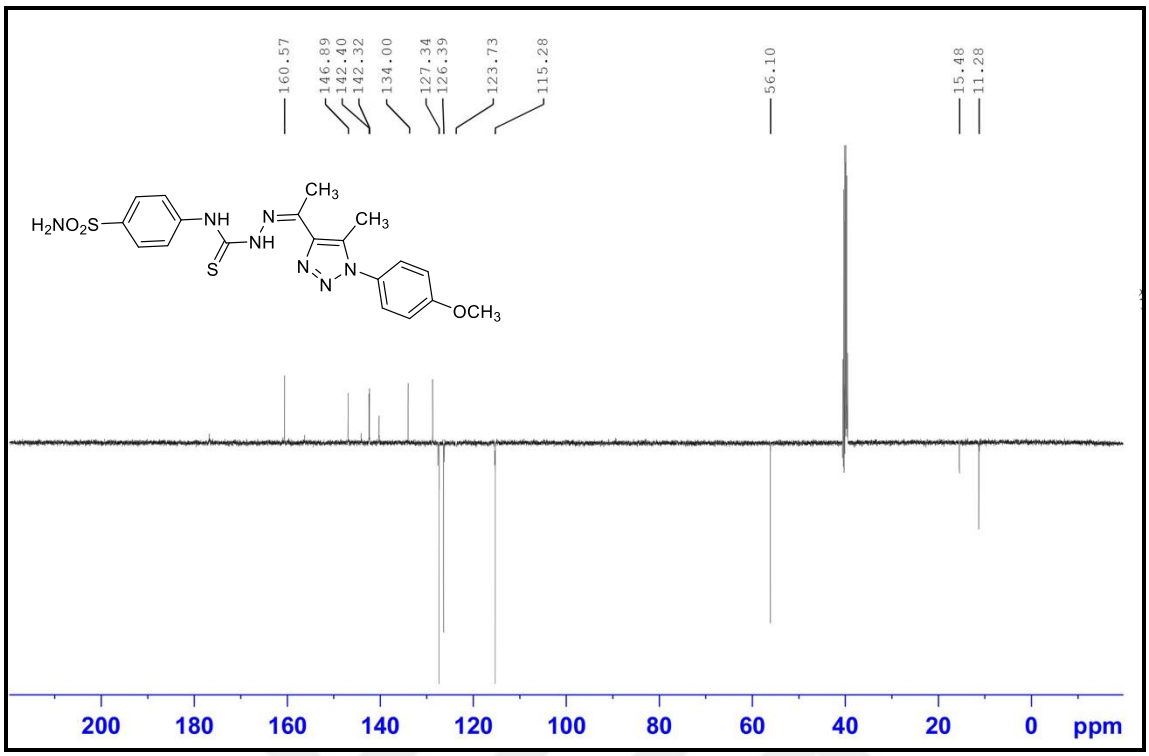


Şekil 4-157: Madde 4o'nun ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,15 ppm)

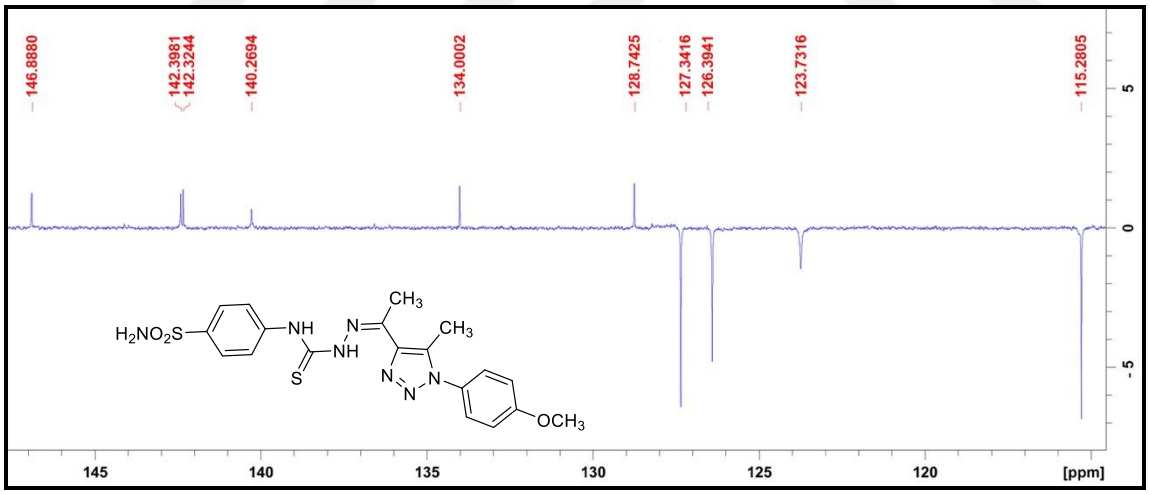


Şekil 4-158: Madde 4o'nun ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,30-4,10 ppm)

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 11,28 (triazol C_5-**CH_3**), 15,48 (N=C-**CH_3**), 56,09 (4-metoksifenil 4-OCH_3), 115,28 (4-metoksifenil $C_{3,5}$), 123,73 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$), 126,39 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$), 127,34 (4-metoksifenil $C_{2,6}$), 128.74 (4-metoksifenil C_1), 134,00 (triazol C_4), 140,26 (4-sülfamoilfenil C_1), 142,32 (4-sülfamoilfenil C_4), 142,40 (triazol C_5), 146,89 (N=C_1), 160,57 (4-metoksifenil C_4), 176,81 (C=S).



Şekil 4-159: Madde 4o'nun ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm)



Şekil 4-160: Madde 4o'nun ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 115-147 ppm)

4.1.4.16. 2-(1-{5-Metil-1-[3-(triflorometoksi)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}etiliden)-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4p)

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid **(3)** 0,49 g (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine 0,57 g (0,002 mol) 1-{5-metil-1-[3-(triflorometoksi)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}etan-1-on **(C16)** ve 0,15 g (0,0004 mol) *para*-toluensülfonik asid eklenir, karışım geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Elde edilen ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal haldeki saf madde %89 (0,95 g) verimle oluşur.

Erime Derecesi: 180,3-180,5 °C

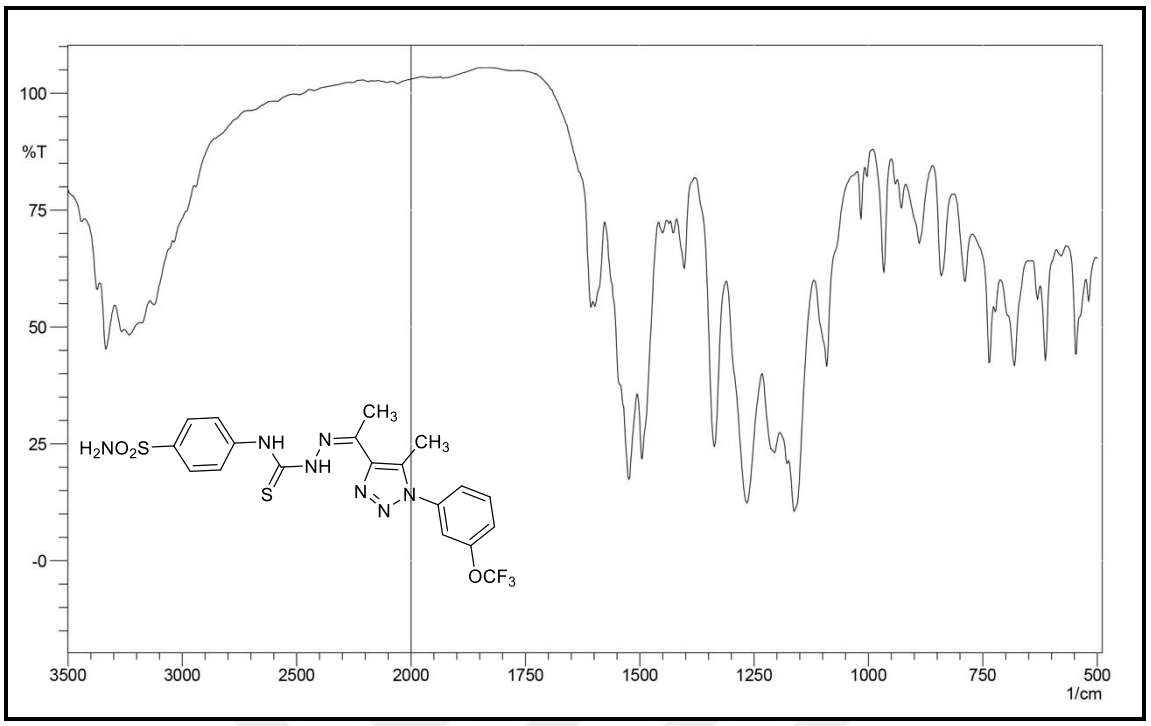
İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), **C16-** R_f:0,84; **4p-** R_f: 0,11

Elementel Analiz: $C_{19}H_{18}F_3N_7O_3S_2$ (MA: 513,51 g/mol)

Hesaplanan: C: 44,44; H: 3,53; N: 19,09; S: 12,49

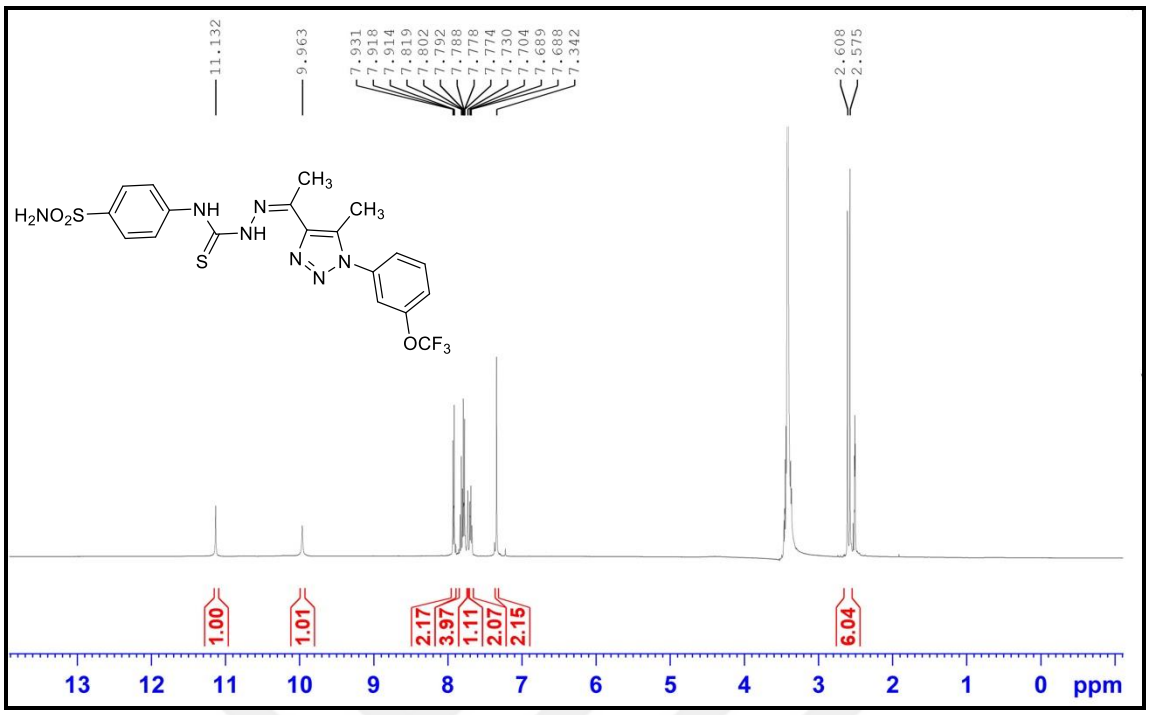
Bulunan: C: 44,76; H: 3,22; N: 18,91; S: 12,02

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3437, 3371, 3342, 3265, 3234 (N-H g.b.); 3124, 3035 (Ar. C-H g.b.); 2983, 2941 (Al. C-H g.b.); 1606, 1598, 1523, 1494, 1450 (Ar. C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b.); 1427, 1402 (Al. C-H e.b.); 1336, 1163 (S=O g.b.); 1265 (C-N g.b.); 1205 (C=S g.b.); 1178 (C-F g.b.); 1091 (C-O g.b.); 927, 840, 788 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 840 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

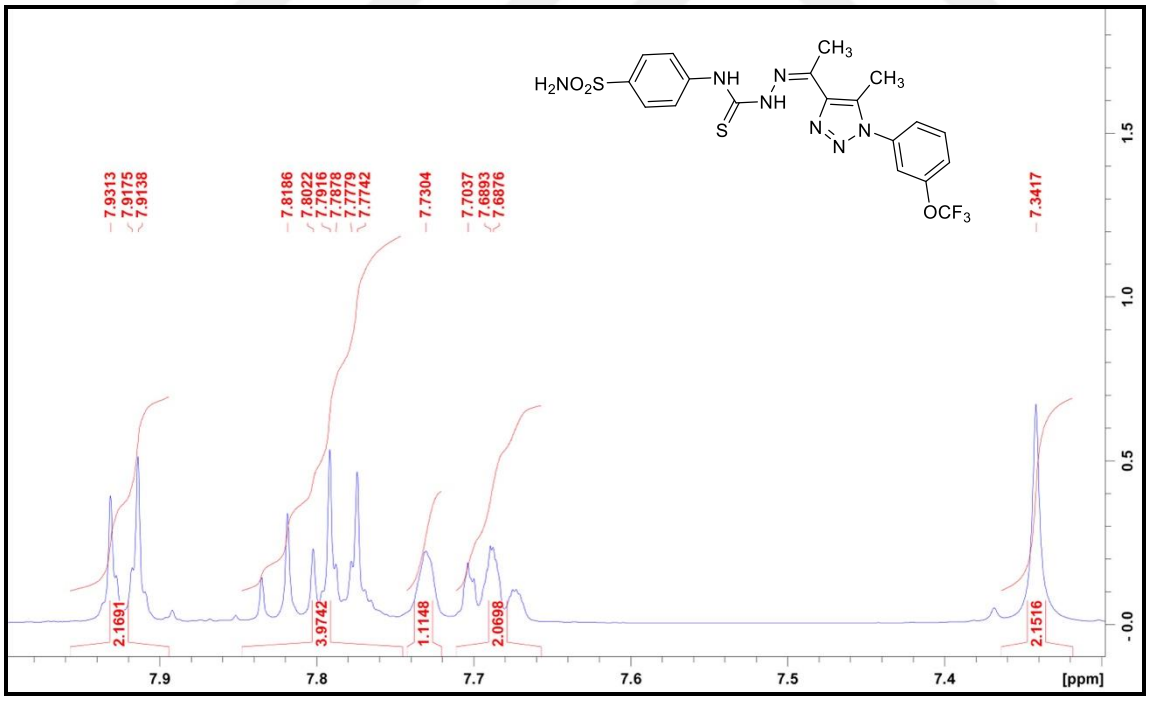


Şekil 4-161: Madde 4p'nin IR spektrumu

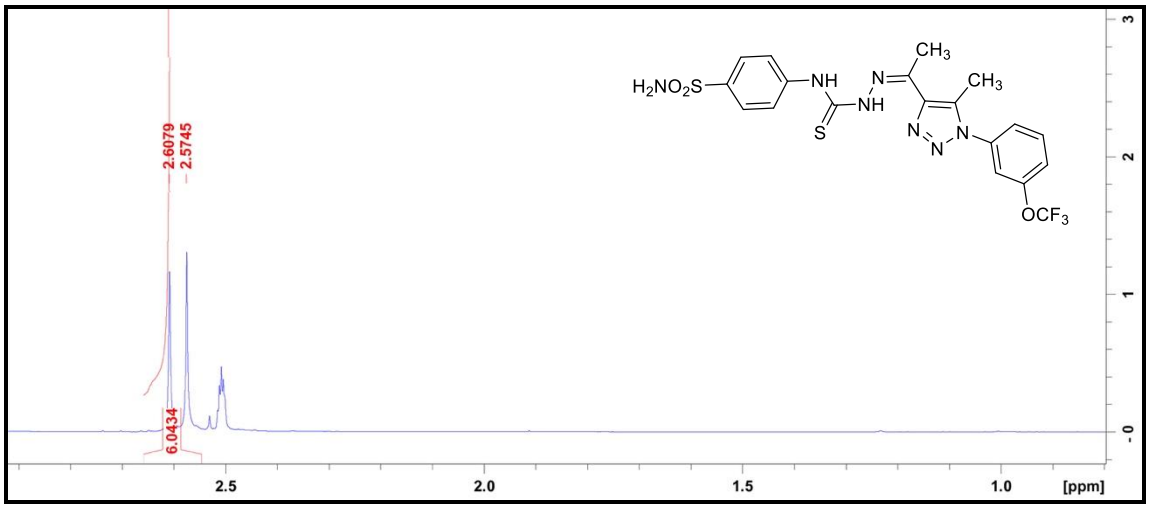
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,58 (3H, s, N=C-CH_3), 2,61 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 7,34 (2H, s, -SO_2NH_2), 7,67-7,70 (2H, m, 3-triflorometoksifenil $C_{4,6}$-H), 7,73 (1H, yaygın s, 3-triflorometoksifenil C_2-H), 7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H), 7,82 (1H, t, *J*=8,24 Hz, 3-triflorometoksifenil C_5-H), 7,92 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H), 9,96 (1H, s, CSNH), 11,13 (1H, s, hidrazin N_1-H).



Şekil 4-162: Madde 4p'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm)

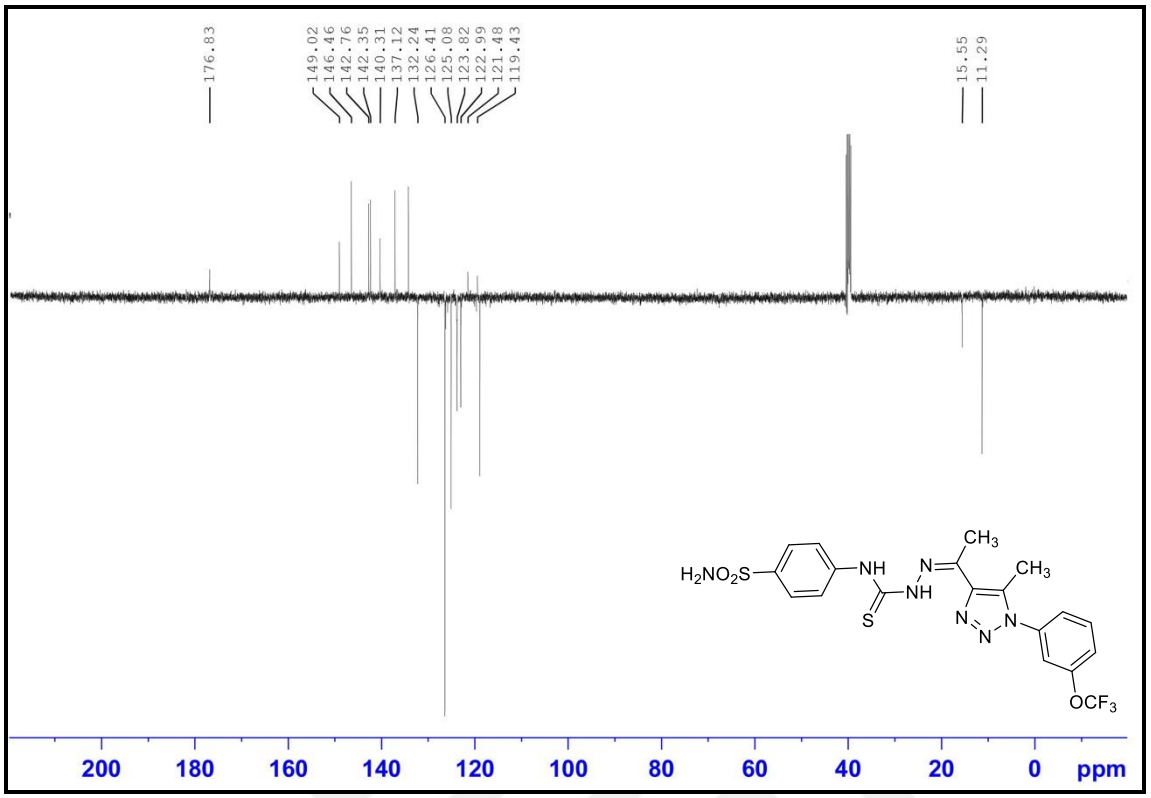


Şekil 4-163: Madde 4p'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,30-8,00 ppm)

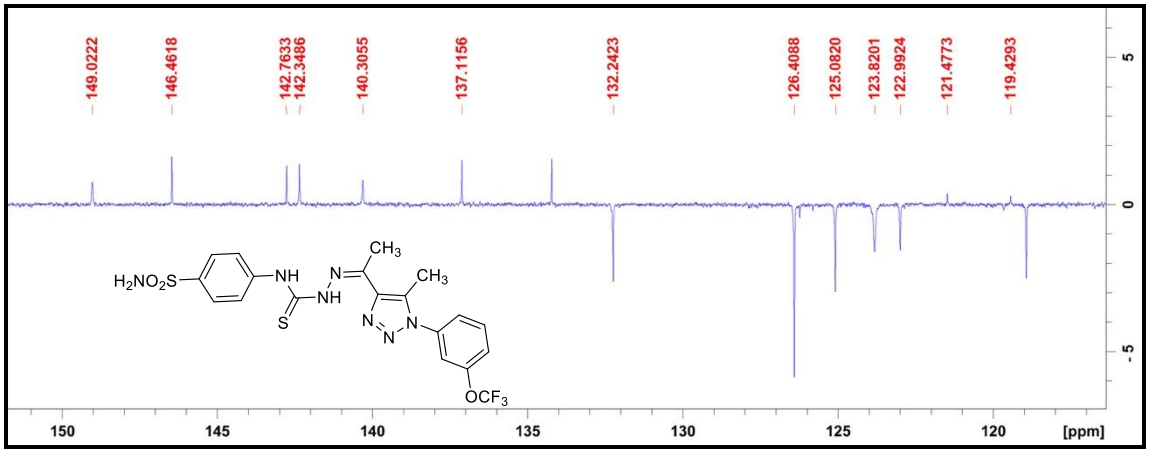


Şekil 4-164: Madde 4p'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0,80-3,00 ppm)

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 11,29 (triazol C_5-**CH_3**), 15,55 (N=C-**CH_3**), 119,43 (3-triflorometoksifenil C_2), 120,45 (q, *J*=257,38 Hz, 3-triflorometoksifenil 3-OCF_3), 122,99 (3-triflorometoksifenil C_4), 123,82 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$), 125,08 (3-triflorometoksifenil C_6), 126,41 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$), 132,24 (3-triflorometoksifenil C_5), 134,22 (triazol C_4), 137,12 (3-triflorometoksifenil C_1), 140,31 (4-sülfamoilfenil C_1), 142,35 (4-sülfamoilfenil C_4), 142,76 (triazol C_5), 146,46 (N=C_1), 149,02 (3-triflorometoksifenil C_3), 176,83 (C=S).



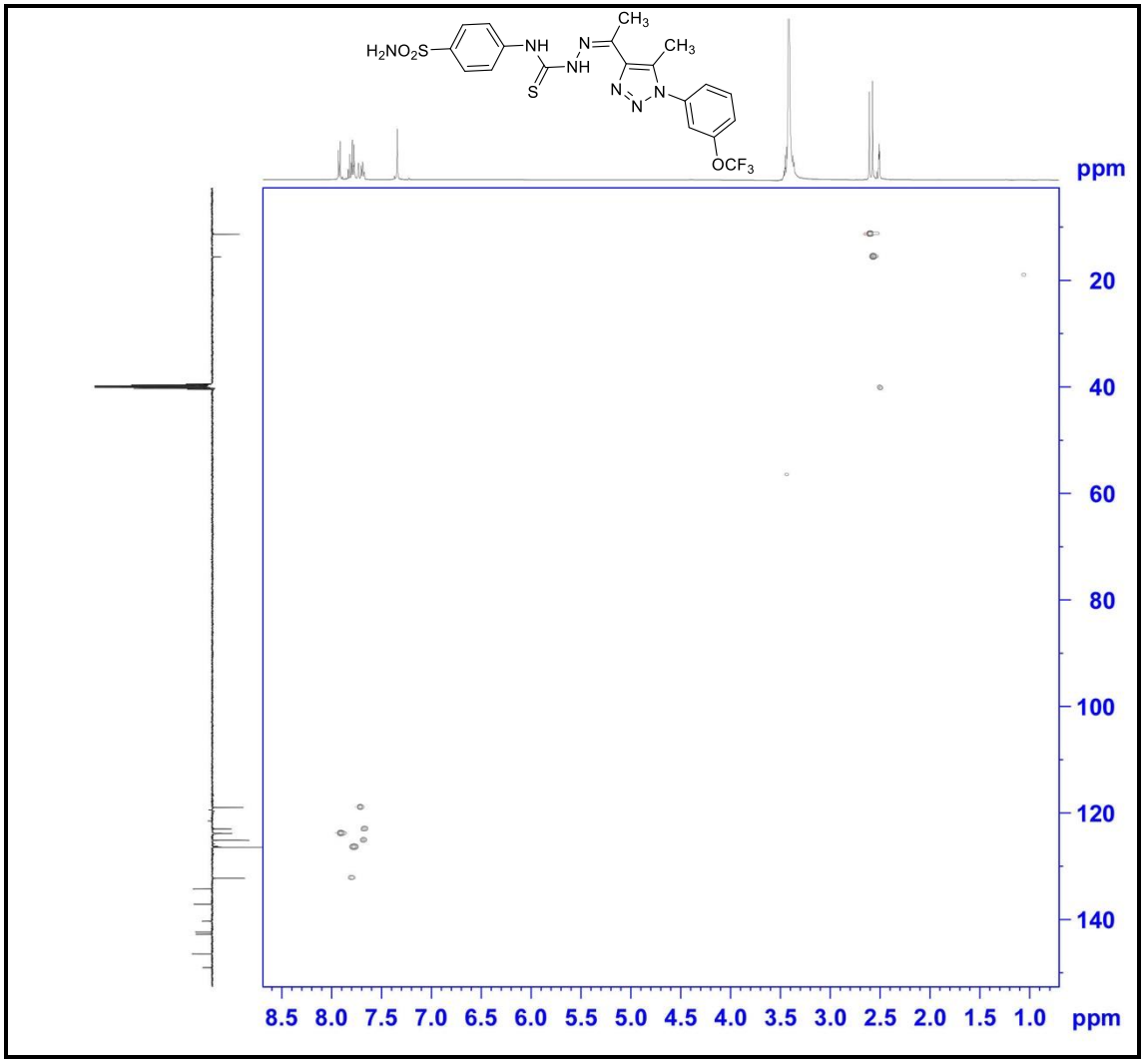
Şekil 4-165: Madde 4p'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm)



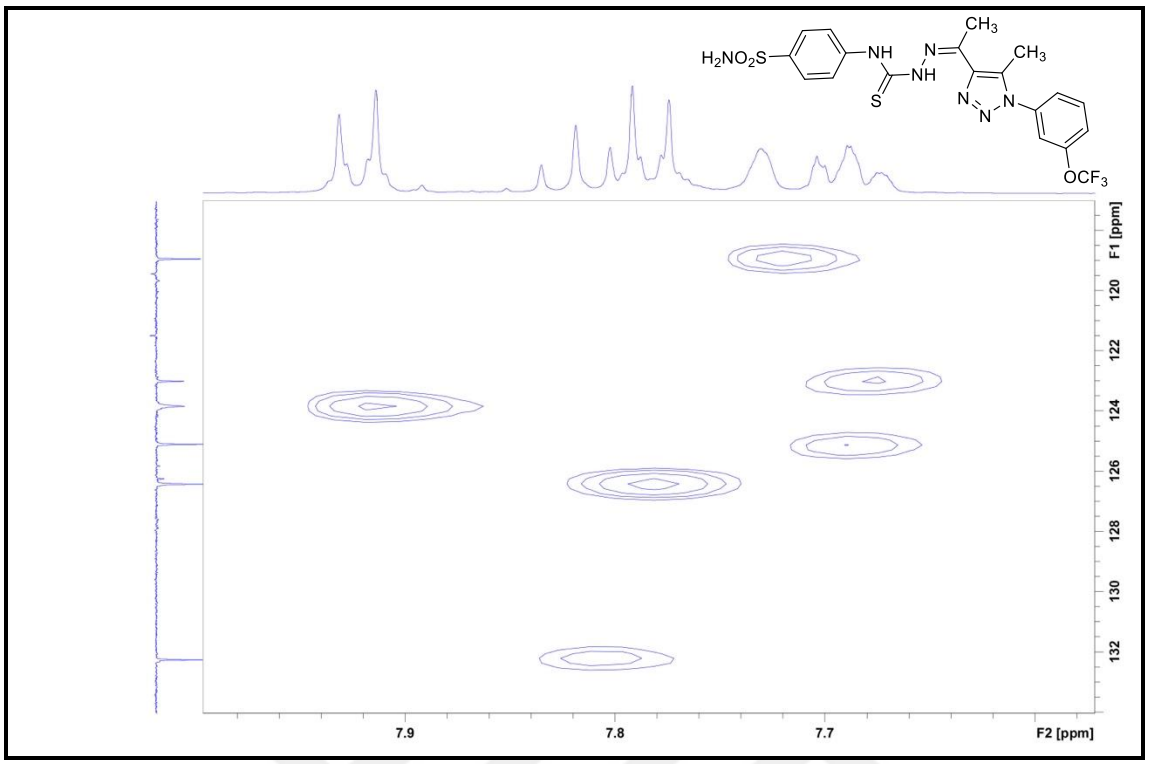
Şekil 4-166: Madde 4p'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 117-152 ppm)

^{13}C-NMR (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 11,29 [triazol C$_5$-**CH$_3$** - 2,61 (3H, s, triazol C$_5$-CH$_3$)]; 15,55 [N=C-**CH$_3$** - 2,58 (3H, s, N=C-CH$_3$)]; 119,43 [3-triflorometoksifenil C$_2$ - 7,73 (1H, yaygın s, 3-triflorometoksifenil C$_2$-H)]; 122,99 ve 125,08 [3-triflorometoksifenil C$_4$ ve 3-triflorometoksifenil C$_6$ - 7,67-7,70 (2H, m, 3-

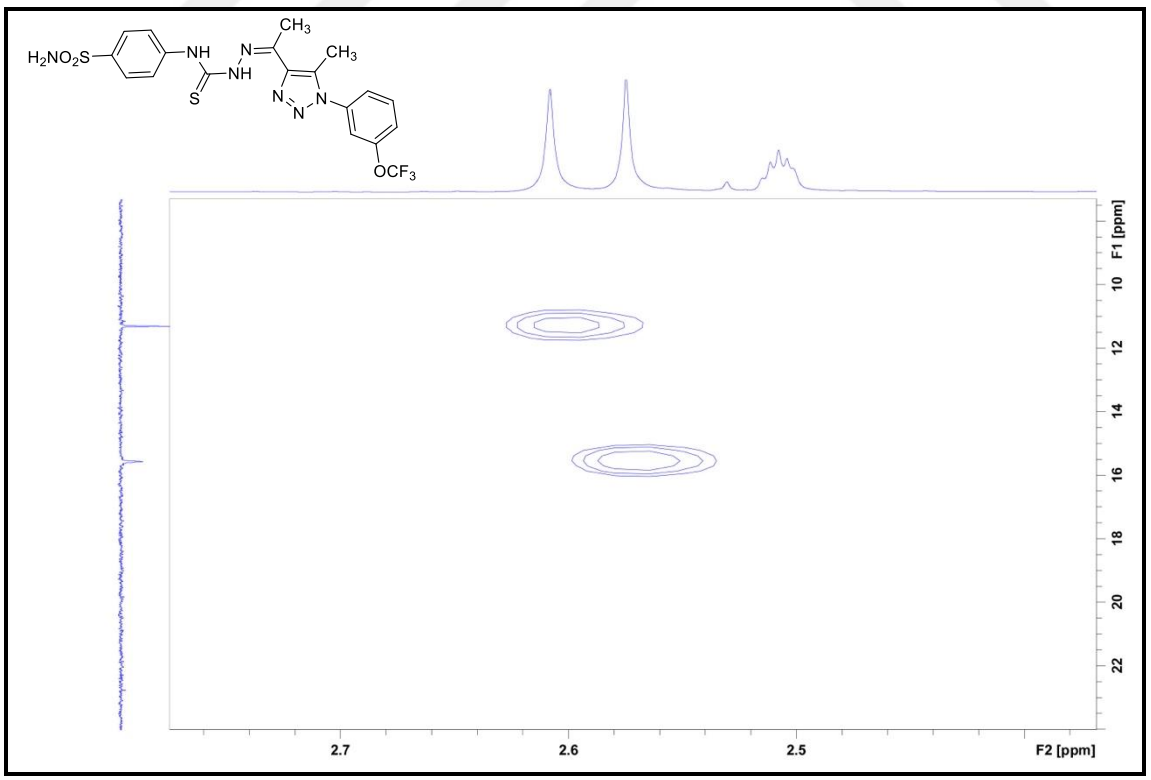
triflorometoksifenil $C_{4,6}$-H)]; 123,82 [4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$ - 7,92 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)]; 126,41 [4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$ - 7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H)]; 132,24 [3-triflorometoksifenil C_5 - 7,82 (1H, t, *J*=8,24 Hz, 3-triflorometoksifenil C_5-H)].



Şekil 4-167: Madde 4p'nin HSQC-2D spektrumu (δ 1,00-8,50 ppm; δ 10-150 ppm)



Şekil 4-168: Madde 4p'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,60-8,00 ppm; δ 118-134 ppm)



Şekil 4-169: Madde 4p'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,38-2,78 ppm; δ 9-24 ppm)

4.1.4.17. 2-(1-{5-Metil-1-[4-(triflorometoksi)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}etiliden)-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4r)

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid **(3)** 0,49 g (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine 0,57 g (0,002 mol) 1-{5-metil-1-[4-(triflorometoksi)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}etan-1-on **(C17)** ve 0,15 g (0,0004 mol) *para*-toluensülfonik asid eklenir, karışım geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Elde edilen ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal haldeki saf madde %67 (0,72 g) verimle oluşur.

Erime Derecesi: 210,5-211,3 °C

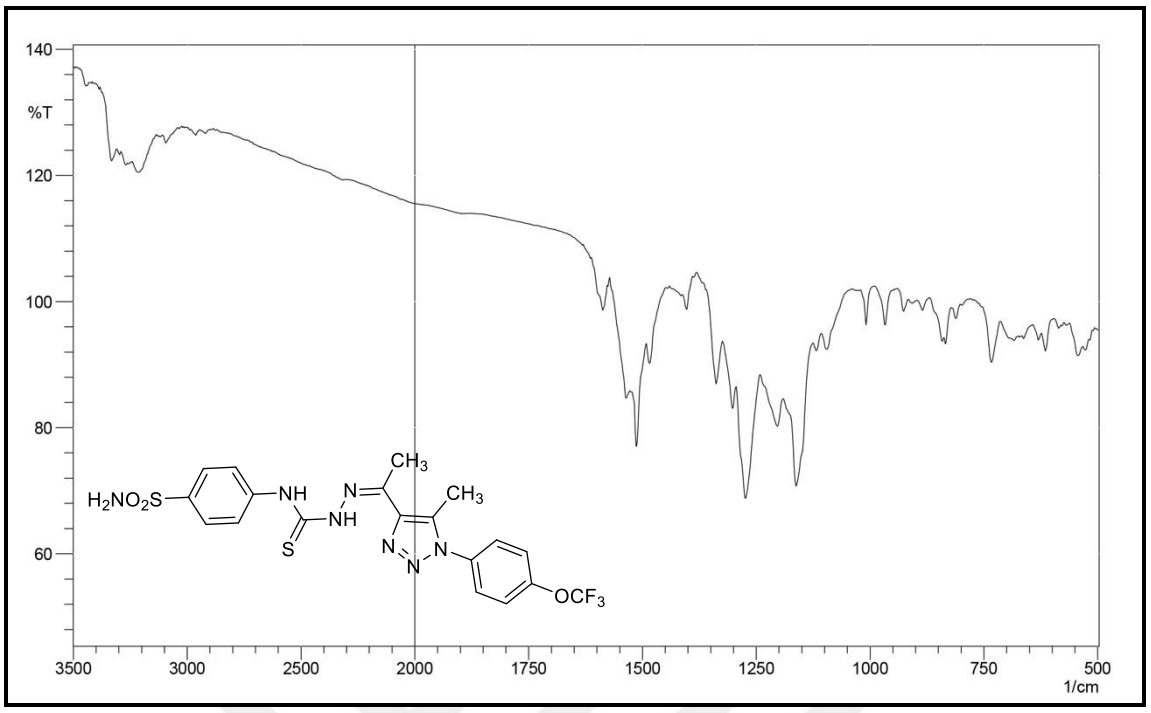
İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), **C17-** R_f:0,83; **4r-** R_f: 0,13

Elementel Analiz: $C_{19}H_{18}F_3N_7O_3S_2$ (MA: 513,51 g/mol)

Hesaplanan: C: 44,44; H: 3,53; N: 19,09; S: 12,49

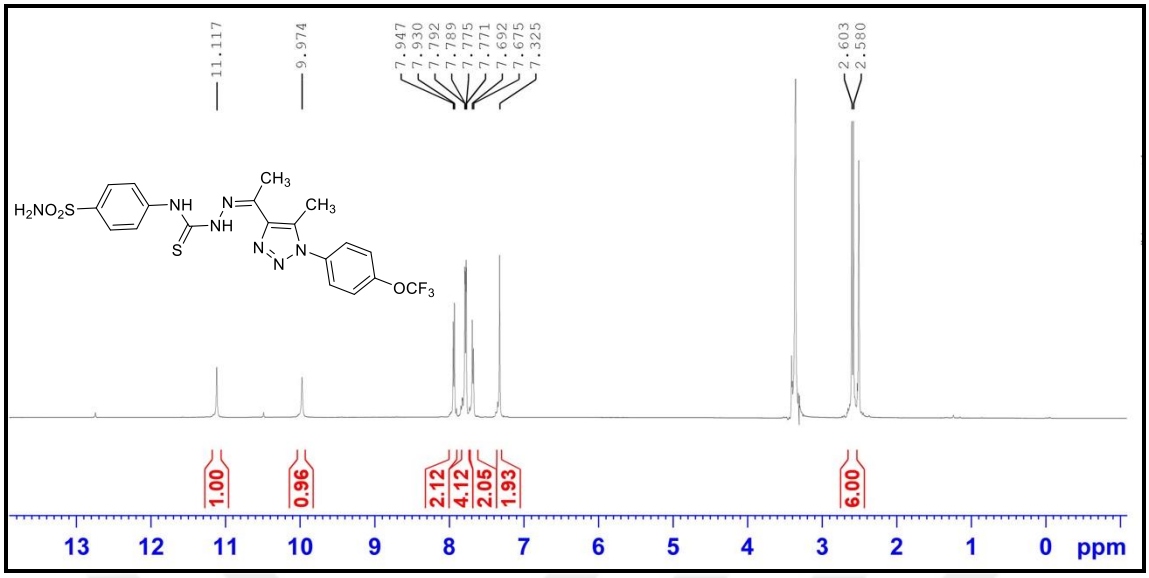
Bulunan: C: 44,76; H: 3,28; N: 18,77; S: 12,19

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3332, 3298, 3269, 3255, 3197 (N-H g.b.); 3116, 3093 (Ar. C-H g.b); 2962, 2918 (Al. C-H g.b.); 1587, 1535, 1514, 1485 (Ar. C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b.); 1402 (Al. C-H e.b.); 1273, 1163 (S=O g.b.); 1249 (C-N g.b); 1203 (C=S g.b), 1118 (C-F g.b.); 1093 (C-O g.b); 840, 835 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

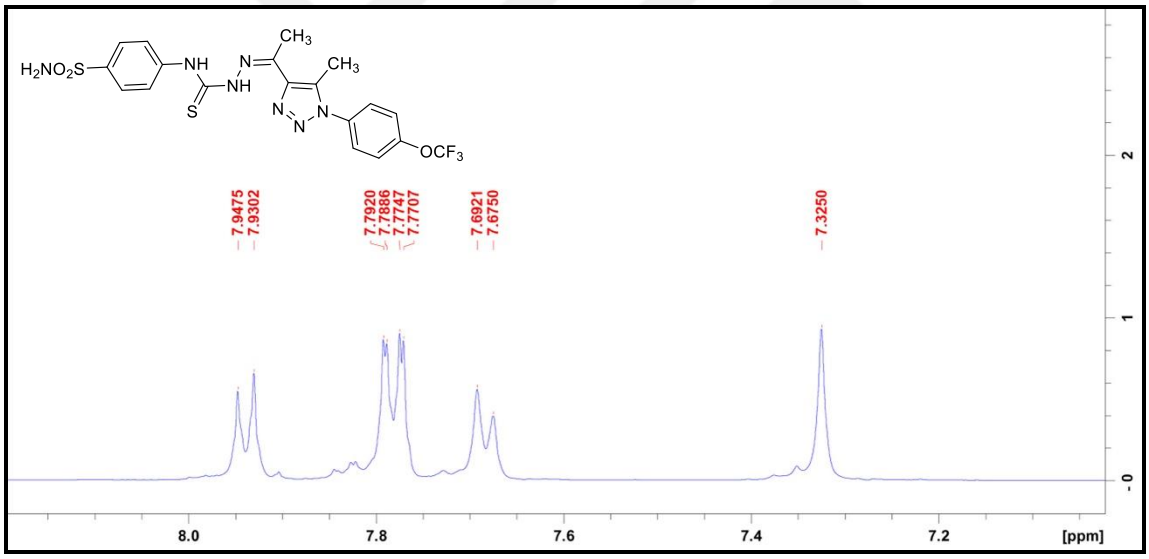


Şekil 4-170: Madde 4r'nin IR spektrumu

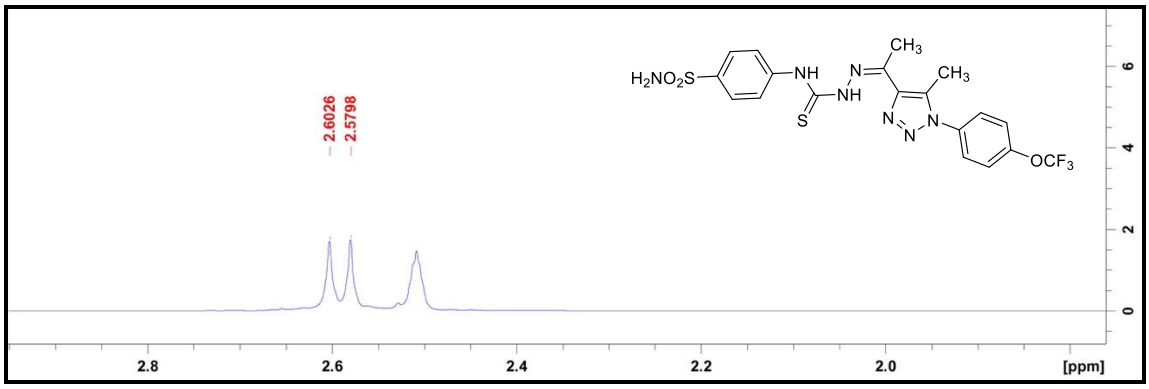
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,58 (3H, s, N=C-CH_3), 2,60 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 7,33 (2H, s, -SO_2NH_2), 7,68 (2H, d, *J*=8,54 Hz, 4-triflorometoksifenil $C_{3,5}$-H), 7,77-7,79 (4H, m, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H ve 4-triflorometoksifenil $C_{2,6}$-H), 7,95 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H), 9,97 (1H, s, CSNH), 11,12 (1H, s, hidrazin N_1-H).



Şekil 4-171: Madde 4r'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm)

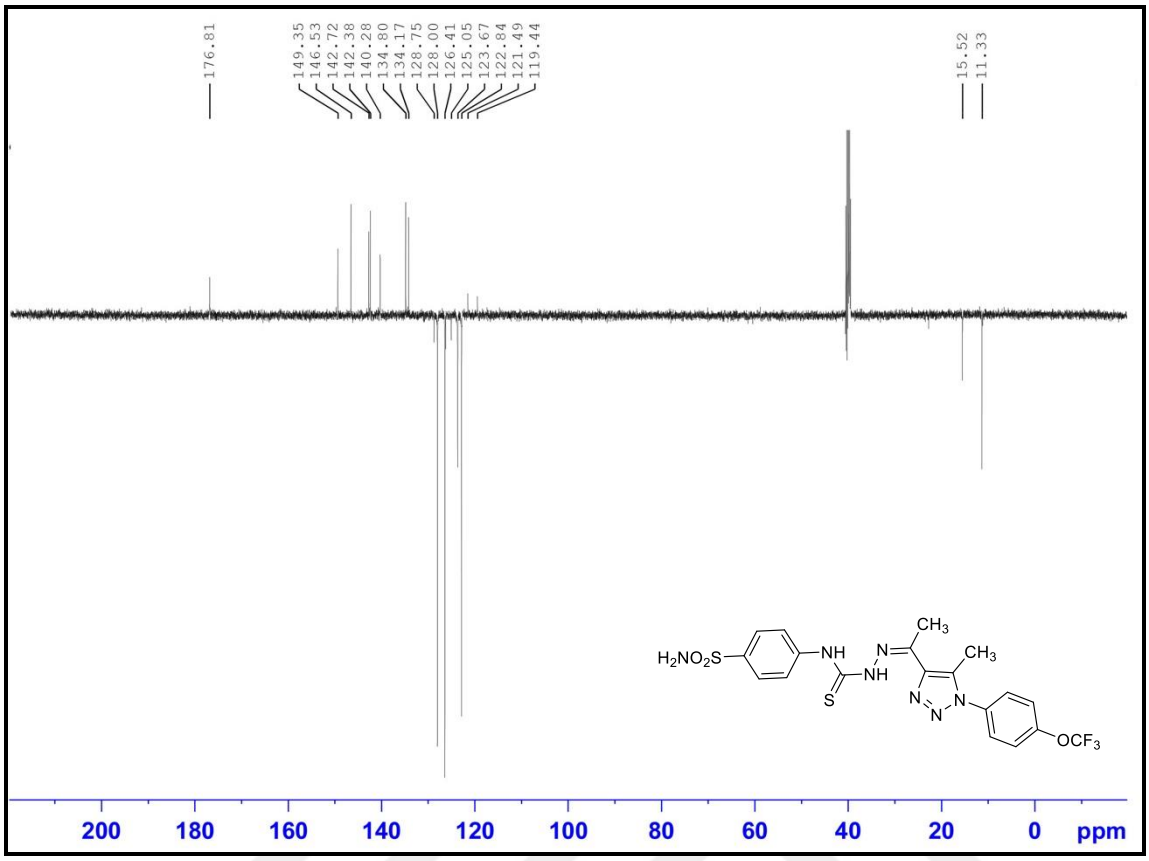


Şekil 4-172: Madde 4r'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,10-8,10 ppm)

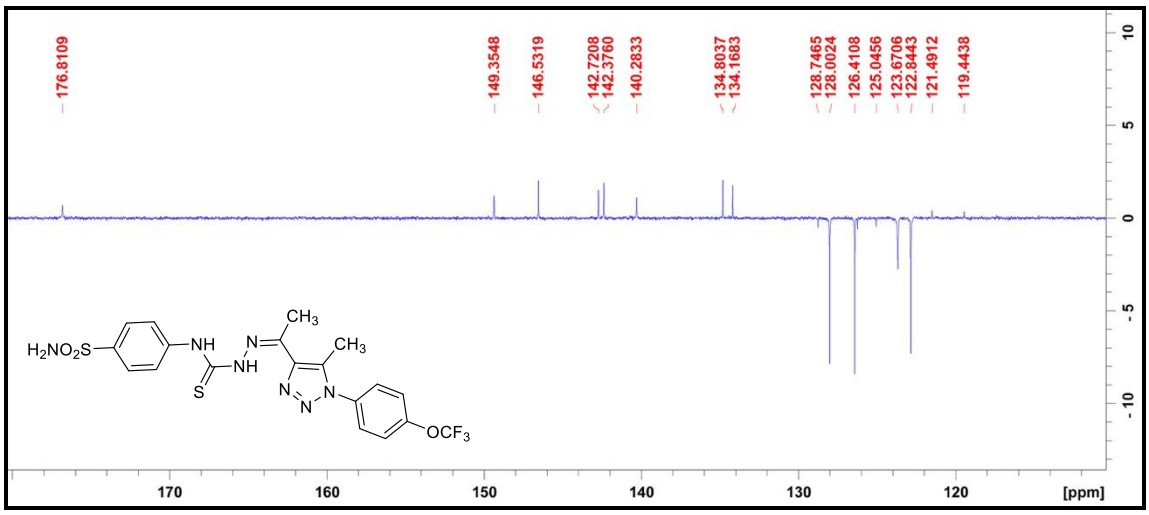


Şekil 4-173: Madde 4r'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 1,80-2,95 ppm)

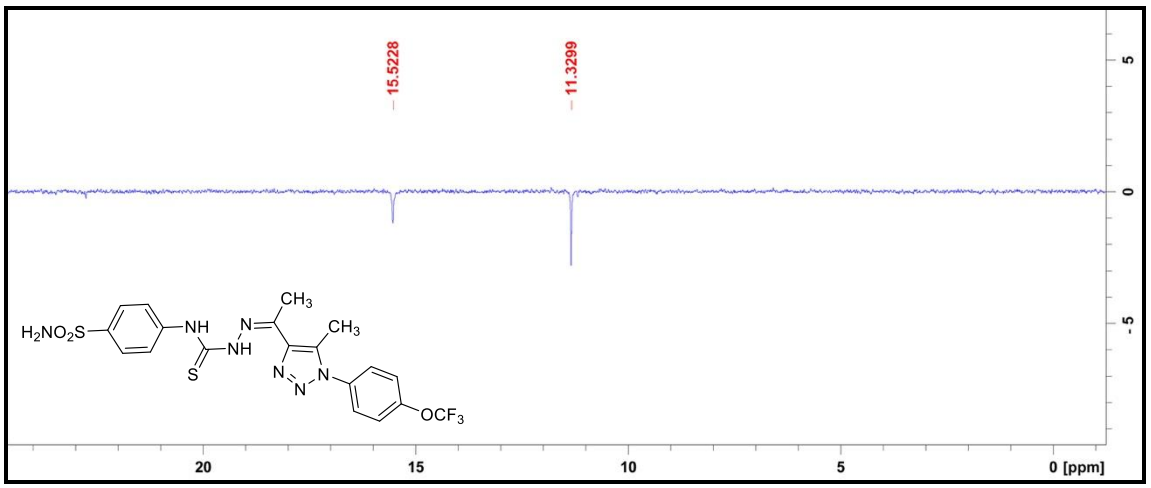
^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 11,33 (triazol C_5-**CH_3**), 15,52 (N=C-**CH_3**), 120,47 (q, *J*=257,38 Hz 4-triflorometoksifenil 4-OCF_3), 122,84 (4-triflorometoksifenil $C_{3,5}$), 123,67 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$), 126,41 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$), 128,00 (4-triflorometoksifenil $C_{2,6}$), 134,17 (triazol C_4), 134,80 (4-triflorometoksifenil C_1), 140,28 (4-sülfamoilfenil C_1), 142,38 (4-sülfamoilfenil C_4), 142,72 (triazol C_5), 146,53 (N=C_1), 149,35 (4-florometoksifenil C_4), 176,81 (C=S).



Şekil 4-174: Madde 4r'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm)

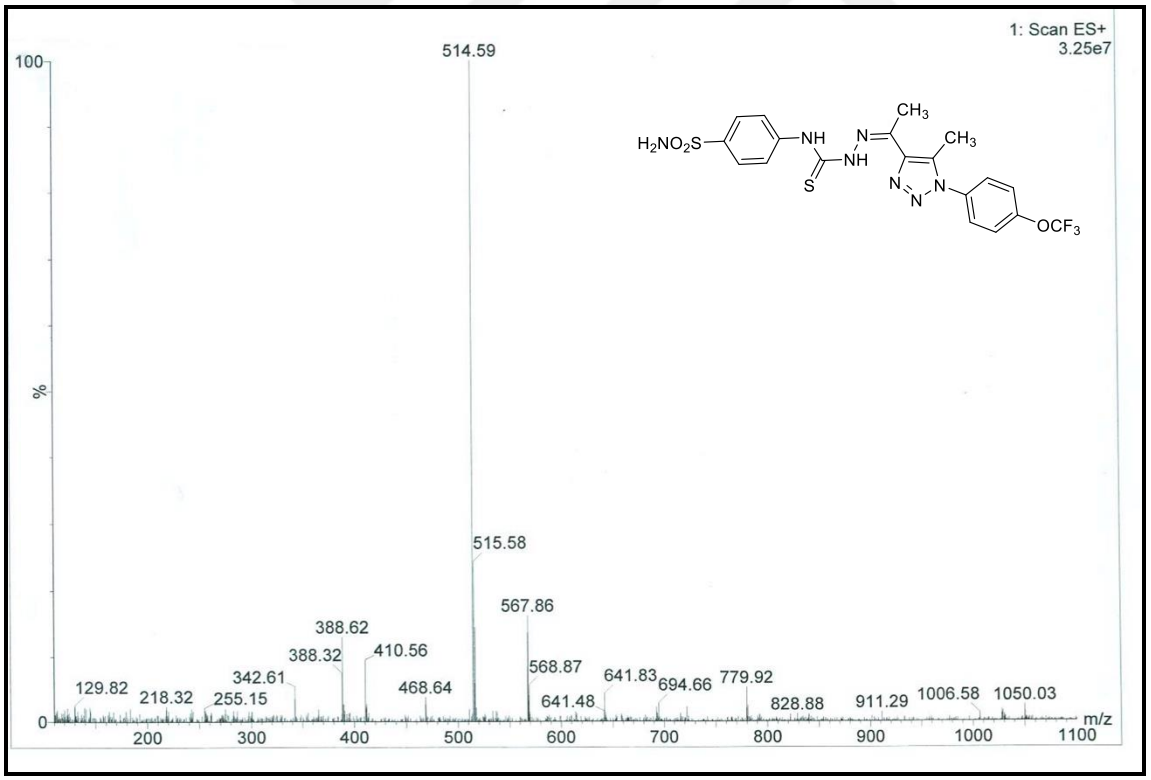


Şekil 4-175: Madde 4r'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 110-180 ppm)



Şekil 4-176: Madde 4r'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-25 ppm)

MS (ESI+) m/z (%): 514 ($[M+H]^+$; 100); 516 ($[M+2+H]^+$; 30).



Şekil 4-177: Madde 4r'nin Mass spektrumu

4.1.4.18. 2-{1-[1-(3-Etoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4s)

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid **(3)** 0,49 g (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine 0,49 g (0,002 mol) 1-[1-(3-etoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on **(C18)** ve 0,15 g (0,0004 mol) *para*-toluensülfonik asid eklenir, karışım geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Elde edilen ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal haldeki saf madde %95 (0,90 g) verimle oluşur.

Erime Derecesi: 189,6-189,9 °C

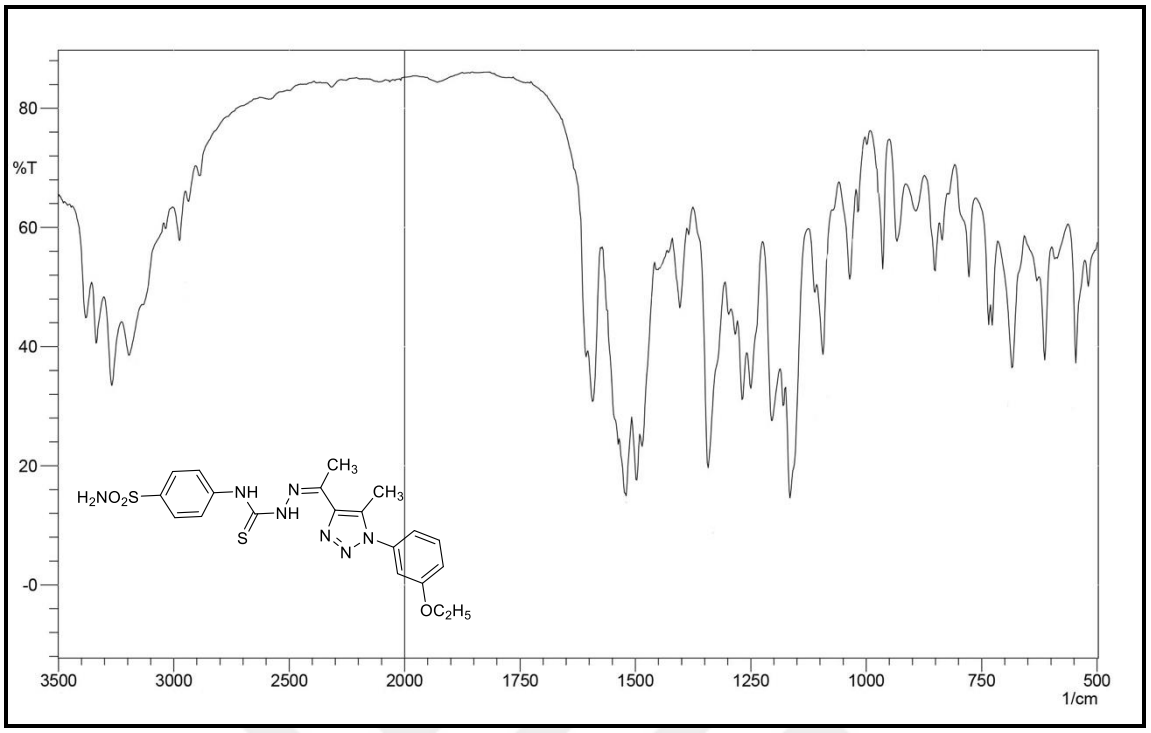
İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), **C18-** R_f:0,86; **4s-** R_f: 0,14

Elementel Analiz: $C_{20}H_{23}N_7O_3S_2$ (MA: 473,57 g/mol)

Hesaplanan: C: 50,73; H: 4,90; N: 20,70; S: 13,54
Bulunan: C: 50,78; H: 4,54; N: 20,89; S: 13,73

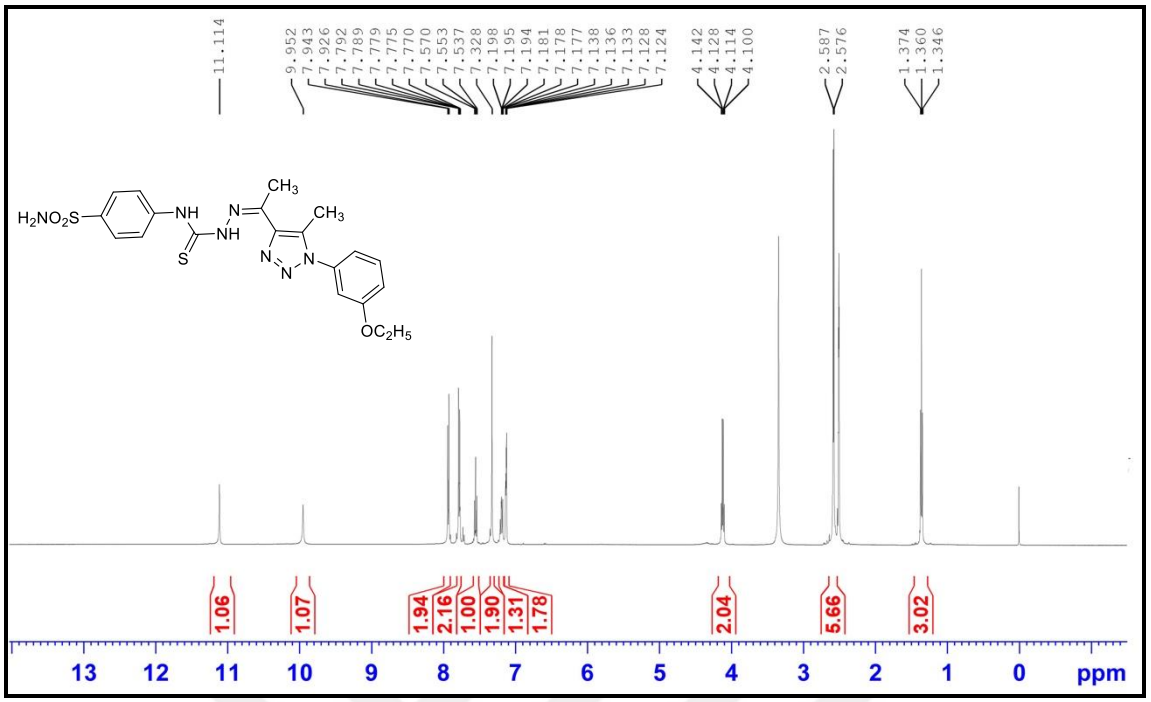
Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3460, 3381, 3336, 3269, 3194 (N-H g.b.); 3055, 3035 (Ar. C-H g.b); 2974, 2935, 2887 (Al. C-H g.b.); 1593, 1519, 1496, 1485, 1450 (Ar. C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b.); 1404, 1384 (Al. C-H e.b.); 1342, 1165 (S=O g.b.); 1267 (C-N g.b); 1249 (C-O g.b); 1205 (C=S g.b); 964, 850, 821 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 835 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

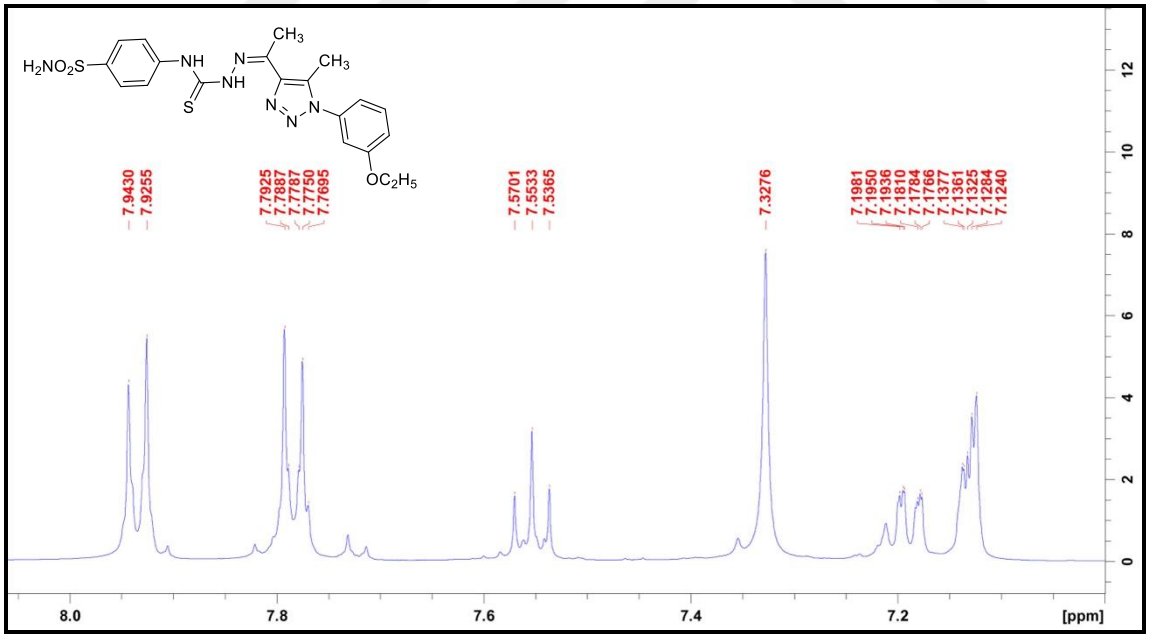


Şekil 4-178: Madde 4s'nin IR spektrumu

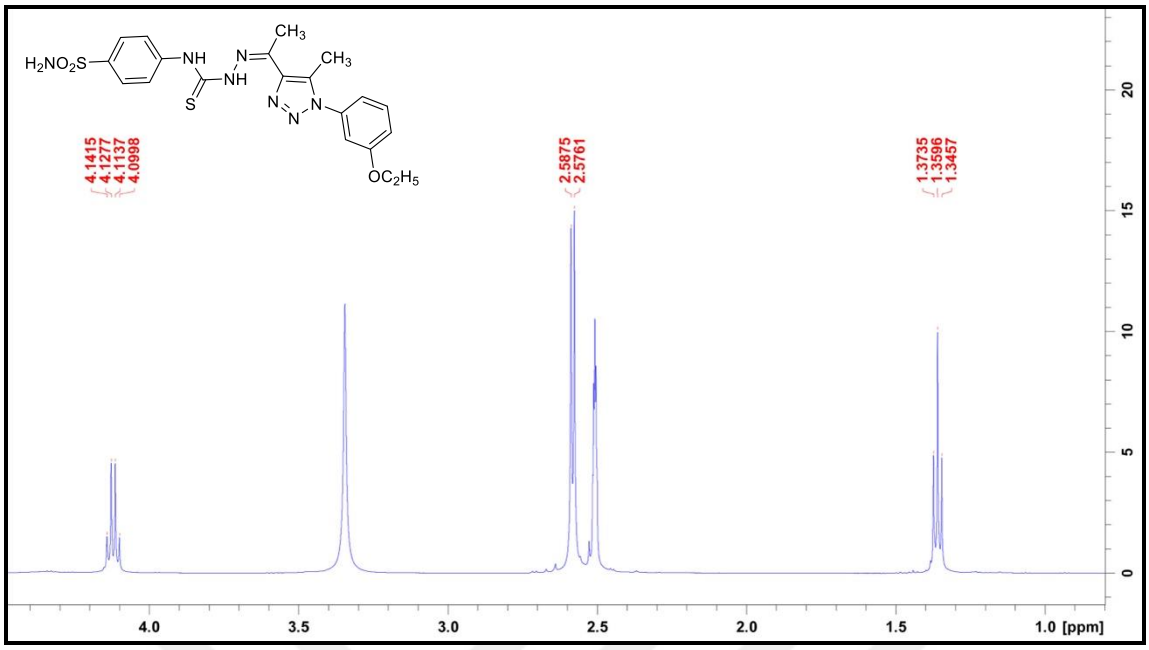
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 1,35 (3H, t, *J* =7,02 Hz, 3-etoksifenil 3-$OCH_2\mathbf{CH_3}$), 2,58 (3H, s, N=C-CH_3), 2,59 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 4,12 (2H, q, *J*=7,02 Hz, 3-etoksifenil 3-$O\mathbf{CH_2}CH_3$), 7,12-7,14 (2H, m, 3-etoksifenil $C_{2,6}$-H), 7,18-7,22 (1H, m, 3-etoksifenil C_4-H), 7,33 (2H, s, -SO_2NH_2), 7,55 (1H, t, *J*=8.39 Hz, 3-etoksifenil C_5-H), 7,79 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H), 7,93 (2H, d, *J*=8.85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H), 9,95 (1H, s, CSNH), 11,11 (1H, s, hidrazin N_1-H).



Şekil 4-179: Madde 4s'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm)

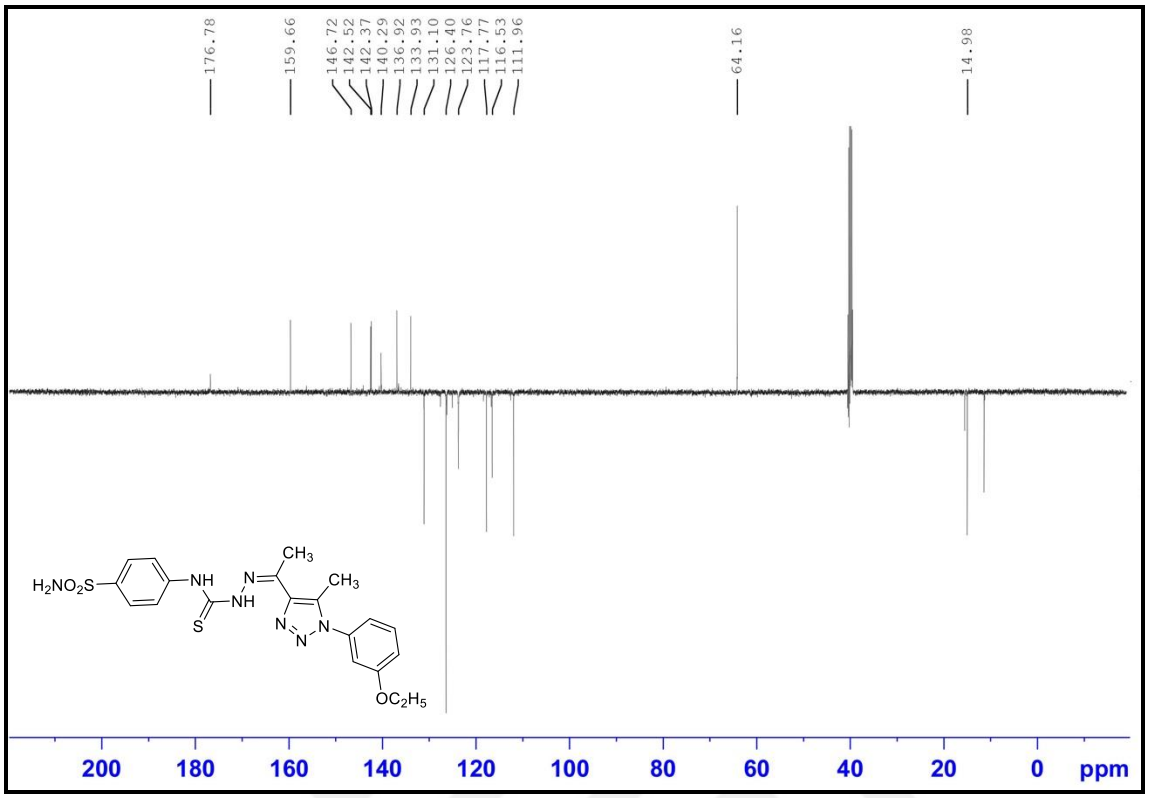


Şekil 4-180: Madde 4s'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,20 ppm)

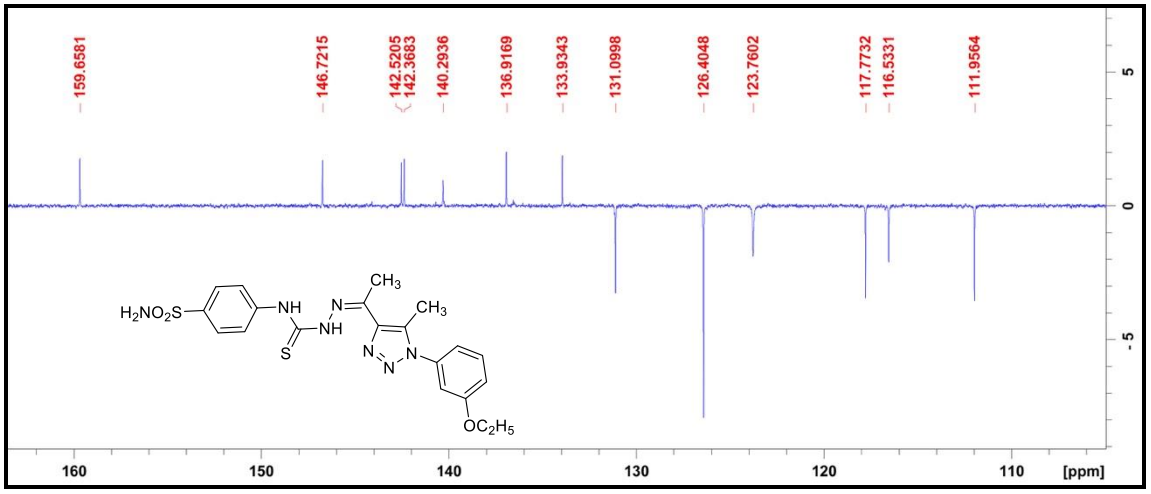


Şekil 4-181: Madde 4s'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0,80-4,40 ppm)

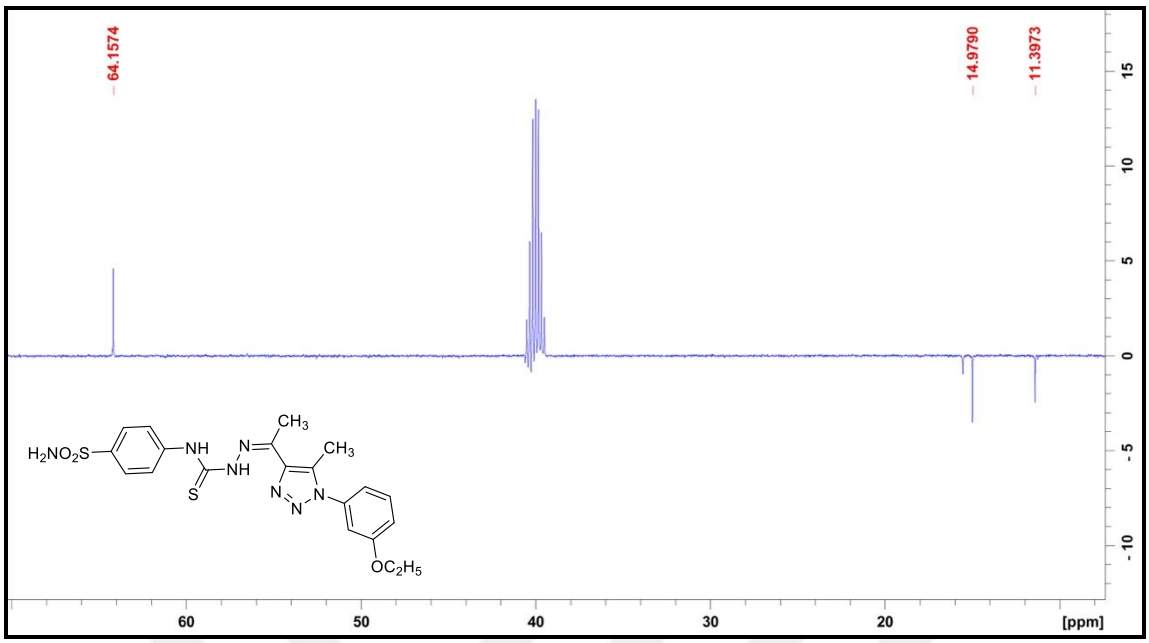
^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 11,40 (triazol C_5-**CH_3**), 14,97 (3-etoksifenil 3-OCH_2**CH_3**), 15,53 (N=C-**CH_3**), 64,16 (3-etoksifenil 3-O**CH_2**CH_3), 111,96 (3-etoksifenil C_2), 116,53 (3-etoksifenil C_4), 117,77 (3-etoksifenil C_6), 123,76 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$), 126,40 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$), 131,10 (3-etoksifenil C_5), 133,93 (triazol C_4), 136,92 (3-etoksifenil C_1), 140,29 (4-sülfamoilfenil C_1), 142,37 (4-sülfamoilfenil C_4), 142,52 (triazol C_5), 146,72 (N=C_1), 159,66 (3-etoksifenil C_3), 176,78 (C=S).



Şekil 4-182: Madde 4s'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-200 ppm)

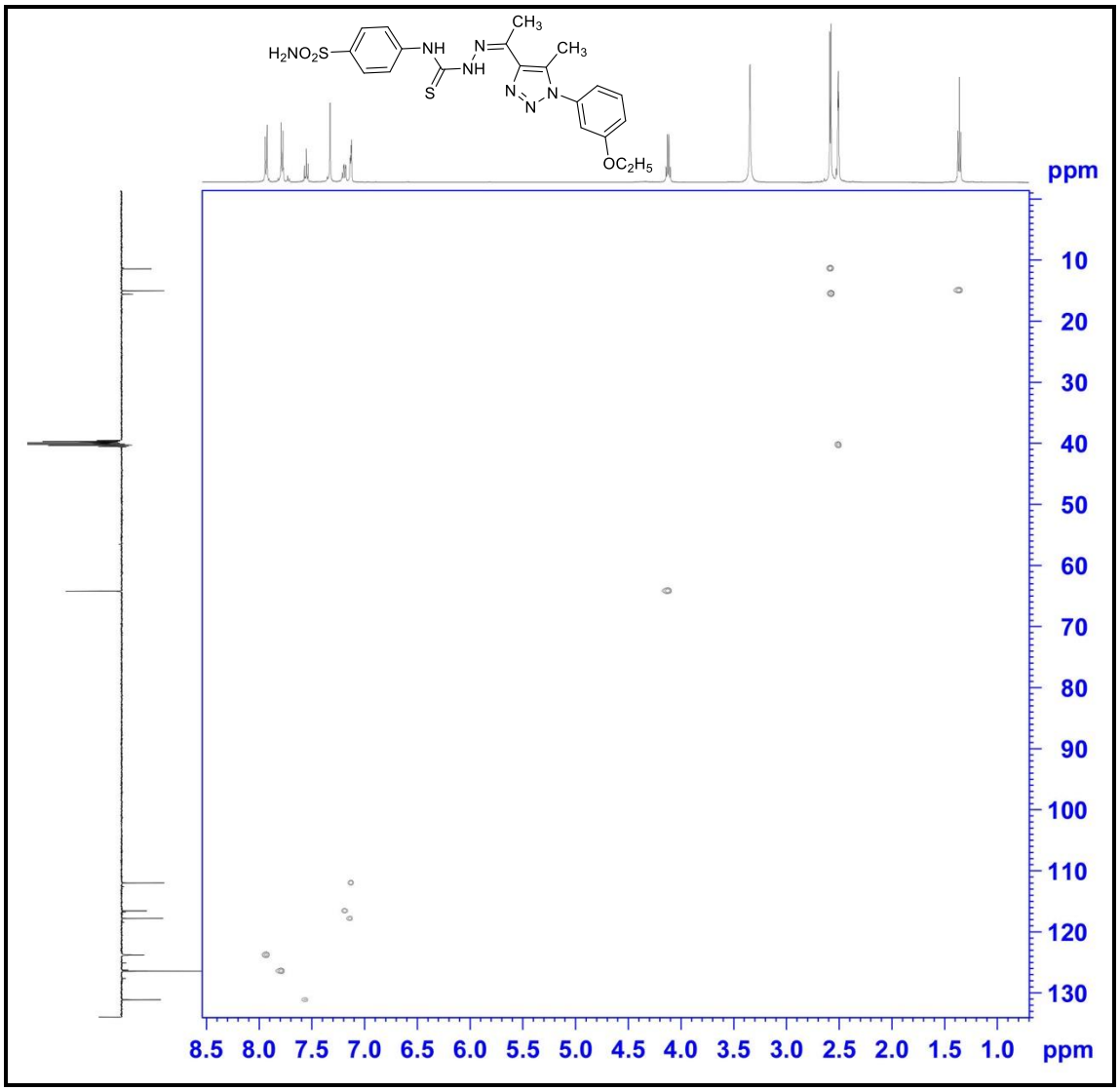


Şekil 4-183: Madde 4s'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 108-164 ppm)

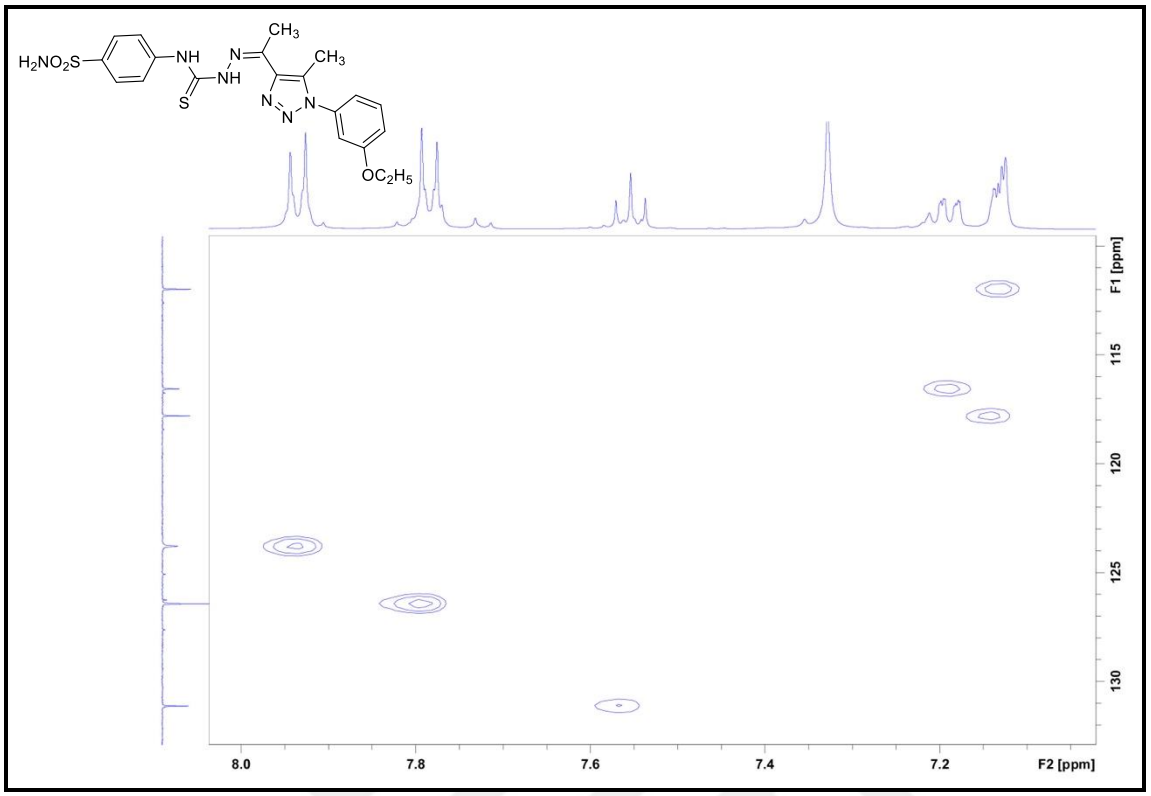


Şekil 4-184: Madde 4s'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 10-70 ppm)

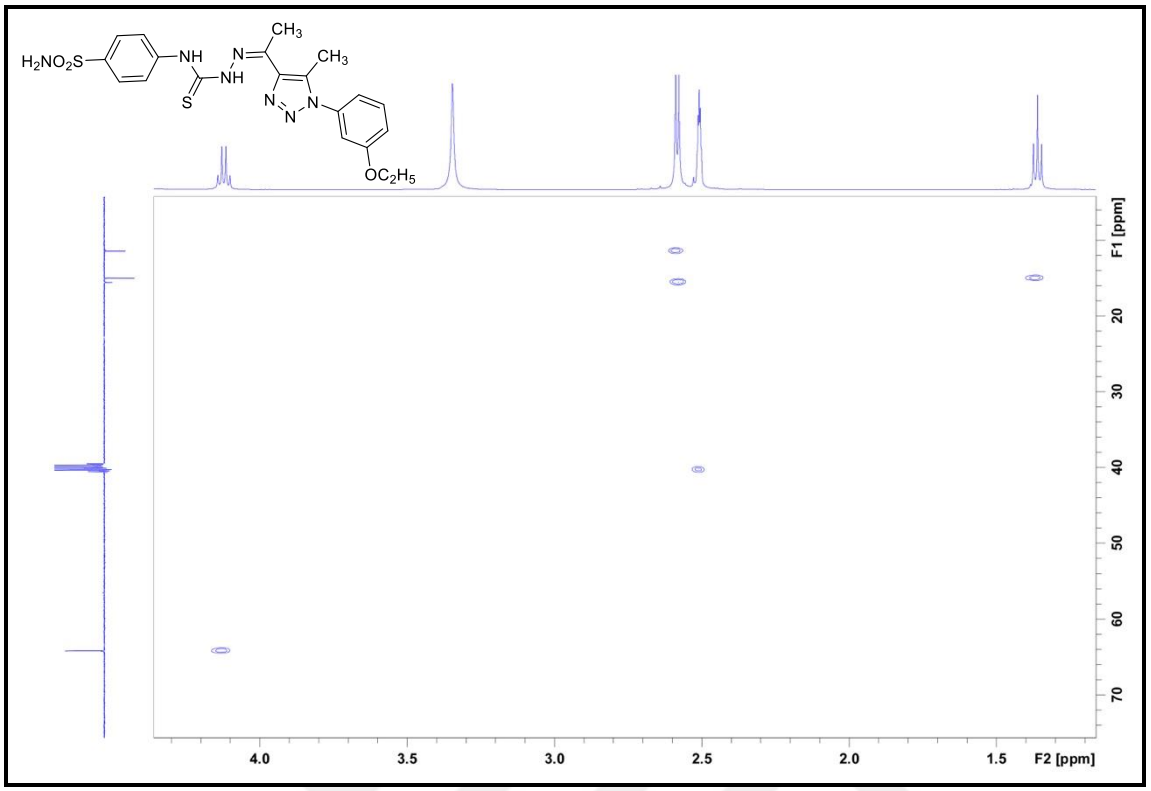
^{13}C-NMR (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 11,40 [triazol C_5-**CH_3** - 2,59 (3H, s, triazol C_5-CH_3)]; 14,97 [3-etoksifenil 3-OCH_2**CH_3** - 1,35 (3H, t, *J* =7,02 Hz, 3-etoksifenil 3-OCH_2**CH_3**)]; 15,53 [N=C-**CH_3** - 2,58 (3H, s, N=C-CH_3)]; 64,16 [3-etoksifenil 3-O**CH_2**CH_3 - 4,12 (2H, q, *J*=7,02 Hz, 3-etoksifenil 3-O**CH_2**CH_3)]; 111,96 ve 117,77 [3-etoksifenil C_2 ve 3-etoksifenil C_6 - 7,12-7,14 (2H, m, 3-etoksifenil $C_{2,6}$-H)]; 116,53 [3-etoksifenil C_4 - 7,18-7,22 (1H, m, 3-etoksifenil C_4-H)]; 123,76 [4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$ - 7,93 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)]; 126,40 [4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$ - 7,79 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H)]; 131,10 [3-etoksifenil C_5 - 7,55 (1H, t, *J*=8.39 Hz 3-etoksifenil C_5-H)].



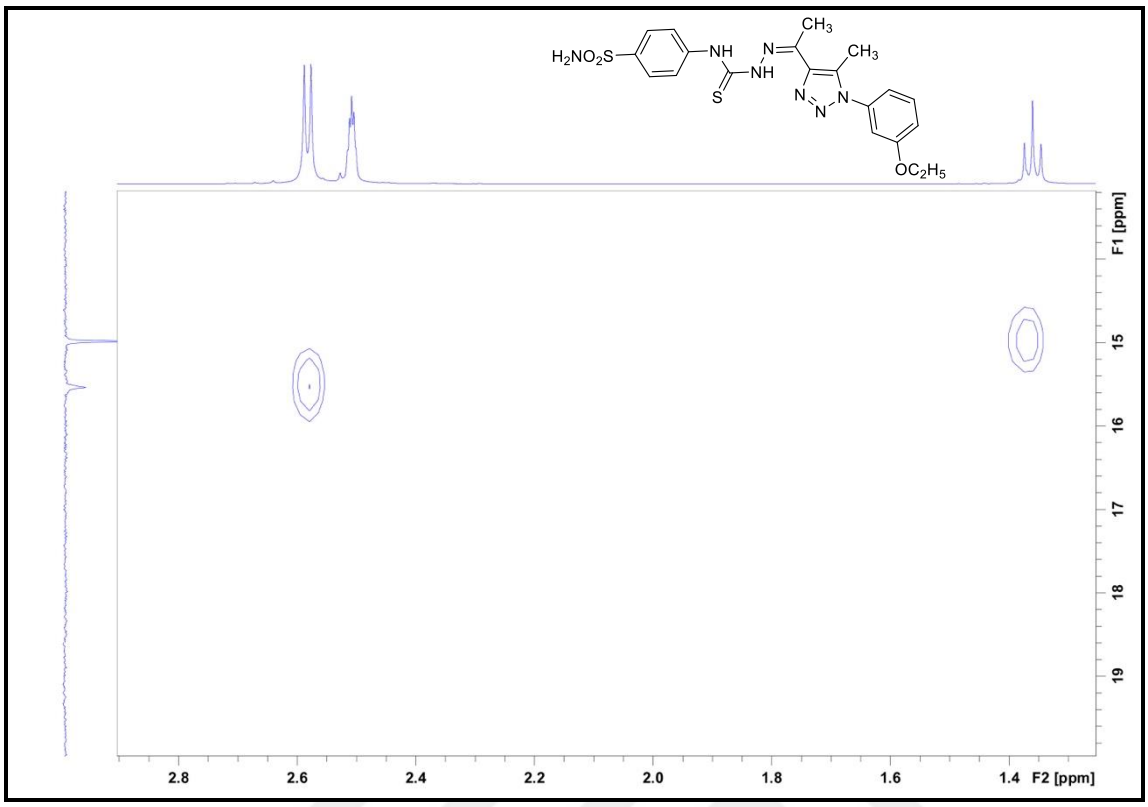
Şekil 4-185: Madde 4s'nin HSQC-2D spektrumu (δ 9,70-8,50 ppm; δ 0-133 ppm)



Şekil 4-186: Madde 4s'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,14-8,00 ppm; δ 110-134 ppm)

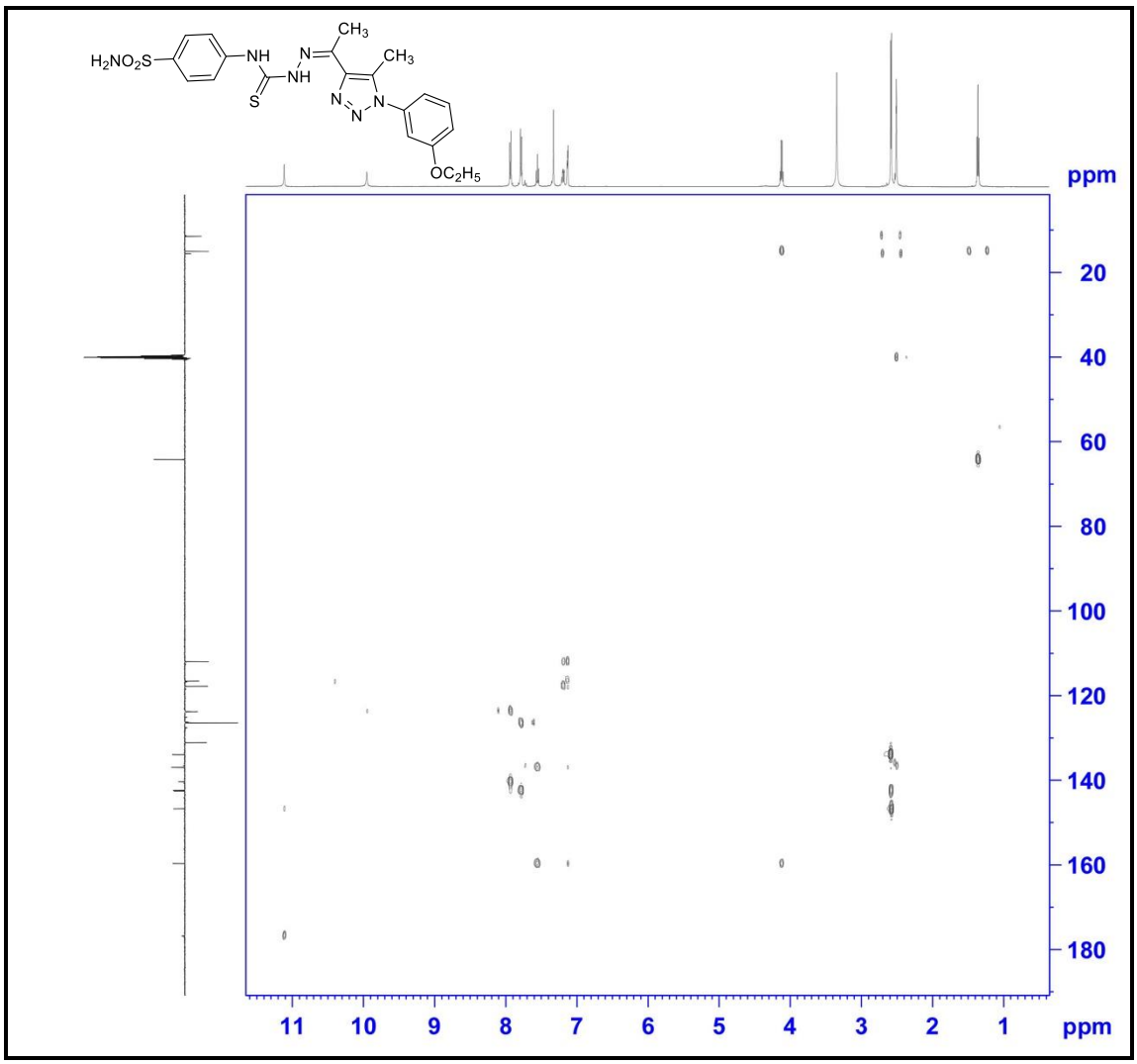


Şekil 4-187: Madde 4s'nin HSQC-2D spektrumu (δ 1,20-4,40 ppm; δ 7,00-72,50 ppm)

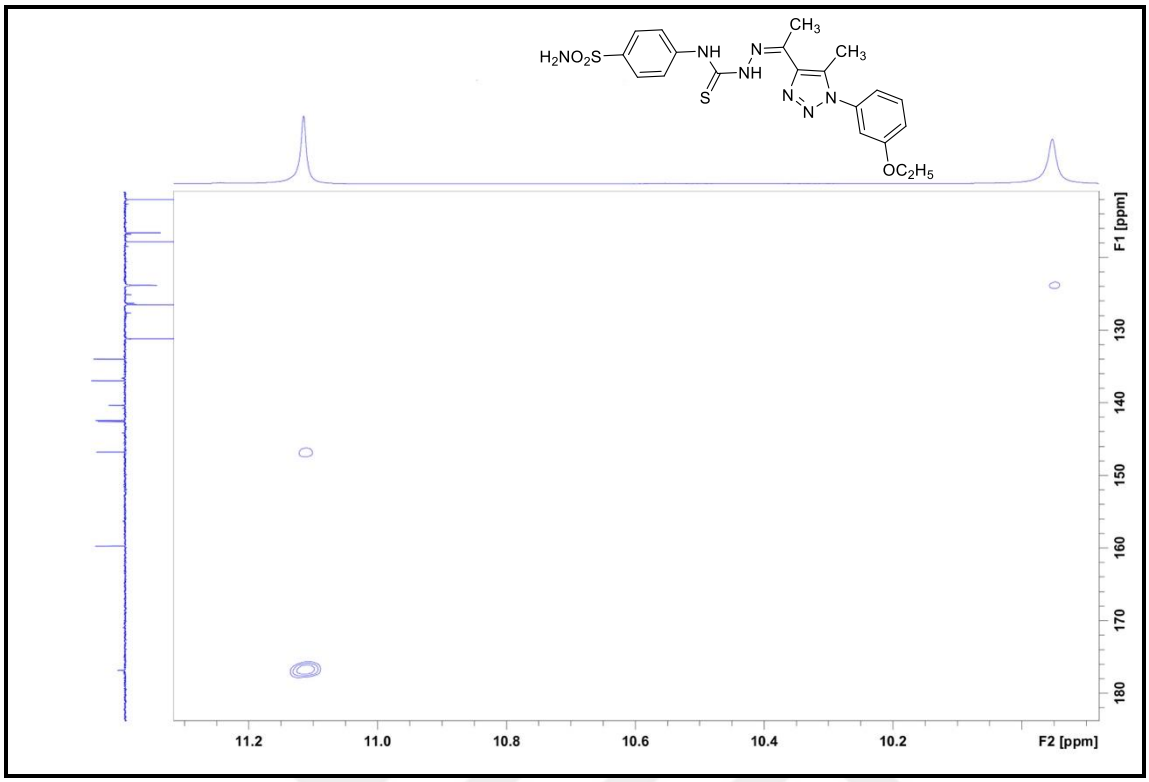


Şekil 4-188: Madde 4s'nin HSQC-2D spektrumu (δ 1,34-2,84 ppm; δ 13,20-20,00 ppm)

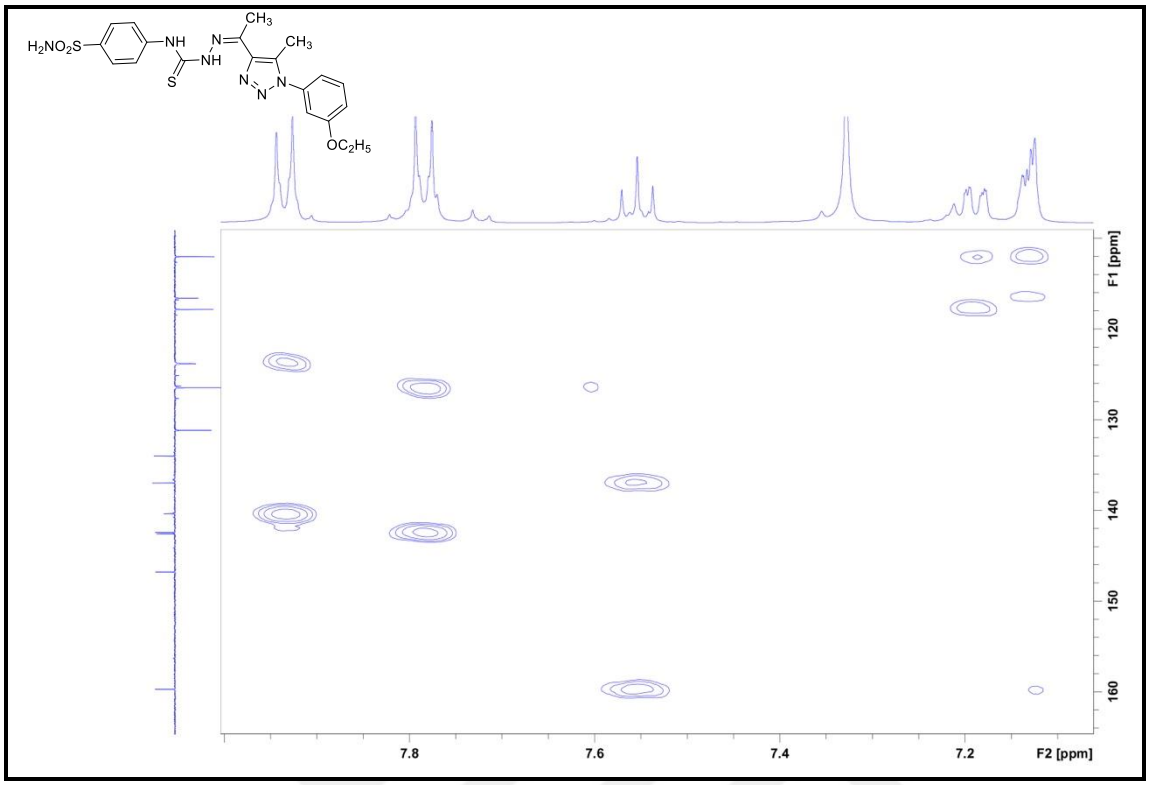
^{13}C-NMR (HMBC-2D) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 1,35 (3H, t, *J* =7,02 Hz, 3-etoksifenil 3-OCH$_2$**CH$_3$**) → 64,16 (3-etoksifenil 3-O**CH$_2$**CH$_3$); 2,58 (3H, s, N=C-CH$_3$) → 146,72 (N=C) ve 142,52 (triazol C$_5$) ve 133,93 (triazol C$_4$); 2,59 (3H, s, triazol C$_5$-CH$_3$) → 133,93 (triazol C$_4$) ve 142,52 (triazol C$_5$) ve 146,72 (N=C); 4,12 (2H, q, *J*=7,02 Hz 3-etoksifenil 3-O**CH$_2$**CH$_3$) → 14,97 (3-etoksifenil 3-OCH$_2$**CH$_3$**); 7,12-7,14 (2H, m, 3-etoksifenil C$_{2,6}$-H) → 111,96 (3-etoksifenil C$_2$) ve 116,53 (3-etoksifenil C$_4$); 7,18-7,22 (1H, m, 3-etoksifenil C$_4$-H) → 111,96 (3-etoksifenil C$_2$) ve 117,77 (3-etoksifenil C$_6$); 7,55 (1H, t, *J*=8,39 Hz 3-etoksifenil C$_5$-H) → 136,92 (3-etoksifenil C$_1$) ve 159,66 (3-etoksifenil C$_3$); 7,79 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil C$_{3,5}$-H) → 126,40 (4-sülfamoilfenil C$_{3,5}$) ve 142,37 (4-sülfamoilfenil C$_4$); 7,93 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil C$_{2,6}$-H) → 123,76 (4-sülfamoilfenil C$_{2,6}$) ve 140,29 (4-sülfamoilfenil C$_1$); 9,95 (1H, s, CSNH) → 123,76 (4-sülfamoilfenil C$_{2,6}$); 11,11 (1H, s, hidrazin N$_1$-H) → 146,72 (N=C) ve 176,78 (C=S).



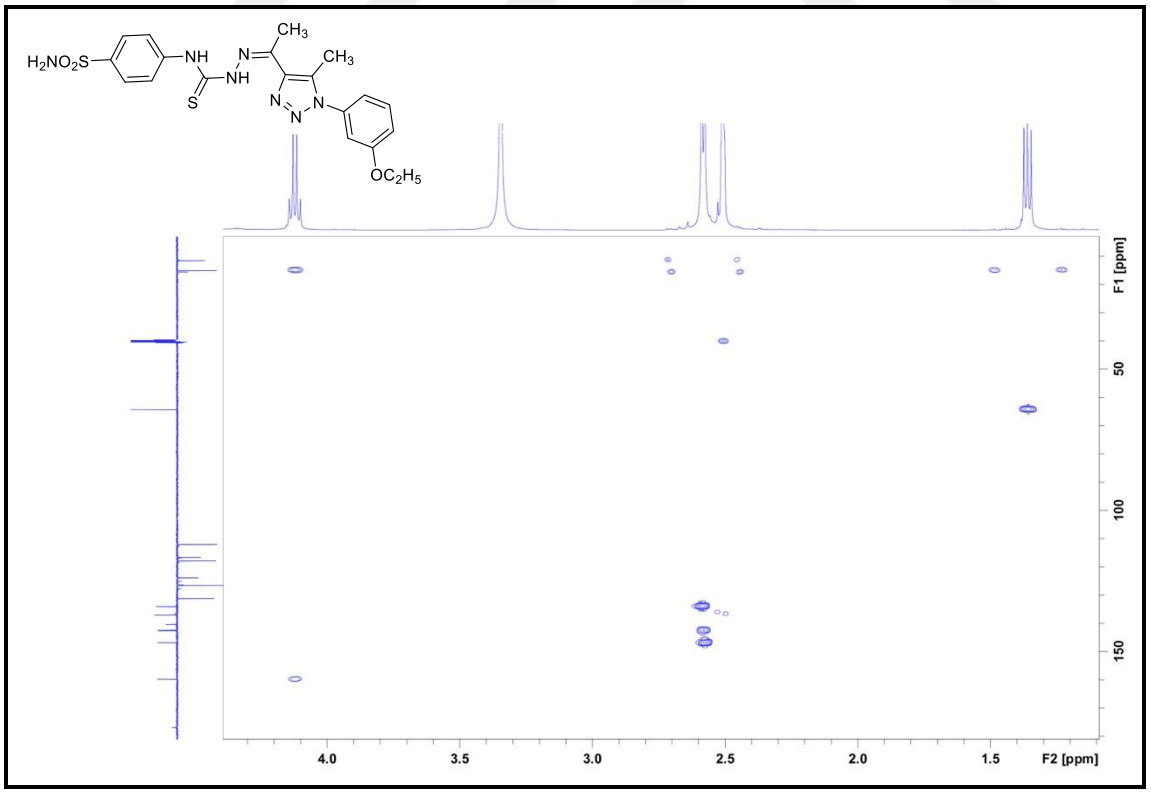
Şekil 4-189: Madde 4s'nin HMBC-2D spektrumu (δ 1,00-11,50 ppm; δ 10-190 ppm)



Şekil 4-190: Madde 4s'nin HMBC-2D spektrumu (δ 9,80-11,24 ppm; δ 112,00-180,20 ppm)



Şekil 4-191: Madde 4s'nin HMBC-2D spektrumu (δ 7,14-8,00 ppm; δ 110-164 ppm)



Şekil 4-192: Madde 4s'nin HMBC-2D spektrumu (δ 1,10-4,40 ppm; δ 0-180 ppm)

4.1.4.19. 2-{1-[1-(4-Etoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4t)

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid **(3)** 0,49 g (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine 0,49 g (0,002 mol) 1-[1-(4-etoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on **(C19)** ve 0,15 g (0,0004 mol) *para*-toluensülfonik asid eklenir, karışım geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Elde edilen ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal haldeki saf madde %95 (0,90 g) verimle oluşur.

Erime Derecesi: 209,3-209,5 °C

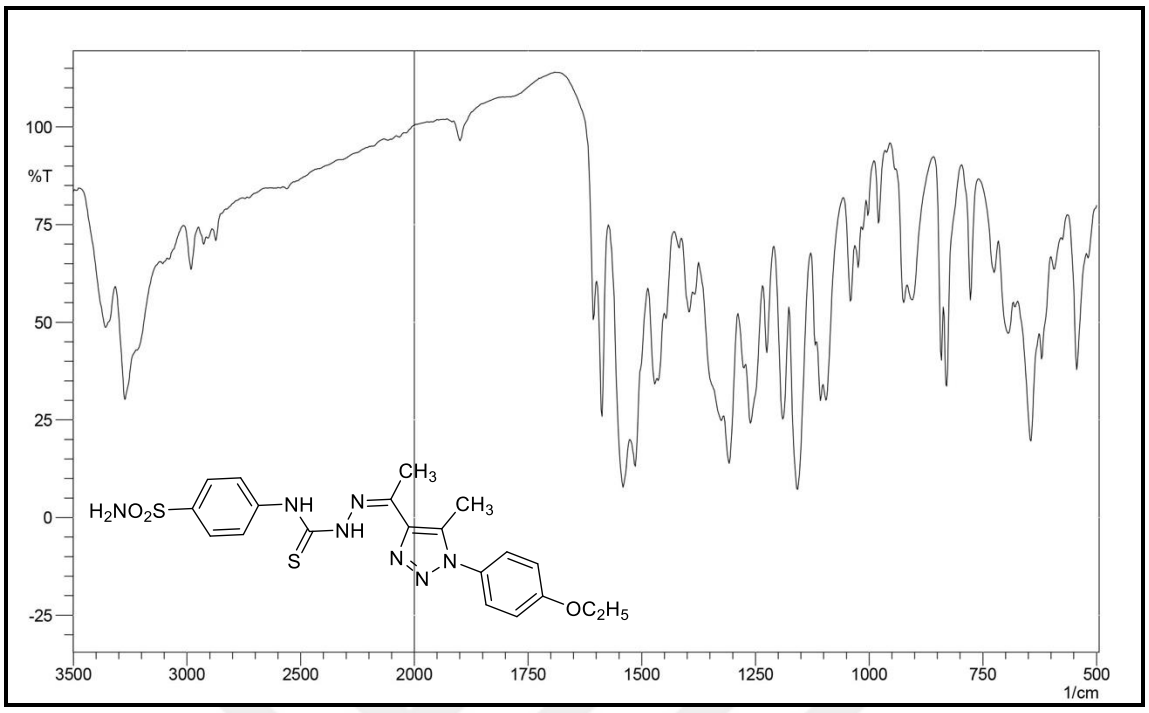
İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), **C19-** R_f:0,88; **4t-** R_f: 0,13

Elementel Analiz: $C_{20}H_{23}N_7O_3S_2$ (MA: 473,57 g/mol)

Hesaplanan: C: 50,73; H: 4,90; N: 20,70; S: 13,54
Bulunan: C: 50,96; H: 4,54; N:20,74; S: 13,43

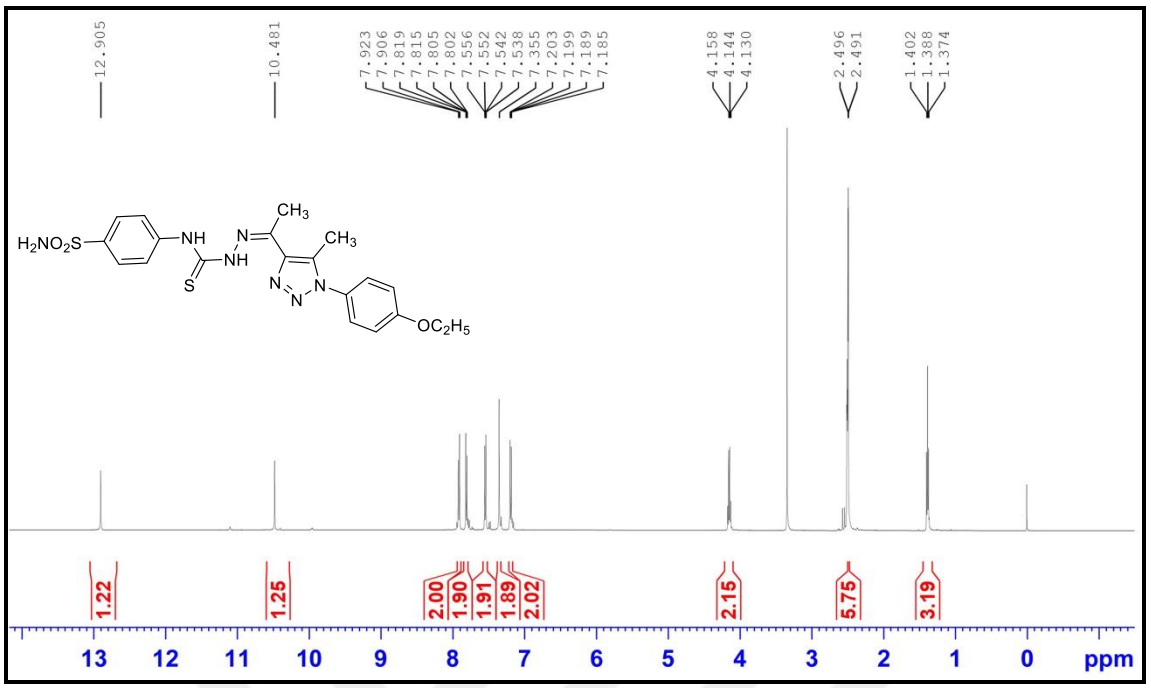
Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3358, 3273, 3221 (N-H g.b.); 3107, 3078 (Ar. C-H g.b); 2981, 2926, 2908, 2873 (Al. C-H g.b.); 1606, 1587, 1541, 1514, 1463 (Ar. C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b.); 1417, 1396 (Al. C-H e.b.); 1307, 1157 (S=O g.b.); 1261 (C-N g.b); 1224 (C-O g.b); 1190 (C=S g.b); 840, 829 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

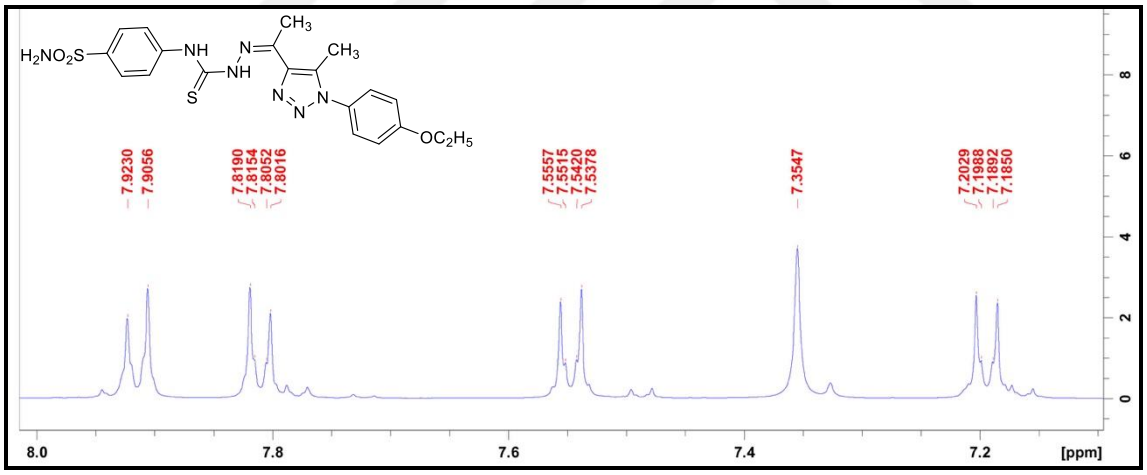


Şekil 4-193: Madde 4t'nin IR spektrumu

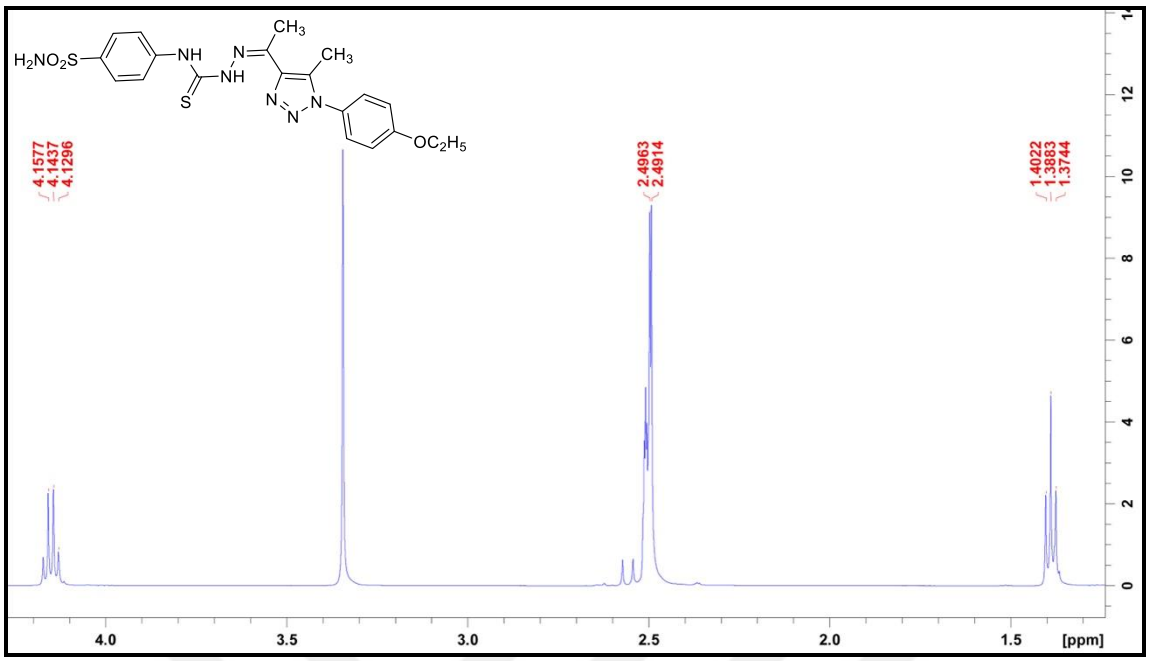
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 1,39 (3H, t, *J* =6,87 Hz, 4-etoksifenil 4-OCH_2**CH_3**), 2,49 (3H, s, N=C-CH_3), 2,50 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 4,15 (2H, q, *J*=6,87 Hz, 4-etoksifenil 4-O**CH_2**CH_3), 7,20 (2H, d, *J*=9,00 Hz, 4-etoksifenil $C_{3,5}$-H), 7,36 (2H, s, -SO_2NH_2), 7,55 (2H, d, *J*=9,00 Hz, 4-etoksifenil $C_{2,6}$-H), 7,81 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H), 7,91 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H), 10,48 (1H, s, CSNH), 12,90 (1H, s, hidrazin N_1-H).



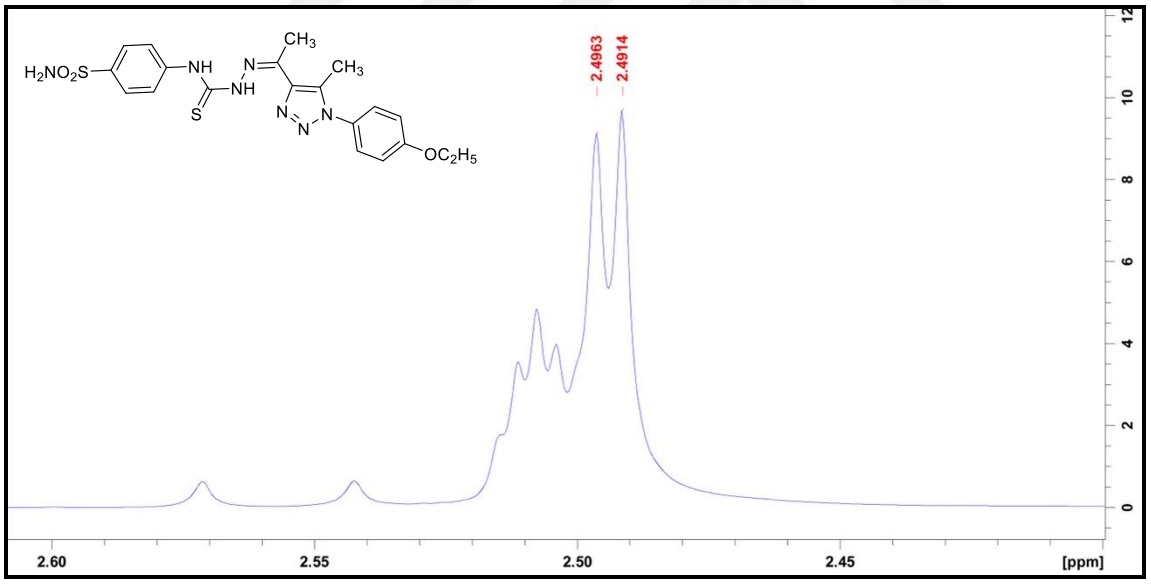
Şekil 4-194: Madde 4t'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm)



Şekil 4-195: Madde 4t'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,15-8,00 ppm)



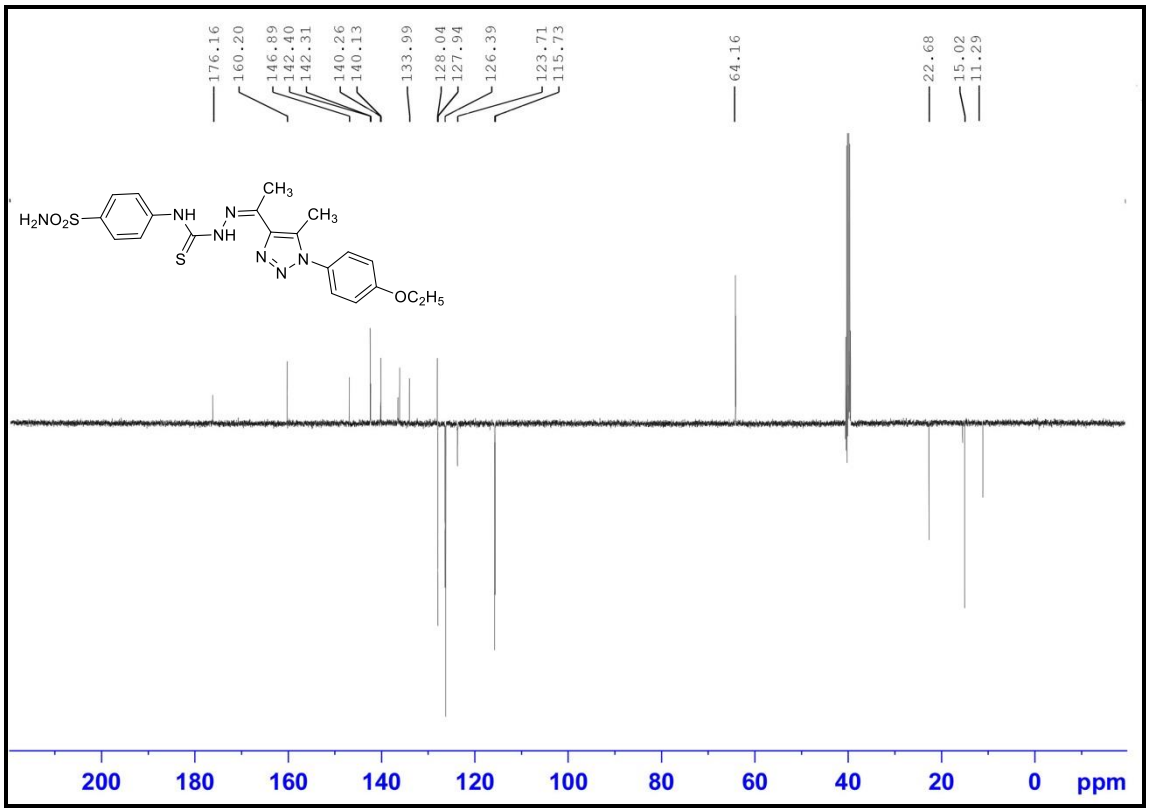
Şekil 4-196: Madde 4t'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,30-4,20 ppm)



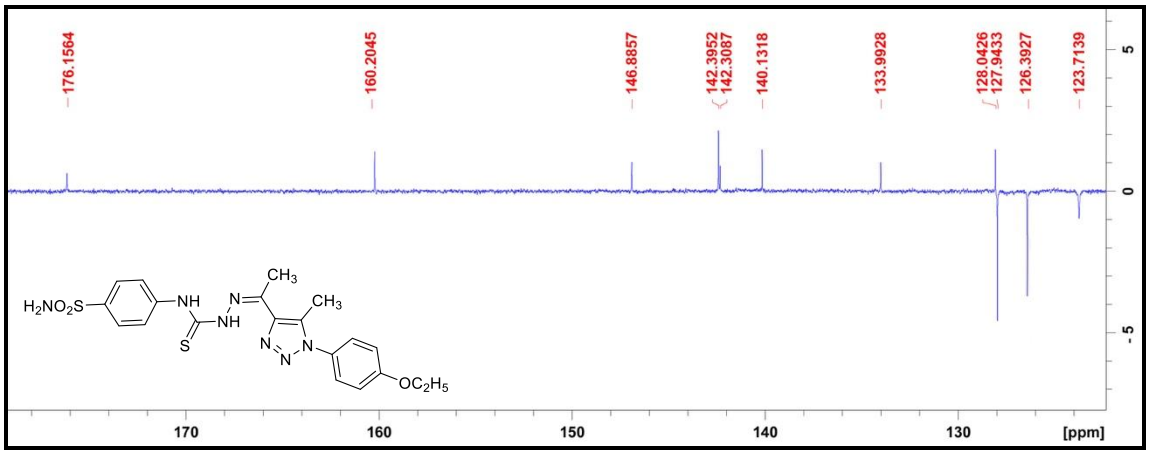
Şekil 4-197: Madde 4t'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,40-2,60 ppm)

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 11,29 (triazol C_5-**CH_3**), 15,02 (N=C-**CH_3**), 22,68 (4-etoksifenil 4-OCH_2**CH_3**), 64,16 (4-etoksifenil 4-**OCH_2**CH_3), 115,73 (4-etoksifenil $C_{3,5}$), 123,71 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$), 126,39 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$), 127,94 (4-etoksifenil $C_{2,6}$), 128,04 (4-etoksifenil C_1), 133,99

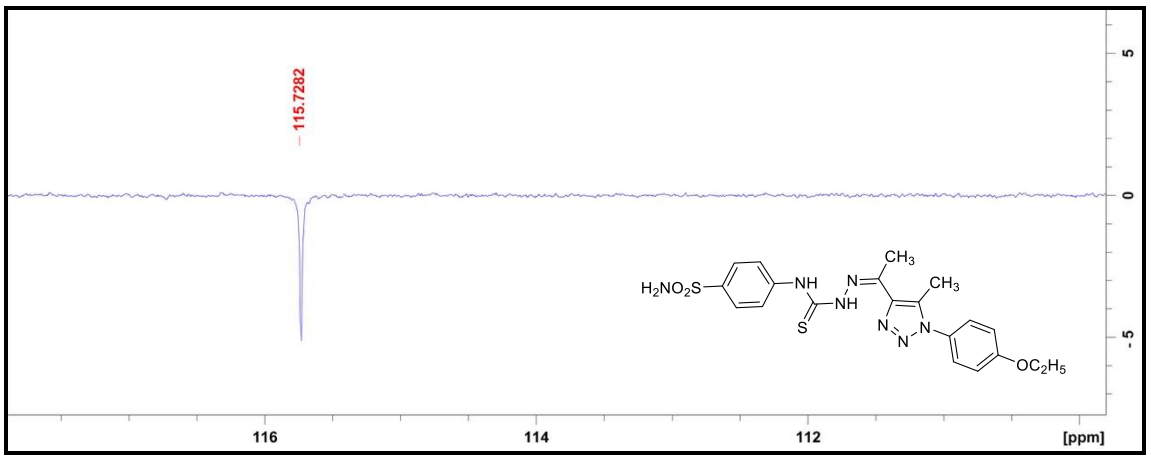
(triazol C_4), 140,13 (4-sülfamoilfenil C_1), 142,31 (4-sülfamoilfenil C_4), 142,40 (triazol C_5), 146,89 (N=C_1), 160,20 (4-etoksifenil C_4), 176,16 (C=S).



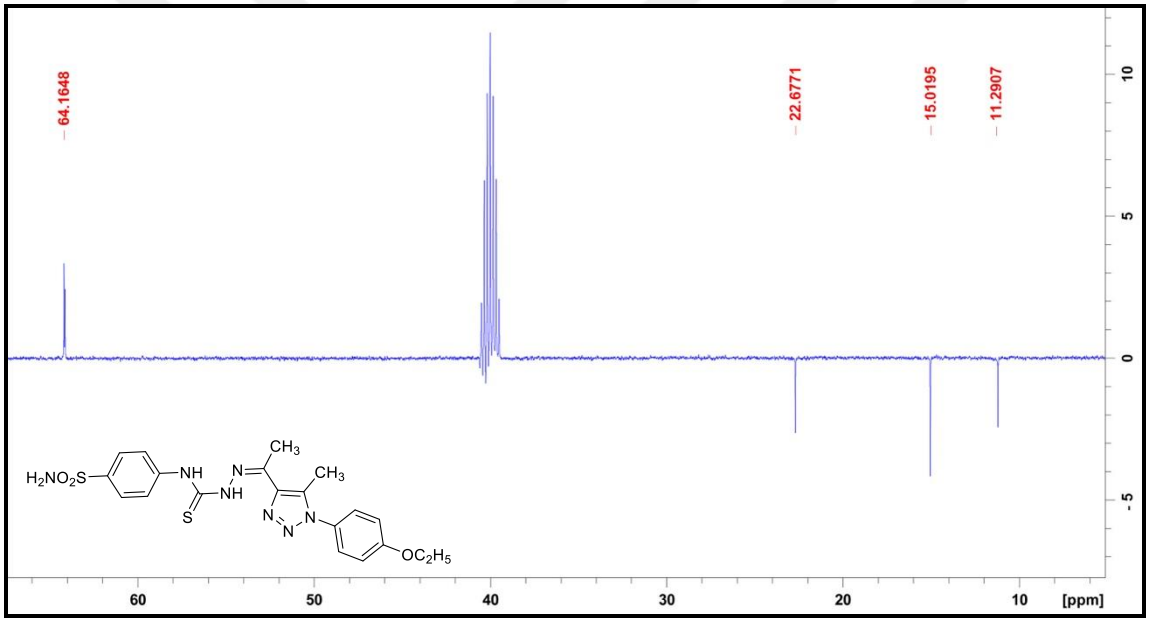
Şekil 4-198: Madde 4t'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm)



Şekil 4-199: Madde 4t'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 122-180 ppm)



Şekil 4-200: Madde 4t'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 110-118 ppm)



Şekil 4-201: Madde 4t'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 8-68 ppm)

4.1.4.20. 2-{1-[5-Metil-1-(2-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4u)

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (3) 0,49 g (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine 0,43 g (0,002 mol) 4.1.3.3. 1-[1-(2-nitrofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C20) ve 0,15 g (0,0004 mol) *para*-toluensülfonik asid eklenir, karışım geri

çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Elde edilen ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal haldeki saf madde %87 (0,83 g) verimle oluşur.

Erime Derecesi: 231,0-231,5 °C

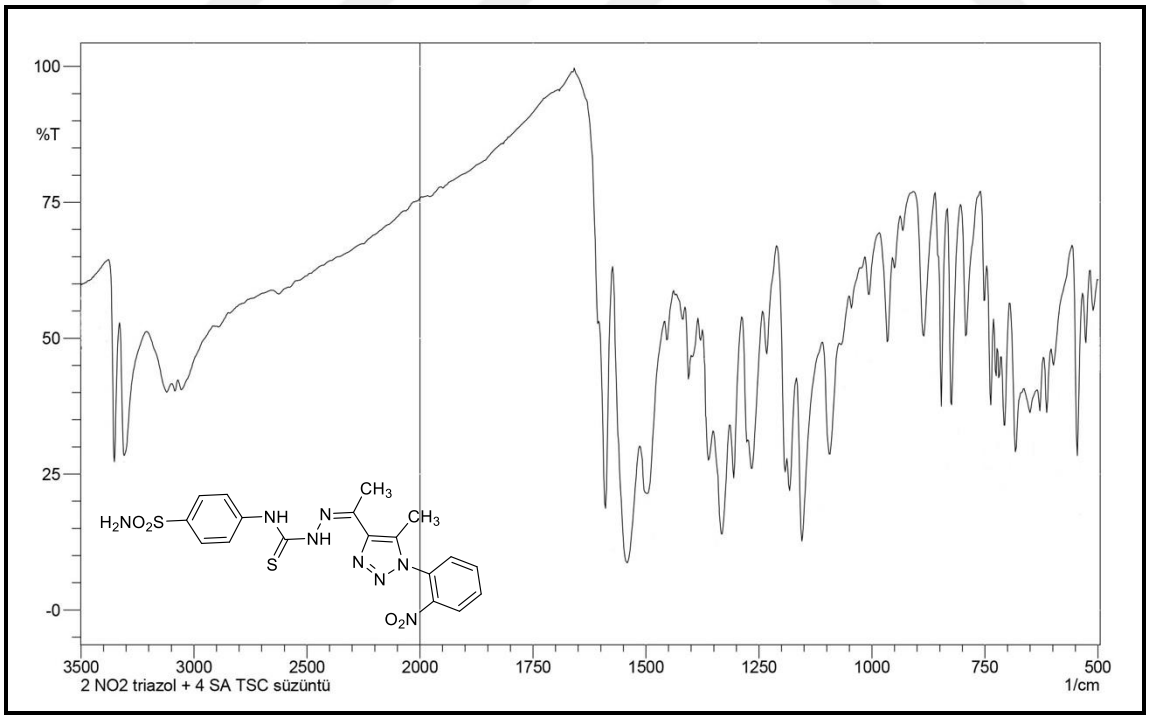
İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), **C20-** R_f:0,80; **4u-** R_f: 0,10

Elementel Analiz: $C_{18}H_{18}N_8O_4S_2$ (MA: 474,51 g/mol)

Hesaplanan: C: 45,56; H: 3,82; N: 23,61; S: 13,51
Bulunan: C: 45,21; H: 3,54; N: 23,51; S: 13,44

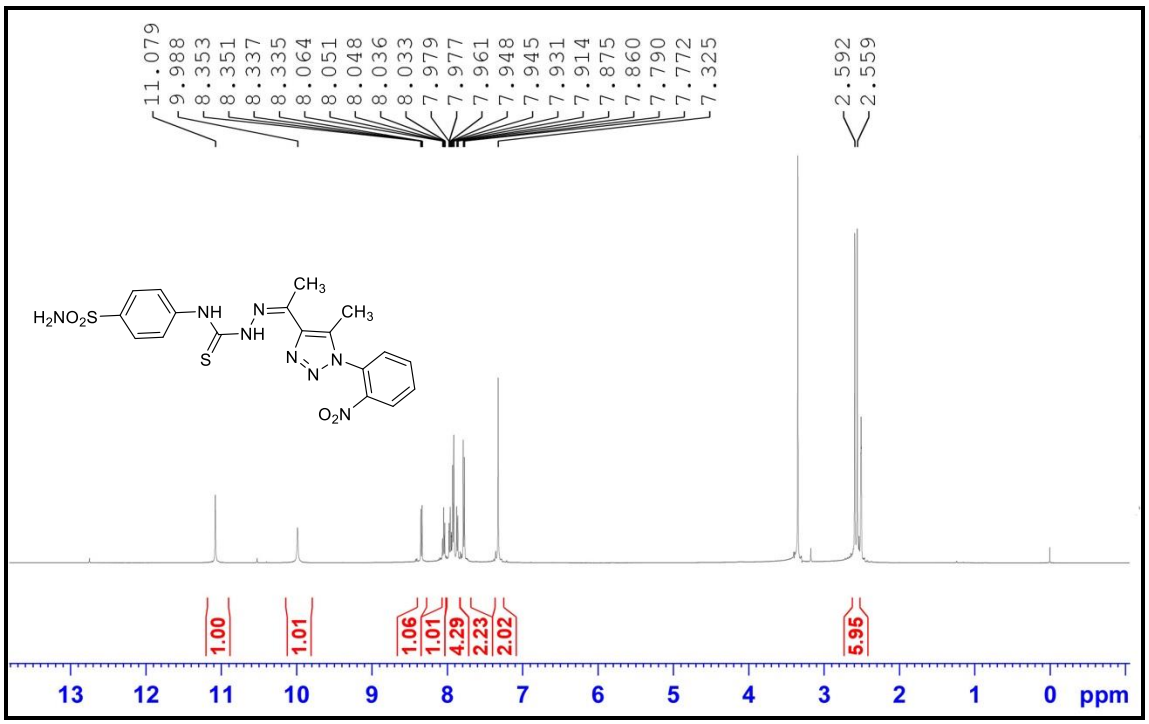
Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3464, 3442, 3352, 3307 (N-H g.b.); 3120, 3084, 3055 (Ar. C-H g.b); 2891 (Al. C-H g.b.); 1589, 1496, 1454 (Ar. C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b.); 1541, 1361 (NO_2); 1417, 1396 (Al. C-H e.b.); 1330, 1155 (S=O g.b.); 1265 (C-N g.b); 1182 (C=S g.b); 966, 846, 750 (1,2-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 823 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

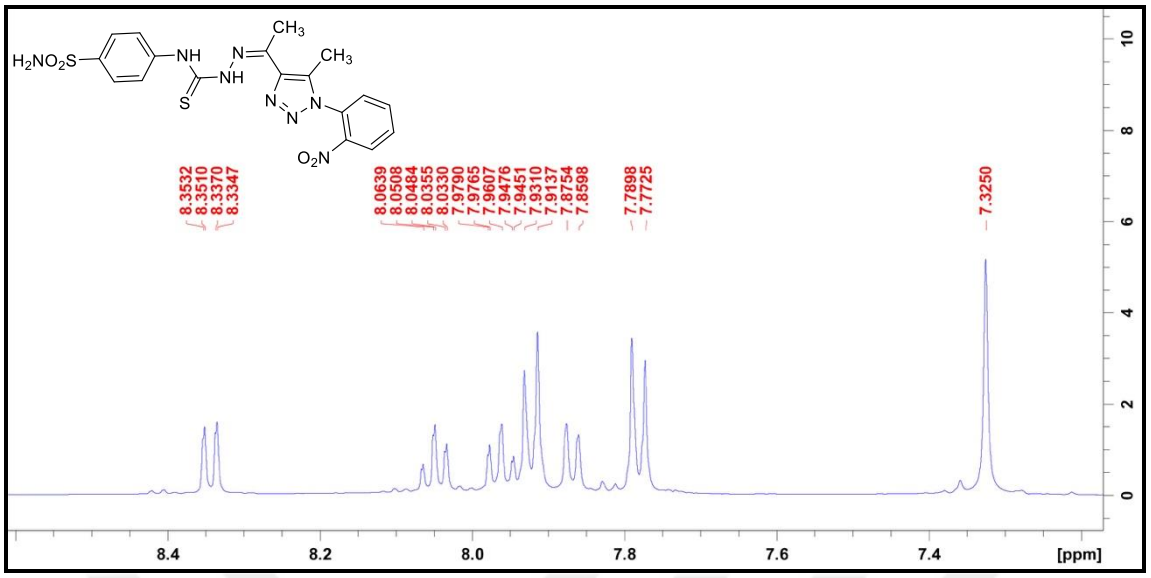


Şekil 4-202: Madde 4u'nun IR spektrumu

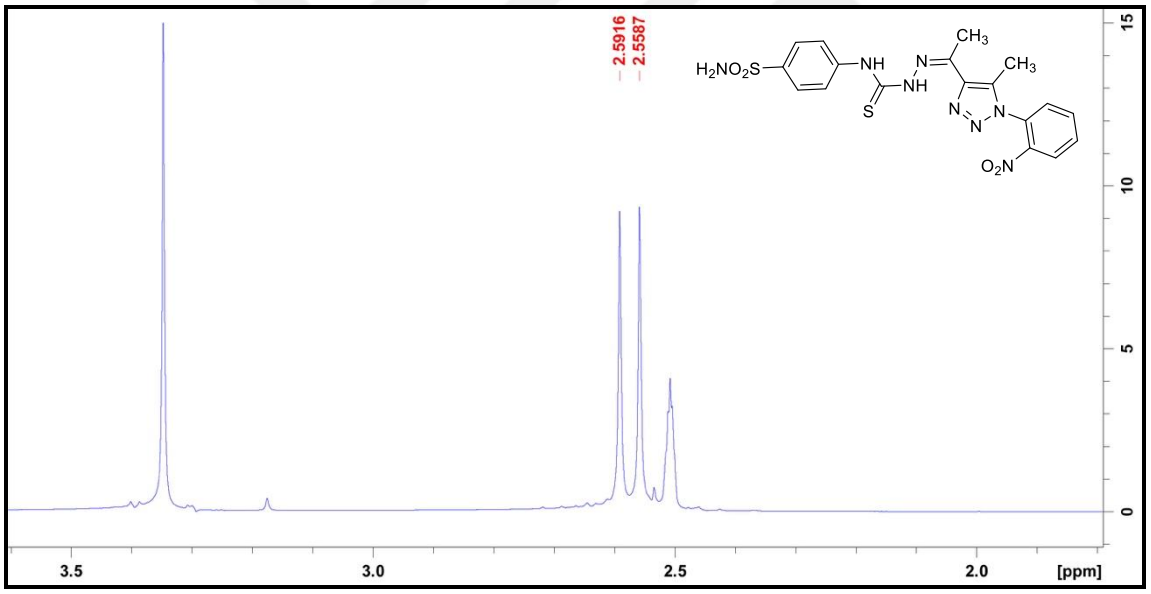
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,56 (3H, s, N=C-CH_3), 2,59 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 7,33 (2H, s, -SO_2NH_2), 7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H), 7,87 (1H, d, *J*=7,78 Hz, 2-nitrofenilfenil C_6-H), 7,93 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H), 7,96 (1H, td, *J*=7,78; 1,22 Hz, 2-nitrofenilfenil C_4-H), 8,05 (1H, td, *J*=7,78, 1,22 Hz, 2-nitrofenilfenil C_5-H), 8,34 (1H, dd, *J*=8,24, 1,22 Hz, 2-nitrofenilfenil C_3-H), 9,99 (1H, s, CSNH), 11,08 (1H, s, hidrazin N_1-H).



Şekil 4-203: Madde 4u'nun ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm)



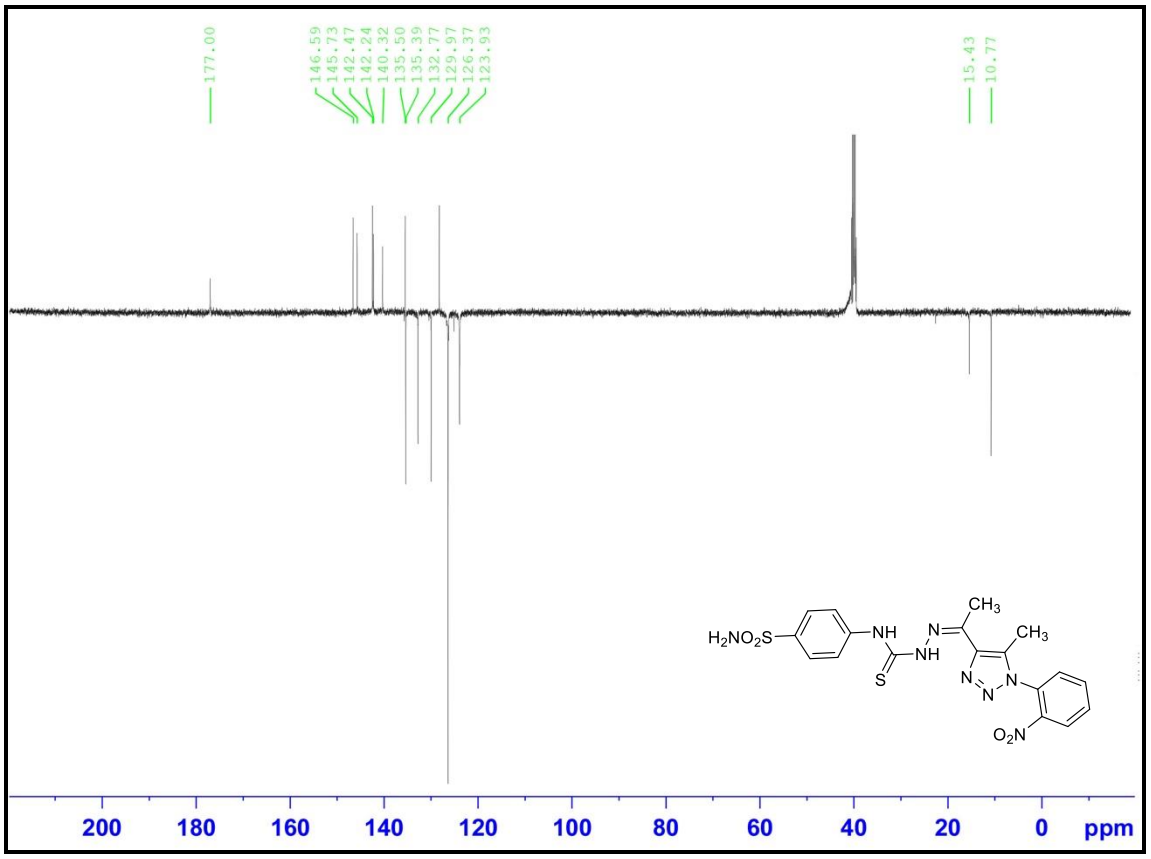
Şekil 4-204: Madde 4u'nun ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,20-8,60 ppm)



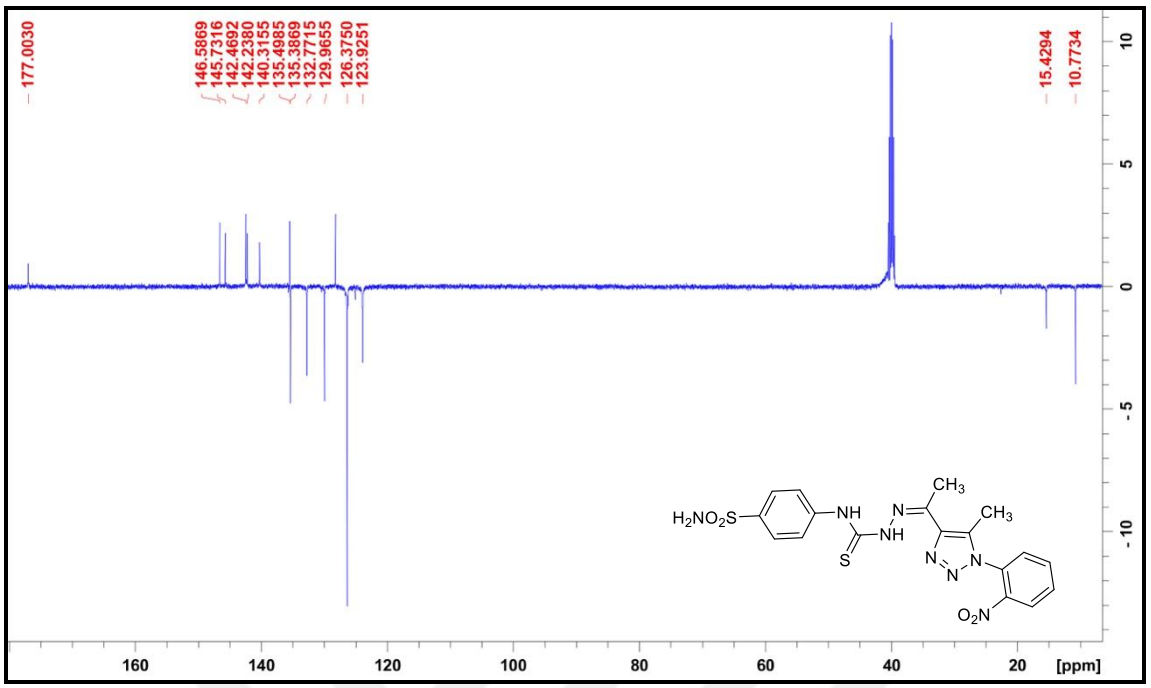
Şekil 4-205: Madde 4u'nun ^{1}H-NMR spektrumu (δ 1,80-3,60 ppm)

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 10,77 (triazol C_5-**CH_3**), 15,13 (N=C-**CH_3**), 123,93 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$), 126,37 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$), 126,39 (2-nitrofenil C_3), 128,23 (2-nitrofenil C_1), 129,97 (2-nitrofenil C_6), 132,77 (2-nitrofenil C_4), 135,39 (2-nitrofenil C_5), 135,50 (triazol C_4), 140,32 (4-sülfamoilfenil C_1), 142,24

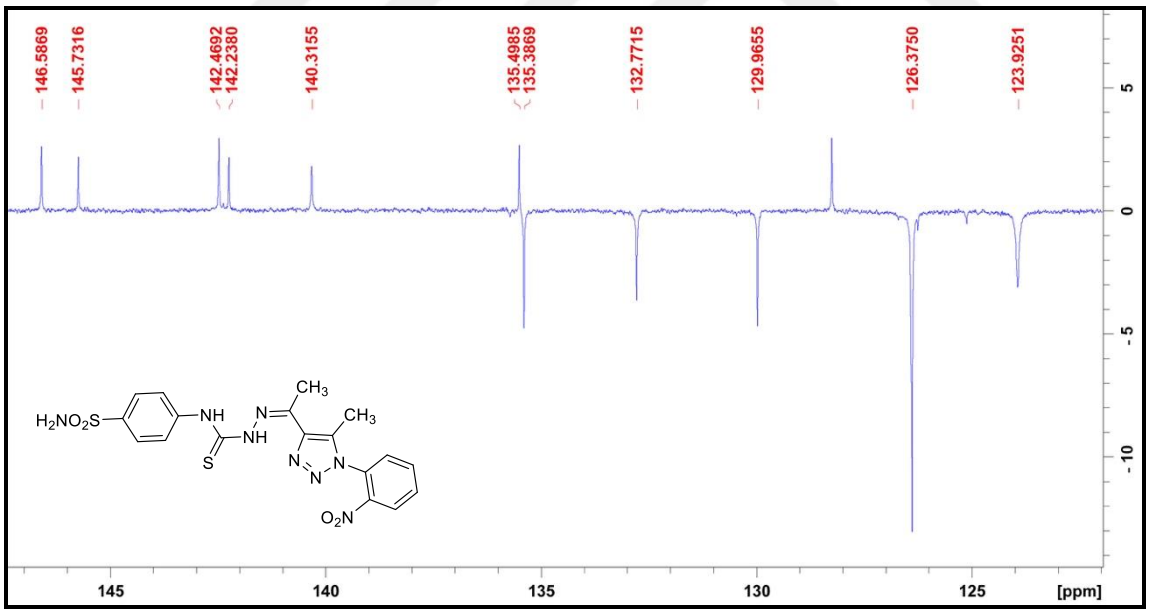
(4-sülfamoilfenil C_4), 142,47 (triazol C_5), 145,73 (2-nitrofenil C_2), 146,59 (N=C_1), 177,00 (C=S).



Şekil 4-206: Madde 4u'nun ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm)



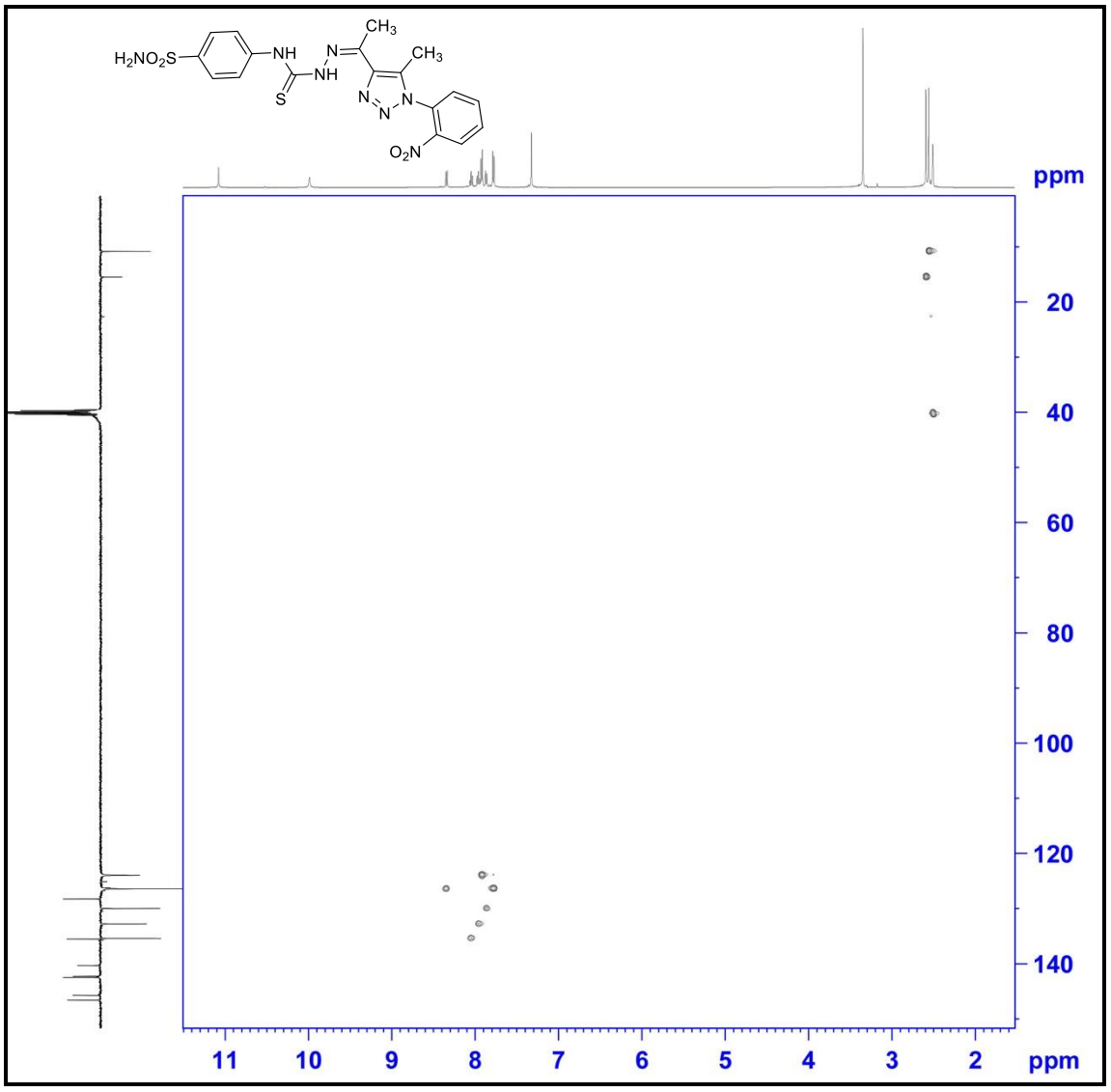
Şekil 4-207: Madde 4u'nun ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 10-180 ppm)



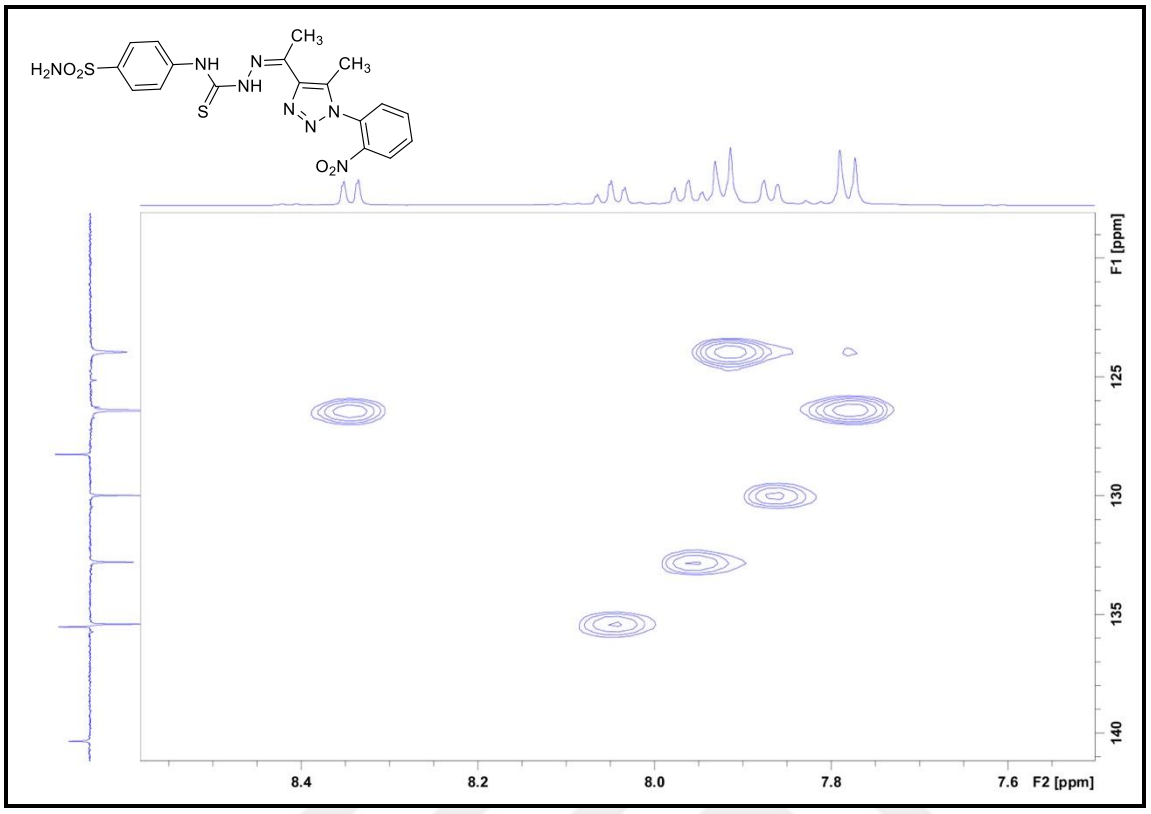
Şekil 4-208: Madde 4u'nun ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 122-147 ppm)

^{13}C-NMR (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 10,77 [triazol C$_5$-**CH$_3$** - 2,59 (3H, s, triazol C$_5$-CH$_3$)]; 15,13 [N=C-**CH$_3$** - 2,56 (3H, s, N=C-CH$_3$)];123,93 [4-sülfamoilfenil C$_{2,6}$ - 7,93 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil C$_{2,6}$-H)]; 126,37 [4-

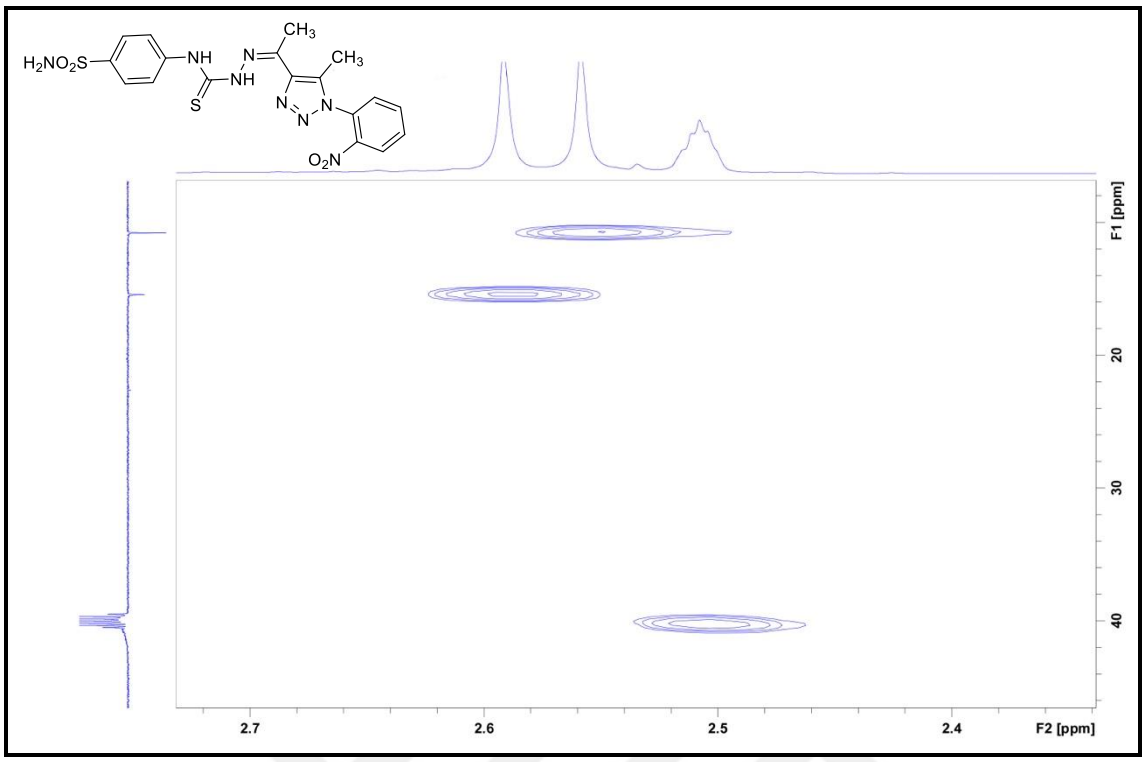
sülfamoilfenil $C_{3,5}$ - 7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H)]; 126,39 [2-nitrofenil C_3 - 8,34 (1H, dd, *J*=8,24, 1,22 Hz, 2-nitrofenilfenil C_3-H)]; 129,97 [2-nitrofenil C_6 - 7,87 (1H, d, *J*=7,78 Hz 3-nitrofenilfenil C_6-H)]; 132,77 [2-nitrofenil C_4 - 7,96 (1H, td, *J*=7,78; 1,22 Hz, 2-nitrofenilfenil C_4-H)]; 135,39 [2-nitrofenil C_5 - 8,05 (1H, td, *J*=7,78, 1,22 Hz, 2-nitrofenilfenil C_5-H)].



Şekil 4-209: Madde 4u'nun HSQC-2D spektrumu (δ 1,50-11,50 ppm; δ 0-150 ppm)



Şekil 4-210: Madde 4u'nun HSQC-2D spektrumu (δ 7,60-8,00 ppm; δ 120-140 ppm)



Şekil 4-211: Madde 4u'nun HSQC-2D spektrumu (δ 2,34-2,72 ppm; δ 8-46 ppm)

4.1.4.21. 2-{1-[5-Metil-1-(3-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4v)

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (3) 0,49 g (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine 0,43 g (0.002 mol) 1-[1-(3-nitrofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C21) ve 0,15 g (0,0004 mol) *para*-toluensülfonik asid eklenir, karışım geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Elde edilen ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal haldeki saf madde %92 (0,87 g) verimle oluşur.

Erime Derecesi: 220,2-220,5 °C

İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), **C21-** R_f:0,86; **4v-** R_f: 0,15

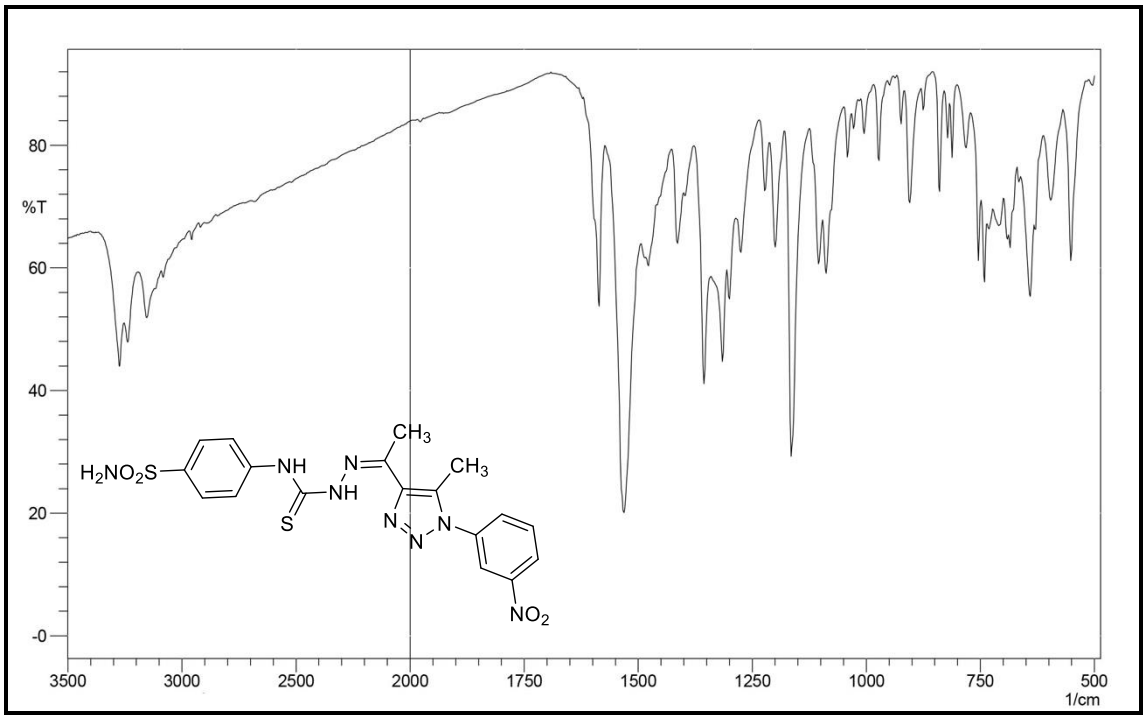
Elementel Analiz: $C_{18}H_{18}N_8O_4S_2$ (MA: 474,51 g/mol)

Hesaplanan: C: 45,56; H: 3,82; N: 23,61; S: 13,51

Bulunan: C: 45,18; H: 3,74; N: 23.59; S: 13,76

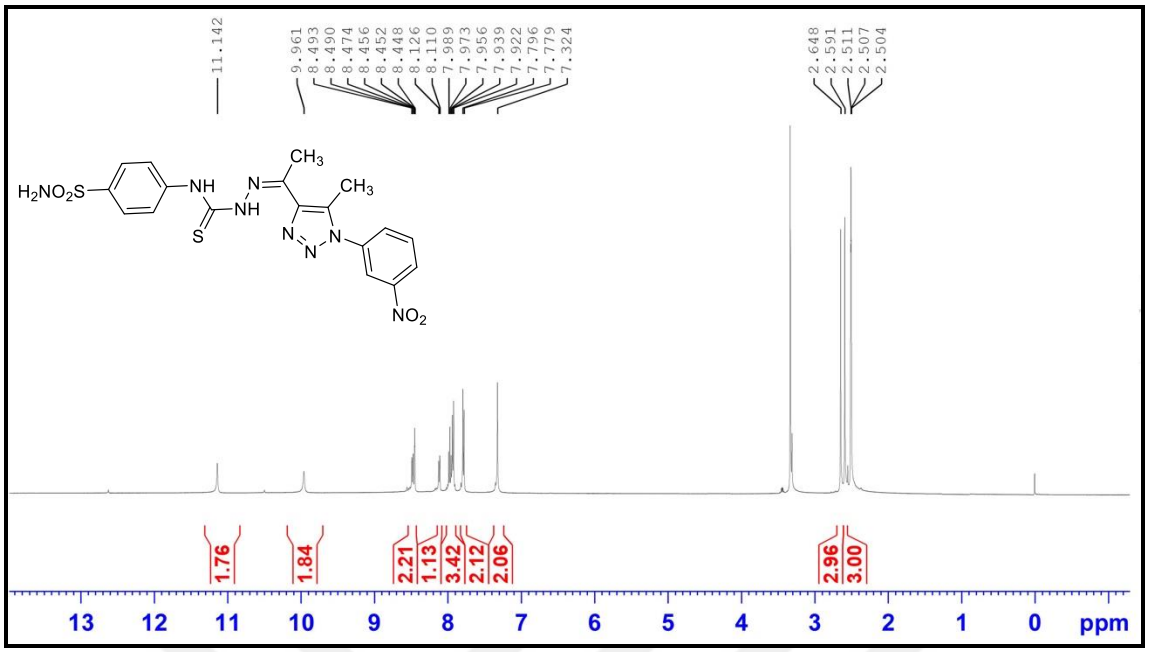
Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3273, 3238, 3153 (N-H g.b.); 3116, 3082 (Ar. C-H g.b.); 2956, 2918 (Al. C-H g.b.); 1585, 1477, 1456 (Ar. C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b.); 1531, 1335 (NO_2); 1413 (Al. C-H e.b.); 1315, 1165 (S=O g.b.); 1274 (C-N g.b.); 1199 (C=S g.b.); 905, 821, 812 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 839 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

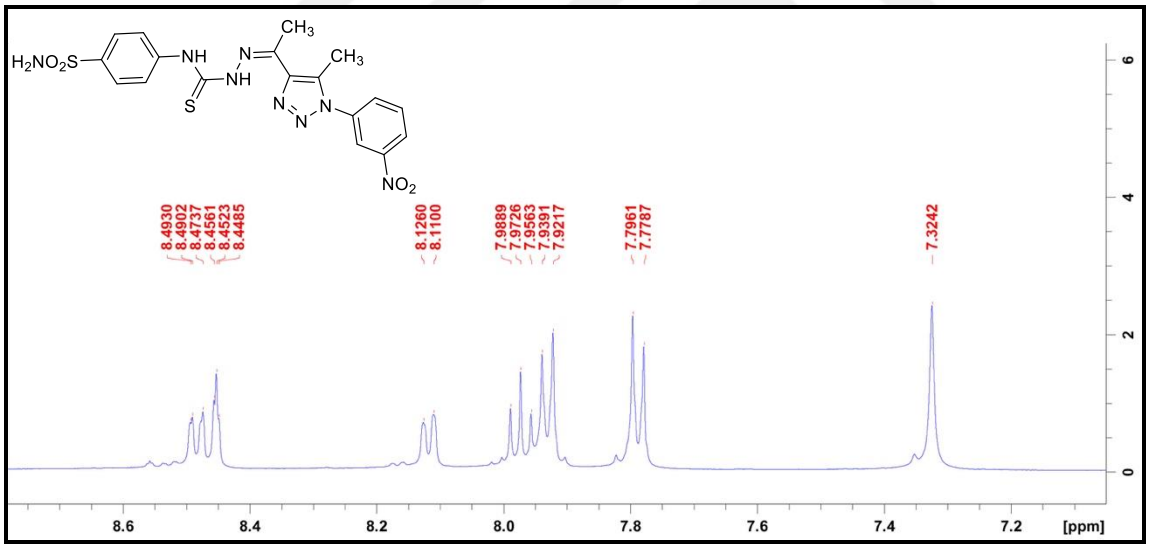


Şekil 4-212: Madde 4v'nin IR spektrumu

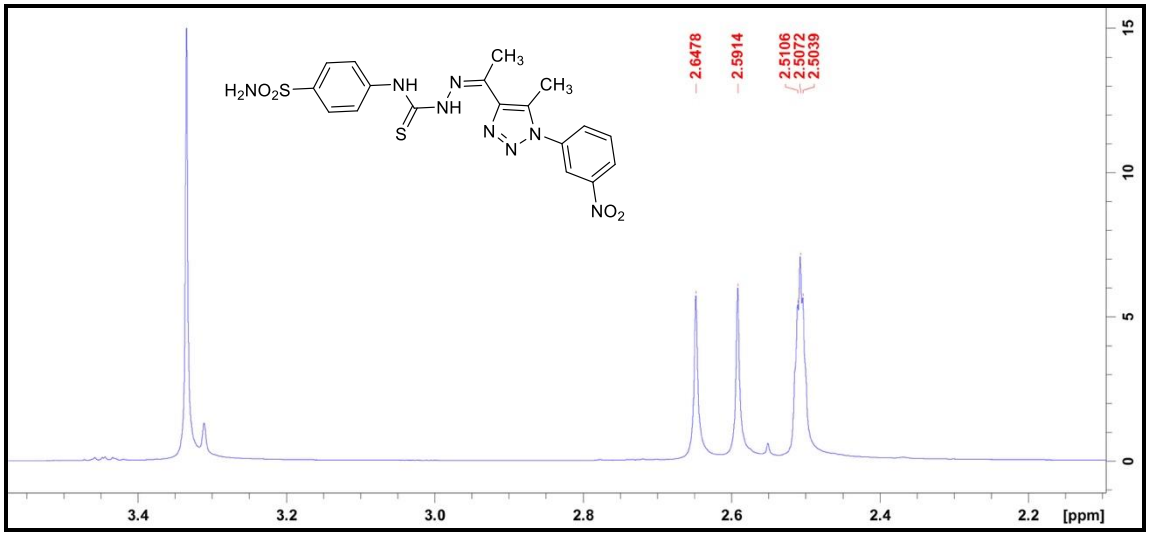
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,59 (3H, s, N=C-CH_3), 2,65 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 7,32 (2H, s, -SO_2NH_2), 7,79 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H), 7,93 (2H, d, *J*=8,54 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H), 7,97 (1H, t, *J*=8,24 Hz, 3-nitrofenilfenil C_5-H), 8,12 (1H, d, *J*=7,93 Hz, 3-nitrofenilfenil C_6-H), 8,45 (1H, t, *J*=1,83 Hz, 3-nitrofenilfenil C_2-H), 8,48 (1H, dd, *J*=8,24, 1,37 Hz, 3-nitrofenilfenil C_4-H), 9,96 (1H, s, CSNH), 11,14 (1H, s, hidrazin N_1-H).



Şekil 4-213: Madde 4v'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm)

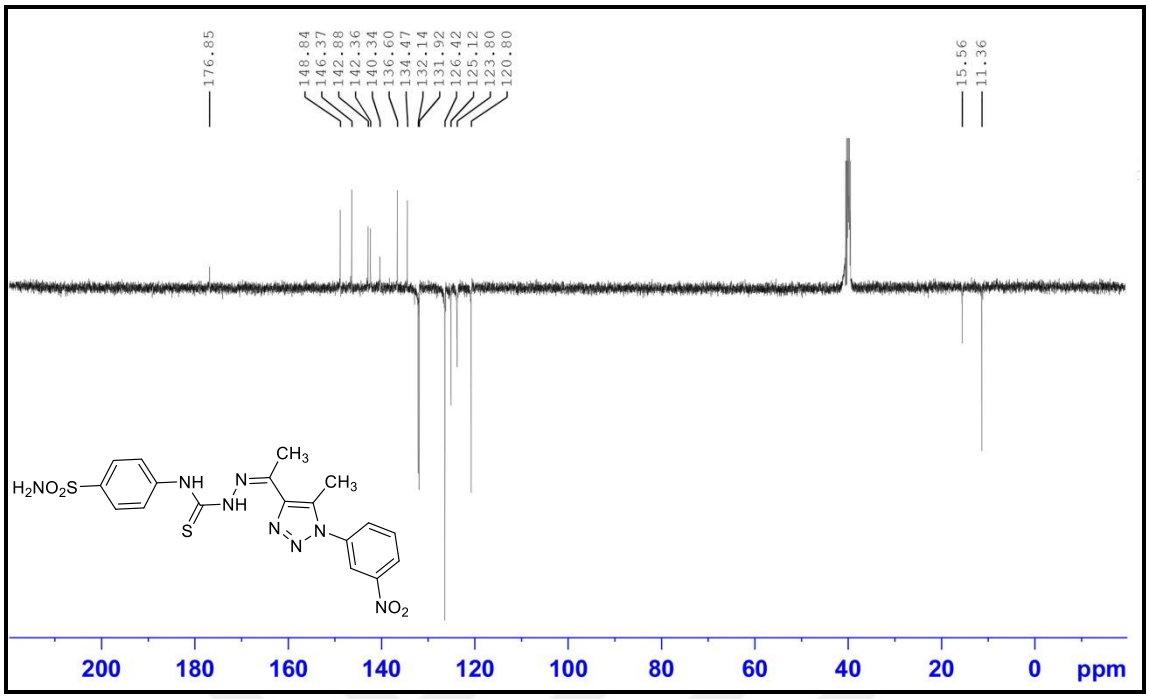


Şekil 4-214: Madde 4v'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,10-8,70 ppm)

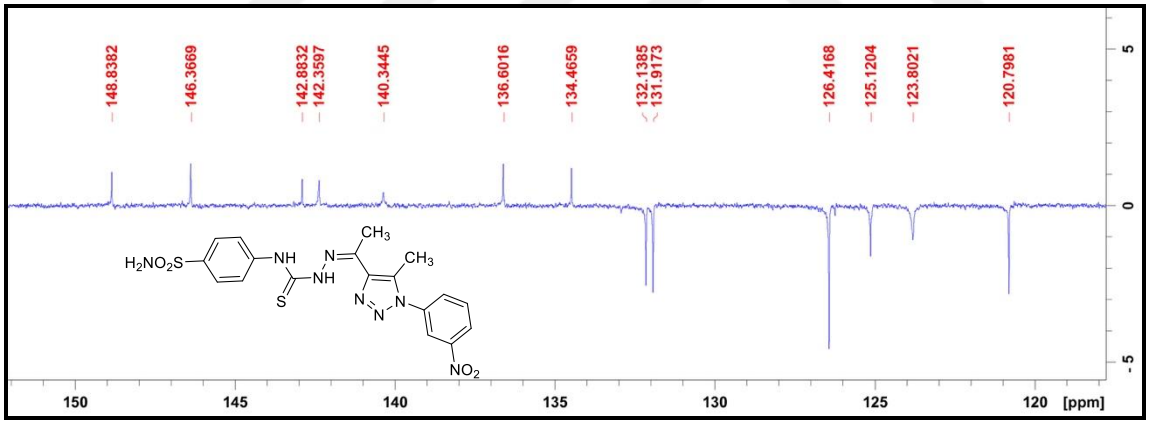


Şekil 4-215: Madde 4v'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,10-3,60 ppm)

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 11,36 (triazol C_5-**CH_3**), 15,56 (N=C-**CH_3**), 120,8 (3-nitrofenil C_2), 123,80 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$), 125,12 (3-nitrofenil C_4), 126,42 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$), 131,92 (3-nitrofenil C_5), 132,14 (3-nitrofenil C_6), 134,47 (triazol C_4), 136,60 (3-nitrofenil C_1), 140,34 (4-sülfamoilfenil C_1), 142,36 (4-sülfamoilfenil C_4), 142,88 (triazol C_5), 146,37 (N=C_1), 148,87 (3-nitrofenil C_3), 176,85 (C=S).



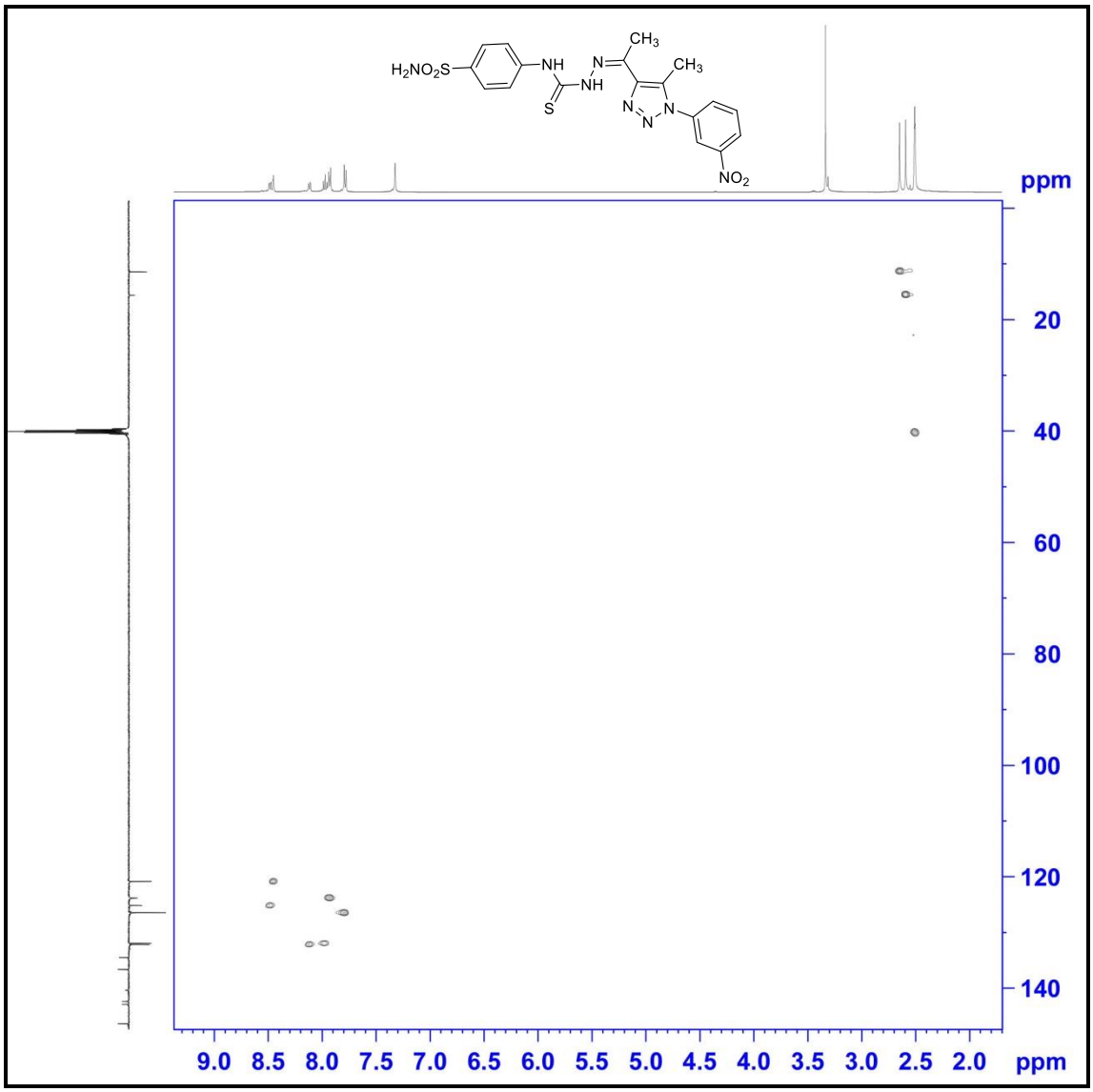
Şekil 4-216: Madde 4v'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 0-220 ppm)



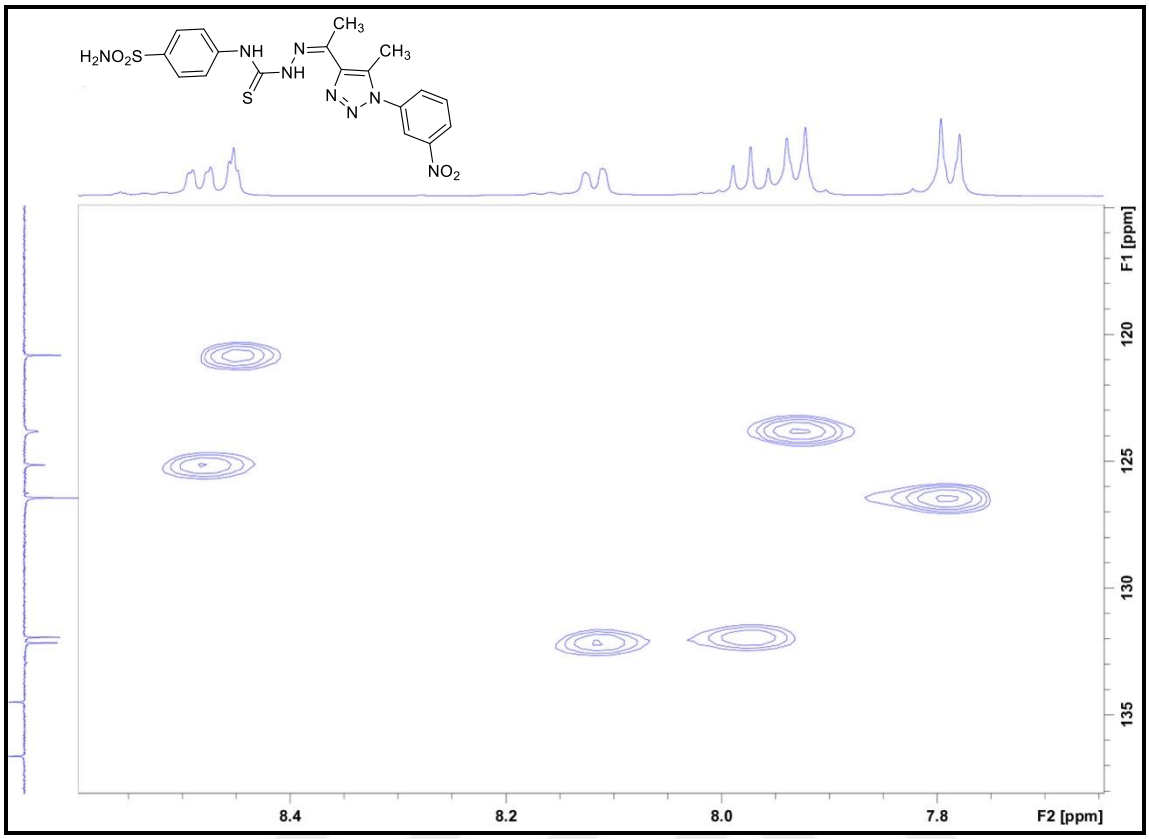
Şekil 4-217: Madde 4v'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 118-152 ppm)

^{13}C-NMR (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 11,36 [triazol C_5-**CH_3** – 2,65 (3H, s, triazol C_5-CH_3)]; 15,56 [N=C-**CH_3** – 2,59 (3H, s, N=C-CH_3)]; 120,8 [3-nitrofenil C_2 – 8,45 (1H, t, *J*=1,83 Hz, 3-nitrofenilfenil C_2-H)]; 123,80 [4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$ – 7,93 (2H, d, *J*=8,54 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)]; 125,12 [3-nitrofenil C_4 – 8,48 (1H, dd, *J*=8,24, 1,37 Hz, 3-nitrofenilfenil C_4-H)]; 126,42 [4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$ – 7,79 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H)]; 131,92 [3-nitrofenil C_5 – 7,97 (1H, t,

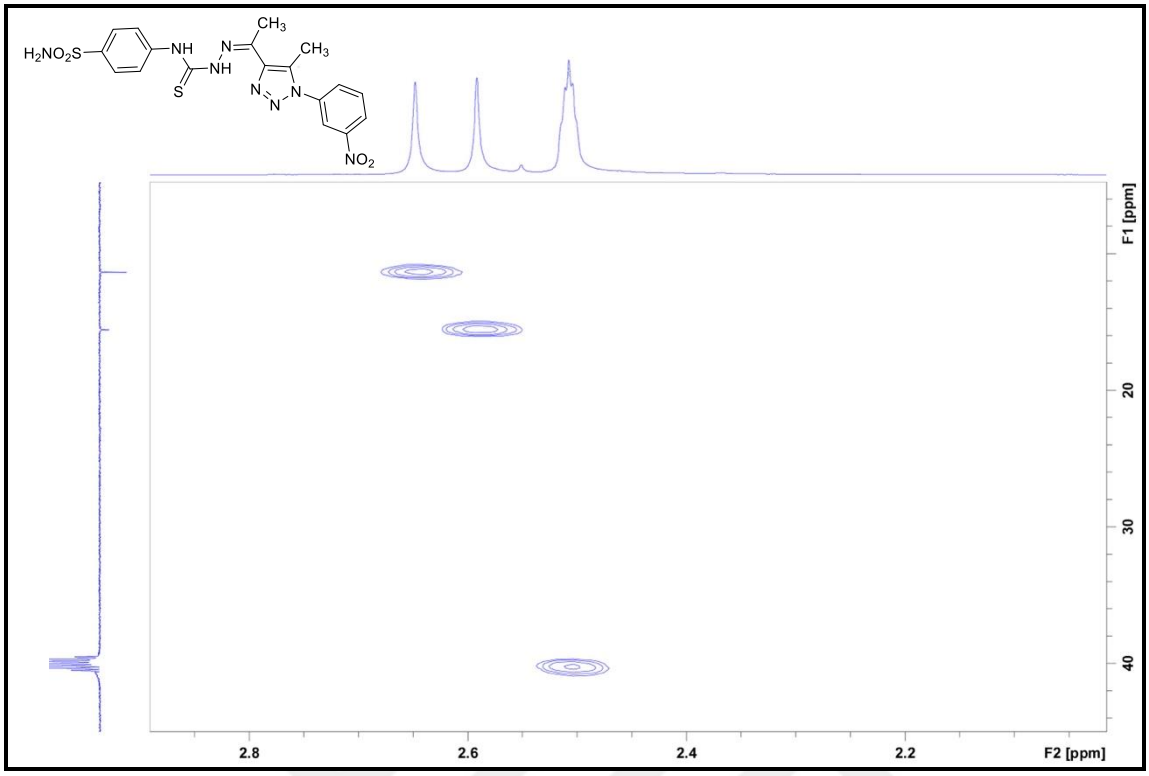
J=8,24 Hz, 3-nitrofenilfenil C_5-H)]; 132,14 [3-nitrofenil C_6 – 8,12 (1H, d, *J*=7,93 Hz, 3-nitrofenilfenil C_6-H)].



Şekil 4-218: Madde 4v'nin HSQC-2D spektrumu (δ 1,50-9,05 ppm; δ 0-140 ppm)

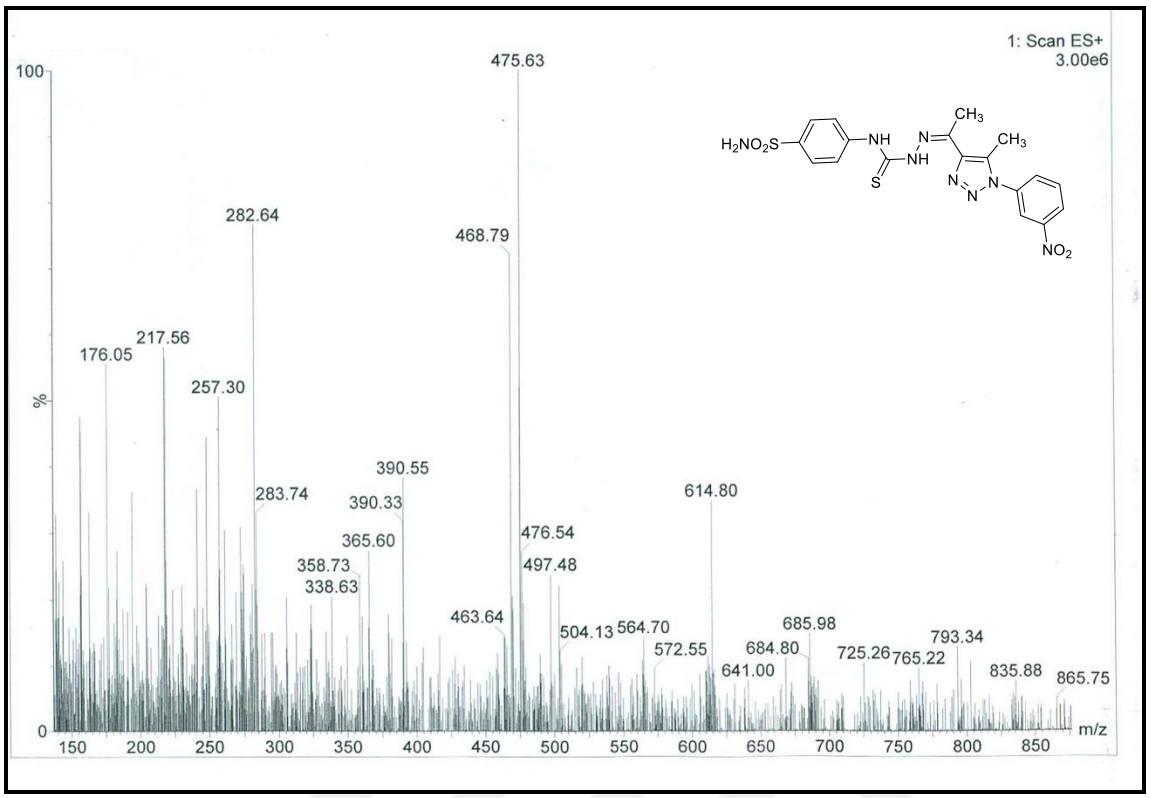


Şekil 4-219: Madde 4v'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,60-8,60 ppm; δ 110-137 ppm)



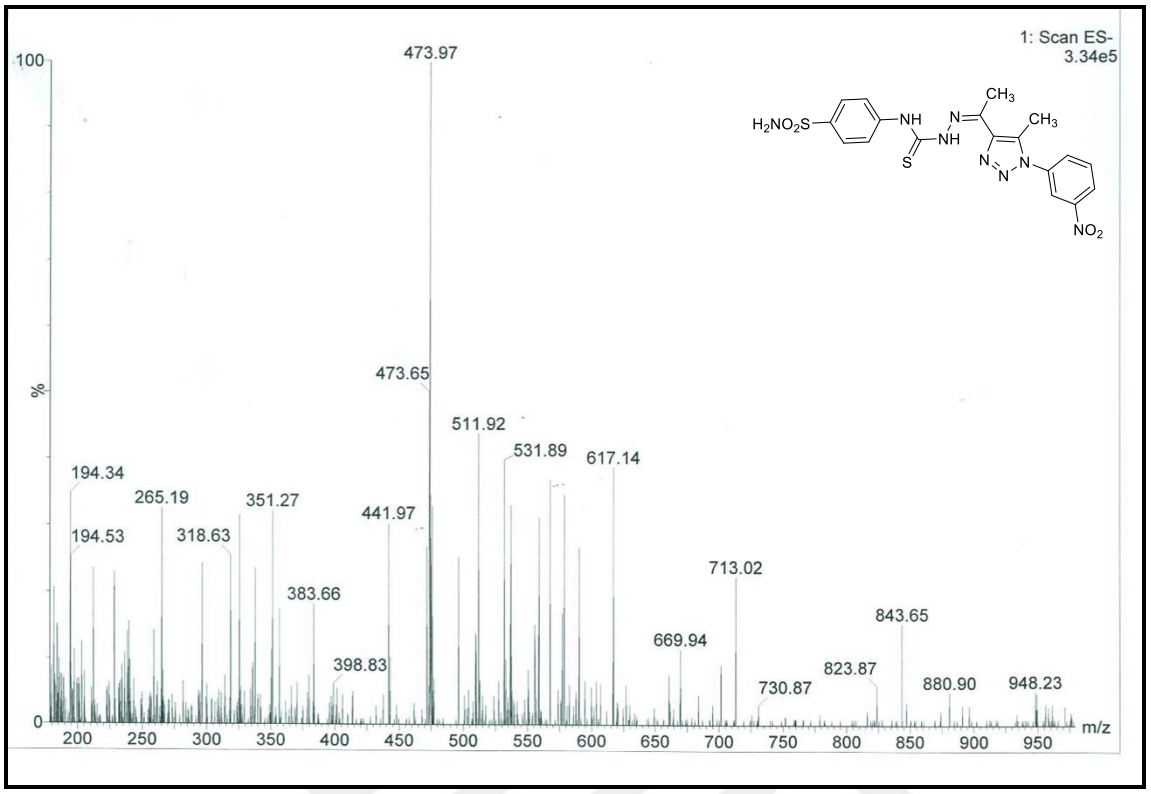
Şekil 4-220: Madde 4v'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,00-2,84 ppm; δ 0-44 ppm)

MS (ESI+) m/z (%): 475 ($[M+H]^+$; 100); 477 ($[M+2+H]^+$; 30).



Şekil 4-221: Madde 4v'nin Mass spektrumu (ES+)

MS (ESI-) m/z (%): 473 ($[M-H]^+$; 100).



Şekil 4-222: Madde 4v'nin Mass spektrumu (ESI-)

4.1.4.22. 2-{1-[5-Metil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4y)

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (3) 0,49 g (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine 0,43 g (0,002 mol) 1-[1-(4-nitrofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C22) ve 0,15 g (0,0004 mol) *para*-toluensülfonik asid eklenir, karışım geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Elde edilen ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal haldeki saf madde %88 (0,84 g) verimle oluşur.

Erime Derecesi: 239,5-239,7 °C

İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), **C22-** R_f:0,90; **4v-** R_f: 0,11

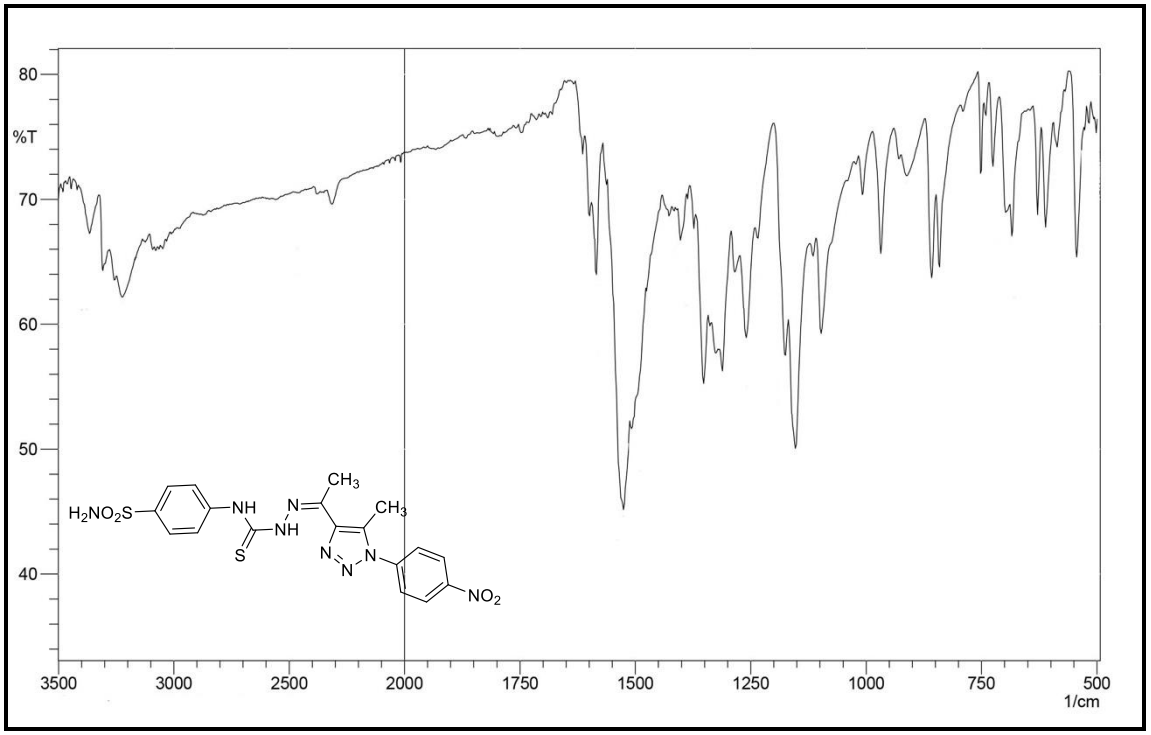
Elementel Analiz: $C_{18}H_{18}N_8O_4S_2$ (MA: 474,51 g/mol)

Hesaplanan: C: 45,56; H: 3,82; N: 23,61; S: 13,51

Bulunan: C: 45,59; H: 3,85; N: 23,98; S: 13,84

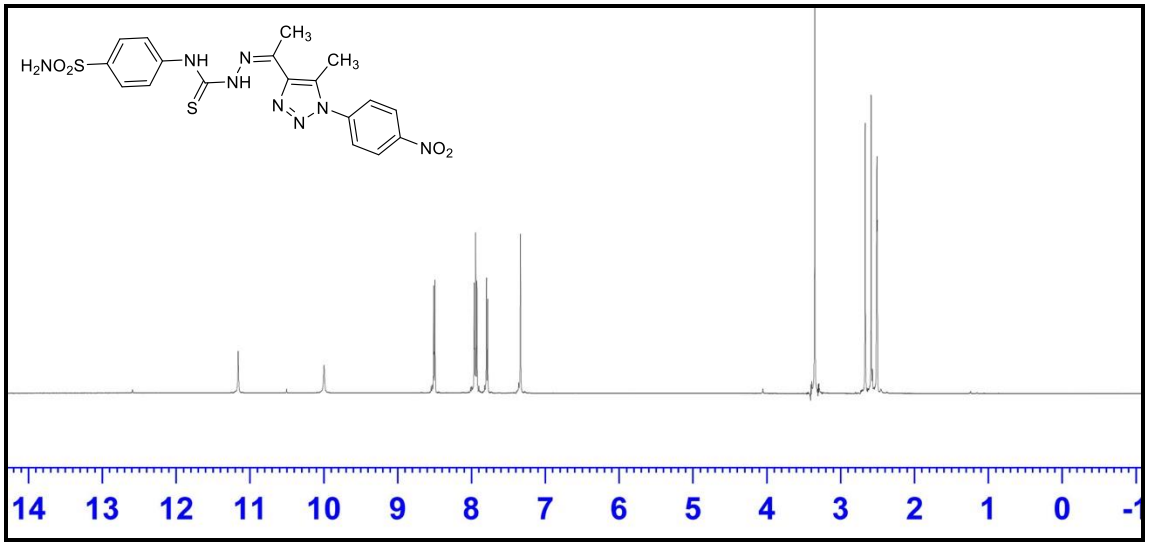
Spektral Bulgular:

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3365, 3307, 3298, 3213 (N-H g.b.); 3124, 3091, 3078, 3064, 3047, 3032 (Ar. C-H g.b.); 2974, 2933 (Al. C-H g.b.); 1614, 1598, 1585, 1508, 1427 (Ar. C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b.); 1525, 1352 (NO_2); 1402, 1352 (Al. C-H e.b.); 1325, 1153 (S=O g.b.); 1284 (C-N g.b.); 1174 (C=S g.b.); 840 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

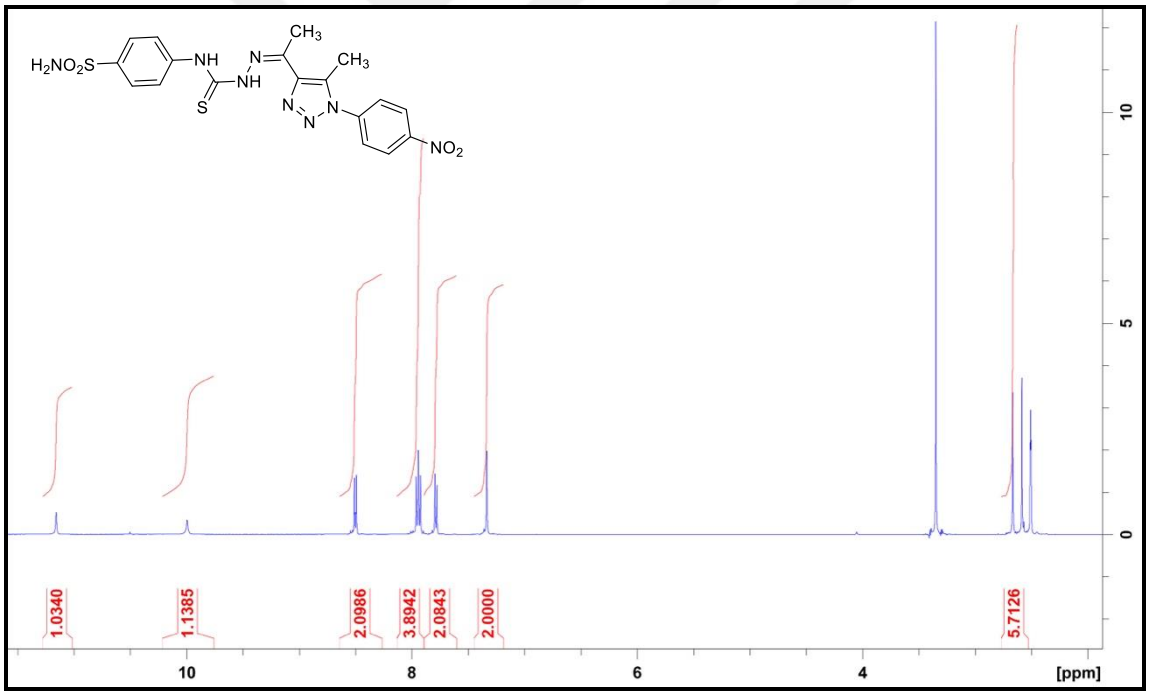


Şekil 4-223: Madde 4y'nin IR spektrumu

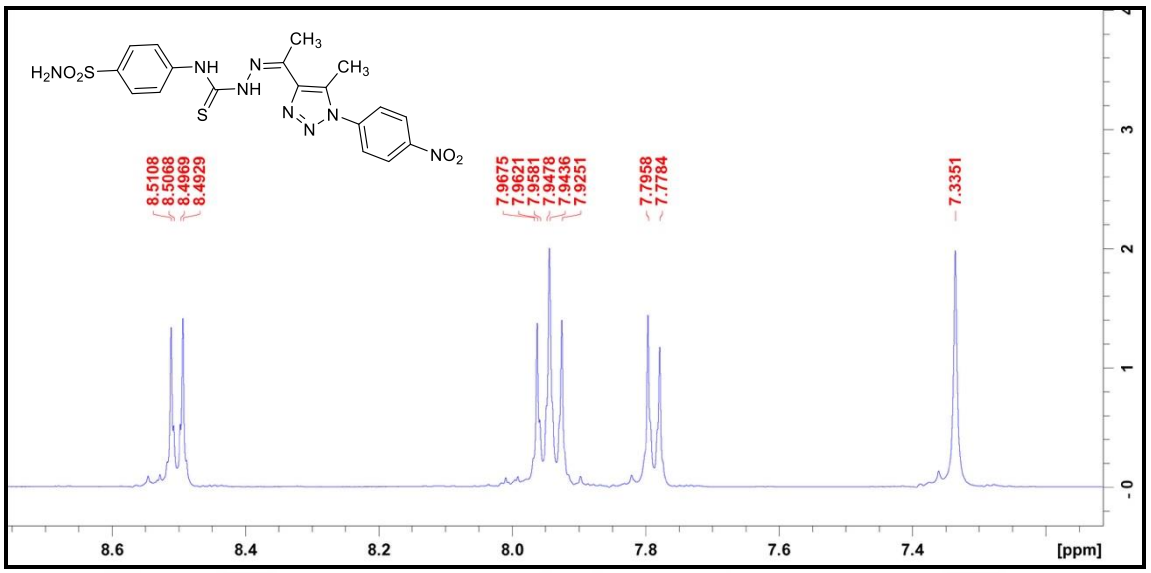
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,58 (3H, s, N=C-CH_3), 2,66 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 7,33 (2H, s, -SO_2NH_2), 7,79 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H), 7,93-7,96 (4H, m, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H ve 4-nitrofenil $C_{2,6}$-H), 8,50 (2H, d, *J*=9,00 Hz, 4-nitrofenil $C_{3,5}$-H), 9,99 (1H, s, CSNH), 11,16 (1H, s, hidrazin N_1-H).



Şekil 4-224: Madde 4y'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm)

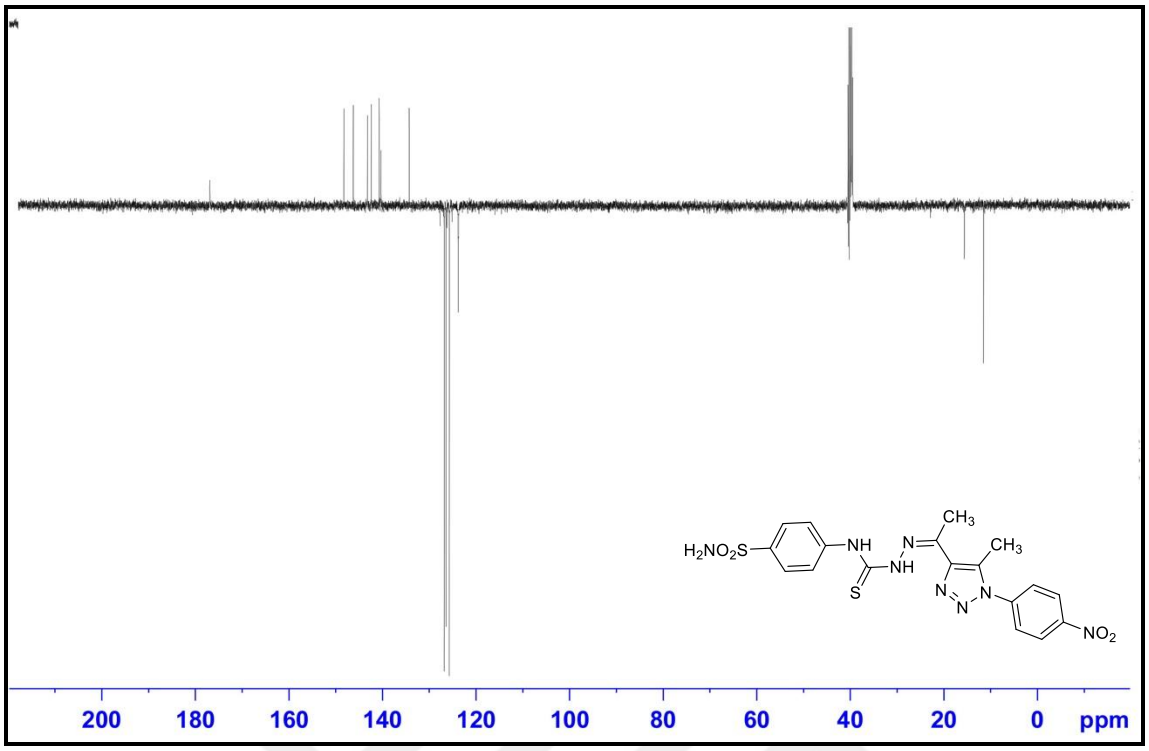


Şekil 4-225: Madde 4y'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 2,00-11,20 ppm)

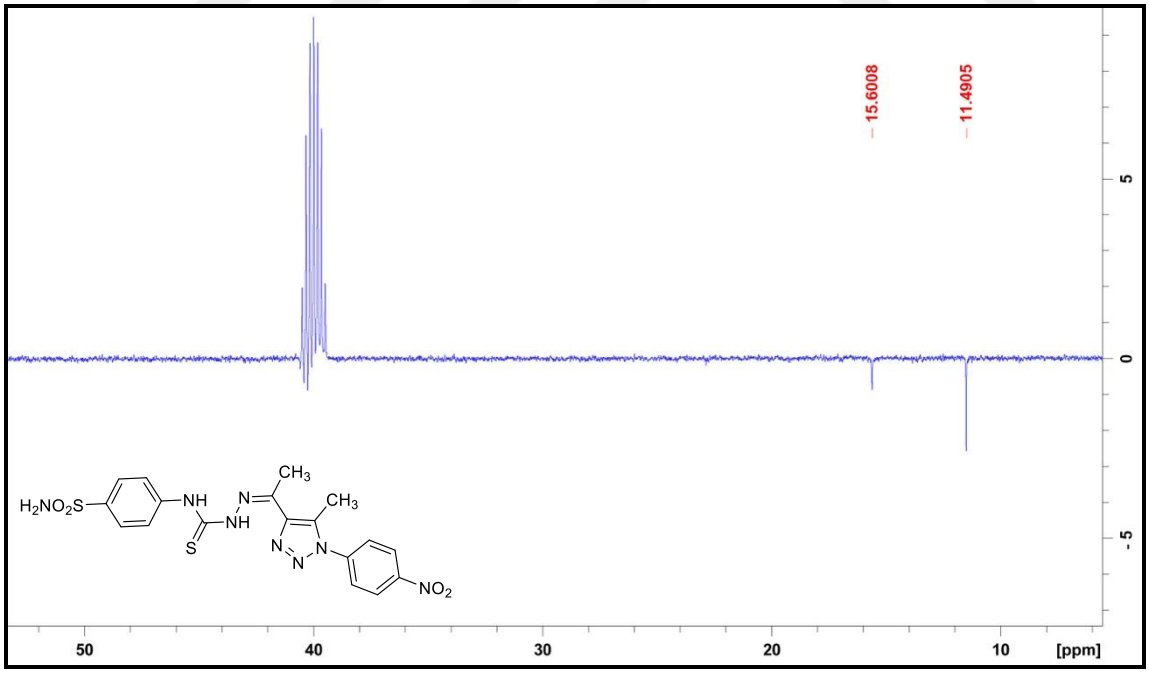


Şekil 4-226: Madde 4y'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,10-8,70 ppm)

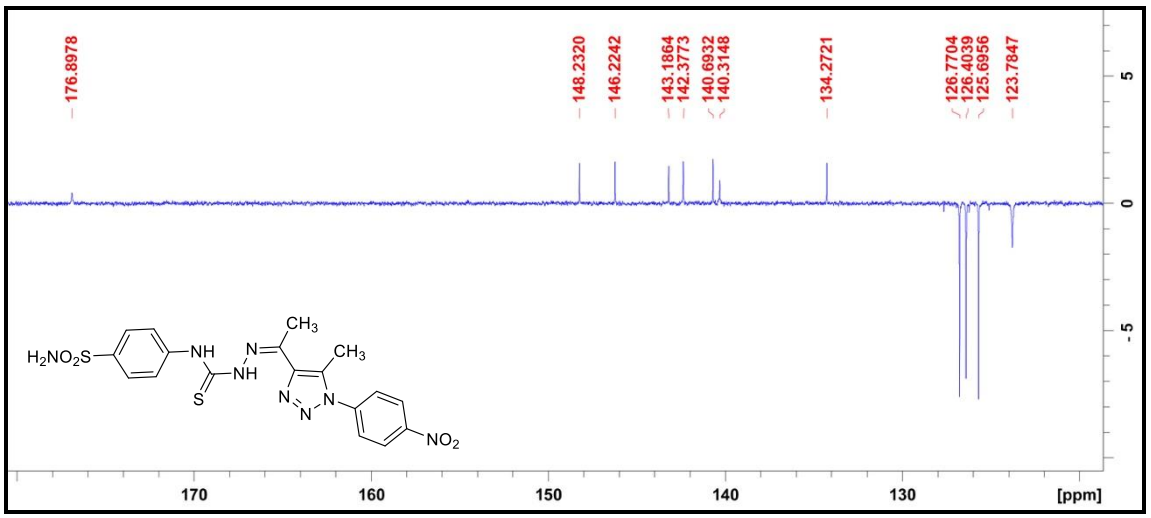
^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 11,49 (triazol C_5-**CH_3**), 15,60 (N=C-**CH_3**), 123,80 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$), 125,70 (4-nitrofenil $C_{3,5}$), 126,40 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$), 126,77 (4-nitrofenil $C_{2,6}$), 134,27 (triazol C_4), 140,31 (4-nitrofenil C_1), 140,32 (4-sülfamoilfenil C_1), 142,37 (4-sülfamoilfenil C_4), 143,18 (triazol C_5), 146,22 (N=C_1), 148,23 (4-nitrofenil C_4), 176,90 (C=S).



Şekil 4-227: Madde 4y'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ -10-220 ppm)



Şekil 4-228: Madde 4y'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 8-54 ppm)



Şekil 4-229: Madde 4y'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 120-180 ppm)

4.1.4.23. 2-{1-[1-(2-Metoksi-4-nitrofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4z)

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (3) 0,49 g (0,002 mol)'ün metanollü çözeltisine 0,55 g (0,002 mol) 1-[1-(2-metoksi-4-nitrofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C23) ve 0,15 g (0,0004 mol) *para*-toluensülfonik asid eklenir, karışım geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Elde edilen ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Beyaz renkli kristal haldeki saf madde %88 (0,88 g) verimle oluşur.

Erime Derecesi: 245,3-246,0 °C

İTK Sistemi: Kloroform : Metanol (9:1), **C23-** R_f:0,80; **4z-** R_f: 0,10

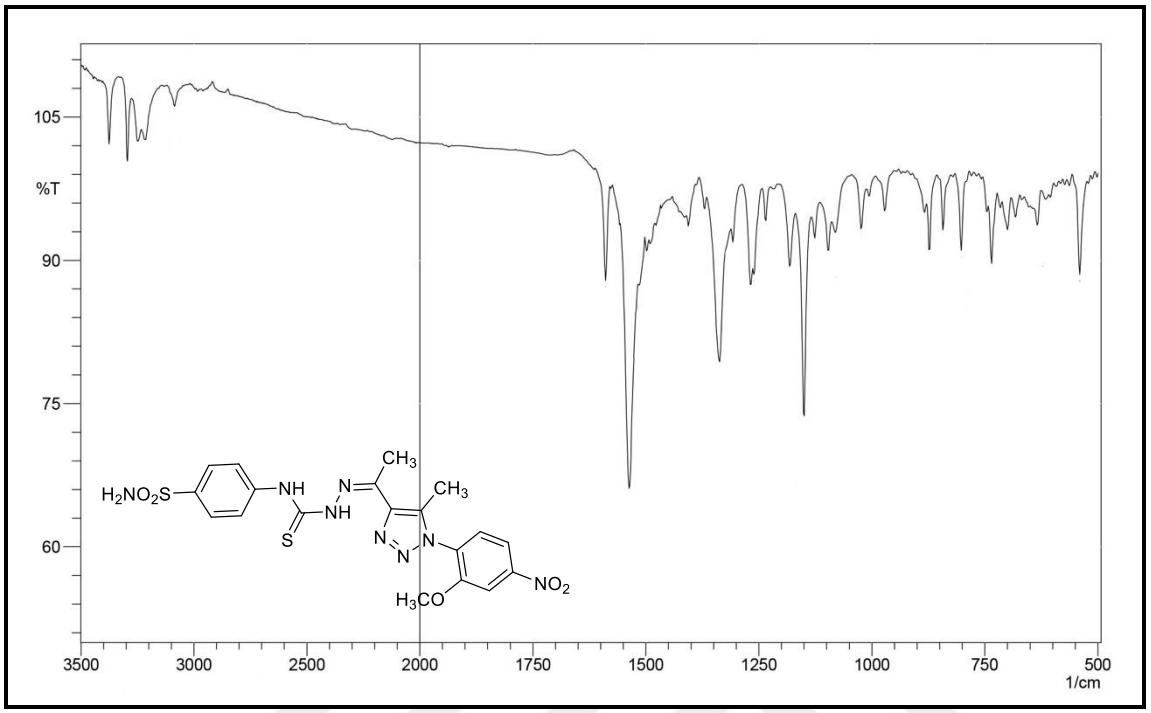
Elementel Analiz: $C_{19}H_{20}N_8O_5S_2$ (MA:504,54 g/mol)

Hesaplanan: C: 45,23; H: 4,00; N: 22,21; S: 12,71
Bulunan: C: 45,58; H: 3,81; N: 22,11; S: 12,48

Spektral Bulgular:

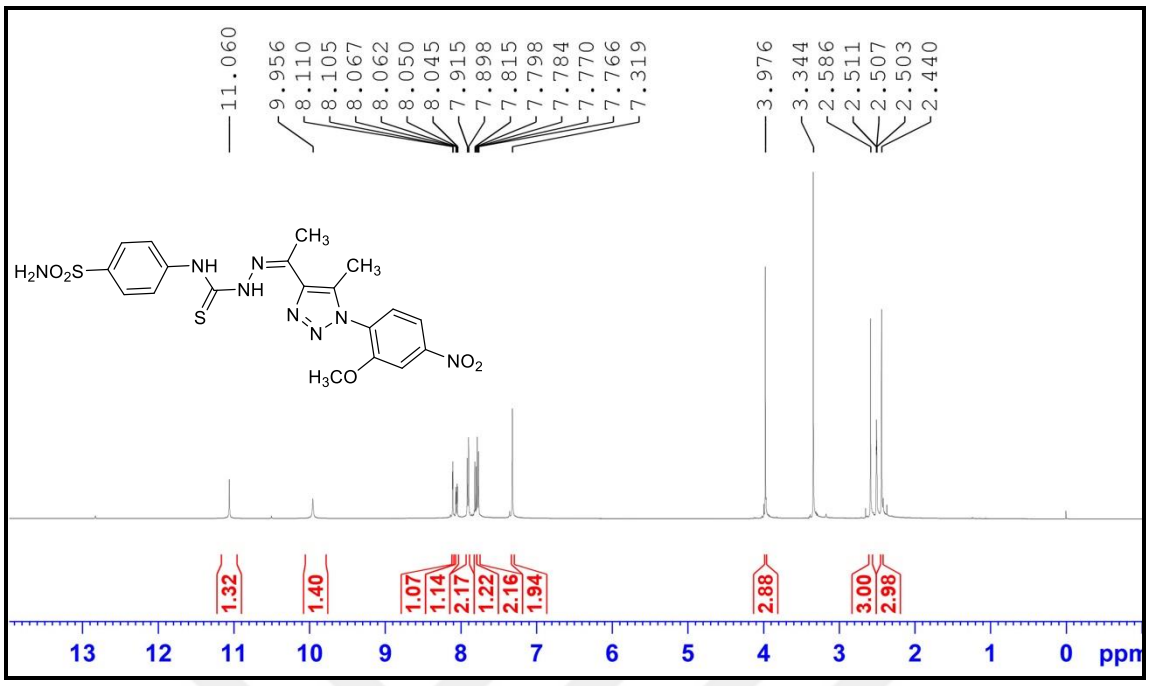
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3375, 3294, 3250, 3219 (N-H g.b.); 3086 (Ar. C-H g.b.); 2998 (Al. C-H g.b.); 1589, 1514, 1490, 1477 (Ar. C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b.); 1537, 1336 (NO_2); 1406, 1307 (Al. C-H e.b.); 1336, 1149 (S=O g.b.); 1261 (C-N g.b.); 1234

(C-O g.b.); 1182 (C=S g.b.); 873, 802 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.); 842 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

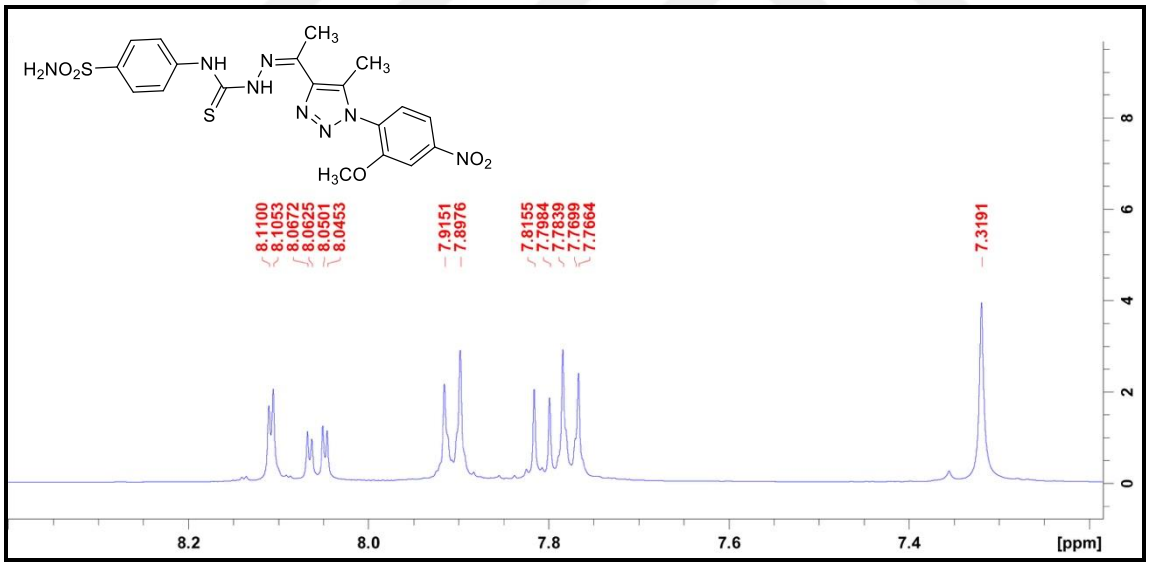


Şekil 4-230: Madde 4z'nin IR spektrumu

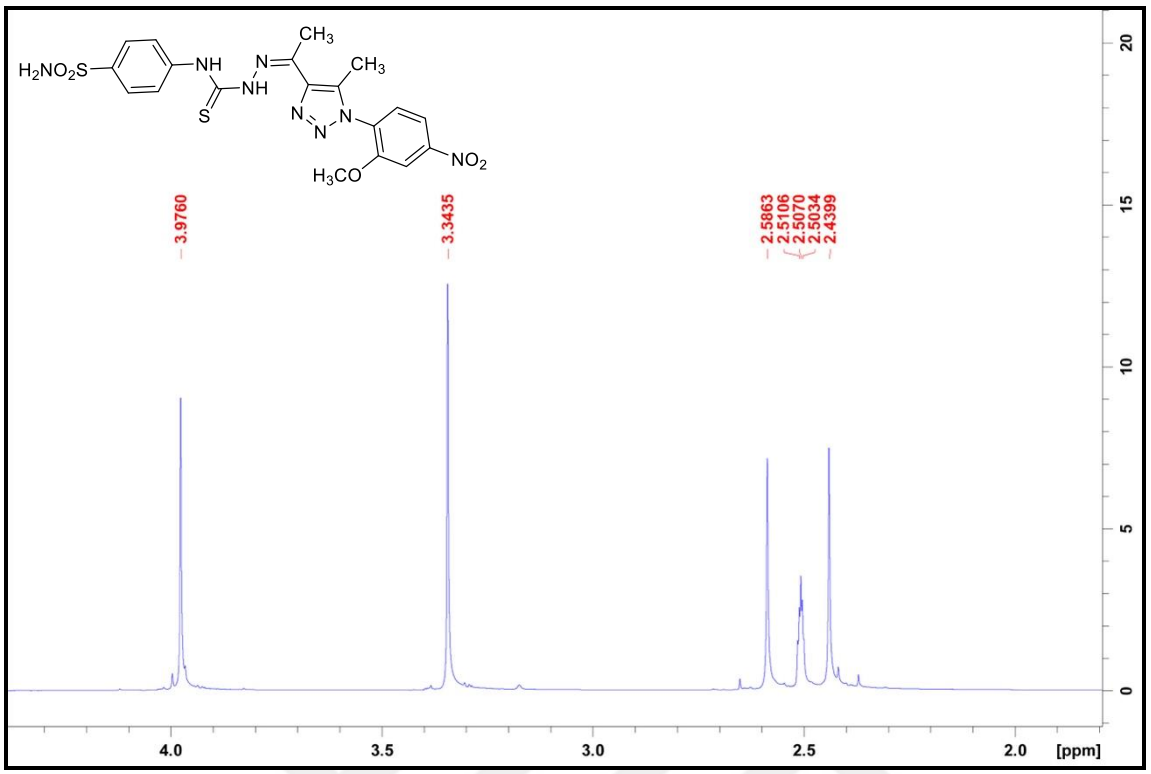
^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,44 (3H, s, N=C-CH_3), 2,59 (3H, s, triazol C_5-CH_3), 3,98 (3H, s, 2-metoksi-4-nitrofenil 2-OCH_3), 7,32 (2H, s, -SO_2NH_2), 7,77 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H), 7,81 (1H, d, *J*=8,54 Hz, 2-metoksi-4-nitrofenil C_6-H), 7,91 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H), 8,06 (1H, dd, *J*=8,54, 2,29 Hz, 2-metoksi-4-nitrofenil C_5-H), 8,11 (1H, d, *J*=2.44 Hz, 2-metoksi-4-nitrofenil C_3-H), 9,96 (1H, s, CSNH), 11,06 (1H, s, hidrazin N_1-H).



Şekil 4-231: Madde 4z'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14 ppm)

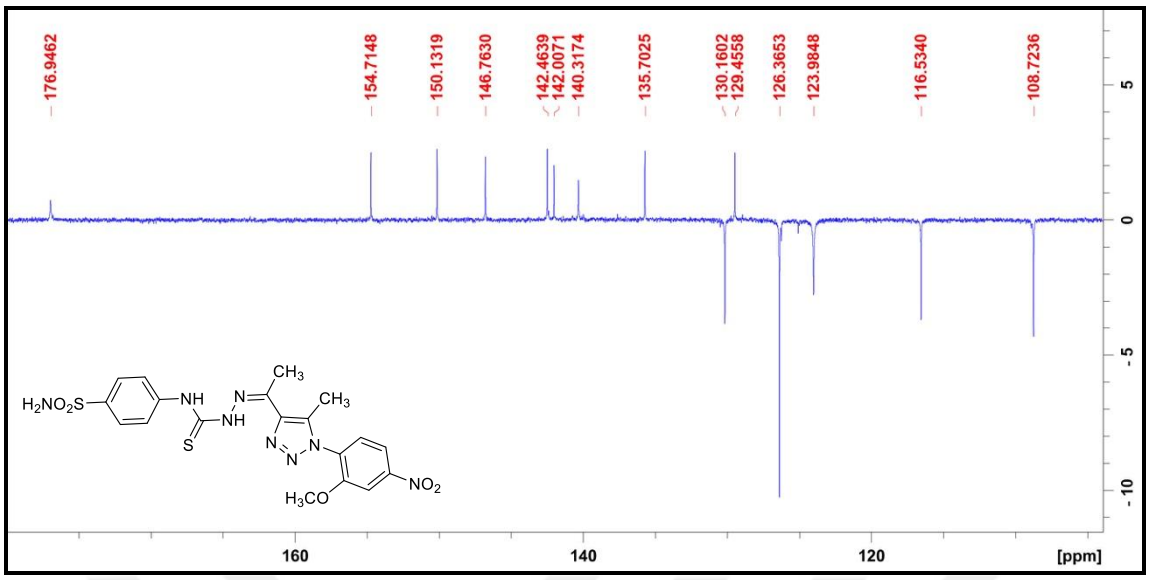


Şekil 4-232: Madde 4z'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,20-8,30 ppm)

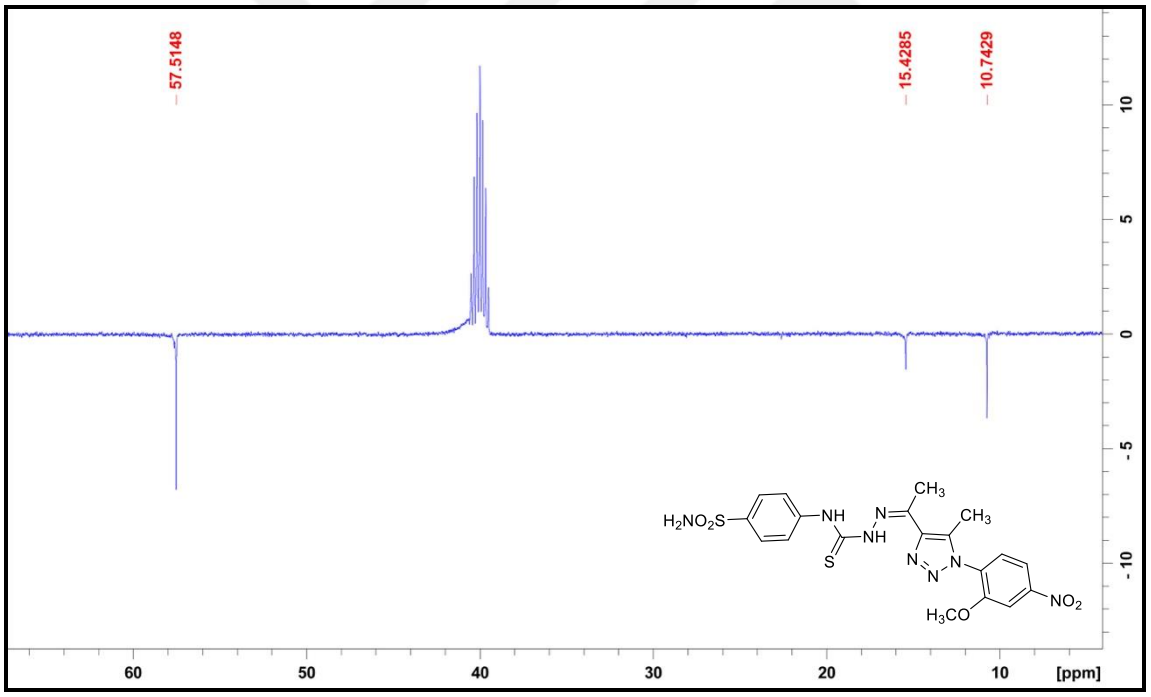


Şekil 4-233: Madde 4z'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 1,60-4,40 ppm)

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 10,74 (triazol C_5-CH_3), 15,43 (N=C-**CH_3**), 57,52 (2-metoksi-4-nitrofenil 2-OCH_3), 108,72 (2-metoksi-4-nitrofenil C_3), 116,53 (2-metoksi-4-nitrofenil C_5), 123,99 (4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$), 126,37 (4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$), 129,46 (2-metoksi-4-nitrofenil C_1), 130,16 (2-metoksi-4-nitrofenil C_6), 135,70 (triazol C_4), 140,32 (4-sülfamoilfenil C_1), 142,01 (4-sülfamoilfenil C_4), 142,46 (triazol C_5), 146,76 (N=C_1), 150,13 (2-metoksi-4-nitrofenil C_4), 154,72 (2-metoksi-4-nitrofenil C_2), 176,95 (C=S).

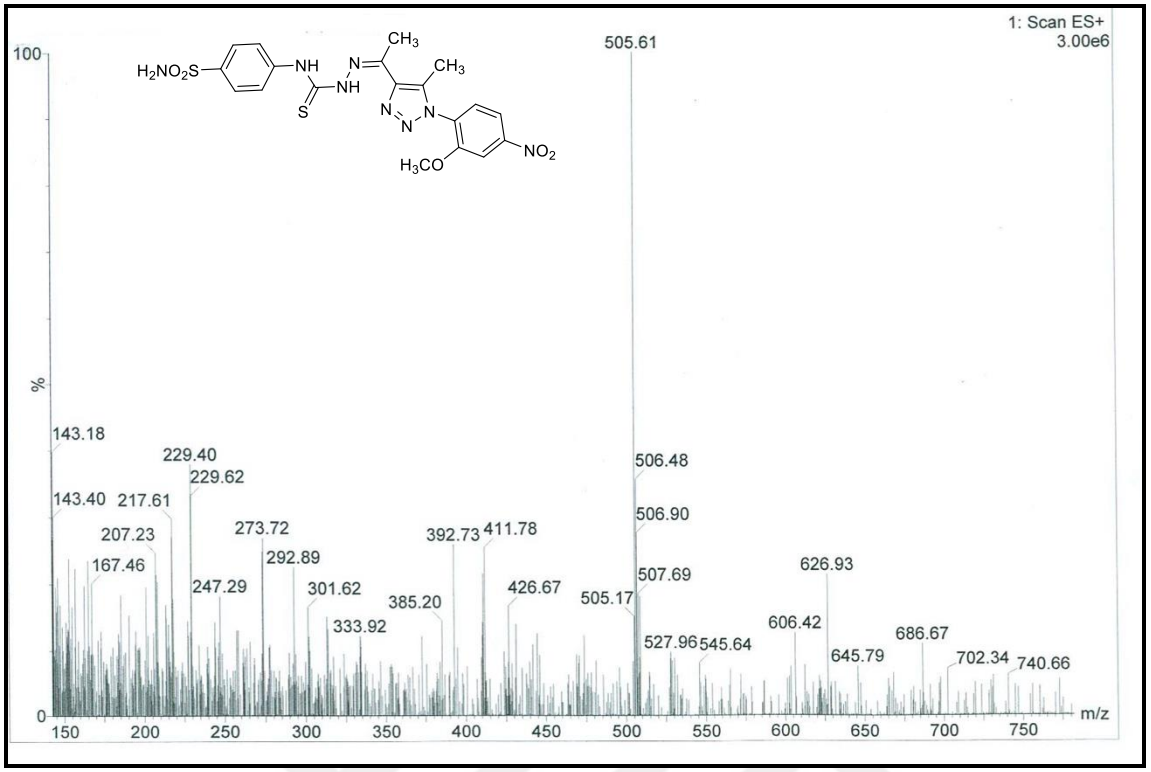


Şekil 4-234: Madde 4z'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 100-180 ppm)



Şekil 4-235: Madde 4z'nin ^{13}C-NMR (APT) spektrumu (δ 4-68 ppm)

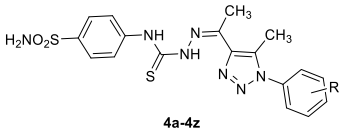
MS (ESI+) m/z (%): 505 ([M+H]$^+$; 100); 507 ([M+2+H]$^+$; 32).



Şekil 4-236: Madde 4z'nin Mass spektrumu

4.2. hCA I, II, IX ve XII Enzim İnhibisyon Deneyleri Bulguları

Bileşikler **4a**-**4z** ve standart inhibitör asetazolamid (AAZ), kanser ilişkili transmembran izoformlar hCA IX ve XII ile hedef dışı yaygın izoformlar hCA I ve II' ye karşı enzim inhibisyon deneyleri ile test edilmiştir. Yeni bileşiklere ait enzim inhibisyon deneyleri sonuçları ve selektivite oranları triazol türevi bileşikler **4a**-**4z** için Tablo 4-1'de paylaşılmıştır. Enzim inhibisyon sabitleri (K_i), nanomolar düzeyde ölçülmüştür. Sentezlenen ve test edilen bileşiklerin hepsi hedef izoformlar olan tümör ilişkili hCA IX ve XII'ye karşı subnanomolar düzeylere varan inhibitör aktivite gösterirken, hedef dışı izoformlar hCA I ve II'ye karşı yüksek seçicilik sergilemişlerdir. Tabloda, hedef enzimlere karşı hem inhibisyon hem de selektivite açısından ön plana çıkan bileşikler kırmızı ile işaretlenmiştir.



4a-4z

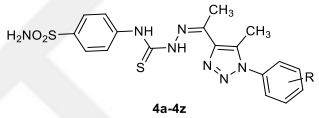
Tablo 4-1: Bileşik 4a-4z ve standart inhibitor AAZ'nin hCA I, II, IX ve XII enzim inhibisyon değerleri ve selektivite oranları

		K_i (nM)*				Selektivite Oranları**			
Bileşik	**R**	**hCA I**	**hCA II**	**hCA IX**	**hCA XII**	**hCA I/IX**	**hCA II/IX**	**hCA I/XII**	**hCA II/XII**
4a	H	5483	41,8	39,6	44,8	**138,46**	1,06	**122,39**	0,93
4b	3-F	7934	71,1	**24,8**	**15,0**	**319,92**	**2,87**	**528,93**	**4,74**
4c	4-F	7622	53,7	48,3	39,5	**157,81**	1,11	**192,96**	1,36
4d	3-Cl	8865	102,5	83,6	35,0	**106,04**	1,23	**253,29**	**2,93**
4e	4-Cl	8370	138,4	67,0	42,6	**124,93**	**2,07**	**196,48**	**3,25**
4f	3-Br	9402	233,1	156,1	91,4	60,23	1,49	**102,87**	**2,55**
4g	4-Br	8991	213,3	122,1	104,1	73,64	1,75	86,37	**2,05**
4h	3-I	9455	286,3	112,2	161,4	84,27	**2,55**	58,58	1,77
4i	4-I	8926	247,1	127,0	183,9	70,28	1,95	48,54	1,34
4j	3-CH_3	9023	55,4	77,1	40,4	**117,03**	0,72	**223,34**	1,37
4k	4-CH_3	8204	61,3	80,2	44,6	**102,29**	0,76	**183,95**	1,37
4l	3-CF_3	6933	35,9	61,3	**28,1**	**113,10**	0,59	**246,73**	1,28
4m	4-CF_3	7515	20,0	64,0	36,3	**117,42**	0,31	**207,02**	0,55
4n	3-OCH_3	4329	80,3	31,1	49,2	**139,20**	**2,58**	87,99	1,63
4o	4-OCH_3	4681	67,2	**28,4**	38,7	**164,82**	**2,37**	**120,96**	1,74
4p	3-OCF_3	3175	76,5	**16,2**	45,4	**195,99**	**4,72**	69,93	1,69
4r	4-OCF_3	3940	78,4	**26,0**	63,0	**151,54**	**3,02**	62,54	1,24
4s	3-OC_2H_5	7431	71,0	36,1	55,1	**205,85**	1,97	**134,86**	1,29
4t	4-OC_2H_5	7816	83,6	39,7	73,9	**196,88**	**2,11**	**105,76**	1,13
4u	2-NO_2	4824	45,2	30,3	89,9	**159,21**	1,49	53,66	0,50
4v	3-NO_2	3450	78,9	**28,4**	**16,3**	**121,48**	**2,78**	**211,66**	**4,84**
4y	4-NO_2	4413	85,1	61,0	57,1	72,34	1,40	77,29	1,49
4z	2-OCH_3-4-NO_2	10230	211,9	99,3	74,1	**103,02**	**2,13**	**138,06**	**2,86**
AAZ	-	250,0	12,0	25,0	5,7	10,00	0,50	43,86	2,19

* Stopped flow tekniği ile üç farklı testten alınan ortalama (verilen değerlerin hata payı %5-10 aralığındadır). K_i= İnhibisyon sabiti, nM= Nanomol. ** Seçicilik oranları, hCA I ve hCA II' ye göre hCA IX ve hCA XII izoformları için K_i değerlerinin oranlanması ile hesaplanmıştır. Hedef enzimlere karşı inhibisyon ve selektivitede öne çıkan bileşikler kırmızıyla işaretlenmiştir.

4.3. *In silico* ADME Tahmin Çalışmaları Bulguları

Tez kapsamında sentezlenen bileşikler **4a**-**4z**'nin Qikprop modülü ile ön görülen bazı ADME parametreleri Tablo 4-2'de paylaşılmıştır. Bunlar, hidrojen bağı donörlerinin ve akseptörlerinin sayısı, oktanol/su dağılım katsayısı (logP oktanol/su), çözünürlük (logS), beyin/kan dağılım katsayısı (logBB), Caco hücre geçirgenliği (PCaco), insanda oral absorpsiyon (IOA) yüzdesi, insan serum albümininin bağlanması, polar yüzey alanı (PSA), olası metabolik reaksiyon sayısı (#metab) ve RO5 ihlallerinin sayısı olmak üzere toplamda 11 adet farmakokinetik parametredir. Bu parametrelere ait referans aralıkları ilgili tabloların altında paylaşılmıştır. (Schrödinger LLC 2015):



4a-4z

Tablo 4-2: 2-(1-(5-metil-1-((non)sübstitüefenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden)-*N*-(4-sülfamoylfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevlerinin (4a-4z) bazı ADME* tahmin çalışmaları bulguları

Bileşik	R	Molekül ağırlığı (g/mol)	HBD	HBA	logP oktanol/su	logS	logKhsa	PCaco	logBBB	(#metab)	IOA yüzdesi	PSA	Uyulmayan RO5 kuralı sayısı
4a	-	429.514	4	10	1.913	-5.501	-0.141	74.552	-2.177	2	71.661	139.482	0
4b	3-F	447.504	4	10	2.168	-5.886	-0.109	78.992	-2.055	2	73.605	138.735	0
4c	4-F	447.504	4	10	2.170	-5.855	-0.111	81.319	-2.033	2	73.842	138.355	0
4d	3-Cl	463.959	4	10	2.408	-6.219	-0.050	78.881	-2.021	2	75.000	138.760	0
4e	4-Cl	463.959	4	10	2.411	-6.198	-0.053	81.058	-2.003	2	75.226	138.322	0
4f	3-Br	508.410	4	10	2.481	-6.322	-0.032	79.282	-2.015	2	62.507	138.809	1
4g	4-Br	508.410	4	10	2.483	-6.335	-0.031	78.863	-2.022	2	62.475	138.757	1
4h	3-I	555.410	4	10	2.563	-6.451	-0.009	78.542	-2.020	2	62.910	138.830	1
4i	4-I	555.410	4	10	2.565	-6.420	-0.013	81.180	-1.995	2	63.181	138.299	1
4j	3-CH_3	443.541	4	10	2.225	-6.006	-0.016	80.723	-2.189	3	74.104	138.385	0
4k	4-CH_3	443.541	4	10	2.220	-6.022	-0.018	80.398	-2.199	3	74.042	138.386	0
4l	3-CF_3	497.512	4	10	2.901	-6.938	0.085	74.680	-2.003	3	77.460	140.047	0
4m	4-CF_3	497.512	4	10	2.886	-6.885	0.070	78.910	-1.961	2	77.797	138.815	0
4n	3-OCH_3	459.540	4	11	2.049	-5.828	-0.126	72.326	-2.324	3	72.222	148.518	0
4o	4-OCH_3	459.540	4	11	2.040	-5.746	-0.138	80.425	-2.254	3	72.992	146.696	0
4p	3-OCF_3	513.512	4	10	2.995	-6.860	0.085	71.820	-2.085	3	64.748	148.776	1
4r	4-OCF_3	513.512	4	10	3.027	-6.872	0.072	80.564	-2.007	3	65.828	146.486	1
4s	3-OC_2H_5	473.567	4	11	2.436	-6.523	-0.008	58.965	-2.653	3	72.897	148.154	0
4t	4-OC_2H_5	473.567	4	11	2.449	-6.302	-0.036	81.355	-2.424	3	75.475	146.118	0
4u	2-NO_2	474.511	4	11	1.413	-5.474	-0.181	16.412	-3.021	3	44.008	180.112	1
4v	3-NO_2	474.511	4	11	1.260	-5.692	-0.184	9.744	-3.387	3	39.061	183.902	1
4y	4-NO_2	474.511	4	11	1.242	-5.688	-0.188	9.537	-3.404	3	38.791	183.456	1
4z	2-OCH_3, 4-NO_2	504.538	4	12	1.420	-6.043	-0.165	9.842	-3.564	4	27.116	190.230	2

* **HBD:** (ref: 0 – 6,00); **HBA:** (ref: 2,00 – 20,00)
PCaco: Caco hücreleri geçirgenliği (ref: <25 zayıf, >500 çok iyi)
Olası metabolik reaksiyon sayısı: (ref: 1-8)

logKhsa: İnsan serum albumin bağlanma oranı (ref: -1,5 – 1,5)
logP oktanol/su: Oktanol/su partisyon katsayısı (ref: -2,0 – 6,5)
logS: Sudaki çözünürlüğü (ref: -6,5 – 0,5)

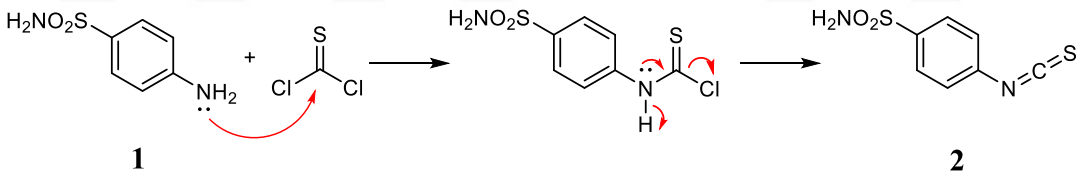
İnsanda oral absorpsiyon yüzdesi: (ref: >80 yüksek aktivite, <25 zayıf aktivite)
Polar yüzey alanı: (ref: 7,0 – 200,0)
logBBB: Kan-beyin bariyeri partisyon katsayısı (ref: -3,0 – 1,2)

5. TARTIŞMA

5.1. 4-İzotiyosiyanatobenzensülfonamid (2):

Aminler veya bunların tuzları, tiyofosgen türevleri ile reaksiyona girerek karşılık gelen izotiyosiyanat bileşiklerini oluşturur. Fosgen ve izosiyanatların aksine, tiyofosgen ve izotiyosiyanatlar sulu ortamlarda kararlıdır; bu özellik, reaksiyonun sulu ortamda yürütülmesine olanak tanır. Reaksiyon ortamına asit ilavesi, aminlerin aminyum tuzlarına dönüşmesini sağlarken, aynı zamanda ortamda bulunan fazla tiyofosgenin izotiyosiyanatlarla tepkimeye girerek simetrik tiyoüre oluşumunu engeller.

Reaksiyon sorunsuz bir şekilde ilerlemekte olup iki aşamada gerçekleşmektedir. İlk aşamada tiyokarbamoil ara ürünü oluşmakta, ardından bu ara üründen izotiyosiyanat yapısı meydana gelmektedir (Şema 5-1) (McKee ve Bost 1946; Assony 1961; Callingham ve ark. 2015). 4-İzotiyosiyanatobenzensülfonamid (**2**), 4-aminobenzensülfonamid anilinyum tuzlarının, derişik HCl içeren sulu ortamda tiyofosgen ile reaksiyona tabi tutulmasıyla sentezlenmiştir. Bileşik **2**'ye ait fizikokimyasal özellikler ve elde edilme verimi Tablo 5-1'de sunulmuştur.



1 **2**

Şema 5-1: 4-İzotiyosiyanatobenzensülfonamidin sentezi

Tablo 5-1: 4-Sülfamoilfenil izotiyosiyanatın (2) fiziksel özellikleri

Rengi	Verim (%)	Erime derecesi (°C)
Beyaz	92,3	212,7-213,0

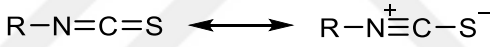
5.1.1. IR Spektral Analizi

4-İzotiyosiyanatobenzensülfonamid (**2**) bileşiğinin yapısı, katı fazda KBr tablet yöntemiyle gerçekleştirilen IR (infrared) spektroskopisi analizi ile doğrulanmıştır. Bu analizden elde edilen veriler Tablo 5-2'de sunulmuştur. Bileşik **2**'nin IR spektrumunda; sülfonamid grubuna ait N-H gerilme bantlarının, S=O gerilme bantlarının ve

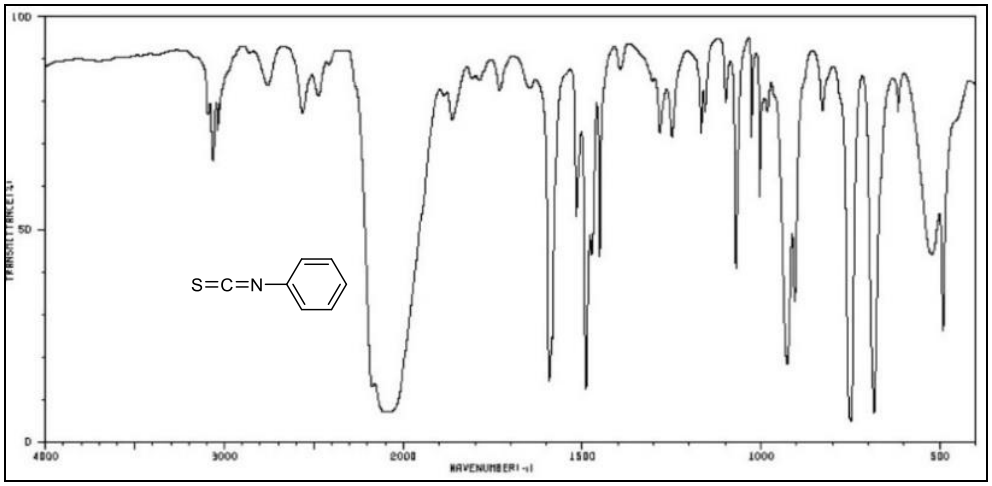
izotiyosiyanat grubunun karakteristik N=C=S gerilme bandının gözlenmesi beklenmektedir.

Lieber (1959), organik izotiyosiyanatların IR spektrumlarında yaklaşık 2100 cm^{-1} civarında geniş ve yoğun bir karakteristik banda sahip olduklarını bildirmiştir. Bu bandın, özellikle düşük konsantrasyonlarda veya daha ince film tabakalarında kaydedilen spektrumlarda 2105-2080 cm^{-1} aralığında omuz şeklinde belirginleştiği ifade edilmiştir. Ayrıca izotiyosiyanatların (R–N=C=S) bu karakteristik absorpsiyon bandı, izosiyanatlara (R–N=C=O) kıyasla daha düşük frekansta yer almaktadır (izosiyanatlar genellikle 2269-2275 cm^{-1} aralığında absorpsiyon verir). Bu frekans farkı, izotiyosiyanat molekülündeki rezonans yapılarının etkisiyle açıklanmaktadır (Lieber 1959).

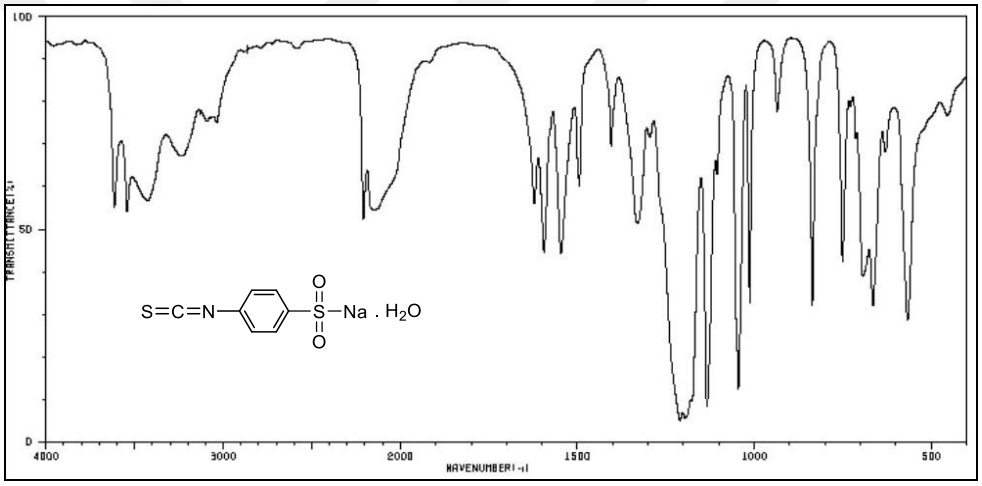
Aromatik izotiyosiyanatların, yapılarında yer alan kümülatif çift bağ sisteminin neden olduğu moleküler gerilme nedeniyle, Ergenç ve arkadaşları (1999) tarafından 2273–2000 cm^{-1} aralığında, Erdik (2015) tarafından ise 2130-2040 cm^{-1} arasında karakteristik absorpsiyon bantları verdikleri rapor edilmiştir (Erdik 2015; Ergenç ve ark. 1999).



Fenil izotiyosiyanatın (sıvı faz, SDBS No: 4809) ve benzensülfonik asit sodyum tuzu *p*-izotiyosiyanat türevinin (KBr katı faz, SDBS No: 22069) IR spektrumları, SDBS veri tabanında sırasıyla Şekil 5-1 ve Şekil 5-2'de sunulmuştur. Bu verilere göre, aromatik yapıya sahip izotiyosiyanat bileşiklerinde yer alan kümülatif çifte bağ içeren izotiyosiyanat grubunun karakteristik gerilme titreşim bantları; güçlü, geniş ve omuzlu bir formda sırasıyla 2087 cm^{-1}, 2035 cm^{-1} ve 2149 cm^{-1} dalga sayılarında gözlemlenmiştir. Ayrıca, benzensülfonik asit sodyum tuzu *p*-izotiyosiyanatın spektrumunda omuz bölgesine ait bir değer olarak 1149 cm^{-1} tespit edilmiştir; ancak bu spesifik omuz bandına dair benzer bir bilgi diğer örneklerin spektrumlarında yer almamaktadır.



Şekil 5-1: Fenil izotiyosiyanata ait sıvı faz IR spektrumu (SDBS No. 4809)



Şekil 5-2: *p*-İzotiyosiyanatobenzen sülfonik asit sodyum tuzuna ait sıvı faz IR spektrumu (SDBS No. 22069)

Literatürde, 4-izotiyosiyanatobenzensülfonamid (**2**) bileşiğine ait N=C=S gerilme titreşimlerinin 2194-2121 cm^{-1} aralığında kuvvetli bantlar şeklinde gözlendiği bildirilmektedir. Sentezlenen 4-izotiyosiyanatobenzensülfonamid (**2**) bileşiğine ait IR spektrumda da bu bulgularla uyumlu olarak, N=C=S grubuna ait gerilme titreşimleri 2112 cm^{-1}'de kuvvetli bir bant ve 2194 cm^{-1}'de omuz şeklinde bir bant olarak izlenmiştir. Ayrıca, başlangıç bileşiği olan 4-aminobenzensülfonamid (**1**) bileşiğine ait N-H gerilme titreşimlerinin spektrumda ortadan kalkması, izotiyosiyanat grubunun oluştuğunu destekleyen bir diğer kanıttır.

Tablo 5-2: 4-İzotiyosiyanatobenzensülfonamidin IR spektrum değerleri

N-H g.b.	Ar. C-H g.b.	N=C=S g.b.	Ar. C=C g.b. N-H e.b.	S=O g.b.	C-N g.b.	Ar. sübs. C-H e.b..
3344 3251 3122	3089	2194 2112	1581 1485	1330 1149	1300	839

5.1.2. ^{1}H-NMR Spektrumlarının Analizi

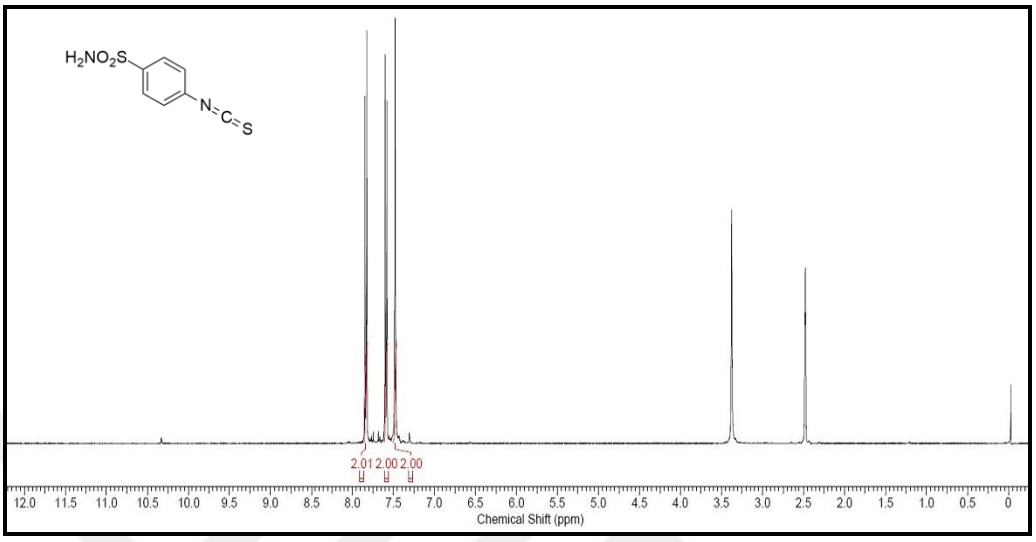
4-İzotiyosiyanatobenzensülfonamid (**2**) bileşiğinin fenil halkasına ait protonların kimyasal kayma değerlerini teorik olarak belirleyebilmek amacıyla, sülfonamid ve izotiyosiyanat gruplarının bu kayma değerleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu kapsamda, fenil izotiyosiyanat (SDBS No: 4809) ve benzensülfonamid (SDBS No: 1687) bileşiklerine ait ^{1}H-NMR spektrum verilerinden yararlanılmıştır. İlgili sübstitüentlerin kimyasal kaymalara olan teorik etkileri Tablo 5-3'te sunulmuştur.

Tablo 5-3: ^{1}H-NMR Spektrumlarında sübstitüentlerin kimyasal kayma üzerindeki etkileri (δ ppm)

Sübstitüent	Sübstitüentin pozisyonu		
	-orto	*-meta*	*-para*
SO_2NH_2	0,57	0,136	0,24
N=C=S	- 0,122	0,027	0,034

Bileşik **2**'nin DMSO-d_6 çözücüsünde kaydedilen ^{1}H-NMR spektrumu Şekil 5-3'te sunulmuştur (Demir-Yazıcı, 2023). İncelemeler, 4-konumunda sülfamoil sübstitüentinin bulunduğu bileşik **2**'de fenil protonlarının kimyasal kayma değerlerinin, sülfonamid grubunun *orto* pozisyonda kimyasal kaymayı aşağı yönde kaydırıcı etkisinin izotiyosiyanat grubuna göre daha baskın olduğunu göstermektedir. Bu durum, $C_{2,6}$ konumundaki protonların daha yüksek ppm değerlerinde rezonans verirken, $C_{3,5}$ konumundaki protonların daha düşük ppm değerlerinde rezonans vermesine yol açmaktadır. Spektrumda gözlenen δ 7,84 ppm ve δ 7,59 ppm'deki dublet sinyalleri sırasıyla $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ protonlarına karşılık gelmektedir. Bu sinyaller, J=8,60 Hz etkileşim sabiti ile dublet şeklinde olup, birbirlerine *o*- pozisyonda bulunan $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$

protonlarının karşılıklı spin-spin etkileşimini yansıtmaktadır. Aromatik bölgedeki en yukarıda yer alan sinyaller ise bileşik **2**'deki sülfonamid protonlarına aittir (Tablo 5-4).



Şekil 5-3: 4-İzotiyosiyanatobenzensülfonamidin (2) ^{1}H-NMR spektrumu

Tablo 5-4: 4-İsotiyosiyanatobenzensülfonamidin (2) ^{1}H-NMR verileri

Madde	R	Fenil protonları	SO_2NH_2
2	4-SO_2NH_2	7,59 (2H, d, *J*=8,60 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,84 (2H, d, *J*=8,60 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	7,48 (2H, s)

Ayrıca SDBS verilerinden hareketle belirlenmiş olan sübstitüentlerin kimyasal kaydırma etkileri kullanılarak bileşik **2**'nin protonlarının kimyasal kayma değerleri hesaplanmıştır (Tablo 5-5). Buna göre $C_{3,5}$ konumundaki protonların deneysel olarak tespit edilen kimyasal kayma değerleri hesaplanan veriler ile birebir uyum içerisindedir. $C_{2,6}$ konumundaki protonların deneysel olarak belirlenen kimyasal kayma değerleri ise hesaplanan değerlere göre daha aşağı alanda gözlenmiştir. Ancak protonların sıralanışı bakımından hesaplanan kimyasal kayma değerleri deneysel verileri destekler niteliktedir.

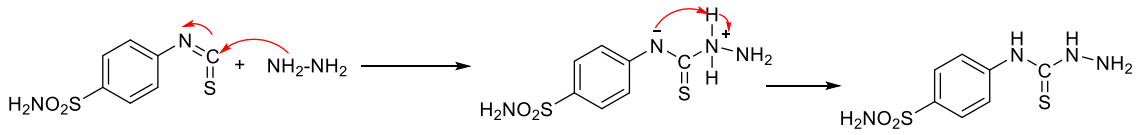
Tablo 5-5: 4-İsotiyosiyanatobenzensülfonamidin (2) hesaplanan ve deneysel ^{1}H-NMR verileri

Madde	R	H	Hesaplanan	Deneysel
2	4-SO_2NH_2	**Fen. $C_{2,6}$**	7,27 - 0,122 + 0,136 = 7,284	7,59
		Fen. $C_{3,5}$	7,27 + 0,027 + 0,57 = 7,867	7,84

5.2. *N*-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (3):

Karbotiyoamid türevlerinin sentezine yönelik literatürde çeşitli yöntemler bildirilmiş olmakla birlikte, izotiyosiyanat türevlerinin hidrazin monohidrat ile tepkimesi, yüksek verim sağlayan en pratik yaklaşımlardan biri olarak öne çıkmaktadır. *N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid sentezi, daha önce Karalı ve ark. (2017), Eraslan Elma (2017) ve Demir-Yazıcı ve ark. (2021) tarafından da raporlanmıştır. Bu tez çalışmasında, *N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (**3**) bileşiği, ilgili literatürde belirtilen sentez yöntemi doğrultusunda, 4-izotiyosiyanatobenzensülfonamid (**2**) bileşiğinin hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir.

Karbotiyoamid yapısının oluşumu, nükleofilik katılma mekanizması üzerinden gerçekleşmektedir. İzotiyosiyanat grubundaki karbon atomu, bağlı olduğu azotun elektronegatifliği nedeniyle elektron yoğunluğunu kaybederek δ^+ yük kazanır ve böylece elektrofilik bir merkeze dönüşür. Buna karşılık, azot atomu δ^- yüklenerek nükleofilik karakter kazanır. Bu elektrofilik merkeze, nükleofil olarak davranan hidrazin molekülü tarafından yapılan nükleofilik atak sonucunda yeni bir kovalent bağ oluşur. Devamında, hidrazin üzerindeki bir protonun izotiyosiyanat azotuna transferiyle karbotiyoamid yapısı oluşur ve reaksiyon tamamlanır (Şema 5-2).



2 **3**

Şema 5-2: *N*-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamidin (3) sentezi

Sentezi gerçekleştirilen *N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (**3**) bileşiğine ait fiziksel özellikler ve verim Tablo 5-6'da verilmiştir.

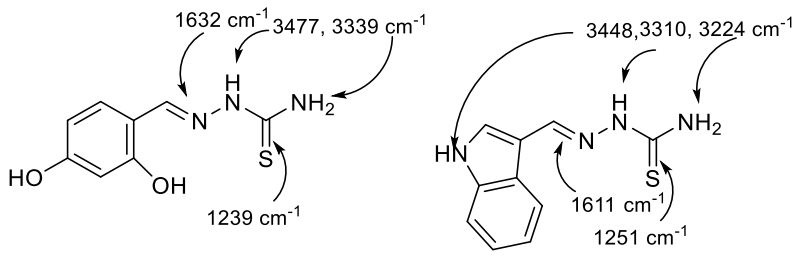
Tablo 5-6: *N*-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (3) bileşiğine ait fiziksel özellikler ve elde edilme verimi

Renk	Verim (%)	Erime derecesi (°C)
Beyaz	96	213,4 – 214,5

5.2.1. IR Spektral Analizi

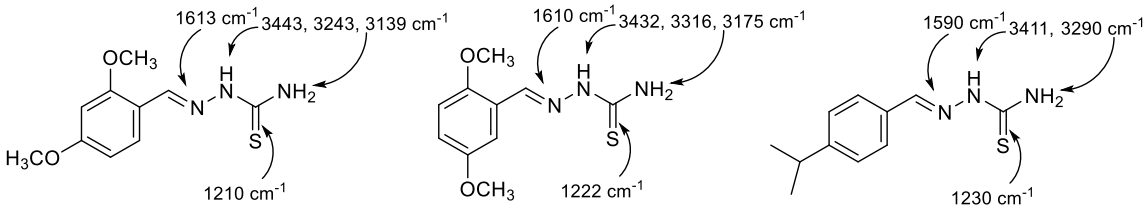
N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (**3**) bileşiğine ait IR spektrumu, katı fazda KBr tablet yöntemi kullanılarak kaydedilmiştir. Bu spektrumda, karbotiyoamid grubunun oluşumunu destekleyen en önemli bulgu, izotiyosiyanat grubuna ait karakteristik gerilme bandının kaybolması ve yerine karbotiyoamid grubuna özgü C=S gerilme bandının ortaya çıkmasıdır. Ayrıca, karbotiyoamid yapısında bulunan N–H gruplarına ait gerilme titreşimlerinin de spektrumda gözlenmesi beklenmektedir. Ancak bu titreşimler, molekülün ana halkasında yer alan sülfonamid grubunun N–H gerilme titreşimleriyle örtüştüğü için, karbotiyoamid oluşumuna ilişkin ayırt edici bir veri niteliği taşımamaktadır.

Literatürde karbotiyoamid yapısı içeren bileşiklere ait IR spektral verileri incelendiğinde, Yıldız ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, 2-(2,4-dihidroksibenziliden)tiyosemikarbazon ve 2-[(1*H*-indol-3-il)metilen]tiyosemikarbazon bileşiklerinin sentezlendiği rapor edilmiştir. Bu çalışmada, tiyosemikarbazon yapısına ait C=S gerilme titreşimleri 1251-1239 cm^{-1} aralığında tespit edilmiştir. Ayrıca, bileşiklerin yapısında bulunan N-H gruplarına ait gerilme titreşimleri ise, 3477-3175 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir (Yıldız ve ark., 2009).

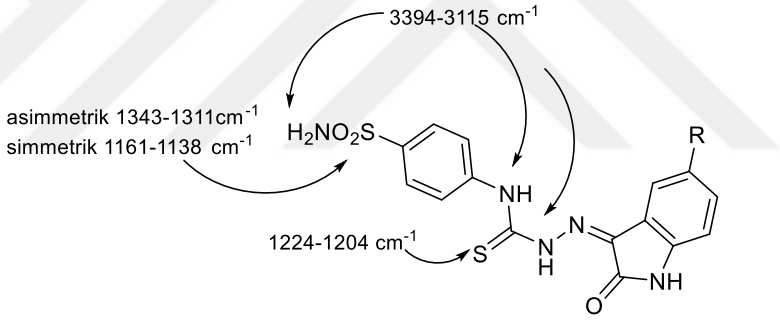


Khalaji ve arkadaşları, tiyosemikarbazonların spektral özelliklerini inceledikleri iki ayrı çalışmada, tiyosemikarbazon yapısına ait C=S gerilme titreşimlerini 1230-1210 cm^{-1} aralığında tespit etmişlerdir. Aynı çalışmalarda, tiyoamid grubuna ait N-H gerilme

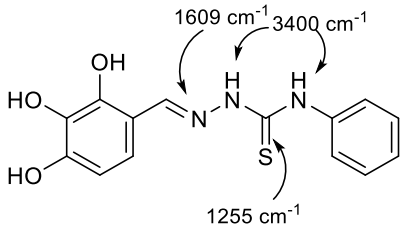
titreşimleri ise 3443–3139 cm^{-1} aralığında kaydedilmiştir (Khalaji ve ark., 2010; Khalaji ve ark., 2013).



Karalı ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenen isatin-benzen sülfonamid tiyosemikarbazon hibritlerinin IR spektrumunda, tiyoamid ve SO_2NH_2 gruplarına ait N-H gerilme titreşimleri 3394-3115 cm^{-1} aralığında gözlemlenmiştir. Ayrıca, S=O bağının asimetrik ve simetrik gerilme titreşimleri sırasıyla 1343-1311 cm^{-1} ve 1161-1138 cm^{-1} aralıklarında, C=S bağının gerilme titreşimleri ise 1224-1204 cm^{-1} aralığında tespit edilmiştir (Karalı ve ark., 2017).

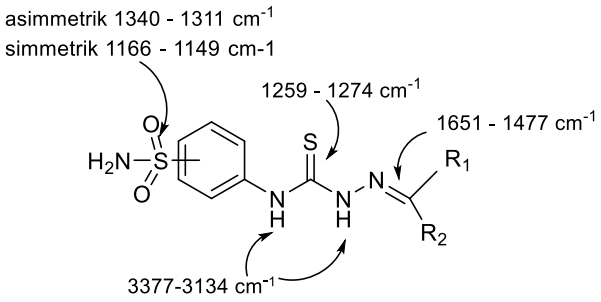


Jyothi ve Farrok ise, tiyoamid grubuna ait N-H ve C=S gerilme titreşimlerini sırasıyla 3400 cm^{-1} ve 1255 cm^{-1} dalga sayılarında gözlemlemişlerdir (Jyothi ve Farrok, 2019).



Trawally tarafından yürütülen doktora tez çalışmasında *N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (**3**) bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada N-H gerilme titreşimleri ise 3377-3134 cm^{-1} aralığında ve C=S bağının

gerilme titreşimleri ise sırasıyla 1278 ve 1286 cm^{-1}'de gözlemlenmiştir. Ayrıca, sülfonamid S=O bağının asimetrik ve simetrik gerilme bantları sırasıyla 1136 ve 1151 cm^{-1}'de tespit edilmiştir (Trawally 2023).



Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen bileşik **3**'e ait IR spektral veriler Tablo 5-7'de sunulmuştur. Elde edilen spektrumda, başlangıç bileşiği olan **2**'nin spektrumunda gözlenen izotiyosiyanat grubuna ait karakteristik gerilme titreşimlerinin kaybolduğu, buna karşılık yeni oluşan tiyosemikarbazit yapısına ait C=S gerilme titreşiminin 1278 cm^{-1} dalga sayısında bir bant olarak ortaya çıktığı görülmüştür. Bu bulgu, izotiyosiyanat grubunun tiyosemikarbazit yapısına dönüşümünü destekleyen önemli bir kanıt niteliğindedir. Ayrıca, bileşikte yer alan N-H gruplarına ait gerilme bantları 3203-3363 cm^{-1} aralığında gözlenirken; aromatik C-H gerilme titreşimleri 3053-3069 cm^{-1} ve C=C gerilme titreşimleri ise 1471-1633 cm^{-1} aralığında tespit edilmiştir. Bu aralıkta ayrıca N-H gruplarına ait eğilme titreşimleri de gözlenebilmektedir. Sülfonamid grubunun varlığını gösteren güçlü S=O gerilme bantları ise 1151 ve 1305 cm^{-1}'de belirgin bir şekilde izlenmiştir. Son olarak, benzen halkasında *para* sübstitüsyonu doğrulayan karakteristik bant 841 cm^{-1} dalga sayısında kaydedilmiştir.

Tablo 5-7: *N*-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid'e (3) ait IR Spektral Veriler

N-H g.b.	Ar. C-H g.b.	Ar. C=C g.b. N-H e.b.	S=O g.b.	C=S g.b.	C-N g.b.	Ar. sübs. C-H e.b.
3363, 3321, 3264, 3211, 3203	3069 3053	1633, 1597, 1585, 1556, 1500, 1471	1305 1151	1278	1305	841 (para)

Tiyosemikarbazit bileşikleri, yapısal olarak tiyol-tiyon tautomerizmine uğrayabilmektedir. Bu tautomerik dönüşüme bağlı olarak, IR spektrumlarında 1259-

1274 cm^{-1} aralığında gözlenen bantlar C=S gerilme titreşimlerine karşılık gelmekte ve bileşiğin tiyon tautomerik formda olduğunu göstermektedir. Öte yandan, 2500-2800 cm^{-1} bölgesinde gözlenen bantlar ise S-H gerilme titreşimlerini temsil etmekte olup tiyol tautomerik formun karakteristiğidir (George ve ark., 2022). Bu bağlamda, bileşik **3**'ün IR spektrumu değerlendirildiğinde; 2500-2800 cm^{-1} aralığında herhangi bir absorpsiyon bandının gözlenmemesi ve 1278 cm^{-1}'de belirgin bir C=S gerilme bandının yer alması, yapının tiyon tautomerik formda bulunduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

5.3. 1-[5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C) sentezi

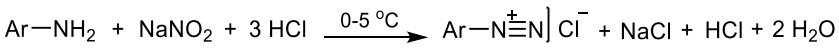
Diazotasyon, birçok organik tepkimede kilit bir adım olup, özellikle çeşitli farmasötik bileşiklerin sentezinde önemli bir rol üstlenmektedir. Bu yöntem, özellikle aşağıda belirtilen reaksiyon türlerinde kritik öneme sahiptir:

- **Sandmeyer Reaksiyonu** – Aromatik halkaya halojen veya diğer grupların eklenmesini sağlar (Smith ve ark. 2007).
- **Pschorr Reaksiyonu** – Polisiklik aromatik bileşiklerin sentezi için intramoleküler halkalaşmayı kolaylaştırır (Pschorr, 1896),
- **Gomberg–Bachmann Reaksiyonu** – Benzen türevlerinin doğrudan arilasyonunu sağlar (Gomberg ve Bachmann 1924).
- **Balz–Schiemann Reaksiyonu** – Aromatik aminleri aril florürlere dönüştürür (Furuya ve ark. 2010).
- **Meerwein Arilasyonu** – Diazonyum tuzları aracılığıyla arillenmiş alkenler üretir (Heinrich, 2009).
- **Kikukawa–Matsuda Reaksiyonu** – Alkenlerin C-arilasyonunda kullanılır (Wang ve ark. 2022).
- **Suzuki, Heck ve Stille Bağlama Reaksiyonları** – Modern sentetik kimyada önemli karbon-karbon bağı oluşturan reaksiyonlardır (Franzen, 2000).

Bu reaksiyonlar, kimya ve ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Prosulfuron (bir herbisit), tiyazolidindion türevleri (örneğin diyabet tedavisinde kullanılan pioglitazon), o-anisamid ve calpain I inhibitörleri gibi birçok önemli farmasötik ürünün sentez aşamalarında diazotasyon reaksiyonu kritik bir adım olarak

yer almaktadır. Bu durum, diazotasyonun tıbbi ve endüstriyel açıdan değerli bileşiklerin geliştirilmesindeki önemini ortaya koymaktadır (Shukla ve ark., 2016).

Aril diazonyum tuzları, ilk olarak Griefs tarafından aromatik primer aminlerin nitröz asit varlığında reaksiyona tabi tutulmasıyla, genel formülü $[Ar\text{-}N{\equiv}N]^{+}X^{-}$ olan bileşikler olarak elde edilmiştir (Griefs, 1860).



Aril diazonyum tuzlarının sentezi için, her bir mol amin bileşiğine karşılık üç mol asit kullanılması gerekmektedir. Bu asitlerden biri aminle reaksiyona girerek tuz oluştururken, diğeri sodyum nitrit ile etkileşime girerek nitröz asit üretir; üçüncüsü ise oluşan diazonyum tuzunun stabilitesini sağlamak amacıyla gereklidir.

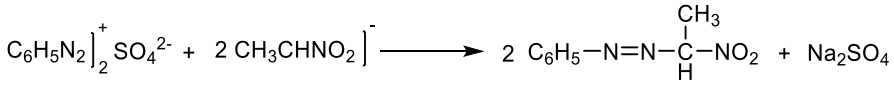


Diazonyum tuzlarının kararlılığı, ortamda yeterli miktarda asit bulunmasıyla sağlanır. Fazla asit, serbest amin ile tuz oluşturarak amin ile diazonyum tuzunun reaksiyona girip diazoaminobenzen oluşumunu engeller. Bu tuzların, inorganik asitlerle elde edilen diazonyum hidroksit ($[ArN{\equiv}N{:}]^{+}OH^{-}$) tuzları olduğu bilinmektedir. Genellikle renksiz ve dayanıksız olan bu bileşikler suda çözünebilirken eterde çözünmezler. Özellikle nitrat tuzunun patlayıcı özellik göstermesi nedeniyle, diazonyum tuzları genellikle izole edilmeden doğrudan reaksiyon ortamında kullanılmaktadır (Schoutissen, 1921).

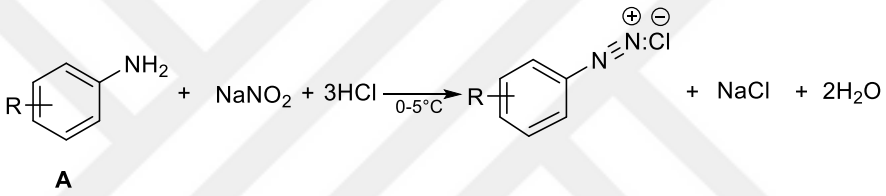
Arildiazonyum tuzları, kenetlenme reaksiyonlarında diazo grubundaki ($-N{\equiv}N^{+}$) her iki azot atomunun da molekül yapısında korunduğu tepkimelerle ürün verir. Bu reaksiyon süreci genellikle benzendiazonyum klorürün oluşumu ile başlar; ardından bu ara ürün, bir amin, fenol veya aktif metilen grubu ($-CH_2-$) içeren bileşiklerle elektrofilik aromatik subsitüsyon mekanizmasıyla kenetlenerek azo bileşiklerini oluşturur (Finar, 1973).

Arildiazonyum tuzlarının alifatik aktif C–H içeren bileşiklerle kenetlenme reaksiyonları verebildiği ilk kez 1875 yılında rapor edilmiştir. Bu bulgu, benzendiazonyum sülfat ile nitroetanın sodyum tuzu arasındaki reaksiyon sonucunda

azo yapısına sahip renkli bir bileşiğin oluştuğunun V. Meyer ve Ambühl tarafından gösterilmesiyle ortaya konmuştur (Meyer ve Ambühl, 1875).



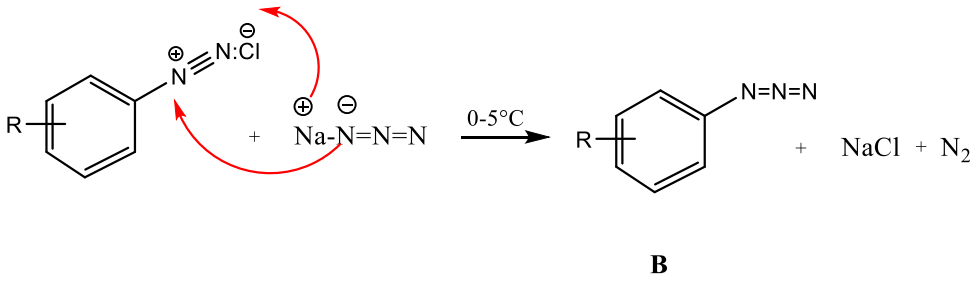
Bu tez çalışmasında da yukarıda açıklanan diazotasyon reaksiyonu temel alınarak, (non)sübstitüe anilin türevleri (**A**), düşük sıcaklıkta hidroklorik asit içerisinde çözündürülmüş ve ardından damla damla sodyum nitrit ($NaNO_2$) çözeltisi eklenerek arildiazonyum tuzları elde edilmiştir. Reaksiyonun ilk aşamasında, (non)sübstitüe anilinler, ortamda oluşan nitroz asit (HONO) ile reaksiyona girerek ilgili diazonyum tuzlarını oluşturur. Bu adım sonucunda, aril grubu taşıyan diazonyum klorür ((R-)$C_6H_5N_2^+Cl^-$) meydana gelir. Reaksiyonun genel şeması aşağıda verilmiştir:



Şema 5-3: **(Non)sübstitüe anilin diazonyum klorür oluşumu**

Daha sonra, reaksiyon karışımına sodyum azid çözeltisi yavaşça, damla damla ilave edilerek manyetik karıştırıcı eşliğinde karıştırma işlemi sürdürülür. Reaksiyon tamamlandıktan sonra uygun bir çözücü ile ekstraksiyon yapılır ve organik faz saf su ile yıkanır. Elde edilen organik faz, sodyum sülfat (Na_2SO_4) ile kurutulduktan sonra, evaporatör yardımıyla uzaklaştırılır. Bu işlemler sonucunda elde edilen ham ürün (**B**), saflaştırılmadan sonraki aşamalarda kullanılmak üzere ayrılır.

Arildiazonyum tuzlarının sodyum azid ile tepkimesi, Curtius benzeri bir azid açılım mekanizması üzerinden ilerler ve genellikle aril azid veya ilgili türevlerinin oluşumuna yol açar. Bu reaksiyonda, sodyum azid (NaN_3) çözeltisinden gelen azid anyonu (N_3^-), diazonyum grubuna nükleofilik olarak saldırır. Bu etkileşim sonucunda sübstitüe aril azid (ArN_3) türevi olan (**B**) bileşiği elde edilir (Şema 5-4).



B

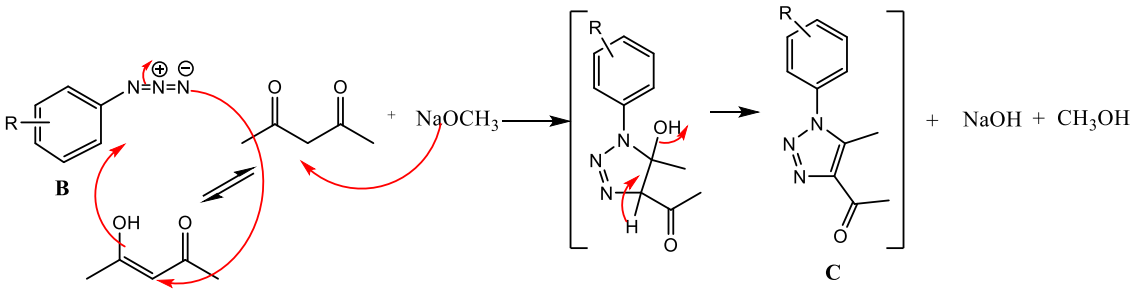
Şema 5-4: (Non)sübstitüe aril azid (B) oluşumu

Bu aşamada elde edilen (**B**) bileşiği, bir sonraki reaksiyon basamağına alınır. **B** bileşiğine sodyum metoksit (CH_3ONa) içeren metanol çözeltisi ve asetilaseton eklenir. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında bir gece boyunca manyetik karıştırıcı eşliğinde karıştırılır. Ertesi gün, karışım buz üzerine dökülerek reaksiyon sonlandırılır ve glasiyal asetik asit ile nötralize edilir. Oluşan katı ürün süzülerek izole edilir. Elde edilen ham ürün (**C**), etanol içerisinde kristallendirme yöntemiyle saflaştırılır.

İlk olarak, asetilaseton (β-diketon), sodyum metoksit ($-OCH_3$) varlığında α-hidrojeninin uzaklaştırılmasıyla enolat formuna geçer. Bu dönüşümde, karbonil grubunun α-karbonu negatif yük kazanarak güçlü bir nükleofilik merkez haline gelir. Enolat iyonu, karbonil fonksiyonuna komşu karbon atomundan bir protonun uzaklaştırılmasıyla rezonansla stabilize olur; bu sırada karbon-oksijen π bağı kısmen kırılır ve oksijen atomu üzerinde bir negatif yük oluşur.

Aril azid (**B**), bu süreçte azid grubunun ayrılmasıyla geçici olarak elektrofilik karakter taşıyan bir nitren ara ürünü oluşturur. Enolatın π elektronları, bu elektrofilik nitren merkezine saldırarak yeni bir C-N σ bağı oluşumunu başlatır. Takiben, enolat ile aril azid arasında [3+2] sikloadisyon gerçekleşir ve bu tepkime sonucunda beş üyeli 1,2,3-triazol halkası meydana gelir.

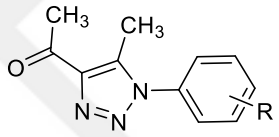
Sikloadisyon mekanizması, π bağlarının yeniden düzenlenmesiyle triazol halkasının kapanmasını sağlar (Şema 5-5). Oluşan triazol halkası (**C**), aromatik karaktere sahip π elektron sistemine sahiptir; bu da ürünün termodinamik olarak kararlı ve kimyasal olarak dirençli olmasını sağlar (Huisgen 1963; Kamalraj ve ark. 2008; Dong ve ark. 2010).



Şema 5-5: 1-[5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C) sentezi

5.3.1. IR Spektral Analizi

Tez kapsamında sentezlenen 1-(5-metil-1-(non)sübstitüe fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-on türevi bileşiklerin **(C1-C23)** IR spektrumları KBr disk içerisinde kaydedilmiş olup elde edilen bulgular Tablo 5-8'te paylaşılmıştır.



C1-C23

Tablo 5-8: 1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-on türevi bileşiklerin (C1-C23) IR bulguları (KBr disk, cm^{-1})

Bileşik	R	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b.	C=O g.b.	Ar. C=C g.b. N=N g.b.	N=O g.b.	Al. C-H e.b.	C-N g.b.	C-O g.b.	C-X g.b.	Ar. sübs. benzen C-H e.b.
C1	H	3109, 3059, 3005	2929	1680	1595, 1555, 1462	-	1462, 1417, 1369	1280	-	-	769, 692 (mono-)
C2	3-F	3072, 3041	2978, 2939	1685	1602, 1556, 1498	-	1456, 1417, 1367	1286	-	1180 (C-F)	862, 788, 677 (1,3-)
C3	4-F	3095, 3064, 3008	2976, 2922	1678	1602, 1556, 1517, 1492	-	1429, 1414, 1369	1232	-	1161 (C-F)	840 (1,4-)
C4	3-Cl	3080	2980, 2935	1683	1587, 1550, 1489	-	1431, 1409, 1365	1278	-	1078 (C-Cl)	869, 790, 682 (1,3-)
C5	4-Cl	3097, 3074	2974, 2941	1687	1587, 1548, 1494	-	1408, 1367		-	1093 (C-Cl)	835 (1,4-)

Tablo 5-8: 1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-on türevi bileşiklerin (C1-C23) IR bulguları (KBr disk, cm^{-1}) (devamı)

Bileşik	R	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b.	C=O g.b.	Ar. C=C g.b., N=N g.b.	N=O g.b.	Al. C-H e.b.	C-N g.b.	C-O g.b.	C-X g.b.	Ar. sübs. benzen C-H e.b.
C6	3-Br	3084, 3074	2978, 2933	1683	1581, 1550, 1487	-	1431, 1408, 1365	1276	-	1074 (C-Br)	871, 790, 680 (1,3-)
C7	4-Br	3091	2974	1685	1583, 1548, 1490	-	1415, 1402, 1365	1274	-	1070 (C-Br)	831 (1,4-)
C8	3-I	3082	2970	1681	1579, 1548, 1481	-	1429, 1398, 1365	1282	-	1062 (C-I)	914, 889, 786 (1,3-)
C9	4-I	3059	2976, 2927	1676	1552, 1494	-	1425, 1398, 1365	1280	-	1060 (C-I)	819 (1,4-)
C10	3-CH_3	3010	2970, 2924	1681	1608, 1589, 1554, 1490	-	1475, 1409, 1367	1278	-	-	879, 790, 698 (1,3-)
C11	4-CH_3	3075, 3055, 3041	2968, 2924	1689	1591, 1548, 1517	-	1413, 1365	1276		-	825 (1,4-)
C12	3-CF_3	3059, 3016	2983, 2937, 2922	1680	1639, 1618, 1562, 1504	-	1425, 1384	1325		1112 (C-F)	804, 696 (1,3)
C13	4-CF_3	3120, 3091	2933	1685	1616, 1554, 1519, 1469	-	1415, 1369	1323	-	1170 (C-F)	854 (1,4-)

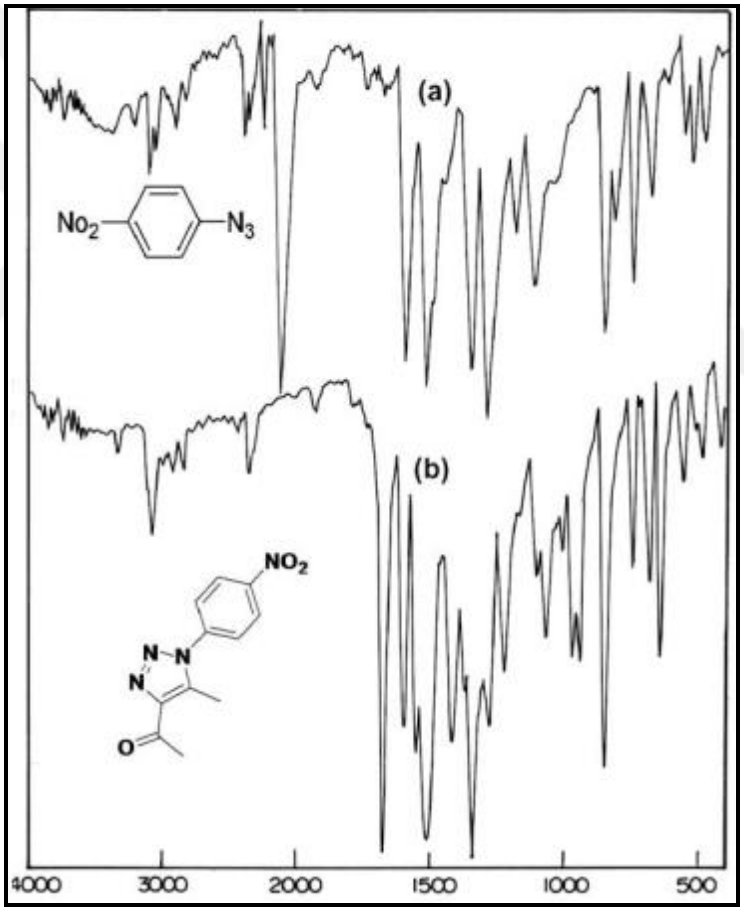
Tablo 5-8: 1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-on türevi bileşiklerin (C1-C23) IR bulguları (KBr disk, cm^{-1}) (devamı)

Bileşik	R	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b.	C=O g.b.	Ar. C=C g.b. N=N g.b.	N=O g.b.	Al. C-H e.b.	C-N g.b.	C-O g.b.	C-X g.b.	Ar. sübs. benzen C-H e.b.
C14	3-OCH_3	3010	2980, 2839	1681	1606, 1550, 1498, 1481	-	1415, 1367	1284	1261	-	956, 781, 688 (1,3-)
C15	4-OCH_3	3076	2968, 2841	1681	1610, 1591, 1552, 1519, 1490	-	1415, 1369	1278	1255	-	837 (1,4-)
C16	3-OCF_3	3076	2924, 2852	1683	1604, 1556, 1500, 1473	-	1456, 1417, 1369	1257	1215	1174 (C-F)	952, 842, 796 (1,3-)
C17	4-OCF_3	3122, 3084, 3012	2972, 2927	1681	1600, 1556, 1516, 1504	-	1415, 1384, 1352	1259	1207	1161 (C-F)	858 (1,4-)
C18	3-OC_2H_5	3093, 3055	2980, 2937, 2900	1681	1610, 1593, 1554, 1494	-	1421, 1382	1288	1249	-	879, 775, 684 (1,3-)
C19	4-OC_2H_5	3109, 3064, 3055	2980, 2941, 2900	1681	1606, 1589, 1554, 1517	-	1417, 1369	1280	1249	-	854 (1,4-)

Tablo 5-8: 1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-on türevi bileşiklerin (C1-C23) IR bulguları (KBr disk, cm^{-1}) (devamı)

Bileşik	R	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b.	C=O g.b.	Ar. C=C g.b. N=N g.b.	N=O g.b.	Al. C-H e.b.	C-N g.b.	C-O g.b.	C-X g.b.	Ar. sübs. benzen C-H e.b.
C20	2-NO_2	3118, 3109, 3093, 3008	2968, 2929, 2922, 2891	1685	1606, 1591, 1508	1535, 1365	1416, 1365	1292	-	-	748 (1,2-)
C21	3-NO_2	3078, 3010	2972, 2940, 2875	1672	1508, 1492	1537, 1346	1415, 1371	1278	-	-	873, 740, 675 (1,3-)
C22	4-NO_2	3116, 3088, 3076, 3034	2972, 2937, 2926	1680	1610, 1598, 1558, 1529,1504	1519, 1344	1429, 1369	1288	-	-	854 (1,4-)
C23	2-OCH_3, 4-NO_2	3130, 3099, 3012	2951, 2899	1685	1556, 1506, 1471	1537, 1354	1408	1284	1274	-	875, 744 (1,2,4-)

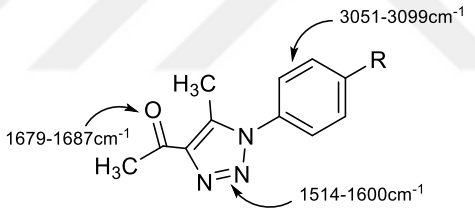
1,2,3-Triazol bileşikleri, tipik olarak FT-IR spektrumlarında 3000-3400 cm^{-1} aralığında N-H gerilme titreşimlerine karşılık gelen belirgin bir absorpsiyon bandı gösterirler. Pek çok 1,2,3-triazol türevi, halka sistemindeki yapısal modifikasyonlara bağlı olarak, 1700-1650 cm^{-1} bölgesinde karakteristik karbonil (C=O) gerilme bantları sergiler. Özellikle asetil grubuna sahip triazol türevlerinde, keton karboniline ait güçlü C=O gerilme titreşimleri 1670-1690 cm^{-1} aralığında gözlenir; bu bantlar genellikle asiklik ketonlar için tipiktir (Pavia ve ark. 2014; Silverstein ve ark. 2014). Ayrıca, triazol halkasında yer alan C-N ve C=C bağlarının gerilme titreşimleri, 1450-1600 cm^{-1} aralığında orta ila güçlü şiddette absorpsiyon bantlarının oluşmasına neden olur (Silaichev ve ark. 2020; Ramchander ve ark. 2014).



Şekil 5-4: a) 4-Azidonitrobenzenin IR Spektrumu, b) 4-(4-Asetil-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)nitrobenzenin IR Spektrumu (Kamalraj ve ark. 2008)

Kamalraj ve arkadaşları (2008), 4-asetil-5-metil-1,2,3-triazol türevlerini sentezlemiş ve bu bileşiklerin yapısal karakterizasyonunu IR ve NMR spektroskopik

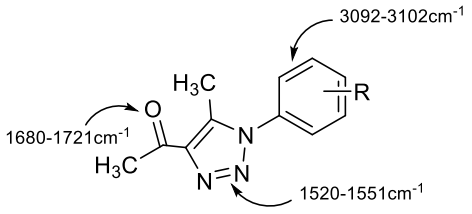
tekniklerini kullanarak gerçekleştirmiştir. Çalışmada başlangıç bileşiği olarak sentezlenen 4-azidonitrobenzen ve bu bileşikten elde edilen 4-(4-asetil-5-metil-1,2,3-triazol-1-il)nitrobenzen'in IR spektrumları araştırma sonucunda sunulmuştur (Şekil 5-4). Araştırmacılar, azid türevine ait spektrumda azid grubunun karakteristik gerilme bandını yaklaşık 2100 cm^{-1} civarında tespit etmişlerdir. Bu bandın, triazol türevinin oluşumu sonrası kaybolması, azid grubunun reaksiyon sonucu tamamen tüketildiğini göstermektedir. Triazol halkasının oluşumunu takiben, yapıya dahil olan karbonil grubuna ait C=O gerilme titreşimleri yaklaşık 1600-1700 cm^{-1} aralığında gözlenmiş ve bu durum, hedef bileşiğin yapısal doğruluğunu desteklemiştir. Ayrıca, nitro (-NO_2) grubuna ait karakteristik gerilme titreşimleri yaklaşık 1500 cm^{-1} ve 1300 cm^{-1} civarında keskin bantlar olarak kaydedilmiştir. Araştırmacılar, sentezledikleri diğer 4-asetil-5-metil-1,2,3-triazol türevlerinde de benzer IR bulgularına ulaşmışlardır. Bu bileşiklerde 1,2,3-triazol halkasına ait N=N gerilmeleri 1514-1600 cm^{-1} aralığında, karbonil C=O titreşimleri 1679-1687 cm^{-1} arasında, sübstitüe fenil halkalarına ait aromatik C-H gerilmeleri ise 3051-3099 cm^{-1} aralığında gözlemlenmiştir.



R=F,Cl,Br,I, NO_2,NC,OCH_3,CH_3

(Kamalraj ve ark. 2008)

Zeghada ve arkadaşları (2014), sikloadisyon reaksiyonu kullanarak aril azidlerden 1-[5-metil-1-(non)sübstitüe fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on türevleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin spektral analizlerini gerçekleştirmişlerdir. Elde ettikleri verilere göre, bu bileşiklerin 1,2,3-triazol halkasına özgü N=N gerilme titreşimleri 1520-1551 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Ayrıca, triazol halkasının 4-konumunda bulunan asetil grubuna ait karbonil (C=O) gerilme bantları 1680-1721 cm^{-1} aralığında, 1-konumunda bulunan sübstitüe fenil halkasına ait aromatik C-H gerilmeleri ise 3092-3102 cm^{-1} aralığında tespit edilmiştir.



R=4Cl,4Br,3NO_2,4NO_2

(Zeghada ve ark. 2014)

5.3.2. ^{1}H-NMR Spektrumlarının Analizi

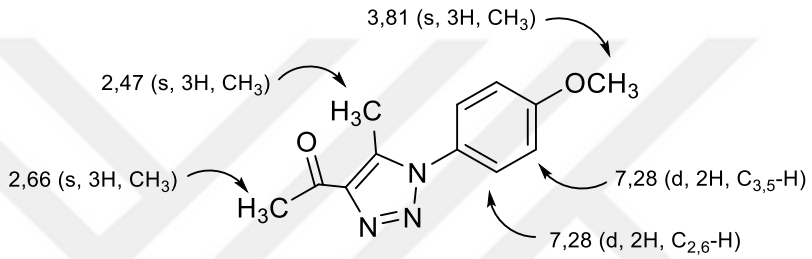
Tez çalışmasında yeniden sentezlenen 4-isotiyosiyanatobenzensülfonamid (**2**), *N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiomid (**3**) ve 1-(metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-on türevi bileşiklerin (**C**) türevleri, literatürde daha önce bildirilen moleküller olduklarından, sentez sonrası yalnızca İTK ve IR spektrum değerlendirmeleri ile karakterize edilmiştir. Bununla birlikte, yalnızca **C16** ve **C17** kodlu bileşikler, daha önce sentezlenmemiş ve yeni moleküller olmaları nedeniyle, bu bileşikler için ayrıca ^{1}H-NMR (δ 0-14 ppm) ve APT (Attached Proton Test) (0-220 ppm) spektroskopik analizleri gerçekleştirilmiştir.

^{1}H-NMR spektrumlarında, 1,2,3-triazol halkasına ait protonlar karakteristik kimyasal kaymalar gösterir. Özellikle triazol halkasındaki C_2-H protonu, halka üzerindeki sübstitüentlerin etkisiyle genellikle δ 7,5-8,5 ppm aralığında rezonansa girer (Kim ve ark. 2014; Ramchander ve ark. 2014; Wu ve ark. 2012). Triazol halkasındaki sübstitüsyonlar, kimyasal kaymalar üzerinde belirgin değişikliklere yol açabilir. Örneğin, 1,4-disübstitüe triazol türevlerinde, komşu protonlar arasında gerçekleşen visinal etkileşimler nedeniyle NMR spektrumunda belirgin pik bölünmeleri gözlemlenebilir (Wu ve ark. 2005; Scott ve ark. 2011).

Spektrumların incelenmesinden önce, 1-(1-fenil-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-on bileşiğine ait beklenen karakteristik ^{1}H-NMR sinyalleri belirlenmiştir. Fenil grubuna bağlı aromatik protonlar genellikle δ 6,5 ile 8,0 ppm aralığında gözlenir ve bu sinyaller halkadaki sübstitüsyon durumuna bağlı olarak multiplet şeklinde gözlenebilir. Triazol halkasındaki azot atomuna bağlı ve karbonil grubuna (-C(=O)CH_3) komşu metil protonları ise δ 2,0 ile 2,5 ppm aralığında karakteristik sinyaller verir. Ayrıca, triazol halkasına özgü protonlar δ 7,0 ile 8,0 ppm arasında değişen kimyasal kaymalar gösterir.

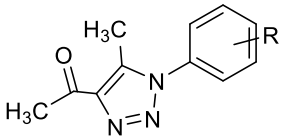
Bu sinyaller, bileşiğin yapısal doğrulaması ve karakterizasyonu için önemli referans noktalarıdır.

Kamalraj ve arkadaşları (2008), sentezledikleri 1-aril-4-asetil-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol serisine ait ^{1}H-NMR spektrumlarını $CDCl_3$ çözeltisi içinde kaydetmişlerdir. Bu seride yer alan 4-metoksifenil türevine ait ^{1}H-NMR spektrumunda, 1,2,3-triazol halkasının 5-konumundaki alifatik metil protonu δ 2,47 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Karbonil grubuna bağlı metil grubu ise δ 2,66 ppm'de, fenil halkasına bağlı metoksi grubunun metil protonları ise δ 3,81 ppm'de singlet sinyaller vermiştir (Şema 5-6).



Şema 5-6: 1-[1-(4-Metoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on'un ^{1}H NMR verileri (Kamalraj ve arkadaşları 2008)

Dong ve arkadaşları (2010), çalışmalarında (non)sübstitüe anilini başlangıç maddesi olarak kullanarak 1,2,3-triazol türevlerinin sentezinde, bu tezde uygulanan yönteme benzer bir sentez stratejisi benimsemişlerdir. İlk aşamada, diazotasyon tepkimesi yoluyla 1-azido-4-metilbenzen bileşiğini sentezlemişlerdir. Devamında, bu ara ürüne pentan-2,4-dion ve sodyum metoksit ilave ederek, hedef bileşik olan 1-(5-metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etanon'u elde etmişlerdir. Çalışmanın sonunda, sentezlenen bazı bileşiklerin ^{1}H-NMR spektral verileri rapor edilmiştir (Tablo 5-9).



R=3Cl, 4Cl, 3Br, 4Br, H

Tablo 5-9: 1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etanon türevlerinin ^{1}H-NMR bulguları (300 MHz, $CDCl_3$/TMS, δ ppm)

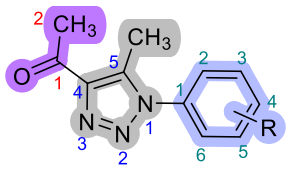
R	CO-CH_3	Triazol C_5-CH_3	Triazol C_1-fenil protonları
2-Cl	2,753 (3H, s)	2,428 (3H, s)	7,374–7,606 (m, 4H, 2-klorofenil $C_{3,4,5,6}$-H)
3-Cl	2,733 (3H, s)	2,598 (3H, s)	7,503-7,528 (3H, m, *J*=7,5 Hz, 3-klorofenil $C_{4,5,6}$-H) 7,325-7,354 (1H, s, *J*=8,7 Hz, 3-klorofenil C_2-H)
3-Br	2,728 (3H, s)	2,452 (3H, s)	7,790 (1H, s, 3-bromofenil C_2-H) 7,505-7,528 (3H, m, 3-bromofenil $C_{4,5,6}$-H)
4-Br	2,739 (3H, s)	2,601 (3H, s)	7,720-7,751 (2H, d, *J*=9,3 Hz, 4-bromofenil $C_{2,6}$-H) 7,364-7,396 (2H, d, *J*=9 Hz, 4-bromofenil $C_{3,5}$-H)
H	2,729 (3H, s)	2,571 (3H, s)	7,546-7,564 (3H, m, *J*=7,8 Hz, 4-fenil $C_{3,4,5}$-H) 7,408-7,432 (2H, m, *J*=7,2 Hz, 4-fenil $C_{2,6}$-H)

Bir başka çalışmada, 1-[5-metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on türevlerinin sentez sonrası yapısal karakterizasyonu, Zeghada ve arkadaşları tarafından NMR spektroskopisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analizler, ^{1}H NMR için 300 MHz ve ^{13}C NMR için 75 MHz frekansında çalışan Bruker AC-300 spektrometresi ile yapılmıştır. ^{1}H-NMR kimyasal kaymaları (δ), çözücüdeki artık sinyal referans alınarak ppm cinsinden belirlenmiş olup, bu değerlere Tablo 5-10'da yer verilmiştir (Zeghada ve ark. 2014).

Tablo 5-10: 1-[5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on türevlerinin ^{1}H-NMR bulguları (300 MHz, $CDCl_3$/TMS, δ ppm)

R	CO-CH_3	Triazol C_5-CH_3	Triazol C_1-fenil protonları
4-Cl	2,76 (3H, s)	2,60 (3H, s)	7,51 (2H, d, *J*=8,7 Hz, 4-klorofenil $C_{2,6}$-H) 7,41 (2H, d, *J*=8,7 Hz, 4-klorofenil $C_{3,5}$-H)
4-Br	2,78 (3H, s)	2,63 (3H, s)	7,75 (2H, d, *J*=8,6Hz, 4-bromofenil $C_{2,6}$-H) 7,38 (2H, d, *J*=8,6 Hz, 4-bromofenil $C_{3,5}$-H)
3-NO_2	2,80 (3H, s)	2,71 (3H, s)	7,89 (2H, m, 3-nitrofenil $C_{2,4}$-H) 7,75 (2H, m, 3-nitrofenil $C_{5,6}$-H)
4- NO_2	2,78 (3H, s)	2,71 (3H, s)	8,50 (2H, d, *J*=8,8 Hz, 4-nitrofenil $C_{2,6}$-H) 7,76 (2H, d, *J*=8,8 Hz, 4-nitrofenil $C_{3,5}$-H)

Tüm bu bilgiler ışığında, tez kapsamında sentezlenen **C16** ve **C17** kodlu özgün 1,2,3-triazol türevlerinin ^{1}H NMR bulguları değerlendirilmiş ve bu bulgular, Tablo 5.11'de sunulmuştur. Elde edilen veriler, yukarıda belirtilen literatür sonuçlarıyla uyumludur.



C16, C17

Tablo 5-11: 1-[5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on türevi C16 ve C17 bileşiklerinin ^{1}H-NMR bulguları (500 MHz, DMSO-d_6/TMS, δ ppm)

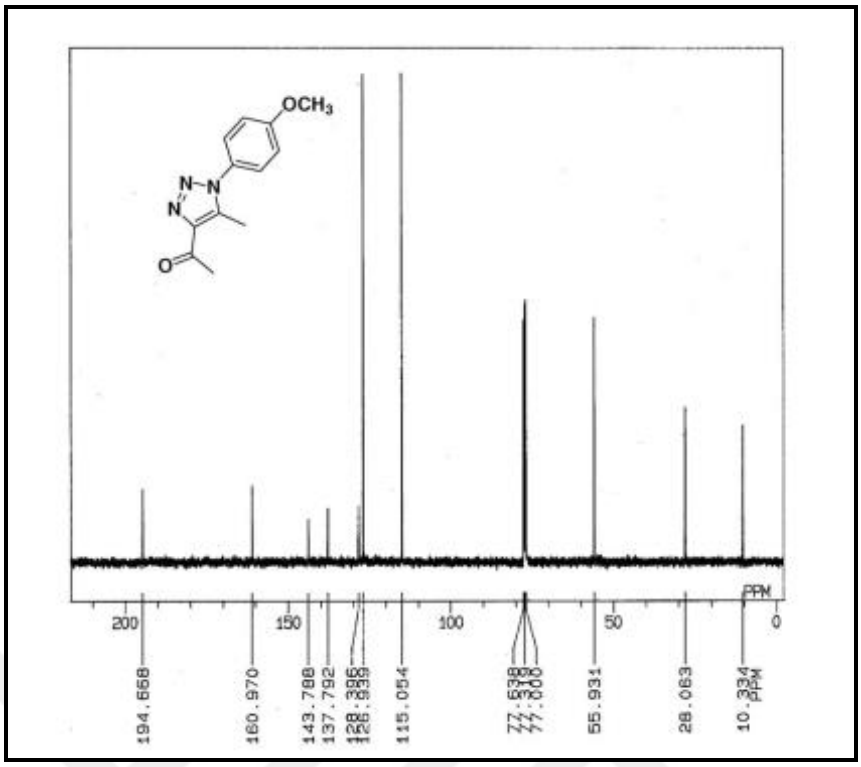
Madde	R	CO-CH_3	Triazol C_5-CH_3	Triazol C_1-fenil protonları
C16	3-OCF_3	2,65 (3H, s)	2,54 (3H, s)	7,69 (1H, dt, *J*=8,20; 1,07 Hz, 3-triflorometoksifenil C_4-H) 7,77 (1H, dt, *J*=7,93, 0,92 Hz, 3-triflorometoksifenil C_6-H) 7,80-7,83 (2H, m, 3-triflorometoksifenil $C_{2,5}$-H)
C17	4-OCF_3	2,65 (3H, s)	2,53 (3H, s)	7,68 (2H, d, *J*=8,24 Hz, 4-triflorometoksifenil $C_{3,5}$-H) 7,82 (2H, d, *J*=9,00 Hz, 4-triflorometoksifenil $C_{2,6}$-H)

5.3.3. ^{13}C-NMR Spektrumlarının Analizi

1-[5-Metil-1-(non)sübstitüefenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-etan-1-on bileşiği, ^{13}C NMR spektroskopisi ile ayrıntılı olarak incelenebilir. Bileşiğin saf bir şekilde sentezlenmesi, ^{13}C NMR spektrumunda gözlemlenen kimyasal kaymaların yapısal çözümleme amacıyla güvenilir biçimde yorumlanmasına olanak tanımıştır. Gözlenen kimyasal kaymalar, molekülün yapısal özelliklerine karşılık gelen belirli karbon atomlarına ait bölgelerde ortaya çıkmaktadır.

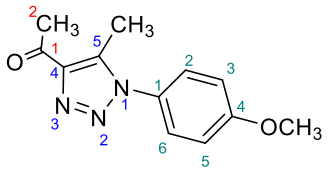
^{13}C NMR spektral verileri, 1,2,3-triazol halkası içeren bileşiklerin yapısal çözümlemesinde ayırt edici niteliktedir. Bu bağlamda, halkadaki C_4 ve C_5 karbon atomlarının δ 148-150 ppm aralığında rezonans vermesi beklenir; bu değerler, halkadaki elektron yoğunluğu ve konjugasyon etkileriyle ilişkilidir (Gohil ve ark. 2016). C_5 konumuna bağlı metil grubuna ait sinyal, tipik olarak alifatik karakteri nedeniyle δ 10-15 ppm aralığında gözlemlenmektedir. Karbonil fonksiyonel grubunun yüksek elektronegatifliği ve antiperdelenme etkisi sonucu, karbonil karbonu δ 200-210 ppm civarında karakteristik bir kayma sergiler (Socea ve ark. 2017). Fenil halkasına ait karbon atomları, sübstitüentsiz durumlarda δ 120-140 ppm aralığında rezonans verirken; aromatik halkaya bağlı sübstitüentler, lokal elektronik ortamı değiştirerek bu aralıkta hafif sapmalara neden olabilmektedir (Socea ve ark. 2017).

Kamalraj ve arkadaşları 1-(5-metil-1-(non)substitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-on türevi bileşikleri, $CDCl_3$ çözeltisinde Bruker 400 MHz ^{13}C NMR spektroskopisi ile incelemişlerdir. Bu türevlerden 1-[1-(4-metoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu Şekil 5-5'te verilmiştir.



Şekil 5-5: 1-[1-(4-Metoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on'un ^{13}C NMR spektrumu (Kamalraj ve ark. 2008)

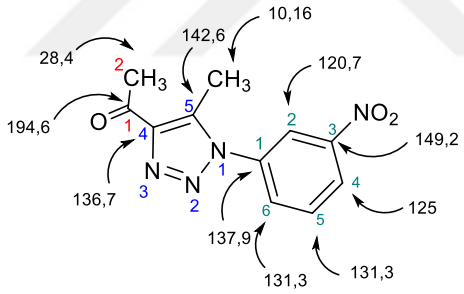
Verilen ^{13}C-NMR kimyasal kayma değerlerini (δ, ppm) yorumlayarak, 1-[1-(4-Metoksifenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on bileşiğindeki karbon atomlarının kimyasal çevrelerine göre hangi sinyale karşılık geldiğini tahmini olarak bu şekilde belirlenmiştir.



^{13}C NMR spektrumunda δ 10,3 ppm'de gözlemlenen sinyal, 5-metil grubuna (-CH_3) ait olup, metil karbonlarının kimyasal kaymalarının genellikle 10-15 ppm aralığında olduğu bilinmektedir. δ 21,3 ppm'de yer alan sinyal ise asetil grubunun (-$COCH_3$) metil karbonuna karşılık gelmektedir; çünkü asetil grubundaki metil karbonları tipik olarak 20-30 ppm civarında sinyal verir. δ 27,89 ppm'de tespit edilen sinyal, asetil grubundaki karbonil karbonuna bağlı olan metilin karbonu ile ilişkilendirilebilir; bu karbonun kimyasal çevresine bağlı olarak bu bölgede sinyal vermesi beklenmektedir.

Karbonil karbonuna ilişkin sinyal ise δ 194,52 ppm'de gözlenmiş olup, karbonil gruplarının genellikle 160-220 ppm aralığında kimyasal kayma gösterdiği, asetil grubunun karbonil karbonunun ise tipik olarak 190-200 ppm arasında bulunduğu literatürde bildirilmektedir. Aromatik sistemde yer alan karbonlar ise δ 125,16; 130,30; 132,90; 137,49; 140,45 ve 143,68 ppm değerlerinde sinyaller vermiştir. Bu kimyasal kaymalar, fenil halkası, triazol halkası ve aromatik sistemdeki karbon atomlarının karakteristik kaymalarıdır; özellikle 140-145 ppm aralığında gözlenen sinyaller, triazol halkasındaki azot atomlarıyla doğrudan bağlanmış karbonlara ait olabilir (Kamalraj ve ark. 2008).

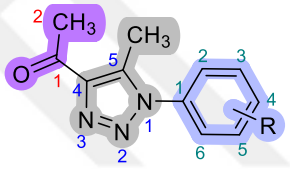
Zeghada ve arkadaşları, 1-[1-(sübstitüefenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on bileşiklerini sentezlemiş ve ^{13}C NMR spektrumlarını Bruker AC-300, 75 MHz spektrometresi kullanarak elde etmişlerdir. ^{13}C-NMR kimyasal kaymaları, çözücünün merkezi sinyaline göre referans alınmıştır. Değerlendirme, 1-[1-(3-nitrofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on bileşiği örneği üzerinden aşağıda sunulmuştur (Zeghada ve ark. 2014).



Tez kapsamında orijinal olarak sentezlenen 1-{5-metil-1-[3-(triflorometoksi)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}etan-1-on (**C16**) ve 1-{5-metil-1-[4-(triflorometoksi)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}etan-1-on (**C17**) bileşiklerine ait ^{13}C NMR spektrumları, elde edilen deneysel veriler doğrultusunda analiz edilmiş ve sonuçların literatürle uyumlu olduğu belirlenmiştir. Bu bileşiklere ilişkin ^{13}C NMR verileri, aşağıda Tablo 5.12'de özetlenmiştir.

Her iki molekülde de bulunan -OCF_3 (trifluorometoksi) grubundaki flor atomu, ^{19}F NMR açısından aktif olup, karbon atomlarıyla spin-spin etkileşmesine neden olmaktadır. Bu etkileşim sonucunda karbon-flor etkileşim sabiti (J-CF) yaklaşık 250 Hz olarak belirlenmiştir. Ayrıca, flor atomunun yüksek elektronegatifliği nedeniyle karbon atomlarının elektron yoğunluğu azalmakta ve bu durum karbonlarda belirgin bir

antiperdelenme etkisi oluşturmakta; böylece karbonların kimyasal kaymaları yaklaşık 120 ppm civarında yer almaktadır. Bu gözlemler, karbon-flor etkileşimlerinin ve florun elektron çekici etkisinin NMR spektrumundaki karakteristik yansımalarıdır.



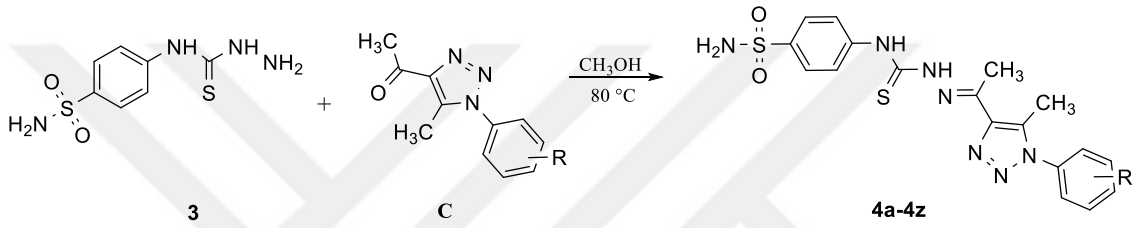
C16, C17

Tablo 5-12: 1-[5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (C) türevi bileşiklerin türevi bileşiklere (C16 ve C17) ait ^{13}C-NMR bulguları (125 MHz, DMSO-d6/TMS, δ ppm)

		1,2,3-Triazol			1,2,3-Triazol C_1-fenil							Etan-1-on	
Bileşik	**R**	**C_4**	**C_5**	**C_5-CH_3**	**C_1**	**C_2**	**C_3**	**C_4**	**C_5**	**C_6**	**R**	**C_1**	**C_2**
C16 (APT)	3-OCF_3	138,60	143,34	10,11	136,69	119,09	148,99 (d, *J*=1,84 Hz)	123,19	132,19	125,23	120,44 (q, *J*=257,38 Hz, 3-OCF_3)	193,78	28,12
C17 (APT)	4-OCF_3	138,52	143,33	10,14	134,36	128,15	122,81	149,52	122,81	128,15	120,45 (q, *J*=257,38 Hz, 4-OCF_3)	193,81	28,11

5.4. 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşikleri (4a-4z)

Tez kapsamında sentezlenen 2-[1-(5-metil-1-(non)sübstitüefenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşikler (**4a-4z**), *N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (**3**)'ün metanollü çözeltisine, 1-[5-metil-1-(non)sübstitüefenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etan-1-on (**C**) ve *para*-toluensülfonik asit ilavesiyle, geri soğutucu altında manyetik karıştırıcı eşliğinde ısıtılması sonucu elde edilmiştir (Şema 5-7).



3 **C** **4a-4z**

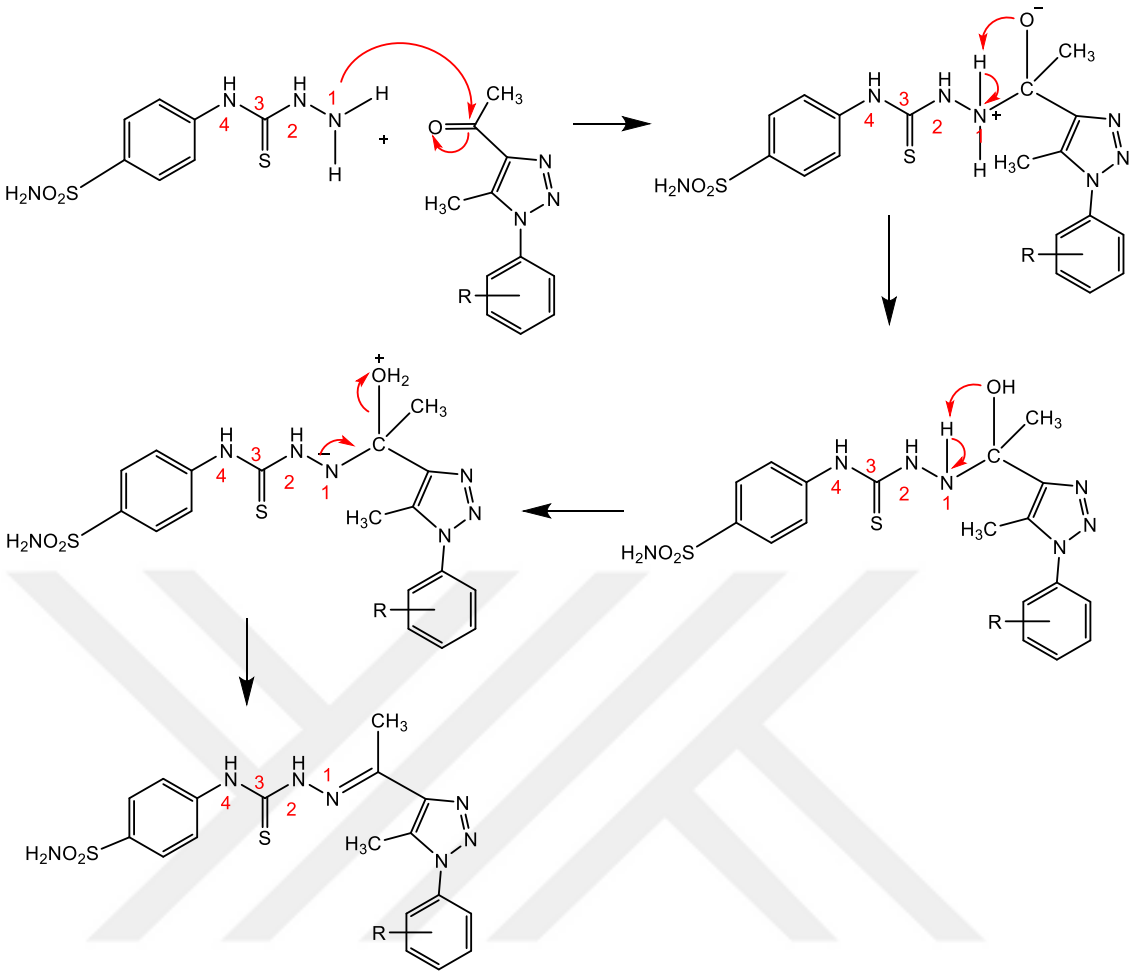
Şema 5-7: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevlerinin sentezi

Tiyosemikarbazidlerin aldehit veya ketonlarla reaksiyonu, termodinamik olarak elverişli bir Schiff bazı kondenzasyon reaksiyonudur ve bu süreç, katım-eliminasyon mekanizması ile gerçekleşir (Liu ve ark. 2004). Önerilen reaksiyon mekanizmasının ilk basamağında (Şema 5-8), bazik karakter taşıyan ve serbest elektron çiftine sahip olan azot atomu nükleofil olarak davranarak, aldehit veya ketonun karbonil karbonundaki kısmi pozitif yüklü bölgesine nükleofilik saldırıda bulunur. Bu adım sonucunda, tiyosemikarbazidin N_1 atomu ile karbonil karbonu arasında kovalent bir bağ oluşur. Takip eden proton transferiyle, N_1 üzerindeki hidrojenler karbonil oksijenine kayar ve son olarak su molekülünün eliminasyonu gerçekleşerek azometin fonksiyonel grubu oluşur (Chaaban ve ark. 2016; Eraslan Elma ve ark. 2017; Shezi 2017).

Önerilen reaksiyon mekanizması, 1-(metil-1-(non)sübstitüefenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-on (**C**) türevleri ile *N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (**3**) arasındaki kimyasal etkileşimlere dayanmaktadır. Bu etkileşim süresince çeşitli kovalent bağların kırılması ve yeni bağların oluşumu söz konusudur. Reaksiyonda özellikle karbonil (C=O), N-H, C-N ve C-S bağları ön plana çıkmaktadır.

Reaksiyonun ilk aşamasında, **C** türevindeki karbonil grubu, hidrazin bileşiğindeki nükleofilik azot tarafından hedef alınır. Bu saldırı sonucunda karbonil grubunun π bağı kırılır ve geçici bir ara yapı meydana gelir (Thakare ve ark. 2020). Hidrazin grubundaki N-H bağları, proton transfer süreçlerinde önemli rol oynayarak ara ürünlerin kararlılığını destekler; bu bağlar, bazı durumlarda kısmen kırılabilir. Oluşan geçici yapı, ilerleyen adımlarda yeni bir C-N bağının kurulmasıyla devam eder. Bu bağ, nükleofilik saldırının sonucunda meydana gelen bir σ bağ olup, molekülün yapısal bütünlüğü açısından kritik öneme sahiptir (Thakare ve ark. 2020; El-Hiti ve ark. 2022). Reaksiyonun ileri evrelerinde, karbotiyoamid grubundaki kükürt atomu ile azot ya da çevredeki uygun elektron çiftine sahip gruplar arasında yeni bir C-S bağının oluştuğu gözlenir. Bu bağ, bileşiğin kimyasal stabilitesine katkı sağlamaktadır (El-Sayed ve ark. 2021; Cui ve ark. 2021). Bu süreçte, triazol halkası reaksiyon koşullarına karşı kimyasal dayanıklılık göstererek yapısal bütünlüğünü korur. Halkadaki C-N bağları sabit kalarak son ürünün kararlılığını ve fonksiyonel özelliklerini destekler. Nihai yapıda yer alan azot ve kükürt atomları ise hidrojen bağları aracılığıyla potansiyel biyolojik hedeflerle etkileşim kurabilir. Bu tür non-kovalent bağlar, özellikle biyolojik etkinlik açısından önemli intermoleküler etkileşimler oluşturabilir (Gado ve ark. 2022).

Sonuç olarak, bu mekanizma; karbonil ve N-H bağlarının kırılması, buna karşılık C-N ve C-S bağlarının oluşumu esasına dayanmakta olup, nükleofilik etkileşimler ve ara yapıların kararlılığı üzerinden ilerlemektedir. Literatür verileri, söz konusu mekanizmanın triazol türevlerinin reaktivitesiyle uyumlu olduğunu ve bu tür yapıların özellikle ilaç tasarımı ve biyolojik uygulamalarda önemli rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır (El-Sayed ve ark. 2021; Cui ve ark. 2021; Gado ve ark. 2022).



Şema 5-8: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevlerinin sentezi için önerilen sentez mekanizması

Sentezlenen **4a-4z** türevi bileşiklerin reaksiyonları ortalama 6 saat içerisinde tamamlanmış olup, süreç boyunca tepkimelerin ilerleyişi belirli saat aralıklarında yapılan İTK analizleri ile takip edilmiştir. Gerektiğinde, reaksiyonun verimli ilerleyebilmesi için başlangıçta kullanılan izotiyosiyanat miktarının yaklaşık %20'si kadar ekleme yapılmıştır. Reaksiyonların sona erdiği nokta ise İTK analiz sonuçları doğrultusunda belirlenmiştir.

Elde edilen **4a-4z** kodlu türevlerin verimleri %75 ile %96 arasında değişmekte olup, bileşiklerin dar erime noktası aralıkları ürünlerin yüksek saflığına ilişkin ön bilgi sağlamaktadır. Saflaştırma işlemleri, her bir bileşik için en az iki kez etanol ile yeniden

kristallendirme veya sıcak etanol ile yıkama yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Nihai ürünlerin saflığı ise İTK ile doğrulanmıştır.

Elementel analizde belirlenen C, H, N ve S element yüzdeleri ile hesaplanan teorik değerler arasında ±0,4 birimden daha düşük farklar tespit edilmiştir. Bu düşük sapma aralığı, sentezlenen bileşiklerin analitik saflığının yüksek olduğunu doğrulamaktadır.

Tez kapsamında sentezlenen 2-[1-(5-metil-1-(non)sübstitüefenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi (**4a**-**4z**) bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri ve elementel analiz bulguları Tablo 5-13'te özetlenmiştir.

Tablo 5-13: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşiklerin (4a-4z) fizikokimyasal bulguları ve elementel analiz sonuçları

Bileşik	R	Formül (M.A.)	Verim (%)	E.d. (°C)	Analiz (%) (Hesaplanan/Bulunan)			
					C	H	N	S
4a	H	$C_{18}H_{19}N_7O_2S_2$ 429,52	88	247,6-248,3	50,33 50,14	4,46 4,14	22,83 22,43	14,93 14,47
4b	3-F	$C_{18}H_{18}FN_7O_2S_2$ 447,51	90	234,3-235,3	48,31 48,76	4,05 4,11	21,91 21,69	14,33 14,60
4c	4-F	$C_{18}H_{18}FN_7O_2S_2$ 447,51	76	233,9-234,4	48,31 48,57	4,05 3,89	21,91 21,58	14,33 14,06
4d	3-Cl	$C_{18}H_{18}ClN_7O_2S_2$ 463,96	79	226,8-227,0	46,60 46,86	3,91 3,77	21,13 20,78	13,82 13,51
4e	4-Cl	$C_{18}H_{18}ClN_7O_2S_2$ 463,96	78	230,2-230,8	46,60 46,55	3,91 4,15	21,13 20,86	13,82 13,60
4f	3-Br	$C_{18}H_{18}BrN_7O_2S_2$ 508,41	91	207,3-207,9	42,52 42,81	3,57 3,58	19,29 19,11	12,61 12,30
4g	4-Br	$C_{18}H_{18}BrN_7O_2S_2$ 508,41	77	276,3-276,5	42,52 42,56	3,57 3,59	19,29 18,91	12,61 12,34
4h	3-I	$C_{18}H_{18}IN_7O_2S_2$ 555,41	95	166,9-167,2	38,93 38,87	3,27 2,93	17,65 17,51	11,54 11,20
4i	4-I	$C_{18}H_{18}IN_7O_2S_2$ 555,41	95	222,2-226,2	38,93 39,03	3,27 3,04	17,65 17,58	11,54 11,86
4j	3-CH_3	$C_{19}H_{21}N_7O_2S_2$ 443,54	94	216,4-216,8	51,45 51,83	4,77 4,37	21,11 21,84	14,46 14,14
4k	4-CH_3	$C_{19}H_{21}N_7O_2S_2$ 443,54	96	238,8-239,9	51,45 51,78	4,77 4,44	21,11 22,33	14,46 14,54
4l	3-CF_3	$C_{19}H_{18}F_3N_7O_2S_2$ 497,52	85	192,9-193,3	45,87 45,73	3,65 3,36	19,71 19,41	12,89 12,58
4m	4-CF_3	$C_{19}H_{18}F_3N_7O_2S_2$ 497,52	74	217,6-219,1	45,87 45,54	3,65 3,88	19,71 19,53	12,89 12,61
4n	3-OCH_3	$C_{19}H_{21}N_7O_3S_2$ 459,54	70	235,4-236,2	49,66 49,94	4,61 4,99	21,34 20,99	13,95 13,68
4o	4- OCH_3	$C_{19}H_{21}N_7O_3S_2$ 459,54	72	252,6-252,9	49,66 49,99	4,61 4,37	21,34 21,14	13,95 14,14
4p	3-OCF_3	$C_{19}H_{18}F_3N_7O_3S_2$ 513,51	89	180,3-180,5	44,44 44,76	3,53 3,22	19,09 18,91	12,49 12,02
4r	4-OCF_3	$C_{19}H_{18}F_3N_7O_3S_2$ 513,51	75	218,2-218,4	44,44 44,76	3,53 3,28	19,09 18,77	12,49 12,19
4s	3-OC_2H_5	$C_{20}H_{23}N_7O_3S_2$ 473,57	95	189,6-189,9	50,73 50,78	4,90 4,54	20,70 20,89	13,54 13,73
4t	4-OC_2H_5	$C_{20}H_{23}N_7O_3S_2$ 473,57	95	209,3-209,5	50,73 50,96	4,90 4,54	20,70 20,74	13,54 13,43
4u	2-NO_2	$C_{18}H_{18}N_8O_4S_2$ 474,51	87	231,0-231,5	45,56 45,21	3,82 3,54	23,61 23,51	13,51 13,44
4v	3-NO_2	$C_{18}H_{18}N_8O_4S_2$ 474,51	92	220,2-220,5	45,56 45,18	3,82 3,74	23,61 23,59	13,51 13,76
4y	4-NO_2	$C_{18}H_{18}N_8O_4S_2$ 474,51	88	239,5-239,7	45,56 45,59	3,82 3,85	23,61 23,98	13,51 13,84
4z	2-OCH_3 4-NO_2	$C_{19}H_{20}N_8O_5S_2$ 504,54	88	245,3-246,0	45,23 45,58	4,00 3,81	22,21 22,11	12,71 12,48

5.4.1. IR Spektral Analizi

Sentezlenen **4a-4z** numaralı triazol-tiyosemikarbazon türevlerine ait IR spektral analizleri, bileşiklerin yapılarında yer alan karakteristik fonksiyonel grupların varlığını doğrulamaktadır. IR spektrumlarında, N-H, C=N, C-N, C-S, C=C, C-H ve S=O bağlarının gerilme titreşimlerine karşılık gelen belirgin absorpsiyon bantları tespit edilmiştir. Bu bantlar, hedeflenen moleküler yapıların başarıyla sentezlendiğini gösteren önemli spektroskopik bulgulardır.

Söz konusu türevlerde bulunan başlıca fonksiyonel gruplar, kendilerine özgü IR absorpsiyon bölgelerinde gözlemlenmiştir (Tablo 5-14). Özellikle tiyosemikarbazon yapısına özgü tiyokarbonil (C=S)**,** tiyoamid N-H ve azometin (C=N) bağları karakteristik gerilme titreşimleri sergilemektedir. Azometin grubuna ait C=N gerilme titreşimi tipik olarak 1600-1700 cm^{-1} aralığında gözlemlenirken, karbotiyoamid grubundaki C=S bağları 1000-1200 cm^{-1} civarında güçlü bir absorpsiyon sergiler (Arias ve ark. 2018; Abid ve ark. 2017; Şentürk ve ark. 2012).

Pek çok durumda, C=N ve C=C gerilme titreşimleri 1600 cm^{-1} civarında üst üste gelebilir (Pavia ve ark., 2015). Nitekim, Jyothi ve Farrok tarafından sentezlenen 2,3,4-trihidroksibenzaldehit-4-feniltiyosemikarbazon bileşiğinde, bu bölgedeki en yoğun pik C=N bağının gerilme titreşimine atfedilmiş ve 1609 cm^{-1} dalga sayısında gözlemlenmiştir.

4a-**4z** türevi bileşiklerdeki C=S grubuna ait gerilme titreşimleri ise literatürle uyumlu şekilde 1174-1242 cm^{-1} aralığında güçlü absorpsiyonlar göstermiştir. Bu durum, karbotiyoamid iskeletinin yapısal olarak doğruluğunu desteklemektedir. C=N grubunun gerilme titreşimi ise aromatik C=C, N=N gerilme bandı, C=N gerilme bandı ve N-H eğilme bandı ile beraber 1427-1639 cm^{-1} aralığında gözlemlenmiştir.

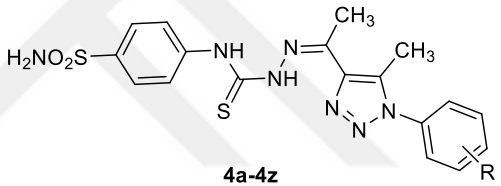
Tiyosemikarbazon ve sülfonamid gruplarına ait N-H gerilme titreşimleri, literatürde genellikle 3300-3400 cm^{-1} aralığında raporlanmakta olup, bu bantlar aynı zamanda proton transferleri ve hidrojen bağları gibi intermoleküler etkileşimlerin varlığına da işaret edebilir. Ayrıca, bileşik yapısında bulunan aromatik halkalara ait C-H gerilme titreşimleri 3100-3000 cm^{-1} aralığında, alifatik C-H bağlarına ait titreşimler ise 2950-2970 cm^{-1} civarında gözlemlenmektedir (Şentürk ve ark. 2012; İbrahim 2015). Bu

çalışmada sentezlenen **4a-4z** türevi bileşiklerde, N-H gerilme titreşimleri 3477-3153 cm^{-1}, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3128-3030 cm^{-1}, alifatik C-H titreşimleri ise 2998-2854 cm^{-1} aralığında tespit edilmiş olup, bu bulgular literatür verileriyle uyum göstermektedir. Ayrıca N-H gerilme bantlarının beklenenden daha düşük dalga sayılarında ortaya çıkması, intramoleküler veya intermoleküler hidrojen bağlarının oluştuğunu düşündürmektedir.

4a-**4z** türevi bileşiklerdeki bir diğer ayırt edici yapısal özellik, primer sülfonamid grubunu içeren $–SO_2NH_2$ sübstitüsyonudur. Bu gruba ait karakteristik IR absorpsiyon bantları, özellikle S=O bağlarının asimetrik ve simetrik gerilme titreşimleriyle tanımlanabilir. Asimetrik S=O gerilme titreşimleri genellikle 1338-1307 cm^{-1} aralığında, simetrik S=O gerilme titreşimleri ise 1165-1149 cm^{-1} aralığında gözlemlenmekte olup, bu bantlar yüksek şiddette absorpsiyon göstermektedir. Katı faz analizlerinde bu titreşimlerin, ortam koşullarına bağlı olarak, 10-20 cm^{-1} daha düşük dalga sayılarında kaydığı rapor edilmiştir (Ergenç ve ark. 1999).

Aromatik halkada halojen veya halojenli sübstitüentler içeren **4** türevlerine ait IR spektrumlarında, karakteristik karbon-halojen gerilme titreşimleri belirgin şekilde gözlemlenmiştir. Aromatik C-F bağlarına ait gerilme titreşimleri literatürde 1250-1100 cm^{-1} aralığında bildirilmiş olup, **4b** ve **4c** bileşiklerinde bu bantlar 1176-1180 cm^{-1} aralığında saptanmıştır. Benzer şekilde, aromatik C-Cl bağlarının gerilme titreşimleri 1096-1089 cm^{-1} arasında beklenmekte olup, **4d** ve **4e** türevlerinde sırasıyla 1091 ve 1093 cm^{-1}'de gözlenmiştir. C-Br bağlarına ait titreşimler literatürde 1090-1025 cm^{-1} aralığında raporlanmışken, **4f** ve **4g** bileşiklerinde bu titreşimler 1199 cm^{-1} dalga sayısında kaydedilmiştir. C-I bağlarının karakteristik gerilme titreşimleri yaklaşık 1060 cm^{-1} civarında beklenmekte olup, **4h** ve **4i** türevlerinde bu titreşimler sırasıyla 1064 ve 1058 cm^{-1} olarak tespit edilmiştir. Bu veriler, bileşiklerin yapı doğrulamasında IR spektroskopisinin önemli katkılar sunduğunu ve her bir halojen grubuna özgü absorpsiyon bantlarının ayırt edilebildiğini göstermektedir (Ergenç ve ark. 1999). Benzer şekilde fenil halkasında **-**CF_3 grubu içeren **4l** ve **4m** türevlerinde, karakteristik C-F gerilme titreşimleri sırasıyla 1130 cm^{-1} ve 1118 cm^{-1} dalga sayılarında gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, fenil halkasında -OCF_3 sübstitüsyonu bulunan **4p** ve **4r** bileşiklerinde C-F bağlarına ait gerilme titreşimleri, sırasıyla 1178 cm^{-1} ve 1118 cm^{-1} bölgelerinde tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, triflorometil ve triflorometoksi gruplarının

IR spektrumundaki ayırt edici bantlarını yansıtarak, ilgili sübstitüentlerin varlığını doğrulamaktadır.



4a-4z

Tablo 5-14: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşiklerin (4a-4z) IR bulguları (KBr disk, cm^{-1})

Bileşik	R	N-H g.b.	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b.	Ar. C=C g.b. N=N g.b. C=N g.b. N-H e.b.	N=O g.b.	Al. C-H e.b.	S=O g.b.	C-N g.b.	C-O g.b.	C=S g.b.	C-X g.b.	Ar. sübs. benzen C-H e.b.
4a	H	3331, 3271	3126, 3030	2992	1593, 1524, 1498	-	1417, 1402	1338, 1161	1269	-	1242	-	840 (1,4-) 765, 731 (mono-)
4b	3-F	3332, 3221, 3178	3053, 3035	2983, 2939	1608, 1601, 1545, 1522, 1494	-	1415, 1402	1336, 1159	1282	-	1201	1180 (C-F)	904, 877, 785 (1,3-) 844 (1,4-)
4c	4-F	3334, 3300	3055, 3030	2980	1585, 1517, 1522, 1494	-	1402	1325, 1155	1267	-	1219	1176 (C-F)	839 (1,4-)
4d	3-Cl	3331, 3236	3115, 3034	2980	1593, 1519, 1487, 1473	-	1446, 1402	1338, 1161	1267	-	1238	1091 (C-Cl)	968, 864, 783 (1,3-) 833 (1,4-)
4e	4-Cl	3419, 3390, 3381, 3331, 3290, 3265	3099, 3082, 3053	2966, 2924, 2854	1631, 1589, 1523, 1500	-	1404	1336, 1161	1267	-	1199	1093 (C-Cl)	833 (1,4-)

Tablo 5-14: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşiklerin (4a-4z) IR bulguları (KBr disk, cm^{-1}) (devamı)

Bileşik	R	N-H g.b.	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b.	Ar. C=C g.b. N=N g.b. C=N g.b. N-H e.b.	N=O g.b.	Al. C-H e.b.	S=O g.b.	C-N g.b.	C-O g.b.	C=S g.b.	C-X g.b.	Ar. sübs. benzen C-H e.b.
4f	3-Br	3332, 3240	3115, 3032	2980	1587, 1517, 1489, 1471	-	1415	1338, 1161	1267	-	1199	1091 (C-Br)	896, 785 (1,3-) 864 (1,4-)
4g	4-Br	3331, 3294, 3236, 3199	3095, 3064, 3055, 3039, 3008	2972, 2937, 2904	1639, 1587, 1523, 1496	-	1421, 1402	1336, 1161	1269	-	1199	1091 (C-Br)	829 (1,4-)
4h	3-I	3408, 3373, 3302, 3273, 3236, 3203	3128, 3095, 3053, 3032	2964, 2937	1635, 1585, 1533, 1500, 1483, 1473	-	1419, 1400, 1382	1338, 1165	1269	-	1190	1064 (C-I)	914, 889, 786 (1,3-) 831 (1,4-)
4i	4-I	3475, 3412, 3377, 3346, 3244	3126, 3030	2998	1593, 1546, 1516, 1489	-	1421, 1384	1328, 1161	1261	-	1197	1058 (C-I)	827, 821 (1,4-)
4j	3-CH_3	3327, 3233	3111, 3032	2931, 2852	1608, 1593, 1541, 1521, 1490	-	1413, 1402	1338, 1161	1269	-	1201	-	929, 867, 788 (1,3-) 835 (1,4-)
4k	4-CH_3	3377, 3334, 3273, 3221	3126, 3101, 3049, 3005	2926	1587, 1537, 1471, 1463	-	1402, 1381	1311, 1163	1276	-	1192	-	823 (1,4-)
4l	3-CF_3	3417, 3371, 3332, 3280, 3273, 3217	3099, 3037	2976	1631, 1589, 1527, 1487, 1456	-	1436, 1402, 1384	1325, 1163	1267	-	1236	1130 (C-F)	927, 894, 793 (1,3-) 835 (1,4-)
4m	4-CF_3	3421, 3375, 3321, 3246, 3170	3122, 3076, 3034	2976	1614, 1589, 1519, 1483, 1448	-	1411, 1400	1328, 1161	1265	-	1236	1118 (C-F)	848, 831 (1,4-)

Tablo 5-14: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşiklerin (4a-4z) IR bulguları (KBr disk, cm^{-1}) (devamı)

Bileşik	R	N-H g.b.	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b.	Ar. C=C g.b. N=N g.b. C=N g.b. N-H e.b.	N=O g.b.	Al. C-H e.b.	S=O g.b.	C-N g.b.	C-O g.b.	C=S g.b.	C-X g.b.	Ar. sübs. benzen C-H e.b.
4n	3-OCH_3	3361, 3338, 3259, 3207	3126, 3101, 3014	2974, 2941	1610, 1593, 1544, 1523, 1494	-	1417, 1365	1336, 1159	1269	1257	1207	-	966, 860, 785 (1,3-) 835 (1,4-)
4o	4-OCH_3	3477, 3412, 3377, 3334, 3273, 3234	3124, 3032	2960, 2935	1637, 1606, 1589, 1544, 1514, 1473	-	1448, 1384	1334, 1155	1261	1222	1190	-	829 (1,4-)
4p	3-OCF_3	3437, 3371, 3342, 3265, 3234	3124, 3035	2983, 2941	1606, 1598, 1523, 1494, 1450	-	1427, 1402	1336, 1163	1265	1091	1205	1178 (C-F)	927, 840, 788 (1,3-) 840 (1,4-)
4r	4-OCF_3	3332, 3298, 3269, 3255, 3197	3116, 3093	2962, 2918	1587, 1535, 1514, 1485	-	1402	1273, 1163	1249	1093	1203	1118 (C-F)	840, 835 (1,4-)
4s	3-OC_2H_5	3460, 3381, 3336, 3269, 3194	3055, 3035	2974, 2935, 2887	1593, 1519, 1496, 1485, 1450	-	1404, 1384	1342, 1165	1267	1249	1205	-	964, 850, 821 (1,3-) 835 (1,4-)
4t	4-OC_2H_5	3358, 3273, 3221	3107, 3078	2926, 2908, 2873	1606, 1587, 1541, 1514, 1463	-	1417, 1396	1307, 1157	1261	1224	1190	-	840, 829 (1,4-)

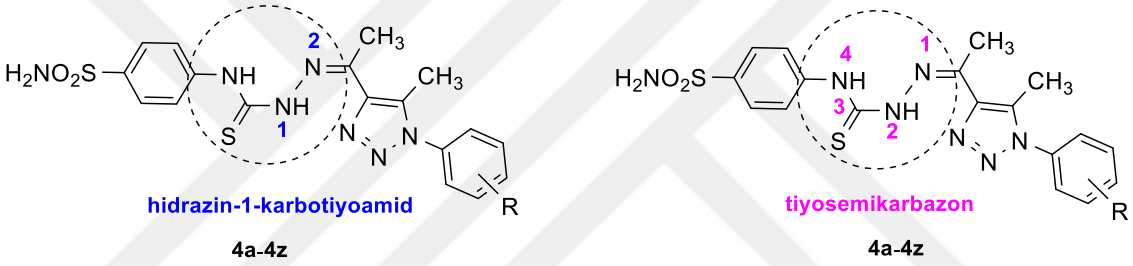
Tablo 5-14: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşiklerin (4a-4z) IR bulguları (KBr disk, cm^{-1}) (devamı)

Bileşik	R	N-H g.b.	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b.	Ar. C=C g.b. N=N g.b. C=N g.b. N-H e.b.	N=O g.b.	Al. C-H e.b.	S=O g.b.	C-N g.b.	C-O g.b.	C=S g.b.	C-X g.b.	Ar. sübs. benzen C-H e.b.
4u	2-NO_2	3464, 3442, 3352, 3307	3120, 3084, 3055	2891	1589, 1496, 1454	1541, 1361	1417, 1396	1330, 1155	1265	-	1182	-	966, 846, 750 (1,2-) 823 (1,4-)
4v	3-NO_2	3273, 3238, 3153	3116, 3082	2956, 2918	1585, 1477, 1456	1531, 1335	1413	1315, 1165	1274	-	1199	-	905, 821, 812 (1,3-) 839 (1,4-)
4y	4-NO_2	3365, 3307, 3298, 3213	3124, 3091, 3078, 3064, 3047, 3032	2974, 2933	1614, 1598, 1585, 1508, 1427	1525, 1352	1402, 1352	1325, 1153	1284	-	1174	-	840 (1,4-)
4z	2-OCH_3, 4-NO_2	3375, 3294, 3250, 3219	3086	2998	1589, 1514, 1490, 1477	1537, 1336	1406, 1307	1336, 1149	1261	1234	1182	-	873, 802 (1,2,4-) 842 (1,4-)

5.4.2. ^{1}H-NMR Spektral Analiz

N-(4-Sülfamoilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (**3**) bileşiğine ait karakteristik proton sinyalleri, N_2H (NH-N=C) ve N_4H (NHC=S) protonlarına aittir. Bu iki proton, farklı kimyasal çevrelerden etkilendikleri için genellikle ayrı sinyaller olarak gözlemlenir.

Tiyosemikarbazon grubunun tiyon formda bulunduğu yönündeki IR analiz bulguları, ^{1}H NMR verileriyle de teyit edilmiştir. Literatürde, tiyol formlarında yer alan SH protonlarının δ 1-4 ppm aralığında kimyasal kaymalar gösterdiği bildirilmektedir (Pavia ve ark., 2015; Patil ve ark., 2010; Suni ve ark., 2006). Buna göre, bileşik **3**'ün ^{1}H NMR spektrumunda bu aralıkta herhangi bir sinyalin gözlemlenmemesi, yapının tiyon formda olduğunu desteklemektedir.

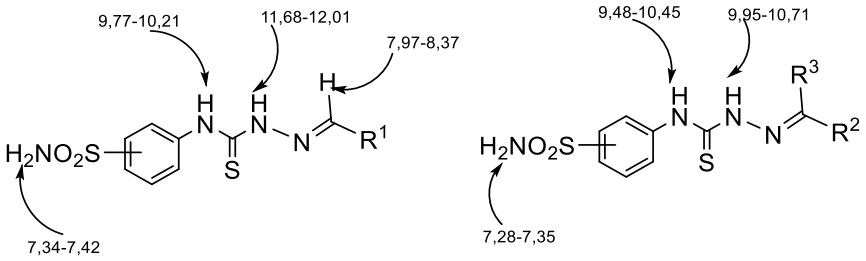


Tiyosemikarbazon türevlerinin ^{1}H NMR spektrumlarında, N_2H protonları δ 9,95-12,01 ppm aralığında, N_4H protonları ise δ 9,48-10,45 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Bu kimyasal kayma farkı, N_2H protonunun imin (C=N) grubuna komşu olması nedeniyle çevresindeki elektron yoğunluğunun azalması ve bu nedenle daha düşük alanda sinyal vermesinden kaynaklanmaktadır. Buna karşılık, N_4H protonu fenil halkasına komşu olduğundan, daha fazla elektron yoğunluğu altında kalmakta ve bu nedenle daha yüksek alanda gözlemlenmektedir.

TSC yapılarında alifatik ketonlardan türeyen alifatik sübstitüentlerin, aromatik aldehitlerden türetilen aromatik sübstitüentlerle karşılaştırılması sonucunda, alifatik grupların elektron verici etkisi nedeniyle N_2H protonlarının daha yüksek alana kaydığı; buna karşın, aromatik grupların olası elektron çekici etkilerinin bu protonların daha düşük alana kaymasına neden olduğu belirlenmiştir.

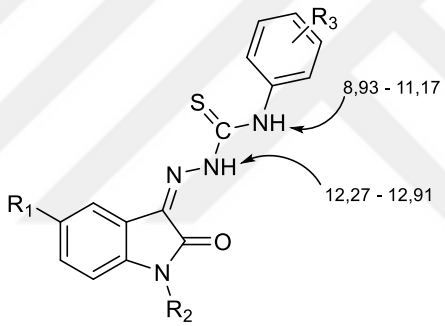
Ayrıca, aromatik halka içeren bileşiklerde CH=N grubuna ait protonlar ^{1}H NMR spektrumunda δ 7,97-8,37 ppm aralığında karakteristik sinyaller vermektedir. Bu

sinyallerin, aromatik halka içermeyen türevlerde gözlemlenmemesi, CH=N protonlarının doğru bir şekilde tayin edildiğini ve spektral yorumların tutarlılığını desteklemektedir (Trawally ve ark. 2023).

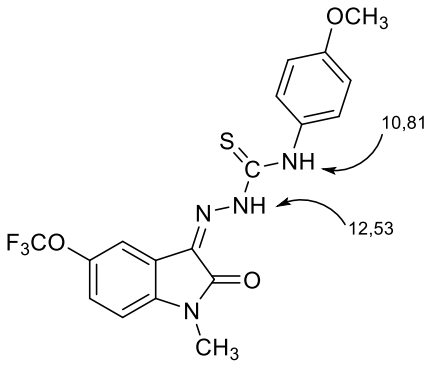


R^1=Aromatik halka; R^2=R^3=Alifatik grup

Güzel ve arkadaşları TSC içeren isatin bazlı bileşiklerin N_2H grubunun δ 12,27-12,91 ppm, N_4H grubunun sinyalleri ise δ 8,93-11,17 aralığında gözlemlenmiştir (Güzel ve ark. 2008).

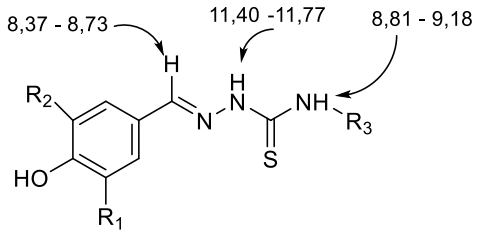


Soylu-Eter ve arkadaşları ise (Z)-*N*-(4-metoksifenil)-2-(1-metil-2-okso-5-(triflorometoksi)indolin-3-iliden)hidrazin-1-karbotiyoamid bileşiklerinde bu grupları benzer şekilde aşağıdaki gibi yorumlamıştır (Soylu Eter ve ark. 2021).

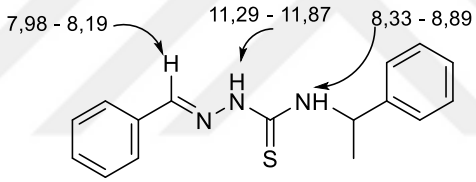


Hussein ve arkadaşları tarafından sentezlenen çeşitli tiyosemikarbazon içeren moleküllerde, CH=N, N_2H ve N_4H protonları sırasıyla δ 8,37-8,73 ppm, δ 11,40-11,77

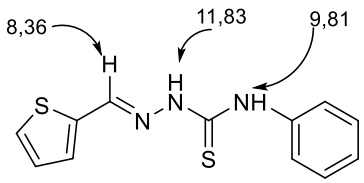
ppm ve δ 8,81-9,18 ppm aralıklarında gözlemlenmiştir. Bu değerler, sentezlenen yapıların karakteristik proton bölgeleriyle uyumlu olup, literatürle tutarlılık göstermektedir (Hussein ve ark.,2019).



Benzer şekilde, Taşdemir ve arkadaşları tarafından sentezlenen kiral tiyosemikarbazon türevlerinin ^{1}H NMR spektrumlarında, CH=N, N_2H ve N_4H protonları sırasıyla δ 7,98-8,19 ppm, δ 11,27-11,87 ppm ve δ 8,33-8,89 ppm aralıklarında gözlemlenmiştir. Bu kimyasal kaymalar, protonların bağlandığı grupların elektronik ortamlarına bağlı olarak beklenen bölgelerde yer almakta ve TSK yapılarının karakteristik spektral özellikleriyle uyum göstermektedir (Taşdemir ve ark., 2015).

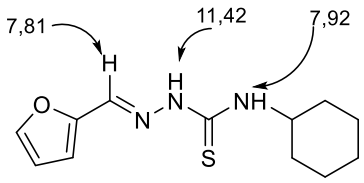


Karaküçük-İyidoğan ve arkadaşları, *N*-fenil-2-(tiyofen-2-ilmetilen)hidrazin-1-karbotiyoamid bileşiğinin yapısal karakterizasyonunu gerçekleştirmiştir. Yapılan ^{1}H NMR analizleri sonucunda, CH=N, N_2H ve N_4H protonlarına ait sinyaller sırasıyla δ 8,36 ppm, δ 11,83 ppm ve δ 9,81 ppm'de gözlemlenmiştir. Elde edilen bu veriler, karakteristik proton rezonanslarına ilişkin literatürdeki bulgularla uyumluluk göstermektedir (Karaküçük-İyidoğan ve ark. 2011).



Başka bir çalışmada, İyidoğan ve çalışma arkadaşları *N*-sikloheksil-2-(furan-2-ilmetilen)hidrazin-1-karbotiyoamid bileşiğinin yapısal karakterizasyonunu gerçekleştirmiştir. Yapılan ^{1}H-NMR analizleri sonucunda, ^{1}H-NMR analizlerinde,

CH=N, N_2H ve N_4H protonları sırasıyla δ 7,81 ppm, δ 11,42 ppm ve δ 7,92 ppm'de gözlemlenmiştir. Bu kimyasal kayma değerleri, daha önce literatürde bildirilen benzer tiyosemikarbazon türevlerinin karakteristik δ değerleriyle uyum göstermekte olup, ilgili protonların yapısal konumlarını desteklemektedir (İyidoğan ve ark. 2020).



2-[(1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]hidrazin-*N*-(4-sülfamoilfenil)karbotiyoamid bileşiğine ait ^{1}H-NMR spektrumunun yorumlanmasında, molekül yapısındaki sigma (σ), pi (π) ve hidrojen bağlarının etkisi dikkate alınmalıdır. Bu bağlar, protonların elektronik çevresini ve dolayısıyla kimyasal kaymalarını belirleyen temel etkenlerdir. Özellikle konjugasyon, indüktif etkiler ve intramoleküler hidrojen bağları, protonların manyetik çevresini değiştirerek sinyallerin yukarı ya da aşağı alana kaymasına neden olabilir. Bu nedenle, spektrumun doğru yorumlanabilmesi için molekülün tüm yapısal özellikleri ile bağ türlerinin etkisi birlikte değerlendirilmelidir (Balcı 2013; Erdik 2015).

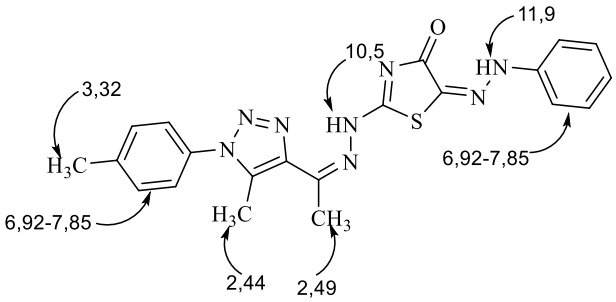
^{1}H-NMR spektrumunun yorumlanması, molekülün yapısal özellikleri doğrultusunda, her bir protonun bulunduğu kimyasal çevreye göre ayrıntılı biçimde gerçekleştirilebilir. Bu bağlamda, benzer yapıdaki moleküller üzerine yapılan literatür çalışmaları dikkate alındığında, incelenen bileşikteki protonların rezonans bölgeleri aşağıdaki şekilde tanımlanabilir:

Molekülde, 1,2,3-triazol halkasına 1 numaralı konumuna bağlı olan sübstitüentsiz fenil grubunun aromatik protonları genellikle δ 7,0-8,0 ppm aralığında multiplet olarak gözlemlenmektedir. Bu bölgede gözlemlenen sinyallerin kimyasal kaymalarında, elektron çekici özellik belirleyici olmaktadır. Bu grup, aromatik halkadaki protonların üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltığı zaman manyetik ortamda bu protonların daha antiperdelenmesine yol açmakta ve bu nedenle kimyasal kaymalarının daha düşük alanda (daha yüksek ppm'de) gözlemlenmesine neden olmaktadır (Gomha ve ark. 2015; Balcı 2013; Erdik 2015).

1,2,3-triazol halkasının C_5 konumuna bağlı metil grubu, ^{1}H-NMR spektrumunda tipik olarak δ 2,2-2,5 ppm aralığında yer alan keskin bir singlet olarak

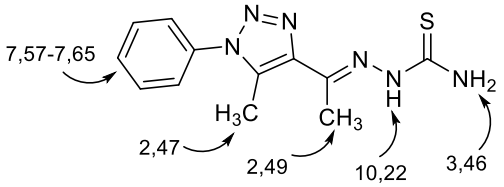
gözlemlenmektedir. Bu sinyalin singlet formunda ortaya çıkmasının temel nedeni, metil grubunun bağlı olduğu karbon atomunun çevresinde spin-spin etkileşimine girebilecek komşu protonların bulunmamasıdır. Dolayısıyla, söz konusu metil grubuna ait protonlar, manyetik etkileşime maruz kalmaksızın tek bir sinyal vermektedir (Dong ve ark. 2011; Gomha ve ark. 2015).

Abdelriheem ve arkadaşları, 2-((*Z*)-2-(1-(5-Metil-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden)hidrazinil)-5-(2-fenilhidrazono)tiazol-4(5*H*)-on bileşiğinin sentezini gerçekleştirmiş ve yapısal karakterizasyonunu ^{1}H-NMR spektroskopisi ile doğrulamıştır. Elde edilen NMR verileri, bileşikte üç metil grubunun, dokuz aromatik protonun ve iki NH grubunun varlığını desteklemektedir. δ 3,32 ppm'de gözlemlenen singlet (s, 3H, CH_3) sinyali, *p*-tolil grubuna bağlı aromatik metil grubuna aittir. δ 2,44 ve 2,49 ppm'deki singlet sinyaller (s, 3H, CH_3) ise sırasıyla N=C-CH_3 grubuna ve 5-metil-1,2,3-triazol halkasındaki metil grubuna karşılık gelmektedir. Aromatik protonlar, δ 6,92-7,85 ppm aralığında multiplet (m, 9H, ArH) olarak gözlemlenmiş; bu sinyaller, *p*-tolil ve fenil halkalarındaki protonlardan kaynaklanmaktadır. Ayrıca, δ 10,5 ve δ 11,9 ppm'de yer alan yaygın singlet sinyalleri (br s, 1H, NH), bileşikteki hidrazon gruplarına ait NH protonlarına karşılık gelmekte olup, bu sinyallerin genişliği protonların hidrojen bağına katılım ihtimalini düşündürmektedir (Abdelriheem ve ark. 2016).

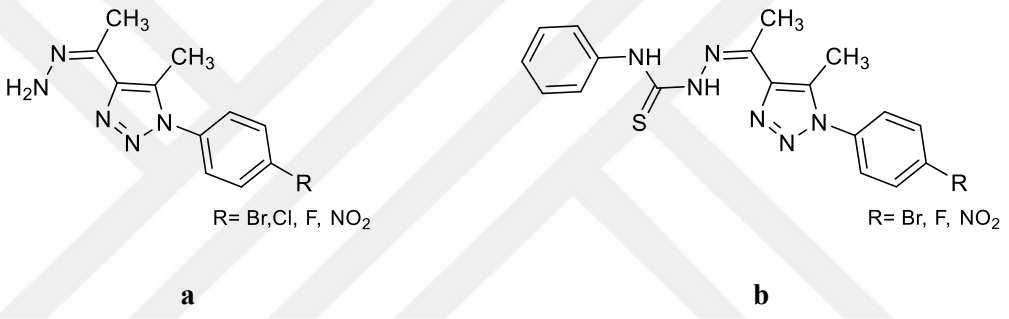


Gomba ve arkadaşları, sentezledikleri 2-(1-(5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden)hidrazinkarbotiyoamid molekülüne ait ^{1}H-NMR verilerini raporlamıştır. δ 2,47 ve δ 2,49 ppm'de gözlemlenen singlet sinyaller (s, 3H, CH_3), sırasıyla N=C-CH_3 grubundaki ve 5-metil-triazol halkasındaki metil gruplarına aittir. δ 3,46 ppm'de yaygın bir singlet (s, yaygın, 2H, NH_2) olarak tanımlanan sinyal, karbotiyoamid grubundaki amino (-NH_2) grubuna karşılık gelmektedir. Bu sinyalin genişliği, amino grubunun çözeltide hidrojen bağları kurabilmesinden kaynaklanmaktadır. δ 7,57-7,65 ppm aralığında gözlemlenen multiplet sinyaller (m, 5H, Ar-H), aromatik protonlara aittir. δ 10,22 ppm'deki singlet (s, yaygın, 1H, NH) ise hidrazon kısmındaki NH grubuna

karşılık gelmekte olup, bu proton da hidrojen bağı yapabilme özelliğinden dolayı geniş sinyaller verebilmektedir (Gomba ve ark. 2015).



Othman ve arkadaşları tarafından, 1-(4-sübstitüe-fenil)-4-(1-hidrazonoetil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol (**a**) ve 2-(1-(1-(4-sübstitüe-fenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden)-*N*-aril-hidrazin-1-karbotiyoamid (**b**) türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklere ait ^{1}H-NMR verileri aşağıdaki tablo 5-15'de sunulmuştur (Othman ve ark. 2022).



Tablo 5-15: 1-(4-sübstitüe fenil)-4-(1-hidrazonoetil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol (a) bileşiklerine ait ait ^{1}H-NMR bulguları (500 MHz, DMSO-d6/TMS, δ ppm)

R (*p*-substitüe)	Aromatik δ (ppm)	NH_2 (ppm)	Triazol C_5-CH_3	N=C-CH_3
Br	7,82 / 7,58	6,38	2,42	2,28
Cl	7,68 / 7,64	6,38	2,42	2,17
F	7,65 / 7,45 (dd/t)	6,36	2,39	2,17
NO_2	8,45 / 7,95	6,44	2,51	2,19

4-NO_2-fenil grubuna ait aromatik protonların kimyasal kayma değerleri, 4-F ve 4-Br-fenil halkalarının aromatik protonlarına kıyasla daha yüksek ppm aralığında gözlemlenmiştir. Bu durum, NO_2 grubunun, F ve Br atomlarına göre fenil halkası üzerindeki protonlarda daha güçlü bir antiperdeleme etkisi oluşturmasıyla açıklanabilir. Genel olarak, elektron çekici grupların artan etkisiyle (Br → Cl → F → NO_2), aromatik protonların kimyasal kaymaları daha yüksek ppm değerlerine kayma eğilimindedir.

Triazol halkasına bağlı CH_3 ve CH_3CO gruplarına ait sinyaller ise benzer δ 2,0-3,0 ppm aralıklarında yer almakta; ancak indüktif ve rezonans etkilerine bağlı olarak küçük farklılıklar göstermektedir (Tablo 5-16).

Tablo 5-16: 2-(1-(1-(4-sübstitüe fenil)-5-metil-1-*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden)-*N*-aril-hidrazin-1-karbotiyoamid (b) türevlerine ait ^{1}H-NMR bulguları (500 MHz, DMSO-d_6/TMS, δ ppm)

R (*p*-sübstitüe)	N=C-CH_3	TriazolC_5-CH_3	Fenil -NH	TriazolC_1-fenil	CSNH	Hidrazin N_1-H
Br	2,47 (3H, s)	2,50 (3H, s)	7,28 (1H, t) 7,38 (2H, t) 7,70 (2H, d)	7,86 (2H, d) 7,95 (2H, d)	9,67 (1H, s)	10,86 (1H, s)
F	2,50 (3H, s)	2,56 (3H, s)	7,17 (2H, t) 7,35 (2H, t) 7,51 (1H, t)	7,67 (2H, dd) 7,70 (2H, d)	9,73 (1H, s)	10,92 (1H, s)
NO_2	2,56 (3H, s)	2,66 (3H, s)	7,28 (1H, t) 7,36 (2H, t) 7,70 (2H, d)	7,95 (2H, d) 8,49 (2H, d)	9,76 (1H, s)	10,95 (1H, s)

Bu ^{1}H-NMR verileri, her bileşikteki yapısal farklılıkların, özellikle aromatik halkadaki sübstitüentlerin, protonların kimyasal kaymalarına doğrudan yansıdığını göstermektedir. NO_2 grubu, güçlü elektron çekici etkisiyle hem aromatik protonlar hem de yakın konumdaki metil protonları üzerinde belirgin bir antiperdeleme etkisi oluşturmaktadır. Flor ve brom atomları ise daha zayıf elektron çekici özellikleri nedeniyle daha sınırlı etki gösterir. Bununla birlikte, flor atomuna bağlı protonlarda gözlemlenen ^{1}H-^{19}F spin-spin etkileşimleri NMR spektrumlarında dikkat çeken bir özelliktir (Tablo 5-16).

Tez kapsamında sentezlenen **4a-4z** numaralı bileşiklerin proton nükleer manyetik rezonans (^{1}H-NMR) spektrumları, DMSO-d_6 çözücüsü içerisinde ve tetrametilsilan (TMS) standart kullanılarak 500 MHz frekansında kaydedilmiştir. Elde edilen veriler, bileşiklerin benzer iskelet yapıları nedeniyle genel olarak ortak spektral karakteristikler sergilediğini ortaya koymaktadır.

4a-**4z** türevi bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumları yukarı alandan başlayarak değerlendirildiğinde, en yukarı alanda gözlemlenen sinyallerin metil protonlarına ait olduğu belirlenmiştir. Bu bileşiklerin yapısında, biri 1,2,3-triazol halkasının C_5

konumuna bağlı (C_5-CH_3), diğeri ise imin grubuna (N=C-CH_3) bağlı olmak üzere iki farklı metil grubu bulunmaktadır. Her iki metil grubunun farklı elektronik çevrelerde yer alması nedeniyle, kimyasal kayma değerlerinin birbirinden farklı olması beklenmektedir.

Spektral analizler sonucunda, alifatik bölgede metil gruplarına ait sinyaller δ 2,44-2,66 ppm aralığında gözlenmiştir. Daha spesifik olarak, triazol halkasına bağlı metil protonları δ 2,50-2,66 ppm aralığında, imin grubuna bağlı metil protonları ise δ 2,44-2,59 ppm aralığında rezonansa girmiştir. Bu değerler, her iki metil grubuna ait protonların benzer kimyasal çevrelerde bulunduğunu ve dolayısıyla benzer manyetik ortam koşullarında sinyal verdiğini göstermektedir. Bununla birlikte, triazol halkasına bağlı metil protonlarının, imin grubuna bağlı olanlara kıyasla bir miktar daha düşük alanda rezonansa girdiği dikkati çekmektedir. Bu gözlem, triazol halkasının elektron dağılımı üzerindeki etkisine ve çevresel perdelenme farklılıklarına bağlanabilir.

Spektrumun aromatik bölgesine ilişkin değerlendirmelerde, fenil halkasına bağlı sübstitüentlerin elektronik özellikleri, aromatik protonların kimyasal kaymaları üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir. Elektron çekici gruplar (örneğin, NO_2, Cl, CF_3), aromatik halka üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltarak halkadaki protonların daha az perdelenmesine ve dolayısıyla daha aşağı alanda, yani daha yüksek kimyasal kayma (ppm) değerlerinde rezonansa girmesine neden olmaktadır. Buna karşılık, elektron verici gruplar (örneğin, metil veya metoksi) halkadaki elektron yoğunluğunu artırarak protonların daha fazla perdelenmesini sağlar; bu da sinyallerin daha yukarı alanda, yani daha düşük ppm değerlerinde gözlemlenmesiyle sonuçlanır.

4a-**4z** türevlerinin aromatik bölgedeki protonlarının kimyasal kayma değerlerinin değerlendirilmesinde, öncelikle **4a** bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu analiz edilmiştir. Bu bileşik referans kabul edilerek diğer türevlerin spektral yorumları gerçekleştirilmiştir. 1,2,3-triazol halkasının N_1 konumuna bağlı (non)sübstitüe fenil gruplarına ait protonların teorik kimyasal kayma değerlerinin belirlenebilmesi amacıyla, tiyosemikarbazid biriminin manyetik çevre üzerindeki etkisi dikkate alınmıştır. Bu bağlamda, 4-sülfamoilfeniltiyosemikarbazid bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu (SDBS No:3257) temel alınarak ilgili etkiler değerlendirilmiştir. Özellikle sülfonamid grubunun proton kimyasal kaymaları üzerindeki katkısının hesaplanma yöntemi, tablo 5.17'de ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Söz konusu iki sübstitüentin hesaplanan etkileri ile birlikte

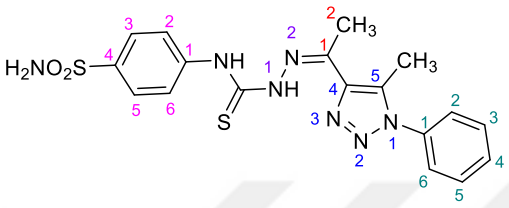
diğer sübstitüentlerin literatürde bildirilen manyetik etkileri, Tablo 5.17'de özetlenmiştir (Williams ve Fleming 1989; Balcı 2013; Erdik 2015).

Tablo 5-17: Bazı sübstitüentlerin benzen halkası ^{1}H kimyasal kayma değerleri üzerine etkileri (δ ppm)

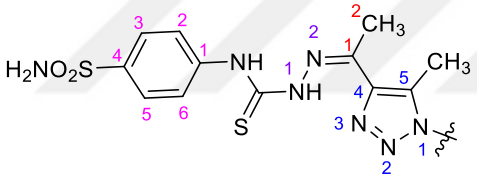
Sübstitüent	Sübstitüentin pozisyonu		
	orto	*meta*	*para*
NH-CS-NH-NH_2	0,38	0,03	- 0,17
CH_3	-0,20	- 0,12	- 0,22
OCH_3	- 0,49	- 0,12	- 0,44
CF_3	0,35	0,19	0,27
OCF_3	-0,07	0,10	0
NO_2	0,93	0,26	0,39
F	- 0,29	- 0,02	- 0,23
Cl	- 0,01	- 0,06	- 0,12
Br	0,17	- 0,11	- 0,06
I	-0,80	-0,23	-0,01
SO_2NH_2	0,57	0,136	0,24

4a bileşiğinde biri triazol halkasına bağlı non-sübstitüe fenil halkası biri 4 konumunda sülfonamid artığı içeren fenil halkası olmak üzere iki farklı fenil halkası bulunmaktadır. Triazol halkasının 1-konumuna bağlı fenil grubuna ait protonlar δ 7,58-7,62 ppm aralığında 2H integrasyon değerine sahip ve δ 7,63-7,71 ppm aralığında 3H integrasyon değerine sahip 2 multiplet sinyali olarak izlenmiştir. Bu sinyallerden daha yukarı alanda gözlenen 2H integrasyon değerine sahip sinyal fenil halkasının elektronegatif triazol halkasına göre *meta* konumunda yer alan $C_{3,5}$H protonlarını karakterize etmektedir. Triazol halkasına göre *orto* ve *para* konumlarında yer alan $C_{2,4,6}$H protonları ise antiperdeleme etkisinin bu konumlarda daha belirgin olması sebebiyle daha aşağı alanda rezonans vermiştir. 4-Sülfonamidofenil halkasının protonlar ise δ 7,78 ppm (2H, d, *J*=8,70 Hz) ve δ 7,94 ppm (2H, d, *J*=8,70 Hz) bölgelerinde iki ayrı dublet sinyali olarak görülmektedir. Bu dublet sinyaller, *p*-sübstitüe aromatik sistemlerde tipik olarak görülen *orto* etkileşen proton çiftlerini temsil eder. Protonların bu şekilde eşleşmiş sinyaller vermesi, halkadaki 3,5- ve 2,6-konumlarında yer alan protonların spin-spin eşleşmesi yoluyla etkileştiğini ve birbirine benzer kimyasal

çevrelerde bulunduğunu gösterir. Ayrıca, sülfamoil grubunun elektron çekici özelliği, bu protonlar üzerinde antiperdeleme etkisi meydana getirerek spektrumda aşağı alanda gözlenmelerine neden olmuştur. Bunun yanı sıra aromatik halkada yer alan sülfonamid protonlarının rezonansları da aromatik bölge içerisinde görülmektedir. **4a** bileşiği için bu sinyal δ 7,32 ppm değerinde 2H'lık bir singlet olarak tespit edilmiştir. Ayrıca bu bileşiğin belirlenen kimyasal kayma değerleri üzerinden 1,2,3-triazol artığının benzen halkasında protonların kimyasal kaymasını etkileme değerleri Tablo 5-18'de verilmiştir.



Tablo 5-18: 1,2,3-triazol- artığının benzen halkası ^{1}H-NMR kimyasal kayma değerleri üzerine olası etkileri

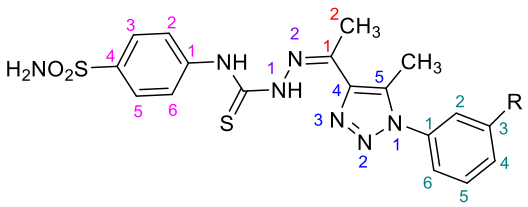
Sübstitüent	Sübstitüentin pozisyonu		
	orto	*meta*	*para*
	0,42	0,50	0,34

Tiyosemikarbazon fonksiyonel grubuna ait -NH protonları, genellikle çevresel koşullara duyarlılık gösteren, geniş sinyaller şeklinde ve δ 8,5-11,5 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Bu protonların, hidrojen bağları gibi ikincil etkileşimlere açık olması, belirgin bir manyetik perdeleme azalmasına neden olarak spektrumda daha düşük alanda rezonans vermelerine yol açmaktadır.

4a bileşiğinde tiyoamid grubuna ait NH protonu δ 9,97 ppm'de, hidrazin grubuna ait NH protonu ise δ 11,10 ppm'de singlet sinyaller olarak tespit edilmiştir. Bu protonlar, hidrojen bağı oluşturma potansiyeline sahip olup, elektron yoğunluğu düşük (elektronca fakir) ortamda bulunduklarından kimyasal kaymalarını aşağı alana doğru kaydırmıştır. Özellikle δ 11 ppm civarındaki sinyal, intramoleküler etkileşimlerin etkisiyle belirgin şekilde aşağı alana kayma göstermiştir.

1,2,3-Triazol halkasına bağlı 3-sübstitüe fenil türevlerinde, triazol halkasının indüktif ve rezonans etkileri ile 3-konumundaki sübstitüentlerin oluşturduğu

elektronik etkileşimler göz önünde bulundurularak, fenil halkasına ait protonların kimyasal kayma değerleri hesaplanmıştır (Tablo 5-19).



Tablo 5-19: 3 konumunda farklı sübstitüentler taşıyan 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

R	H	Hesaplanan	Deneysel
3-F **(4b)**	**Fen. C_2**	7,27 + 0,42 - 0,29 = 7,4	7,59
	Fen. C_4	7,27 + 0,34 - 0,29 = 7,32	7,52
	Fen. C_5	7,27 + 0,50 - 0,02 = 7,75	7,73
	Fen. C_6	7,27 + 0,42 - 0,23 = 7,46	7,49

R	H	Hesaplanan	Deneysel
3-Cl **(4d)**	**Fen. C_2**	7,27 + 0,42 - 0,01 = 7,68	7,78
	Fen. C_4	7,27 + 0,34 - 0,01 = 7,6	7,72 – 7,74
	Fen. C_5	7,27 + 0,50 - 0,06 = 7,71	7,70
	Fen. C_6	7,27 + 0,42 - 0,12 = 7,57	7,61

R	H	Hesaplanan	Deneysel
3-Br **(4f)**	**Fen. C_2**	7,27 + 0,42 + 0,17 = 7,86	7,88-7,90
	Fen. C_4	7,27 + 0,34 + 0,17 = 7,78	7,61-7,66
	Fen. C_5	7,27 + 0,50 - 0,11 = 7,66	7,85-7,88
	Fen. C_6	7,27 + 0,42 - 0,06 = 7,63	7,61-7,66

R	H	Hesaplanan	Deneysel
3-I **(4h)**	**Fen. C_2**	7,27 + 0,42 + 0,38 = 8,07	7,98-8,01
	Fen. C_4	7,27 + 0,34 + 0,38 = 7,99	7,98-8,01
	Fen. C_5	7,27 + 0,50 - 0,23 = 7,54	7,45
	Fen. C_6	7,27 + 0,42 - 0,01 = 7,68	6,64

R	H	Hesaplanan	Deneysel
3-CH_3 **(4j)**	**Fen. C_2**	7,27 + 0,42 - 0,20 = 7,49	7,41
	Fen. C_4	7,27 + 0,34 – 0,20 = 7,41	7,45
	Fen. C_5	7,27 + 0,50 - 0,12 = 7,65	7,54
	Fen. C_6	7,27 + 0,42 - 0,22 = 7,47	7,38

R	H	Hesaplanan	Deneysel
3-CF_3 **(4l)**	**Fen. C_2**	7,27 + 0,42 + 0,35 = 8,04	8,03-8,04
	Fen. C_4	7,27 + 0,34 + 0,35 = 7,96	8,03-8,04
	Fen. C_5	7,27 + 0,50 + 0,19 = 7,96	7,91-7,94
	Fen. C_6	7,27 + 0,42 + 0,27 = 7,96	7,91-7,94

R	H	Hesaplanan	Deneysel
3- OCH_3 **(4n)**	**Fen. C_2**	7,27 + 0,42 - 0,49 = 7,2	7,14-7,16
	Fen. C_4	7,27 + 0,34 - 0,49 = 7,12	7,14-7,16
	Fen. C_5	7,27 + 0,50 - 0,12 = 7,65	7,57
	Fen. C_6	7,27 + 0,42 - 0,44 = 7,25	7,20

R	H	Hesaplanan	Deneysel
3-OCF_3 **(4p)**	**Fen. C_2**	7,27 + 0,42 - 0,07 = 7,62	7,73
	Fen. C_4	7,27 + 0,34 - 0,07 = 7,54	7,67-7,70
	Fen. C_5	7,27 + 0,50 + 0,10 = 7,87	7,82
	Fen. C_6	7,27 + 0,42 + 0 = 7,69	7,67-7,70

Tablo 5-19: 3 konumunda farklı sübstitüentler taşıyan 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ, ppm) (devamı)

R	H	Hesaplanan	Deneysel
3- OC_2H_5 **(4s)**	**Fen. C_2**	7,27 + 0,42 - 0,49 = 7,2	7,12-7,14
	Fen. C_4	7,27 + 0,34 - 0,49 = 7,12	7,18-7,22
	Fen. C_5	7,27 + 0,50 - 0,12 = 7,65	7,55
	Fen. C_6	7,27 + 0,42 - 0,44 = 7,25	7,12-7,14

R	H	Hesaplanan	Deneysel
3-NO_2 **(4v)**	**Fen. C_2**	7,27 + 0,42 + 0,93 = 8,62	8,45
	Fen. C_4	7,27 + 0,34 + 0,93 = 8,54	8,48
	Fen. C_5	7,27 + 0,50 + 0,26 = 8,03	7,97
	Fen. C_6	7,27 + 0,42 + 0,39 = 8,08	8,12

4b bileşiğinde, fenil halkasının 3-konumunda yer alan F sübstitüenti, halkadaki protonlar üzerinde belirgin elektronik etkiler oluşturmuştur. Bu sübstitüent, özellikle kendisine göre *orto* (C_2 ve C_4) ve *para* (C_6) konumlarındaki protonlar üzerinde kayda değer manyetik alan değişimleri yaratmış ve bu etkileşimler, protonların kimyasal kaymalarını etkilemiştir.

Fenil halkasındaki C_6 protonu, C_5 ile *orto* ve C_4 ile *meta* konumda etkileşerek dubletin dubleti şeklinde (J=7,93 ve 1,07 Hz) δ 7,49 ppm'de gözlenmiştir. C_4 protonu ise C_5 ve F sübstitüenti ile *orto*, C_6 ile *meta* konumda etkileşerek, sübstitüentlerin etkisiyle daha yukarı alanda δ 7,52 ppm'de, tripletin dubleti (td, J=8,54 ve 1,83 Hz) olarak sinyal vermiştir.

C_2 protonu ise 1,2,3-triazol grubunun özellikle *orto* konumundaki belirgin etkisi nedeniyle C_4'e göre düşük alanda δ 7,59 ppm'de gözlenmiştir. Bu proton, F sübstitüenti ile *orto*, C_4 ve C_6 protonlarıyla ise *meta* konumda etkileşerek dubletin triplet (dt, J=9,31 ve 2,14 Hz) şeklinde rezonans vermiştir.

C_5 protonu, F atomuna göre *meta*, C_4 ve C_6 protonlarına göre *orto* konumda yer almakta olup δ 7,73 ppm'de tripletin dubleti (td, J=8,24 ve 6,2 Hz) olarak izlenmiştir. Bu protonun daha aşağı alanda yer alması, florla olan zayıf etkileşimden ziyade, komşu protonlarla olan *orto* etkileşimlerin baskınlığını yansıtmaktadır.

Hesaplanan teorik kimyasal kayma değerleri ile deneysel veriler karşılaştırıldığında, fenil halkasındaki C_2 ve C_4 protonlarına ait değerler arasında bir miktar farklılık gözlenmiştir. Bu protonlar için teorik olarak daha fazla perdeleme

öngörülmesine karşın, deneysel verilerde daha aşağı alanda sinyal verdikleri tespit edilmiştir. Diğer protonlara ait hesaplanan kimyasal kayma değerleri ise birbirine oldukça yakın bulunmuş ve deneysel sıralama ile genel bir uyum göstermiştir. Bu durumun, halkadaki ve sübstitüentlerdeki uzaysal konumlanma ile çekirdekler arası manyetik anizotropi farklarının, özellikle C_2 ve C_4 protonları üzerinde perdeleme/antiperdeleme dengesini deneysel koşullarda etkilemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Tablo 5-17, Tablo 5-18 ve Tablo 5-19).

4d bileşiğinde, 3-klorofenil halkasında yer alan klor atomunun indüktif ve rezonans etkileri tüm halka boyunca hissedilmekte olup, bu etkinin en belirgin olduğu konum, *orto* konumundaki C_2 protonudur. Bu proton, hem klorun elektron çekici doğası hem de triazol halkasına olan yakın uzaysal konumu nedeniyle antiperdelemeye maruz kalarak en düşük alanda δ 7,78 ppm'de rezonans vermiştir. Bu sinyal, 4-sülfamoilfenil halkasındaki C_3 ve C_5 protonlarının sinyalleriyle kimyasal kayma değerleri bakımından çakışarak toplamda 3H'lık bir dublet olarak gözlenmiştir. Klor atomuna göre diğer *orto* konumda bulunan C_4 protonu da benzer şekilde perdelemeye uğrayarak δ 7,72-7,74 ppm aralığında 1H'lık multiplet şeklinde değerlendirilmiştir. C_5 protonu ise δ 7,70 ppm'de rezonans vermiştir ve C_4 ile C_6 protonları arasında yer alması nedeniyle *orto* etkileşimlere sahiptir. Bu etkileşim sonucunda tripletin dubleti (td) şeklinde gözlenmiş olup, J=7,78 Hz ve J=1,83 Hz olarak değeri belirlenmiştir.

Klor atomuna *para*, C_5 protonuna göre *orto* ve C_4 protonuna göre meta konumda yer alan C_6 protonu, klorla olan uzaklığı nedeniyle onun etkisinden daha az etkilenmiş ve δ 7,61 ppm'de, daha yukarı alanda gözlemlenmiştir. Ancak C_5 ile *orto* (J=7,65 Hz) ve C_4 ile zayıf *meta* (J=1,53 Hz) etkileşimleri nedeniyle bu protonun sinyali dubletin tripleti (dt) olarak belirlenmiştir (Tablo 5-17, Tablo 5-18 ve Tablo 5-19).

4f bileşiğinde, fenil halkasındaki 3-bromo (Br) sübstitüenti, özellikle kendisine göre *orto* (C_4) ve *para* (C_6) konumlarında yer alan protonların manyetik çevresini etkileyerek perdeleyici bir etki göstermiştir. Bu iki protonun sinyalleri δ 7,61-7,66 ppm aralığında, toplamda 2H'lık bir multiplet olarak gözlenmiştir. *Meta* konumda bulunan C_5 protonu ise Br atomundan uzak olmasına rağmen, bromun halkadaki rezonans yapıları üzerinden yayılabilen elektron çekici etkisi nedeniyle bir miktar

antiperdelemeye uğramış ve δ 7,85-7,88 ppm aralığında 1H'lık multiplet şeklinde izlenmiştir.

Triazol halkasınıdan kaynaklanan kaydırma etkilerinin de katkısıyla, C_2 protonu daha belirgin antiperdelemeye maruz kalarak en düşük alanda δ 7,88-7,90 ppm'de, 1H'lık multiplet şeklinde rezonans vermiştir.

Hesaplanan teorik kimyasal kayma değerleri ile deneysel veriler karşılaştırıldığında, özellikle C_4 ve C_5 protonlarına ait değerler arasında yalnızca küçük farklılıklar gözlenmiş ve genel olarak hesaplamalarla deneysel bulgular arasında uyumlu bir eğilim elde edilmiştir (Tablo 5-17, Tablo 5-18 ve Tablo 5-19).

4h bileşiğinde, iyot atomu halojenler arasında en büyük hacme sahip olanıdır ve rezonans etkisi oldukça sınırlıdır; esas etkisini indüktif yolla elektron çekici olarak gösterir. Moleküldeki 3-iyodofenil halkasında, iyot atomuna *meta* konumda yer alan C_5 protonu, iki komşu proton (C_4-H ve C_6-H) ile benzer kuvvette *orto* etkileşim göstererek δ 7,45 ppm'de, *J*=7,93 Hz değerinde, 1H'lık bir triplet olarak gözlemlenmiştir.

Fenil halkasındaki C_6 protonu, iyot atomuna *para* konumda bulunduğundan indüktif etkiden sınırlı şekilde etkilenmiş ve elektron yoğunluğu açısından nispeten daha zengin kalmıştır. Bu proton, C_5 protonları ile güçlü *orto* (*J*=7,93 Hz) ve C_4 protonu ile zayıf *meta* (*J*=1,07 Hz) etkileşimler göstererek δ 6,64 ppm'de, 1H'lık dubletin tripleti (dt) şeklinde gözlenmiştir.

C_2 ve C_4 protonları ise iyot atomuna göre *orto* konumda yer almakta olup, indüktif etkiden en fazla etkilenen protonlardır. Elektron yoğunluklarının iyot tarafından çekilmesi nedeniyle bu protonlar belirgin şekilde antiperdelemeye uğramış ve δ 7,98-8,01 ppm aralığında toplamda 2H'lık multiplet şeklinde rezonans vermiştir.

Hesaplanan teorik kimyasal kayma değerleri ile deneysel veriler karşılaştırıldığında, C_6 protonunun deneysel olarak daha yüksek perdelemeye maruz kaldığı ve beklenenden daha yukarı alanda gözlendiği anlaşılmaktadır. Bu farklılık, iyot atomunun asimetrik indüktif etkilerinin yanı sıra, proton-proton etkileşimlerinin çeşitliliğinden kaynaklanıyor olabilir (Tablo 5-17, Tablo 5-18 ve Tablo 5-19).

4j bileşiğinde, fenil halkasında yer alan 3-metil (CH_3) sübstitüenti, elektron verici (+I) etkisiyle halka üzerindeki elektron yoğunluğunu artırmış, bu etki özellikle *orto* ($C_{2,4}$) ve *para* (C_6) konumlarındaki protonlar üzerinde daha belirgin şekilde hissedilmiştir. Fenil halkasının C_6 konumundaki proton, 3-metil grubuna göre *para*, 1,2,3-triazol grubuna göre ise *orto* konumda yer almaktadır. Bu yerleşim nedeniyle C_6 protonu, metil grubunun elektron verici ve perdeleyici etkisinden sınırlı düzeyde etkilenirken, triazol grubunun elektron çekici doğası nedeniyle *orto* konumda belirgin bir antiperdeleyici etkiye maruz kalmaktadır. Ancak deneysel veriler, bu protonun δ 7,38 ppm'de rezonans verdiğini, yani beklenenden daha yüksek alanda gözlendiğini ortaya koymaktadır. Buna karşılık, hesaplanan teorik kimyasal kayma değeri δ 7,47 ppm olup, bu protonun daha az perdelemeye uğraması öngörülmüştür. Aradaki bu fark, deneysel koşullarda metil grubunun perdeleyici etkisinin triazol grubunun antiperdeleyici etkisine göre daha baskın hale geldiğini ve protonun manyetik çevresinde teorik modellere göre daha fazla perdeleme gerçekleştiğini göstermektedir. Bu durum, moleküldeki uzaysal konformasyonun, çekirdekler arası manyetik anizotropi farklarının ya da çözücü etkilerinin proton üzerindeki manyetik çevreyi değiştirmesiyle ilişkilendirilebilir. C_5 protonu ise hem 3-metil grubuna hem de 1,2,3-triazol halkasına göre *meta* konumda yer almakta olup, bu konumlanma nedeniyle her iki grubun doğrudan güçlü bir elektron yoğunluğu etkisine maruz kalmaz. Ancak halkadaki genel elektron dağılımına bağlı olarak sınırlı düzeyde antiperdeleyici etkiler gözlenebilir. Deneysel olarak bu proton δ 7,54 ppm'de, J=7,78 Hz etkileşim sabiti ile triplet olarak gözlemlenmiştir. Hesaplanan teorik değerin δ 7,65 ppm olması, bu protonun hesaplamalarda daha az perdelemeye uğrayacağı yönünde bir öngörüye işaret etmektedir. Ancak deneysel değerin daha y alanda yer alması, gerçek moleküler ortamda çevresel ya da konformasyonel etkilerin, bu protonun çevresindeki elektron yoğunluğunu artırarak daha fazla perdeleme oluşturduğunu göstermektedir. Bu fark, özellikle *meta* konumlarda ortaya çıkan dolaylı elektronik etkilerin teorik modellere tam olarak yansıtılamamasından veya molekül içi zayıf etkileşimlerin (örneğin halkalar arası π-π etkileşimleri) hesaba katılmamış olmasından kaynaklanabilir. Bu etkileşimlerin bir sonucu olarak, **4j** bileşiğindeki fenil halkası protonları yukarı alandan aşağı alana doğru sıralandığında; C_6 protonu δ 7,38 ppm'de J=7,93 Hz etkileşim sabitine sahip bir dublet olarak, C_2 protonu δ 7,41 ppm'de 1H'lık geniş bir singlet olarak, C_4 protonu δ 7,45 ppm'de J=7,63 Hz ile dublet şeklinde ve son olarak C_5 protonu δ 7,54 ppm'de J=7,78

Hz etkileşim sabitiyle bir triplet olarak gözlemlenmiştir (Tablo 5-17, Tablo 5-18 ve Tablo 5-19).

4l bileşiğinde, triflorometil (-CF_3) grubunun güçlü indüktif etkisi nedeniyle aromatik halkadaki protonlar önemli ölçüde aşağı alana kaymıştır. Triflorometil grubunun güçlü elektron çekici etkisi, özellikle *orto* (C_2, C_4), *meta* (C_5) ve *para* (C_6) konumundaki fenil protonlarının elektron yoğunluğunu azaltmaktadır. Bu grubun antiperdeleme etkisi, 1,2,3-triazol artığı taşıyan sübstitüsyonun etkisinden daha baskın olduğundan, fenil protonları kimyasal kayma spektrumunda önce *meta* ve *para* konumundaki C_5 ile C_6 protonları, ardından *orto* konumdaki C_2 ve C_4 protonları şeklinde yukarı alandan aşağı alana doğru sinyal vermektedir. Fenil halkasının C_5 ve C_6 protonları, hem indüktif hem de rezonans yoluyla elektron çekici olan 4-sülfamoilfenil grubundaki C_2 ve C_6 protonları ile birlikte yaklaşık δ 7,91-7,94 ppm aralığında 4 protonluk multiplet şeklinde, C_2 ve C_4 protonları ise δ 8,03-8,04 ppm aralığında 2 protonluk multiplet olarak gözlenmiştir (Tablo 5-17, Tablo 5-18 ve Tablo 5-19)

4n bileşiğinde, 3-metoksi grubunun özellikle *orto* (C_2, C_4) ve *para* (C_6) konumlarındaki fenil protonlarını perdelemesi nedeniyle, fenil proton sinyalleri yukarı alandan başlayarak sırasıyla C_2, C_4 ve C_6 protonları şeklinde izlenmiştir. 3-metoksifenil halkasındaki C_2 ve C_4 protonları δ 7,14-7,16 ppm aralığında 2 protonluk multiplet olarak gözlenirken; C_6 protonu, δ 7,20 ppm'de, *J*=8,24 ve 1,53 Hz etkileşim sabitlerine sahip dubletin dubleti şeklinde sinyal vermiştir. Metoksi grubuna *meta* konumdaki fenil C_5 protonu ise δ 7,57 ppm'de, *J*=8,24 Hz etkileşim sabitiyle triplet olarak antiperdelemeye bağlı olarak aşağı alanda rezonans göstermiştir.

Hesaplanan teorik kimyasal kayma değerleri ile deneysel veriler karşılaştırıldığında, fenil halkasındaki C_2, C_4, C_5 ve C_6 protonları farklı konumsal elektronik etkilerine rağmen kimyasal kayma değerleri ve spin-spin etkileşimleri bakımından genel olarak uyum ve tutarlılık gözlenmiştir (Tablo 5-17, Tablo 5-18 ve Tablo 5-19).

4p bileşiğinde, 3-triflorometoksi sübstitüentinin güçlü elektron çekici indüktif etkisi nedeniyle, *orto* (C_2, C_4) ve para (C_6) konumlarındaki fenil protonlarının elektron yoğunluğu azalmış ve bu protonlar, antiperdeleme etkisiyle kimyasal kaymada aşağı

alana kaymıştır. Buna karşılık, *meta* (C_5) konumundaki proton da benzer şekilde elektron yoğunluğunun azalmasına bağlı olarak antiperdeleme etkisiyle kimyasal kayması aşağı alanda gözlenmiştir. Bu doğrultuda, 3-triflorometoksifenil halkasındaki C_4 ve C_6 protonları δ 7,67-7,70 ppm aralığında, 2 protonluk multiplet olarak sinyal verirken; C_2 protonu δ 7,73 ppm'de geniş bir singlet, C_5 protonu ise δ 7,82 ppm'de, *J*=8,70 Hz etkileşim sabitiyle triplet olarak izlenmiştir (Tablo 5-17, Tablo 5-18 ve Tablo 5-19).

4s bileşiğinin NMR spektrumunda, 3-etoksifenil halkasına ve etoksi grubuna ait proton sinyalleri belirgin bir şekilde gözlenmektedir. δ 4,12 ppm'de kuartet şeklinde (q, *J*=7,02 Hz) gözlenen sinyal, etoksi grubunun -OCH_2- kısmına aittir. Bu protonlar, doğrudan elektronegatif oksijen atomuna bağlı olduklarından, elektron yoğunluğu azalmış bir çevrede yer alır ve bu nedenle kimyasal kaymaları tipik alkil CH_2 gruplarına kıyasla daha aşağı alanda gözlenir. İlgili CH_2 grubu, komşu üç protonlu metil grubuyla gösterdiği spin-spin etkileşimi sonucunda kuartet olarak spektrumda yer almaktadır.

Aromatik bölgede, δ 7,12-7,14 ppm aralığında multiplet şeklinde gözlenen 2H'lık sinyal, 3-etoksifenil halkasının C_2 ve C_6 konumlarındaki protonlara karşılık gelir. Bu protonlar, etoksi grubuna *orto* ve *para* konumlarda yer almakta olup, grubun rezonans yoluyla elektron verici etkisinin en belirgin şekilde hissedildiği bölgelerde bulunmaktadır. Bu etki, protonların daha perdelenmiş bir manyetik çevrede yer almasına yol açmakta ve dolayısıyla bu protonların kimyasal kaymalarının, diğer aromatik protonlara kıyasla daha yukarı alanda gözlenmesine neden olmaktadır. Ancak benzer kimyasal çevre ve karşılıklı spin-spin etkileşimleri nedeniyle sinyalleri ayrışmadan, üst üste binen bir multiplet olarak gözlenmektedir. δ 7,18-7,22 ppm aralığında gözlenen tek protonluk multiplet sinyal, C_4 konumundaki protona aittir. Bu proton, etoksi grubuna *orto* konumda yer almakta ve rezonans etkisine maruz kalmaktadır. Orta düzeyde perdeleme altında bulunan bu proton, C_2 ve C_5 protonlarıyla olan spin-spin etkileşimleri sonucunda multiplet olarak gözlenmiştir.

3-Etoksifenil halkasının C_5 konumundaki protonu ise δ 7,55 ppm'de (*J*=8,39 Hz) triplet şeklinde gözlenmektedir. Bu proton, hem C_4 hem de C_6 protonlarıyla *orto* konumda yer aldığından dolayı spin-spin etkileşim göstererek triplet yapısı sergilemektedir (Bkz. Tablo 5-17, Tablo 5-18 ve Tablo 5-19).

4v bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumunda, 3-nitrofenil halkasına ait dört aromatik proton karakteristik sinyaller vermektedir. Bu protonların kimyasal kayma değerleri ile spin-spin etkileşim sabitleri, protonların halkadaki konumsal dağılımı ve nitro grubunun güçlü elektron çekici etkisiyle uyumlu bir şekilde gözlenmiştir. δ 7,97 ppm'de triplet (*J*=8,24 Hz) olarak izlenen proton sinyali, 3-nitrofenil halkasının C_5 konumundaki protona aittir. Bu proton, hem C_4 hem de C_6 protonlarıyla *orto* konumda yer almakta ve benzer spin-spin etkileşim sabitleri nedeniyle triplet olarak gözlenmektedir. C_5 konumu, nitro grubuna *meta* konumda bulunduğundan, kimyasal kayması bu grubun elektron çekici etkisinden yalnızca sınırlı düzeyde etkilenmiştir; bu da orta derecede bir antiperdelemeye neden olarak sinyalin bu bölgede rezonans vermesine yol açmaktadır.

δ 8,12 ppm'de dublet (*J*=7,93 Hz) olarak gözlenen sinyal, C_6 konumundaki protona aittir. Bu proton yalnızca C_5 protonu ile orto spin-spin etkileşimi gösterdiğinden dolayı dublet olarak gözlenmektedir. C_6 konumu, nitro grubuna *para* konumda yer almakta olup, bu pozisyonda indüktif etkiden daha sınırlı, ancak rezonans yoluyla yönlendirilmiş bir etki söz konusudur. Bu durum, protonun orta-yüksek düzeyde bir perdeleme kaybına uğramasına ve dolayısıyla daha yüksek kimyasal kayma bölgesinde rezonans vermesine neden olur.

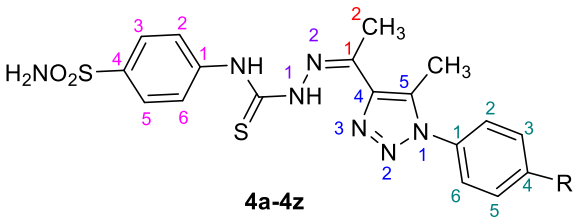
δ 8,45 ppm'de triplet (*J*=1,83 Hz) olarak gözlenen sinyal, C_2 konumundaki protona aittir. Bu proton, C_4 ile *orto* ve C_6 ile *met*a konumda bulunduğundan zayıf spin-spin etkileşimler gösterir ve bu nedenle düşük eşleşme sabitine sahip bir triplet yapısı ortaya çıkar. Aynı zamanda C_2 konumu, nitro grubuna *orto* konumda yer aldığı için güçlü bir elektron çekici etkiye maruz kalmaktadır. Bu konumsal yakınlık, protonun çevresindeki elektron yoğunluğunu önemli ölçüde azaltır ve onu halkadaki en fazla antiperdelenmiş proton haline getirir. Bu nedenle, C_2 protonu spektrumda en yüksek kimyasal kayma değerlerinden biri olan δ 8,45 ppm'de (1H, t, *J*=1,83 Hz) gözlenmektedir.

δ 8,48 ppm'de gözlenen dubletin dubleti (dd, *J*=8,24 ve 1,37 Hz) yapısındaki sinyal ise C_4 konumundaki protona aittir. Bu proton, hem C_5-H ile *orto* hem de C_2-H ile *meta* spin-spin etkileşimi göstermektedir. Farklı büyüklükte iki etkileşim sabiti nedeniyle sinyali dubletin dubleti olarak gözlenmektedir. C_4 konumu, nitro grubuna *orto* pozisyonda yer almakta olup, bu nedenle grubun indüktif etkisine doğrudan maruz

kalır. Ancak sinyalin şekillenmesinde özellikle C_2 ve C_5 protonlarıyla olan spin-spin etkileşimler belirleyici rol oynamaktadır (Bkz. Tablo 5-17, Tablo 5-18 ve Tablo 5-19).

Sübstitüentlerin etkileri, ^{1}H-NMR spektrumunda aromatik protonların kimyasal kayma değerlerindeki değişimler aracılığıyla açıkça gözlemlenmektedir. Elektron verici gruplar, protonların manyetik ortamını perdeleyerek kimyasal kayma değerlerinde gerilemeye yol açarken; elektron çekici gruplar, manyetik perdelemeyi azaltarak kimyasal kayma değerlerinde yükselmeye neden olmaktadır.

1,2,3-Triazol halkasına bağlı 4-sübstitüe fenil türevlerinde, triazol halkasının indüktif ve rezonans etkileri ile 4-konumundaki sübstitüentlerin neden olduğu elektronik etkileşimler dikkate alınarak, fenil halkasına ait protonların kimyasal kayma değerleri hesaplanmıştır (Tablo 5-20).



4a-4z

Tablo 5-20: 4 konumunda farklı sübstitüentler taşıyan 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

R	H	Hesaplanan	Deneysel
4-F **(4c)**	**Fen. $C_{2,6}$**	7,27 + 0,42 - 0,02 = 7,67	7,67-7,68
	Fen. $C_{3,5}$	7,27 + 0,50 - 0,23 = 7,54	7,52

R	H	Hesaplanan	Deneysel
4-Cl **(4e)**	**Fen. $C_{2,6}$**	7,27 + 0,42 - 0,06 = 7,63	7,66
	Fen. $C_{3,5}$	7,27 + 0,50 - 0,01 = 7,76	7,75

R	H	Hesaplanan	Deneysel
4-Br **(4g)**	**Fen. $C_{2,6}$**	7,27 + 0,42 - 0,11 = 7,58	7,59
	Fen. $C_{3,5}$	7,27 + 0,50 + 0,17 = 7,94	7,88

R	H	Hesaplanan	Deneysel
4-I **(4k)**	**Fen. $C_{2,6}$**	7,27 + 0,42 - 0,12 = 7,57	7,42
	Fen. $C_{3,5}$	7,27 + 0,50 +0,38 = 8,15	8,03

R	H	Hesaplanan	Deneysel
4-CH_3 **(4k)**	**Fen. $C_{2,6}$**	7,27 + 0,42 - 0,12 = 7,57	7,35
	Fen. $C_{3,5}$	7,27 + 0,50 - 0,20 = 7,57	

R	H	Hesaplanan	Deneysel
4-CF_3 **(4m)**	**Fen. $C_{2,6}$**	7,27 + 0,42 + 0,19 = 7,88	8,06
	Fen. $C_{3,5}$	7,27 + 0,50 + 0,35 = 8,12	7,88

R	H	Hesaplanan	Deneysel
4-OCH_3 **(4o)**	**Fen. $C_{2,6}$**	7,27 + 0,42 - 0,12 = 7,57	7,51
	Fen. $C_{3,5}$	7,27 + 0,50 - 0,49 = 7,28	7,18

R	H	Hesaplanan	Deneysel
4-OCF_3 **(4r)**	**Fen. $C_{2,6}$**	7,27 + 0,42 + 0,10 = 7,79	7,77-7,79
	Fen. $C_{3,5}$	7,27 + 0,50 – 0,07 = 7,70	7,68

R	H	Hesaplanan	Deneysel
4-OC_2H_5 **(4t)**	**Fen. $C_{2,6}$**	7,27 + 0,42 - 0,12 = 7,57	7,55
	Fen. $C_{3,5}$	7,27 + 0,50 - 0,49 = 7,28	7,20

R	H	Hesaplanan	Deneysel
4-NO_2 **(4 y)**	**Fen. $C_{2,6}$**	7,27 + 0,42 + 0,26 = 7,95	7,93-7,96
	Fen. $C_{3,5}$	7,27 + 0,50 + 0,93 = 8,70	8,50

1,2,3-Triazol halkasının 1-konumuna bağlı ve fenil halkasının 4-konumunda sübstitüent içeren türevlerde, fenil protonlarının kimyasal kayma değerleri; hem triazol halkasının indüktif ve rezonans etkileri hem de sübstitüentin elektronik özelliklerinin birleşik etkisiyle değişiklik göstermiştir. Bu bağlamda, protonlar birbirlerine göre daha yüksek veya daha düşük ppm değerlerinde rezonans sinyalleri vermiştir.

4c bileşiğinde yer alan 4-floro sübstitüe fenil halkasındaki flor atomu, yüksek elektronegatifliği ve güçlü indüktif elektron çekici özelliğiyle dikkat çeker. Bu nedenle fenil halkasındaki protonlar, özellikle flor atomuna *orto* konumda bulunan C_3 ve C_5 protonları, belirgin şekilde antiperdelemeye uğramış ve δ 7,78 ppm'de, 2H'lık bir dublet (*J*=8,70 Hz) olarak gözlemlenmiştir. C_2 ve C_6 protonları ise, C_3 ve C_5 protonları ile olan *orto* etkileşimlerin yanı sıra flor atomuyla olan *meta* etkileşimlerin birleşik etkisiyle δ 7,67 ve 7,68 ppm aralığında iki ayrı dublet (*J*=9,00 Hz) şeklinde rezonans vermiştir. Bu durum, fenil proton sinyallerinin spektral ayrım sırasını doğrulamaktadır. Fenil $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ protonlarının gözlenen kimyasal kayma değerleri, teorik olarak hesaplanan değerlerle yüksek uyum göstermiştir. (Tablo 5-17, Tablo 5-18 ve Tablo 5-20).

4e bileşiğinde, fenil halkasının 4-konumunda bulunan klor grubu, elektronegatif bir halojen olarak flor kadar güçlü olmasa da belirgin bir antiperdeleme etkisi göstermektedir. Bu etkinin sonucu olarak, klor atomuna *orto* konumda yer alan C_3 ve C_5 protonları, δ 7,75 ppm'de 2H'lık bir dublet (*J*=8,70 Hz) şeklinde daha düşük alanlarda rezonans vermektedir. Buna karşılık, *meta* konumda yer alan C_2 ve C_6 protonları, bu etkiden daha az etkilenerek δ 7,66 ppm'de 2H'lık bir dublet (*J*=8,85 Hz) olarak, daha yüksek alanda sinyal vermiştir. Gözlemlenen bu kimyasal kayma değerleri, teorik hesaplamalar ve sübstitüent etkileriyle yüksek düzeyde uyumluluk göstermekte olup, yapısal doğruluğu desteklemektedir (Tablo 5-17, Tablo 5-18 ve Tablo 5-20).

4g bileşiğinde fenil halkasının 4-konumunda yer alan brom grubu, ^{1}H-NMR spektrumu açısından 4-floro ve 4-kloro sübstitüsyonlu türevlerle benzerlik göstermektedir. Bu bileşikte, brom atomuna *orto* konumda yer alan C_3 ve C_5 protonları, δ 7,88 ppm'de gözlenen 2H'lık bir dublet (*J*=9,0 Hz) ile daha düşük alanda rezonans verirken; *meta* konumda bulunan C_2 ve C_6 protonları, δ 7,59 ppm'deki 2H'lık dublet (*J*=8,70 Hz) ile daha yüksek alanda sinyal vermiştir. Deneysel olarak elde edilen bu kimyasal kayma değerleri, teorik hesaplamalarla büyük ölçüde uyum göstermekte olup, bileşiğin yapısal doğruluğunu desteklemektedir (Tablo 5-17, Tablo 5-18 ve Tablo 5-20).

4i bileşiğinde yer alan iyot atomu, halojenler arasında en büyük atomik hacme sahip olması nedeniyle, kısmen perdeleyici bir etki oluşturarak kimyasal kaymaları sınırlı ölçüde azaltabilir. Ancak genel elektronik etkisi antiperdeleme yönündedir. Halojen içeren diğer fenil sübstitüentli bileşiklerde gözlemlenen eğilimle uyumlu olarak, **4i** bileşiğinde de iyot atomunun *orto* konumunda bulunan C_3 ve C_5 protonları, δ 8,03 ppm'de gözlenen 2H'lık bir dublet (*J*=8,54 Hz) olarak aşağı alanda rezonans vermektedir. Buna karşılık, *meta* konumda yer alan C_2 ve C_6 protonları ise δ 7,42 ppm'deki 2H'lık dublet (*J*=8,54 Hz) şeklinde daha yukarı alanda sinyal vermiştir. Elde edilen bu deneysel kimyasal kayma değerleri, teorik hesaplamalarla büyük ölçüde uyumlu olup yapı tayinini desteklemektedir (Tablo 5-17, Tablo 5-18 ve Tablo 5-20).

4k bileşiğinde, fenil halkasının 4-konumunda yer alan metil grubu, zayıf bir elektron verici sübstitüent olarak, rezonans etkisi yoluyla aromatik protonların daha fazla perdelemeye maruz kalmasına neden olmuştur. Bu durum, ilgili protonların daha perdelenmiş bir manyetik çevrede yer almasına ve kimyasal kaymalarının δ 7,47 ppm'de gözlenen 4H'lık singlet şeklinde, yukarı alanda rezonans vermesine yol açmıştır. Ayrıca metil grubuna ($-CH_3$) ait alifatik protonlar, δ 2,43 ppm'de 3H'lık bir singlet olarak gözlemlenmiş; bu değer, metil grubunun doğrudan aromatik halka ile konjuge olmasından kaynaklanan rezonans etkisini yansıtmaktadır (Tablo 5-17, Tablo 5-18 ve Tablo 5-20).

4m bileşiğinde, fenil halkasının 4-konumunda yer alan triflorometil ($-CF_3$) grubu, güçlü elektron çekici özelliğiyle hem *orto* ($C_{3,5}$) hem de özellikle *meta* ($C_{2,6}$) konumundaki protonların elektron yoğunluğunu azaltarak, bu protonların daha aşağı alanlarda rezonans vermesine neden olmuştur. Bu bileşikte ilgili protonlar sırasıyla δ 8,06 ppm'de C_2 ve C_6 protonları (2H, dublet, *J*=8,39 Hz) ve δ 7,88 ppm'de C_3 ve C_5 protonları (2H, dublet, *J*=8,24 Hz) olarak gözlemlenmiştir. Ancak, teorik hesaplamalarla karşılaştırıldığında bu iki proton grubunun kimyasal kayma sıralaması ters yönde gerçekleşmiştir. Bu durumun açıklığa kavuşturulması amacıyla yapılan ^{13}C-NMR ve HSQC analizleri, proton-karbon korelasyonlarını belirlemede yol gösterici olmuştur. Özellikle, C_3 ve C_5 karbonları, flor atomlarıyla belirgin etkileşime girerek *J*=22,06 Hz'lik bir karbon-flor spin-spin bağlantısı göstermiştir. Buna karşın, C_2 ve C_6 karbonları flor ile daha zayıf bir etkileşim sergileyerek *J*=2,76 Hz'lik bir bağlanma sabiti vermiştir. Bu karbonların HSQC spektrumlarında korele olduğu proton sinyalleri

dikkate alınarak, ^{1}H-NMR spektrumundaki protonların doğru ataması gerçekleştirilmiştir (Tablo 5-17, Tablo 5-18 ve Tablo 5-20).

4o bileşiğinde fenil halkasının 4-konumunda bulunan metoksi grubu, elektron verici özelliği sayesinde rezonans yoluyla aromatik halkadaki protonlar üzerinde perdeleyici bir etki yaratmaktadır. Bu etki sonucunda, metoksi grubunun *orto* konumundaki C_3 ve C_5 protonları, daha yoğun perdelemeye maruz kalarak δ 7,18 ppm'de gözlenen 2H'lık dublet (*J*=8,54 Hz) şeklinde daha yukarı alanda rezonans vermiştir. Buna karşılık, *meta* konumundaki C_2 ve C_6 protonları, daha az perdeleme etkisi nedeniyle δ 7,51 ppm'deki 2H'lık dublet (*J*=8,70 Hz) ile daha aşağı alanda sinyal vermiştir. Ayrıca, metoksi grubuna ait -OCH_3 protonları, oksijen atomunun elektronegatif etkisiyle alifatik bölgede yer alarak δ 3,87 ppm'de 3H'lık singlet şeklinde gözlemlenmiştir (Tablo 5-17, Tablo 5-18 ve Tablo 5-20).

4r bileşiğinde, fenil halkasının 4-konumunda yer alan triflorometoksi (-OCF_3) grubu, güçlü elektron çekici karakteriyle özellikle *meta* konumundaki C_2 ve C_6 protonları üzerinde belirgin bir antiperdeleme etkisi göstermiştir. Bu protonlar, δ 7,77-7,79 ppm aralığında gözlenen 4H'lık multiplet içerisinde rezonans vermiştir. Söz konusu multiplet aynı zamanda 4-sülfamoilfenil halkasının C_3 ve C_5 protonlarını da içermektedir. Öte yandan, -OCF_3 grubuna *orto* konumda yer alan C_3 ve C_5 protonları, daha az elektron çekici etkiye maruz kaldığından, δ 7,68 ppm'de gözlenen 2H'lık dublet (*J*=8,54 Hz) olarak daha yukarı alanda rezonans vermiştir. Bu kimyasal kayma değerleri, sübstitüentin indüktif etkisi ve yapısal doğruluk açısından değerlendirildiğinde literatürdeki verilerle uyum göstermektedir (Tablo 5-17, Tablo 5-18 ve Tablo 5-20).

4t bileşiği, fenil halkasının 4-konumunda etoksi grubu içermekte olup, gözlemlenen etkiler ve yapılan değerlendirmeler **4o** bileşiği ile büyük ölçüde benzerlik göstermektedir. Bu bileşikte, 4-etoksifenil halkasının *orto* konumundaki C_3 ve C_5 protonları, δ 7,20 ppm'de 2H'lık dublet (*J*=9,00 Hz) şeklinde; *meta* konumundaki C_2 ve C_6 protonları ise δ 7,55 ppm'de 2H'lık dublet (*J*=9,00 Hz) şeklinde gözlemlenmiştir. Ayrıca, 4-konumunda yer alan etoksi grubuna ait alifatik protonlar δ 1,39 ppm'de 3H'lık triplet ($_J$=6,87 Hz, CH_3) ve δ 4,15 ppm'de 2H'lık quartet (*J*=6,87 Hz, CH_2) olarak belirlenmiştir. Bu kimyasal kayma değerleri, ^{1}H-NMR spektral analizleri kapsamında **4o** bileşiği ile tutarlı bir şekilde değerlendirilmiştir (Tablo 5-17, Tablo 5-18 ve Tablo 5-20).

4y bileşiğinde, fenil halkasının 4-konumunda yer alan nitro (-NO_2) grubu, hem güçlü indüktif hem de mezomerik etkileriyle belirgin bir elektron çekici karakter sergilemiştir. Bu etkiler, diğer sübstitüentlere kıyasla daha baskın olup, özellikle *orto* konumda bulunan C_3 ve C_5 protonlarının belirgin şekilde antiperdelemeye maruz kalmasına neden olmuştur. Sonuç olarak, fenil halkasına ait protonlar oldukça düşük alanda rezonans olmuştur. Bu bağlamda, C_3 ve C_5 protonları δ 8,50 ppm'de gözlenen 2H'lık bir dublet (*J*=9,00 Hz) olarak tanımlanırken; 4-sülfamoilfenil ve 4-nitrofenil halkalarının C_2 ve C_6 protonları δ 7,93-7,96 ppm aralığında gözlenen 4H'lık bir multiplet şeklinde tanımlanmıştır (Tablo 5-17, Tablo 5-18 ve Tablo 5-20).

Tablo 5-21: 2-Konumunda nitro grubu (-NO_2) bulunan 4u bileşiğine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

R	H	Hesaplanan	Deneysel
2-NO_2 **(4u)**	**Fen. C_3**	7,27 + 0,50 + 0,93 = 8,7	8,34
	Fen. C_4	7,27 + 0,34 + 0,26 = 7,87	7,96
	Fen. C_5	7,27 + 0,50 + 0,39 = 8,16	8,05
	Fen. C_6	7,27 + 0,42 + 0,26 = 7,95	7,87

4u bileşiğinde, 1,2,3-triazol halkasının 1-konumuna bağlanmış fenil halkasının 2-konumunda bir nitro grubu (-NO_2) yer almaktadır. Nitro grubu, güçlü elektron çekici karakterini hem indüktif hem de rezonans etkisiyle göstermekte olup, fenil halkasında yer alan protonların çevresindeki elektron yoğunluğunu azaltarak kimyasal kaymalarının daha yüksek ppm değerlerine kaymasına neden olmaktadır. Bu bağlamda, nitro grubuna hem rezonans hem de indüktif olarak en yakın konumda bulunan C_3-H protonu δ 8,34 ppm'de gözlenmiş ve en yüksek kimyasal kayma değerine ulaşmıştır. C_5-H (δ 8,05 ppm) ve C_4-H (δ 7,96 ppm) protonları, nitro grubuna daha uzak konumda yer almakla birlikte, elektron çekici etkinin etkisiyle kayda değer bir şekilde aşağı alanlara kaymıştır. C_6-H protonu ise nitro grubuna *meta* konumda bulunmakta olup, δ 7,87 ppm'de rezonans vererek elektron çekici etkinin güçlü biçimde hissedildiği bir diğer pozisyonu temsil etmektedir (Tablo 5-21).

4z bileşiğinde, fenil halkasının 2-konumunda yer alan metoksi grubu (-OCH_3) elektron verici özellik gösterirken, 4-konumda bulunan nitro grubu (-NO_2) ise güçlü bir elektron çekici gruptur. Metoksi grubu etkisini hem indüktif hem de rezonans yoluyla iletirken, nitro grubu da benzer şekilde çift yönlü bir elektron çekici etki oluşturur. Bu iki grubun halkada zıt elektronik etkiler yaratması, protonların kimyasal çevrelerini farklı biçimlerde etkilemiş ve protonların hem yüksek hem de düşük ppm bölgelerinde rezonans vermesine neden olmuştur (Tablo 5-22).

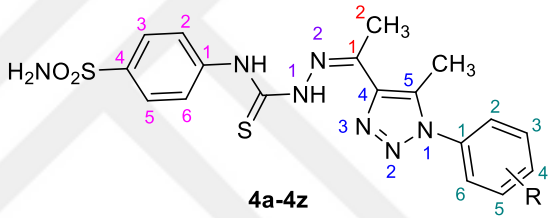
Tablo 5-22: 4z bileşiğine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

R	H	Hesaplanan	Deneysel
2-OCH_3, 4-NO_2 **(4z)**	**Fen. C_3**	7,27 + 0,50 - 0,49 + 0,93 = 8,21	8,11
	Fen. C_5	7,27 + 0,50 - 0,44 + 0,93 = 8,26	8,06
	Fen. C_6	7,27 + 0,42 -0,12 + 0,26 = 7,83	7,81

δ 8,11 ppm'de yer alan C_3-H protonu, hem metoksi hem de nitro grubuna *orto* konumda bulunmakta olup, bu iki grubun karşıt elektronik etkileriyle belirgin şekilde antiperdelemeye uğramıştır. δ 8,06 ppm'de gözlenen C_5-H protonu ise nitro grubuna *orto* konumda yer almakta ve güçlü bir elektron çekici etkiye maruz kalarak antiperdeleme göstermektedir. δ 7,81 ppm'deki C_6-H protonu ise hem metoksi hem de nitro grubuna *meta* konumda bulunur. Bu durumda, metoksi grubunun rezonans yoluyla sağladığı perdeleyici etkisi, nitro grubunun elektron çekici etkisini kısmen dengelemiş ve bu protonun daha yukarı alanda (düşük ppm değeriyle) rezonans vermesine neden olmuştur.

Bu bileşikte -NO_2 ve -OCH_3 gruplarının birlikte oluşturduğu elektronik yapı, fenil halkasındaki protonların genel olarak düşük alanda rezonans vermesine neden olmuş, ancak kimyasal kayma değerleri protonların pozisyonuna göre değişkenlik göstermiştir. Özellikle nitro grubunun baskın elektron çekici etkisi ön planda olsa da, metoksi grubunun perdeleyici katkısı bazı protonların daha korunaklı manyetik çevrelerde yer almasına yol açmıştır.

Son ürün olan **4a**-**4z** türevlerine ait ^{1}H NMR spektrumları, tetrametilsilan (TMS) iç referans olarak kullanılarak ve DMSO-d_6 çözücüsü içerisinde kaydedilmiştir. Elde edilen ^{1}H NMR verileri Tablo 5.23'te sunulmuştur.



4a-4z

Tablo 5-23: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşiklerin (4a-4z) ^{1}H-NMR bulguları (500 MHz, DMSO-d6/TMS, δ ppm)

Madde	R	N=C-CH_3	Triazol C_5-CH_3	R	4-Sülfamoilfenil protonları	Triazol C_1-fenil protonları	SO_2NH_2	CSNH	Hidrazin N_1-H
4a	H	2,58 (3H, s)	2,58 (3H, s)	-	7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H) 7,94 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)	7,58-7,62 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H) 7,63-7,71 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H)	7,32 (2H, s)	9,97 (1H, s)	11,10 (1H, s)
4b	3-F	2,57 (3H, s)	2,60 (3H, s)	-	7,78 (2H, d, *J*=8.70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H) 7,93 (2H, d, *J*=8.85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H),	7,49 (1H, dd, *J*=7,93, 1,07 Hz, 3-florofenil C_6-H) 7,52 (1H, td, *J*=8,54, 1,83 Hz, 3-florofenil C_4-H) 7,59 (1H, dt, *J*=9,31, 2,14 Hz, 3-florofenil C_2-H) 7,73 (1H, td, *J*=8,24, 6,2 Hz, 3-florofenil C_5-H)	7,34 (2H, s)	9,97 (1H, s)	11,13 (1H, s)
4c	4-F	2,57 (3H, s)	2,58 (3H, s)	-	7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H) 7,94 (2H, d, *J* = 8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)	7,52 (2H, t, *J*=8,70 Hz, 4-florofenil $C_{3,5}$-H) 7,67, 7,68 (2H, 2d, *J*=9,00 Hz, 4-florofenil $C_{2,6}$-H)	7,34 (2H, s)	9,97 (1H, s)	11,11 (1H, s)

Tablo 5-23: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşiklerin (4a-4z) ^{1}H-NMR bulguları (500 MHz, DMSO-d_6/TMS, δ ppm) (devamı)

Madde	R_1	N=C-CH_3	Triazol C_5-CH_3	R	4-Sülfamoilfenil protonları	Triazol C_1-fenil protonları	SO_2NH_2	CSNH	Hidrazin N_1-H
4d	3-Cl	2,57 (3H, s)	2,59 (3H, s)	-	7,78 (3H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H ve 3-klorofenil C_2-H) 7,93 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)	7,61 (1H, dt, *J*=7,65, 1,53 Hz, 3-klorofenil C_6-H) 7,70 (1H, td, *J*=7,78 Hz, 3-klorofenil C_5-H) 7,72-7,74 (1H, m, 3-klorofenil C_4-H) 7,78 (3H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H ve 3-klorofenil C_2-H)	7,34 (2H, s)	9,96 (1H, s)	11,13 (1H, s)
4e	4-Cl	2,58 (3H, s)	2,59 (3H, s)	-	7,79 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H) 7,94 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)	7,66 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-klorofenil $C_{2,6}$-H), 7,75 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-klorofenil $C_{3,5}$-H)	7,33 (2H, s)	9,97 (1H, s)	11,12 (1H, s)
4f	3-Br	2,57 (3H, s)	2,59 (3H, s)	-	7,78 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H) 7,93 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)	7,61-7,66 (2H, m, 3-bromofenil $C_{4,6}$-H) 7,85-7,88 (1H, m, 3-bromofenil C_5-H) 7,88-7,90 (1H, m, 3-bromofenil C_2-H)	7,34 (2H, s)	9,95 (1H, s)	11,13 (1H, s)
4g	4-Br	2,57 (3H, s)	2,59 (3H, s)	-	7,78 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H) 7,93 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)	7,59 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-bromofenil $C_{2,6}$-H) 7,88 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-bromofenil $C_{3,5}$-H)	7,32 (2H, s)	9,97 (1H, s)	11,12 (1H, s)

Tablo 5-23: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşiklerin (4a-4z) ^{1}H-NMR bulguları (500 MHz, DMSO-d_6/TMS, δ ppm) (devamı)

Madde	R_1	N=C-CH_3	Triazol C_5-CH_3	R	4-Sülfamoilfenil protonları	Triazol C_1-fenil protonları	SO_2NH_2	CSNH	Hidrazin N_1-H
4h	3-I	2,57 (3H, s)	2,58 (3H, s)	-	7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H) 7,93 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)	7,45 (1H, t, *J*=7,93 Hz, 3-iyodofenil C_5-H) 6,64 (1H, dt, *J*=7,93, 1,07 Hz, 3-iyodofenil C_6-H) 7,98-8,01 (2H, m, 3-iyodofenil $C_{2,4}$-H)	7,34 (2H, s)	9,95 (1H, s)	11,12 (1H, s)
4i	4-I	2,56 (3H, s)	2,58 (3H, s)	-	7,78 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H) 7,92 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)	7,42 (2H, d, *J*=8,54 Hz, 4-iyodofenil $C_{2,6}$-H) 8,03 (2H, d, *J*=8,54 Hz, 4-iyodofenil $C_{3,5}$-H)	7,33 (2H, s)	9,97 (1H, s)	11,11 (1H, s)
4j	3-CH_3	2,58 (6H, s, N=C-CH_3 ve triazol C_5-CH_3)	2,58 (6H, s, N=C-CH_3 ve triazol C_5-CH_3)	2,44 (3H, s, 3-CH_3)	7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H) 7,94 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)	7,38 (1H, d, *J*=7,93 Hz, 3-metilfenil C_6-H) 7,41 (1H, yaygın s, 3-metilfenil C_2-H) 7,45 (1H, d, *J*=7,63 Hz, 3-metilfenil C_4-H) 7,54 (1H, t, *J*=7,78 Hz, 3-metilfenil C_5-H)	7,32 (2H, s)	9,96 (1H, s)	11,10 (1H, s)
4k	4-CH_3	2,56 (3H, s)	2,57 (3H, s)	2,43 (3H, s, 4-CH_3)	7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H) 7,94 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)	7,47 (4H, s, 4-metilfenil $C_{2,3,4,5}$-H)	7,33 (2H, s)	9,96 (1H, s)	11,10 (1H, s)

Tablo 5-23: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşiklerin (4a-4z) ^{1}H-NMR bulguları (500 MHz, DMSO-d_6/TMS, δ ppm) (devamı)

Madde	R_1	N=C-CH_3	Triazol C_5-CH_3	R	4-Sülfamoilfenil protonları	Triazol C_1-fenil protonları	SO_2NH_2	CSNH	Hidrazin N_1-H
4l	3-CF_3	2,59 (3H, s)	2,62 (3H, s)	-	7,79 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H), 7,91 -7,94 (4H, m, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H ve 3-triflorometilfenil $C_{5,6}$-H)	7,91 -7,94 (4H, m, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H ve 3-triflorometilfenil $C_{5,6}$-H) 8,03-8,04 (2H, m 3-triflorometilfenil $C_{2,4}$-H)	7,32 (2H, s)	9,94 (1H, s)	11,12 (1H, s)
4m	4-CF_3	2,58 (3H, s)	2,63 (3H, s)	-	7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H) 7,93 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)	7,88 (2H, d, *J*=8,24 Hz, 4-triflorometilfenil $C_{3,5}$-H) 8,06 (2H, d, *J*=8.39 Hz, 4-triflorometilfenil $C_{2,6}$-H)	7,34 (2H, s)	9,99 (1H, s)	11,14 (1H, s)
4n	3-OCH_3	2,58 (3H, s)	2,59 (3H, s)	3,85 (3H, s, 3-OCH_3)	7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H) 7,93 (2H, d, *J*=8,85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)	7,14-7,16 (2H, m, 3-metoksifenil $C_{2,4}$-H) 7,20 (1H, dd, *J*=8,24, 1,53 Hz, 3-metoksifenil C_6-H) 7,57 (1H, t, *J*=8,24 Hz, 3-metoksifenil C_5-H)	7,32 (2H, s)	9,95 (1H, s)	11,10 (1H, s)
4o	4-OCH_3	2,55 (3H, s)	2,57 (3H, s)	3,87 (3H, s, 4-OCH_3)	7,78 (2H, d, *J*=8,39 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H) 7,93 (2H, d, *J*=8,39 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)	7,18 (2H, d, *J*=8,54 Hz, 4-metoksifenil $C_{3,5}$-H) 7,51 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-metoksifenil $C_{2,6}$-H)	7,32 (2H, s)	9,96 (1H, s)	11,09 (1H, s)

Tablo 5-23: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşiklerin (4a-4z) ^{1}H-NMR bulguları (500 MHz, DMSO-d_6/TMS, δ ppm) (devamı)

Madde	R_1	N=C-CH_3	Triazol C_5-CH_3	R	4-Sülfamoilfenil protonları	Triazol C_1-fenil protonları	SO_2NH_2	CSNH	Hidrazin N_1-H
4p	3-OCF_3	2,58 (3H, s)	2,61 (3H, s)	-	7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H) 7,92 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)	7,67-7,70 (2H, m, 3-triflorometoksifenil $C_{4,6}$-H) 7,73 (1H, yaygın s, 3-triflorometoksifenil C_2-H) 7,82 (1H, t, *J*=8,24 Hz, 3-triflorometoksifenil C_5-H)	7,34 (2H, s)	9,96 (1H, s)	11,13 (1H, s)
4r	4-OCF_3	2,58 (3H, s)	2,60 (3H, s)	-	7,77-7,79 (4H, m, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H ve 4-triflorometoksifenil $C_{2,6}$-H) 7,95 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)	7,68 (2H, d, *J*=8,54 Hz, 4-triflorometoksifenil $C_{3,5}$-H) 7,77-7,79 (4H, m, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H ve 4-triflorometoksifenil $C_{2,6}$-H)	7,33 (2H, s)	9,97 (1H, s)	11,12 (1H, s)
4s	3-OC_2H_5	2,58 (3H, s)	2,59 (3H, s)	1,35 (3H, t, *J* =7,02 Hz, 3-OCH_2**CH_3**) 4,12 (2H, q, *J*=7,02 Hz, 3-O**CH_2**CH_3),	7,79 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H) 7,93 (2H, d, *J*=8.85 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)	7,12-7,14 (2H, m, 3-etoksifenil $C_{2,6}$-H) 7,18-7,22 (1H, m, 3-etoksifenil C_4-H) 7,55 (1H, t, *J*=8.39 Hz, 3-etoksifenil C_5-H)	7,33 (2H, s)	9,95 (1H, s)	11,11 (1H, s)
4t	4-OC_2H_5	2,49 (3H, s)	2,50 (3H, s)	1,39 (3H, t, *J* =6,87 Hz, 4-OCH_2**CH_3**) 4,15 (2H, q, *J*=6,87 Hz, 4-O**CH_2**CH_3)	7,81 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H) 7,91 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)	7,20 (2H, d, *J*=9,00 Hz, 4-etoksifenil $C_{3,5}$-H) 7,55 (2H, d, *J*=9,00 Hz, 4-etoksifenil $C_{2,6}$-H)	7,36 (2H, s)	10,48 (1H, s)	12,90 (1H, s)

Tablo 5-23: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşiklerin (4a-4z) ^{1}H-NMR bulguları (500 MHz, DMSO-d_6/TMS, δ ppm) (devamı)

Madde	R_1	N=C-CH_3	Triazol C_5-CH_3	R	4-Sülfamoilfenil protonları	Triazol C_1-fenil protonları	SO_2NH_2	CSNH	Hidrazin N_1-H
4u	2-NO_2	2,56 (3H, s)	2,59 (3H, s)	-	7,78 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H) 7,93 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)	7,87 (1H, d, *J*=7,78 Hz, 2-nitrofenilfenil C_6-H) 7,96 (1H, td, *J*=7,78; 1,22 Hz, 2-nitrofenilfenil C_4-H) 8,05 (1H, td, *J*=7,78, 1,22 Hz, 2-nitrofenilfenil C_5-H) 8,34 (1H, dd, *J*=8,24, 1,22 Hz, 2-nitrofenilfenil C_3-H),	7,33 (2H, s)	9,99 (1H, s)	11,08 (1H, s)
4v	3-NO_2	2,59 (3H, s)	2,65 (3H, s)	-	7,79 (2H, d, *J*=8.70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H) 7,93 (2H, d, *J*=8.54 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H),	7,97 (1H, t, *J*=8.24 Hz, 3-nitrofenilfenil C_5-H) 8,12 (1H, d, *J*=7.93 Hz, 3-nitrofenilfenil C_6-H) 8,45 (1H, t, *J*=1.83 Hz, 3-nitrofenilfenil C_2-H) 8,48 (1H, dd, *J*=8.24, 1.37 Hz, 3-nitrofenilfenil C_4-H)	7,32 (2H, s)	9,96 (1H, s)	11,14 (1H, s)
4y	4-NO_2	2,58 (3H, s)	2,66 (3H, s)		7,79 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H) 7,93-7,96 (4H, m, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H ve 4-nitrofenil $C_{2,6}$-H),	7,93-7,96 (4H, m, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H ve 4-nitrofenil $C_{2,6}$-H) 8,50 (2H, d, *J*=9,00 Hz, 4-nitrofenil $C_{3,5}$-H)	7,33 (2H, s)	9,99 (1H, s)	11,16 (1H, s)
4z	2-OCH_3-4-NO_2	2,44 (3H, s)	2,59 (3H, s)	3,98 (3H, s, 2-OCH_3)	7,77 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{3,5}$-H) 7,91 (2H, d, *J*=8,70 Hz, 4-sülfamoilfenil $C_{2,6}$-H)	7,81 (1H, d, *J*=8,54 Hz, 2-metoksi-4-nitrofenil C_6-H) 8,06 (1H, dd, *J*=8,54, 2,29 Hz, 2-metoksi-4-nitrofenil C_5-H) 8,11 (1H, d, *J*=2,44 Hz, 2-metoksi-4-nitrofenil C_3-H)	7,32 (2H, s)	9,96 (1H, s)	11,06 (1H, s)

5.4.3. ^{13}C-NMR Spektrumlarının Analizi

4a-**4z** bileşik serisine ait DMSO-d_6 çözeltisinde elde edilen ^{13}C-NMR spektrumları, APT (Attached Proton Test) tekniği kullanılarak analiz edilmiştir. Ayrıca, **4z** bileşiği için decoupled spektrum da kaydedilmiştir. Elde edilen veriler Tablo 5-24 ve Tablo 5-25'te ayrıntılı olarak sunulmaktadır.

Bir molekülün ^{13}C-NMR spektrumunun elde edilebilmesi, yalnızca tek bir ölçümle sınırlı kalmaz; güvenilir sonuçlar için birden fazla spektrumun toplanması gerekir. Bu süreçte, veri toplama sistemi her sinyalin ardından başlangıç durumuna dönmelidir. Bu geri dönüş süreci, NMR literatüründe 'rölaksasyon' (relaxation) olarak adlandırılmaktadır. Rölaksasyon süresi, çekirdeğin türüne bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik gösterebilir. Örneğin, protonların (^{1}H) rölaksasyon süresi genellikle oldukça kısa olup bir saniyeden daha kısa sürede tamamlanabilirken, ^{13}C çekirdeklerinde bu süre çok daha uzun olabilir. Bazı karbon çekirdekleri birkaç milisaniyede rölaksasyona uğrayabilirken, bazılarında bu süre yüzlerce saniyeye kadar çıkabilmektedir (Balcı 2016).

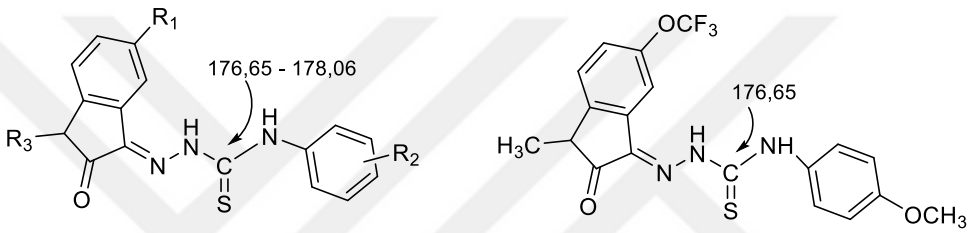
^{13}C-NMR analizinde kullanılan APT tekniği, karbon atomlarının çevresinde bağlı proton sayısına göre sinyal ayrımı yapılmasını sağlar. Bu yöntemle, özellikle metil (CH_3) ve tersiyer (CH) karbonları ile metilen (CH_2) ve kuaterner (C) karbonları birbirinden ayırt edilebilir. Teorik olarak, metilen karbonları ile kuaterner karbonlar da ayrılabilir; çünkü kuaterner karbonlar, proton içermedikleri için spektrumda daha zayıf sinyaller verir (Furrer 2021).

Kuaterner karbonlar, bağlı proton içermedikleri için rölaksasyon süreçlerinde dipol-dipol etkileşimleri aracılığıyla etkin bir şekilde enerji kaybedemezler. Bu durum, onların diğer karbon türlerine kıyasla çok daha uzun rölaksasyon sürelerine sahip olmalarına neden olur. Ayrıca proton içermemeleri, Nükleer Overhauser Etkisi (NOE) yoluyla sinyal şiddetlerinin artırılmasını da engeller. Bu nedenlerle, ^{13}C-NMR spektrumlarında kuaterner karbonlara ait sinyaller genellikle düşük yoğunlukta gözlenir ve tanımlanmaları dikkatli bir spektral yorumlama gerektirir (Balcı 2016).

5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il grubu içeren ve 2-[1-(5-metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-

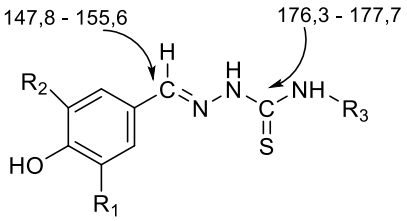
1-karbotiyoamid iskeletine sahip bileşiklerin yapısal karmaşıklığı ve içerdiği farklı kimyasal ortamlar göz önüne alındığında, ^{13}C-NMR spektroskopisi verilerinin yorumlanması oldukça ayrıntılı ve dikkatli bir analiz süreci gerektirmektedir.

Güzel ve arkadaşları, isatin içeren tiyosemikarbazon türevlerinin (**a**) ^{13}C-NMR spektrumlarında tiyon grubuna ait sinyalleri δ 176,65-178,06 ppm aralığında gözlemlemiştir (Güzel ve ark. 2008). Benzer şekilde, Soylu-Eter ve arkadaşları, (4-metoksifenil)-2-(1-metil-2-okso-5-(triflorometoksi)indolin-3-iliden)hidrazin-1-karbotiyoamidin bileşiği (**b**)'de δ 176,65 ppm'de rezonans gösteren sinyali tiyon grubuna ait olarak tanımlamıştır (Soylu-Eter ve ark. 2021).



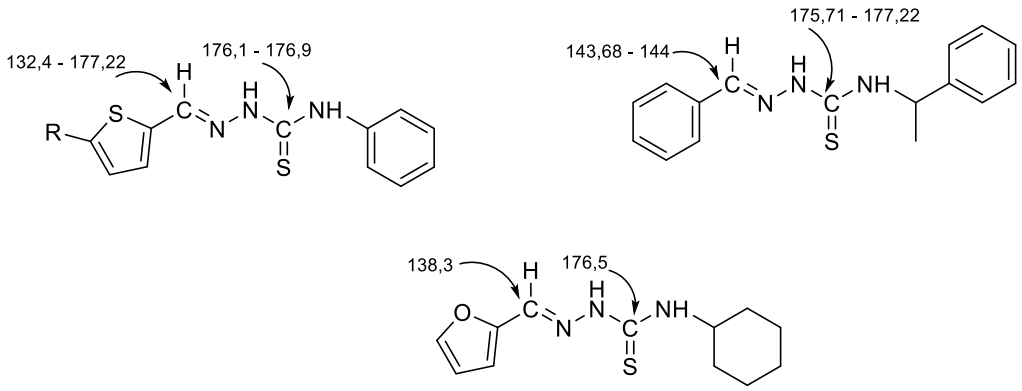
a **b**

Ayrıca, Hussein ve arkadaşları, ^{13}C-NMR analizlerinde C=S gruplarına ait sinyallerin δ 176,3-177,7 ppm aralığında, C=N gruplarına ait sinyallerin ise δ 147,8-155,6 ppm aralığında gözlendiğini raporlamışlardır (Hussein 2019).

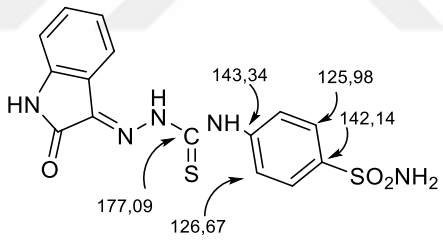


Karaküçük-İyidoğan ve arkadaşları, çeşitli tiyosemikarbazon bileşiklerinin ^{13}C-NMR spektrumlarında δ 176,1-176,9 ppm aralığında gözlemlenen sinyalleri C=S grubuna, δ 132,4-138,3 ppm aralığındaki sinyalleri ise C=N grubuna ait olarak yorumlamışlardır. Benzer şekilde, Taşdemir ve arkadaşları (2015), farklı kiral tiyosemikarbazon bileşiklerinde C=S grubuna ait sinyalleri δ 175,71-177,22 ppm aralığında, C=N grubuna ait sinyalleri ise δ 143,68-144,0 ppm civarında gözlemlemişlerdir. Aynı araştırma grubu, başka bir çalışmalarında δ 174,22-176,21 ppm

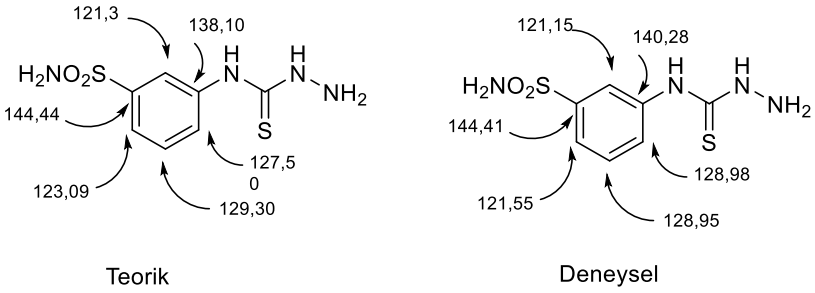
aralığındaki sinyalleri C=S grubuna, δ 137,28-140,65 ppm aralığındaki sinyalleri ise C=N grubuna ait olarak değerlendirmiştir (Karaküçük-İyidoğan 2011).



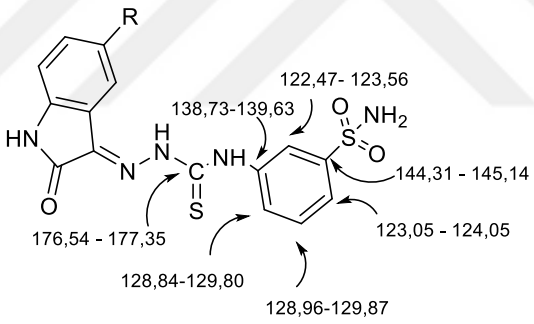
Karalı ve arkadaşları, 2-(2-oksoindolin-3-iliden)-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamidin bileşiğinin karakterizasyonu sırasında, ^{13}C-NMR spektrumunda δ 177,09 ppm'de gözlemlenen sinyali C=S grubuna; δ 143,34 ppm'deki sinyali 4-sülfamoilfenil grubunun C_1 karbonuna; δ 142,14 ppm'deki sinyali C_4 karbonuna; δ 126,67 ppm'deki sinyalleri C_3 ve C_5 karbonlarına; δ 125,98 ppm'deki sinyalleri ise C_2 ve C_6 karbonlarına ait olarak tanımlamışlardır (Karalı ve ark. 2017).



Eraslan Elma, *N*-(3-sülfamoilfenil)hidrazin karbotiyoamidin bileşiğinde yer alan benzen aromatik karbonlarının kimyasal kaymaları üzerindeki sülfonamid ve tiyosemikarbazid gruplarının etkilerini incelemiştir. -SO_2NH_2 grubunun *ipso*, *orto*, *meta* ve *para* karbonlar üzerindeki etkileri sırasıyla +15,30; -2,96; +0,38 ve +3,24 ppm olarak belirlenirken, tiyosemikarbazid grubunun aynı konumlardaki karbonlara etkileri sırasıyla +9,22; -4,24; +0,42 ve -2,45 ppm olarak bulunmuştur. Bu teorik verilerin deneysel sonuçlarla uyumlu olduğu gözlemlenmiştir (Eraslan Elma ve ark. 2017).



Eraslan Elma, yukarıda belirtilen verilere dayanarak 2-(5-sübstitüe-2-oksoindolin-3-iliden)-*N*-(3-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevlerinin yapısal karakterizasyonunu gerçekleştirmiştir. Yapılan ^{13}C-NMR analizlerinde, δ 176,54-177,35 ppm aralığında gözlemlenen sinyaller C=S grubuna; δ 144,31-145,14 ppm aralığındaki sinyaller C_3 karbonuna; δ 138,73-139,63 ppm aralığı C_1 karbonuna; δ 128,96–129,87 ppm aralığı C_5 karbonuna; δ 128,84-129,80 ppm aralığı C_6 karbonuna; δ 123,05–124,05 ppm aralığı C_4 karbonuna ve δ 122,47-123,56 ppm aralığı ise C_2 karbonuna ait olarak değerlendirilmiştir (Eraslan Elma ve ark. 2017).

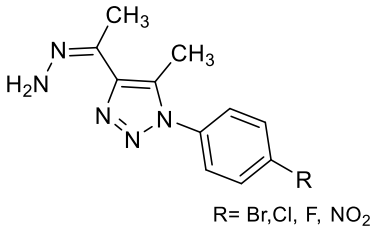


Othman ve arkadaşları, çalışmalarında iki farklı triazol türevi olan 1-(4-sübstitüe-fenil)-4-(1-hidrazonoetil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol (**a**) ile 2-(1-(1-(4-sübstitüe-fenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden)-*N*-aril-hidrazin-1-karbotiyoamid (**b**) bileşiklerini sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin yapısal doğrulamaları, özellikle sübstitüent etkilerini değerlendirmek amacıyla, detaylı ^{13}C-NMR spektroskopik analizleriyle gerçekleştirilmiştir. (**a**) tipi bileşiklerde, R=Cl sübstitüsyonu durumunda δ 143,8 ppm'de gözlenen C=N karbona ait sinyal karakteristik olarak tanımlanırken; diğer aromatik ve alifatik karbon atomlarına ait sinyaller sırasıyla δ 138,4; 134,8; 134,1; 130,4; 129,6 (2C); 127,0 (2C); 12,0 ve 10,3 ppm değerlerinde tespit edilmiştir. Aynı seride R=NO_2 grubunun varlığı, δ 149,4 ve 145,8 ppm'de gözlenen C=N sinyalleriyle bu bölgedeki elektron yoğunluğundaki değişimi yansıtmış; diğer karbonlara ait

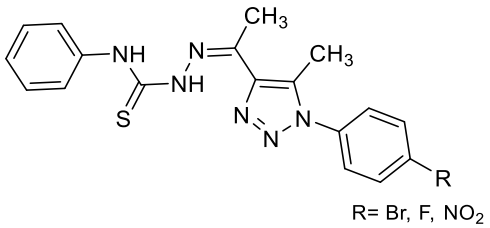
kimyasal kaymalar ise δ 142,8; 138,1; 135,4; 129,6 (2C); 123,0 (2C); 11,2 ve 10,1 ppm olarak belirlenmiştir.

(b) tipi bileşiklerde ise, R=Br sübstitüenti için δ 176,8 ppm'de gözlenen C=S karbon sinyali dikkat çekici olup; bu sinyale ek olarak aromatik ve alifatik bölgede δ 145,6; 142,8; 139,3; 135,9; 135,1; 133,8; 133,2; 128,7 (2C); 127,8; 125,6; 125,3; 124,2; 123,5; 67,5; 15,4 ve 11,3 ppm değerlerinde sinyaller kaydedilmiştir. R=F içeren türevlerde ise, δ 284,4 ppm değerinde gözlenen C=S karbonu, δ 164,3 ppm'de ^{1}J = 245,4 Hz F atomu ile doğrudan etkileşim gösteren aromatik karbonlara ait etkileşim sabitini, δ 117,1 ppm'de gözlenen flor atomu ile iki bağ üzerinden etkileşen karbonlara ait ^{2}J= 21,8 Hz eşleşme sabitine sahip diğer aromatik karbon sinyalleri, flor atomunun etkileşim etkisini göstermektedir. Diğer kimyasal kaymalar ise δ 145,6; 139,3; 138,5; 132,4; 129,0 (2C); 127,8; 126,5 (2C); 123,0; 122,5; 15,4 ve 11,3 ppm'de yer almaktadır. Son olarak, R=NO_2 sübstitüentine sahip **(b)** bileşiğinde δ 176,4 ppm'deki C=S sinyali dışında, δ 147,7; 144,9; 142,8; 140,2; 138,8; 133,6; 128,0 (2C); 127,2; 126,5; 125,2 (2C); 125,0; 123,0; 122,5; 15,0 ve 11,1 ppm aralığında çeşitli aromatik ve alifatik karbon sinyalleri gözlemlenmiştir.

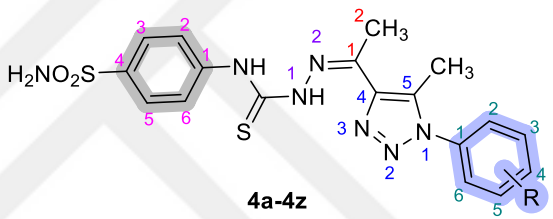
Bu bulgular, farklı sübstitüentlerin elektron dağılımı ve rezonans etkileri nedeniyle hem triazol halkası hem de karbotiyoamid iskeleti üzerinde kayda değer kimyasal kayma farklılıkları oluşturduğunu ortaya koymaktadır. ^{13}C-NMR verileri, özellikle C=N ve C=S gibi fonksiyonel gruplara ait karbon atomlarının tespitinde sağladığı hassasiyet sayesinde, bileşiklerin yapısal doğrulamasında önemli bir rol oynamaktadır (Othman ve ark. 2022).



a



b



4a-4z

Tablo 5-24: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşiklerinin (4a-4z) 4-sülfamoilfenil ve triazol C1-fenil artıklarına ait ^{13}C-NMR bulguları (125 MHz, DMSO-d$_6$/TMS, δ ppm)

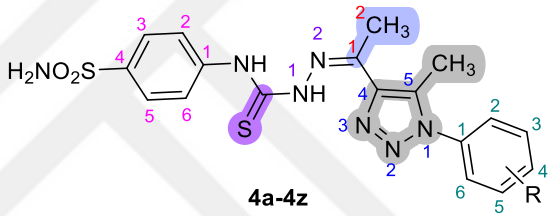
		4-Sülfamoilfenil				1,2,3-Triazol C_1-fenil						
Bileşik	**R**	**C_1**	**C_2 / C_6**	**C_3 / C_5**	**C_4**	**C_1**	**C_2**	**C_3**	**C_4**	**C_5**	**C_6**	**R**
4a (APT)	H	140,27	123,71	125,85	142,39	135,93	126,40	130,25	130,42	130,25	126,40	-
4b (APT)	3-F	140,27	123,74	126,41	142,35	137,12 (d, *J*=10,11 Hz)	113,46 (d, *J*=24,82 Hz)	162,52 (d, *J*=246,32 Hz)	117,47 (d, *J*=21,14 Hz)	132,14 (d, *J*=9,19 Hz)	122,15 (d, *J*=2,76 Hz)	-
4c (APT)	4-F	140,28	123,69	126,41	142,38	132,31 (d, *J*=2,76 Hz)	128,32 (d, *J*=9,19 Hz)	117,22 (d, *J*=23,90 Hz)	162,91 (d, *J*=247,27 Hz)	117,22 (d, *J*=23,90 Hz)	128,32 (d, *J*=9,19 Hz)	-
4d (APT)	3-Cl	140,28	123,76	126.42	142,34	134,41	125,79	137,04	130,50	131,94	124,70	-
4e (APT)	4-Cl	140.28	123.72	126.40	142.38	134.71	127.62	130.31	135.03	130.31	127.62	-
4f (APT)	3-Br	140,29	123,77	126,41	142,34	137,12	128,14	122,59	132,14	133,39	125,07	-
4g (APT)	4-Br	140,29	123,72	126,40	142,38	135,15	127,83	133,25	123,57	133,25	127,83	-

Tablo 5-24: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşiklerinin (4a-4z) 4-sülfamoilfenil ve triazol C_1-fenil artıklarına ait ^{13}C-NMR bulguları (125 MHz, DMSO-d_6/TMS, δ ppm) (devamı)

		4-Sülfamoilfenil				1,2,3-Triazol C_1-fenil						
Bileşik	**R**	**C_1**	**C_2 / C_6**	**C_3 / C_5**	**C_4**	**C_1**	**C_2**	**C_3**	**C_4**	**C_5**	**C_6**	**R**
4h (APT)	3-I	140,28	123,80	126,41	142,31	136,90	134,04	95,57	139,18	132,04	125,36	-
4i (APT)	4-I	140,27	123,78	126,40	142,38	135,56	127,72	139,08	96,95	139,08	127,72	-
4j (APT)	3-CH_3	140,28	123,74	126,40	142,38	135,87	126,21	140,10	131,00	129,99	122,88	21,25 (3-CH_3)
4k (APT)	4-CH_3	140,28	123,74	126,39	142,40	133,49	125,64	130,62	140,21	130,62	125,64	21,23 (4-CH_3)
4l (APT)	3-CF_3	140,34	123,78	126,42	142,34	136,54	122,75 (q, *J*=3,68 Hz)	130,93 (q, *J*=32,17 Hz)	127,40 (q, *J*=2.76 Hz)	131,73	130,03	123,89 (q, 273,00 Hz, 3-CF_3)
4m (APT)	4-CF_3	140,28	123,78	125,93	142,38	139,12	127,52 (d, *J*=2,76 Hz)	126,48 (d, *J*=22,06 Hz)	130,46 (q, *J*=33,09 Hz)	126,48 (d, *J*=22,06 Hz)	127,52 (d, *J*=2,76 Hz)	124,12 (q, *J*=272,08 Hz, 4-CF_3),
4n (APT)	3-OCH_3	140,30	123,76	126,41	142,37	136,93	111,60	160,43	116,15	131,10	117,90	56,14 (3-OCH_3)
4o (APT)	4-OCH_3	140,26	123,73	126,39	142,32	128,74	127,34	115,28	160,57	115,28	127,34	56,09 (4-OCH_3)

Tablo 5-24: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşiklerinin (4a-4z) 4-sülfamoilfenil ve triazol C1-fenil artıklarına ait ^{13}C-NMR bulguları (125 MHz, DMSO-d_6/TMS, δ ppm) (devamı)

		4-Sülfamoilfenil				1,2,3-Triazol C_1-fenil						
Bileşik	**R**	**C_1**	**C_2 / C_6**	**C_3 / C_5**	**C_4**	**C_1**	**C_2**	**C_3**	**C_4**	**C_5**	**C_6**	**R**
4p (APT)	3-OCF_3	140,31	123,82	126,41	142,35	137,12	119,43	149,02	122,99	132,24	125,08	120,45 (q, *J*=257,38 Hz, 3-OCF_3)
4r (APT)	4-OCF_3	140,28	123,67	126,41	142,38	134,80	128,00	122,84	149,35	122,84	128,00	120,47 (q, *J*=257,38 Hz, 4-OCF_3)
4s (APT)	3-OC_2H_5	140,29	123,76	126,40	142,37	136,92	111,96	159,66	116,53	131,10	117,77	14.97 (3-OCH_2**CH_3**) 64.16 (3-O**CH_2**CH_3)
4t (APT)	4-OC_2H_5	140,13	123,71	115,73	142,31	128,04	127,94	115,73	160,20	115,73	127,94	22,68 (4-OCH_2**CH_3**) 64,16 (4-O**CH_2**CH_3)
4u (APT)	2-NO_2	140,32	123,93	126,37	142,24	128,23	145,73	126,39	132,77	135,39	129,97	-
4v (APT)	3-NO_2	140,34	123,80	126,42	142,36	136,60	120,8	148,87	125,12	131,92	132,14	-
4y (APT)	4-NO_2	140,32	123,80	126,40	142,37	140,31	126,77	125,70	148,23	125,70	126,77	-
4z (APT)	2-OCH_3-4-NO_2	140,32	123,99	126,37	142,01	129,46	154,72	108,72	150,13	116,53	130,16	57,52 (2-OCH_3),



Tablo 5-25: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşiklerinin (4a-4z) 1,2,3-triazol, etiliden ve tiyokarbonil artıklarına ait ^{13}C-NMR bulguları (125 MHz, DMSO-d$_6$/TMS, δ ppm)

		Etiliden		1,2,3-Triazol			C=S
Bileşik	**R**	**C_1**	**C_2**	**C_4**	**C_5**	**C_5-CH_3**	
4a (APT)	H	146,74	15,52	133,91	142,54	11,36	176,75
4b (APT)	3-F	146,53	15,55	134,12	142,67	11,32	176,80
4c (APT)	4-F	146,67	15,51	134,15	142,52	11,27	176,79
4d (APT)	3-Cl	146,52	15,51	134,17	142,65	11,32	176,78
4e (APT)	4-Cl	146,56	15,53	134,07	142,70	11,32	176,81
4f (APT)	3-Br	146,52	15,54	134,17	142,64	11,32	176,79
4g (APT)	4-Br	146,55	15,53	134,04	142,73	11,32	176,82

Tablo 5-25: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşiklerinin (4a-4z) 1,2,3-triazol, etiliden ve tiyokarbonil artıklarına ait ^{13}C-NMR bulguları (125 MHz, DMSO-d_6/TMS, δ ppm) (devamı)

		Etiliden		1,2,3-Triazol			C=S
Bileşik	**R**	**C_1**	**C_2**	**C_4**	**C_5**	**C_5-CH_3**	
4h (APT)	3-I	146,55	15,53	134,10	142.59	11,32	176,77
4i (APT)	4-I	146,56	15,54	133,97	142,74	11,32	176,78
4j (APT)	3-CH_3	146,78	15,52	133,84	142,52	11,37	176,78
4k (APT)	4-CH_3	146,81	15,52	133,86	142,49	11,32	176,78
4l (APT)	3-CF_3	146,47	15,55	134,31	142,78	11,32	176,85
4m (APT)	4-CF_3	146,39	15,57	134,18	142,97	11,39	176,85
4n (APT)	3-OCH_3	146,71	15,52	133,96	142,53	11,38	176,79
4o (APT)	4-OCH_3	146,89	15,48	134.00	142.40	11,28	176,81

Tablo 5-25: 2-[1-(5-Metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden]-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi bileşiklerinin (4a-4z) 1,2,3-triazol, etiliden ve tiyokarbonil artıklarına ait ^{13}C-NMR bulguları (125 MHz, DMSO-d_6/TMS, δ ppm) (devamı)

		Etiliden		1,2,3-Triazol			C=S
Bileşik	**R**	**C_1**	**C_2**	**C_4**	**C_5**	**C_5-CH_3**	
4p (APT)	3-OCF_3	146,46	15,55	134,22	142,76	11,29	176,83
4r (APT)	4-OCF_3	146,53	15,52	134,17	142.72	11,33	176,81
4s (APT)	3-OC_2H_5	146,72	15,53	133,93	142,52	11,40	176,78
4t (APT)	4-OC_2H_5	146,89	15,02	133,99	142,40	11,29	176,16
4u (APT)	2-NO_2	146,59	15,13	135,50	142,47	10,77	177,00
4v (APT)	3-NO_2	146,37	15,56	134,47	142,88	11,36	176,85
4y (APT)	4-NO_2	146,22	15,60	134,27	143,18	11,49	176,90
4z (APT)	2-OCH_3-4-NO_2	146,76	15,43	135,70	142,46	10,74	176,95

Tablo 5-26: Bazı sübstitüentlerin benzen halkasındaki ^{13}C-NMR kimyasal kayma değerleri üzerindeki etkileri (δ, ppm)

Sübstitüent	Sübstitüentin pozisyonu			
	ipso	***orto***	***meta***	***para***
NH-CS-NH-NH_2	9,22	- 4,24	0,42	- 2,45
CH_3	9,30	-0,1	0,7	- 3,0
OCH_3	31,4	- 14,4	1,0	- 7,1
CF_3	2,33	-3,21	0,31	3,32
OCF_3	20,92	-8,33	1,36	-1,18
NO_2	20,60	-4,30	1,3	6,2
F	35,0	- 14,4	0,9	- 4,4
Cl	6,4	0,2	1,0	- 2,0
Br	- 5,9	3,0	1,5	- 1,5
I	-32,3	9,9	2,6	-0,4
SO_2NH_2	15,52	- 2,96	-0,38	3,24

Tez çalışması kapsamında sentezlenen **4a**-**4z** türevi bileşiklerin karbon atomlarına ait kimyasal kayma değerleri, hem teorik hesaplamalar hem de ^{13}C-NMR spektroskopisi verileri doğrultusunda kapsamlı olarak değerlendirilmiştir (Tablo 5-26). Ayrıca, **4b**, **4d**, **4f**, **4j**, **4l**, **4m**, **4p**, **4s**, **4u** ve **4v** numaralı bileşikler için HSQC-2D analizleri; **4b**, **4f** ve **4s** bileşikleri için ise ek olarak HMBC-2D analizleri gerçekleştirilmiş ve böylece ^{1}H-^{13}C korelasyonları ayrıntılı şekilde belirlenmiştir. Bu sayede, ilgili bileşiklerin hem karbon hem de proton atomlarına ait kimyasal kayma değerleri yüksek doğrulukla ve kesinlikte tespit edilmiştir.

4a bileşiğine ait ^{13}C-NMR spektrumu, APT (Attached Proton Test) tekniği kullanılarak DMSO-d_6 çözücüsü ve TMS iç standardı ile 125 MHz frekansta kaydedilmiştir. Spektrumun alifatik bölgesinde δ 11,36 ve 15,52 ppm'de negatif fazda gözlenen iki sinyal, bileşik yapısındaki iki farklı CH_3 grubuna aittir. Triazol halkasının elektronegatif etkisi imin grubuna kıyasla daha zayıf olduğundan, daha yukarı alanda yer alan δ 11,36 ppm'lik sinyal, bu halkadaki C_5 pozisyonuna bağlı metil karbonuna aittir. Buna karşılık, imin grubunun yüksek elektronegatifliği nedeniyle, bu gruba bağlı

CH_3 karbonu daha belirgin bir antiperdeleme etkisine maruz kalmış ve δ 15,52 ppm'de rezonans vermiştir.

Aromatik bölge incelendiğinde, en yukarı alanda 4-sülfamoilfenil halkasına ait karbonların rezonansları gözlemlenmiştir. Bu halkada, C_2 ve C_6 karbonları, tiyosemikarbazon artığı ve sülfonamid grubunun sırasıyla *orto* ve *meta* konumlarda gösterdiği yukarı alana kaydırıcı etkiler sonucunda δ 123,71 ppm'de; C_3 ve C_5 karbonları ise aynı grupların karşıt etkileriyle daha aşağı alanda δ 125,85 ppm'de rezonans vermiştir. 4-Sülfamoilfenil halkasında, *ipso* konumda bulunan tiyosemikarbazon ve sülfonamid grupları arasında sülfonamid grubunun kimyasal kaymayı daha aşağı alana kaydırıcı etkisinin baskın olduğu görülmektedir. Bu bağlamda, tiyosemikarbazon artığına doğrudan bağlı C_1 karbonu δ 140,27 ppm'de, sülfonamid grubuna doğrudan bağlı C_4 karbonu ise δ 142,39 ppm'de rezonans vermektedir.

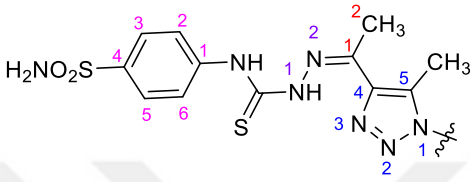
Triazol halkasına bağlı fenil grubunun $C_{2,6}$; $C_{3,5}$ ve C_4 karbonları sırasıyla δ 126,40; 130,25 ve 130,42 ppm'de gözlenmiştir. Triazol halkasının elektron çekici karakteri, bağlı bulunduğu fenil grubunda antiperdeleme etkisi oluşturarak ilgili karbon atomlarının kimyasal kaymalarının daha yüksek frekans bölgelerine kaymasına neden olmuştur. Triazol halkasına doğrudan bağlı olan fenil C_1 karbonu, bu etkiden en fazla etkilenen merkez olup δ 135,93 ppm'de rezonans vermiştir.

Triazol halkasının C_4 karbonuna ait sinyal δ 133,91 ppm'de gözlenmiştir. C_5 karbonuna ait δ 142,54 ppm'lik sinyal ise, halkadaki azot atomlarının oluşturduğu elektron çekici etkiler ve triazol halkasının π-anizotropik manyetik alanı nedeniyle oluşan antiperdeleme etkisinin bir sonucudur. Bağlı metil grubunun ise bu kaymayı sınırlı da olsa perdeleyici yönde etkilediği değerlendirilmektedir.

İmin grubuna ait C=N karbonu, elektron çekici doğası nedeniyle daha yüksek frekans bölgesinde δ 146,74 ppm'de rezonans vermiştir. Kükürt atomunun geniş ve polarize yapısı nedeniyle C=S karbonları tipik olarak δ 170-180 ppm aralığında gözlenmektedir. Bu beklentiyle uyumlu şekilde, karbotiyoamid grubuna ait C=S karbonunun kimyasal kayması δ 176,75 ppm olarak kaydedilmiştir.

4b-4z türevi bileşiklerde karbonların kimyasal kayma değerlerinin hesaplanması için fenil halkasında sübstitüent içermeyen **4a** bileşiğinin kimyasal kayma değerleri referans alınmıştır (Tablo 5-27).

Tablo 5-27: 1,2,3-triazol artığının benzen halkası ^{13}C-NMR kimyasal kayma değerleri üzerine olası etkileri

Sübstitüent	Sübstitüentin pozisyonu			
	ipso	*orto*	*meta*	*para*
	8,21	-1,071	3,12	- 0,59

4b bileşiğine ait ^{13}C-NMR (APT), HSQC ve HMBC spektroskopik verileri ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. ^{13}C-NMR (APT) spektrumunda δ 11,32 ppm'de gözlenen sinyal, triazol halkasının C_5 pozisyonunda yer alan metil grubuna aitken; imin grubuna (N=C) bağlı metil grubu ise daha belirgin bir antiperdeleme etkisine maruz kaldığından, daha aşağı alanda δ 15,55 ppm'de tespit edilmiştir.

Spektrumda 4-sülfamoilfenil grubuna ait $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ karbonlarının sinyalleri sırasıyla δ 123,74 ppm ve δ 126,41 ppm'de gözlemlenmiştir. Ayrıca, δ 140,27 ppm ve δ 142,35 ppm'de tespit edilen sinyaller, **4a** bileşiğinde olduğu gibi, sırasıyla 4-sülfamoilfenil halkasının C_1 ve C_4 karbonlarına aittir. Sülfonamid ve tiyosemikarbazon gruplarının *ipso* konumda yer alan bu karbonlar üzerindeki belirgin elektron çekici etkileri, kimyasal kaymaların daha düşük alanlara kaymasına neden olmuştur.

Flor atomunun *orto* ve *para* konumlarda kimyasal kaymayı yukarı alana kaydırıcı etkisi bilinmektedir. Bunun yanı sıra, flor atomları ile karbon atomları arasında oluşan ^{13}C-^{19}F spin–spin etkileşimleri, karbon sinyallerinde karakteristik pik yarılmalarına neden olur. Bu etkileşimlere ait eşleşme sabiti (J) değerleri, flor atomu ile karbon atomlarının moleküldeki bağ uzaklıklarına dair bilgi sağlamaktadır. Literatürde, flor atomuna doğrudan bağlı aromatik karbonlar için ^1J≈245,00, iki bağ üzerinden etkileşen karbonlar için ^2J≈21 Hz, üç bağ üzerinden olanlar için ^3J≈8 Hz ve dört bağ üzerinden olanlar için ^4J≈3 Hz olarak rapor edilmiştir (Williams ve Fleming, 1989). Bu bağlamda, 1,2,3-triazol halkasına bağlı 3-florofenil grubunda, florun *ipso* konumunda

yer alan C_3 karbonu δ 162,52 ppm'de belirgin bir kimyasal kayma artışıyla dublet olarak gözlenmiştir. Bu karbon, flor atomuna doğrudan bağlı olması nedeniyle hem güçlü bir elektron çekici etkiye maruz kalmış hem de ^{13}C-^{19}F bağından kaynaklanan belirgin spin-spin etkileşmesi göstermiştir (J=246,32 Hz). Flor atomunun *orto* konumunda bulunan C_2 ve C_4 karbonları sırasıyla δ 113,46 ppm (J=24,82 Hz) ve δ 117,47 ppm (J=21,14 Hz) değerlerinde dublet olarak gözlenmiş, bu durum flor ile iki bağ üzerinden oluşan $^2J_{CF}$ etkileşmesini doğrulamaktadır. *Para* konumda yer alan C_6 karbonu ise δ 122,15 ppm'de, dört bağ üzerinden gerçekleşen zayıf bir spin-spin etkileşmesini yansıtarak J=2,76 Hz değerinde dublet olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, C_5 karbonu δ 132,14 ppm'de J=9,19 Hz değerinde dublet sinyali vermiş olup, bu sinyal flor atomunun meta konumda yer almasının yarattığı hafif antiperdeleme etkisini ve $^3J_{CF}$ etkileşmesini işaret etmektedir. Halkadaki C_1 karbonu ise δ 137,12 ppm'de J=10,11 Hz değerinde dublet olarak gözlemlenmiş ve bu da üç bağ üzerinden gerçekleşen $^3J_{CF}$ etkileşmesini desteklemektedir.

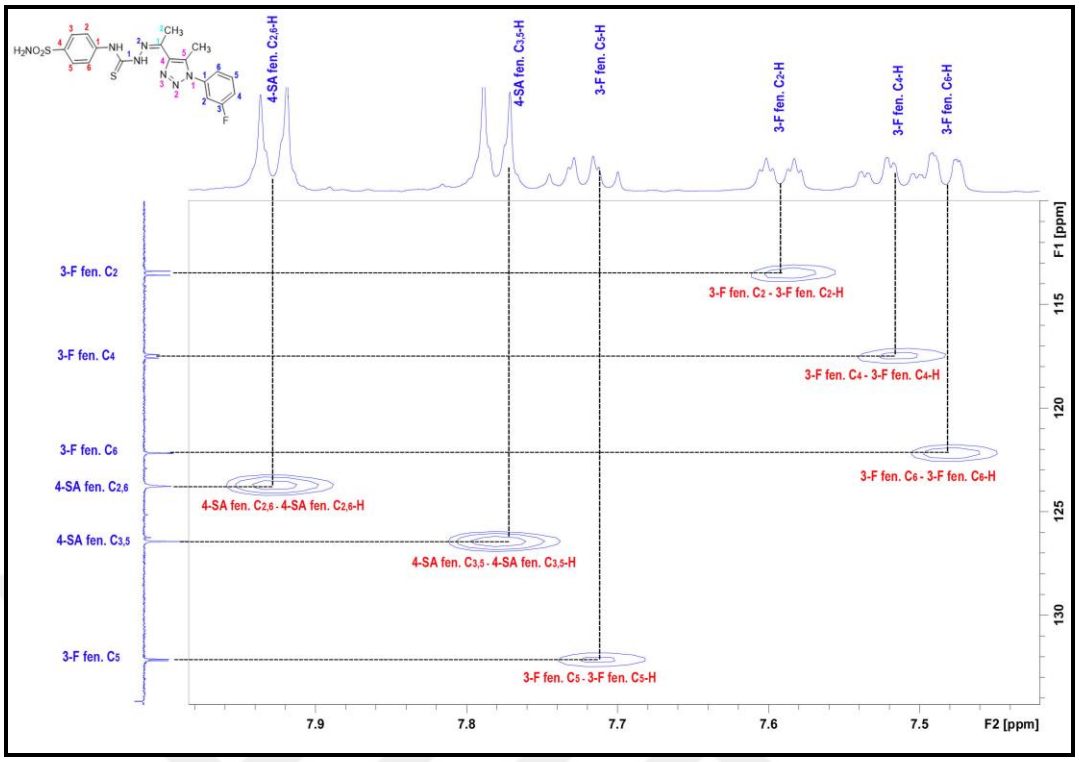
4a molekülünde olduğu gibi, triazol halkasının C_4 karbonuna ait sinyal δ 134,15 ppm'de gözlemlenmiştir. C_5 karbonuna ait δ 142,67 ppm'lik sinyal ise, halkada yer alan azot atomlarının elektron çekici etkisi ile triazol halkasının π-anizotropik manyetik alanının birlikte oluşturduğu antiperdeleme etkisinin bir sonucu olarak değerlendirilmiştir. Buna karşılık, C_5 pozisyonuna bağlı metil grubunun bu kaymayı sınırlı düzeyde perdeleyici yönde etkilediği düşünülmektedir.

δ 146,53 ppm'de gözlemlenen sinyal, imin (C=N) grubundaki karbon atomuna aittir. İmin grubunun yapısal olarak güçlü bir elektron çekici özelliğe sahip olması, bu karbonun belirgin bir antiperdeleme etkisiyle daha aşağı alanda rezonans vermesine neden olmuştur. Son olarak, hem imin grubuna hem de kükürt atomuna doğrudan bağlı olan tiyokarbonil (C=S) grubunun karbonu, yoğun elektron çekici etkilerin birleşimiyle en aşağı alan bölgesinde δ 176,80 ppm'de gözlemlenmiştir.

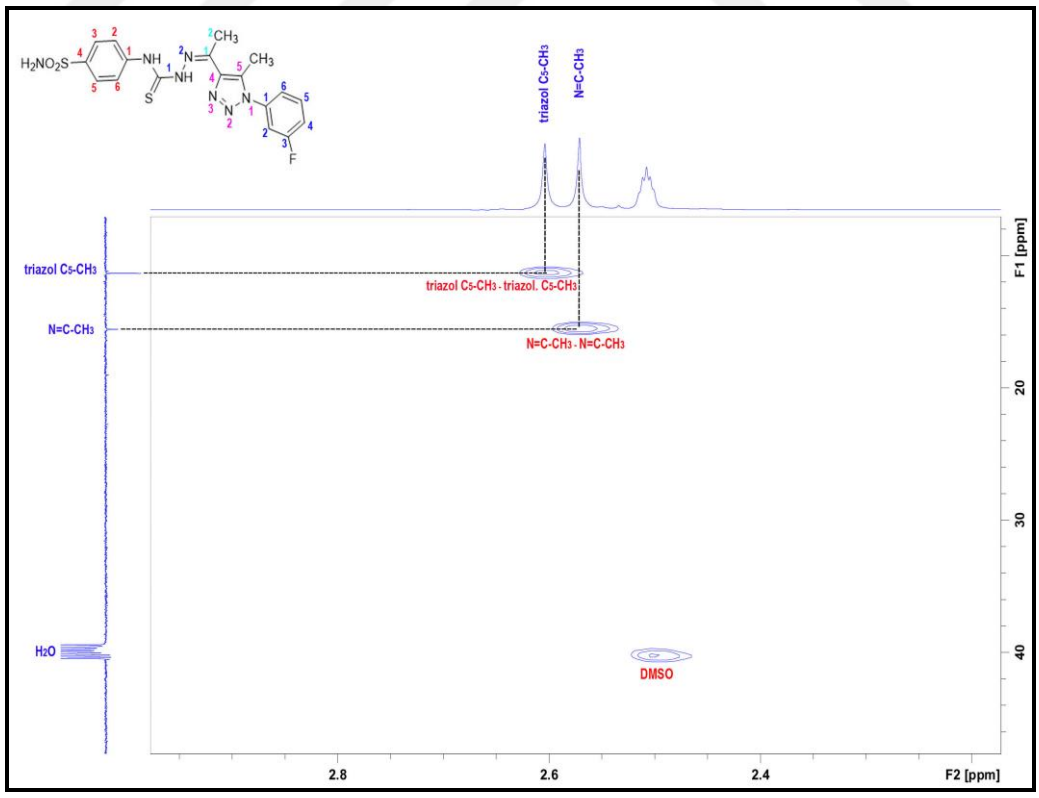
4b bileşiğine ait Heteronuclear Single Quantum Coherence (HSQC) spektrumu, doğrudan ^1H-^{13}C etkileşimleri aracılığıyla proton ve karbon atomlarının korelasyonlarını net biçimde ortaya koymuştur. Bu doğrultuda, δ 2,57 ppm'de gözlemlenen imine grubuna bağlı metil protonu, δ 15,55 ppm'deki karbon atomuyla; δ 2,60 ppm'deki triazol halkasının C_5 pozisyonuna bağlı metil protonu ise δ 11,32

ppm'deki karbon ile korele olmuştur. 3-Fluorofenil halkasına ait aromatik sinyallerin değerlendirilmesinde; δ 113,46 ppm'de doublet (*J*=24,82 Hz) olarak gözlenen C_2 karbonu, δ 7,59 ppm'de dt olarak gözlenen C_2-H protonu ile; δ 117,47 ppm'de doublet (*J*=21,14 Hz) olarak gözlenen C_4 karbonu, δ 7,52 ppm'de td olarak gözlenen C_4-H ile; δ 132,12 ppm'de doublet (*J*=9,19 Hz) olarak gözlenen C_5 karbonu, δ 7,73 ppm'de qd olarak gözlenen C_5-H ile ve son olarak δ 122,15 ppm'de doublet (*J*=2,76 Hz) olarak gözlenen C_6 karbonu, δ 7,49 ppm'de dd olarak gözlenen C_6-H ile eşleşmiştir. Ayrıca, 4-sülfamoilfenil halkasındaki protonlardan δ 7,78 ve 7,93 ppm'de gözlemlenen ve sırasıyla $C_{3,5}$-H ve $C_{2,6}$-H protonlarına ait sinyaller, ^{1}H-^{13}C korelasyonları doğrultusunda sırasıyla δ 126,41 ve 123,74 ppm'de rezonans veren karbon atomlarıyla eşleşmiştir (Şekil 5-6 ve Şekil 5-7).

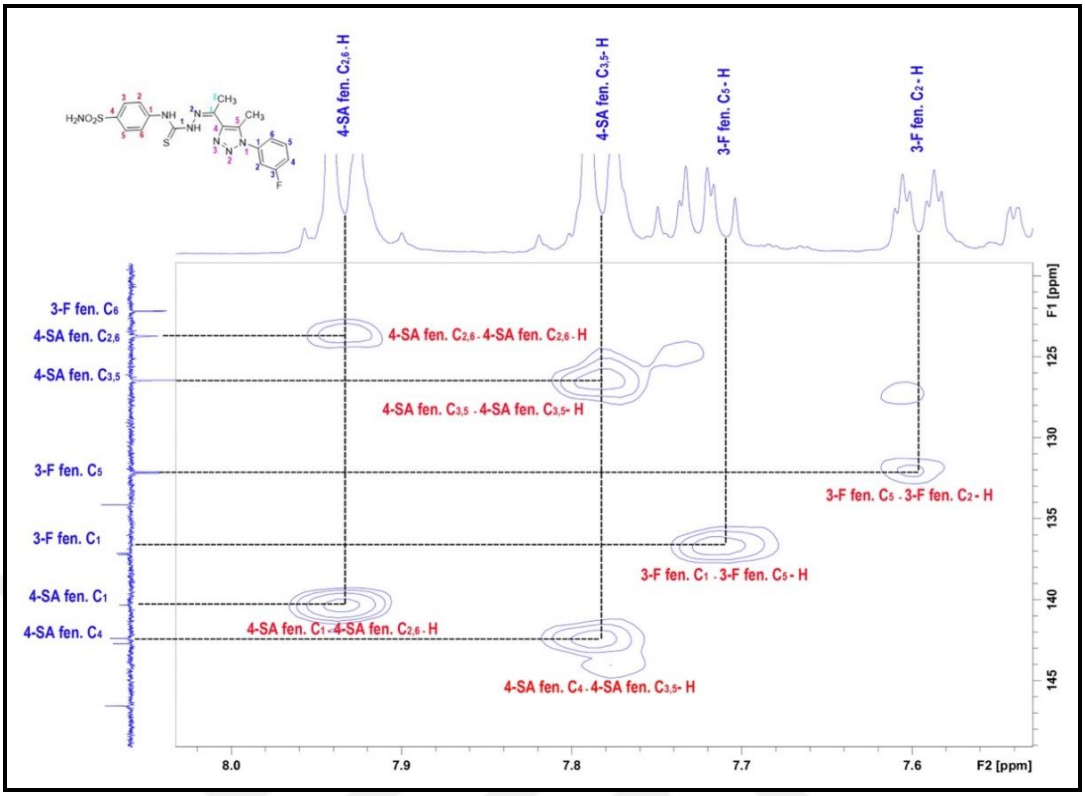
Heteronuclear Multiple Bond Correlation (HMBC) verileri birden fazla bağ üzerinden gerçekleşen proton-karbon etkileşimleri belirlenmiştir. Mesela, imin grubuna bağlı metil grubunun protonu (δ 2,57 ppm), hem triazol halkasının C_5 karbonu (δ 142,67 ppm) hem de imin karbonu (δ 146,53 ppm) ile kollerasyon göstermiştir. Bu da imin yapısının ve triazol halkasının doğru bağlandığını destekler. Triazol üzerindeki metil grubu (δ 2,60 ppm), hem triazolun C_4 karbonu (δ 134,12 ppm) hem de C_5 karbonu (δ 142,67 ppm) ile etkileşim göstermiştir. Benzer şekilde, 3-florofenil grubuna ait protonlar da beklenen karbon atomlarıyla HMBC korelasyonları göstermiştir. Örneğin, δ 7,59 ppm'de gözlenen C_2-H protonu, C_5 karbonu ile uzun mesafe etkileşim verirken; δ 7,73 ppm'deki C_5-H protonu, C_1 karbonu ile korelasyon göstermiştir. Öte yandan, 4-sülfamoilfenil halkasında δ 7,78 ppm'de gözlenen $C_{3,5}$-H protonları, aynı halkanın $C_{3,5}$ ve C_4 karbonlarıyla; δ 7,93 ppm'de gözlenen $C_{2,6}$-H protonları ise $C_{2,6}$ ve C_1 karbonlarıyla HMBC korelasyonu göstermiştir. Sonuç olarak, bileşikte yer alan triazol, florofenil ve sülfamoil gruplarının bağlı oldukları karbon atomları üzerindeki elektron çekici etkileri, kimyasal kaymalarda belirgin değişimlere yol açmış ve bu gruplara ait sinyallerin spektrumda öngörülen bölgelerde (Şekil 5-8 ve Şekil 5-9) gözlemlenmesini sağlamıştır.



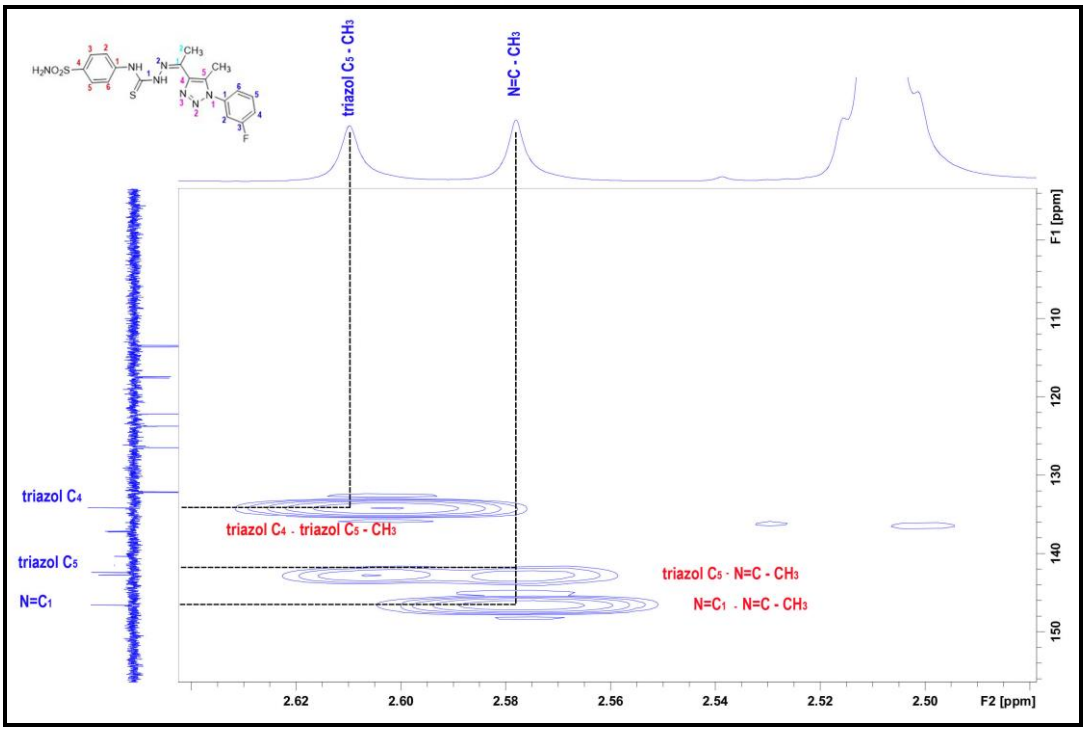
Şekil 5-6: Madde 4b'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,42-8,00 ppm; ^{13}C: δ 110-135,00 ppm)



Şekil 5-7: Madde 4b'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 2,2-3,0 ppm; ^{13}C: δ 8,00-48,00 ppm)



Şekil 5-8: Madde 4b'ye ait korelasyonların gösterildiği HMBC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,54-8,20 ppm; ^{13}C: δ 120-150 ppm)



Şekil 5-9: Madde 4b'ye ait korelasyonların gösterildiği HMBC-2D spektrumu (^{1}H: δ 2,48-2,64 ppm; ^{13}C: δ 95-155 ppm)

4c bileşiğine ait ^{13}C-NMR (APT) spektroskopik verileri ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. **4c** bileşiği, 4-florofenil ve 4-sülfamoilfenil gruplarını içermektedir. Spektrumda en yukarı alanda gözlenen δ 11,27 ppm'lik sinyal, 1,2,3-triazol halkasının C_5 konumunda yer alan metil grubuna aittir. Yapıda yer alan diğer metil grubu ise imin grubuna bağlı olup, imin grubunun elektron çekici etkisi nedeniyle bu sinyal daha düşük alanda δ 15,51 ppm'de rezonans vermiştir.

Spektrumda 4-sülfamoilfenil grubuna ait C_2 ve C_6 karbonlarının sinyalleri δ 123,69 ppm'de, C_3 ve C_5 karbonlarının sinyalleri ise δ 126,41 ppm'de gözlenmiştir. Bu durum, sülfonamid grubunun elektron çekici etkisinin özellikle *orto* ve *para* konumlarda belirgin olduğunu göstermekte olup, ilgili karbonların konumlarını doğrulamaktadır. Sülfonamid grubuna doğrudan bağlı olan C_1 karbonu ise güçlü bir çekilme etkisi altında kalarak δ 140,28 ppm'de; halkadaki C_4 karbonu ise δ 142,38 ppm'de rezonans vermiştir.

4-Konumundan flor atomu ile sübstitüe edilmiş fenil halkasının aromatik bölgedeki karbon sinyalleri değerlendirildiğinde, flor atomuna doğrudan bağlı olan 4-florofenil grubunun C_4 karbonu, güçlü bir elektron çekici etkiye maruz kaldığından, aromatik bölgede en düşük alanda δ 162,91 ppm'de, J=247,27 Hz'lik eşleşme sabiti ile dublet şeklinde gözlenmiştir. Aromatik bölgedeki en yüksek alanda gözlenen δ 117,22 ppm'lik sinyal ise, flor atomuna 2 bağ uzaklıktaki C_3 ve C_5 karbonlarına aittir. Bu karbonlar, ^{13}C-^{19}F uzun mesafe etkileşimi nedeniyle dublet formunda sinyaller vermekte olup, APT spektrumunda bu etkileşime karşılık gelen eşleşme sabiti J=23,90 Hz olarak belirlenmiştir. Bunu takiben, δ 128,32 ppm'de flor atomuna 3 bağ uzaklıkta yer alan C_2 ve C_6 karbonlarının sinyalleri gözlenmiş; bu sinyaller, J=9,19 Hz'lik eşleşme sabiti ile yine dublet şeklinde izlenmiştir. Son olarak, flor atomuna 4 bağ uzaklıkta bulunan C_1 karbonu, δ 132,31 ppm'de dublet şeklinde sinyal vermiştir. Bu dublete ait eşleşme sabiti J=2,76 Hz olarak hesaplanmış olup, 4 bağ üzerinden gerçekleşen ^{13}C-^{19}F etkileşimiyle uyumludur.

Bu sinyali takiben, spektrumda daha düşük alanda δ 134,15 ppm'de 1,2,3-triazol halkasının C_4 karbonuna ait rezonans gözlenmiştir. Ardından, δ 140,53 ppm'de halkadaki C_5 karbonunun sinyali izlenmiştir. İmin grubunun karakteristik olarak güçlü

elektron çekici doğası nedeniyle, imin karbonunun kimyasal kayma değeri daha aşağı alanda yer almakta olup, δ 146,67 ppm'de rezonans vermiştir.

Son olarak, hem imin grubuna hem de kükürt atomuna bağlı olması nedeniyle yoğun bir elektron çekici etkiye maruz kalan tiyokarbonil grubuna (C=S) ait karbon atomu, spektrumda en aşağı alanda yer almakta olup, δ 176,79 ppm'de rezonans vermiştir (Tablo 5-28).

Tablo 5-28: 4b ve 4c bileşiklerine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

R	C	Hesaplanan	Deneysel (APT)
3-F (**4b**)	**Fen. C_1**	128,5 + 8,21 + 0,9 = 137,61	137,12 (d, *J*=10,11 Hz)
	Fen. C_2	128,5 – 1,071– 14,40 = 113,02	113,46 (d, *J*=24,82 Hz)
	Fen. C_3	128,5 + 3,12 + 35,0 = 167,12	162,52 (d, *J*=246,32 Hz)
	Fen. C_4	128,5 – 0,59 – 14,40 = 113,51	117,47 (d, *J*=21,14 Hz)
	Fen. C_5	128,5 + 3,12 + 0,90 = 132,02	132,14 (d, *J*=9,19 Hz)
	Fen. C_6	128,5 – 1,071 – 4,40 = 123,02	122,15 (d, *J*=2,76 Hz)

R	C	Hesaplanan	Deneysel (APT)
4-F (**4c**)	**Fen. C_1**	128,5 + 8,21 – 4,40 = 132,31	132,31 (d, *J*= 2,76 Hz)
	Fen. $C_{2,6}$	128,5 – 1,071 + 0,90 = 128,32	128,32 (d, *J*= 9,19 Hz)
	Fen. $C_{3,5}$	128,5 + 0,312 – 14,30 = 114,51	117,22 (d, *J*= 23,90 Hz)
	Fen. C_4	128,5 – 0,59 + 35,0 = 162,91	162,91 (d, *J*= 247,27 Hz)

4d bileşiğine ait ^{13}C-NMR (APT) ve 2D-HSQC spektroskopik verileri ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. δ 11,32 ppm'de gözlenen sinyal, 1,2,3-triazol halkasının C_5 konumunda yer alan metil grubuna; δ 15,51 ppm'deki sinyal ise imin grubuna bağlı metil grubuna karşılık gelmektedir.

Spektrumda, 4-sülfamoilfenil grubuna ait C_2 ve C_6 karbonlarının δ 123,76 ppm'de; C_3 ve C_5 karbonlarının ise δ 126,42 ppm'de yer aldığı tespit edilmiştir. δ 140,28 ppm'de gözlenen sinyal grubun C_1 karbonuna, δ 142,34 ppm'deki sinyal ise C_4

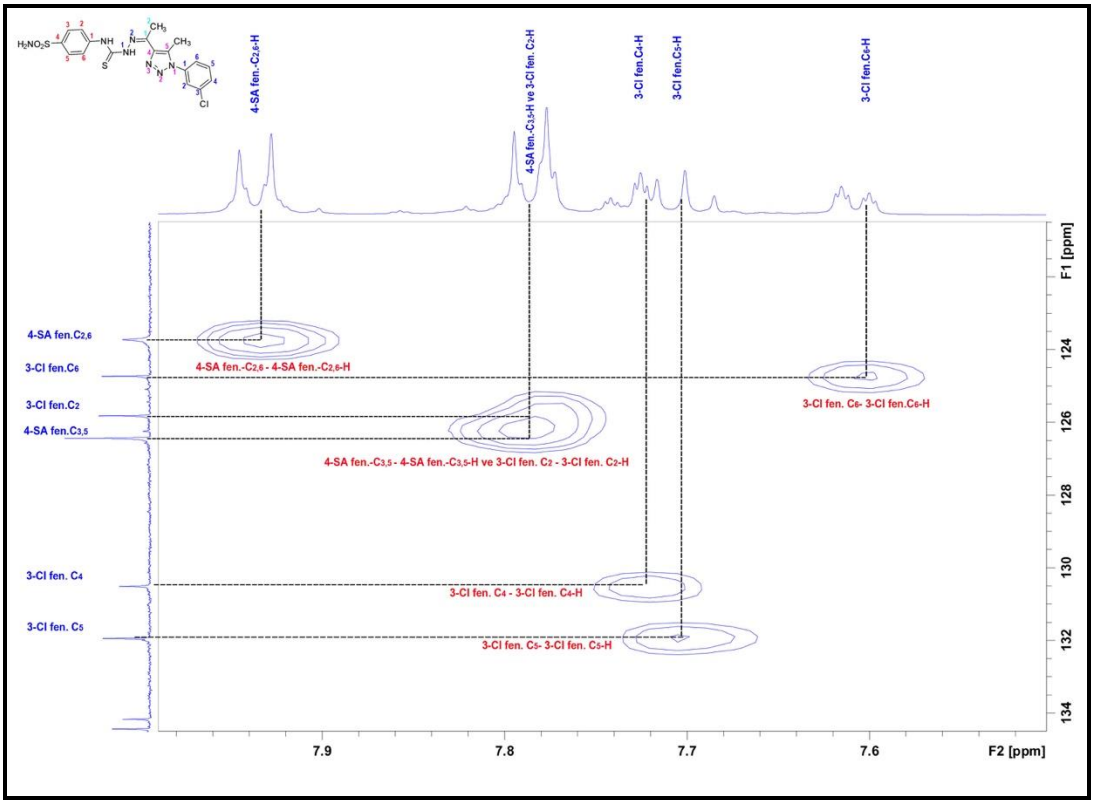
karbonuna karşılık gelmektedir. Sülfamoil grubunun güçlü elektron çekici etkisi, hem C_1 hem de C_4 karbonlarının kimyasal kaymalarının daha yüksek ppm değerlerinde gözlenmesine neden olmuştur.

3-Klorofenil grubunun *para* konumunda yer alan C_6 karbonu, klor atomunun perdeleyici etkisi nedeniyle δ 124,70 ppm'de gözlemlenmiştir. *Orto* konumundaki C_2 ve C_4 karbonlarında, klor atomunun orta dereceli antiperdeleme etkisi sonucu kimyasal kaymalar, biraz daha yüksek ppm değerlerine kayarak gözlenmiştir. δ 125,79 ppm'de gözlenen sinyal, klor atomuna yakınlığı nedeniyle C_2 karbonuna ait olup, bu konumda klorun fenil halkasındaki elektron yoğunluğunu hafif azaltıcı etkisi izlenmiştir. C_4 karbonuna ait δ 130,50 ppm'lik sinyal de benzer şekilde klorun etkisini hissettirmekle birlikte, doğrudan bağlı olmaması nedeniyle bu etki daha sınırlı kalmıştır. δ 131,94 ppm'de gözlenen sinyal, *meta* konumda bulunan C_5 karbonuna ait olup, klor atomunun daha az belirgin antiperdeleme etkisiyle bu konumda kimyasal kaymada hafif bir artış meydana gelmiştir. δ 134,41 ppm'deki sinyal, C_1 karbonuna karşılık gelmekte olup, klor atomunun *meta* konumunda yer aldığı bu karbonda çok düşük düzeyde antiperdeleme etkisi gözlenmiş ve sinyalin daha düşük alanda yer almasına neden olmuştur. Son olarak, δ 137,04 ppm'de gözlenen sinyal, *ipso* konumda yer alan C_3 karbonuna aittir; doğrudan klor atomuna bağlı olan bu karbonda elektron yoğunluğundaki belirgin azalma nedeniyle sinyal spektrumda en aşağı alanda yer almıştır.

δ 134,17 ppm'de gözlenen sinyal, triazol halkasının C_4 konumundaki karbona karşılık gelmektedir. δ 142,65 ppm'deki sinyal ise C_5 karbonuna aittir. δ 146,52 ppm'de gözlenen sinyal, imin grubuna (N=C) bağlı karbona karşılık gelirken; δ 176,78 ppm'deki sinyal, tiyokarbonil grubundaki (C=S) karbonun rezonansına karşılık gelir.

Şekil 5-9'da verilen **4d** bileşiğine ait HSQC-2D spektrumda, δ 11,32 ve δ 15,51 ppm'de gözlemlenen sinyaller, sırasıyla triazol halkasının C5 pozisyonundaki ve imin grubuna bağlı metil grubunun protonlarıyla (δ 2,59 ve δ 2,57 ppm) korelasyon göstermektedir. Ayrıca, δ 123,76 ppm'de gözlemlenen karbon sinyalleri, δ 7,93 ppm'de (d, *J*=8,70 Hz) yer alan 4-sülfamoilfenil halkasının C_2 ve C_6 konumlarındaki protonlarla; δ 124,70 ppm'deki karbon sinyalleri ise δ 7,61 ppm'de (dt, *J*=7,65, 1,53 Hz) gözlemlenen 3-klorofenil halkasının C_6-H protonlarıyla korelasyon göstermektedir. Bunun yanı sıra, 3-klorofenil grubuna ait C_2 (δ 125,79 ppm) ve 4-sülfamoilfenil

grubuna ait C_3 ve C_5 (δ 126,42 ppm) karbonları, δ 7,78 ppm'deki proton sinyaliyle etkileşim içindedir. 3-Klorofenil halkasının C_4 karbonuna ait δ 130,50 ppm'deki sinyal, δ 7,72-7,74 ppm aralığında multiplet olarak gözlemlenen protonla eşleşmektedir. Son olarak, 3-klorofenil grubunun C_5 karbonuna ait δ 131,94 ppm'deki sinyal, δ 7,70 ppm'de (td, *J*=7,78 Hz) gözlemlenen protonla korelasyon göstermektedir (Şekil 5-10).



Şekil 5-10: Madde 4d'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,50-7,99 ppm; ^{13}C: δ 121-134 ppm)

4e bileşiğine ait ^{13}C-NMR (APT) spektrum verileri değerlendirilmiştir. 4-klorofenil ve 4-sülfamoilfenil gruplarını içeren bu türevin ^{13}C-NMR (APT) spektrumunda, δ 11,32 ppm'de gözlemlenen sinyal, triazol halkasının C_5 konumuna bağlı metil grubuna karşılık gelmektedir. Diğer yandan, δ 15,53 ppm'deki sinyal, imin grubuna (N=C) bağlı metil grubuna ait olup karakteristik kimyasal kayma değerinde gözlemlenmiştir.

Spektrumda δ 123,72 ppm'de gözlemlenen sinyal, 4-sülfamoilfenil grubunun C_2 ve C_6 konumlarındaki karbon atomlarına karşılık gelmektedir. Aynı grubun C_3 ve C_5

konumlarına ait karbonlar ise δ 126,40 ppm'de gözlenmiştir. δ 140,28 ppm'de yer alan sinyal, 4-sülfamoilfenil grubunun C_1 karbonuna aitken; δ 142,38 ppm'de gözlemlenen sinyal, bu grubun C_4 konumundaki karbonuna karşılık gelmektedir.

δ 127,62 ppm'de gözlemlenen sinyal, 4-klorofenil grubunun C_2 ve C_6 pozisyonlarındaki karbonlara karşılık gelmektedir. Bu karbonlar, klor atomuna nispeten uzak (*meta*) konumda yer aldıkları için, klorun halka üzerindeki elektron çekici etkisinden sınırlı düzeyde etkilenmiş ve bu nedenle daha düşük kimyasal kayma değerlerinde sinyal vermiştir. δ 130,31 ppm'deki sinyal ise 4-klorofenil grubunun C_3 ve C_5 pozisyonlarındaki karbonlara aittir. *Orto* konumda yer alan bu karbonlar, klor atomunun indüktif etkisine daha yakındır ve bu durum, kimyasal kayma değerlerinin *meta* konumlarına kıyasla bir miktar artmasına neden olmuştur. δ 134,71 ppm'de gözlenen sinyal, 4-klorofenil grubunun C_1 karbonuna aittir. Bu karbon, klor atomunun *para* konumunda, aynı zamanda triazol halkasının bağlandığı *ipso* konumda yer almakta olup; burada triazol halkasının manyetik anizotropisi de önemli bir rol oynamaktadır. Triazol halkasının halka akımı, bu konumda yer alan karbon üzerinde antiperdeleyici bir etki oluşturarak sinyalin daha yüksek kimyasal kayma değerinde gözlemlenmesine neden olmuştur. Son olarak, δ 135,03 ppm'de gözlemlenen sinyal, 4-klorofenil grubunun C_4 (*ipso*) karbonuna karşılık gelmektedir. Bu karbon, klor atomuna doğrudan bağlı olup, güçlü elektron çekici etkiye doğrudan maruz kalmaktadır. Ayrıca, bu konum da triazol halkasının anizotropik etkisi altında olduğundan, karbonun elektron yoğunluğunda belirgin bir azalma meydana gelmiş ve bu durum sinyalin yüksek ppm değerinde yer almasına neden olmuştur.

δ 134,07 ppm'de gözlemlenen sinyal, triazol halkasının C_4 pozisyonundaki karbona karşılık gelmektedir. Halkadaki C_5 karbonuna ait sinyal ise δ 142,70 ppm'de yer almakta olup, bu kayma değeri triazol halkasının manyetik anizotropisi ve halkadaki elektron yoğunluğu dağılımı ile uyumludur. İmin grubuna ait C=N karbonu, δ 146,56 ppm'de gözlemlenen sinyalle temsil edilmektedir; bu değer, çift bağ yapısındaki karbonun düşük elektron yoğunluğu nedeniyle beklenen şekilde yüksek kimyasal kayma göstermektedir. Spektrumdaki en yüksek kimyasal kayma değeri olan δ 176,81 ppm'de gözlemlenen sinyal ise C=S karbonuna aittir. Bu yüksek kayma değeri, hem kükürt atomunun düşük elektronegatifliğe rağmen büyük polarizabiliteye sahip olması hem de

imin grubunun elektron çekici doğasıyla birlikte karbon üzerinde belirgin bir antiperdelenme etkisi oluşturmasından kaynaklanmaktadır (Tablo 5-29).

Tablo 5-29: 4d ve 4e bileşiklerine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

R	C	Hesaplanan	Deneysel (APT)
3-Cl (**4d**)	**Fen. C_1**	128,5 + 8,21 + 1,00 = 137,71	134,41
	Fen. C_2	128,5 – 1,071 + 0,20 = 127,62	125,79
	Fen. C_3	128,5 + 3,12 + 6,40 = 138,02	137,04
	Fen. C_4	128,5 – 0,59 + 0,20 = 128,11	130,50
	Fen. C_5	128,5 + 3,12 + 1,00 = 132,62	131,94
	Fen. C_6	128,5 – 1,071– 2,00 = 125,42	124,70

R	C	Hesaplanan	Deneysel (APT)
4-Cl (**4e**)	**Fen. C_1**	128,5 + 8,21 – 0,20 = 136,51	134,71
	Fen. $C_{2,6}$	128,5 – 1,071 + 1,00 = 128,42	127,62
	Fen. $C_{3,5}$	128,5 + 3,12 + 0,20 = 131,22	130,31
	Fen. C_4	128,5 – 0,59 + 6,40 = 134,31	135,03

4f bileşiğine ait ^{13}C-NMR (APT) HSQC-2D ve HMBC spektrum verileri değerlendirilmiştir. APT spektrumunda, ilk olarak, δ 11,32 ppm'de gözlemlenen sinyal, triazol halkasının C_5 pozisyonuna bağlı metil grubuna karşılık gelmektedir. δ 15,54 ppm'de yer alan sinyal ise imin grubuna bağlı metil grubuna aittir. Bu değerler, ilgili grupların yapısal konumları ve çevresel elektronik etkileri ile uyumlu kimyasal kayma aralıklarında gözlemlenmiştir.

APT spektrumunda, δ 123,72 ppm'de gözlenen sinyal, 4-sülfamoilfenil grubunun C_2 ve C_6 konumlarındaki karbonlara; δ 126,41 ppm'deki sinyal ise aynı grubun C_3 ve C_5 karbonlarına karşılık gelmektedir. δ 140,29 ppm'deki sinyal C_1 karbonuna, δ 142,34 ppm'deki sinyal ise C_4 karbonuna aittir.

Triazol halkasının 1. konumunda yer alan fenil grubunun C_3 karbonuna bağlı brom atomu, *ipso* karbon üzerinde diğer konumlara kıyasla daha belirgin bir şekilde

elektron yoğunluğunu artırmış ve bu durum, söz konusu karbonun kimyasal kaymasının yukarı alana kayarak δ 122,59 ppm'de gözlemlenmesine neden olmuştur. δ 125,07 ppm'deki sinyal, 3-bromofenil grubunun C_6 karbonuna karşılık gelmektedir; burada da bromun perdeleyici etkisi açıkça görülmektedir. Broma göre *para* konumda bulunan C_6 karbonunda da kısmi bir perdeleme etkisi söz konusu olup, bu karbonun kimyasal kayması yukarı alana kaymıştır. Öte yandan, broma göre *orto* konumda yer alan C_2 ve C_4 ile *meta* konumda bulunan C_1 ve C_5 karbonlarında elektron yoğunluğu azalmış; bu da bu karbonlara ait sinyallerin kimyasal kaymalarının aşağı alana kaymasına neden olmuştur. C_2 ve C_4 karbonlarına ait sinyaller sırasıyla δ 128,14 ve 132,14 ppm'de; C_1 ve C_5 karbonlarına ait sinyaller ise sırasıyla δ 137,12 ve 133,39 ppm'de gözlemlenmiştir.

δ 134,17 ppm'deki sinyal, triazol halkasının C_4 konumundaki karbona karşılık gelmektedir. C_5 karbonuna ait sinyal δ 142,64 ppm'de gözlenirken, δ 146,52 ppm'deki sinyal imin grubunun C=N karbonuna karşılık gelmektedir. Son olarak, δ 176,79 ppm'deki sinyal bileşiğin tiyokarbonil grubundaki (C=S) karbona aittir.

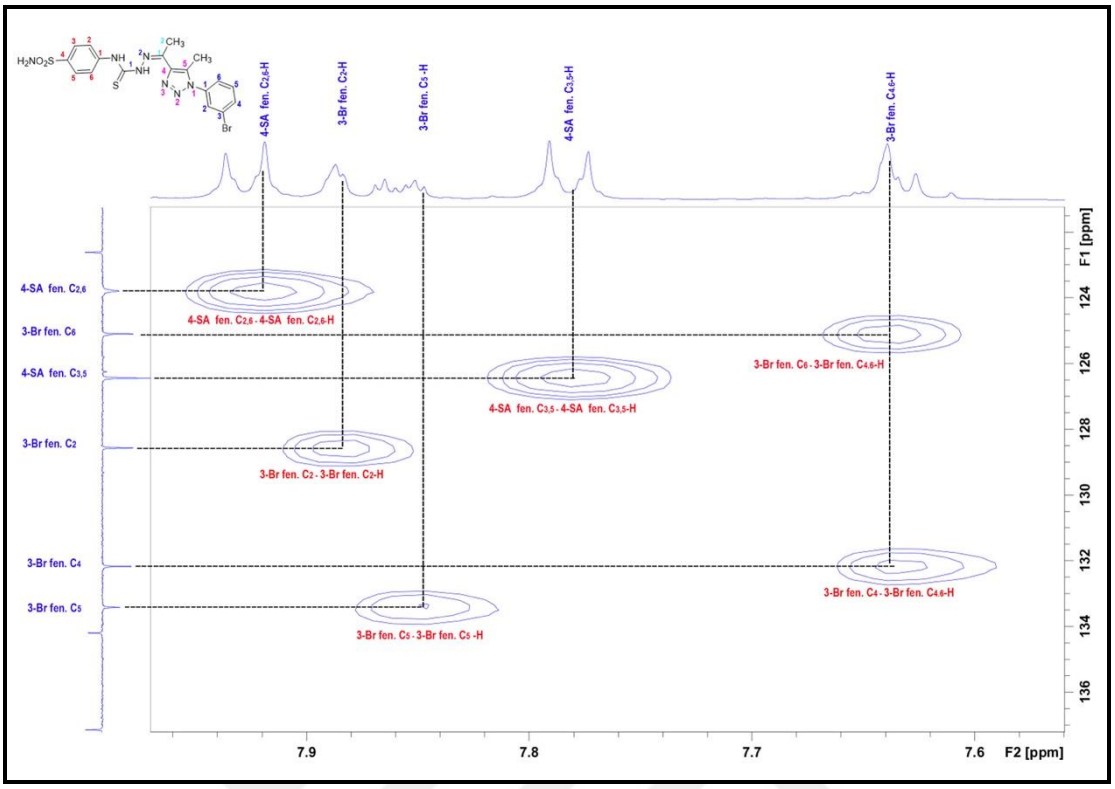
HSQC spektrumunda karbon ve protonlar arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, ilk olarak δ 11,32 ppm'deki triazol C_5-CH_3 karbon sinyalinin, δ 2,59 ppm'deki proton sinyaliyle korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Bu durum, triazol halkasının C_5 konumunda yer alan metil grubunun varlığını doğrulamaktadır. Benzer şekilde, δ 15,54 ppm'de gözlenen N=C-CH_3 karbon sinyali ile δ 2,57 ppm'deki proton sinyali arasındaki korelasyon, imin grubuna bağlı metil grubunun konumunu desteklemektedir.

δ 123,77 ppm'deki 4-sülfamoilfenil halkasının C_2 ve C_6 karbonları, δ 7,93 ppm'deki proton sinyaliyle eşleşerek bu konumlardaki proton-karbon etkileşimini ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, δ 126,41 ppm'deki aynı grubun C_3 ve C_5 karbonları, δ 7,78 ppm'deki proton sinyaliyle korelasyon göstermektedir. Diğer korelasyonlar arasında, δ 125,07 ve 132,14 ppm'deki 3-bromofenil grubuna ait C_6 ve C_4 karbonlarının, δ 7,61-7,66 ppm aralığında multiplet olarak gözlenen proton sinyalleriyle eşleştiği belirlenmiştir. Ayrıca, δ 128,14 ppm'deki 3-bromofenil C_2 karbonu ile δ 7,88-7,90 ppm aralığında, δ 133,39 ppm'deki C_5 karbonu ile ise δ 7,85-7,88 ppm aralığındaki protonlar arasında multiplet şeklinde korelasyonlar gözlemlenmiştir (Şekil 5-11 ve Şekil 5-12).

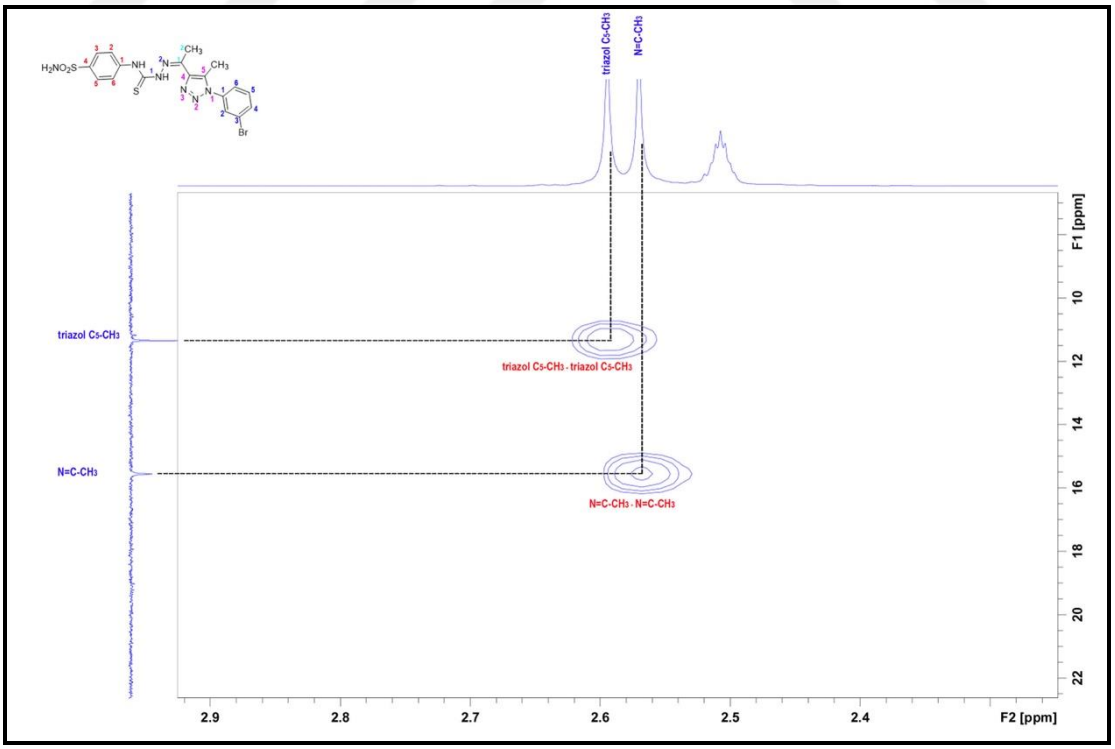
HMBC spektrumu, δ 2,57 ppm'deki N=C-CH_3 protonu, δ 142,64 ppm'deki triazol C_5 ve δ 146,52 ppm'deki imin grubuna ait C=N karbonlarıyla korelasyon göstermektedir. δ 2,59 ppm'deki triazol halkasının 5 konumuna bağlı metil protonu, δ 134,17 ppm'deki triazol C_4 ve δ 142,64 ppm'deki triazol C_5 karbonlarıyla korelasyon göstermektedir.

δ 7,61-7,66 ppm aralığında gözlenen 3-bromofenil halkasının C_4 ve C_6 protonları, δ 122,59 ppm'deki C_3 ve δ 137,12 ppm'deki C_1 karbonlarıyla uzun mesafe korelasyonlar sergilemektedir. Ayrıca, δ 7,85-7,88 ppm'deki C5 protonu ile δ 125,07 ppm'deki C_6 karbonu; δ 7,89-7,90 ppm'deki C_2 protonu ile ise δ 122,59 ppm'deki C_3 karbonu arasında korelasyonlar gözlemlenmiştir. Bu veriler, 3-bromofenil halkasının yapısal doğruluğunu göstermektedir.

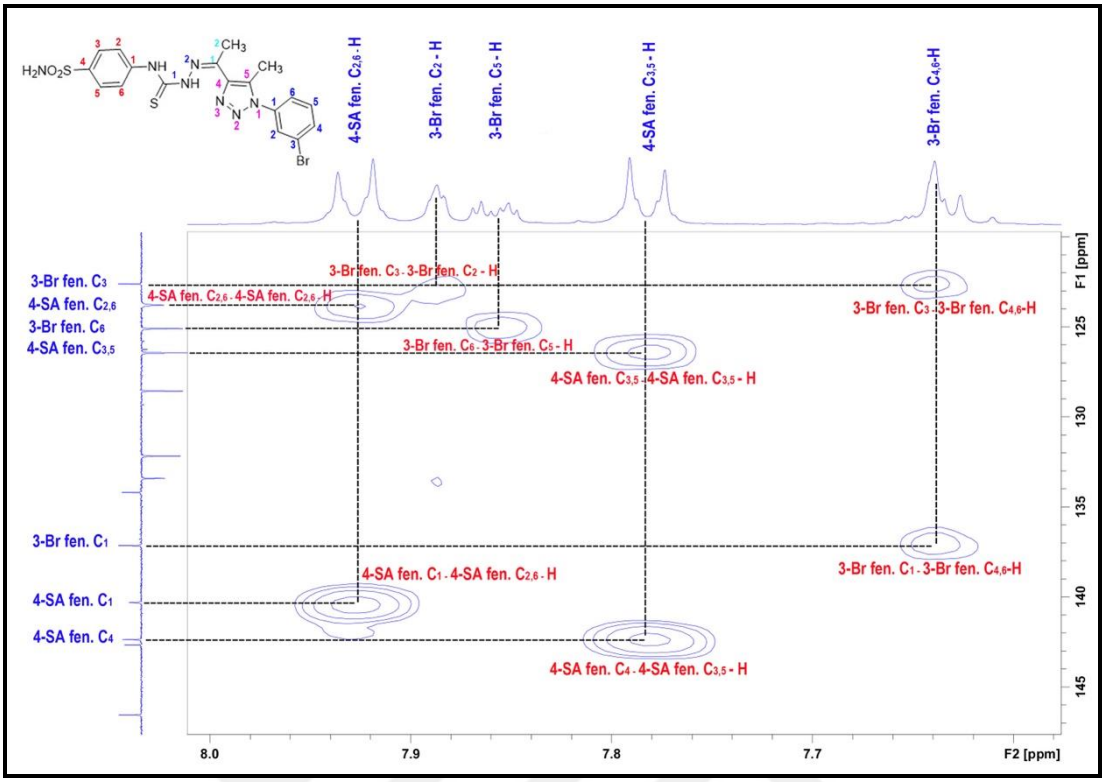
δ 7,78 ppm'deki 4-sülfamoilfenil halkasına ait C_3 ve C_5 protonları, δ 126,41 ppm'deki aynı konumlardaki karbonlarla ve δ 142,34 ppm'deki C_4 karbonu ile korelasyon göstermektedir. Benzer şekilde, δ 7,93 ppm'deki C_2 ve C_6 protonları, δ 123,77 ppm'deki karşılık gelen karbonlarla ve δ 140,29 ppm'deki C_1 karbonu ile uzun mesafe etkileşimler kurmaktadır. Bu gözlemler, sülfamoilfenil halkasının yapısal bütünlüğünü ve doğru konumlandırıldığını doğrulamaktadır (Şekil 5-13 ve Şekil 5-14).



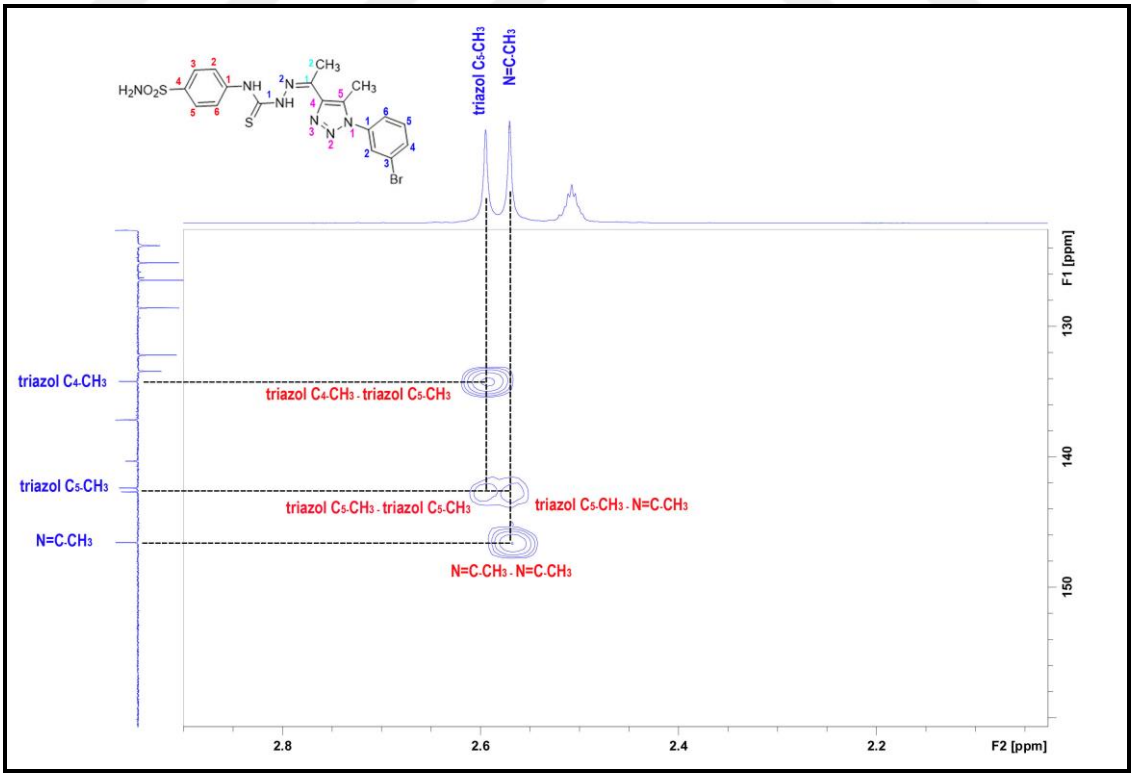
Şekil 5-11: Madde 4f'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,56-7,96 ppm; ^{13}C: δ 122-136 ppm)



Şekil 5-12: Madde 4f'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 2,20-2,90 ppm; ^{13}C: δ 8,00-22,00 ppm)



Şekil 5-13: Madde 4f'ye ait korelasyonların gösterildiği HMBC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,60-8,00 ppm; ^{13}C: δ 120-145 ppm)



Şekil 5-14: Madde 4f'ye ait korelasyonların gösterildiği HMBC-2D spektrumu (^{1}H: δ 2,00-2,90 ppm; ^{13}C: δ 125-160 ppm)

Bu yorumlar, bileşiğin yapısındaki etkileşimleri ve bunların kimyasal kayma değerleri üzerindeki etkilerini açıklamaktadır. Brom ve sülfamoil gruplarının indüktif ve rezonans etkileri, bağlı bulundukları karbon atomlarının kimyasal kaymalarını belirgin şekilde etkilemiştir. Benzer şekilde, triazol halkası ve imin grubu da konumsal özelliklerine bağlı olarak çevrelerindeki karbonlarda kayma değişimlerine yol açmış ve gözlenen NMR verilerini desteklemiştir.

4g bileşiğine ait ^{13}C-NMR (APT) spektrum verileri değerlendirilmiştir. Triazol halkasının C_5 konumundaki metil grubu, bu tür kimyasal yapılarda genellikle düşük kimyasal kayma değerleri gösterir ve δ 11,32 ppm'de gözlemlenmiştir. Triazol halkasındaki diğer grupların etkisiyle, bu metil grubunun kimyasal kaymasında önemli bir artış gözlenmemektedir. Buna karşılık, δ 15,53 ppm'deki sinyal, imin grubuna bağlı metil grubuna aittir.

4-Sülfamoilfenil grubunun δ 123,72 ppm'deki C_2 ve C_6 ile δ 126,40 ppm'deki C_3 ve C_5 karbonlarının kimyasal kayma değerleri, bu karbonların sülfamoil grubunun indüktif etkisi altında olmasından kaynaklanmaktadır. δ 140,29 ppm'deki sinyal 4-sülfamoilfenil grubunun C_1 karbonuna; δ 142,38 ppm'deki sinyal ise aynı grubun C_4 karbonuna karşılık gelmektedir.

Triazol halkasının 1. konumunda bulunan fenil halkasının 4. konumundaki brom sübstitüsyonu, *ipso* karbon (C_4) üzerinde diğer konumlara kıyasla belirgin bir şekilde elektron yoğunluğunu artırmış ve bu karbonun kimyasal kaymasını yukarı alana, yani δ 123,57 ppm'ye kaydırmıştır. δ 127,83 ppm'de 4-bromofenil grubunun C_2 ve C_6, δ 133,25 ppm'de ise C_3 ve C_5 karbonlarının kimyasal kayma değerleri tespit edilmiştir. Brom sübstitüsyonu, kendisine göre *orto* ve *meta* konumda bulunan fenil karbonlarında elektron yoğunluğunu azaltarak, bu karbonların kimyasal kaymalarının aşağı alana kaymasına neden olmuştur. Ayrıca, 4-bromofenil halkasında broma göre *para* konumda bulunan C_1 karbonu, triazol halkasının *ipso* konumdaki aşağı alana kaydırıcı etkisiyle birleşerek δ 135,15 ppm'de gözlemlenmiştir.

Triazol halkasının C_4 karbonu δ 134,04 ppm kimyasal kayma değerlerinden birine sahiptir. Triazol halkasının C_5 karbonuna karşılık gelen sinyal δ 142,73 ppm'e, δ 146,55 ppm'deki sinyal, imin grubunun C=N karbonuna karşılık gelmektedir.

Karbotiyoamid grubunun (C=S) atomu, ppm'de 176,82 ppm'de gözlemlenir (Tablo 5-30).

Tablo 5-30: 4f ve 4g bileşiklerine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

R	C	Hesaplanan	Deneysel (APT)
3-Br (4f)	**Fen. C_1**	128,5 + 8,21 + 1,5 = 138,21	137,12
	Fen. C_2	128,5 – 1,071 + 3,0 = 130,42	128,14
	Fen. C_3	128,5 + 3,12 – 5,9 = 131,96	122,59
	Fen. C_4	128,5 – 0,59 + 3,0 = 130,91	132,14
	Fen. C_5	128,5 + 3,12 + 1,5 = 133,12	133,39
	Fen. C_6	128,5 – 1,071 – 1,5 = 125,92	125,07

R	C	Hesaplanan	Deneysel (APT)
4-Br (4g)	**Fen. C_1**	128,5 + 8,21 + 1,5 = 138,21	135,15
	Fen. $C_{2,6}$	128,5 – 1,071 – 1,5 = 125,92	123,72
	Fen. $C_{3,5}$	128,5 + 3,12 + 3,0 = 134,92	133,25
	Fen. C_4	128,5 – 0,59 – 5,9 = 122,01	123,57

4h ve **4i** bileşiklerine ait ^{13}C-NMR (APT) spektrum verileri değerlendirilmiştir. Her iki bileşikte yer alan iyodofenil grubunun spektral özellikleri karşılaştırıldığında, aralarında bazı önemli farklılıklar olduğu görülmektedir. Bu farklılıklar, iyot atomunun fenil halkasındaki konumsal değişiminden kaynaklanmakta olup, karbonların kimyasal çevresini etkileyerek gözlemlenen kimyasal kaymalarda belirgin değişikliklere yol açmıştır.

Her iki bileşikte de triazol halkasının C_5 konumundaki metil grubuna ait sinyal δ 11,32 ppm'de gözlemlenmiştir. İmin grubuna (N=C) bağlı metil grubunun kimyasal kayma değeri ise **4h** bileşiğinde δ 15,53 ppm, **4i** bileşiğinde ise δ 15,54 ppm olarak belirlenmiş olup, bu değerler birbirine oldukça yakındır. Bu durum, her iki bileşikte de ilgili grupların benzer kimyasal çevrelerde bulunduğunu göstermektedir.

Her iki bileşikte de sülfamoilfenil grubuna ait karbonların kimyasal kayma değerleri birbirine oldukça yakındır. C_2 ve C_6 karbonları **4h** bileşiğinde δ 123,80 ppm, **4i** bileşiğinde δ 123,78 ppm; C_3 ve C_5 karbonları ise sırasıyla δ 126,40 ve 126,39 ppm'de gözlemlenmiştir. C_1 karbonu **4h** bileşiğinde δ 140,28 ppm, **4i** bileşiğinde δ 140,27 ppm; C_4 karbonu ise sırasıyla δ 142,31 ve 142,38 ppm'de yer almaktadır. Bu değerler, sülfamoil grubunun her iki bileşikte benzer elektronik çevreye sahip olduğunu ve karbonlar üzerinde aynı yapısal etkileri gösterdiğini ortaya koymaktadır.

İyot atomuna doğrudan bağlı olan karbon, perdeleyici etkiler nedeniyle yukarı alanda sinyal verir ve bu genellikle δ 90-100 ppm aralığında gözlenir. Bu durum, iyotun yüksek elektron yoğunluğuna ve ağır atom etkisine bağlıdır. Aromatik halkaya bağlı iyot atomu, halkada belirgin bir manyetik anizotropi oluşturur ve bu etki, özellikle bağlandığı *ipso* karbon ve komşu karbonlar üzerinde açık şekilde hissedilir. Literatürde (M. Balcı), iyotun bağlandığı aromatik karbonun rezonansının ağır atom etkisiyle yaklaşık 32,3 ppm yukarı alana kaydığı belirtilmiştir.

Bu etki doğrultusunda, iyotun bağlı olduğu *ipso* karbon **4h** bileşiğinde C_3 olarak δ 95,57 ppm'de, **4i** bileşiğinde ise C_4 olarak δ 96,95 ppm'de gözlemlenmiş olup, bu değerler söz konusu etkinin tipik bir örneğidir.

İyodofenil halkasının diğer karbonlarında da bu etkiye bağlı kimyasal kaymalar gözlemlenmiştir. **4h** bileşiğinde, *para* konumdaki C_6 karbonu δ 125,36 ppm'de; *orto* ve *meta* konumdaki C_2 ve C_4 karbonları sırasıyla δ 134,04 ve 139,18 ppm'de; C_1 ve C_5 karbonları ise sırasıyla δ 136,90 ve 132,04 ppm'de sinyal vermiştir. **4i** bileşiğinde ise, C_2 ve C_6 karbonları δ 127,72 ppm'de; C_1 karbonu δ 135,56 ppm'de ve C_3 ile C_5 karbonları δ 139,08 ppm'de gözlenmiştir.

Triazol halkasına ait C_4 ve C_5 karbonlarının kimyasal kayma değerleri **4h** bileşiğinde sırasıyla δ 134,10 ppm ve δ 142,59 ppm; **4i** bileşiğinde ise δ 133,97 ppm ve δ 142,74 ppm olarak belirlenmiştir. Her iki bileşikte benzer değerlere sahip olmalarına rağmen, gözlenen küçük farklılıklar, triazol halkasındaki karbonların çevresel sübstitüentlerin elektronik etkilerine maruz kalmasından kaynaklanmaktadır.

Hem **4h** hem de **4i** bileşiklerinde, imin grubuna ait karbon sırasıyla δ 146,55 ppm ve δ 146,56 ppm'de; tiyokarbonil grubuna (C=S) ait karbon ise δ 176,77 ppm ve δ

176,78 ppm'de gözlemlenmiştir. Bu benzer kimyasal kayma değerleri, karbon ile kükürt arasındaki çift bağın karakteristik etkisini ve çevresindeki grupların elektron yoğunluğu üzerindeki sınırlı varyasyonunu yansıtmaktadır (Tablo 5-31).

Tablo 5-31: 4h ve 4i bileşiklerine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

R	C	Hesaplanan	Deneysel (APT)
3-I **(4h)**	**Fen. C_1**	128,5 + 8,21 + 2,6 = 139,31	137,12
	Fen. C_2	128,5 – 1,071 + 9,9 = 137,32	134,04
	Fen. C_3	128,5 + 3,12 – 32,3 = 99,32	95,57
	Fen. C_4	128,5 – 0,59 + 9,9 = 137,81	139,18
	Fen. C_5	128,5 + 3,12 + 2,6 = 134,22	132,04
	Fen. C_6	128,5 – 1,071 – 0,4 = 127,02	125,36

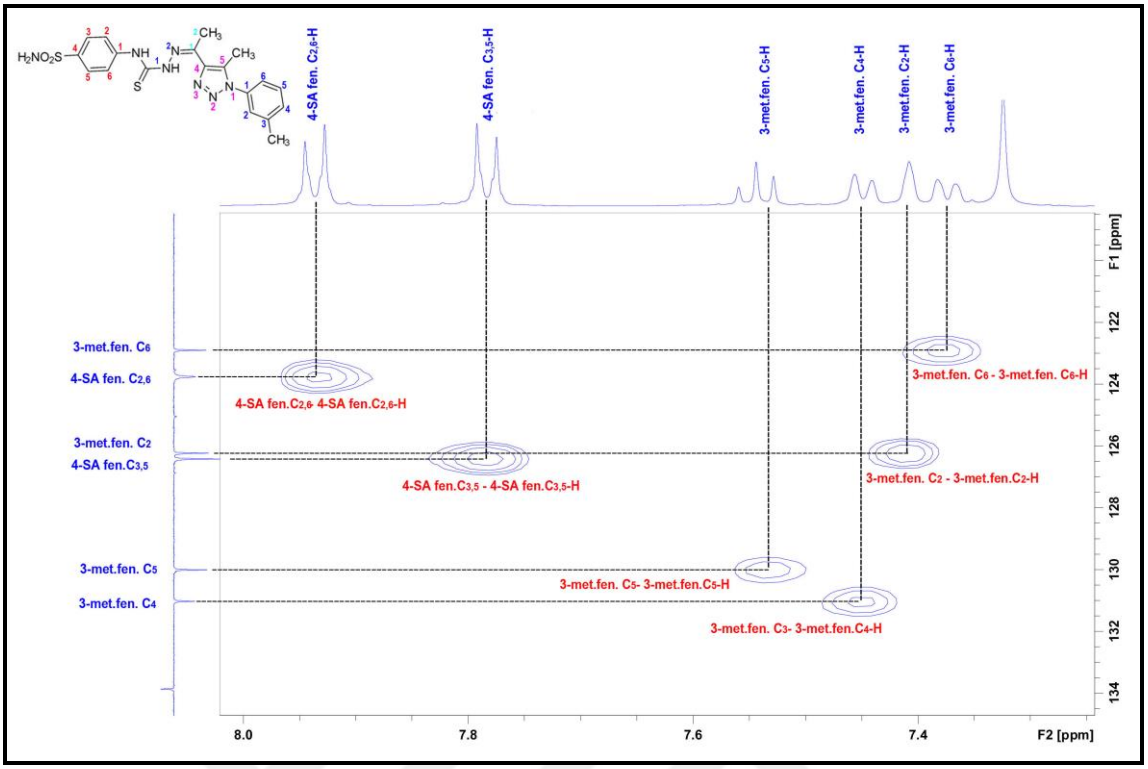
R	C	Hesaplanan	Deneysel (APT)
4-I **(4i)**	**Fen. C_1**	128,5 + 8,21 - 0,4 = 136,31	135,56
	Fen. $C_{2,6}$	128,5 – 1,071 +2,6 = 130,02	127,72
	Fen. $C_{3,5}$	128,5 + 3,12 + 9,9 = 126,40	139,08
	Fen. C_4	128,5 – 0,59 – 32,3 = 95,61	96,95

4j bileşiğine ait ^{13}C-NMR (APT) ve HSQC spektrum verileri değerlendirilmiştir. ^{13}C-NMR spektrumunda, triazol halkasının C_5 konumundaki metil grubu ile imin grubuna bağlı metil grubuna ait sinyaller sırasıyla δ 11,37 ppm ve δ 15,52 ppm'de gözlemlenmiştir. Bu yakın kimyasal kayma değerleri, her iki metil grubunun çevresel elektronik ortamlarının benzer olduğunu ve benzer derecede elektron yoğunluğuna sahip olduklarını göstermektedir.

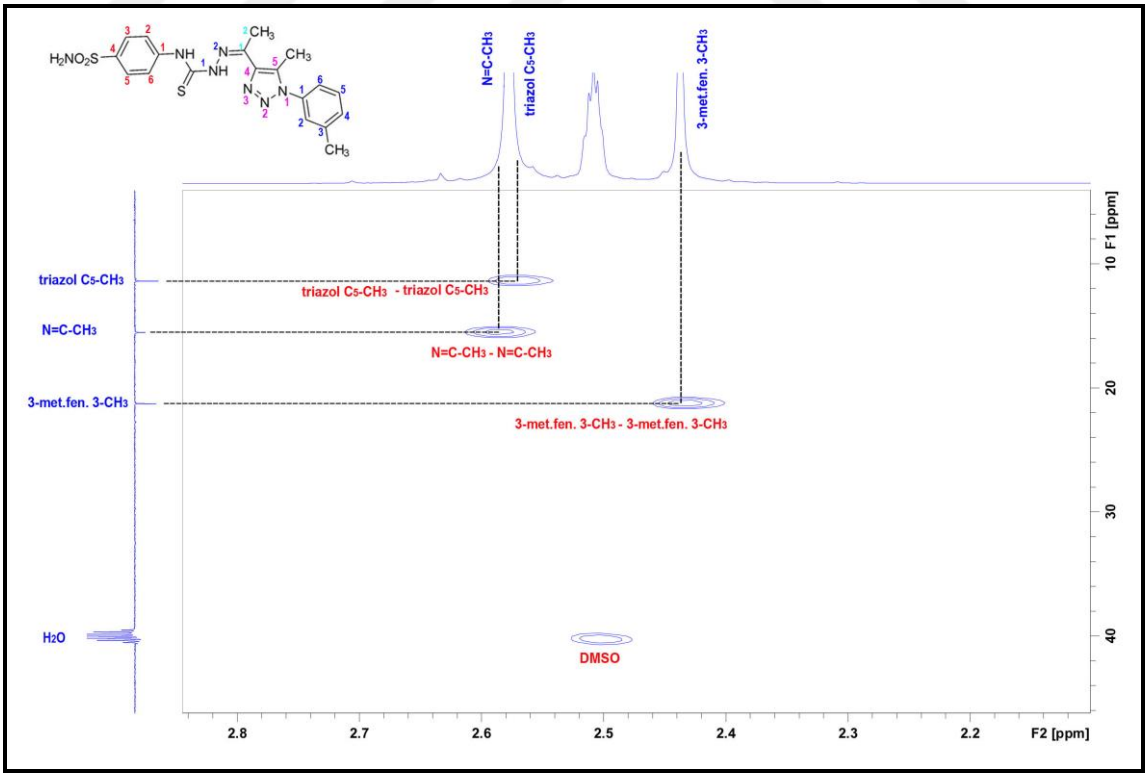
Sülfamoilfenil grubuna ait aromatik karbonlar, bileşiğin genel elektronik yapısını etkileyen önemli katkılarda bulunmaktadır. Bu gruba ait C_2 ve C_6 konumlarındaki karbonlar δ 123,74 ppm'de, C_3 ve C_5 karbonları ise δ 126,40 ppm'de gözlemlenmiştir. C_1 ve C_4 karbonlarının sırasıyla δ 140,28 ppm ve δ 142,38 ppm'deki kimyasal kaymaları, sülfamoil grubunun indüktif ve rezonans etkilerinin bu konumlardaki elektron yoğunluğu üzerinde belirgin bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır.

Triazol halkasının 1-konumuna bağlı fenil grubunun 3-konumunda yer alan metil grubu, elektron verici özelliğe sahip olup, bu etkinin *para* konumuna karşılık gelen C_6 karbonu üzerinde perdeleyici bir etki oluşturduğu gözlemlenmiştir. Bu etki, C_6 karbonunun kimyasal kaymasının yukarı alana kaymasına neden olmuş ve söz konusu karbon δ 122,88 ppm'de rezonans vermiştir. Fenil halkasındaki C_2 ve C_4 karbonları, metil grubuna göre *orto* konumda yer almakla birlikte, aynı zamanda triazol halkasına göre sırasıyla *orto* (C_2) ve *para* (C_4) konumda bulunmaktadır. Metil grubunun elektron verici özelliği, fenil halkasındaki C_2 ve C_4 karbonlarında perdeleyici bir etki oluşturarak bu karbonların kimyasal kaymalarının yukarı alana kaymasını desteklemektedir. Ancak, triazol grubunun *orto* konumdaki etkisi daha belirgin olduğundan, C_2 karbonu δ 126,21 ppm'de, C_4 karbonu ise daha aşağı bir alan olan δ 131,00 ppm'de sinyal vermiştir. Metil grubuna göre *meta* konumda yer alan C_1 ve C_5 karbonları üzerinde ise hem metil grubunun hem de triazol halkasının antiperdeleyici etkisi gözlenmektedir. Triazol halkasına doğrudan bağlı olan C_1 karbonu, bu etkinin sonucu olarak daha aşağı alana kaymış ve δ 135,87 ppm'de rezonans vermiştir. C_5 karbonu ise her iki grubun *meta* etkisine maruz kalmış olup δ 129,99 ppm'de sinyal vermektedir. Metil grubu elektron verici olmasına rağmen, *ipso* konumundaki C_3 karbonunda bağlandığı fenil halkası üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltıcı bir etki göstermiştir. Bu durum, C_3 karbonunun kimyasal kaymasının aşağı alana kaymasına neden olmuş ve δ 140,10 ppm'de rezonans vermesiyle sonuçlanmıştır. Son olarak, 3-metilfenil grubundaki metil grubuna (C_3-CH_3) ait kimyasal kayma δ 21,25 ppm olarak belirlenmiştir. Bu değer, metil grubunun doğrudan aromatik halkaya bağlı olması ve çevresindeki artan elektron yoğunluğu ile ilişkilidir; bu durum genellikle daha düşük ppm değerlerinde rezonansla sonuçlanmaktadır.

Triazol halkasına ait C_4 ve C_5 karbonları ile imin grubuna bağlı karbon sırasıyla δ 133,84 ppm, δ 142,52 ppm ve δ 146,78 ppm'de gözlemlenmiş olup, bu atomlar bileşiğin yapısında benzer elektronik çevrelere sahip karbonlar olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, bileşikte yer alan tiyokarbonil grubuna ait karbon δ 176,78 ppm'de rezonans vermekte ve benzer bileşiklerde gözlemlenen tiyokarbonil karakterine uygun kimyasal kayma değeri sergilemektedir.



Şekil 5-15: Madde 4j'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,25-8,00 ppm; ^{13}C: δ 120-134 ppm)



Şekil 5-16: Madde 4j'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 2,10-2,84 ppm; ^{13}C: δ 4-46 ppm)

HSQC spektrumunda karbon-proton korelasyonları incelendiğinde, δ 11,31 ppm'de gözlemlenen triazol halkasına bağlı C_5-CH_3 grubunun ve δ 15,52 ppm'de yer alan imin grubuna bağlı N=C-CH_3 metil karbonunun, δ 2,58 ppm'de rezonans veren toplam 6 protonluk sinyal ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

HSQC spektrumu üzerinden elde edilen karbon-proton korelasyonları değerlendirildiğinde, δ 123,74 ppm'de yer alan 4-sülfamoilfenil grubuna ait C_2 ve C_6 karbonlarının, δ 7,94 ppm'de dublet şeklinde gözlemlenen proton sinyaliyle eşleştiği belirlenmiştir. Benzer şekilde, aynı grubun C_3 ve C_5 karbonları δ 126,40 ppm'de gözlenmiş ve δ 7,78 ppm'de dublet olarak kaydedilen proton sinyaliyle korelasyon göstermiştir.

Diğer taraftan, 3-metilfenil grubuna ait δ 129,98 ppm'deki C_5 karbonu, δ 7,54 ppm'de triplet olarak gözlemlenen proton sinyaliyle eşleşme göstermektedir. Aynı grubun C_4 karbonu δ 131,00 ppm'de yer almakta olup, δ 7,45 ppm'de dublet olarak gözlenen proton sinyaliyle korelasyon içerisindedir. C_2 karbonu ise δ 126,21 ppm'de sinyal vermekte ve δ 7,41 ppm'de yaygın bir singlet olarak gözlenen protonla eşleşmektedir. Ayrıca, δ 122,88 ppm'de gözlenen C_6 karbonu δ 7,38 ppm'deki dublet proton sinyali ile korelasyon göstermektedir. Fenil halkasına bağlı metil grubuna ait karbon sinyali δ 21,25 ppm'de gözlemlenmiş olup, bu karbon δ 2,43 ppm'de singlet olarak rezonans veren proton sinyali ile eşleşmiştir (Şekil 5-15 ve Şekil 5-16).

4k bileşiğine ait ^{13}C-NMR (APT) spektrum verileri değerlendirilmiş olup, elde edilen spektrum üzerinden bileşiğin yapısında yer alan farklı gruplara ait karbonların kimyasal kaymaları ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu değerlendirmede özellikle aromatik halkalar, metil grupları ve triazol halkası ile imin grubunun oluşturduğu elektronik etkileşimler dikkate alınmıştır. Spektrumda, triazol halkasının C_5 konumundaki metil grubu δ 11,32 ppm'de; imin grubuna bağlı metil grubu ise δ 15,52 ppm'de gözlemlenmiş, bu grupların çevresel elektronik özelliklerinin kimyasal kaymalara etkisi ortaya konmuştur.

Bileşiğin yapısında yer alan 4-sülfamoilfenil grubuna ait karbon atomları, kimyasal kaymaların belirleyici kaynaklarından biridir. Bu gruba ait karbonların kimyasal kayma değerleri, sülfamoil grubunun güçlü elektron çekici etkisinden

doğrudan etkilenmektedir. Aromatik halka üzerindeki C_2 ve C_6 karbonları δ 123,74 ppm'de, C_3 ve C_5 karbonları ise δ 126,39 ppm'de gözlemlenmiştir. Sülfamoil grubuna daha yakın konumda yer alan C_4 karbonu ve C_1 karbonunun sırasıyla δ 142,40 ppm ve δ 140,28 ppm'de rezonans vermesi, bu konumların elektron yoğunluğundaki azalmayı yansıtmaktadır.

Triazol halkasının 1-konumunda bulunan fenil grubunun 4-konumundaki metil grubuna göre *orto* konumda yer alan C_3 ve C_5 karbonları, triazol grubunun *meta* konumdaki antiperdeleme etkisi nedeniyle δ 130,62 ppm'de rezonans vermektedir. Öte yandan, fenil halkasındaki C_2 ve C_6 karbonları, metil grubunun *meta* konumdaki elektron çekici etkisi ile triazol halkasının *orto* konumdaki perdeleyici etkisinin bileşimi sonucunda daha yukarı alanda, δ 125,64 ppm'de sinyal vermiştir. 4-Metilfenil grubundaki C_1 karbonu ise, triazol halkası ile *ipso* etkileşimde olması nedeniyle, δ 133,49 ppm'de daha yüksek ppm değerinde bir sinyal göstermiştir. Metil sübstitüsyonunun *ipso* konumdaki fenil C_4 karbonu üzerindeki etkisi, karbonun elektron yoğunluğunu belirgin şekilde azaltarak, kimyasal kaymanın aşağı alana kaymasına yol açmış ve bu karbon δ 140,21 ppm'de rezonans vermiştir. Son olarak, 4-metilfenil halkasına bağlı metil grubunun karbonu δ 21,23 ppm'de kimyasal kayma göstermiştir.

Triazol halkasına ait karbonlar, diğer moleküllerde bahsedilen verilere benzer kimyasal kaymalar sergiler. Özellikle C_4 ve C_5 karbonları ile imin grubuna bağlı karbon, sırasıyla δ 133,86 ppm, δ 142,49 ppm ve δ 146,81 ppm'de rezonans vererek, bu değerler diğer benzer bileşiklerle uyumlu olup yapısal doğrulamayı desteklemektedir. Ayrıca, bileşiğin tiyokarbonil (C=S) grubu da δ 176,78 ppm'de karakteristik kimyasal kayma değerleri göstermektedir (Tablo 5-32).

Tablo 5-32: 4j ve 4k bileşiklerine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

R	C	Hesaplanan	Deneysel (APT)
3-CH_3 **(4j)**	**Fen. C_1**	128,5 + 8,21 +0,7 = 137,41	135,87
	Fen. C_2	128,5 – 1,071 -0,1 = 127,32	126,21
	Fen. C_3	128,5 + 3,12+ 9,3 = 140,92	140,10
	Fen. C_4	128,5 – 0,59 - 0,1 = 127,81	131,00
	Fen. C_5	128,5 + 3,12 + 0,7 = 132,32	129,99
	Fen. C_6	128,5 – 1,071 – 3,0 = 124,42	122,88

R	C	Hesaplanan	Deneysel (APT)
4-CH_3 **(4k)**	**Fen. C_1**	128,5 + 8,21 – 3,0 = 133,71	133,49
	Fen. $C_{2,6}$	128,5 – 1,071 + 0,7 = 128,12	125,64
	Fen. $C_{3,5}$	128,5 + 3,12 – 0,1 = 131,52	130,62
	Fen. C_4	128,5 – 0,59 + 9,3 = 137,21	140,21

4l ve **4m** bileşiklerine ait ^{13}C-NMR (APT) ve HSQC spektrum verileri detaylı olarak değerlendirilmiştir. Yapısal analiz sonuçları, temel farkın triazol halkasına bağlı triflorometil (CF_3) grubuna sahip fenil halkasının bağlanma konumundan kaynaklandığını göstermektedir. **4l** bileşiğinde CF_3 fenil grubu *meta* konumda, **4m** bileşiğinde ise *para* konumda yer almaktadır. Görünüşte küçük olan bu konumsal farklılık, her iki bileşiğin ^{13}C-NMR (APT) ve 2D HSQC spektrumlarında belirgin ve karakteristik kimyasal kayma değişikliklerine neden olmuştur.

Her iki bileşikte triazol halkasına bağlı metil grubunun (C_5-CH_3) kimyasal kayma değerleri oldukça benzerdir; **4l** bileşiğinde δ 11,32 ppm, **4m** bileşiğinde ise δ 11,39 ppm olarak gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, imino grubuna bağlı metil grubu (N=C-CH_3) da her iki bileşikte neredeyse aynı kimyasal kayma değerlerine sahiptir (sırasıyla δ 15,55 ppm ve δ 15,57 ppm). Bu bulgular, bileşiklerin temel iskelet yapısının korunmuş olduğunu göstermektedir.

Spektrum analizinde, 4-sülfamoilfenil grubuna ait C_2 ve C_6 karbonlarının sinyalleri **4l** bileşiğinde δ 123,78 ppm, C_3 ve C_5 karbonları ise δ 126,42 ppm'de; **4m** bileşiğinde ise sırasıyla δ 123,78 ppm ve δ 125,93 ppm'de gözlemlenmiştir. Ayrıca, **4l** bileşiğinde δ 140,34 ppm ve δ 142,34 ppm'de; **4m** bileşiğinde ise δ 140,28 ppm ve δ 142,38 ppm'de görülen sinyaller, daha önce incelenen bileşiklerde olduğu gibi 4-sülfamoilfenil halkasının C_1 ve C_4 karbonlarına karşılık gelmektedir. Sülfonamid ve tiyosemikarbazon gruplarının *ipso* konumundaki bu karbonlar üzerindeki güçlü elektron çekici etkileri, kimyasal kaymaların bu bölgelerde daha aşağı alanlara kaymasına sebep olmuştur.

Triazol halkasının 1-konumunda bulunan fenil halkasına bağlı triflorometil (CF_3) grubuna ait karbon atomlarının kimyasal kaymaları, flor atomlarının spin-spin etkileşimleri nedeniyle karakteristik bölünmeler göstermektedir. Her iki bileşikte de bu değerler birbirine oldukça yakın olup, **4l** bileşiğinde CF_3 karbonu δ 123,89 ppm'de (kuartet, J=273,00 Hz), **4m** bileşiğinde ise δ 124,12 ppm'de (kuartet, J=272,08 Hz) gözlemlenmiştir. Bu yüksek etkileşim sabiti (J~273 Hz), daha öncede belirtildiği gibi flor atomun CF_3 grubunun karbonuna doğrudan bağlı olmasından kaynaklanmakta olup, yapı doğrulaması açısından önemli bir göstergedir. Aromatik bölge karbon sinyallerindeki farklılıklar ise, bu iki bileşik arasındaki yapısal farklılığın etkisini daha belirgin şekilde ortaya koymaktadır.

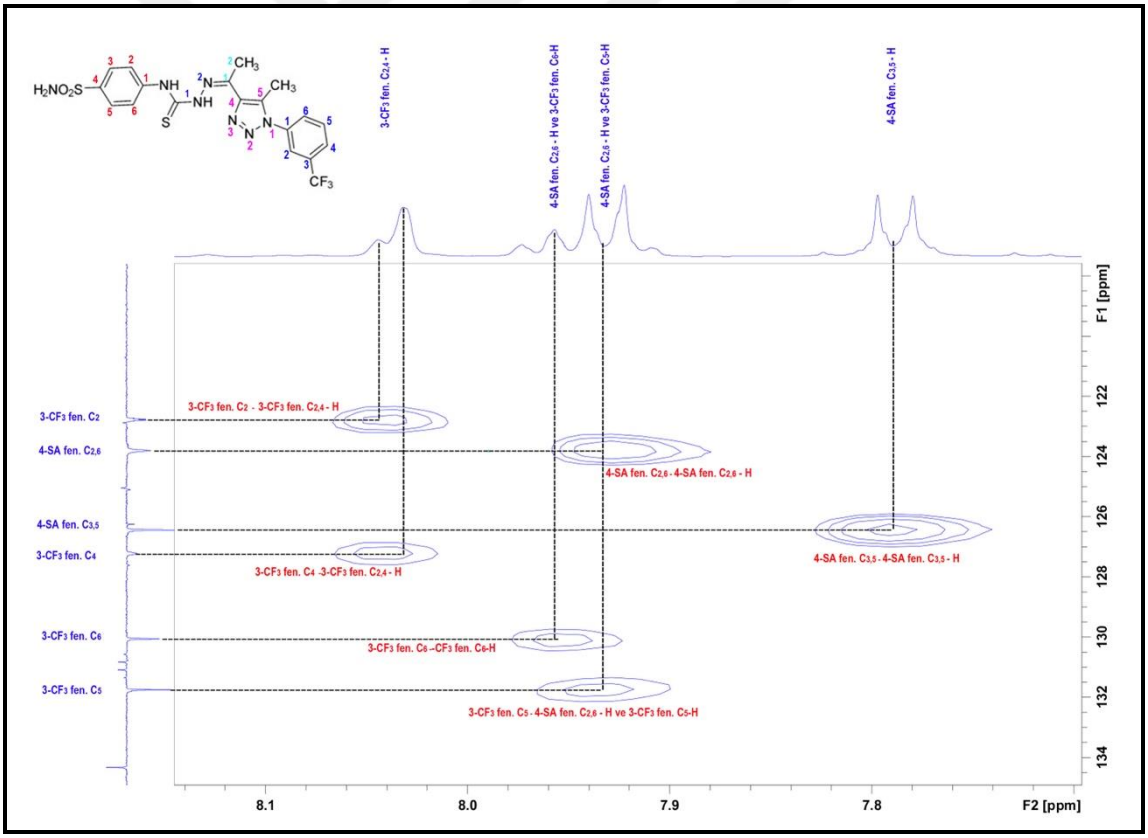
4l bileşiğinde aromatik karbon sinyalleri δ 122-136 ppm aralığında rezonans vererek karmaşık ve geniş bir dağılım sergilemiştir. 3-Triflorometil (CF_3) grubuna bağlı flor atomlarıyla iki bağ uzaklığında etkileşimde bulunan fenil C_3 karbonu, δ 130,93 ppm'de, J=32,17 Hz etkileşim sabiti ile karakteristik bir kuartet olarak gözlemlenmiştir; bu sinyal karbon-flor spin-spin etkileşimini net şekilde yansıtmaktadır. Flor atomuyla üç bağ mesafesinde olan fenil C_2 ve C_4 karbonları ise sırasıyla δ 122,75 ppm (kuartet, J=3,68 Hz) ve δ 127,40 ppm (kuartet, J=2,76 Hz) sinyalleri vermiştir. CF_3 grubuna *meta* ve *para* konumunda yer alan diğer karbonlar (C_5 ve C_6), flor atomuna göre daha uzak mesafelerde (sırasıyla 5 ve 6 bağ mesafesi) bulunduğundan spin-spin bölünmesine uğramamışlardır. *Meta* konumda bulunan ve aynı zamanda triazol halkasına doğrudan bağlı C_1 karbonu, bu çift etkiden dolayı en aşağı alanda rezonans vererek δ 136,54 ppm'de gözlemlenmiştir. C_5 karbonu, hem CF_3 grubuna hem de triazol halkasına göre *meta* konumda yer almakta olup δ 131,73 ppm'de sinyal vermiştir. CF_3 grubuna *para* ve

triazol halkasına *orto* konumda bulunan C_6 karbonu ise δ 130,03 ppm'de rezonans göstermiştir.

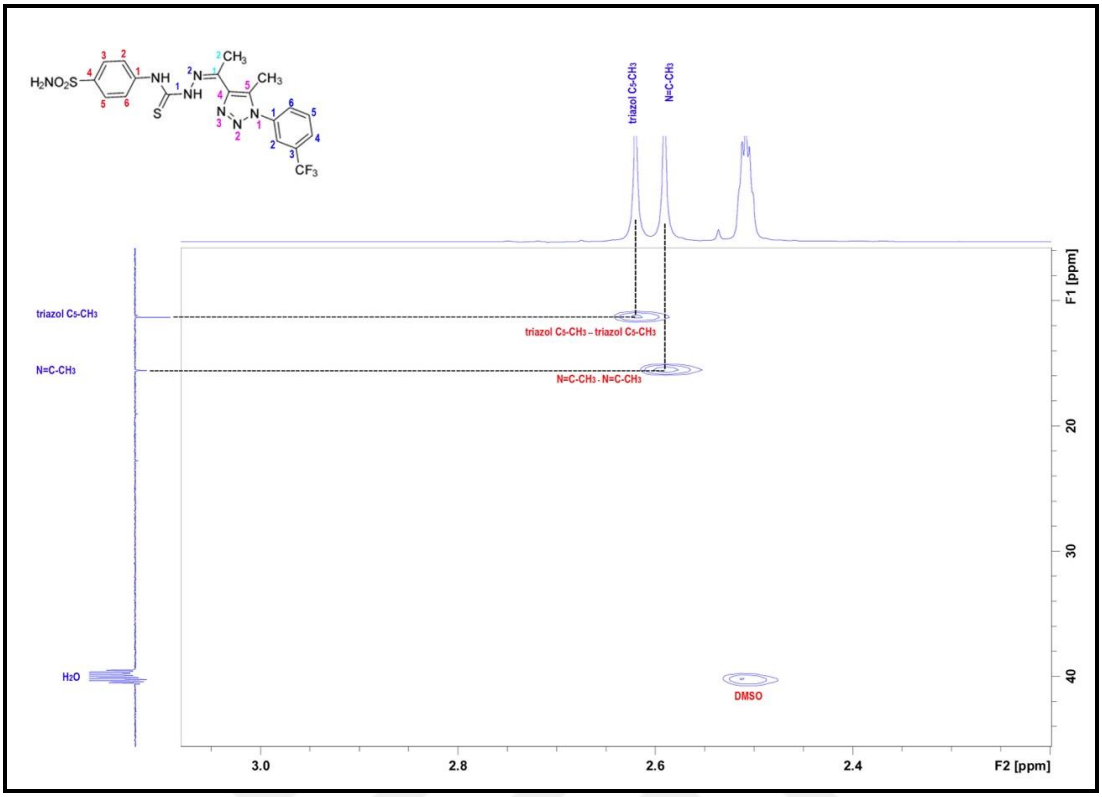
4m bileşiğinde CF_3 grubunun fenil halkasına *para* konumunda bağlanması, aromatik karbon sinyallerinin daha düzenli ve simetrik bir dağılım göstermesine neden olmuştur (δ 123-140 ppm aralığında). Bu yapıda, CF_3 grubuna doğrudan (*ipso*) bağlı olan C_4 karbonu, δ 130,93 ppm'de *J*=32,17 Hz eşleşme sabitine sahip karakteristik bir kuartet sinyal vererek, karbon-flor etkileşiminin iki bağ üzerinden gerçekleştiğini göstermektedir. CF_3 grubuna *orto* konumda bulunan C_3 ve C_5 karbonları, δ 126,48 ppm'de *J*=22,06 Hz değerinde dublet şeklinde gözlenmiş; *meta* konumda yer alan ve aynı zamanda triazol halkasına *orto* konumda bağlanan C_2 ve C_6 karbonları ise δ 127,52 ppm'de *J*=2,76 Hz değerinde dublet sinyalleri ile tespit edilmiştir. Fenil halkasına bağlı C_1 karbonu, CF_3 grubuna göre *para*, triazol halkasına ise *ipso* konumda yer almakta olup, bu iki grubun antiperdeleyici etkisine maruz kalması sonucu δ 139,12 ppm'de daha aşağı alanda rezonans vermiştir (Tablo 5-33).

HSQC-2D verileri, **4l** ve **4m** bileşikleri arasındaki yapısal farklılıkları destekler nitelikte olup, özellikle flor-karbon etkileşimleri karbon atomlarının doğru bir şekilde tanımlanmasında ve buna bağlı olarak ilgili protonların belirlenmesinde önemli bilgiler sağlamaktadır. Bu bağlamda, **4l** bileşiğinde δ 122,75 ppm'de *J*=3,68 Hz eşleşme sabitine sahip kuartet olarak gözlenen C_2 karbonu ile δ 127,40 ppm'de *J*=2,76 Hz ile yine kuartet şeklinde gözlenen C_4 karbonu, δ 8,03-8,04 ppm aralığında yer alan dört protonluk multiplet ile korelasyon göstermektedir. Bunun yanı sıra, 3-CF_3-fenil halkasına ait δ 130,03 ppm'deki C_6 ve δ 131,73 ppm'deki C_5 karbonları ile 4-sülfamoilfenil grubuna ait δ 123,78 ppm'deki C_2 ve C_6 karbonları, δ 7,91-7,94 ppm aralığında gözlemlenen dört protonluk multiplet ile eşleşmiştir. Ayrıca, 4-sülfamoilfenil grubuna ait C_3 ve C_5 karbonları δ 126,42 ppm'de gözlemlenmiş ve bu karbonlar δ 7,79 ppm'deki dublet proton sinyali ile korelasyon göstermektedir. Bu etkileşimlerin dışında, molekülde yer alan triazol halkasının 5-konumundaki metil karbonu δ 11,32 ppm'de gözlemlenmiş ve δ 2,62 ppm'deki singlet proton sinyaliyle eşleşmiştir. Benzer şekilde, imin grubuna bağlı metil karbonu δ 15,55 ppm'de rezonans vermekte olup, δ 2,59 ppm'de gözlemlenen singlet proton sinyali ile korelasyon içerisindedir (Şekil 5-17 ve Şekil 5-18).

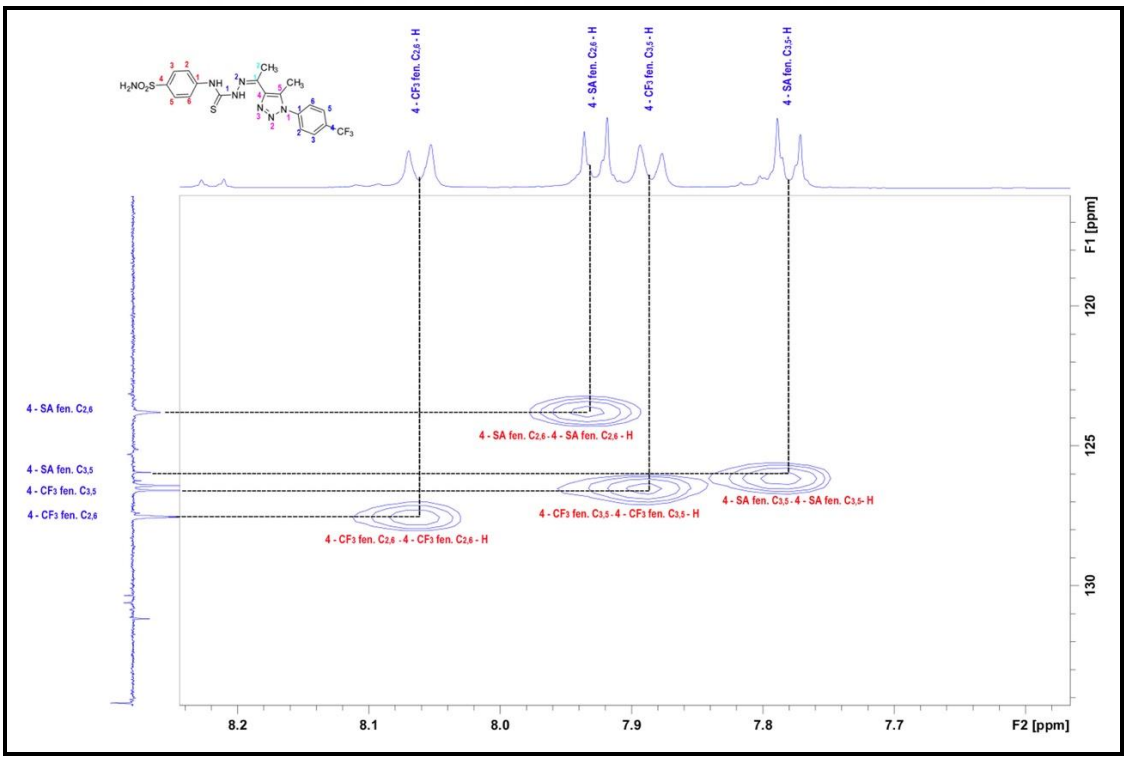
HSQC spektrum analizine göre, **4m** bileşiğinde δ 126,48 ppm'de *J*=22,06 Hz eşleşme sabitine sahip kuartet şeklinde gözlemlenen C_3 ve C_5 karbonları, δ 7,88 ppm'deki iki protonluk dublet ile korelasyon göstermektedir. Aynı şekilde, δ 127,52 ppm'de *J*=2,76 Hz eşleşme sabitine sahip kuartet olarak gözlenen C_2 ve C_6 karbonları ise δ 8,06 ppm'deki iki protonluk dublet ile eşleşmektedir. Bunun yanı sıra, 4-sülfamoilfenil halkasına ait C_2 ve C_6 karbonları δ 123,78 ppm'de gözlemlenmiş ve bu karbonlar δ 7,93 ppm'deki iki protonluk dublet sinyali ile korelasyon göstermiştir. Aynı grubun C_3 ve C_5 karbonları ise δ 125,93 ppm'de gözlenmiş olup, δ 7,78 ppm'deki iki protonluk dublet ile eşleşmiştir. Ayrıca, triazol halkasına bağlı metil grubuna ait karbon sinyali δ 11,39 ppm'de gözlenmiş ve δ 2,63 ppm'deki singlet proton sinyali ile eşleşmiştir. İmin grubuna bağlı metil karbonu ise δ 15,57 ppm'de rezonans vermiş olup, δ 2,58 ppm'deki singlet ile korelasyon göstermektedir (Şekil 5-19 ve Şekil 5-20).



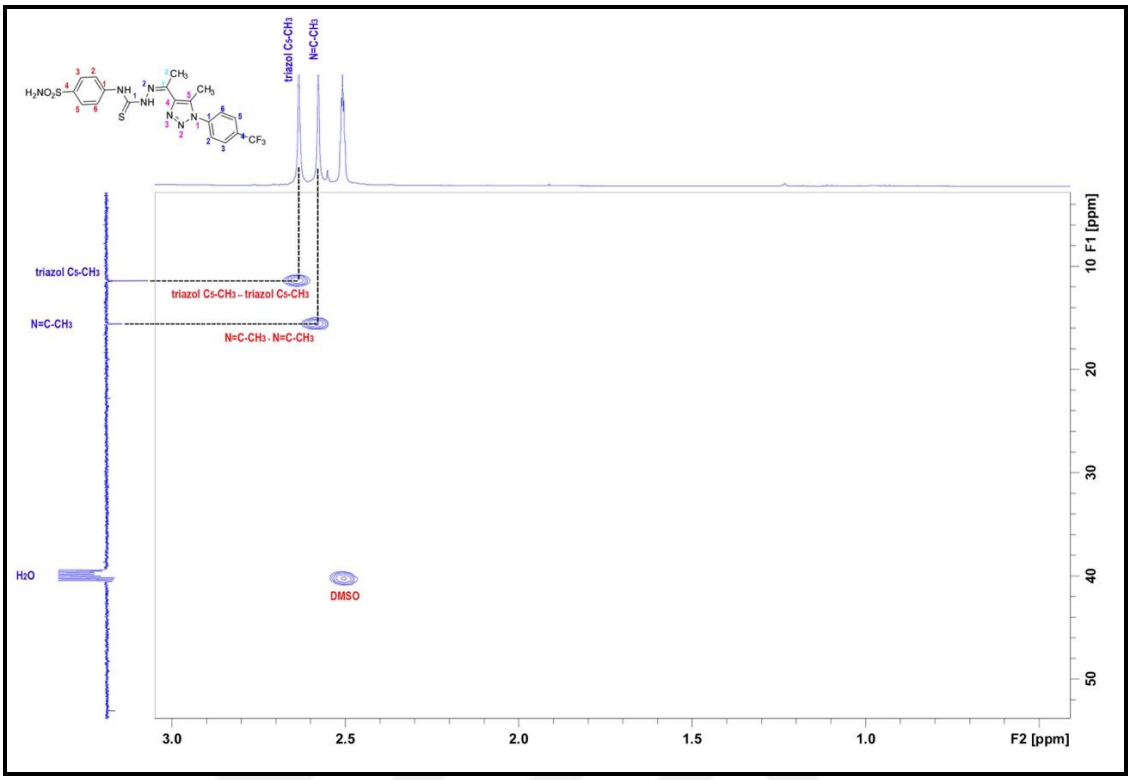
Şekil 5-17: Madde 4l'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,00-8,10 ppm; ^{13}C: δ 118-134 ppm)



Şekil 5-18: Madde 4l'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 2,20-3,00 ppm; ^{13}C: δ 10-44 ppm)



Şekil 5-19: Madde 4m' ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,60-8,24 ppm; ^{13}C: δ 110-140 ppm)



Şekil 5-20: Madde 4m'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 0-3,00 ppm; ^{13}C: δ 0-50 ppm)

Sonuç olarak, **4l** ve **4m** bileşiklerine ait ^{13}C-NMR ve HSQC-2D spektrum verileri, triflorometil grubunun fenil halkasındaki bağlanma konumuna bağlı olarak aromatik bölgede belirgin farklılıklar sergilemektedir. Bununla birlikte, triazol halkası, sülfamoil grubu ve tiyokarbamoil grubu gibi diğer yapısal birimlerde anlamlı bir kimyasal kayma değişikliği gözlenmemiştir. CF_3 grubunun *meta* ve *para* konumlarında yer alması, özellikle aromatik bölgedeki proton ve karbon sinyallerinin düzenliliği ile spin-spin etkileşim düzeni üzerinde doğrudan ve ayırt edici bir etki yaratmıştır.

Tablo 5-33: 4l ve 4m bileşiklerine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

R	C	Hesaplanan	Deneysel (APT)
3-CF_3 (**4l**)	**Fen. C_1**	128,5 + 8,21 +0,31 = 137,02	136,54
	Fen. C_2	128,5 – 1,071 -3,21 = 124,21	122,75 (q, *J*= 3,68 Hz)
	Fen. C_3	128,5 + 3,12+ 2,33 = 133,95	130,93 (q, *J*= 32,17 Hz)
	Fen. C_4	128,5 – 0,59 – 3,21 = 124,7	127,40 (q, *J*= 2,76 Hz)
	Fen. C_5	128,5 + 3,12 + 0,31= 131,93	131,73
	Fen. C_6	128,5 – 1,071 + 3,32 = 130,74	130,03

R	C	Hesaplanan	Deneysel (APT)
4-CF_3 (**4m**)	**Fen. C_1**	128,5 + 8,21 + 3,32 = 140,03	139,12
	Fen. $C_{2,6}$	128,5 – 1,071 + 0,31 = 127,73	127,52 (q, *J*= 2,76 Hz)
	Fen. $C_{3,5}$	128,5 + 3,12– 3,21 = 128,41	126,48 (q, *J*= 22,06 Hz)
	Fen. C_4	128,5 – 0,59+ 2,33 = 130,24	130,46 (q, *J*= 33,09 Hz)

4n ve **4o** bileşiklerine ait ^{13}C-NMR (APT) spektrum verileri ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Yapılan karşılaştırmalı analiz, her iki bileşiğin temel iskelet yapısının korunduğunu; ancak fenil halkasında yer alan metoksi grubunun bağlanma konumundaki farklılık nedeniyle, özellikle aromatik bölgede belirgin kimyasal kayma değişikliklerinin meydana geldiğini ortaya koymaktadır (Tablo 5-34).

Her iki bileşikte triazol halkasına bağlı metil grubunun (C_5-CH_3) kimyasal kayma değerleri birbirine oldukça yakın olup, **4n** bileşiğinde δ 11,38 ppm, **4o** bileşiğinde ise δ 11,28 ppm olarak gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, imino grubuna bağlı metil grubunun (N=C-CH_3) sinyalleri de sırasıyla δ 15,52 ppm ve δ 15,48 ppm olarak kaydedilmiştir. Bu benzer kimyasal kayma değerleri, triazol halkasına ve imin grubuna bağlı metil gruplarının, fenil halkasındaki metoksi grubunun konumsal farklılıklarından anlamlı ölçüde etkilenmediğini göstermektedir.

4-Sülfamoilfenil grubunun her iki bileşikte de benzer elektronik özellikler sergilediği ve buna bağlı olarak karşılık gelen kimyasal kayma değerlerinin birbirine

oldukça yakın olduğu belirlenmiştir. **4n** bileşiğinde bu grubun C_2 ve C_6 karbonları δ 123,76 ppm, C_3 ve C_5 karbonları δ 126,41 ppm; C_1 ve C_4 karbonları ise sırasıyla δ 140,30 ppm ve δ 142,37 ppm'de rezonans vermektedir. Benzer şekilde, **4o** bileşiğinde bu karbonlar sırasıyla δ 123,73 ppm, δ 126,39 ppm, δ 140,26 ppm ve δ 142,32 ppm olarak gözlemlenmiştir.

Metoksi grubuna ait karbon atomları, her iki bileşikte benzer kimyasal kayma değerleri göstermektedir. 3-Metoksifenil grubuna bağlı OCH_3 karbonu, aromatik sisteme doğrudan bağlı olduğunda, oksijen atomu fenil halkası ile rezonans yaparak mezomerik etki oluşturur. Bu etkiyle oksijen, aromatik π-sistemine elektron katkısında bulunur. Her ne kadar bu rezonans etkisi doğrudan metil karbonuna yansımasa da, oksijenin yarattığı elektronik ortam onun daha da elektron çekici davranmasına neden olabilir. Bu durum, metil karbonunun perdelemesini azaltarak daha yukarı alana kaymasına yol açabilir. Bu bağlamda, aromatik halkaya bağlı metoksi grubunun metil karbonu hem indüktif hem de rezonans etkilerinin bir kombinasyonu olarak değerlendirilmektedir. **4n** bileşiğinde bu karbon δ 56,14 ppm'de, **4o** bileşiğinde ise 4-metoksifenil grubuna bağlı OCH_3 karbonu δ 56,09 ppm'de gözlemlenmiştir. Bu bulgular, metoksi grubunun bağlandığı pozisyonun OCH_3 karbonunun elektron yoğunluğu üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Buna karşılık, aromatik halkadaki karbon sinyalleri metoksi grubunun bağlanma konumuna bağlı olarak farklılık göstermektedir. **4n** bileşiğinde 3-metoksifenil halkasına ait karbon atomları birbirinden farklı kimyasal kaymalar sergilemiş, *meta*-sübstitüsyonun neden olduğu simetri kaybı spektral olarak net şekilde ortaya çıkmıştır. Bu yapıda metoksi grubuna *orto* konumda bulunan, triazol halkasına da yakın olan C_2 ve C_4 karbonları, perdelenme etkisiyle sırasıyla δ 111,60 ppm ve δ 116,15 ppm'de gözlemlenmiştir. Metoksi grubuna *para* konumunda, triazol halkasına ise *orto* konumda yer alan C_6 karbonu da benzer şekilde perdelenerek δ 117,90 ppm'de rezonans vermiştir. Öte yandan, metoksi grubuna *meta*, triazol halkasına ise *ipso* konumda yer alan C_1 karbonu, δ 136,93 ppm'de; her iki gruba da *meta* konumda bulunan C_5 karbonu ise kısmi antiperdeleme etkisiyle δ 131,10 ppm'de gözlemlenmiştir. Metoksi grubuna doğrudan bağlı olan C_3 karbonu, oksijenin etkisiyle ve *meta* konumda bağlandığı triazol halkasının elektron çekici etkisiyle belirgin antiperdeleme göstererek δ 160,43 ppm'de, en düşük alanda rezonans vermiştir.

4o bileşiğinde, metoksi grubunun fenil halkasında *para* konumlanması nedeniyle aromatik karbon sinyalleri daha düzenli bir şekilde gruplanmış ve bu durum *para*-substitüe fenil halkalarında gözlenen karakteristik simetrik dağılımla uyumlu bulunmuştur. Bu bağlamda, 4-metoksifenil halkasındaki C_3 ve C_5 karbonları δ 115,28 ppm'de; C_2 ve C_6 karbonları ise δ 127,34 ppm'de gözlemlenmiştir. Her iki bileşikte de metoksi grubunun doğrudan bağlı olduğu karbon (*ipso* karbon) benzer kimyasal kaymalarda rezonans vermiştir. **4o** bileşiğinde, 4-konumundaki bu karbon atomu δ 160,57 ppm'de tespit edilmiş olup, bu değer halkadaki rezonans etkisinin konumsal yerleşime bağlı olarak hafifçe değiştiğini göstermektedir.

Triazol halkasındaki C_4 ve C_5 karbonlarının kimyasal kayma değerleri her iki bileşikte de oldukça benzerdir. **4n** bileşiğinde triazol $_{C4}$ karbonu δ 133,96 ppm, C_5 karbonu δ 142,53 ppm ve imin grubuna bağlı karbon δ 146,71 ppm olarak tespit edilirken; **4o** bileşiğinde triazol C_4 karbonu δ 134,00 ppm, C_5 karbonu δ 142,40 ppm ve imin karbonu δ 146,89 ppm'de gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, triazol halkasının elektronik ortamının yapısal değişikliklerden etkilenmediğini göstermektedir

Tiyokarbamoil grubuna bağlı karbon atomu (C=S) ise her iki bileşikte de benzer kimyasal kayma değerleri sergilemiş; **4n** bileşiğinde δ 176,79 ppm, **4o** bileşiğinde ise δ 176,81 ppm'de bulunmuştur. Bu durum, C=S grubunun molekül içindeki diğer yapısal değişikliklerden etkilenmediğini doğrulamaktadır.

Sonuç olarak, **4n** ve **4o** bileşiklerinin yapısal farklılığı, triazol halkasına bağlı fenil grubundaki metoksi substitüentinin konumundan kaynaklanmaktadır. 3-metoksifenil yapısına sahip **4n** bileşiğinde aromatik karbon sinyalleri daha düzensiz ve geniş bir dağılım gösterirken; 4-metoksifenil yapısına sahip **4o** bileşiğinde aromatik karbonlar daha düzenli ve simetrik bir dağılım sergilemiştir. Diğer yandan, triazol halkası, sülfamoil grubu ve tiyokarbamoil grubu gibi temel yapısal birimlerde anlamlı bir kimyasal kayma değişikliği gözlenmemiştir.

Tablo 5-34: 4n ve 4o bileşiklerine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

R	C	Hesaplanan	Deneysel (APT)
3-OCH_3 (**4n**)	**Fen. C_1**	128,5 + 8,21 +1,0 = 137,71	136,93
	Fen. C_2	128,5 – 1,071 -14,4 = 113,02	111,60
	Fen. C_3	128,5 + 3,12+ 31,4 = 163,02	160,43
	Fen. C_4	128,5 – 0,59 – 14,4 = 113,51	116,15
	Fen. C_5	128,5 + 3,12 + 1,0 = 132,62	131,10
	Fen. C_6	128,5 – 1,071 – 7,8 = 119,62	117,90

R	C	Hesaplanan	Deneysel (APT)
4-OCH_3 (**4o**)	**Fen. C_1**	128,5 + 8,21 – 7,8 = 128,91	128,74
	Fen. $C_{2,6}$	128,5 – 1,071 + 1,0 = 128,42	127,34
	Fen. $C_{3,5}$	128,5 + 3,12 – 14,4 = 117,22	115,28
	Fen. C_4	128,5 – 0,59 + 31,4 = 159,31	160,57

4p bileşiğinin ^{13}C-NMR (APT, 125 MHz, DMSO-d_6/TMS) spektrumu incelendiğinde, triazol halkasına bağlı metil grubunun δ 11,29 ppm'de; imin grubuna bağlı metil grubunun ise δ 15,55 ppm'de rezonans verdiği belirlenmiştir. Bu kimyasal kayma değerleri, bileşiğin temel iskelet yapısının korunduğunu ve triazol halkasının karakteristik elektronik ortamının sürdüğünü göstermektedir (Tablo 5-35).

4-Sülfamoilfenil grubuna ait karbon atomları δ 123,82 ppm ($C_{2,6}$), δ 126,41 ppm ($C_{3,5}$), δ 140,31 ppm (C_1) ve δ 142,35 ppm (C_4) değerlerinde gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, sülfamoil grubunun aromatik sistemle olan etkileşimini ve yapısal bütünlüğünü koruduğunu ortaya koymaktadır.

Triazol halkasının 1-konumuna bağlı fenil halkadaki 3-OCF_3 grubuna ait karbon atomlarının kimyasal kaymaları değerlendirildiğinde, triazol halkasının *orto* konumda yer alan karbonlar üzerinde perdeleyici etkisi olduğu ve bu nedenle yukarı alana kaymalar gözlendiği belirlenmiştir: C_2 karbonu δ 119,43 ppm, C_4 karbonu ise δ 122,99 ppm'de rezonans vermiştir. Buna karşılık, *meta* ve *para* konumda yer alan C_6, C_5 ve C_1 karbonlarında belirgin bir kimyasal kayma etkisi gözlenmemiş; bu karbonlar sırasıyla δ

125,08 ppm, δ 132,24 ppm ve δ 137,12 ppm'de sinyal vermiştir. *Ipso* konumda bulunan C_3 karbonu, 3-OCF_3 grubunun doğrudan bağlı olduğu konumda yer aldığından, güçlü elektron çekici etki nedeniyle belirgin şekilde antiperdelemeye uğramış ve δ 149,02 ppm'de gözlemlenmiştir. Özellikle 3-OCF_3 grubuna ait karbonun δ 120,45 ppm'de ve *J*=257,38 Hz gibi yüksek spin-spin eşleşme sabiti ile kuartet şeklinde tespit edilmesi, bu grubun güçlü elektron çekici karakterini ve doğrudan flor atomlarıyla spin-spin etkileşimini açık biçimde ortaya koymaktadır.

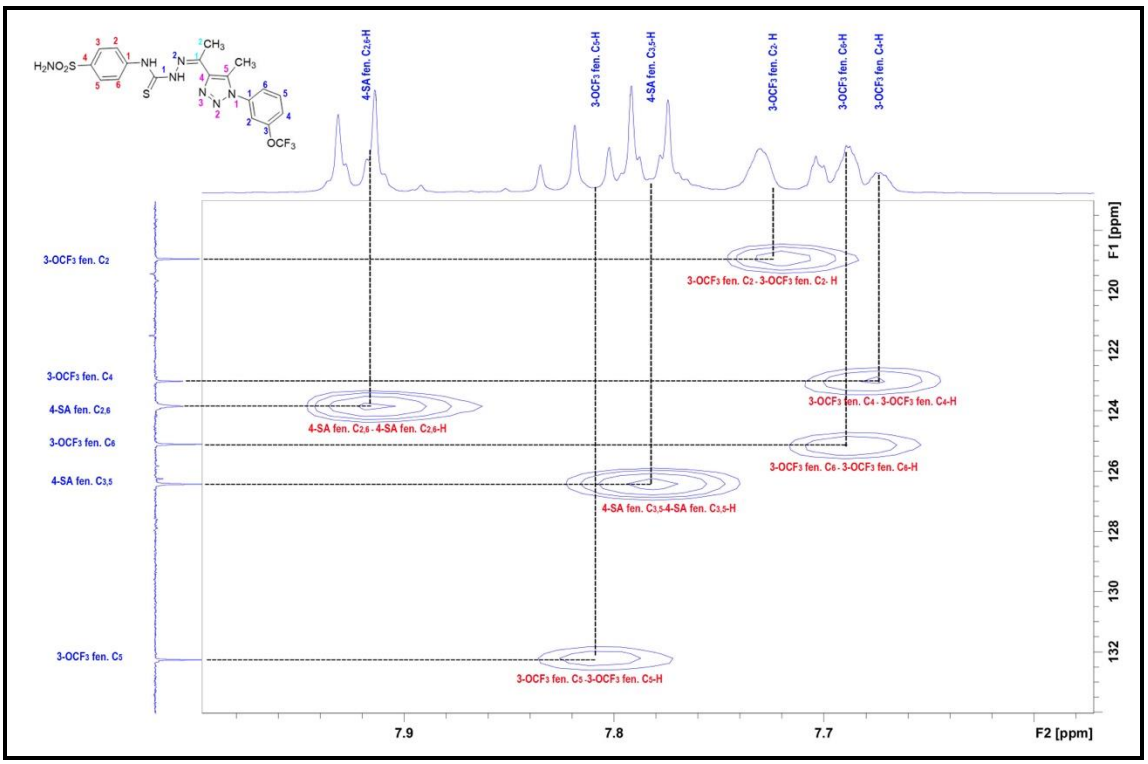
Triazol halkasındaki C_4 ve C_5 karbonları sırasıyla δ 134,22 ppm ve δ 142,76 ppm'de, imin grubuna bağlı karbon ise 146,46 ppm'de gözlenmiştir. C=S karbonu ise δ 176,83 ppm'de rezonans vermiştir, bu da C=S grubunun yapısal değişimden etkilenmediğini göstermektedir.

HSQC spektrumunda karbon ve proton sinyalleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, δ 11,29 ppm'de gözlenen triazol halkasının C_5 konumundaki metil karbonunun, δ 2,61 ppm'deki proton sinyali ile korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Bu durum, triazol halkasına bağlı metil grubunun varlığını ve yerleşimini doğrulamaktadır. Benzer şekilde, δ 15,55 ppm'deki N=C-CH_3 karbon sinyali ile δ 2,58 ppm'deki proton sinyali arasındaki korelasyon, imin grubuna bağlı metil grubunun konumunu desteklemektedir.

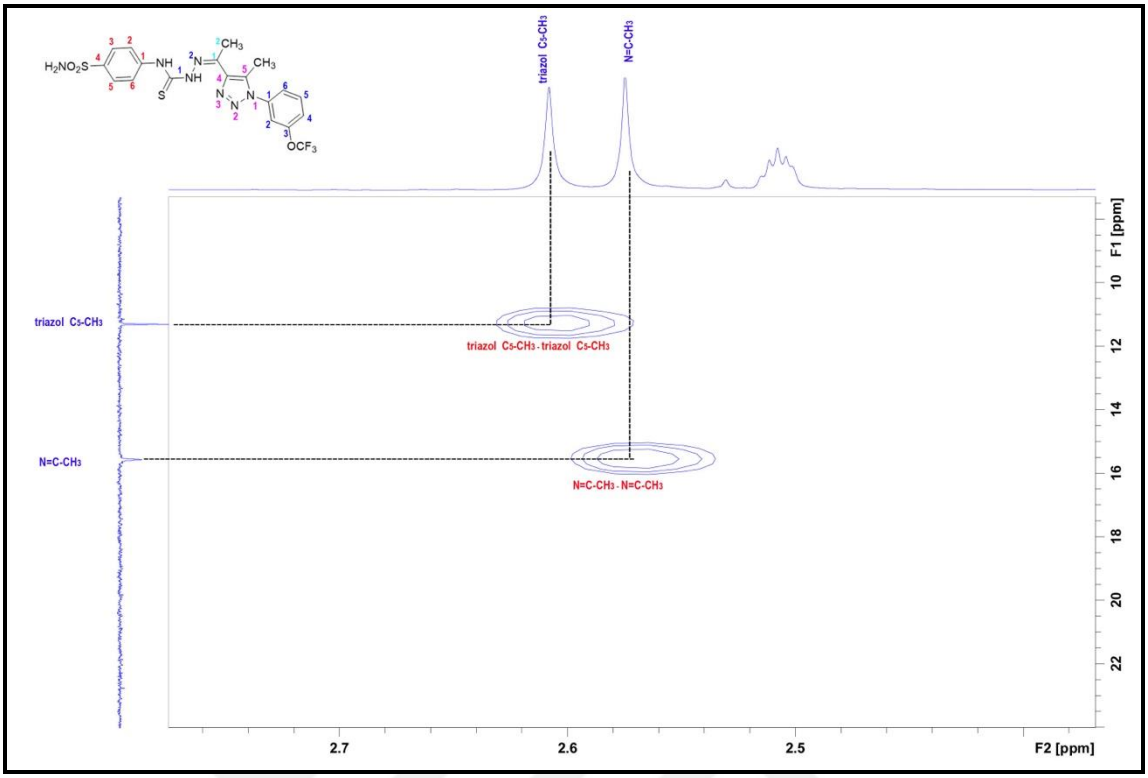
Triazol halkasının 1-konumuna bağlı 3-triflorometoksifenil grubunda, δ 119,43 ppm'de gözlenen C_2 karbonu, δ 7,73 ppm'deki yaygın singlet proton sinyaliyle korelasyon göstermiştir. Aynı halkadaki δ 122,99 ppm ve δ 125,08 ppm'de gözlemlenen C_4 ve C_6 karbonlarına karşılık gelen proton sinyalleri ise, δ 7,67-7,70 ppm aralığında gözlenen multipletlerle eşleşmiştir. Ayrıca, C_5 karbonuna ait δ 132,24 ppm'deki sinyal, δ 7,82 ppm'de triplet olarak gözlemlenen proton sinyaliyle korelasyon göstermiştir.

4-Sülfamoilfenil halkasına ait C_2 ve C_6 karbonları δ 123,82 ppm'de gözlemlenmiş ve bu karbonlar δ 7,92 ppm'deki iki protonluk dublet sinyali ile korelasyon göstermiştir. Aynı grubun C_3 ve C_5 karbonları ise δ 126,41 ppm'de gözlenmiş olup, δ 7,78 ppm'deki iki protonluk dublet ile eşleşmiştir (Şekil 5-21 ve Şekil 5-22).

Elde edilen veriler, **4p** bileşiğinin ^{13}C-NMR ve HSQC-2D spektrum analizleriyle hedeflenen yapısal özellikleri taşıdığını; özellikle triflorometoksifenil grubunun, triazol halkası ve 4-sülfamoilfenil birimleriyle öngörülen şekilde molekül yapısında yer aldığını açık biçimde kanıtlamaktadır.



Şekil 5-21: Madde 4p'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,60-8,00 ppm; ^{13}C: δ 118-134 ppm)



Şekil 5-22: Madde 4p'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 2,38-2,78 ppm; ^{13}C: δ 9-24 ppm)

4r bileşiğinin ^{13}C-NMR (APT, 125 MHz, DMSO-d_6/TMS) spektrumu, bileşiğin hedeflenen yapıya uygun olduğunu göstermektedir. Triazol halkasına bağlı metil grubu δ 11,33 ppm'de, imino grubuna bağlı metil grubu ise 15,52 ppm'de gözlemlenmiştir. Bu değerler, triazol ve imin gruplarının elektronik ortamlarının korunmuş olduğunu göstermektedir (Tablo 5-35).

4-sülfamoilfenil grubuna ait karbon atomları, diğer moleküllerde gözlenen değerlerle uyumlu olarak sırasıyla δ 123,67 ppm ($C_{2,6}$), δ 126,41 ppm ($C_{3,5}$), δ 140,28 ppm (C_1) ve δ 142,38 ppm (C_4) bölgelerinde tespit edilmiştir.

4-Triflorometoksifenil grubuna ait karbon atomları, δ 120,47 ppm (4-OCF_3, kuartet, J=257,38 Hz), δ 122,84 ppm ($C_{3,5}$), δ 128,00 ppm ($C_{2,6}$) ve δ 134,80 ppm (C_1) bölgelerinde rezonans vermektedir. Özellikle δ 120,47 ppm'de gözlenen 4-OCF_3 sinyali ve yüksek spin-spin eşleşme sabiti (J=257,38 Hz), flor atomları ile karbon arasındaki doğrudan etkileşimi ve yapısal doğruluğu doğrulamaktadır. Ayrıca, triflorometoksifenil grubundaki metoksi karbonu δ 149,35 ppm'de kaydedilmiş olup, bu yüksek kimyasal kayma değeri, grubun güçlü elektron çekici etkisini yansıtmaktadır.

Triazol halkasına ait C_4 ve C_5 karbonları sırasıyla δ 134,17 ppm ve δ 142,72 ppm'de gözlenmiş, imin grubuna bağlı karbon ise δ 146,53 ppm'de belirlenmiştir. Ayrıca, tiyokarbamoil grubuna bağlı C=S karbonu δ 176,81 ppm'de rezonans vererek bileşikte C=S bağının varlığını doğrulamaktadır.

Tablo 5-35: 4p ve 4r bileşiklerine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

R	C	Hesaplanan	Deneysel (APT)
3-OCF_3 (**4p**)	**Fen. C_1**	128,5 + 8,21 +1,36 = 138,07	137,12
	Fen. C_2	128,5 – 1,071 -8,33 = 119,09	119,43
	Fen. C_3	128,5 + 3,12+ 20,92 = 152,54	149,02
	Fen. C_4	128,5 – 0,59 – 8,3 = 119,61	122,99
	Fen. C_5	128,5 + 3,12 + 1,36 = 132,98	132,24
	Fen. C_6	128,5 – 1,071 – 1,18 = 126,24	125,08

R	C	Hesaplanan	Deneysel (APT)
4-OCF_3 (**4r**)	**Fen. C_1**	128,5 + 8,21 – 3,0 = 133,71	134,80
	Fen. $C_{2,6}$	128,5 – 1,071 + 0,7 = 128,12	128,00
	Fen. $C_{3,5}$	128,5 + 3,12 – 3,25 = 128,37	122,84
	Fen. C_4	128,5 – 0,59 + 20,92 = 148,83	149,35

4s bileşiğinin ^{13}C-NMR (APT ve HSQC) spektrumu, bileşiğin hedeflenen yapıya uygun olduğunu göstermektedir. APT spektrumunda triazol halkasına bağlı metil grubu δ 11,40 ppm'de, imino grubuna bağlı metil grubu ise 15,53 ppm'de gözlemlenmiştir. Bu değerler, triazol ve imin gruplarının elektronik ortamlarının korunmuş olduğunu göstermektedir (Tablo 5-36).

4-Sülfamoil grubuna bağlı aromatik karbonlar C_2 ve C_6 karbonları δ 123,76 ppm, C_3 ve C_5 karbonları δ 126,40 ppm; C_1 ve C_4 karbonları ise sırasıyla δ 140,29 ppm ve δ 142,37 ppm'de rezonans vermektedir.

Triazol halkasının 1 konumunda bulunan 3-etoksifenil grubundaki etil grubunun metil karbonu δ 14,97 ppm'de, metilen karbonu ise δ 64,16 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik bölgedeki karbon atomları, C_3 konumunda yer alan etoksi grubu ile triazol artığının etkisi altındadır. C_3 konumundaki etoksi grubunun karbonlar üzerinde oluşturduğu perdeleme ve antiperdeleme etkileri, C_3-OCH_3 grubuna benzerlik göstermektedir. Bu nedenle, aromatik bölgedeki karbonların kimyasal kayma değerleri, 3-metoksi türevi olan **4n** bileşiğiyle yaklaşık olarak uyumludur. Bu bağlamda, aromatik halkaya ait karbonlar δ 111,96 ppm (C_2), δ 116,53 ppm (C_4), δ 117,77 ppm (C_6), δ 131,10 ppm (C_5) ve δ 136,91 ppm (C_1) değerlerinde tespit edilerek fenil halkasının kimyasal ortamı doğrulanmıştır. Ayrıca, doğrudan bağlanan C_3 karbonu, δ 159,66 ppm'de antiperdelemeye maruz kalarak kimyasal kaymasını aşağı alana kaydırmıştır.

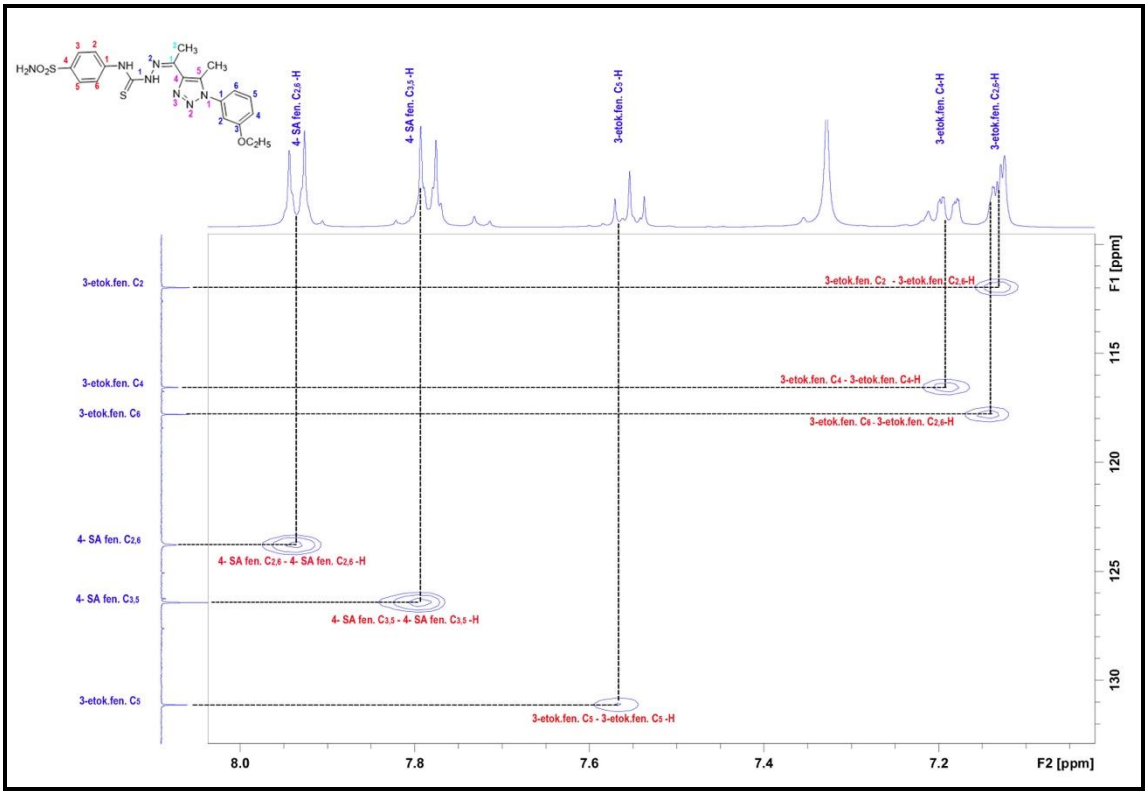
Triazol halkasına ait C_4 ve C_5 karbonları sırasıyla δ 133,93 ppm ve δ 142,52 ppm'de gözlemlenirken, imin grubuna bağlı karbon δ 146,72 ppm'de, tiyokarbamoil grubundaki C=S karbonu ise δ 176,78 ppm'de rezonans vermiştir.

HSQC spektrumunda karbon ve protonlar arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, ilk olarak δ 11,40 ppm'deki triazol C_5-CH_3 karbon sinyalinin, δ 2,59 ppm'deki proton sinyaliyle korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Benzer şekilde, δ 15,53 ppm'de gözlenen N=C-CH_3 karbon sinyali ile δ 2,58 ppm'deki proton sinyali arasındaki korelasyon, imin grubuna bağlı metil grubunun konumunu desteklemektedir.

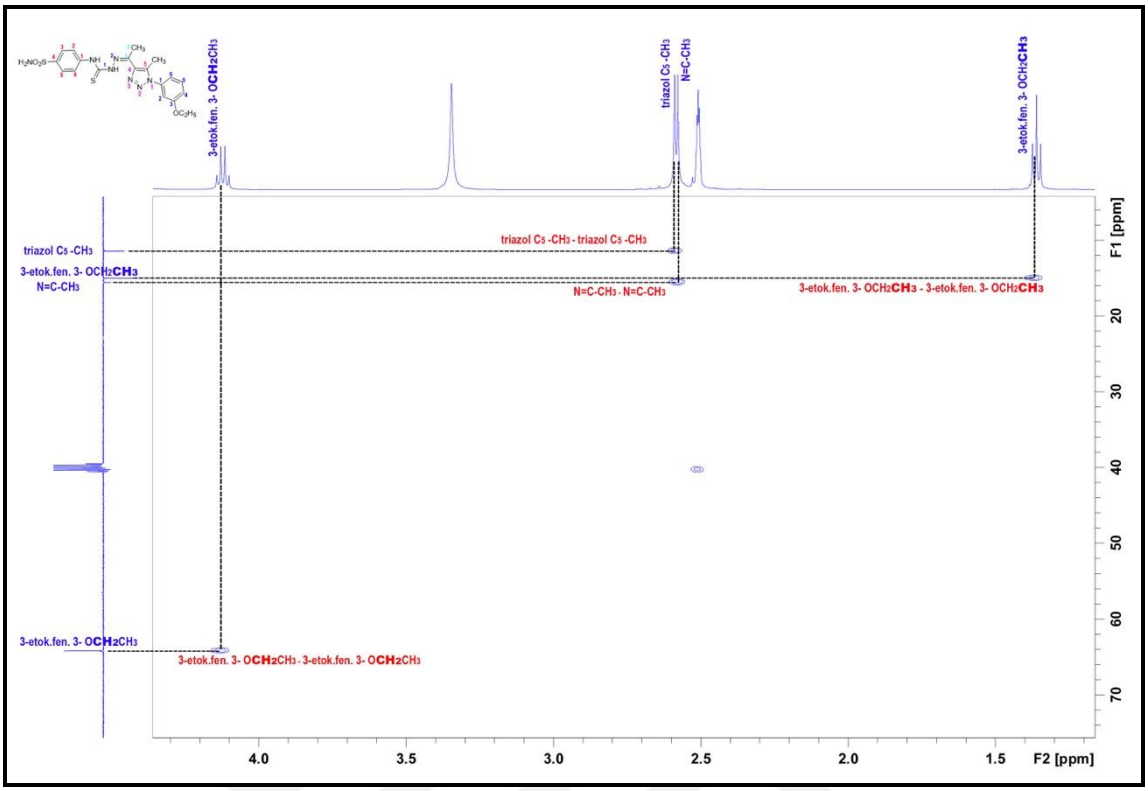
δ 123,76 ppm'deki 4-sülfamoilfenil halkasının C_2 ve C_6 karbonları, δ 7,93 ppm'deki proton sinyaliyle eşleşerek bu konumlardaki proton-karbon etkileşimini ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, δ 126,40 ppm'deki aynı grubun C_3 ve C_5 karbonları, δ 7,79 ppm'deki proton sinyaliyle korelasyon göstermektedir.

3-Etoksifenil halkasında, δ 131,09 ppm'deki C_5 karbonu, δ 7,55 ppm'de triplet olarak gözlenen proton sinyalleri ile korelasyon göstermiştir. Ayrıca, δ 116,53 ppm'deki C_4 karbonu, δ 7,18-7,22 ppm aralığında multiplet olarak gözlenen C_4 protonu ile; δ 111,95 ppm'deki C_2 karbonu ve δ 117,77 ppm'deki C_6 karbonu ise δ 7,12-7,14 ppm aralığında multiplet olarak gözlenen C_2 ve C_6 protonlarıyla eşleşmiştir. Bu halkanın C_3 konumunda bulunan etoksi grubuna ait, δ 14,97 ppm'de gözlenen metil karbonu, δ 1,35 ppm'de üç protonluk triplet olarak gözlenen metil protonu ile; δ 64,16 ppm'de gözlenen

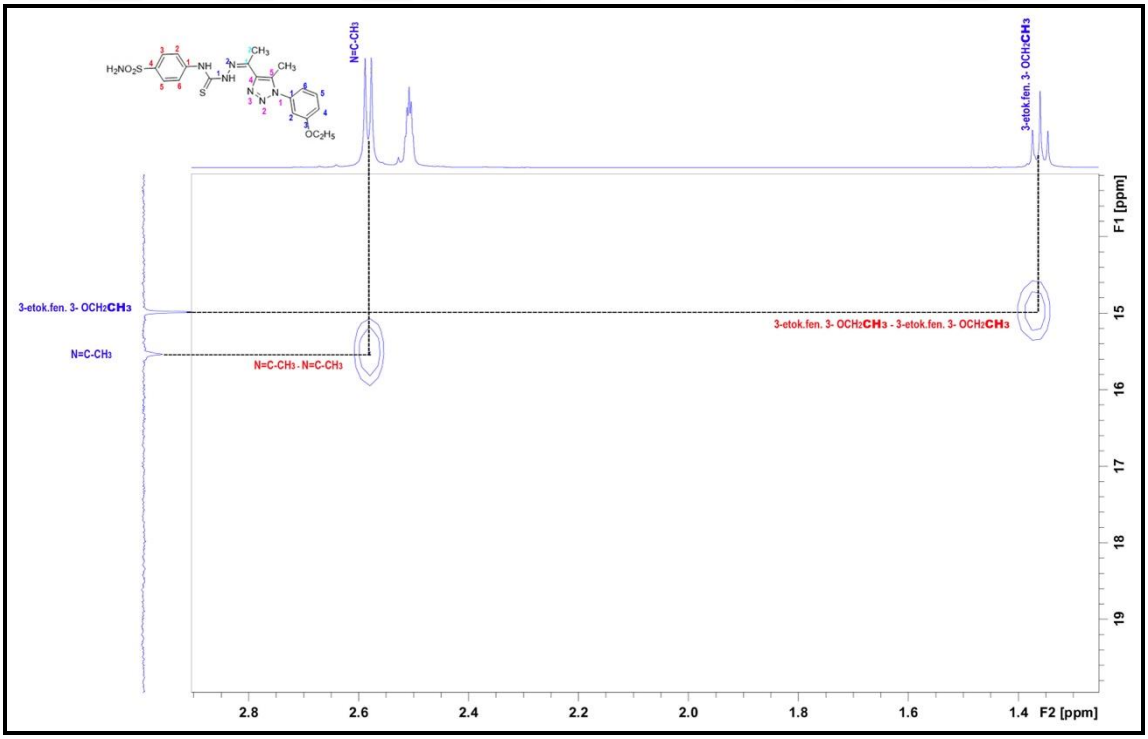
-OCH_2- karbonu ise δ 4,12 ppm'de iki protonluk kuartet olarak gözlenen proton sinyali ile korelasyon göstermiştir (Şekil 5-23, Şekil 5-24 ve Şekil 5-25).



Şekil 5-23: Madde 4s' ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,14-8,00 ppm; ^{13}C: δ 110-134 ppm)



Şekil 5-24: Madde 4s'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 1,20-4,40 ppm; ^{13}C: δ 7,00-72,50 ppm)



Şekil 5-25: Madde 4s'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 1,34-2,84 ppm; ^{13}C: δ 13,20-20,00 ppm)

HMBC-2D spektrumunda, özellikle uzun mesafe karbon-proton korelasyonları ile yapısal bütünlük desteklenmiştir. Etoksi grubuna ait protonların, hem kendi bağlı olduğu karbonlara hem de komşu karbonlara korelasyon verdiği görülmüştür.

İmin grubuna bağlı metil grubuna ait protonlar (δ 2,58 ppm), hem triazol halkasının C_5 karbonu (δ 142,52 ppm) hem de imin grubuna ait C=N karbonu (δ 146,72 ppm) ile HMBC korelasyonu göstermiştir. Aynı protonların, triazol halkasının C_4 karbonu (δ 133,93 ppm) ile de korelasyon vermesi, imin grubunun triazol halkasına doğru konumda bağlandığını açıkça desteklemektedir. Benzer şekilde, triazol halkasının C_5 konumuna bağlı metil grubunun protonları (δ 2,59 ppm), triazol halkasının hem C_4 (δ 133,93 ppm) hem de C_5 (δ 142,52 ppm) karbonları ile korelasyon göstermiştir. Ayrıca, bu protonların imin grubuna ait C=N karbonu (δ 146,72 ppm) ile de korelasyon vermesi, metil grubunun rezonans yapabilen aromatik sisteme konjuge olduğunu göstermektedir.

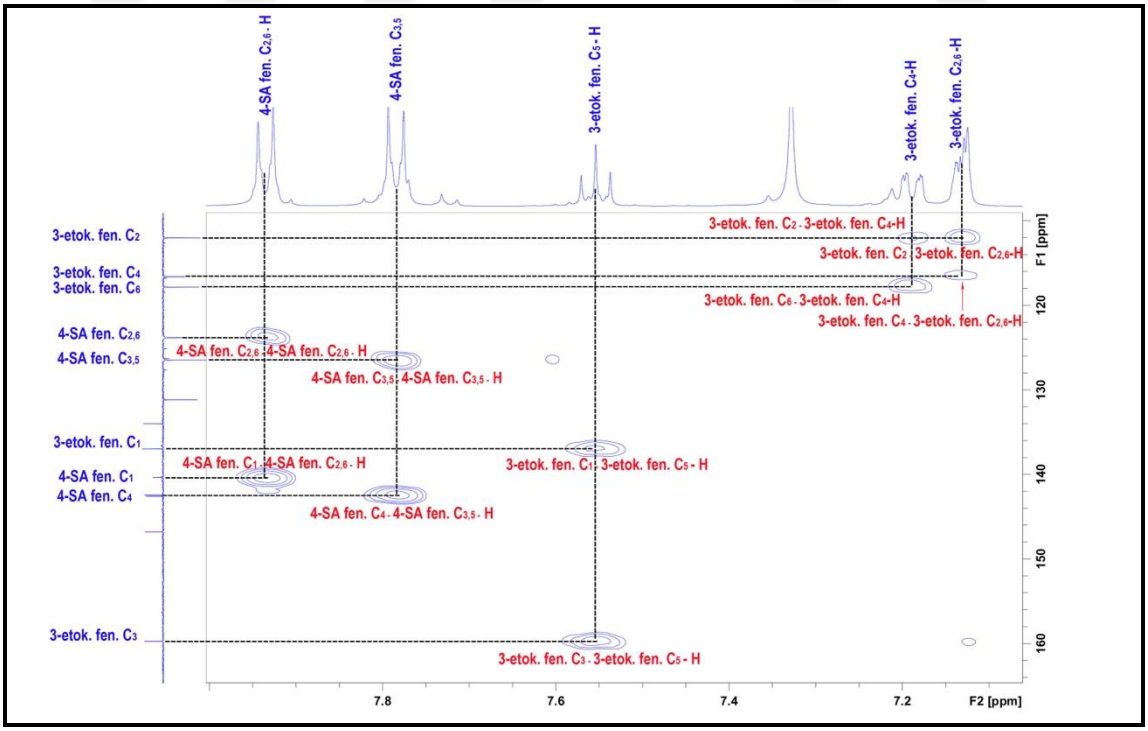
Etoksi grubu içeren 3-etoksifenil halkasında, metil grubuna ait protonlar (δ 1,35 ppm) ile OCH_2 karbonu (δ 64,16 ppm) arasında, ayrıca OCH_2 protonları (δ 4,12 ppm) ile metil karbonu (δ 14,97 ppm) arasında karşılıklı korelasyonlar gözlenmiştir. Bu gözlemler, etoksi grubunun doğrusal yapısını ve eter bağına sahip olduğunu destekleyen tipik HMBC bulgularıdır. Aynı aromatik halkada yer alan protonlardan, δ 7,12-7,14 ppm aralığında gözlenen $C_{2,6}$-H protonları, C2 (δ 111,96 ppm) ve C_4 (δ 116,53 ppm) karbonlarıyla korelasyon göstermiştir. δ 7,18-7,22 ppm bölgesinde gözlemlenen C_4-H protonu ise, hem C_2 (δ 111,96 ppm) hem de C_6 (δ 117,77 ppm) karbonlarıyla korelasyon vermiştir. Ayrıca, δ 7,55 ppm'de sinyal veren C_5-H protonu, halkadaki C_1 (δ 136,92 ppm) ve etoksi grubunun bağlı olduğu C_3 karbonu (δ 159,66 ppm) ile korelasyon göstermektedir. Bu bulgular, etoksi grubunun fenil halkasına meta konumunda bağlandığını teyit etmektedir.

4-Sülfamoilfenil halkasına ait aromatik protonlardan δ 7,79 ppm'de gözlemlenen $C_{3,5}$-H sinyalleri, aynı halkadaki $C_{3,5}$ (δ 126,40 ppm) ve C_4 (δ 142,37 ppm) karbonları ile korelasyon göstermiştir. Öte yandan, δ 7,93 ppm'deki $C_{2,6}$-H protonları, $C_{2,6}$ (δ 123,76 ppm) ve C_1 (δ 140,29 ppm) karbonları ile uzun menzilli etkileşimler sergilemiştir. Bu bulgular, sülfamoil grubunun aromatik halkaya para konumunda bağlandığını ve güçlü elektron çekici özelliği nedeniyle aromatik karbonların kimyasal

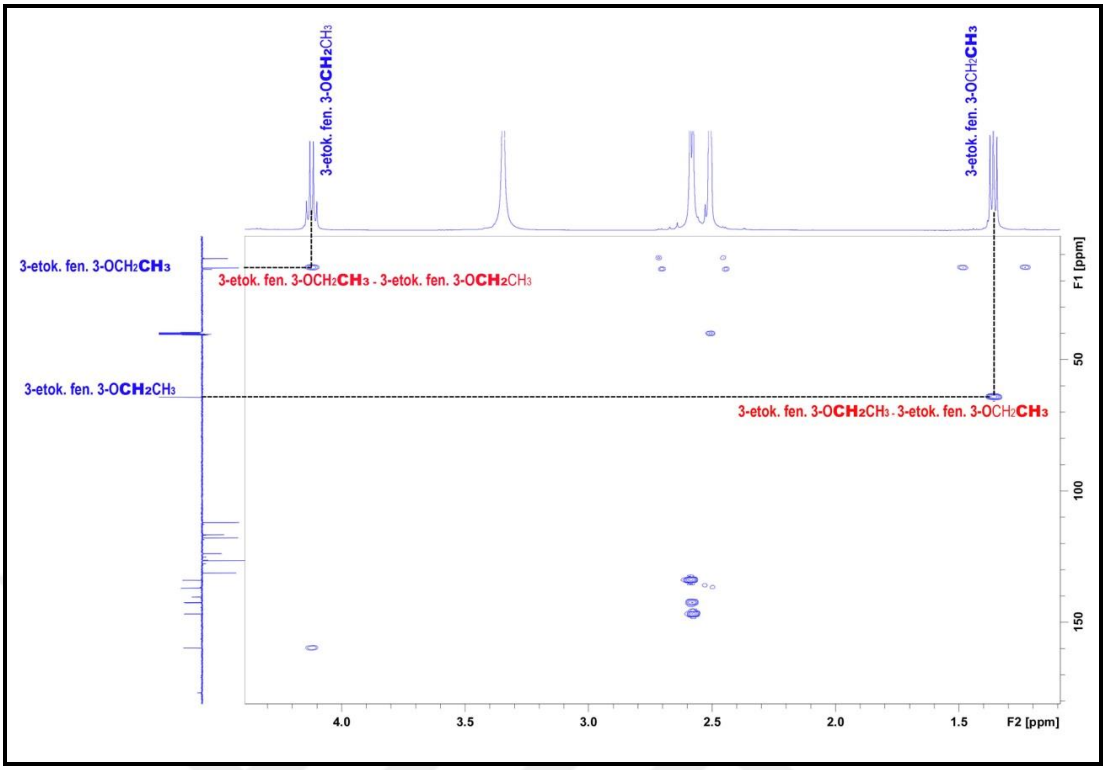
kaymalarını daha aşağı alanlara (daha yüksek ppm değerlerine) kaydırdığını ortaya koymaktadır.

Ayrıca, tiyoamid protonu olarak tanımlanan CSNH grubu (δ 9,95 ppm), 4-sülfamoilfenil halkasına ait $C_{2,6}$ karbonları (δ 123,76 ppm) ile korelasyon göstermiştir. Hidrazin grubundaki N_1-H protonu (δ 11,11 ppm) ise hem imin grubuna ait C=N karbonu (δ 146,72 ppm) hem de tiyokarbonil grubuna ait C=S karbonu (δ 176,78 ppm) ile korelasyon vermektedir.

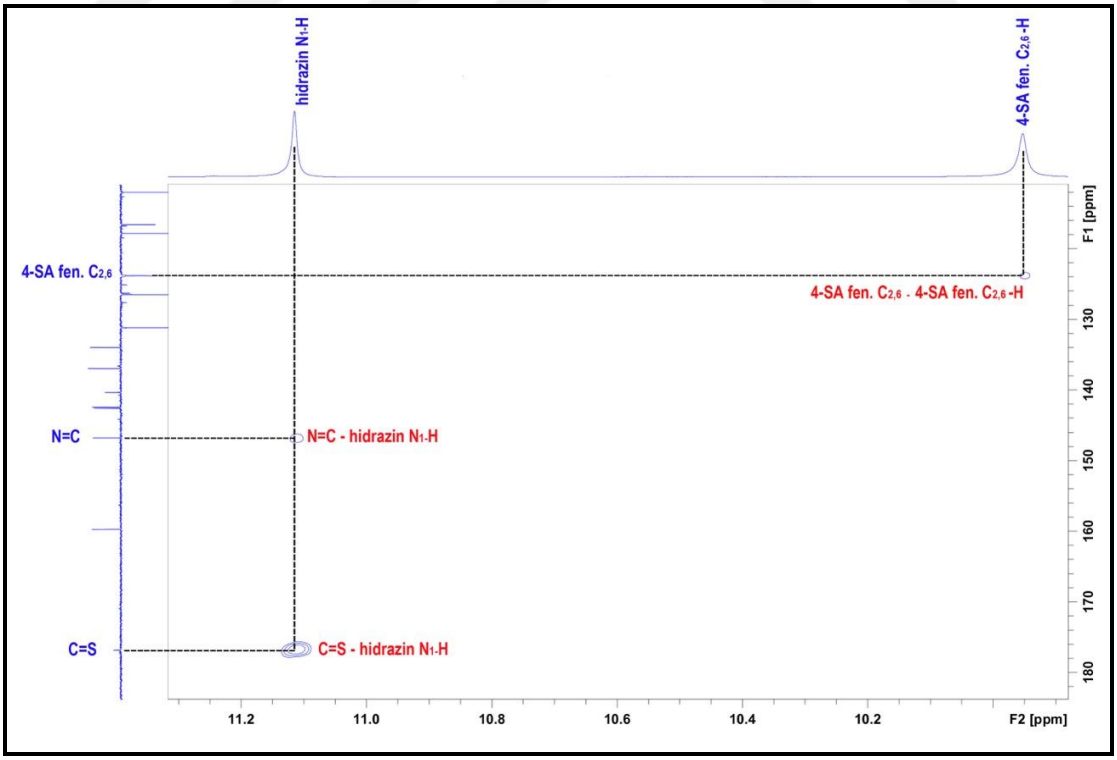
Sonuç olarak, triazol halkası ile etoksifenil ve sülfamoil grupları gibi fonksiyonel birimlere ait proton ve karbon sinyalleri, HMBC spektrumunda öngörülen kimyasal çevrelerle uyumlu şekilde gözlemlenmiştir. Bu bulgular, yapının doğruluğunu ve fonksiyonel grupların bağlanma düzenini açık biçimde desteklemektedir. Özellikle elektron çekici karaktere sahip gruplar (SO_2NH_2, C=N, C=S), yakın çevredeki karbon atomlarının kimyasal kaymalarında aşağı alana kaymalara neden olmuştur. HMBC korelasyonları, moleküler yapının doğrulanmasında güvenilir bir temel sunmaktadır (Şekil 5-26, Şekil 5-27 ve Şekil 5-28).



Şekil 5-26: Madde 4s' ye ait korelasyonların gösterildiği HMBC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,14-8,00 ppm; ^{13}C: δ 110-164 ppm)



Şekil 5-27: Madde 4s' ye ait korelasyonların gösterildiği HMBC-2D spektrumu (^{1}H: δ 1,10-4,40 ppm; ^{13}C: δ 0-180 ppm)



Şekil 5-28: Madde 4s'ye ait korelasyonların gösterildiği HMBC-2D spektrumu (^{1}H: δ 9,80-11,24 ppm; ^{13}C: δ 112,00-180,20 ppm)

4t bileşiğinin ^{13}C-NMR (APT, 125 MHz, DMSO-d_6/TMS) spektrumu incelendiğinde, triazol halkasına bağlı metil grubunun δ 11,29 ppm'de, imino grubuna bağlı metil grubunun ise δ 15,02 ppm'de rezonans verdiği tespit edilmiştir (Tablo 5-36).

4-sülfamoilfenil grubuna ait karbon sinyalleri sırasıyla δ 123,71 ppm ($C_{2,6}$), δ 126,39 ppm ($C_{3,5}$), δ 140,13 ppm (C_1) ve δ 142,31 ppm (C_4) bölgelerinde gözlemlenmiştir. Bu sinyaller, sülfamoil grubunun aromatik halka üzerindeki konumunun ve yapısal bütünlüğünün korunduğunu göstermektedir.

4-Etoksifenil grubuna ait etoksi zincirindeki metil ve metilen karbon atomları sırasıyla δ 22,68 ppm ve δ 64,16 ppm'de gözlemlenmiştir. Aromatik halkaya ait karbon atomları ise δ 115,73 ppm ($C_{3,5}$), δ 127,94 ppm ($C_{2,6}$) ve δ 128,04 ppm (C_1) bölgelerinde rezonans vermiştir. Özellikle δ 160,20 ppm'de gözlenen sinyal, etoksi grubunun doğrudan bağlı olduğu aromatik C_4 karbonuna aittir ve elektron verici özelliğine rağmen, oksijenin indüktif etkisiyle bu karbonda aşağı alana kaymaya neden olmaktadır.

Triazol halkasına ait C_4 ve C_5 karbon atomları sırasıyla δ 133,99 ppm ve δ 142,40 ppm'de gözlenmiştir. İmin grubuna bağlı C=N karbonu δ 146,89 ppm'de, tiyokarbonil grubuna ait C=S karbonu ise δ 176,16 ppm'de belirlenmiş olup, her iki grubun da yapısal bütünlüğünü koruduğu anlaşılmaktadır.

Tablo 5-36: 4s bileşiğine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

R	C	Hesaplanan	Deneysel (APT)
3-OC_2H_5 (**4s**)	**Fen. C_1**	128,5 + 8,21 +1,0 = 137,71	136,92
	Fen. C_2	128,5 – 1,071 -14,4 = 113,02	111,96
	Fen. C_3	128,5 + 3,12+ 31,4 = 163,02	159,66
	Fen. C_4	128,5 – 0,59 – 14,4 = 113,51	116,53
	Fen. C_5	128,5 + 3,12 + 1,0 = 132,62	131,10
	Fen. C_6	128,5 – 1,071 – 7,8 = 119,62	117,77

Tablo 5-37: 4t bileşiklerine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

R	C	Hesaplanan	Deneysel (APT)
4-OC_2H_5 (**4t**)	**Fen. C_1**	128,5 + 8,21 – 7,8 = 128,91	128,04
	Fen. $C_{2,6}$	128,5 – 1,071 + 1,0 = 128,42	127,94
	Fen. $C_{3,5}$	128,5 + 3,12 – 14,4 = 117,22	115,73
	Fen. C_4	128,5 – 0,59 + 31,4 = 159,31	160,20

4u, 4v ve **4y** bileşiklerinin ^{13}C-NMR (APT ve HSQC-2D, 125 MHz, DMSO-d_6/TMS) spektrumlarının analizi, tüm bileşiklerin hedeflenen yapısal özelliklere uygun olarak sentezlendiğini doğrulamaktadır. Üç bileşikte de triazol halkasına bağlı metil grubu (C_5-CH_3) ile imino grubuna bağlı metil grubu (N=C-CH_3), karakteristik kimyasal kaymalarda tespit edilmiştir. Triazol C_5-CH_3 grubunun kimyasal kaymaları sırasıyla **4u** bileşiğinde δ 10,77 ppm, **4v** bileşiğinde δ 11,36 ppm ve **4y** bileşiğinde δ 11,49 ppm olarak belirlenmiştir. N=C-CH_3 grubunun rezonans değerleri ise **4u**, **4v** ve **4y** bileşiklerinde sırasıyla δ 15,13 ppm, δ 15,56 ppm ve δ 15,60 ppm olarak kaydedilmiştir. Bu küçük kimyasal kayma farklılıkları, nitro grubunun fenil halkasındaki konumuna bağlı olarak değişen elektron çekici etkiden kaynaklanmaktadır.

Her üç bileşikte de sülfamoil grubuna bağlı aromatik halka karbonları olan $C_{2,6}$, $C_{3,5}$, C_1 ve C_4 atomlarına ait sinyaller sırasıyla şu kimyasal kayma değerlerinde gözlenmiştir: **4u** bileşiği için δ 123,93 ppm, δ 126,37 ppm, δ 140,32 ppm ve δ 142,24 ppm; **4v** bileşiği için δ 123,80 ppm, δ 126,42 ppm, δ 140,34 ppm ve δ 142,36 ppm; **4y** bileşiği için ise δ 123,80 ppm, δ 126,40 ppm, δ 140,32 ppm ve δ 142,37 ppm olarak belirlenmiştir.

Fenil halkasında nitro sübstitüenti taşıyan benzer yapıdaki bileşiklerdeki aromatik karbonlar, literatürde δ 123,7-147,2 ppm aralığında rezonans göstermektedir (Shekouhy, 2012). Nitro grubu, sübstitüent etkileri açısından değerlendirildiğinde, özellikle *orto* konumda bulunan karbonlar üzerinde perdeleme etkisi oluşturmakta ve bu da ilgili karbonların kimyasal kaymalarında yukarı alana doğru bir kaymaya neden olmaktadır. Elektron çekici bir grup olan nitro grubunun *orto* konumdaki karbonlarda 4,3 ppm düzeyinde yukarı alana kayma oluşturması, bu grubun neden olduğu lokal elektrik alanla açıklanmaktadır (M. Balcı).

4u bileşiğinde yer alan 2-nitrofenil grubuna ait karbonlar, δ 126-146 ppm aralığında geniş bir dağılım göstermiştir. Nitro grubuna göre *orto* konumda bulunan C_1 ve C_3 karbonları sırasıyla δ 128,23 ppm ve δ 126,39 ppm'de rezonans vermiştir. Bu karbonların yukarı alana kayması, nitro grubunun perdeleyici etkisini yansıtmaktadır. Öte yandan, nitro grubuna göre *meta* ve *para* konumda bulunan C_4, C_5 ve C_6 karbonlarının kimyasal kaymalarında belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir; bu karbonlar sırasıyla δ 132,77 ppm (C_4), δ 135,39 ppm (C_5) ve δ 129,97 ppm (C_6) değerlerinde sinyal vermiştir. Özellikle C_2 karbonu, δ 145,73 ppm'de rezonans göstererek nitro grubunun güçlü elektron çekici etkisini açık biçimde yansıtmaktadır. HSQC-2D verilerinde, 2-nitrofenil halkasındaki C_3, C_4, C_5 ve C_6 karbonlarına bağlı protonlar, farklı kimyasal kaymalar ve etkileşim sabitleri ile gözlemlenmiştir. Bu durum, *orto* konumlu nitro grubunun aromatik halka üzerindeki elektron yoğunluğu dağılımını belirgin biçimde değiştirdiğini ortaya koymaktadır (bkz. Şekil 5-27).

4v bileşiğinde yer alan 3-nitrofenil grubuna ait karbonlar ise daha düzenli bir kimyasal kayma dağılımı sergilemiştir. Nitro grubuna göre *orto* konumda bulunan C_2 ve C_4 karbonları, δ 120,80 ppm ve δ 125,12 ppm değerlerinde perdelenmiş olarak rezonans vermiştir. *Meta* ve *para* konumda yer alan karbonlar olan C_1, C_5 ve C_6 ise sırasıyla δ 136,60 ppm (C_1), δ 131,92 ppm (C_5) ve δ 132,14 ppm (C_6) değerlerinde gözlenmiştir. Nitro grubunun doğrudan bağlı olduğu C_3 karbonu ise δ 148,87 ppm'de rezonans vererek yüksek bir kimyasal kayma göstermiştir; bu da grubun güçlü elektron çekici karakteri ile tutarlıdır.

4y bileşiğinde yer alan 4-nitrofenil grubuna ait karbon sinyalleri ise, diğer iki bileşiğe kıyasla daha simetrik bir dağılım sergilemiştir. Bu durum, *para* konumunda sübstitüe edilmiş sistemlerin yapısal simetrisinden kaynaklanmaktadır. Nitro grubuna göre *orto* konumda yer alan C_3 ve C_5 karbonları δ 125,70 ppm, meta konumda bulunan C_2 ve C_6 karbonları ise δ 126,77 ppm'de sinyal vermiştir. *Para* konumundaki C_1 karbonu, hem nitro grubunun hem de triazol halkasının elektron çekici etkileri nedeniyle antiperdeleme etkisi altında kalarak δ 140,31 ppm'e kaymıştır. Nitro grubunun doğrudan bağlı olduğu C_4 karbonu ise δ 148,23 ppm değerinde rezonans göstermiştir.

Triazol halkasına ait karbon atomları, δ 134,27-143,18 ppm aralığında benzer kimyasal kaymalar göstermiş ve bu durum, triazol halkasının yapısal bütünlüğünün korunduğunu ortaya koymuştur. Triazol halkasındaki C_4 ve C_5 karbonları sırasıyla **4u** bileşiğinde δ 135,50 ppm ve δ 142,47 ppm; **4v** bileşiğinde δ 134,47 ppm ve δ 142,88 ppm; **4y** bileşiğinde ise δ 134,27 ppm ve δ 143,18 ppm'de rezonans vermiştir.

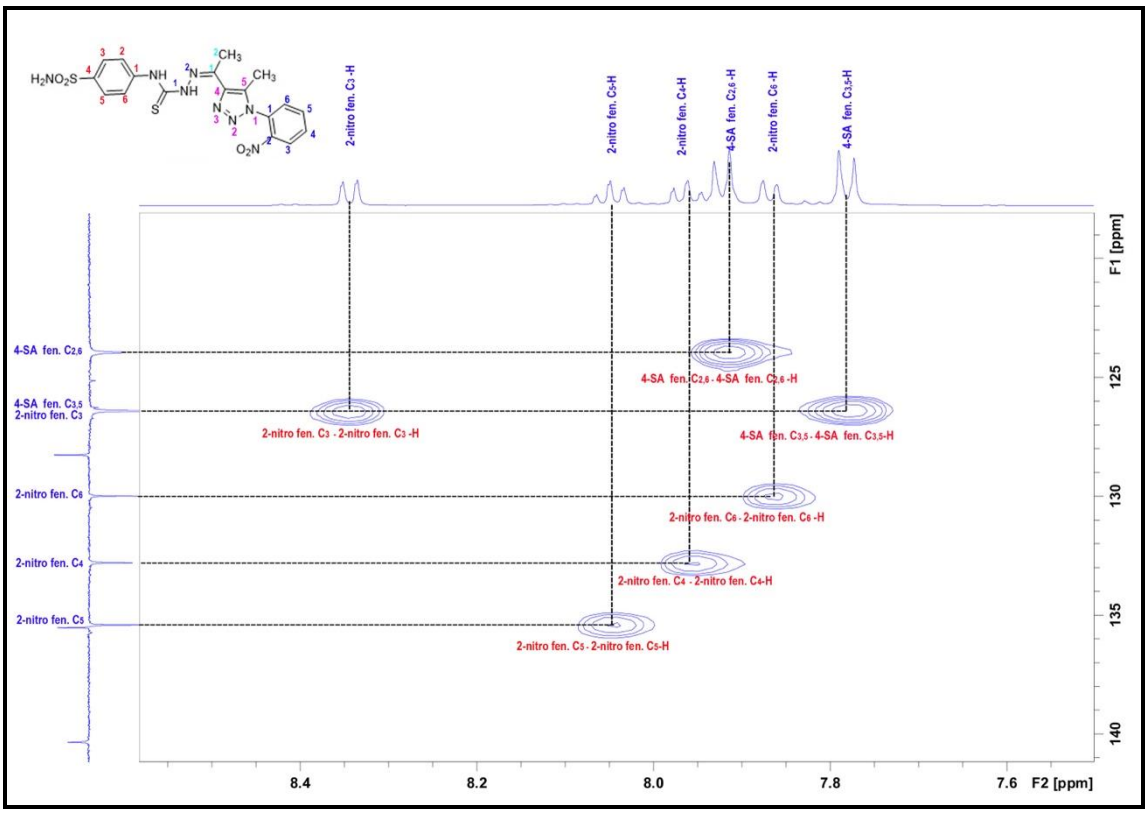
Ayrıca tüm bileşiklerdeki tiyokarbonil (C=S) grubuna ait karbon sinyali yaklaşık olarak δ 176,0-177,0 ppm aralığında gözlenmiş; **4u**, **4v** ve **4y** bileşiklerinde bu sinyaller sırasıyla δ 177,00 ppm, δ 176,85 ppm ve δ 176,90 ppm olarak belirlenmiştir. Bu gözlemler, C=S grubunun yapısal olarak korunmuş olduğunu ve bileşikler arasında belirgin bir kimyasal değişime uğramadığını desteklemektedir.

4u bileşiğinin HSQC değerlerini incelediğimizde, triazol halkasının C_5 konumuna bağlı metil grubuna ait karbon sinyali δ 10,77 ppm'de gözlemlenmiş ve bu karbonla korelasyon gösteren proton sinyali δ 2,59 ppm'de belirlenmiştir. İmin grubuna bağlı metil grubunun karbonu ise δ 15,13 ppm'de rezonans vermekte olup, bu karbonla eşleşen proton sinyali δ 2,56 ppm'de yer almaktadır. Bu eşleşmeler, ilgili metil gruplarının varlığını ve doğru konumlandırıldığını teyit etmektedir.

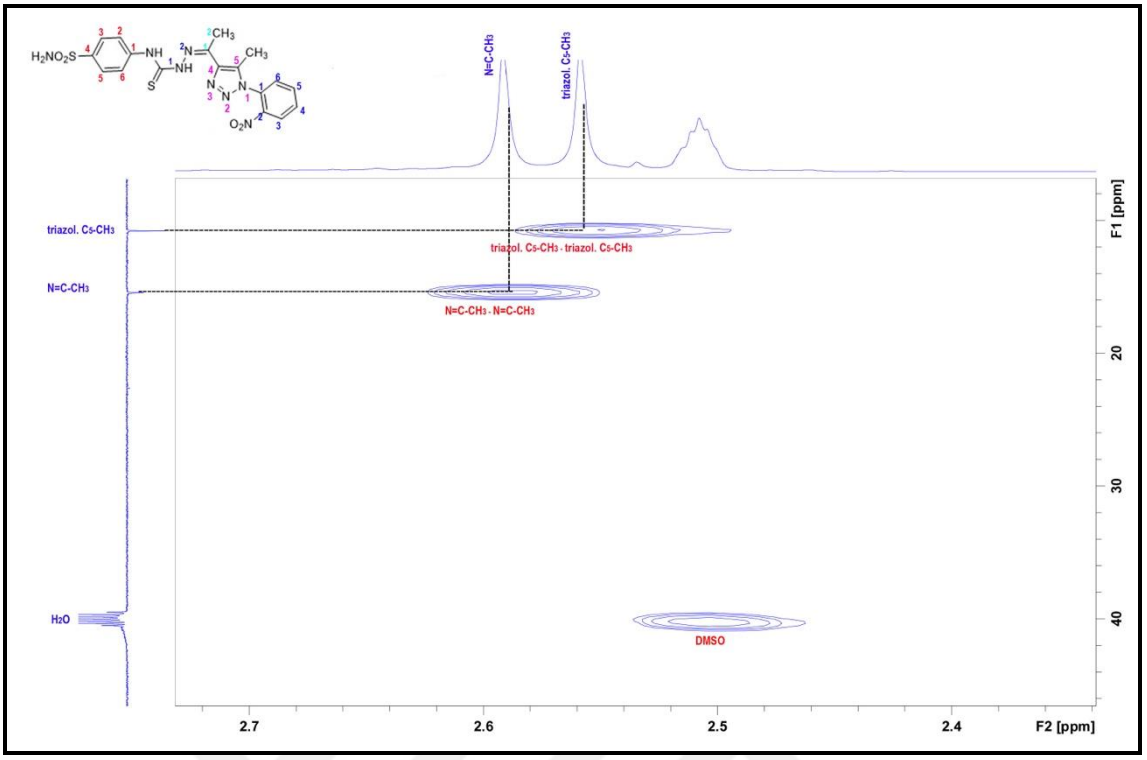
4-Sülfamoilfenil grubuna ait aromatik sistemde, C_2 ve C_6 konumlarında yer alan karbon atomları δ 123,93 ppm'de rezonans göstermiştir. Bu karbonlara karşılık gelen proton sinyalleri ise δ 7,93 ppm'de dublet şeklinde gözlenmiş ve HSQC spektrumu ile bu karbon-proton eşleşmeleri doğrulanmıştır. Benzer şekilde, C_3 ve C_5 konumlarındaki karbon atomları δ 126,37 ppm'de rezonans vermiş; bu karbonlarla korelasyon gösteren ve yine dublet olarak gözlemlenen proton sinyalleri ise δ 7,78 ppm'de yer almıştır.

2-Nitrofenil halkasına ait aromatik proton-karbon eşleşmeleri, HSQC verilerinde açıkça gözlemlenmiş ve her bir proton ile karşılık gelen karbon atomu arasında net korelasyonlar tespit edilmiştir. C_3 konumundaki karbon atomu δ 126,39 ppm'de rezonans vermekte olup, bu karbon ile δ 8,34 ppm'de dubletin dubleti olarak gözlenen proton sinyali arasında bir korelasyon saptanmıştır. Benzer şekilde, C_6 konumundaki karbon δ 129,97 ppm'de gözlenmiş ve bu karbona ait proton sinyali δ 7,87 ppm'de dublet şeklinde korelasyon göstermiştir. C_4 karbonu δ 132,77 ppm'de rezonans verirken, bağlı olduğu proton δ 7,96 ppm'de tripletin dubleti olarak kaydedilmiş ve bu ikili arasında belirgin bir korelasyon izlenmiştir. Son olarak, C_5 konumundaki karbon atomu

δ 135,39 ppm'de yer almakta olup, bu karbonla δ 8,05 ppm'de yine tripletin dubleti olarak gözlemlenen proton arasında da doğrudan bir korelasyon tespit edilmiştir (Şekil 5-29 ve Şekil 5-30).



Şekil 5-29: Madde 4u'ya ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 7,60-8,00 ppm; ^{13}C: δ 120-140 ppm)

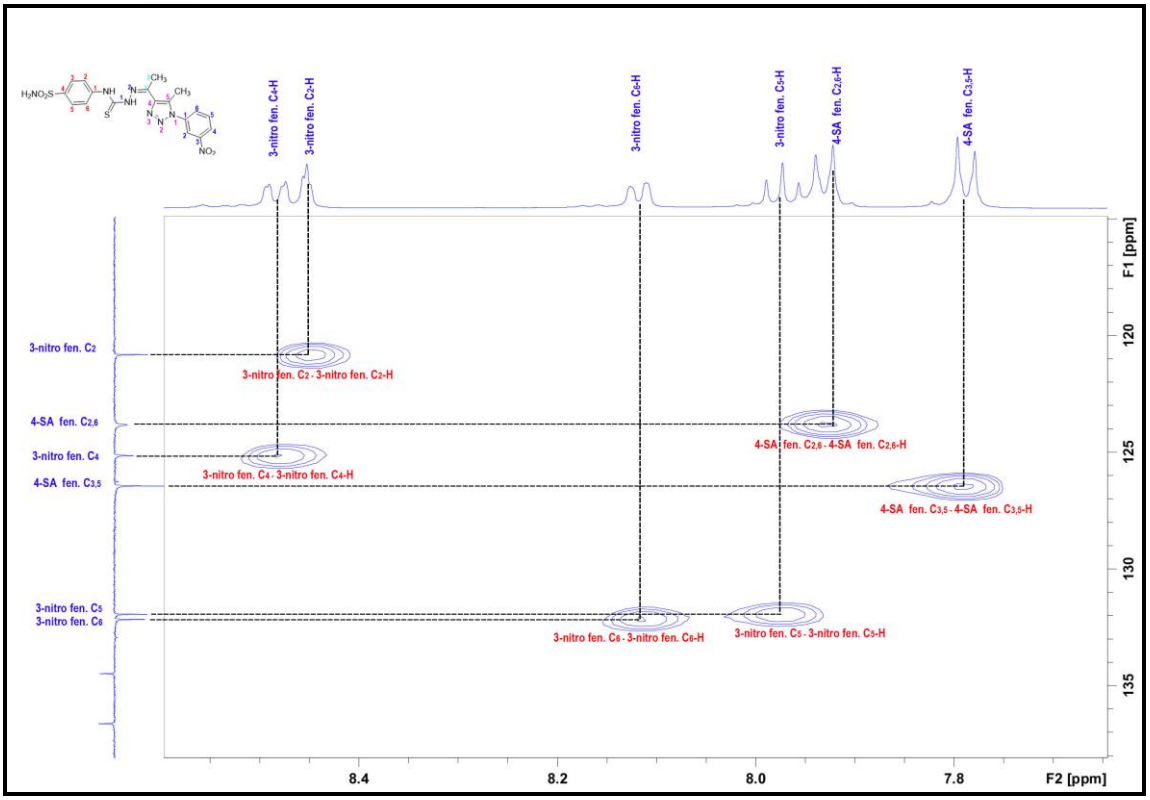


Şekil 5-30: Madde 4u'nun HSQC-2D spektrumu (δ 2,34-2,72 ppm; δ 8-46 ppm)

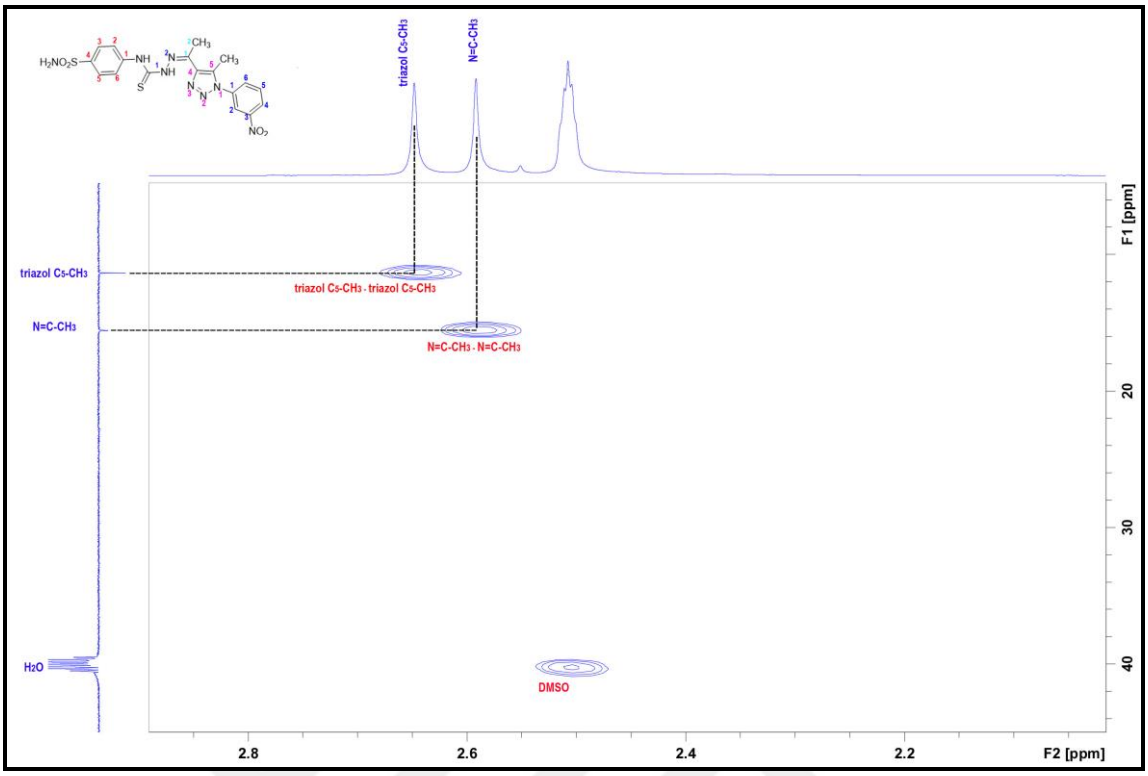
4v bileşiğinin HSQC spektrumu, karbon merkezli bir yaklaşımla değerlendirildiğinde, yapı doğrulamasını destekleyen net korelasyonlar ortaya koymaktadır. Triazol halkasının C_5 konumuna bağlı metil grubuna ait karbon sinyali δ 11,36 ppm'de gözlenmiş olup, bu karbonla δ 2,65 ppm'de dublet şeklinde izlenen proton sinyali arasında doğrudan bir korelasyon tespit edilmiştir. Benzer şekilde, imin grubuna bağlı metil karbonu δ 15,56 ppm'de rezonans göstermekte; bu karbon ile δ 2,59 ppm'de gözlemlenen proton sinyali arasında da belirgin bir korelasyon bulunmaktadır. Bu etkileşim, imin grubunun yapısal olarak bileşikte yer aldığını açık biçimde doğrulamaktadır.

4-Sülfamoilfenil halkasının C_2 ve C_6 konumlarına ait karbon sinyalleri δ 123,80 ppm'de kaydedilmiş olup, bu karbonlarla korelasyon gösteren proton sinyalleri δ 7,93 ppm'de dublet şeklinde gözlemlenmiştir. Aynı halkada yer alan C_3 ve C_5 konumundaki karbon atomları ise δ 126,42 ppm'de rezonans vermiş; bu karbonlarla eşleşen proton sinyalleri de δ 7,79 ppm'de, yine dublet olarak izlenmiş ve HSQC verileriyle net bir korelasyon ortaya konmuştur.

3-Nitrofenil halkasının HSQC verilerine dayanan analizinde, nitro grubuna *orto* konumda yer alan C_2 karbonu δ 120,80 ppm'de rezonans göstermiş; bu karbonla korelasyon gösteren proton sinyali ise δ 8,45 ppm'de, J=1,83 Hz etkileşim sabitine sahip triplet şeklinde izlenmiştir. Halkadaki C_4 karbonu δ 125,12 ppm'de rezonans vermekte olup, bu karbona bağlı proton sinyali δ 8,48 ppm'de dubletin dubleti olarak gözlemlenmiş ve net bir korelasyon ortaya koymuştur. C_5 karbonu δ 131,92 ppm'de yer almakta, bu karbonla ilişkili proton sinyali ise δ 7,97 ppm'de triplet şeklinde gözlenmiştir. C_6 karbonu ise δ 132,14 ppm'de rezonans vermekte olup, bu karbonla korelasyon gösteren proton sinyali δ 8,12 ppm'de dublet olarak belirlenmiştir (Şekil 5-31 ve Şekil 5-32).



Şekil 5-31: Madde 4v'ye ait korelasyonların gösterildiği (^{1}H: δ 7,60-8,60 ppm; ^{13}C: δ 110-137 ppm)



Şekil 5-32: Madde 4v'ye ait korelasyonların gösterildiği HSQC-2D spektrumu (^{1}H: δ 2,00-2,84 ppm; ^{13}C: δ 0-44 ppm)

Sonuç olarak, **4u**, **4v** ve **4y** bileşikleri arasındaki temel fark, nitro grubunun fenil halkasındaki bağlanma konumunun (2-, 3- veya 4-konumu) farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Bu yapısal fark, özellikle aromatik bölgedeki karbon ve proton kimyasal kaymaları ile NMR spektrum düzeninde belirgin şekilde yansımıştır. Bununla birlikte, tüm bileşiklerde temel yapının korunduğu gözlemlenmiş; elde edilen NMR verileri, bileşiklerin hedeflenen şekilde sentezlendiğini ve yapı doğrulamalarının başarıyla gerçekleştirildiğini ortaya koymuştur (Tablo 5-37).

Tablo 5-38: 4u, 4v ve 4y bileşiklerine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

R	C	Hesaplanan	Deneysel (APT)
2-NO_2 (**4u**)	**Fen. C_1**	128,5 + 8,21 - 4,3 = 132,41	128,23
	Fen. C_2	128,5 – 1,071+ 20,6 = 148,02	145,73
	Fen. C_3	128,5 + 3,12 – 4,3 = 127,32	126,39
	Fen. C_4	128,5 – 0,59 + 1,3 = 129,21	132,77
	Fen. C_5	128,5 + 3,12 + 6,2 = 137,82	135,39
	Fen. C_6	128,5 – 1,071 + 1,3 = 128,72	129,97

R	C	Hesaplanan	Deneysel (Decoupled)
3-NO_2 (**4v**)	**Fen. C_1**	128,5 + 8,21 + 1,3 = 138,01	136,60
	Fen. C_2	128,5 – 1,071 – 4,3 = 123,12	120,8
	Fen. C_3	128,5 + 3,12 – 20,6 = 123,12	138,46
	Fen. C_4	128,5 – 0,59 – 4,3 = 123,61	125,12
	Fen. C_5	128,5 + 3,12 + 1,3 = 132,92	131,92
	Fen. C_6	128,5 – 1,071 + 6,2 = 133,62	132,14

R	C	Hesaplanan	Deneysel (APT)
4-NO_2 (**4y**)	**Fen. C_1**	128,5 + 8,21 + 6,2 = 142,91	140,31
	Fen. $C_{2,6}$	128,5 -1,071 + 1,3 = 128,72	126,77
	Fen. $C_{3,5}$	128,5 -1,071 – 4,30 = 123,12	125,70
	Fen. C_4	128,5 – 0,59 + 20,6 = 148,51	148,23

4z bileşiğinin 13C-NMR (APT, 125 MHz, DMSO-d_6/TMS) spektrumu, bileşiğin hedeflenen yapıya uygun olarak sentezlendiğini göstermektedir. Triazol halkasına bağlı metil grubunun δ 10,74 ppm'de ve imino grubuna bağlı metil grubunun δ 15,43 ppm'de rezonans verdiği gözlemlenmiştir. 2-metoksi-4-nitrofenil grubuna ait metoksi karbonu δ

57,52 ppm'de gözlenmiş, bu da aromatik yapıya bağlı OCH_3 grubunun varlığını doğrulamıştır. Aromatik karbon sinyalleri δ 108,72 ppm (C_3), δ 116,53 ppm (C_5), δ 129,46 ppm (C_1) ve δ 130,16 ppm (C_6) bölgelerinde tespit edilmiştir. Nitro grubunun etkisiyle, özellikle v 150,13 ppm'de (C_4) ve δ 154,72 ppm'de (C_2) belirlenen yüksek kimyasal kaymalar, elektron çekici nitro grubunun aromatik halka üzerindeki etkisini açıkça göstermektedir. Sülfamoil grubu içeren fenil halkasına ait karbon atomları δ 123,99 ppm ($C_{2,6}$), δ 126,37 ppm ($C_{3,5}$), δ 140,32 ppm (C_1) ve δ 142,01 ppm (C_4) ppm'de belirlenmiş olup, bu grubun yapısal bütünlüğü korunmuştur. Triazol halkasındaki C_4 ve C_5 karbonları ise sırasıyla δ 135,70 ppm ve δ 142,46 ppm'de gözlenmiştir. İmin grubuna bağlı karbon δ 146,76 ppm'de ve tiyokarbamoil grubuna ait C=S karbonu ise δ 176,95 ppm'de belirlenmiştir (Tablo 5-38).

Tablo 5-39: 4z bileşiğine ait 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubu karbonlarının hesaplanan ve deneysel (^{13}C-NMR, APT) kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

R	C	Hesaplanan	Deneysel (APT)
2-OCH_3-4-NO_2 (**4z**)	**Fen. C_1**	128,5 + 8,2 - 14,4 + 6,2 = 128,51	129,46
	Fen. C_2	128,5 – 1,071+ 31,4 + 1,3 = 160,12	154,72
	Fen. C_3	128,5 + 3,12 – 14,4 - 4,3 = 112,92	108,72
	Fen. C_4	128,5 – 0,59 + 1,0 + 20,6 = 149,51	150,13
	Fen. C_5	128,5 + 3,12 – 7,8 - 4,3 = 119,52	116,53
	Fen. C_6	128,5 – 1,071 +1,0 + 1,3 = 129,72	130,16

4z bileşiğinin ^{13}C-NMR (APT, 125 MHz, DMSO-d_6/TMS) spektrumu, bileşiğin hedeflenen yapıya uygun olarak sentezlendiğini göstermektedir. Triazol halkasına bağlı metil grubunun δ 10,74 ppm'de ve imino grubuna bağlı metil grubunun δ 15,43 ppm'de rezonans verdiği gözlemlenmiştir.

4-Sülfamoil grubu içeren fenil halkasına ait karbon atomları sırasıyla δ 123,99 ppm ($C_{2,6}$), δ 126,37 ppm ($C_{3,5}$), δ 140,32 ppm (C_1) ve δ 142,01 ppm (C_4) kimyasal kaymalarında tespit edilmiştir. Elde edilen bu veriler, hedeflenen yapıyla uyumluluk göstermektedir.

2-Metoksi-4-nitrofenil grubuna ait metoksi karbonu δ 57,52 ppm'de tespit edilmiştir; bu da aromatik yapıya bağlı OCH_3 grubunun varlığını doğrulamaktadır. Aromatik karbon sinyalleri sırasıyla δ 108,72 ppm (C_3), δ 116,53 ppm (C_5), δ 129,46 ppm (C_1) ve δ 130,16 ppm (C_6) bölgelerinde gözlenmiştir. Nitro grubunun güçlü elektron çekici etkisi, özellikle δ 150,13 ppm (C_4) ve δ 154,72 ppm (C_2) değerlerinde ortaya çıkan yüksek kimyasal kaymalarla açıkça yansıtılmıştır.

Spektrumda aromatik karbonlara ait sinyaller, bağlı oldukları grupların konumsal ve elektronik etkilerine bağlı olarak karakteristik biçimde gözlemlenmiştir. C_1 karbonu, triazol halkasına doğrudan (*ipso*) bağlı olması nedeniyle bu heterohalkanın elektron çekici etkisine maruz kalmıştır. Ayrıca, OCH_3 grubuna *orto* konumda bağlı olması nedeniyle bu grubun rezonans yoluyla elektron verici etkisinden etkilenmiş; aynı zamanda nitro grubunun *para* konumda bulunması nedeniyle onun da güçlü elektron çekici etkisine maruz kalmıştır. Bu etkileşimlerin neticesinde C_1 karbonu δ 129,46 ppm'de rezonans vermiştir. C_2 karbonu, triazol halkasına *orto*, nitro grubuna ise *para* konumda yer almakta olup her iki grubun da elektron çekici etkisi altındadır. Buna ek olarak, *ipso* pozisyonunda bulunan OCH_3 grubunun oksijen atomunun indüktif etkisi ve oluşturduğu antiperdelenme sonucu, C_2 karbonunun kimyasal kaymasını aşağı alana kaydırmış ve δ 154,72 ppm'de gözlenmiştir. C_3 karbonu, triazol halkasına meta, OCH_3 ve nitro gruplarına ise *orto* konumda yer almakta ve özellikle OCH_3 grubunun rezonans yoluyla elektron verici etkisi nedeniyle perdelenme etkisi altındadır. Bu nedenle, C3 karbonu belirgin şekilde yukarı alana kayarak δ 108,72 ppm'de rezonans göstermiştir. C_4 karbonu, triazol halkasına para, OCH_3 grubuna ise *meta* konumda bulunmakta olup bu grupların etkisi nispeten sınırlıdır. Ancak doğrudan bağlı olduğu nitro grubunun güçlü elektron çekici etkisi nedeniyle antiperdelenmeye uğramış ve kimyasal kayması aşağı alanda δ 150,13 ppm'de gözlemlenmiştir. C_5 karbonu, triazol halkasına meta, OCH_3 grubuna *para* ve nitro grubuna *orto* konumda yer alarak çevresindeki elektron yoğunluğunu artıran etkiler altında kalmış ve bu nedenle belirgin bir perdelenme etkisi göstererek δ 116,53 ppm'de sinyal vermiştir. C_6 karbonu, triazol halkasına *orto*, OCH_3 ve nitro gruplarına ise *meta* konumda bulunmakta olup bu grupların etkisiyle sınırlı bir perdelenme sergilemiş ve δ 130,16 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik sisteme bağlı OCH_3 grubunun metil karbonu, aromatik karbona doğrudan bağlı olması ve rezonans etkileşimlerine dahil olması sebebiyle karakteristik bir şekilde δ 57,52 ppm'de rezonans

vermiştir. Bu değer, yapıda aromatik OCH_3 grubunun varlığını doğrulayan tipik bir kimyasal kaymadır.

Triazol halkasına ait C_4 ve C_5 karbonları sırasıyla δ 135,70 ppm ve δ 142,46 ppm'de tespit edilmiştir. İmin grubuna bağlı karbon δ 146,76 ppm'de, tiyokarbonil (C=S) karbonu ise δ 176,95 ppm'de gözlenmiştir.

Sonuç olarak, **4a**-**4z** bileşiklerine ait ^{13}C-NMR verileri, proton NMR bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde, hedeflenen yapıların başarıyla sentezlendiğini ve yapısal doğrulamanın sağlandığını ortaya koymuştur.

5.4.4. Kütle Bulguları

Elektrosprey İyonizasyonu (ESI), özellikle kimya ve biyokimya alanlarında yaygın olarak kullanılan, yumuşak ve çok yönlü bir iyonizasyon tekniğidir (Eberlin, 2007). Uçucu olmayan sıvı örneklerden iyon üretebilme yeteneği sayesinde, karmaşık karışımların minimal örnek hazırlığı ile analizine olanak tanır. Özellikle proteinler ve nükleik asitler gibi büyük biyomoleküllerin analizinde tercih edilmektedir; çünkü çoklu yüklü iyonlar oluşturarak hem yöntem duyarlılığını artırmakta hem de yüksek moleküler ağırlığa sahip bileşiklerin tespitini kolaylaştırmaktadır (Konermann ve ark., 2012; Hogan ve Biswas, 2008).

ESI süreci, sıvı bir çözeltiden aerosol oluşumu ve bu damlacıkların buharlaşarak serbest iyonlara dönüşmesi prensibine dayanmaktadır. Bu iyonlaşma sürecinin mekanizması, analitin moleküler ağırlığına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Düşük molekül ağırlıklı bileşikler için İyon Buharlaşma Modeli (Ion Evaporation Model, IEM); yüksek molekül ağırlıklı biyomoleküller için ise Yüklü Kalıntı Modeli (Charged Residue Model, CRM) temel alınmaktadır (Sampson ve ark., 2006). Bu farklı iyonlaşma mekanizmaları, ESI tekniğinin çok çeşitli bileşiklerin analizinde etkin şekilde kullanılabilmesini sağlamaktadır.

ESI, organik reaksiyon mekanizmalarının gerçek zamanlı takibi ve kinetik çalışmalar gibi araştırmalarda yaygın şekilde kullanılmaktadır (Cheng ve ark., 2008). Ayrıca, reaksiyon ara ürünlerinin ve son ürünlerinin tanımlanmasında da etkin bir yöntemdir (Schröder, 2012; Iacobucci ve ark., 2016). Peptit ve oligopeptitlerin yapısal

analizinde, ESI ile elde edilen iyonların parçalanma verileri önemli bilgiler sunar (Huang ve ark., 2006; Zhou ve ark., 2002; Zhao ve ark., 2011). Yöntemin HPLC ile kolaylıkla entegre edilebilmesi ise hem nicel hem de nitel analizlerde kullanımını yaygınlaştırmıştır (Korytkowska-Wałach ve ark., 2007). Sonuç olarak, ESI tekniği; yüksek duyarlılığı, çok yönlülüğü ve geniş uygulama alanı ile farmasötik kimya başta olmak üzere birçok bilimsel alanda vazgeçilmez hale gelmiştir.

ESI, çözelti fazındaki bileşikleri iyonlaştırarak, düşük konsantrasyonlarda dahi yüksek sinyal yoğunluklarıyla tespit imkanı sunar. Bu özellik, özellikle karmaşık yapıya sahip moleküllerin analizinde büyük önem taşımaktadır (Jiang ve ark., 2022). Ayrıca, ESI'nin düşük uçuculuğa sahip veya kimyasal olarak kararsız çeşitli bileşik sınıflarının analizinde de etkili olması, yönteme önemli bir avantaj kazandırmaktadır.

ESI yöntemi sırasında, sıvı fazdan oluşturulan ince bir aerosol içerisinde çözeltideki hedef bileşikler iyonlaşır. Bu süreçte pH, çözücü bileşimi ve sodyum gibi katkı maddelerinin varlığı gibi faktörler, iyonlaşma verimliliğini önemli ölçüde etkileyebilmektedir (Hermans ve ark., 2017; Zhou ve Ouyang, 2016). Özellikle çoklu fonksiyonel gruplar içeren veya yapısal çeşitlilik gösteren moleküllerin analizinde, bu parametreler kritik bir rol oynamaktadır.

Benzer yapıdaki bileşiklerin analizine yönelik güncel çalışmalar, ESI tekniğinin yüksek uyum yeteneğini ortaya koymaktadır. Örneğin, Cheng ve arkadaşları, ESI'nin hem polar hem de apolar yapıya sahip bileşiklerin tespitinde etkin bir şekilde kullanılabileceğini göstermiştir. Söz konusu çalışmalar, çözücü ortamındaki kompleks etkileşimlerin iyonlaşma mekanizmalarını desteklediğini ve bu sayede güçlü kütle spektral sinyallerinin elde edildiğini ortaya koymuştur (Cheng ve ark., 2015). Bu esneklik, özellikle fenil ve triazol üniteleri içeren bileşiklerin analizinde önemli bir avantaj sağlamaktadır.

ESI yöntemi, özellikle polar ve heterosiklik bileşiklerin iyonizasyonunda yüksek verimliliğe sahip olması nedeniyle, bu tür yapısal kompleksiteye sahip bileşiklerin analizinde tercih edilmektedir. Fragmentasyon desenine bakıldığında, ESI-MS/MS deneylerinde bileşiğin karmaşık yapısı içerisinde birkaç kritik kırılma noktası ortaya çıkmaktadır. Özellikle, hidrazin-karbotiyoamid biriminin N-N veya C-N bağlarında

meydana gelen kırılmalar, $[M+H]^+$ ana iyonundan izole edilebilen tanımlayıcı fragment iyonlarının oluşumuna yol açabilir. Bu fragmentasyonlar sırasında küçük nötr moleküller (örneğin NH_3, H_2O veya küçük organik fragmanlar) kaybedilebilir ve bu kütle kayıpları, fragmentasyon yollarının yorumlanmasında önemli ipuçları sağlamaktadır. Ayrıca, triazol halkası ve sülfamoil fenil grubu gibi heterosiklik birimlerin de kendilerine özgü fragmentasyon yolları beklenmektedir; örneğin, sülfamoil grubundaki S-N bağının kırılması, aromatik sistemle birlikte karakteristik bir fragment iyonu oluşturabilir (Tak ve ark., 2006).

Bununla birlikte, ESI tekniği kullanılarak gerçekleştirilen fragmentasyon çalışmaları, sübstitüe fenil gruplarının kütle spektrumlarında farklı derecelerde parçalanma ve iyon kompleksleri oluşumu gösterebileceğini ortaya koymuştur. Bu durum, spektrum yorumlamasını zorlaştırmakla birlikte, analiz edilen bileşiklerin yapısal özellikleri hakkında değerli bilgiler sunmaktadır (Asakawa ve Saikusa, 2021). Geliştirilmiş ESI teknikleri, özellikle sıvı kromatografisi ile birleştirildiğinde, iyonlaşma verimliliğinin kantitatif izlenmesine ve fragmentasyon yollarının detaylı şekilde karakterize edilmesine olanak sağlamaktadır (Ke ve ark., 2019; Wang ve ark., 2020).

Sentezlenen 2-{1-[5-metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevleri (**4a**-**4z**) arasından **4e**, **4j**, **4r**, **4v** ve **4z** bileşiklerinin kütle spektrumları ESI (+) modunda kaydedilmiştir. Ayrıca, **4v** bileşiği için ESI (–) modda da kütle spektrum analizi gerçekleştirilmiştir. 2-{1-[1-(4-Klorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (**4e)** bileşiğinin ESI (+) modda kaydedilen kütle spektrumunda temel pik, m/z 464 değerinde ve %100 bağıl bollukta gözlemlenmiştir. Bu sinyal, molekülün protonlanmasıyla oluşan $[M+H]^+$ iyonuna karşılık gelmekte olup, bileşiğin moleküler ağırlığını doğrulamaktadır.

Ana pikin yanı sıra, m/z 466'da yaklaşık %32 bağıl bollukta bir izotop piki tespit edilmiştir. Ana pike göre iki birimlik kütle farkı gösteren bu izotopik sinyal, klor elementinin doğal izotopları olan ^{35}Cl ve ^{37}Cl'nin (%75 ve %25) kütle spektrumuna yansımasının karakteristik bir göstergesidir. Bu izotopik dağılım, molekül yapısında bir adet klor atomu bulunduğunu açıkça desteklemektedir. Ayrıca, bileşiğin sodyum

bağlaması sonucu oluşan $[M+Na]^+$sinyali m/z 486'da %10 bağıl bollukla, bu sinyale ait $[M+2+Na]^+$ sinyali ise m/z 488'de %12 bağıl bollukla gözlenmiştir.

4j bileşiğinin ESI (+) modda kaydedilen kütle spektrumunda temel pik, m/z 444 değerinde ve %100 bağıl bollukta gözlemlenmiştir. Ayrıca, m/z 446'da %20 bağıl bolluğa sahip bir izotop piki tespit edilmiştir. Bu izotopik sinyal, bileşiğin yapısında ağır halojen elementleri (klor veya brom) bulunmadığını; izotop sinyalinin daha çok doğal izotop katkılarından (özellikle ^{13}C veya ^{34}S gibi) kaynaklandığını düşündürmektedir. Zira klor içeren bileşiklerde [M+2] pikinin şiddeti %30-35, brom içerenlerde ise yaklaşık %100 civarında olurken, burada gözlemlenen %20 şiddet doğal izotop etkisiyle daha uyumludur. Bu veriler doğrultusunda moleküler ağırlık 443 g/mol olarak belirlenmiş ve bileşiğin yapısında klor (Cl) veya brom (Br) gibi ağır izotop etkili elementlerin bulunmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

4r bileşiğinin ESI (+) modda kaydedilen kütle spektrumunda, temel pik m/z 514 değerinde ve %100 bağıl bollukta gözlemlenmiştir. Bu sinyal, bileşiğin protonlanmış molekül iyonu olan $[M+H]^+$pikini temsil etmektedir. Ana pike ek olarak, m/z 516'da yaklaşık %18 bağıl bolluğa sahip bir izotop piki tespit edilmiştir. İki birimlik kütle farkı ve yaklaşık %18 şiddet oranı gösteren bu izotopik dağılım, bileşiğin yapısında halojen (klor veya brom) bulunmadığını, izotop sinyalinin daha çok doğal izotop katkılarından (özellikle ^{13}C veya ^{34}S gibi) kaynaklandığını düşündürmektedir. Elde edilen temel pik ve izotopik dağılım, sentezlenen bileşiğin hedeflenen yapıya uygun olduğunu açıkça göstermektedir.

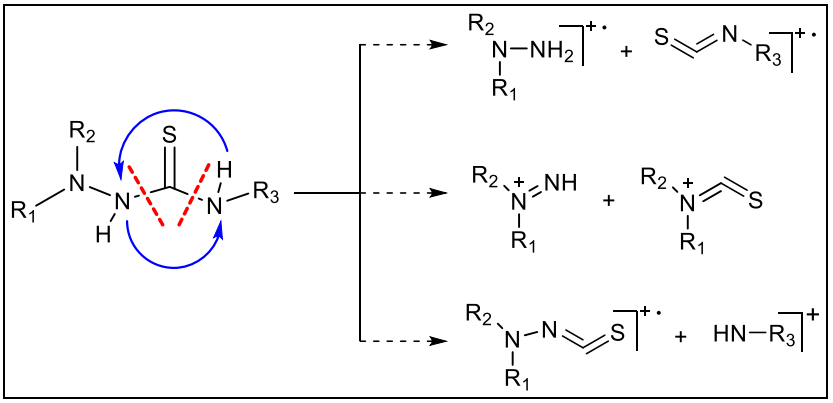
4v bileşiğinin kütle spektrumu hem ESI (+) hem de ESI (–) modlarında kaydedilmiştir. ESI (+) modda, %100 bağıl bollukta temel pik m/z 475 değerinde olup, bu değer bileşiğin protonlanmış molekül iyonu $[M+H]^+$ ile uyumludur. Ana pike ek olarak, m/z 477'de yaklaşık %30 bağıl bolluğa sahip bir izotop piki gözlemlenmiştir. Bu bulgular moleküler ağırlığı doğrulamaktadır ve izotopik dağılım, bileşiğin nitro grubu ile oksijen-azot yapısı ile uyumludur. Spektrum sonuçları, bileşiğin hedeflenen yapısına uygun olduğunu göstermektedir.

ESI (–) modda alınan spektrumda ise temel pik m/z 473 değerinde gözlenmiş ve bu sinyal bileşiğin deprotonlanmış iyonu $[M-H]^-$ olarak karakterize edilmiştir. Ayrıca,

bileşiğin sodyum (Na) iyon kompleksi $[M+Na]^+$ m/z 497'de %25 bağıl bollukta tespit edilmiştir.

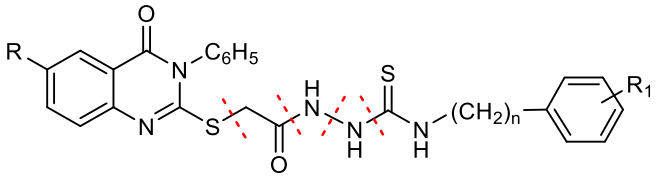
4z bileşiğinin ESI (+) modda kaydedilen kütle spektrumunda temel pik m/z 505 değerinde tespit edilmiştir. Bu sinyal, bileşiğin protonlanmış molekül iyonu $[M+H]^+$ olarak karakterize edilir. Ana pike ek olarak, m/z 507'de yaklaşık %32 bağıl bolluğa sahip bir izotop piki gözlemlenmiştir. İki birimlik kütle farkı ve %32 bağıl bolluk ile karakterize edilen bu izotopik dağılım, bileşikte bulunan nitro grubu ($-NO_2$), oksijen atomlarının izotopik etkisi (^{18}O) ve molekülün karbon (^{13}C) izotop katkılarından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, bileşiğin sodyum iyon kompleksi $[M+Na]^+$ m/z 527'de %12 bağıl bollukta tespit edilmiştir. Elde edilen kütle spektrumu, sentezlenen bileşiğin hedeflenen kimyasal yapıya sahip olduğunu doğrulamaktadır.

Açiltiyosemikarbazid türev bileşiklerin kütle spektrumlarında gözlenen parçalanma yolları, Czuba ve arkadaşları tarafından 1982 yılında yapılan çalışmada detaylı olarak açıklanmıştır. Bu araştırmada, 1,4-disübstitüe alkil/ariltiyosemikarbazidlerin ESI tekniğiyle elde edilen kütle spektrumları incelenmiştir. Araştırmacılar, parçalanmanın tiyokarbonil grubunun azot atomları arasındaki bağlardan birinin kopmasıyla başladığını belirtmişlerdir. Ardından, azot atomlarından birindeki hidrojenin diğer azota göç etmesi sonucu izotiyosiyanat ve amin türevlerinin oluştuğu bir fragmentasyon mekanizması önerilmiştir (Czuba et al., 1982).

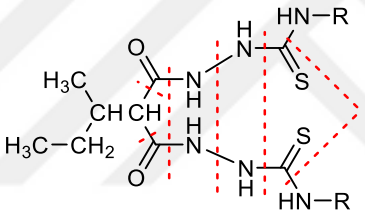


Kinazolinonilmerkaptosüksinik asit hidrazid türevlerinden elde edilen 1-açiltiyosemikarbazid bileşiklerinin kütle spektrumlarını içeren bir çalışmada, fragmentasyonun genellikle amid bağı (-CONH-) kırılmasıyla başladığı ve bu yolla en yüksek bağıl bolluğa sahip iyonların oluştuğu belirlenmiştir. Ayrıca, tiyosemikarbazid

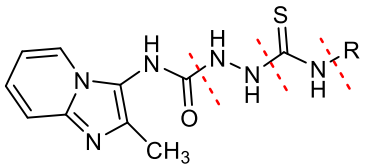
yapısındaki N_4 azotuna bağlı hidrojenin N_2 veya N_1 azot atomuna geçiş yapması sonucunda karakteristik parçalanma ürünlerinin ortaya çıktığı bildirilmiştir. (Karalı, 1993).



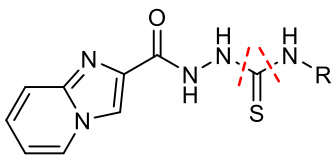
Sübstitüe propandioik asit tiyosemikarbazid türevlerinin kütle spektrumlarındaki parçalanma davranışlarının incelendiği bir çalışmada, bu bileşiklerin tiyosemikarbazid yapısına ait benzer fragmentasyon yollarını izlediği belirtilmiştir. Parçalanmaların, hem tekil bağ kopmaları şeklinde hem de yapının simetrik noktalarından eş zamanlı kırılmalarla gerçekleşebileceği ortaya konmuştur (Ulusoy, 1993).



Kasımoğulları (2006) ile Ur Göktaş (2008) tarafından gerçekleştirilen tez çalışmalarında, imidazo[1,2-a]piridin yapısı içeren tiyosemikarbazid türevlerinin kütle spektrumlarına yönelik fragmentasyon analizleri benzer temellere dayandırılmıştır. Her iki araştırmada da parçalanma mekanizmalarının ortak ilkeler doğrultusunda gerçekleştiği vurgulanmıştır.



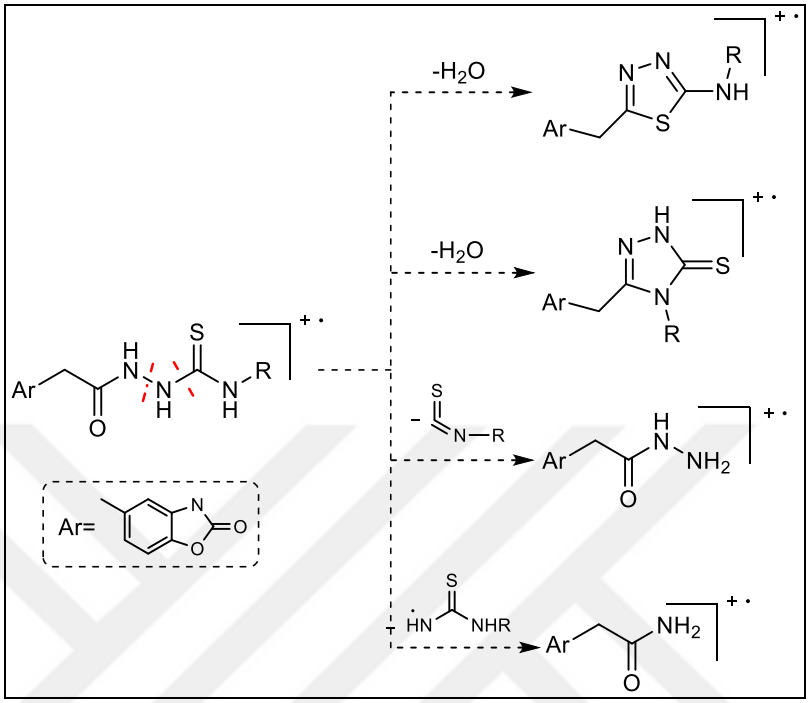
Kasımoğulları (2006)



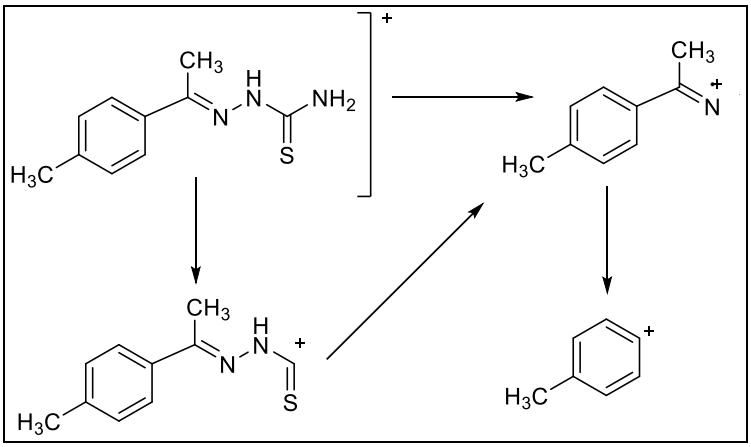
Ur Göktaş (2008)

Salgın-Gökşen ve çalışma arkadaşlarının (2007) yaptıkları araştırmada, 1-açiltiyosemikarbazid türevlerinin kütle spektrumlarında gözlenen parçalanma yollarının, literatürde bildirilen benzer bileşiklerle uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, söz

konusu çalışmada NH-C(=S)-NHR grubunun yanı sıra, H_2O kaybı yoluyla ilave fragmentlerin oluşabileceği de ortaya konmuştur (Salgın-Gökşen et al., 2007).

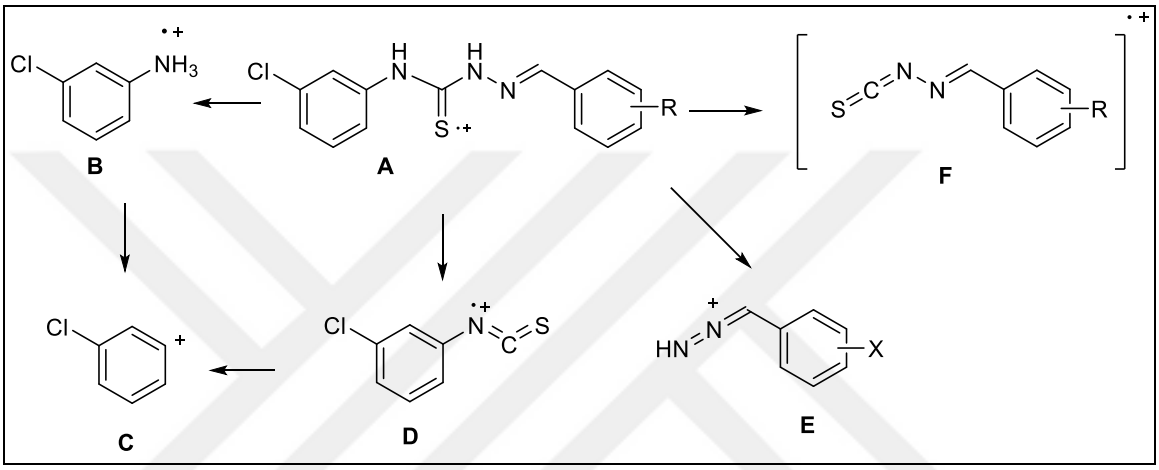


Gastaca ve ark. 2015 yılında asetofenondan hareketle sentezledikleri tiyosemikarbazonların gaz kromatografi kütle spektrometrisi (GC-MS) analizlerini gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada tiyosemikarbazon artığından NH_3 çıkışı gerçekleştiği ve ileri fragmantasyon ile imin türevi fragmantların oluştuğu tespit edilmiştir (Gastaca ve ark. 2015).

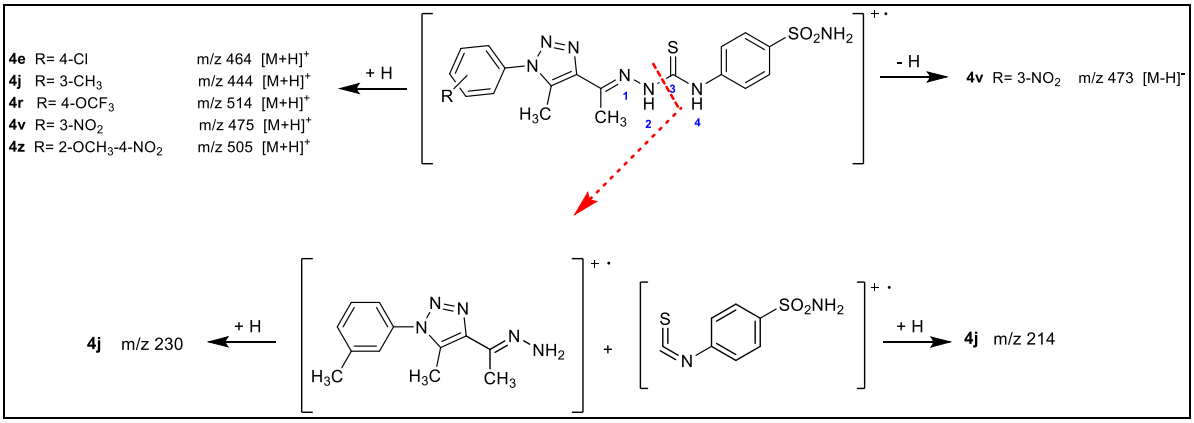


2019 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada 2-ariliden-*N*-(3-klorofenil)hidrazinkarbotiyoamid türevi bileşiklerin GC-MS çalışmaları

gerçekleştirilerek bu bileşiklerin fragmantasyon yolları aydınlatılmıştır. Buna göre tiyosemikarbazon yapısında C_3 ve N_4 arasındaki bağda kopma meydana gelerek belirtilen amin türevi **B** fragmantı ile F fragmantı oluşmaktadır. Bunun yanı sıra N_2 ve C_3 bağında kopma sonucu izotiyosiyanat türevi **F** radikal katyonu meydana gelmekte, bu iyondan ise izotiyosiyanat radikalinin ayrılması ile fenil katyonu meydana gelmektedir. Ayrıca yine N_2 ve C_3 bağındaki kopma sonucu **E** fragmantlarının oluştuğu da tespit edilmiştir (Ramadan, 2019).

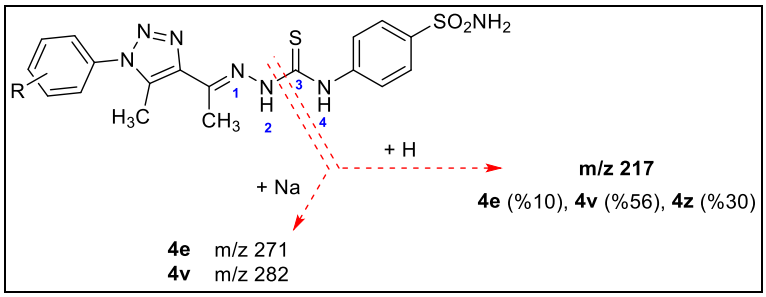


Literatürde belirtilen parçalanma yolları dikkate alınarak **4j** bileşiğinin kütle spektrumunda gözlenen fragmantasyonlar incelendiğinde tiyosemikarbazon artığında N_2 ve C_3 arasındaki bağda kopma meydana geldiği tespit edilmiştir. Bu fragmantasyon sonucu izotiyosiyanat ve hidrazin parçaları oluşmuştur. İzotiyosiyanat fragmantının pozitif modda proton bağlaması ile m/z 214 iyonu %18 bağıl bollukta ve hidrazin fragmantının da proton bağlaması ile m/z 230 iyonu %50 bağıl bollukta gözlenmiştir (Şema 5-9).



Şema 5-9: 4e, 4j, 4r, 4v ve 4z bileşiklerinin (+) ESI kütle spektrumlarında moleküler iyon pikleri ve bazı fragmantasyon yolları

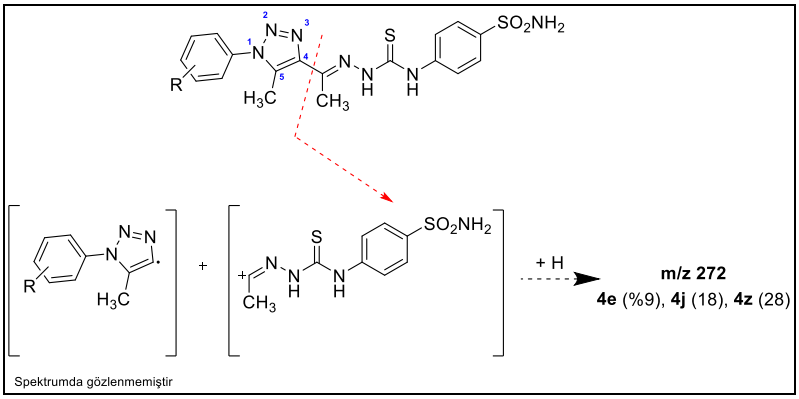
Tiyosemikarbazon yapısında yer alan 2-3 bağının kopması sonucunda oluşması muhtemel parçalanma ürünleri arasında, **4e**, **4v** ve **4z** bileşikleri için 4-sülfonamidofenil artığını içeren fragman dikkat çekmektedir. Bu yapıdan türeyen ve proton bağlanmasıyla oluşan nötr fragment m/z 217'de gözlenmiş olup, bağıl bolluk değerleri sırasıyla **4e**, **4v** ve **4z** bileşikleri için %10, %56 ve %30 olarak kaydedilmiştir. Ayrıca, 1,2,3-triazol halkası içeren fragmanın sodyum bağlaması sonucu oluşan iyonlar da spektrumda tespit edilmiştir: **4e** bileşiği için m/z 271, **4v** bileşiği için ise m/z 282 değerinde katyonlar izlenmiştir (Şema 5-10).



Şema 5-10: 4e, 4v ve 4z bileşiklerinin (+) ESI kütle spektrumunda izlenen bazı fragmantasyon yolları

Sentezlenen bileşiklerin kütle spektrumlarında gözlenen parçalanma ürünlerinden biri 1,2,3-triazol halkasının C_4 karbonu ile tiyosemikarbazon grubunun N_1 azotuna bağlı karbon atomu arasında meydana kırılma sonucu oluşmaktadır. Bu kırılma ürünlerinden triazol artığını içeren radikal spektrumda görülmezken, 4-sülfonamidofeniltiyosemikarbazon yapısını içeren katyonun proton bağlaması ile

meydana gelen m/z 272 iyonu **4e**, **4j** ve **4z** bileşiklerinin spektrumlarında sırasıyla %9, %18 ve %28 bağıl bolluk oranlarında tespit edilmiştir (Şema 5-11).



Şema 5-11: 4e, 4j ve 4z bileşiklerinin (+) ESI kütle spektrumunda izlenen ileri ana parçalanma yolu ve iyonları

Bu bulgular, sentezlenen bileşiklerin hedeflenen yapıya uygun olduğunu ve başarılı bir şekilde sentezlendiğini göstermektedir. Elde edilen kütle spektral veriler Tablo 5-39'da verilmiştir.

Tablo 5-40: 2-{1-[5-metil-1-(non)sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etiliden}-*N*-(4-sülfamoilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid türevi 4e, 4j, 4r, 4v ve 4z bileşiklerinin MS bulguları

Bileşik	R	Monoizotopik Kütle (Da)	$[M+H]^+$ m/z (%)	$[M+2+H]^+$ m/z (%)	$[M+Na]^+$ m/z (%)	$[M+2+Na]^+$ m/z (%)	$[M-H]^-$ m/z (%)	Diğer iyonlar
4e	4-Cl	463,07	464,54 (100)	466,54 (32)	486,0 (10)	488,67 (12)	--	217,45; 272,11
4j	3-CH_3	443,17	444,60 (100)	446,70 (20)	--	--	--	214,65;230,50;272,48
4r	4-OCF_3	513,09	514,59 (100)	515,58 (18)	--	--	--	
4v	3-NO_2	474,09	475,63 (100)	476,54 (30)	497,48 (25)	--	473,97 (100)	217,56
4z	2-OCH_3, 4-NO_2	504,10	505,61 (100)	506,48 (32)	527,96 (12)	--	--	217,61; 273,72

5.4.5. Biyolojik Aktivite Değerlendirilmesi

Bileşikler **4a-4z** ve AAZ kanserle ilişkili transmembran karbonik anhidraz izoenzimleri (hCA IX ve hCA XII) ile hedef dışı izoenzimler (hCA I ve hCA II) üzerinde enzim inhibisyon deneyleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen enzim inhibisyon sabitleri (*K*i değerleri) nanomolar düzeyde ölçülmüş ve triazol türevi bileşiklere ait sonuçlar Tablo **4-1**'de sunulmuştur.

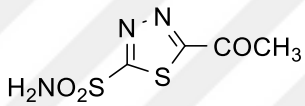
Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerden 5 tanesi, tümör ilişkili izoenzim hCA IX'a karşı yaklaşık 25,0 nM düzeyinde K_i değeri ($K_i \approx 25{,}0$ nM) göstermiştir. Ayrıca 11 bileşik, hCA IX'a karşı 50,0 nM'nin altında ($K_i < 50{,}0$ nM), 19 bileşik ise 100,0 nM'nin altında ($K_i < 100{,}0$ nM) inhibitör etki sergilemiştir. Ayrıca bu bileşiklerden 2 tanesi, tümör ilişkili izoenzim hCA XII'ye karşı yaklaşık 25,0 nM düzeyinde K_i değerine ($K_i \approx 25{,}0$ nM) sahiptir. Bununla birlikte, 13 bileşik hCA XII'ye karşı 50,0 nM'nin altında ($K_i < 50{,}0$ nM), 20 bileşik ise 100,0 nM'nin altında ($K_i < 100{,}0$ nM) güçlü inhibitör etki göstermiştir.

4a-**4z** türevlerinin yapı-etki ilişkisi incelendiğinde, bu bileşiklerin hCA I, II, IX ve XII izoenzimleri üzerindeki inhibitör etkilerinin, fenil halkasında yer alan sübstitüentlerin elektronik özellikleri ile halkadaki konumlarına bağlı olarak önemli ölçüde değişkenlik gösterdiği belirlenmiştir. İnhibisyon verileri, özellikle sübstitüentlerin elektron çekici ya da verici karakterleri ile *orto*, *meta* veya *para* konumlarında yer almalarının, izoenzimlere karşı hem inhibitör potansiyel hem de selektivite üzerinde belirleyici bir rol oynadığını ortaya koymuştur.

Sentezlenen türevler, referans bileşik asetazolamid ile karşılaştırıldığında, hCA IX izoenzimine karşı en güçlü inhibitör aktiviteyi **4b** ve **4p** bileşikleriyle göstermiştir. Bu iki türevin, yalnızca hCA IX üzerindeki inhibisyon potansiyelleri açısından değil, aynı zamanda selektivite profilleri bakımından da referans bileşiğe kıyasla daha yüksek seçicilik gösterdiği belirlenmiştir. Asetazolamid, hCA IX izoenzimini K_i=25,0 nM düzeyinde inhibe ederken; **4b** bileşiği 24,8 nM, **4p** bileşiği ise 16,2 nM'lik K_i değeriyle daha güçlü bir inhibisyon göstermiştir. Sentezlenen seri içerisinde, hCA IX'a karşı en yüksek inhibitör aktiviteye sahip bileşik **4p** olarak belirlenmiştir. hCA XII izoenzimi üzerinde en güçlü inhibisyonu, yine K_i değeri 15,0 nM olan **4b** molekülü göstermiştir. Bu değer, asetazolamidin K_i değeri olan 5,7 nM'den bir miktar yüksek olmakla birlikte,

4b bileşiği hCA I'e karşı asetazolamidden yaklaşık 12 kat, hCA II'ye karşı ise yaklaşık 3,5 kat daha yüksek selektivite göstermektedir. hCA IX'a karşı en güçlü inhibisyonu sergileyen **4p** molekülü, hCA XII izoenzimi üzerinde de K_i=45,4 nM ile anlamlı bir inhibisyon etkisi göstermiştir.

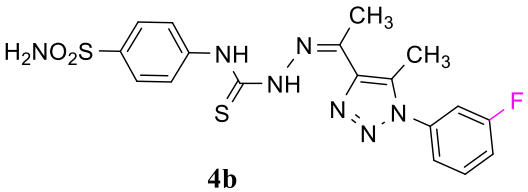
Her iki türevde de triazol halkasına bağlı fenil grubu *meta* konumdan sübstitüe edilmiştir. **4b** bileşiği, flor atomu içerirken; **4p** bileşiği, flor elementi içeren, daha hacimli ve güçlü bir elektron çekici grup olan triflorometoksi (-OCF_3) grubunu taşımaktadır. 3-OCF_3 grubu içeren **4p** molekülü, hCA IX izoenzimine karşı daha güçlü bir inhibisyon sergilerken; 3-F sübstitüe **4b** molekülü, hCA XII izoenzimi üzerinde en etkili inhibitör olarak belirlenmiştir.



Asetazolamid
(referans molekül)

hCAIX *K*i=25,0 nM
hCAI/IX=10,00
hCAII/IX=0,50

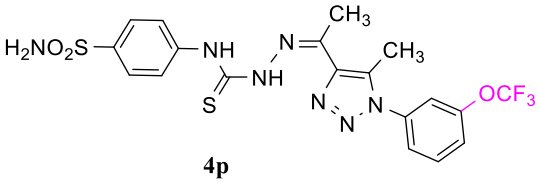
hCAXII *K*i=5,7 nM
hCAI/XII=
hCAII/XII=



4b

hCAIX *K*i=24,8 nM
hCAI/IX=319,92
hCAII/IX=2,87

hCAXII *K*i=15,0 nM
hCAI/XII=528,93
hCAII/XII=4,74



4p

hCAIX *K*i=16,2 nM
hCAI/IX=195,99
hCAII/IX=4,72

hCAXII *K*i=45,4 nM
hCAI/XII=69,93
hCAII/XII=1,69

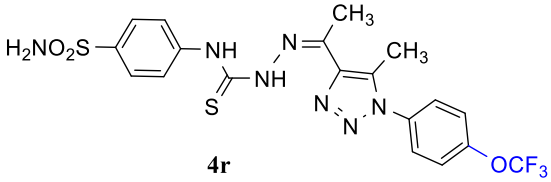
Sentezlenen moleküllerden K_i değeri hCA IX'a karşı 32 nM'a kadar olan **4r**, **4o**, **4v**, **4n** ve **4u** referans bileşik asetazolamid ile karşılaştırıldığında hCA IX izoenzimi üzerinde benzer düzeyde inhibitör aktivite göstermiş, ancak daha yüksek seçicilik profilleri sergilemişlerdir. Asetazolamid hCA IX izoenzimini K_i=25,0 nM düzeyinde inhibe ederken; **4r** bileşiği 26,0 nM, **4o** ve **4v** bileşikleri 28,4 nM, **4u** bileşiği 30,3 nM ve **4n** bileşiği 31,1 nM'lik K_i değerleri ile benzer inhibitör etkinlik göstermiştir. Bu izoenzime karşı, asetazolamid'in hCA II izoenzimine kıyasla seçiciliği yaklaşık 3 kat,

hCA I izoenzimine karşı ise en az 12 kat daha iyi bir selektivite profili ortaya koymuştur.

Bu türevler arasında, hCA XII izoenzimine karşı en iyi ikinci inhibisyonu 3-NO_2 grubu taşıyan **4v** molekülü göstermiştir (K_i=16,3 nM). Diğer türevler olan **4o**, **4n**, **4r** ve **4u** ise hCA XII üzerinde, hCA IX'a kıyasla nispeten daha düşük inhibisyon etkinliği sergilemiştir. Bu bileşiklerin hCA XII'ye karşı K_i değerleri sırasıyla 38,7 nM (**4o**), 49,2 nM (**4n**), 63,0 nM (**4r**), ve 89,9 nM (**4u**) olarak belirlenmiştir.

Yapısal olarak değerlendirildiğinde; **4v** ve **4n** bileşikleri triazol halkasına bağlı fenil grubunda *meta* sübstitüe iken, **4r** ve **4o** *para* sübstitüe, **4u** ise *orto* sübstitüe bir türevdir. Bu bileşiklerde yer alan sübstitüentler arasında metoksi (-OCH_3), triflorometoksi (-OCF_3) ve nitro (-NO_2) gibi elektron çekici ya da verici gruplar yer almakta olup, bu grupların hem inhibitör etkinlik hem de izoenzim seçiciliği üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

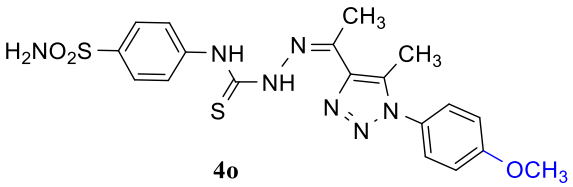
Sentezlenen moleküller arasında, hCA IX'a karşı K_i değerleri 32-50 nM aralığında belirlenen **4s**, **4a**, **4t** ve **4c** türevleri sırasıyla 36,1 nM, 39,6 nM, 39,7 nM ve 48,3 nM K_i değerleri sergilemiştir. Bu bileşikler içinde **4c**, hCA XII izoenzimine karşı 39,5 nM'lik K_i değeriyle hCA IX'a kıyasla daha güçlü inhibisyon ve selektivite göstermiştir. Yapısal olarak **4a** bileşiği non-sübstitüe fenil halkası içerirken; **4s** ve **4t** bileşikleri sırasıyla *meta* ve *para* konumunda etoksi grubuna sahiptir.



4r

hCAIX *K*i=26,0 nM

hCAI/IX=151,54
hCAII/IX=3,02



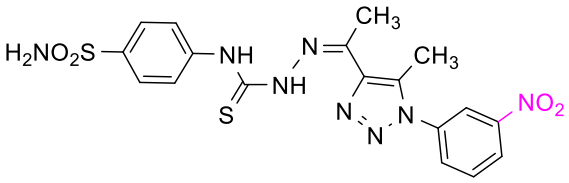
4o

hCAIX *K*i=28,4 nM

hCAI/IX=164,82
hCAII/IX=2,37

hCAXII *K*i=38,7 nM

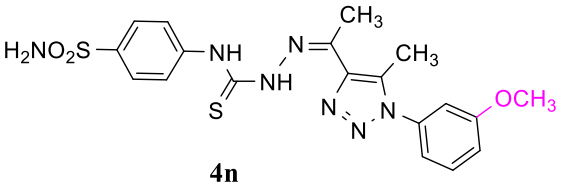
hCAI/XII=120,96
hCAII/XII=1,74



4v

hCAIX *Ki*=28,4 nM hCAXII *Ki*=16,3 nM

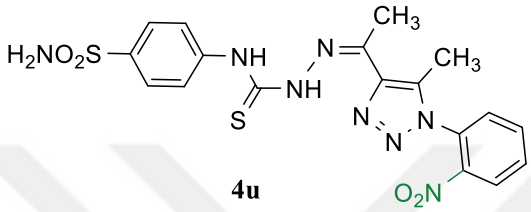
hCAI/IX=121,48 **hCAI/XII=211,66**
hCAII/IX=2,78 **hCAII/XII=4,84**



4n

hCAIX *Ki*=31,1 nM hCAXII *Ki*=49,2nM

hCAI/IX=139,20 **hCAI/XII=87,99**
hCAII/IX=2,58 **hCAII/XII=1,63**

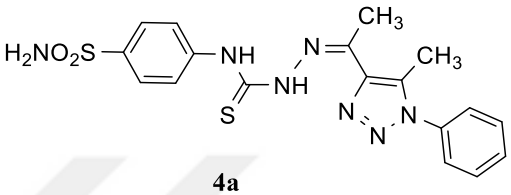


4u

hCAIX *Ki*=30,3 nM

hCAI/IX=159,21

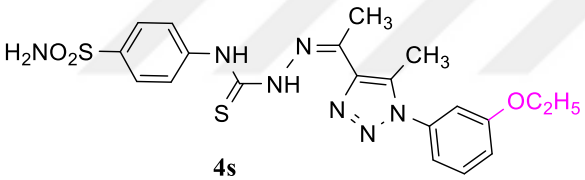
hCAII/IX=1,49



4a

hCAIX *Ki*=36,6 nM hCAXII *Ki*=44,8nM

hCAI/IX=138,46 **hCAI/XII=122,39**
hCAII/IX=1,06 **hCAII/XII=0,93**

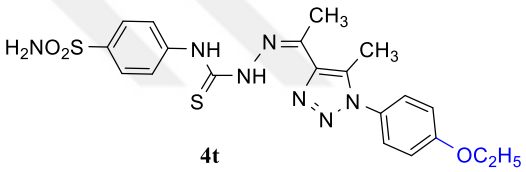


4s

hCAIX *Ki*=36,1 nM

hCAI/IX=205,85

hCAII/IX=1,97

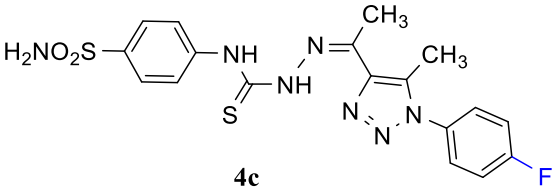


4t

hCAIX *Ki*=39,7 nM

hCAI/IX=196,88

hCAII/IX=2,11



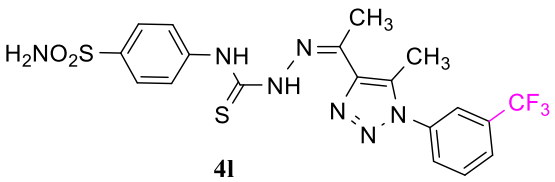
4c

hCAIX *Ki*=48,3 nM hCAXII *Ki*=39,5 nM

hCAI/IX=157,81 **hCAI/XII=192,96**
hCAII/IX=1,11 **hCAII/XII=1,36**

hCA XII izoenzimi üzerinde en yüksek inhibitör etkiyi gösteren bileşikler, Ki değerlerine göre sırasıyla **4l** (28,1 nM), **4d** (35,0 nM), **4m** (36,3 nM) ve **4e** (42,6 nM)

olarak belirlenmiştir. CF_3 sübstitüentini *meta* konumunda taşıyan **4l** bileşiği, *para* konumunda taşıyan **4m** bileşiğine kıyasla daha güçlü inhibisyon sergilemiştir. Benzer şekilde, klor sübstitüenti içeren **4d** ve **4e** bileşiklerinden, klor grubunu *meta* konumda taşıyan **4d**, *para* konumundaki **4e**'ye göre daha yüksek inhibitör etki göstermiştir.

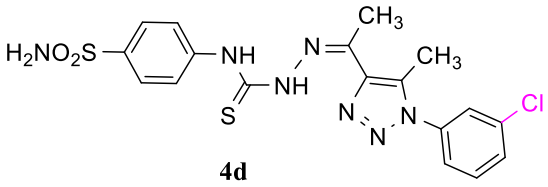


4l

hCAXII *Ki*=28,1 nM

hCAI/XII=246,73

hCAII/XII=1,28

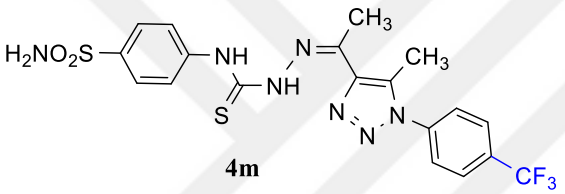


4d

hCAXII *Ki*=35,0 nM

hCAI/XII=25,29

hCAII/XII=2,93

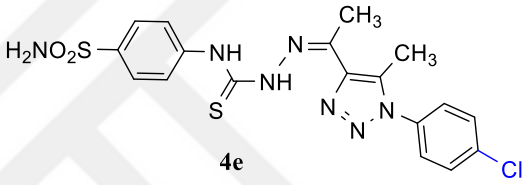


4m

hCAXII *Ki*=36,3 nM

hCAI/XII=207,02

hCAII/XII =0,55



4e

hCAXII *Ki*=42,6 nM

hCAI/XII=196,48

hCAII/XII=3,25

Fenil halkasına bağlı elektron çekici halojen grubu (F, Cl, Br, I) içeren bileşiklerin, özellikle hCA IX ve XII izoenzimlerine karşı daha yüksek inhibitör etki gösterdiği belirlenmiştir. Halojen atomlarının büyüklüğü arttıkça (F → Cl → Br → I), inhibitör etkinlikte kademeli bir azalma gözlemlenmiştir. Bu durum, atomik hacmin artışına bağlı olarak oluşan sterik engellerin ve hedef izoenzimin bağlanma bölgesinde meydana gelen uyumsuzlukların bir sonucu olarak değerlendirilmektedir. Bu bağlamda, halojenli türevler arasında en yüksek aktivite, 3-flor (**4b**, K_i=24,8 nM) ve 4-flor (**4c**, K_i=48,3 nM) sübstitüsyonuna sahip bileşiklerle elde edilmiştir. Bu durumun, flor atomunun küçük boyutu ve yüksek elektronegatifliği sayesinde bağlanma bölgesinde daha etkin etkileşimler kurabilme potansiyelinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca, flor atomu içeren triflorometil grubuna sahip **4l** türevinin de hCA XII izoenzimi üzerinde yüksek inhibitör etki gösterdiği (K_i=28,1 nM) saptanmış ve bu etkinin, florun güçlü elektron çekici karakteriyle ilişkili olabileceği öngörülmüştür.

Elektron çekici nitro grubu (-NO_2) içeren türevler arasında, özellikle 3-nitro (**4v**, K_i=28,4 nM) ve 2-nitro (**4u**, K_i=30,3 nM) sübstitüe bileşikleri hCA IX izoenzimine karşı yüksek inhibitör aktivite sergilemiştir. Buna karşın, 4-nitro sübstitüe bileşiği (**4y**, K_i=61,4 nM) aynı izoenzim üzerinde daha düşük bir inhibitör etki göstermiştir. Bu bulgular, nitro grubunun konumuna bağlı olarak hCA IX üzerindeki inhibitör etkinliğin değişebileceğini ortaya koymaktadır. hCA XII izoenzimi için değerlendirildiğinde ise inhibitör aktivite sıralamasının *meta* > *para* > *orto* şeklinde olduğu gözlemlenmiştir. Nitro grubunun güçlü indüktif ve rezonans (mezomerik) etkileri, triazol halkası üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltarak, hedef izoenzimin aktif bölgesine daha etkili bir yönelimi ve bağlanmayı kolaylaştırmış olabilir. Bu yapısal özelliklerin, izoenzim selektivitesi ve inhibitör etkinlik üzerindeki katkısı dikkate değerdir.

Buna karşılık, metil (-CH_3) ve etoksi (-OC_2H_5) gibi (nitro ya da -CF_3 ya da -OCF_3 gibi gruplara göre) daha zayıf elektron verici gruplar içeren türevler (örneğin **4j**, **4k**, **4s** ve **4t**), genel olarak hCA izoenzimleri üzerinde daha düşük inhibitör aktivite göstermiştir. Bu durum, söz konusu grupların triazol halkası ile hedef izoenzimin aktif bölgesi arasındaki elektronik etkileşimi yeterince güçlendirememesinden kaynaklanmış olabilir. Bununla birlikte, 3-etoksi sübstitüe **4s** bileşiği, özellikle hCA I ve hCA IX izoenzimleri arasında dikkat çekici bir seçicilik profili sergilemiş; hCA I/hCA IX K_i oranı yaklaşık 206 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç, düşük inhibitör aktiviteye rağmen belirli izoenzimlere karşı seçici bağlanmanın mümkün olabileceğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, halojen ve halojen içeren grupların yanı sıra metoksi, etoksi ve nitro grupları taşıyan bileşiklerin daha yüksek inhibisyon etkisi gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca, sübstitüentlerin fenil halkasının 3-konumunda yer aldığı türevlerin, genellikle 4-konumlu analoglarına kıyasla daha etkili inhibitör özellik sergilediği gözlemlenmiştir. Bu durum, sübstitüentlerin triazol halkasına daha yakın konumlanmasıyla ortaya çıkan belirgin elektronik etkiler ya da yönlendirilmiş bağlanma etkileşimleri ile ilişkilendirilebilir. Öte yandan, 2-konumlu sübstitüentlere sahip bileşiklerde (örneğin **4u** ve **4z**), oluşan sterik engeller bağlanma bölgesine erişimi kısıtlamış ve inhibitör potansiyelin azalmasına neden olmuştur.

Moleküllerin, karbonik anhidraz izoenzimleri üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde, referans inhibitör asetazolamid ile karşılaştırıldığında bazı türevler (örneğin **4b**, **4p** ve **4v**), hCA IX ve XII izoformları için AAZ'ye kıyasla benzer ya da daha yüksek selektivite oranları göstermiştir. İnhibisyon gücü AAZ'ye göre daha düşük olan bazı moleküllerin selektivite düzeylerinin daha yüksek olması, bu bileşikleri hCA IX ve XII izoenzimlerine karşı selektif inhibitör adayları olarak öne çıkarmaktadır.

5.4.6. ADME Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Tez kapsamında sentezlenen **4a-4z** türevi bileşiklerin farmakokinetik özellikleri, Schrödinger LLC tarafından geliştirilen QikProp modülü aracılığıyla hesaplanmış ve Tablo 4-2'de sunulmuştur. Bu analizlerde, toplamda 11 temel ADME (Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Eliminasyon) parametresi dikkate alınmıştır. Bu parametreler; hidrojen bağı donörü (HBD) ve akseptörü (HBA) sayısı, lipofiliklik düzeyini gösteren oktanol/su partisyon katsayısı (logP), suda çözünürlük (logS), insan serum albüminine bağlanma oranı (logKhsa), Caco-2 hücre geçirgenliği (PCaco), kan-beyin bariyeri geçirgenliği (logBBB), olası metabolik reaksiyon sayısı (#metab), polar yüzey alanı (PSA), insan vücudundaki oral absorbsiyon yüzdesi ve Lipinski'nin Beş Kuralı (RO5) ihlalleri olarak özetlenebilir.

Bir bileşiğin hedef proteinle etkileşime girme kapasitesinin değerlendirilmesinde, hidrojen bağı donörleri (HBD) ve akseptörleri (HBA) kritik öneme sahiptir. HBD ve HBA sayısının yüksek olması, bileşiğin farmakolojik etkinliğini artırarak biyolojik hedeflere daha güçlü ve özgül bağlanma potansiyeli kazandırabilir. **4a-4z** bileşikleri genel olarak değerlendirildiğinde, çoğu bileşiğin HBD ve HBA değerlerinin kabul edilen referans aralıkları içinde (HBD $\leq$ 5; HBA $\leq$ 10-12) kaldığı belirlenmiştir. Bu durum, söz konusu bileşiklerin potansiyel ilaç adayları olarak uygun hidrojen bağ yapma kapasitesine sahip olduğunu göstermektedir.

LogP (oktanol/su partisyon katsayısı), bir bileşiğin lipofiliklik düzeyini belirlemede kullanılan temel bir parametredir ve bileşiğin n-oktanol ile su fazları arasındaki denge durumunu yansıtır. Uygun logP değerine sahip bileşikler, genellikle biyolojik membranlardan geçişte daha yüksek absorpsiyon göstererek farmakokinetik avantaj sağlar. Bu çalışmada incelenen tüm bileşiklerin logP değerlerinin, ilaç tasarımında kabul gören -2,0 ile 6,5 referans aralığı içerisinde yer aldığı belirlenmiştir.

Bu bulgu, bileşiklerin hem hidrofilik hem de lipofilik ortamlarda çözünme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle halojen içeren **4l**, **4m**, **4p** ve **4r** türevlerinde logP değerlerinin 2,9'un üzerine çıktığı ve bu yapıların daha belirgin lipofilik özellikler kazandığı gözlemlenmiştir.

PlogS (predicted aqueous solubility) parametresi, bileşiklerin sulu ortamda çözünürlüğünü ifade eder ve biyoyararlanım açısından kritik öneme sahiptir. Yüksek sulu çözünürlük, bir bileşiğin sistemik dolaşıma geçişini kolaylaştırarak emilim etkinliğini artırabilir. İncelenen bileşiklerin logS değerleri -5,4 ile -6,9 arasında değişmektedir. Çoğu bileşik, logS ≈ -6,5 sınırına yakın değerlere sahip olup kabul edilebilir çözünürlük seviyeleri göstermektedir. Ancak, triflorometil ($-CF_3$) ve triflorometoksil ($-OCF_3$) grupları içeren bazı türevlerde logS değerlerinin -6,5'in altına düşmesi, bu bileşiklerin suda çözünürlüğünün oldukça sınırlı olduğunu göstermektedir. Bu durum, söz konusu grupların yüksek lipofilikliği ve polarite eksikliği ile açıklanabilir. Sonuç olarak, sentezlenen bileşiklerin genel olarak düşük ila orta düzeyde sulu çözünürlük gösterdiği söylenebilir.

logKhsa değeri, bir bileşiğin insan serum albüminine (HSA) bağlanma potansiyelini ifade eder ve farmakokinetik dağılımın önemli bir belirleyicisidir. HSA'ya yüksek düzeyde bağlanan bileşiklerin serbest (biyolojik olarak aktif) fraksiyonları azalabilir, bu da etki başlangıcı ve dağılım hacmini sınırlayabilir. İncelenen bileşiklerde logKhsa değerlerinin -0,2 ile 0,08 arasında değiştiği görülmüş; bu değerler, QikProp tarafından önerilen -1,5 ile +1,5 referans aralığında kalmaktadır. Bu bulgular, bileşiklerin plazma proteinlerine orta düzeyde bağlanma eğilimi gösterdiğini ve sistemik dolaşımda yeterli serbest fraksiyon sağlayabileceğini göstermektedir.

PCaco (Caco-2 hücre geçirgenliği) parametresi, bir bileşiğin intestinal epitelyumdan geçerek sistemik dolaşıma ulaşma potansiyelini değerlendirmede kritik bir göstergedir. Caco-2 hücre hattı, insan ince bağırsak epitel hücrelerinin morfolojik ve fonksiyonel özelliklerini taklit eden in vitro bir model olarak, oral yoldan uygulanan ilaçların absorbsiyonunu öngörmede yaygın şekilde kullanılmaktadır. Genel kabul gören eşik değerlere göre, PCaco değeri 70-150 nm/s aralığında olan bileşikler orta düzeyde geçirgenlik gösterirken, bu değerin 25 nm/s'nin altına düşmesi, zayıf absorbsiyon ve dolayısıyla düşük oral biyoyararlanım potansiyeline işaret etmektedir.

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerden **4u**, **4v**, **4y** ve özellikle **4z** numaralı türevlerin PCaco değerleri 20 birimin altında hesaplanmıştır. Bu sonuç, söz konusu bileşiklerin intestinal epitelyumdan geçiş kapasitelerinin düşük olduğunu ve oral uygulama sonrası sistemik dolaşıma yeterli düzeyde ulaşamayabileceklerini göstermektedir. Gözlemlenen bu düşük geçirgenliğin başlıca nedenleri arasında; moleküllerin yüksek polar yüzey alanına (PSA) sahip olması, hidrojen bağı donör ve akseptör sayısının fazla olması, moleküler ağırlıklarının yüksekliği ya da lipofiliklik düzeylerinin (logP) optimal sınırların dışında kalması yer almaktadır. Özellikle **4z** bileşiği için gözlenen zayıf geçirgenlik, bu bileşiğin taşıyıcı proteinlerle yeterli etkileşim kuramaması ya da yapısındaki hidrofilik fonksiyonel grupların, membranlar üzerinden pasif difüzyonla geçişini sınırlaması ile ilişkilendirilebilir.

İnsandaki oral absorbsiyon yüzdesi, bir bileşiğin gastrointestinal sistemden ne ölçüde emilebildiğini ve sistemik dolaşıma geçebildiğini gösteren kritik bir farmakokinetik parametredir. Bu oran, bileşiğin biyoyararlanımını doğrudan etkiler ve potansiyel bir ilaç adayı olarak değerlendirilmesinde önemli bir belirleyicidir.

Oral absorbsiyon yüzdesi açısından, çoğu bileşik %70'in üzerinde değerler sergileyerek iyi bir emilim potansiyeline işaret etmektedir. Ancak özellikle **4u**-**4z** türevlerinde bu oran %50'nin altına düşmekte olup, bu durum yapıya eklenen nitro gruplarının lipofilikliği azaltması ve dolayısıyla membran geçirgenliğini zorlaştırması nedeniyle emilim üzerinde olumsuz etki yarattığını göstermektedir.

Öte yandan, logBBB (kan-beyin bariyeri geçirgenliği) değeri, bir bileşiğin merkezi sinir sistemine geçiş yetisini değerlendirmede kullanılır. İncelenen tüm bileşiklerin logBBB değerleri -2,0 ile -3,5 arasında değişmekte olup, çoğunlukla -3,0'ın altında kalmaktadır. Bu sonuçlar, bileşiklerin kan-beyin bariyerini aşma kapasitelerinin düşük olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, söz konusu bileşiklerin santral sinir sistemi üzerinde terapötik bir etki oluşturma potansiyeli sınırlı olarak değerlendirilmektedir.

Olası metabolik reaksiyon sayısı çoğu bileşikte 2–3 aralığında olup, bu değerler QikProp modülünün belirttiği referans aralığı olan 1–8 ile uyumludur. Bu sonuç, bileşiklerin biyotransformasyona açık sınırlı sayıda metabolik bölgeye sahip olduğunu

göstermekte ve bu da metabolik stabilite açısından olumlu bir gösterge olarak değerlendirilebilir. Böylece bileşiklerin kararlı bir farmakokinetik profile sahip olma potansiyeli desteklenmektedir.

Genel değerlendirme sonucunda, moleküler ağırlığı 500 g/mol'ün altında olan bileşikler için Lipinski'nin Beş Kuralı (Rule of Five, RO5) ile uyumluluk büyük oranda sağlanmıştır. Bu durum, ilgili bileşiklerin ilaç benzeri özellikler taşıdığını göstermektedir. RO5 ihlali, incelenen bileşiklerin çoğunda sıfır olarak belirlenmiş olup, farmasötik açıdan uygunluklarını desteklemektedir. Ancak **4f**, **4g, 4h, 4i**, **4p**, **4r** ve **4u-4z** numaralı türevlerde bir ya da iki kuralın ihlal edildiği gözlemlenmiştir. Bu ihlaller, söz konusu bileşiklerin farmasötik geliştirilebilirliğinde sınırlayıcı bir faktör oluşturabileceğini ve optimizasyon gerektirebileceğini işaret etmektedir.

6. KAYNAKLAR

A Study of SLC-0111 and Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Ductal Cancer in Subjects Positive for CAIX (SLC-0111-17-01) (Clinical trial registration NCT03450018). (2024). clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03450018

Abbate, F., Casini, A., Owa, T., Scozzafava, A. ve Supuran, C. T. (2004). Carbonic anhydrase inhibitors: E7070, a sulfonamide anticancer agent, potently inhibits cytosolic isozymes I and II, and transmembrane, tumor-associated isozyme IX. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **14**(1), 217-223.

Abdel-Aziz, A. A.-M., El-Azab, A. S., Abu El-Enin, M. A., Almehizia, A. A., Supuran, C. T. ve Nocentini, A. (2018). Synthesis of novel isoindoline-1,3-dione-based oximes and benzenesulfonamide hydrazones as selective inhibitors of the tumor-associated carbonic anhydrase IX. *Bioorganic chemistry*, **80**, 706-713.

Abdel-Aziz, A. A.-M., El-Azab, A. S., Bua, S., Nocentini, A., Abu El-Enin, M. A., Alanazi, M. M., AlSaif, N. A. ve ark. (2019). Design, synthesis, and carbonic anhydrase inhibition activity of benzenesulfonamide-linked novel pyrazoline derivatives. *Bioorganic chemistry*, **87**, 425-431.

Abdel-Aziz, A. A.-M., El-Azab, A. S., Ceruso, M. ve Supuran, C. T. (2014). Carbonic anhydrase inhibitory activity of sulfonamides and carboxylic acids incorporating cyclic imide scaffolds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **24**(22), 5185-5189.

Abdel-Wahab, B., Mohamed, H., Farahat, A., Kariuki, B. ve El-Hiti, G. (2022). Reactivity of 4-Bromoacetyl-1,2,3-triazoles towards Amines and Phenols: Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Heterocycles. *Heterocycles*, **104**, 1601-1613.

Abid, S. M. A., Aslam, S., Zaib, S., Bakht, S. M., Ahmad, M., Athar, M. M. ve ark. (2017). Pyrazolobenzothiazine-based carbothioamides as new structural leads for the inhibition of monoamine oxidases: Design, synthesis, in vitro bioevaluation and molecular docking studies. *MedChemComm*, **8**(2), 452-464.

AIST:Spectral Database for Organic Compounds,SDBS. (t.y.-a). Geliş tarihi 02 Temmuz 2025, gönderen https://sdbs.db.aist.go.jp/CompoundView.aspx?sdbsno=4809

AIST:Spectral Database for Organic Compounds,SDBS. (t.y.-b). Geliş tarihi 02 Temmuz 2025, gönderen https://sdbs.db.aist.go.jp/CompoundView.aspx?sdbsno=22069

AIST:Spectral Database for Organic Compounds,SDBS. (t.y.-c). Geliş tarihi 02 Temmuz 2025, gönderen https://sdbs.db.aist.go.jp/CompoundView.aspx?sdbsno=1687

Alam, M. M. A., Abdulraheem S. A., Neamatallah, Thikryat, Ali, Nada M., Malebari, Azizah M., Nazreen, Syed. (2020). Synthesis of New 1, 3, 4-Oxadiazole-Incorporated 1, 2, 3-Triazole Moieties as Potential Anticancer Agents Targeting Thymidylate Synthase and Their Docking Studies. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, **13**(11), 390.

Alam, M. M., Malebari, A. M., Syed, N., Neamatallah, T., Almalki, A. S. A., Elhenawy, A. A. ve ark. (2021). Design, synthesis and molecular docking studies of thymol based 1,2,3-triazole hybrids as thymidylate synthase inhibitors and apoptosis inducers against breast cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **38**, 116136.

Alam, M. S., Kajiki, R., Hanatani, H., Kong, X., Ozoe, F., Matsui, Y. ve ark. (2006). Synthesis and Structure−Activity Relationships of 1-Phenyl-1H-1,2,3-triazoles as Selective Insect GABA Receptor Antagonists. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **54**(4), 1361-1372.

Albert, A. ve Taylor, P. J. (1989). The tautomerism of 1,2,3-triazole in aqueous solution. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, **11**, 1903-1905.

Ali, A. A., Chetia, M., Saikia, B., Saikia, P. J. ve Sarma, D. (2015). AgN(CN)2/DIPEA/H_2O-EG: A highly efficient catalytic system for synthesis of 1,4-disubstituted-1,2,3 triazoles at room temperature. *Tetrahedron Letters*, **56**(43), 5892-5895.

Alterio, V., Di Fiore, A., D'Ambrosio, K., Supuran, C. T. ve de Simone, G. (2012). Multiple binding modes of inhibitors to carbonic anhydrases: How to design

specific drugs targeting 15 different isoforms? *Chemical reviews*, **112**(8), 4421-4468.

Alterio, V., Di Fiore, A., D'Ambrosio, K., Supuran, C. T., De Simone, G., Di Fiore, A. ve ark. (2012). Multiple binding modes of inhibitors to carbonic anhydrases: How to design specific drugs targeting 15 different isoforms? *Chemical Reviews*, **112**(8), 4421-4468.

Alterio, V., Hilvo, M., Di Fiore, A., Supuran, C. T., Pan, P., Parkkila, S. ve ark. (2009). Crystal structure of the catalytic domain of the tumor-associated human carbonic anhydrase IX. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**(38), 16233-16238.

Alterio, V., Pan, P., Parkkila, S., Buonanno, M., Supuran, C. T., Monti, S. M. ve ark. (2014). The structural comparison between membrane-associated human carbonic anhydrases provides insights into drug design of selective inhibitors. *Biopolymers*, **101**(7), 769-778.

Al-Wahaibi, L. H., Youssif, B. G. M., Taher, E. S., Abdelazeem, A. H., Abdelhamid, A. A. ve Marzouk, A. A. (2021). Design, Synthesis, Biological Evaluation, and Computational Studies of Novel Tri-Aryl Imidazole-Benzene Sulfonamide Hybrids as Promising Selective Carbonic Anhydrase IX and XII Inhibitors. *Molecules*, **26**(16), 4718.

Alzehr, A., Hulme, C., Spencer, A. ve Morgan-Trimmer, S. (2022). The economic impact of cancer diagnosis to individuals and their families: A systematic review. *Supportive Care in Cancer*, **30**(8), 6385-6404.

Arias, F., Camacho, M. E., Carrión, M. D., Chayah, M., Romero, M., Duarte, J. ve ark (2018). Thiadiazoline- and Pyrazoline-Based Carboxamides and Carbothioamides: Synthesis and Inhibition against Nitric Oxide Synthase. *Journal of Chemistry*, **2018**(1), 9242616.

Asakawa, D. ve Saikusa, K. (2021). *Fragmentation efficiency of phenethylamines in electrospray ionization source estimated by theoretical chemistry calculation*

Assony, S. J. (1961). The Chemıstry Of Isothıocyanates. İçinde N. Kharasch. *Organic sulfur compounds.* Symposium Publications Division, Pergamon Press; 326–338

Autenrieth, W. ve Koburger, J. (1903). Ueber die Einwirkung aromatischer Amine auf Aethylendisulfochlorid und über Vinylsulfonderivate. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **36**(3), 3626-3634.

Bagdi, P. R., Basha, R. S., Baruah, P. K. ve Khan, A. T. (2014). Copper oxide nanoparticle mediated 'click chemistry' for the synthesis of mono-, bis- and tris-triazole derivatives from 10,10-dipropargyl-9-anthrone as a key building block. *RSC Advances*, **4**(21), 10652-10659.

Balcı, M. (2016). *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*. Türkiye Bilimler Akademisi

Bao, B., Groves, K., Zhang, J., Handy, E., Kennedy, P., Cuneo, G. ve ark. (2012). In Vivo Imaging and Quantification of Carbonic Anhydrase IX Expression as an Endogenous Biomarker of Tumor Hypoxia. *Plos One*, **7**(11), e50860.

Baranauskien L. ve Matulis, D. (2019). Overview of Human Carbonic Anhydrases. İçinde D. Matulis, *Carbonic Anhydrase as Drug Target* (ss. 3-14). Springer International Publishing.

Barman, K., Dutta, P., Chowdhury, D. ve Baruah, P. K. (2021). Green Biosynthesis of Copper Oxide Nanoparticles Using Waste Colocasia esculenta Leaves Extract and Their Application as Recyclable Catalyst Towards the Synthesis of 1,2,3-triazoles. *BioNanoScience*, **11**(1), 189-199.

Baronas, D., Dudutienė, V., Paketurytė, V., Kairys, V., Smirnov, A., Juozapaitienė, V. ve ark. (2021). Structure and mechanism of secondary sulfonamide binding to carbonic anhydrases. *European Biophysics Journal*, **50**(7), 993-1011.

Baskin, J. M., Prescher J. A., Laughlin, S. T ., Agard, N. J., Chang, P. V., Miller, I. A. ve ark. (2007). Copper-free click chemistry for dynamic in vivo imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**(43), 16793-16797.

Battke, C., Kremmer, E., Mysliwietz, J., Gondi, G., Dumitru, C., Brandau, S. ve ark. (2011). Generation and characterization of the first inhibitory antibody targeting tumour-associated carbonic anhydrase XII. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **60**(5), 649-658.

Bauer, D. J. (1965). Clinical experience with the antiviral drug marboran (1-methylisatin 3-thiosemicarbazone). *Annals of the New York Academy of Sciences*, **130**(1), 110-117.

Becker, B. (1955). The Mechanism of the Fall in Intraocular Pressure Induced by the Carbonıc Anhydrase Inhibitor, Diamox. *American Journal of Ophthalmology*, **39**(2), 177-184.

Becker, H. M. ve Deitmer, J. W. (2021). Proton Transport in Cancer Cells: The Role of Carbonic Anhydrases. *International journal of molecular sciences*, **22**(6), 3171.

Bekheit, M. S., Mohamed, H. A., Abdel-Wahab, B. F. ve Fouad, M. A. (2021). Design and synthesis of new 1,4,5-trisubstituted triazole-bearing benzenesulphonamide moiety as selective COX-2 inhibitors. *Medicinal Chemistry Research*, **30**(5), 1125-1138.

Benej, M., Pastorekova, S. ve Pastorek, J. (2014). Carbonic anhydrase IX: regulation and role in cancer. İçinde S. C. Frost ve R. McKenna (Ed.), *Carbonic Anhydrase: Mechanism, Regulation, Links to Disease, and Industrial Applications*. Springer Netherlands; **(75)**, 199-219

Bennett, I. S., Broom, N. J., Coleman, K., Coulton, S., Edwards, P. D., Francois, I. ve ark. (1991). 6-(substituted methylene)penems, potent broad spectrum inhibitors of bacterial beta-lactamase. IV. Kidney stability, serum binding and additional biological evaluation of racemic derivatives. *The Journal of Antibiotics*, **44**(3), 338-343.

Bharti, N., Husain, K., Gonzalez Garza, M. T., Cruz-Vega, D. E., Castro-Garza, J., Mata-Cardenas, B. D. ve ark. (2002). Synthesis and in vitro antiprotozoal activity of 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **12**(23), 3475-3478.

Boechat, N., Ferreira, V. F., Ferreira, S. B., Ferreira, M. de L. G., da Silva, F. de C., Bastos, M. M. ve ark. (2011). Novel 1,2,3-Triazole Derivatives for Use against Mycobacterium tuberculosis H37Rv (ATCC 27294) Strain. *Journal of Medicinal Chemistry*, **54**(17), 5988-5999.

Bondock, S., Gieman, H. ve El-Shafei, A. (2016). Selective synthesis, structural studies and antitumor evaluation of some novel unsymmetrical 1-hetaryl-4-(2-chloroquinolin-3-yl)azines. *Journal of Saudi Chemical Society*, **20**(6), 695-702.

Bozdag, M., Ferraroni, M., Carta, F., Vullo, D., Lucarini, L., Orlandini, E. ve ark. (2014). Structural insights on carbonic anhydrase inhibitory action, isoform selectivity, and potency of sulfonamides and coumarins incorporating arylsulfonylureido groups. *Journal of medicinal chemistry*, **57**(21), 9152-9167.

Brik, A., Alexandratos, J., Lin, Y.-C., Elder, J. H., Olson, A. J., Wlodawer, A. ve ark. (2005). 1,2,3-Triazole as a Peptide Surrogate in the Rapid Synthesis of HIV-1 Protease Inhibitors. *ChemBioChem*, **6**(7), 1167-1169.

Bui, M. H. T., Seligson, D., Han, K., Pantuck, A. J., Dorey, F. J., Huang, Y. ve ark. (2003). Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: Implications for prognosis and therapy. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **9**(2), 802-811.

Bussink, J., Kaanders, J. H. A. M. ve Kogel, A. J. van der. (2003). Tumor hypoxia at the micro-regional level: Clinical relevance and predictive value of exogenous and endogenous hypoxic cell markers. *Radiotherapy and Oncology*, **67**(1), 3-15.

Callingham, M., Blum, F. ve Pavé, G. (2015). One-Step Synthesis of 2-Chloropyrimidin-4-ol Derivatives: An Unusual Reactivity of Thiophosgene. *Organic Letters*, **17**(19), 4930-4932.

Capasso, C. ve Supuran, C. T. (2015). An overview of the alpha-, beta- and gamma-carbonic anhydrases from Bacteria: Can bacterial carbonic anhydrases shed new light on evolution of bacteria? *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **30**(2), 325-332.

Carta, F., Akdemir, A., Scozzafava, A., Masini, E. ve Supuran, C. T. (2013). Xanthates and trithiocarbonates strongly inhibit carbonic anhydrases and show antiglaucoma effects in vivo. *Journal of Medicinal Chemistry*, **56**(11), 4691-4700.

Carta, F., Supuran, C. T. ve Scozzafava, A. (2014). Sulfonamides and their isosters as carbonic anhydrase inhibitors. *Future medicinal chemistry*, **6**(10), 1149-1165.

Carta, F., Temperini, C., Innocenti, A., Scozzafava, A., Kaila, K. ve Supuran, C. T. (2010). Polyamines inhibit carbonic anhydrases by anchoring to the zinc-coordinated water molecule. *Journal of Medicinal Chemistry*, **53**(15), 5511-5522.

Chaaban, I., El Khawass, E. S. M., Mahran, M. A., Abd El Razik, H. A. ve El Salamouni, N. S. (2016). Unexpected products from the reaction of different compounds with hydrazine hydrate or aryl thiosemicarbazides. *Journal of Saudi Chemical Society*, **20**(5), 547-552.

Chegwidden, W. R. (2021). The Carbonic Anhydrases in Health and Disease. İçinde W. R. Chegwidden ve N. D. Carter, *The Carbonic Anhydrases: Current and Emerging Therapeutic Targets* Springer International Publishing. (**75**) 1–12.

Chen, X., Chen, S. ve Yu, D. (2020). Metabolic Reprogramming of Chemoresistant Cancer Cells and the Potential Significance of Metabolic Regulation in the Reversal of Cancer Chemoresistance. *Metabolites*, **10**(7), 289.

Cheng, S.-C., Cheng, T.-L., Chang, H.-C. ve Shiea, J. (2009). Using Laser-Induced Acoustic Desorption/Electrospray Ionization Mass Spectrometry To Characterize Small Organic and Large Biological Compounds in the Solid State and in Solution Under Ambient Conditions. *Analytical Chemistry*, **81**(3), 868-874.

Cheng, S.-C., Jhang, S.-S., Huang, M.-Z. ve Shiea, J. (2015). Simultaneous Detection of Polar and Nonpolar Compounds by Ambient Mass Spectrometry with a Dual Electrospray and Atmospheric Pressure Chemical Ionization Source. *Analytical Chemistry*, **87**(3), 1743-1748.

Chiche, J., Ilc, K., Brahimi-Horn, M. C. ve Pouysségur, J. (2010). Membrane-bound carbonic anhydrases are key pH regulators controlling tumor growth and cell migration. *Advances in Enzyme Regulation*, **50**(1), 20-33.

Chiche, J., Ilc, K., Laferrière, J., Trottier, E., Dayan, F., Mazure, N. M. ve ark. (2009). Hypoxia-inducible carbonic anhydrase IX and XII promote tumor cell growth by counteracting acidosis through the regulation of the intracellular pH. *Cancer research*, **69**(1), 358-368.

Cicin, I., Oksuz, E., Karadurmus, N., Malhan, S., Gumus, M., Yilmaz, U. ve ark. (2021). Economic burden of lung cancer in Turkey: A cost of illness study from payer perspective. *Health Economics Review*, **11**(1).

Collaborative Medicinal Development Pty Limited. *A Phase 1 Dose-finding and Pharmacokinetic Study of DpC, Administered Orally to Patients With Advanced Solid Tumors: Assessment February 2019;* Erişim 17.04.2025 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02688101

Compain, G., Martin-Mingot, A., Maresca, A., Thibaudeau, S. ve Supuran, C. T. (2013). Superacid synthesis of halogen containing N-substituted-4-aminobenzene sulfonamides: New selective tumor-associated carbonic anhydrase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **21**(6), 1555-1563.

Cremlyn, R. J. W. (2007). *Chlorosulfonic acid: A versatile reagent*. Royal Society of Chemistry.

Cui, X., Zhang, X., Wang, W., Zhong, X., Tan, Y., Wang, Y. ve ark. (2021). Regitz Diazo Transfer Reaction for the Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted 1,2,3-Triazoles and Subsequent Regiospecific Construction of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles via C–C Bond Cleavage. *The Journal of Organic Chemistry*, **86**(5), 4071-4080.

da Silva, F. de C., de Souza, M. C. B. V., Frugulhetti, I. I. P., Castro, H. C., Souza, S. L. de O., de Souza, T. M. L. ve ark. (2009). Synthesis, HIV-RT inhibitory activity and SAR of 1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**(1), 373-383.

D'Ambrosio, K., Carradori, S., Monti, S. M., Buonanno, M., Secci, D., Vullo, D. ve ark. (2015). Out of the active site binding pocket for carbonic anhydrase inhibitors. *Chemical communications (Cambridge, England)*, **51**(2), 302-305.

Damghani, T., Moosavi, F., Mehdi, K., Motahareh M., Pirhadi, S., Kayani, Z. ve ark. (2021). Imidazopyridine hydrazone derivatives exert antiproliferative effect on lung and pancreatic cancer cells and potentially inhibit receptor tyrosine kinases including c-Met. *Scientific reports*, **11**(1), 3644-3644.

Davenport, H. W. (1984). The early days of research on carbonic anhydrase. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **429**, 4-9.

Davis, R. A., Vullo, D., Supuran, C. T. ve Poulsen, S.-A. (2014). Natural Product Polyamines That Inhibit Human Carbonic Anhydrases. *BioMed Research International*, **2014**(1), 374079.

de Lima, G. M., Neto, J. L., Beraldo, H., Siebald, H. G. L. ve Duncalf, D. J. (2002). Structural and spectral studies of thiosemicarbazones derived from 2-acetylthiophene. *Journal of Molecular Structure*, **604**(2-3), 287-291.

De Simone, G., Alterio, V. ve Supuran, C. T. (2013). Exploiting the hydrophobic and hydrophilic binding sites for designing carbonic anhydrase inhibitors. *Expert Opinion on Drug Discovery*, **8**(7), 793-810.

DeBerardinis, R. J. ve Chandel, N. S. (2016). Fundamentals of cancer metabolism. *Science advances*, **2**(5), e1600200.

Debnath, S. ve Mondal, S. (2018). Sultams: Recent Syntheses and Applications. *European Journal of Organic Chemistry*, **2018**(8), 933-956.

Demir Yazıcı, K. (2023). *Insan karbonik anhidraz hCA IX ve XII enzim inhibisyonu gösterebilecek 3-fenil-5-sülfamoil-1H-indol artığı taşıyan yeni moleküller üzerine çalışmalar*. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, Türkiye.

Demir-Yazıcı, K., Apaydın, Ç. B., Soylu-Eter, Ö., Özsoy, N. ve Karalı, N. (2021). Synthesis, molecular modeling and cholinesterase inhibitory effects of 2-indolinone-based hydrazinecarbothioamides. *Future medicinal chemistry*, **13**(24), 2133-2151.

Demir-Yazıcı, K., Güzel-Akdemir, Ö., Angeli, A., Supuran, C. T. ve Akdemir, A. (2020). Novel Indole-Based Hydrazones as Potent Inhibitors of the α-class Carbonic Anhydrase from Pathogenic Bacterium Vibrio cholerae. *International journal of molecular sciences*, **21**(9).

Demir-Yazıcı, K., Trawally, M., Bua, S., Öztürk-Civelek, D., Akdemir, A., Supuran, C. T. ve Güzel-Akdemir, Ö. (2024). Novel 2-(hydrazinocarbonyl)-3-phenyl-1*H*-indole-5-sulfonamide based thiosemicarbazides as potent and selective inhibitors of tumor-associated human carbonic anhydrase IX and XII: Synthesis, cytotoxicity, and molecular modelling studies. *Bioorganic Chemistry*, **144**, 107096.

DeRuiter, J. (Ed.). (2005). Amides and related functional groups. İçinde *Principles of drug action*. **1**, 1-10

Di Fiore, A., Pedone, C., D'Ambrosio, K., Scozzafava, A., de Simone, G. ve Supuran, C. T. (2006). Carbonic anhydrase inhibitors: Valdecoxib binds to a different active site region of the human isoform II as compared to the structurally related cyclooxygenase II inhibitor celecoxib. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **16**(2), 437-442.

Doiron, J., Soultan, A. H., Richard, R., Touré, M. M., Picot, N., Richard, R. ve ark. (2011). Synthesis and structure–activity relationship of 1- and 2-substituted-1,2,3-triazole letrozole-based analogues as aromatase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **46**(9), 4010-4024.

Domsic, J. F., Avvaru, B. S., Kim, C. U., Gruner, S. M., Agbandje-McKenna, M., Silverman, D. N. ve McKenna, R. (2008). Entrapment of carbon dioxide in the active site of carbonic anhydrase II. *The Journal of Biological Chemistry*, **283**(45), 30766-30771.

Dong, H.-S., Wang, Y.-F., Shen, G.-L., Quan, B. ve Dong, W.-J. (2012). Synthesis of some new 1-acyl-5-aryl-3-(5-methyl-1-p-tolyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **49**(1), 149-153.

Dorai, T., Sawczuk, I. S., Pastorek, J., Wiernik, P. H. ve Dutcher, J. P. (2005). The role of carbonic anhydrase IX overexpression in kidney cancer. *European Journal of Cancer*, **41**(18), 2935-2947.

Driessen, A., Landuyt, W., Pastorekova, S., Moons, J., Goethals, L., Haustermans, K. ve ark. (2006). Expression of Carbonic Anhydrase IX (CA IX), a Hypoxia-Related Protein, Rather Than Vascular-Endothelial Growth Factor (VEGF), a Pro-Angiogenic Factor, Correlates With an Extremely Poor Prognosis in Esophageal and Gastric Adenocarcinomas. *Annals of Surgery*, **243**(3), 334.

Dubois, L., Lieuwes, N. G., Maresca, A., Thiry, A., Supuran, C. T., Scozzafava, A. ve ark. (2009). Imaging of CA IX with fluorescent labelled sulfonamides distinguishes hypoxic and (re)-oxygenated cells in a xenograft tumour model. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, **92**(3), 423-428.

Durdagi, S., Vullo, D., Pan, P., Kähkönen, N., Määttä, J. A., Hytönen, V. P. ve ark. (2012). Protein–Protein Interactions: Inhibition of Mammalian Carbonic Anhydrases I–XV by the Murine Inhibitor of Carbonic Anhydrase and Other Members of the Transferrin Family. *Journal of Medicinal Chemistry*, **55**(11), 5529-5535.

Eberlin, M. N. (2007). Electrospray Ionization Mass Spectrometry: A Major Tool to Investigate Reaction Mechanisms in Both Solution and the Gas Phase. *European Journal of Mass Spectrometry*, **13**(1), 19-28.

Ekwueme, D. U. (2019). Annual Out-of-Pocket Expenditures and Financial Hardship Among Cancer Survivors Aged 18–64 Years—United States, 2011–2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, **68**(22), 494-499.

Eldehna, W. M., Abo-Ashour, M. F., Nocentini, A., El-Haggar, R. S., Bua, S., Bonardi, A. ve ark. (2019). Enhancement of the tail hydrophobic interactions within the carbonic anhydrase IX active site via structural extension: Design and synthesis of novel N-substituted isatins-SLC-0111 hybrids as carbonic anhydrase inhibitors and antitumor agents. *European journal of medicinal chemistry*, **162**, 147-160.

El-Gaby, M. S. A., Ghorab, M. M., Ismail, Z. H., Abdel-Gawad, Soad. M. ve Aly, Hala. M. (2018). Synthesis, structural characterization and anticancer evaluation of pyrazole derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, **27**(1), 72-79.

Elzahhar, P. A., Abd El Wahab, S. M., Elagawany, M., Daabees, H., Belal, A. S. F., El-Yazbi, A. F. ve ark. (2020). Expanding the anticancer potential of 1,2,3-triazoles via simultaneously targeting Cyclooxygenase-2, 15-lipoxygenase and tumor-associated carbonic anhydrases. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **200**, 112439.

Eraslan Elma, P. (2017). *3-Sülfamoilfenil artığı taşıyan 1H-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevleri: Sentez, yapı tayini, moleküler modelleme ve biyolojik aktivite tayini.* İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, Türkiye.

Eraslan-Elma, P., Akdemir, A., Berrino, E., Bozdağ, M., Supuran, C. T. ve Karalı, N. (2022). *New 1H-indole-2,3-dione 3-thiosemicarbazones with 3-sulfamoylphenyl moiety as selective carbonic anhydrase inhibitors*. *Archiv der Pharmazie*, **355**(8), 1–15

Erdik, E. (2015). *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler* (6. baskı). Gazi Kitapevi.

Ergenç, N., Gürsoy, A., ve Ateş, Ö. (1999). *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini* (5. baskı). İstanbul: İstanbul Eczacılık Fakültesi Yayınları.

Exarchakou, A., Kipourou, D.-K., Belot, A. ve Rachet, B. (2022). Socio-economic inequalities in cancer survival: How do they translate into Number of Life-Years Lost? *British Journal of Cancer*, **126**(10), 1490-1498.

Feldman, A. K., Colasson, B. ve Fokin, V. V. (2004). One-Pot Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles from In Situ Generated Azides. *Organic Letters*, **6**(22), 3897-3899.

Fichtali, I., Chraibi, M., Aroussi, F. E., Ben-Tama, A., Hadrami, E. M. E., Benbrahim, K. F. ve Stiriba, S.-E. Synthesis of some 1,2,3-triazoles derivatives and evaluation of their antimicrobial activity. *Der Pharma Chemica*. **8**(5), 236-242

Finar, I. L. (1973). *Organic Chemistry: The Fundamental Principles (Volume 1)* (6. bs).

Fisher, S. Z., Maupin, C. M., Budayova-Spano, M., Govindasamy, L., Tu, C., Agbandje-McKenna, M., ve ark. (2007). Atomic crystal and molecular dynamics simulation structures of human carbonic anhydrase II: Insights into the proton transfer mechanism. *Biochemistry*, **46**(11), 2930-2937.

Franzén, R. (2000). The Suzuki, the Heck, and the Stille reaction—Three versatile methods for the introduction of new C-C bonds on solid support. *Canadian Journal of Chemistry*, **78**(7), 957-962.

Fu, D.-J. L., Li, P., Wu, B-W., Cui, X.-X., Zhao, C.-B., Zhang, S.-Y., (2019). Molecular diversity of trimethoxyphenyl-1,2,3-triazole hybrids as novel colchicine site tubulin polymerization inhibitors. *European journal of medicinal chemistry*, **165**, 309-322.

Fujita, T., Takeishi, M. ve Ichikawa, J. (2020). Copper-Catalyzed [3 + 2] Annulation of Azides with a (Difluorovinyl)zinc Complex, Fluoroacetylene Equivalent. *Organic Letters*, **22**(23), 9253-9257.

Furrer, J. (2021). Old and new experiments for obtaining quaternary-carbon-only NMR spectra. *Applied Spectroscopy Reviews*, **56**(2), 128-142.

Furuya, T., Klein, J. E. M. N. ve Ritter, T. (2010). Carbon-Fluorine Bond Formation for the Synthesis of Aryl Fluorides. *Synthesis*, **2010**, 1804-1821.

Gado, F., Ferrisi, R., Polini, B., Mohamed, K. A., Ricardi, C., Lucarini, E. ve ark. (2022). Design, Synthesis, and Biological Activity of New CB2 Receptor Ligands: From Orthosteric and Allosteric Modulators to Dualsteric/Bitopic Ligands. *Journal of Medicinal Chemistry*, **65**(14), 9918-9938.

Gatenby, R. A. ve Gillies, R. J. (2008). A microenvironmental model of carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*, **8,** 56-61.

Gazieva, G. A. ve Kravchenko, A. N. (2012). Thiosemicarbazides in the synthesis of five- and six-membered heterocyclic compounds. *Russian Chemical Reviews*, **81**(6), 494-523.

George, J., Lekha, V. S., G, R. N., Mary, Y. S., Al-Otaibi, J. S. ve K, R. (2022). Synthesis, crystal structure and anti-tumour activity studies of 4-Tertiarybutylcyclohexanonethiosemicarbazone. *Journal of Molecular Structure*, **1265**, 133490.

Ghorab, M. M., Alsaid, M. S., Al-Dosary, M. S., Nissan, Y. M. ve Attia, S. M. (2016). Design, synthesis and anticancer activity of some novel thioureido-benzenesulfonamides incorporated biologically active moieties. *Chemistry Central Journal*, **10**(1), 19.

Godet, I., Doctorman, S., Wu, F. ve Gilkes, D. M. (2022). Detection of Hypoxia in Cancer Models: Significance, Challenges, and Advances. *Cells*, **11**(4), 686.

Gohil, N. N., Kundaliya, K. N. ve Brahmbhatt, D. (2016). A Novel and Efficient Synthesis of [1,2,3]-Triazolyl Substituted Benzo[c]Coumarins and Evaluation of their Antimicrobial Activity. *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy*, **70**, 1-11.

Gomberg, M. ve Bachmann, W. E. (1924). The Synthesıs Of Bıaryl Compounds By Means Of The Dıazo Reactıon. *Journal of the American Chemical Society*, **46**(10), 2339-2343.

Gomha, S. M., Ahmed, S. A. ve Abdelhamid, A. O. (2015). Synthesis and Cytotoxicity Evaluation of Some Novel Thiazoles, Thiadiazoles, and Pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5(1H)-ones Incorporating Triazole Moiety. *Molecules*, **20**(1), 1357-1376.

Gondi, G., Mysliwietz, J., Hulikova, A., Jen, J. P., Swietach, P., Kremmer, E. ve Zeidler, R. (2013). Antitumor Efficacy of a Monoclonal Antibody That Inhibits the Activity of Cancer-Associated Carbonic Anhydrase XII // Antitumor efficacy of a monoclonal antibody that inhibits the activity of cancer-associated carbonic anhydrase XII. *Cancer research*, **73**(21), 6494-6503.

Griefs, P. (1860). Ueber eine neue Klasse organischer Verbindungen, welche Wasserstoff durch Stickstoff vertreten enthalten. *Justus Liebigs Annalen Der Chemie*, **113**(2), 201-217.

Güzel, O., Temperini, C., Innocenti, A., Scozzafava, A., Salman, A. ve Supuran, C. T. (2008). Carbonic anhydrase inhibitors. Interaction of 2-(hydrazinocarbonyl)-3-phenyl-1H-indole-5-sulfonamide with 12 mammalian isoforms: Kinetic and X-ray crystallographic studies. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **18**(1), 152-158.

Güzel-Akdemir, Ö., Akdemir, A., Karalı, N. ve Supuran, C. T. (2015). Discovery of novel isatin-based sulfonamides with potent and selective inhibition of the tumor-associated carbonic anhydrase isoforms IX and XII. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **13**(23), 6493-6499.

Hałdys, K., Goldeman, W., Jewgiński, M., Wolińska, E., Anger, N., Rossowska, J. ve Latajka, R. (2018). Inhibitory properties of aromatic thiosemicarbazones on mushroom tyrosinase: Synthesis, kinetic studies, molecular docking and effectiveness in melanogenesis inhibition. *Bioorganic chemistry*, **81**, 577-586.

Halloum, I., Viljoen, A., Khanna, V., Craig, D., Bouchier, C., Brosch, R. ve ark. (2017). Resistance to Thiacetazone Derivatives Active against Mycobacterium abscessus Involves Mutations in the MmpL5 Transcriptional Repressor MAB_4384. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **61**(4), e02509-16.

Han, Y.-J., Liu, Q.-R. ve Xue, L.-W. (2023). Synthesis, Characterization and Crystal Structures of Thiosemicarbazones with Urease Inhibitory Activity. *Journal of Structural Chemistry*, **64**(3), 462-473.

Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, **12**(1), 31-46.

Hanahan, D. ve Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, **144**(5), 646-674.

Hao, S., Xue, C., Wang, X., Ran, A., Xu, H., Guo, M. ve ark. (2020). Design, synthesis and biological evaluation of novel carbohydrate-based sulfonamide derivatives as antitumor agents. *Bioorganic chemistry*, **104**, 104237-104237.

Hass, R., von der Ohe, J. ve Ungefroren, H. (2020). Impact of the Tumor Microenvironment on Tumor Heterogeneity and Consequences for Cancer Cell Plasticity and Stemness. *Cancers*, **12**(12), 3716.

Heinrich, M. R. (2009). Intermolecular Olefin Functionalisation Involving Aryl Radicals Generated from Arenediazonium Salts. *Chemistry – A European Journal*, **15**(4), 820-833.

Hermans, J., Ongay, S., Markov, V. ve Bischoff, R. (2017). Physicochemical Parameters Affecting the Electrospray Ionization Efficiency of Amino Acids after Acylation. *Analytical Chemistry*, **89**(17), 9159-9166.

Hilvo, M., Baranauskiene, L., Salzano, A. M., Scaloni, A., Matulis, D., Innocenti, A. ve ark. (2008). Biochemical characterization of CA IX, one of the most active carbonic anhydrase isozymes. *The Journal of Biological Chemistry*, **283**(41), 27799-27809.

Hogan, C. J. ve Biswas, P. (2008). Monte carlo simulation of macromolecular ionization by nanoelectrospray. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, **19**(8), 1098-1107.

Hou, X.-X., Gong, X-Q., Mao, L.-F., Sun, G. ve Yang, J.-X. (2022). Design, synthesis and biological evaluation of erlotinib-based IDO1 inhibitors. *Frontiers in pharmacology*, **13**, 940704.

Hou, X.-X., Wu, Z.-Y., Zhan, A., Gao, E., Mao, L.-F., Wang, H.-L. ve Yang, J.-X. (2023). Synthesis and activity study of novel N,N-diphenylurea derivatives as IDO1 inhibitors. *Frontiers in chemistry*, **11**, 1222825

Huang, M.-Z., Hsu, H.-J., Lee, J.-Y., Jeng, J. ve Shiea, J. (2006). Direct Protein Detection from Biological Media through Electrospray-Assisted Laser Desorption Ionization/Mass Spectrometry. *Journal of Proteome Research*, **5**(5), 1107-1116.

Huisgen, R. (1963). *Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions*.

Hulikova, A., Zatovicova, M., Svastova, E., Ditte, P., Brasseur, R., Kettmann, R. ve ark. (2009). Intact intracellular tail is critical for proper functioning of the tumor-associated, hypoxia-regulated carbonic anhydrase IX. *FEBS Letters*, **583**(22), 3563-3568.

Hussein, M. A., Iqbal, M. A., Umar, M. I., Haque, R. A. ve Guan, T. S. (2019). Synthesis, structural elucidation and cytotoxicity of new thiosemicarbazone derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*, **12**(8), 3183-3192.

Iacobucci, C., Reale, S. ve De Angelis, F. (2016). Elusive Reaction Intermediates in Solution Explored by ESI-MS: Reverse Periscope for Mechanistic Investigations. *Angewandte Chemie***, 55**, 2980.

Ibrahim, M. M. (2015). Synthesis and characterization of new 3,5-disubstituted-4,5-dihydro-1H-pyrazole and their carbothioamide derivatives. *European Journal of Chemistry*, **6**(1), 78-83.

Ihmaid, S. K., Shaya Y. A., Mohamed, R. A., Ateyatallah, A., Hossein, M. E., Salama, S. A. ve ark.(2021). Design of molecular hybrids of phthalimide-triazole agents with potent selective MCF-7/HepG2 cytotoxicity: Synthesis, EGFR inhibitory effect, and metabolic stability. *Bioorganic chemistry*, **111**, 104835-104835.

Ilie, M. I., Hofman, V., Ortholan, C., Ammadi, R. E., Bonnetaud, C., Havet, K. ve ark. (2011). Overexpression of carbonic anhydrase XII in tissues from resectable non-small cell lung cancers is a biomarker of good prognosis. *International Journal of Cancer*, **128**(7), 1614-1623.

Imtaiyaz Hassan, M., Shajee, B., Waheed, A., Ahmad, F. ve Sly, W. S. (2013). Structure, function and applications of carbonic anhydrase isozymes. *Bioorganic & medicinal chemistry*, **21**(6), 1570-1582.

Innocenti, A., Durdagi, S., Doostdar, N., Strom, T. A., Barron, A. R. ve Supuran, C. T. (2010). Nanoscale enzyme inhibitors: Fullerenes inhibit carbonic anhydrase by occluding the active site entrance. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **18**(8), 2822-2828.

Innocenti, A. ve Supuran, C. T. (2010). Paraoxon, 4-nitrophenyl phosphate and acetate are substrates of α- but not of β-, γ- And ζ-carbonic anhydrases. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **20**(21), 6208-6212.

Innocenti, A., Vullo, D., Scozzafava, A. ve Supuran, C. T. (2008). Carbonic anhydrase inhibitors: Interactions of phenols with the 12 catalytically active mammalian isoforms (CA I-XIV). *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **18**(5), 1583-1587.

Ismail, Z. H., Ghorab, M. M., Mohamed, E. M. A., Aly, H. M. ve El-Gaby, M. S. A. (2008). Antitumor Activity of Some Novel 1,2,5-Thiadiazole Derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **183**(10), 2541-2554.

Ivanov, S., Liao, S.-Y., Ivanova, A., Danilkovitch-Miagkova, A., Tarasova, N., Weirich, G. ve ark. (2001). Expression of Hypoxia-Inducible Cell-SurfaceTransmembrane Carbonic Anhydrases in HumanCance // Expression of Hypoxia-Inducible Cell-Surface Transmembrane Carbonic Anhydrases in Human Cancer. *The American Journal of Pathology*, **158**(3), 905-919.

Ivanova, J., Leitans, J., Tanc, M., Kazaks, A., Zalubovskis, R., Supuran, C. T. ve Tars, K. (2015). X-ray crystallography-promoted drug design of carbonic anhydrase inhibitors. *Chemical Communications*, **51**(33), 7108-7111.

İyidoğan, A., Oruç-Emre, E. E. ve Çakır, Ü. (2020). One pot synthesis and spectral characterization of 5-Substitutedfuran-2-carbaldehyde N4-cyclohexyl thiosemicarbazones and their Ni(II) complexes. *Turkish Journal of Analytical Chemistry*, **2**(2), 81-86.

Jalani, H. B., Karagöz, A. Ç., Tsogoeva, S. B. (2016). Synthesis of Substituted 1,2,3-Triazoles via Metal-Free Click Cycloaddition Reactions and Alternative Cyclization Methods. *Synthesis*, **49**(01), 29-41.

Janczewski, Ł., Kręgiel, D. ve Kolesińska, B. (2021). Synthesis of Isothiocyanates Using DMT/NMM/TsO- as a New Desulfurization Reagent. *Molecules (Basel, Switzerland)*, **26**(9), 1019-1024.

Jensen, E. L., Maberly, S. C. ve Gontero, B. (2020). Insights on the functions and ecophysiological relevance of the diverse carbonic anhydrases in microalgae. İçinde *International Journal of Molecular Sciences* **21**(8), 1-15.

Jiang, F., Lu, Z., Zhang, C., Liu, J., Zhu, J., Huang, M., ve Zhong, G. (2022). Equilibration for Electrospray Ionization Mass Spectrometry in Quantitative Analysis. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, **33**(7), 1213-1220.

Jiang, Y., Kuang, C. ve Yang, Q. (2009). The Use of Calcium Carbide in the Synthesis of 1-Monosubstituted Aryl 1,2,3-Triazole via Click Chemistry. *Synlett*, **2009**, 3163-3166.

Jing, X., Yang, F., Shao, C., Wei, K., Xie, M., Shen, H., ve Shu, Y. (2019). Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment. *Molecular Cancer*, **18**(1), 157.

Jonathan, R. A., Wijffels, K. I. E. M., Peeters, W., Wilde, P. C. M. de, Marres, H. A. M., Merkx, M. A. W., Oosterwijk, E. ve ark. (2006). The prognostic value of endogenous hypoxia-related markers for head and neck squamous cell carcinomas treated with ARCON. *Radiotherapy and Oncology*, **79**(3), 288-297.

Jyothi, N. R. ve Farook, N. A. M. (2019). Synthesis and Characterization of Newly Synthesized Thiosemicarbazone Ligands with IR, NMR and Mass Spectral Techniques. *Oriental Journal of Chemistry*, **35**, 43-47.

Kamalraj, V. R., Senthil, S. ve Kannan, P. (2008). One-pot synthesis and the fluorescent behavior of 4-acetyl-5-methyl-1,2,3-triazole regioisomers. *Journal of Molecular Structure*, **892**(1), 210-215.

Karaküçük-Iyidoğan, A., Taşdemir, D., Oruç-Emre, E. E. ve Balzarini, J. (2011). Novel platinum(II) and palladium(II) complexes of thiosemicarbazones derived from 5-substitutedthiophene-2-carboxaldehydes and their antiviral and cytotoxic activities. *European journal of medicinal chemistry*, **46**(11), 5616-5624.

Karalı, N. (1993). *Sübstitüe kinazolinonilmerkaptoasetik asit hidrazidlerinden kazanılan tiyosemikarbazidler ve tiyazolidonlar.* İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, Türkiye.

Karalı, N., Akdemir, A., Göktaş, F., Eraslan Elma, P., Angeli, A., Kızılırmak, M., ve Supuran, C. T. (2017). Novel sulfonamide-containing 2-indolinones that

selectively inhibit tumor-associated alpha carbonic anhydrases. *Bioorganic & medicinal chemistry*, **25**(14), 3714-3718.

Kashyap, A. ve Silakari, O. (2018). Chapter 9 - Triazoles: Multidimensional 5-Membered Nucleus for Designing Multitargeting Agents. İçinde O. Silakari (Ed.), *Key Heterocycle Cores for Designing Multitargeting Molecules*; Elsevier, 323-342.

Kazokaite, J., Niemans, R., Dudutien, V., Becker, H. M., Leitāns, J., Zubrien, A. ve ark. (2018). Novel fluorinated carbonic anhydrase IX inhibitors reduce hypoxia-induced acidification and clonogenic survival of cancer cells. *Oncotarget*, **9**(42), 26800-26816.

Ke, M., Zhang, H., Ding, J., Xiong, X., Li, F., Chingin, K. ve ark. (2019). Generating Supercharged Protein Ions for Breath Analysis by Extractive Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry*, **91**(5), 3215-3220.

Keilin, D., ve Mann, T. (1939). Carbonic Anhydrase. *Nature*, **144**(3644), 442-443.

Khalaji, A. D., Grivani, G., Akerdi, S. J., Gotoh, K., Ishida, H. ve Mighani, H. (2010). Synthesis, spectroscopic characterization, crystal structures, and theoretical studies of (E)-2-(2,4-dimethoxybenzylidene)thiosemicarbazone and (E)-2-(2,5-dimethoxybenzylidene)thiosemicarbazone. *Structural Chemistry*, **21**(5), 995-1003.

Khalaji, A. D., Mehrani, S., Eigner, V., ve Dusek, M. (2013). Synthesis, experimental and theoretical studies on its crystal structure and FT-IR spectrum of new thiosemicarbazone compound E-2-(4-isopropylbenzylidene)thiosemicarbazone. *Journal of Molecular Structure*, **1047**, 87-94.

Khalifah, R. G. (1971). The carbon dioxide hydration activity of carbonic anhydrase. *Journal of Biological Chemistry*, **246**(7), 2561-2573.

Kim, S. ve Yi, K. Y. (1985). Di-2-Pyridyl thionocarbonate. A new reagent for the preparation of isothiocyanates and carbodiimides. *Tetrahedron Letters*, **26**(13), 1661-1664.

Kim, W. G., Kang, M. E., Lee, J. B., Jeon, M. H., Lee, S., Lee, J., ve ark. (2017). Nickel-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition To Access 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazoles in Air and Water. *Journal of the American Chemical Society*, **139**(35), 12121-12124.

Kolarovič, A., Schnürch, M. ve Mihovilovic, M. D. (2011). Tandem Catalysis: From Alkynoic Acids and Aryl Iodides to 1,2,3-Triazoles in One Pot. *The Journal of Organic Chemistry*, **76**(8), 2613-2618.

Konermann, L., Ahadi, E., Rodriguez, A. D. ve Vahidi, S. (2013). Unraveling the Mechanism of Electrospray Ionization. *Analytical Chemistry*, **85**(1), 2-9.

Korytkowska-Wałach, A., Gibas, M., Neugebauer, D. ve Stolarzewicz, A. (2007). Electrospray ionization tandem mass spectrometric characterization of the new functional oligo(ether-ester) structure. *Rapid Communication in Mass Spectrometry*. **221**(6), 1019-24

Krebs, H. A. (1948). Inhibition of carbonic anhydrase by sulphonamides. *Biochemical Journal*, **43**(4), 525-528.

Krim, J., Taourirte, M. ve Engels, J. W. (2012). Synthesis of 1,4-Disubstituted Mono and Bis-triazolocarbo-acyclonucleoside Analogues of 9-(4-Hydroxybutyl)guanine by Cu(I)-Catalyzed Click Azide-Alkyne Cycloaddition. *Molecules*, **17**(1), 179-190.

Kumar, A., Siwach, K., Rom, T., Kumar, R., Angeli, A., Paul, A. K. ve ark. (2022). Tail-approach based design and synthesis of Arylthiazolylhydrazono-1,2,3-triazoles incorporating sulfanilamide and metanilamide as human carbonic anhydrase I, II, IV and IX inhibitors. *Bioorganic chemistry*, **123**, 105764-105764.

Kume, M., Kubota, T., Kimura, Y., Nakashimizu, H., Motokawa, K. ve Nakano, M. (1993). Orally Actıve Cephalosporıns Iı. Synthesıs And Structure-Actıvıty Relatıonshıps Of New 7β-[(Z)-2-(2-Aminothıazol-4-yl)-2-Hydroxyımınoacetamıdo]-Cephalosporins Wıth 1, 2, 3-Trıazole In C-3 Sıde ChaıN. *The Journal of Antibiotics*, **46**(1), 177-192.

Laamari, Y., Oubella, A., Bimoussa, A., El Mansouri, A.-E., Ketatni, E. M., Mentre, O. ve ark. (2021). Design, Hemiysnthesis, crystal structure and anticancer activity of 1, 2, 3-triazoles derivatives of totarol. *Bioorganic Chemistry*, **115**, 105165.

Langella, E., Buonanno, M., Vullo, D., Dathan, N., Leone, M., Supuran, C. T. ve ark. (2018). Biochemical, biophysical and molecular dynamics studies on the proteoglycan-like domain of carbonic anhydrase IX. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, **75**(17), 3283-3296.

Lauria, A., Delisi, R., Mingoia, F., Terenzi, A., Martorana, A., Barone, G. ve Almerico, A. M. (2014). 1,2,3-Triazole in Heterocyclic Compounds, Endowed with Biological Activity, through 1,3-Dipolar Cycloadditions. *European Journal of Organic Chemistry*, **2014**(16), 3289-3306.

Lin, X., Dorr, H. ve Nuss, J. M. (2000). Utilization of Fukuyama's sulfonamide protecting group for the synthesis of N-substituted \textgreeka-amino acids and derivatives. *Tetrahedron Letters*, **41**(18), 3309-3313.

Liu, Y., Ren, J. ve Jin, G.-Y. (2004). A Facile and Rapid Method for the Synthesis of Novel Pyrazolyl Thiosemicarbazones. *ChemInform*, **35**(1).

Lloyd-Williams, M., Shiels, C., Dowrick, C. ve Kissane, D. (2021). Socio-Economic Deprivation and Symptom Burden in UK Hospice Patients with Advanced Cancer—Findings from a Longitudinal Study. *Cancers*, **13**(11), 2537.

Lomelino, C. ve McKenna, R. (2016). Carbonic anhydrase inhibitors: A review on the progress of patent literature (2011-2016). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **26**(8), 947-956.

Luo, N. (2022). Editorial: Tumor microenvironment in cancer hallmarks and therapeutics. *Frontiers in molecular biosciences*, **9**, 1019830.

Ma, L.-Y., Pang, L.-P., Wang, B., Zhang, M., Hu, B., Xue, D.-Q. ve ark. (2014). Design and synthesis of novel 1,2,3-triazole-pyrimidine hybrids as potential anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **86**, 368-380.

Maghraby, M. T.-E., Thani, M. A., Bräse, S., Salem, O. I. A., Youssif, Bahaa G. M., Sheha, Mahmoud M. (2023). New 1,2,3-Triazole/1,2,4-triazole Hybrids as Aromatase Inhibitors: Design, Synthesis, and Apoptotic Antiproliferative Activity. *Molecules (Basel, Switzerland)*, **28**(20), 7092-7092.

Mansoori, B., Mohammadi, A., Davudian, S., Shirjang, S. ve Baradaran, B. (2017). The Different Mechanisms of Cancer Drug Resistance: A Brief Review. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, **7**(3), 339-348.

Maresca, A., Temperini, C., Pochet, L., Masereel, B., Scozzafava, A., ve Supuran, C. T. (2010). Deciphering the mechanism of carbonic anhydrase inhibition with coumarins and thiocoumarins. *Journal of Medicinal Chemistry*, **53**(1), 335-344.

Mariotto, A. B., Enewold, L., Zhao, J., Zeruto, C. A., ve Yabroff, K. R. (2020). Medical Care Costs Associated with Cancer Survivorship in the United States. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **29**(7), 1304-1312.

Måseide, K., Kandel, R. A., Bell, R. S., Catton, C. N., O'Sullivan, B., Wunder, J. S. ve ark. (2004). Carbonic Anhydrase IX as a Marker for Poor Prognosis in Soft Tissue Sarcoma. *Clinical Cancer Research*, **10**(13), 4464-4471.

Masini, E., Carta, F., Scozzafava, A., ve Supuran, C. T. (2013). Antiglaucoma carbonic anhydrase inhibitors: A patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **23**(6), 705-716.

Masood, M. M. (2023). Progress in Synthetic Trends Followed for the Development of 1,2,3-Triazole Derivatives: A Review. *Polycyclic Aromatic Compounds*, **44**(6), 4273-4304.

Matin, M. M., Matin, P., Rahman, M. R., Ben Hadda, T., Almalki, F. A., Mahmud, S. ve ark. (2022). Triazoles and Their Derivatives: Chemistry, Synthesis, and Therapeutic Applications. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **9,** 864286

Mays, J. R., Weller Roska, R. L., Sarfaraz, S., Mukhtar, H. ve Rajski, S. R. (2008). Identification, synthesis, and enzymology of non-natural glucosinolate chemopreventive candidates. *Chembiochem : a European journal of chemical biology*, **9**(5), 729-747.

McKee, R. L. ve Bost, R. W. (1946). Para-Substituted phenyl isothiocyanates and some related thioureas. *Journal of the American Chemical Society*, **68**(12), 2506.

McNulty, J. ve Keskar, K. (2012). Discovery of a Robust and Efficient Homogeneous Silver(I) Catalyst for the Cycloaddition of Azides onto Terminal Alkynes. *European Journal of Organic Chemistry*, **2012**(28), 5462-5470.

McNulty, J., Keskar, K. ve Vemula, R. (2011). The First Well-Defined Silver(I)-Complex-Catalyzed Cycloaddition of Azides onto Terminal Alkynes at Room Temperature. *Chemistry – A European Journal*, **17**(52), 14727-14730.

Meldrum N. U. (1932). Some properties of carbonic anhydrase, the CO_2 enzyme present in blood. *The Journal of Physiology,* **75**, 15-16.

Meng, X., Xu, X., Gao, T. ve Chen, B. (2010). Zn/C-Catalyzed Cycloaddition of Azides and Aryl Alkynes. *European Journal of Organic Chemistry*, **2010**(28), 5409-5414.

Métayer, B., Mingot, A., Vullo, D., Supuran, C. T., ve Thibaudeau, S. (2013). New superacid synthesized (fluorinated) tertiary benzenesulfonamides acting as selective hCA IX inhibitors: Toward a new mode of carbonic anhydrase inhibition by sulfonamides. *Chemical Communications*, **49**(54), 6015-6017.

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

Meyer, V. ve Ambühl, G. (1875). Zur Kenntniss der gemischten Azoverbindungen. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **8**(2), 1073-1078.

Miaskowski, C., Paul, S. M., Snowberg, K., Abbott, M., Borno, H., Chang, S., ve ark., (2020). Stress and Symptom Burden in Oncology Patients During the COVID-19 Pandemic. *Journal of Pain and Symptom Management*, **60**(5), e25-e34.

Miller, K. A., Kagramanov, D., Cohen-Cutler, S., Nadim, B., Weng, Z., Gallagher, P. ve ark. (2022). Impacts of the SARS-CoV-2 Pandemic on Young Adult Colorectal Cancer Survivors. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*.**11**(2), 229-233

Mishra, C. B., Tiwari, M. ve Supuran, C. T. (2020). Progress in the development of human carbonic anhydrase inhibitors and their pharmacological applications: Where are we today? *Medicinal Research Reviews*, **40**(6), 2485-2565.

Moeker, J., Peat, T. S., Bornaghi, L. F., Vullo, D., Supuran, C. T. ve Poulsen, S.-A. (2014). Cyclic secondary sulfonamides: Unusually good inhibitors of cancer-related carbonic anhydrase enzymes. *Journal of medicinal chemistry*, **57**(8), 3522-3531.

Mohammed, H. H. H., El-Hafeez, A. A. A., Ebeid, K., Mekkawy, Aml I., Abourehab, M. A. S., Wafa, E. I. ve ark. (2022). New 1,2,3-triazole linked ciprofloxacin-chalcones induce DNA damage by inhibiting human topoisomerase I& II and tubulin polymerization. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, **37**(1), 1346-1363.

Moltzen, E. K., Pedersen, H., Boegesoe, K. P., Meier, E., Frederiksen, K., Sanchez, C. ve Lemboel, H. L. (1994). Bioisosteres of Arecoline: 1,2,3,6-Tetrahydro-5-pyridyl-Substituted and 3-Piperidyl-Substituted Derivatives of Tetrazoles and 1,2,3-Triazoles. Synthesis and Muscarinic Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, **37**(24), 4085-4099.

Morozova, M. A., Yusubov, M. S., Kratochvil, B., Eigner, V., Bondarev, A. A., Yoshimura, A. ve ark. (2017). Regioselective Zn(OAc)2-catalyzed azide–alkyne cycloaddition in water: The green click-chemistry. *Organic Chemistry Frontiers*, **4**(6), 978-985.

Mortazavi, M., Masoomeh, E., Moosavi, F., Damghani, T., Khoshneviszadeh, M., Pirhadi, S. ve ark. (2023). Novel quinazoline-1,2,3-triazole hybrids with anticancer and MET kinase targeting properties. *Scientific reports*, **13**(1), 14685.

Murri-Plesko, M. T., Hulikova, A., Oosterwijk, E., Scott, A. M., Zortea, A., Harris, A. L. ve ark. (2011). Antibody inhibiting enzymatic activity of tumour-associated carbonic anhydrase isoform IX. *European Journal of Pharmacology*, **657**(1), 173-183.

Nagai, H. ve Kim, Y. H. (2017). Cancer prevention from the perspective of global cancer burden patterns. *Journal of Thoracic Disease*, **9**(3), 448-451.

Nair, S. K., Ludwig, P. A. ve Christianson, D. W. (1994). Two-site binding of phenol in the active site of human carbonic anhydrase II: Structural implications for substrate association. *Journal of the American Chemical Society*, **116**(8), 3659-3660.

Nerella, S. G., Singh, P., Arifuddin, M. ve Supuran, C. T. (2022). Anticancer carbonic anhydrase inhibitors: A patent and literature update 2018-2022. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 1-15.

Nicolaides, A., Enyo, T., Miura, D. ve Tomioka, H. (2001). p-Phenylenecarbenonitrene and Its Halogen Derivatives: How Does Resonance Interaction between a Nitrene and a Carbene Center Affect the Overall Electronic Configuration? *Journal of the American Chemical Society*, **123**(11), 2628-2636.

Nocentini, A., Carta, F., Ceruso, M., Bartolucci, G. ve Supuran, C. T. (2015). Click-tailed coumarins with potent and selective inhibitory action against the tumor-associated carbonic anhydrases IX and XII. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **23**(21), 6955-6966.

Nocentini, A., Donald, W. A. ve Supuran, C. T. (2019). Human carbonic anhydrases. İçinde C. T. Supuran ve A. Nocentini (Ed.), *Carbonic anhydrases: Biochemistry and pharmacology of an evergreen pharmaceutical target*; 151–185.

Nocentini, A. ve Supuran, C. T. (2018). Carbonic anhydrase inhibitors as antitumor/antimetastatic agents: A patent review (2008–2018). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **28**(10), 729-740.

Nocentini, A., Supuran, C. T. ve Capasso, C. (2021). An overview on the recently discovered iota-carbonic anhydrases. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, **36**(1), 1988-1995.

Ohkanda, J. (2017). Self-Assembled Receptors for Protein Surface Recognition. İçinde *Comprehensive Supramolecular Chemistry II* ; 351-369.

Ondriskova, E., Debreova, M. ve Pastoreková, S. (2015). Carbonic Anhydrases as Biocatalysts: From Theory to Medical and Industrial Applications İçinde C. T. Supuran ve G. De Simone (Ed.), *Tumor-Associated Carbonic Anhydrases IX and XII.* Elsevier: Amsterdam; 169–194.

Oosterwdk, E., Ruiter, D. J., Hoedemaeker, Ph. J., Pauwels, E. K. J., Jonas, U., Zwartendijk, I. ve Warnaar, S. O. (1986). Monoclonal antibody G 250 recognizes a determinant present in renal-cell carcinoma and absent from normal kidney. *International Journal of Cancer*, **38**(4), 489-494.

Opavský, R., Pastoreková, S., Zelník, V., Gibadulinová, A., Stanbridge, E. J., Závada, J. ve ark. (1996). Human MN/CA9 gene, a novel member of the carbonic anhydrase family: Structure and exon to protein domain relationships. *Genomics*, **33**(3), 480-487.

Othman, D. I. A., Hamdi, A., Tawfik, S. S., Elgazar A. A. ve Mostafa, A. S. (2023). Identification of new benzimidazole-triazole hybrids as anticancer agents: Multi-target recognition, in vitro and in silico studies. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, **38**(1), 2166037-NA.

Othman, E. M., Fayed, E. A., Husseiny, E. M., Abulkhair, H. S. (2022). Apoptosis induction, PARP-1 inhibition, and cell cycle analysis of leukemia cancer cells treated with novel synthetic 1,2,3-triazole-chalcone conjugates. *Bioorganic chemistry*, **123**, 105762-105762.

Owa, T., Yoshino, H., Okauchi, T., Yoshimatsu, K., Ozawa, Y., Sugi, N. H. ve ark. (1999). Discovery of novel antitumor sulfonamides targeting G1 phase of the cell cycle. *Journal of medicinal chemistry*, **42**(19), 3789-3799.

Ozmen Ozgun, D., Gul, H. I., Yamali, C., Sakagami, H., Gulcin, I., Sukuroglu, M. ve Supuran, C. T. (2019). Synthesis and bioactivities of pyrazoline benzensulfonamides as carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitors with low cytotoxicity. *Bioorganic chemistry*, **84**, 511-517.

Pagliai, F., Pirali, T., Del Grosso, E., Di Brisco, R., Tron, G. C., Sorba, G. ve Genazzani, A. A. (2006). Rapid Synthesis of Triazole-Modified Resveratrol

Analogues via Click Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, **49**(2), 467-470.

Panish, R., Thieu, T. ve Balsells, J. (2021). Copper-Catalyzed Synthesis of 5-Carboxyl-4-perfluoroalkyl Triazoles. *Organic Letters*, **23**(15), 5937-5941.

Parker, E. N., Song, J., Kishore Kumar, G. D., Odutola, S. O., Chavarria, G. E., Charlton-Sevcik, A. K. ve ark. (2015). Synthesis and biochemical evaluation of benzoylbenzophenone thiosemicarbazone analogues as potent and selective inhibitors of cathepsin L. *Bioorganic & medicinal chemistry*, **23**(21), 6974-6992.

Pastorek, J. ve Pastorekova, S. (2015). Hypoxia-induced carbonic anhydrase IX as a target for cancer therapy: From biology to clinical use. *Seminars in Cancer Biology*, **31**, 52-64.

Pastorek, J., Pastoreková, S., Callebaut, I., Mornon, J. P., Zelník, V., Opavský, R. ve ark. (1994). Cloning and characterization of MN, a human tumor-associated protein with a domain homologous to carbonic anhydrase and a putative helix—Loop—Helix DNA binding segment. *Oncogene*, **9**(10), 2877-2888.

Pastorekova, S. ve Gillies, R. J. (2019). The role of carbonic anhydrase IX in cancer development: Links to hypoxia, acidosis, and beyond. *Cancer and Metastasis Reviews*, **38**(1), 65-77.

Pastorekova, S., Parkkila, S., Parkkila, A. K., Opavsky, R., Zelnik, V., Saarnio, J. ve Pastorek, J. (1997). Carbonic anhydrase IX, MN/CA IX: Analysis of stomach complementary DNA sequence and expression in human and rat alimentary tracts. *Gastroenterology*, **112**(2), 398-408.

Patil, S. A., Naik, V. H., Kulkarni, A. D., Kamble, U., Bagihalli, G. B. ve Badami, P. S. (2010). DNA cleavage, in vitro antimicrobial and electrochemical studies of Co(II), Ni(II), and Cu(II) complexes with m -substituted thiosemicarbazide Schiff bases. *Journal of Coordination Chemistry*, **63**(4), 688-699.

Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S. ve Vyvyan, J. R. (2015). Introduction to Spectroscopy. Içinde *Spectroscopic Methods in Food Analysis* (5. baskı). Cengage

Peterson, L. B. ve Blagg, B. S. J. (2010). Click chemistry to probe Hsp90: Synthesis and evaluation of a series of triazole-containing novobiocin analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20**(13), 3957-3960.

Pinard, M. A., Mahon, B. ve McKenna, R. (2015). Probing the surface of human carbonic anhydrase for clues towards the design of isoform specific inhibitors. *BioMed research international*, **2015**, 453543.

Pirali, T., Gatti, S., Di Brisco, R., Tacchi, S., Zaninetti, R., Brunelli, E. ve ark. (2007). Estrogenic Analogues Synthesized by Click Chemistry. *ChemMedChem*, **2**(4), 437-440.

Posner, G. H., Cho, C. G., Green, J. V., Zhang, Y. ve Talalay, P. (1994). Design and synthesis of bifunctional isothiocyanate analogs of sulforaphane: Correlation between structure and potency as inducers of anticarcinogenic detoxication enzymes. *Journal of medicinal chemistry*, **37**(1), 170-176.

Proescholdt, M. A., Mayer, C., Kubitza, M., Schubert, T., Liao, S.-Y., Stanbridge, E. J. ve ark. (2005). Expression of hypoxia-inducible carbonic anhydrases in brain tumors. *Neuro-Oncology*, **7**(4), 465-475.

Pschorr, R. (1896). Neue Synthese des Phenanthrens und seiner Derivate. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **29**(1), 496-501.

Psurski, M., Janczewski, Ł., Świtalska, M., Gajda, A., Goszczyński, T. M., Oleksyszyn, J. ve ark. (2017). Novel phosphonate analogs of sulforaphane: Synthesis, in vitro and in vivo anticancer activity. *European journal of medicinal chemistry*, **132**, 63-80.

Queen, A., Bhutto, H. N., Yousuf, M., Syed, M. A. ve Hassan, M. I. (2022). Carbonic anhydrase IX: A tumor acidification switch in heterogeneity and chemokine regulation. *Seminars in cancer biology*. **86**(3), 899-913

Rajan, S., Akhtar, N., Tripathi, A., Kumar, V., Chaturvedi, A., Mishra, P. ve ark. (2021). Impact of COVID-19 pandemic on cancer surgery: Patient's perspective, *J Surg Oncol.* **123**:1188-1198.

Ram, V. J., Sethi A., Nath, M., Pratap, R. (2019). Five-Membered Heterocycles. İçinde *The Chemistry of Heterocycles:* 149-478

Ram, S., Celik, G., Khloya, P., Vullo, D., Supuran, C. T. ve Sharma, P. K. (2014). Benzenesulfonamide bearing 1,2,4-triazole scaffolds as potent inhibitors of tumor associated carbonic anhydrase isoforms hCA IX and hCA XII. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **22(6)**, 1873–1882.

Ramchander, J., Rameshwar, N., Reddy, T. S., Raju, G. ve Reddy, A. R. (2014). Synthesis and photophysical properties of 1, 4-disubstituted naphthyloxymethyl-N-alkyl naphthimido-1,2,3-triazole. *Journal of Chemical Sciences*, **126**(4), 1063-1074.

Rosenman, K. (1978). Benefits of saccharin: A review. *Environmental Research*, **15**(1), 70-81.

Saarnio, J., Parkkila, S., Parkkila, A.-K., Haukipuro, K., Pastoreková, S., Pastorek, J. ve ark. (1998). Immunohistochemical Study of Colorectal Tumors for Expression of a Novel Transmembrane Carbonic Anhydrase, MN/CA IX, with Potential Value as a Marker of Cell Proliferation. *The American Journal of Pathology*, **153**(1), 279-285.

Said, M. A., Eldehna, W. M., Nocentini, A., Bonardi, A., Fahim, S. H., Bua, S. ve ark. (2020). Synthesis, biological and molecular dynamics investigations with a series of triazolopyrimidine/triazole-based benzenesulfonamides as novel carbonic anhydrase inhibitors. *European journal of medicinal chemistry*, **185**, 111843.

Said, M. A., Khan, D. J. O., Al-blewi, F. F., Al-Kaff, N. S., Ali, A. A., Rezki, N. ve ark. (2021). New 1,2,3-Triazole Scaffold Schiff Bases as Potential Anti-COVID-19: Design, Synthesis, DFT-Molecular Docking, and Cytotoxicity Aspects. *Vaccines*, **9**(9), 1012

Sampson, J. S., Hawkridge, A. M. ve Muddiman, D. C. (2006). Generation and detection of multiply-charged peptides and proteins by matrix-assisted laser desorption electrospray ionization (MALDESI) fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, **17**(12), 1712-1716.

Santhosh, L., Durgamma, S., Shekharappa ve Sureshbabu, V. V. (2018). Staudinger/aza-Wittig reaction to access N\textgreekb-protected amino alkyl isothiocyanates. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **16**(26), 4874-4880.

Schenone, S., Farooq, U., Batool, Z., Islam, M., Mali, S. N., Jawarkar, R. D. ve ark. (2024). Design, Synthesis, in Vitro and Molecular Docking-Dynamics Studies of 5-(Diethylamino)-2-Formylphenyl Naphthalene-2-Sulfonate Based Thiosemicarbazones as Potent Anti-Alzheimer Agents (*Preprint, SSRN Scholarly Paper* 5025612).

Schoutissen, H. a. J. (1921). La Vitesse de la Réaction de Diazotation Comme Contribution au Problème de la Substitution dans le Noyau Benzénique, (2e communication préliminaire): Le caractère du groupement diazonlum. *Recueil Des Travaux Chimiques Des Pays-Bas*, **40**(12), 763-774.

Schröder, D. (2012). Applications of Electrospray Ionization Mass Spectrometry in Mechanistic Studies and Catalysis Research. *Accounts of Chemical Research*, **45**(9), 1521-1532.

Schrödinger LLC. (2015). QikProp, version 4.4. İçinde *Schrodinger press*.

Scott, S. O., Gavey, E. L., Lind, S. J., Gordon, K. C. ve Crowley, J. D. (2011). Self-assembled palladium(II) "click" cages: Synthesis, structural modification and stability. *Dalton Transactions*, **40**(45), 12117-12124.

Scozzafava, A., Menabuoni, L., Mincione, F., Briganti, F., Mincione, G. ve Supuran, C. T. (1999). Carbonic anhydrase inhibitors. Synthesis of water-soluble, topically effective, intraocular pressure-lowering aromatic/heterocyclic sulfonamides containing cationic or anionic moieties: İs the tail more important than the ring? *Journal of medicinal chemistry*, **42**(14), 2641-2650.

Search for: Other terms: İndisulam | Card Results | ClinicalTrials.gov. (t.y.). Geliş tarihi 02 Mayıs 2025, gönderen https://clinicaltrials.gov/search?term=indisulam

Sevinçli, Z. Ş., Cantürk, Z., Dikmen, M. ve Karalı, N. L. (2020). Anticancer and antituberculosis effects of 5-fluoro1H-indole-2,3-dione 3-thiosemicarbazones. *Istanbul Journal of Pharmacy*, **50**(3).

Shakir, S. A., Rashid, U., Marryum, Fatima, N., Ejaz, S. A., Fayyaz, A., Ullah, M. Z., ve ark. (2025). Exploration of novel triazolo-thiadiazine hybrids of deferasirox as multi-target-directed anti-neuroinflammatory agents with structure–activity relationship (SAR): A new treatment opportunity for Alzheimer's disease. *RSC Advances*, **15**(1), 101-118.

Sharma, V., Kumar, R., Bua, S., Supuran, C. T. ve Sharma, P. K. (2019). Synthesis of novel benzenesulfonamide bearing 1,2,3-triazole linked hydroxy-trifluoromethylpyrazolines and hydrazones as selective carbonic anhydrase isoforms IX and XII inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, **85**, 198-208.

Shehzad, M. T., Imran, A., Hameed, A., Rashida, M. A., Bibi, M., Uroos, M. ve ark. (2021). Exploring synthetic and therapeutic prospects of new thiazoline

derivatives as aldose reductase (ALR2) inhibitors. *RSC Advances*, **11**(28), 17259-17282.

Shezi, S. (2017). *Synthesis, characterisation and antibacterial activity of substituted 2-quinoline thiosemicarbazones* [Master's Thesis]. University of KwaZulu-Natal.

Shukla, C. A., Kulkarni, A. A. ve Ranade, V. V. (2016). Selectivity engineering of the diazotization reaction in a continuous flow reactor. *Reaction Chemistry & Engineering*, **1**(4), 387-396.

Siebels, M., Rohrmann, K., Oberneder, R., Stahler, M., Haseke, N., Beck, J. ve ark. (2011). A clinical phase I/II trial with the monoclonal antibody cG250 (RENCAREX®) and interferon-alpha-2a in metastatic renal cell carcinoma patients. *World Journal of Urology*, **29**(1), 121-126.

Siegel, R. L., Kratzer, T. B., Giaquinto, A. N., Sung, H. ve Jemal, A. (2025). Cancer statistics, 2025. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **75**(1), 10-45.

Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S. ve Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**(1), 17-48.

Silaichev, P. S., Beryozkina, T.V., Melekhin, V. V., Filimonov, V. O., Maslivets, A. N., Ilkin, V. G. ve ark. (2024). Cycloaddition reactions of heterocyclic azides with 2-cyanoacetamidines as a new route to C,N-diheteroarylcarbamidines. *Beilstein journal of organic chemistry*, **20**, 17-24.

Silaichev, P. S., Beryozkina, T. V., Novikov, M. S., Dehaen, W. ve Bakulev, V. A. (2020). A Base-Controlled Reaction of 2-Cyanoacetamidines (3,3-Diaminoacrylonitriles) with Sulfonyl Azides as a Route to Nonaromatic 4-Methylene-1,2,3-triazole-5-imines. *European Journal of Organic Chemistry*, **24,** 3688-3698.

Siliveri, S. V., Vamaraju, H. B. ve Raj, S. (2019). Design, Synthesis, Molecular Docking, ADMET Studies, and Biological Evaluation of Isoxazoline and Pyrazoline Incorporating 1,2,3-Triazole Benzene Sulfonamides. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, **45**(5), 381-390.

Silverstein, R. M., Webster, F. X. ve Kiemle, D. J. (2005). *Spectrometric identification of organic compounds* (7. basım). John Wiley & Sons.

Silvia, B. (2019). *Hybrid Pharmacores as Carbonic Anhydrase Inhibitors.* Università degli Studi di Firenze, Doktora Tezi, Floransa, İtalya.

SitaRam, Celik, G., Khloya, P., Vullo, D., Supuran, C. T. ve Sharma, P. K. (2014). Benzenesulfonamide bearing 1,2,4-triazole scaffolds as potent inhibitors of tumor associated carbonic anhydrase isoforms hCA IX and hCA XII. *Bioorganic & medicinal chemistry*, **22**(6), 1873-1882.

Sjöblom, B., Polentarutti, M. ve Djinovic-Carugo, K. (2009). Structural study of X-ray induced activation of carbonic anhydrase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**(26), 10609-10613.

Sletten, E. M. ve Bertozzi, C. R. (2008). A Hydrophilic Azacyclooctyne for Cu-Free Click Chemistry. *Organic letters*, **10**(14), 3097-3099.

Smith, M. B. ve March, J. (2007). *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. (7. basım) Wiley-Interscience.

Socea, L. I., Barbuceanu, S. F., Socea, B., Draghici, C., Apostol, T. V., Pahontu, E. M., ve Olaru, O. T. (2017). New Heterocyclic Compounds from 1,2,4-triazoles Class with Potential Cytotoxic Activity. *Revista de Chimie*, **68**(11), 2503-2508.

Sokoloff, M. H., Daneshmand, S. ve Ryan, C. W. (2005). Current clinical trials in renal cell carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, **23**(4), 289-292.

Song, J., Pan, R., Li, G., Su, W., Song, X., Li, J. ve Liu, S. (2020). Synthesis and anticancer activities of thiosemicarbazones derivatives of thiochromanones and related scaffolds. *Medicinal Chemistry Research*, **29**(4), 630-642.

Song, Y., Soyun, L., Dutta, P., Ryu, J. S. (2019). A Copper(I)-Mediated Tandem Three-Component Synthesis of 5-Allyl-1,2,3-triazoles. *Synthesis*, **52**(5), 744-754.

Soylu Eter, Ö., Atioğlu, Z., Akkurt, M., Ersanlı, C. ve Karalı, N. (2021). Molecular and crystal structure of 1-methyl 5-trifluoromethoxy-1H-indole-2,3-dione 3-[4-(4-methoxyphenyl)thiosemicarbazone].*Istanbul Journal of Pharmacy*, **51**(1), 59-66.

Span, P. N., Bussink, J., Manders, P., Beex, L. V. a. M. ve Sweep, C. G. J. (2003). Carbonic anhydrase-9 expression levels and prognosis in human breast cancer: Association with treatment outcome. *British Journal of Cancer*, **89**(2), 271-276.

Stadie, W. C. ve O'Brien, H. (1933). The Catalysıs Of The Hydratıon Of Carbon Dıoxıde And Dehydratıon Of Carbonıc Acıd By An Enzyme Isolated From Red Blood Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **103**(2), 521-529.

Study of COTI-2 as Monotherapy or Combination Therapy for the Treatment of Malignancies—Full Text View—ClinicalTrials.gov. (2023, Şubat 15). https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02433626

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

Suni, V., Prathapachandra Kurup, M. R. ve Nethaji, M. (2006). Structural and spectral perspectives of a novel thiosemicarbazone synthesized from di-2-pyridyl ketone and 4-phenyl-3-thiosemicarbazide. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **63**(1), 174-181.

Supuran, C. T. (2008). Carbonic anhydrases: Novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nature Reviews Drug Discovery*, **7**(2), 168-181.

Supuran, C. T. (2010). Carbonic anhydrase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **20**(12), 3467-3474.

Supuran, C. T. (2011a). Carbonic anhydrase inhibition with natural products: Novel chemotypes and inhibition mechanisms. *Molecular Diversity*, **15**(2), 305-316.

Supuran, C. T. (2011b). Carbonic anhydrase inhibitors and activators for novel therapeutic applications. *Future Medicinal Chemistry*, **3**(9), 1165-1180.

Supuran, C. T. (2012). Structure-based drug discovery of carbonic anhydrase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **27**(6), 759-772.

Supuran, C. T. (2016a). How many carbonic anhydrase inhibition mechanisms exist? *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **31**(3), 345-360.

Supuran, C. T. (2016b). Structure and function of carbonic anhydrases. *Biochemical Journal*, **473**(14), 2023-2032.

Supuran, C. T. (2017). Carbonic anhydrase inhibition and the management of hypoxic tumors. *Metabolites*, **7**(3), 48.

Supuran, C. T. (2018). Carbonic anhydrase inhibitors as emerging agents for the treatment and imaging of hypoxic tumors. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **27**(12), 963-970.

Supuran, C. T. (2021). Emerging role of carbonic anhydrase inhibitors. *Clinical Science*, **135**(10), 1233-1249.

Supuran, C. T. ve De Simone, G. (2015). *Carbonic Anhydrases as Biocatalysts: From*

Theory to Medical and Industrial Applications. Amsterdam: Elsevier.

Supuran, C. T. ve Mugelli, A. (2019). Polypharmacology of carbonic anhydrase inhibitors. *Pharmadvances*, **01**(00).

Supuran, C. T. ve Nocentini, A. (2019). *Carbonic anhydrases: Biochemistry and Pharmacology of an Evergreen Pharmaceutical Target*. London: Academic Press.

Sümer Turanlıgil, N. C. ve Uyanıkgil, Y. (2010). Ubikitin- proteozom yolağının karsinojenezdeki rolü. *Archives Medical Review Journal*, **19**(1), 36-55.

Şentürk, K., Tan, O. U., Çiftçi, S. Y., Uçar, G. ve Palaska, E. (2012). Synthesis and Evaluation of Human Monoamine Oxidase Inhibitory Activities of Some 3,5-Diaryl-*N*-substituted-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-1-carbothioamide Derivatives. *Archiv Der Pharmazie*, **345**(9), 695-702.

Tak, V., Kanaujia, P. K., Pardasani, D., Gupta, A. K., Palit, M., Srivastava, R. K. ve Dubey, D. K. (2006). Electrospray ionization tandem mass spectral analysis of oxidation products of precursors of sulfur mustards. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, **20** (16), 2387-2394

Tars, K. ve Matulis, D. (2019). X-Ray Crystallographic Structures of High-Affinity and High-Selectivity Inhibitor Complexes with CA IX That Plays a Special Role in Cancer. İçinde D. Matulis (Ed.), *Carbonic Anhydrase as Drug Target* (ss. 203-213). Springer International Publishing.

Tars, K., Vullo, D., Kazaks, A., Leitans, J., Lends, A., Grandane, A. ve ark. (2013). Sulfocoumarins (1,2-benzoxathiine-2,2-dioxides): A class of potent and isoform-selective inhibitors of tumor-associated carbonic anhydrases. *Journal of Medicinal Chemistry*, **56**(1), 293-300.

Taşdemir, D., Karaküçük-Iyidoğan, A., Ulaşli, M., Taşkin-Tok, T., Oruç-Emre, E. I. E. I. ve Bayram, H. (2015). Synthesis, molecular modeling, and biological evaluation of novel chiral thiosemicarbazone derivatives as potent anticancer agents. *Chirality*, **27**(2), 177-188.

Thakare, P. P., Walunj, Y., Chavan, A., Bobade, V. D., Sarkar, D. ve Mhaske, P. C. (2020). Synthesis and antimycobacterial screening of new 4-(4-(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)quinoline derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry,* **57**, 3918–3929.

Thomas, J., Sampad., Jana, S., John, J., Liekens, S. ve Dehaen, W. (2016). A general metal-free route towards the synthesis of 1,2,3-triazoles from readily available primary amines and ketones. *Chemical communications (Cambridge, England)*, **52**(14), 2885-2888.

Tišler, M. (1956). Syntheses in the 4-Substituted Thiosemicarbazide Series. *Croatica Chemica Acta*, **28**(3), 147-154.

Trawally, M., Demir-Yazıcı, K., Angeli, A., Kaya, K., Akdemir, A., Supuran, C. T., ve Güzel-Akdemir, Ö. (2024). Thiosemicarbazone-benzenesulfonamide Derivatives as Human Carbonic Anhydrases Inhibitors: Synthesis, Characterization, and In silico Studies. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **24**(9), 649-667.

Trawally, T. (2023). *Studies on novel 4-thiazoline-containing benzenesulfonamide derivatives targeting the tumour-associated human carbonic anhydrase IX and XII enzymes for cancer therapy*. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, Türkiye.

Tron, G. C., Pirali, T., Billington, R. A., Canonico, P. L., Sorba, G. ve Genazzani, A. A. (2008). Click chemistry reactions in medicinal chemistry: Applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes. *Medicinal Research Reviews*, **28**(2), 278-308.

Tu, C., Silverman, D. N., Forsman, C., Jonsson, B. H. ve Lindskog, S. (1989). Role of Histidine 64 in the catalytic mechanism of human carbonic anhydrase II studied with a site-specific mutant. *Biochemistry*, **28**(19), 7913-7918.

Türeci, Ö., Sahin, U., Vollmar, E., Siemer, S., Göttert, E., Seitz, G. ve ark. (1998). Human carbonic anhydrase XII: cDNA cloning, expression, and chromosomal localization of a carbonic anhydrase gene that is overexpressed in some renal cell cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **95**(13), 7608-7613.

Vander Heiden, M. G., Cantley, L. C. ve Thompson, C. B. (2009). Understanding the Warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation. *Science (New York, N.Y.)*, **324**(5930), 1029-1033.

Vordermark, D., Kaffer, A., Riedl, S., Katzer, A. ve Flentje, M. (2005). Characterization of carbonic anhydrase IX (CA IX) as an endogenous marker of chronic hypoxia in live human tumor cells. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **61**(4), 1197-1207.

Vullo, D., Franchi, M., Gallori, E., Pastorek, J., Scozzafava, A., Pastorekova, S. ve Supuran, C. T. (2003). Carbonic anhydrase inhibitors: İnhibition of the tumor-associated isozyme IX with aromatic and heterocyclic sulfonamides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **13**(6), 1005-1009.

Wadsworth, H. J., Jenkins, S. M., Orlek, B. S., Cassidy, F., Clark, M. S. G., Brown, F. ve ark. (1992). Synthesis and muscarinic activities of quinuclidin-3-yltriazole and -tetrazole derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, **35**(7), 1280-1290.

Wan, J.-P., Cao, S. ve Liu, Y. (2015). A Metal- and Azide-Free Multicomponent Assembly toward Regioselective Construction of 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, **80**(18), 9028-9033.

Wang, H., Naghavi, M., Allen, C., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Carter, A. ve ark. (2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, **388**(10053), 1459-1544.

Wang, X.-X., Xin, Y., Li, Y., Xia, W.-J., Zhou, B., Ye, R.-R. ve Li, Y.-M. (2020). Copper-Catalyzed Decarboxylative Cycloaddition of Propiolic Acids, Azides, and Arylboronic Acids: Construction of Fully Substituted 1,2,3-Triazoles. *The Journal of organic chemistry*, **85**(5), 3576-3586.

Wang, Y., Jin, Q., Shiea, J. ve Sun, W. (2020). Wire Desorption Combined with Electrospray Ionization Mass Spectrometry: Direct Analysis of Small Organic and Large Biological Compounds. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, **31**(8), 1656-1664.

Wang, Y., Yihuo, A., Wang, L., Dong, S. ve Feng, X. (2022). Catalytic asymmetric synthesis of chiral azo compounds via interrupted Japp-Klingemann reaction with aryldiazonium salts. *Science China Chemistry*, **65**(3), 546-553.

Warburg, O. (1956). On the origin of cancer cells. *Science (New York, N.Y.)*, **123**(3191), 309-314.

Watson, P. H., Chia, S. K., Wykoff, C. C., Han, C., Leek, R. D., Sly, W. S. ve ark. (2003). Carbonic anhydrase XII is a marker of good prognosis in invasive breast carcinoma. *British Journal of Cancer*, **88**(7), 1065-1070.

White, K. A., Grillo-Hill, B. K. ve Barber, D. L. (2017). Cancer cell behaviors mediated by dysregulated pH dynamics at a glance. *Journal of Cell Science*, **130**(4), 663-669.

Whittington, D. A., Waheed, A., Ulmasov, B., Shah, G. N., Grubb, J. H., Sly, W. S. ve Christianson, D. W. (2001). Crystal structure of the dimeric extracellular domain of human carbonic anhydrase XII, a bitopic membrane protein overexpressed in certain cancer tumor cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **98**(17), 9545-9550.

Wilden, J. D. (2010). The Sulfonamide Motif as a Synthetic Tool. *Journal of Chemical Research*, **34**(10), 541-548.

Williams, D. H. ve Fleming, I. (1989). *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry* (4. basım). McGraw-Hill Book Company Europe.

Winum, J. Y., Scozzafava, A., Montero, J. L. ve Supuran, C. T. (2005). Sulfamates and their therapeutic potential. *Medicinal Research Reviews*, **25**(2), 186-228.

Winum, J. Y., Scozzafava, A., Montero, J. L. ve Supuran, C. T. (2006). Therapeutic potential of sulfamides as enzymes inhibitors. *Medicinal Research Reviews*, **26**(6), 767-792.

Winum, J.-Y. (2014). Classical sulfonamides and their bioisosters as carbonic anhydrase inhibitors. İçinde C. T. Supuran ve C. Capasso, *Targeting carbonic anhydrases Claudiu T. Supuran, University of Florence, Italy, Clemente Capasso, Italian National Research Council*; **14**, 18–33.

Wright, S. W. ve Hallstrom, K. N. (2006). A convenient preparation of heteroaryl sulfonamides and sulfonyl fluorides from heteroaryl thiols. *The Journal of organic chemistry*, **71**(3), 1080-1084.

Wu, Y.-M., Deng, J., Li, Y. ve Chen, Q.-Y. (2005). Regiospecific Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted-1,2,3-triazole via One-Pot Reaction Promoted by Copper(I) Salt. *Synthesis*, 2005, 1314-1318.

Wykoff, C. C., Beasley, N. J. P., Watson, P. H., Turner, K. J., Pastorek, J., Sibtain, A. ve ark. (2000a). Hypoxia-inducible expression of tumor-associated carbonic anhydrases. *Cancer Research*, **60**(24), 7075-7083.

Wykoff, C. C., Beasley, N. J. P., Watson, P. H., Turner, K. J., Pastorek, J., Sibtain, A. ve ark. (2000b). Hypoxia-inducible Expression of Tumor-associated Carbonic Anhydrases. *Cancer Research*, **60**(24), 7075-7083.

Wykoff, C. C., Beasley, N., Watson, P. H., Campo, L., Chia, S. K., English, R. ve ark. (2001). Expression of the Hypoxia-Inducible and Tumor-Associated Carbonic Anhydrases in Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. *The American Journal of Pathology*, **158**(3), 1011-1019.

Xu, S., Rouzer, C. A. ve Marnett, L. J. (2014). Oxicams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB life*, **66**(12), 803-811.

Xu, Y.-S., Chigan, J.-Z., Li, J.-Q., Ding, H.-H., Sun, L.-Y., Liu, L. ve ark. (2022). Hydroxamate and thiosemicarbazone: Two highly promising scaffolds for the development of SARS-CoV-2 antivirals. *Bioorganic chemistry*, **124**, 105799.

Yan, S.-J., Liu, Y. J., Chen Y. L., Liu, L., Lin, J. (2010). An efficient one-pot synthesis of heterocycle-fused 1,2,3-triazole derivatives as anti-cancer agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **20**(17), 5225-5228.

Yıldız, M., Ünver, H., Erdener, D., Kiraz, A. ve Iskeleli, N. O. (2009). Synthesis, spectroscopic studies and crystal structure of (E)-2-(2,4-dihydroxybenzylidene)thiosemicarbazone and (E)-2-[(1H-indol-3-yl)methylene]thiosemicarbazone. *Journal of Molecular Structure*, **919**(1-3), 227-234.

Yoo, C. W., Nam, B.-H., Kim, J.-Y., Shin, H.-J., Lim, H., Lee, S., Lee, S.-K. ve ark. (2010). Carbonic anhydrase XII expression is associated with histologic grade of cervical cancer and superior radiotherapy outcome. *Radiation oncology (London, England)*, **5**, 101.

Zatovicova, M., Jelenska, L., Hulikova, A., Csaderova, L., Ditte, Z., Ditte, P. ve ark. (2010). Carbonic Anhydrase IX as an Anticancer Therapy Target: Preclinical Evaluation of Internalizing Monoclonal Antibody Directed to Catalytic Domain. *Current Pharmaceutical Design*, **16**(29), 3255-3263.

Zatovicova, M. ve Pastoreková, S. (2013). Modulation of cell surface density of carbonic anhydrase IX by shedding of the ectodomain and endocytosis. *Acta Virologica*, **57**(2), 257-264.

Závada, J., Závadová, Z., Pastoreková, S., Čiampor, F., Pastorek, J. ve Zelník, V. (1993). Expression of MaTu-MN protein in human tumor cultures and in clinical specimens. *International Journal of Cancer*, **54**(2), 268-274.

Zeghada, S., Bentabed-Ababsa, G., Derdour, A., Abdelmounim, S., Domingo, L. R., Sáez, J. A. ve ark. (2011). A combined experimental and theoretical study of the thermal cycloaddition of aryl azides with activated alkenes. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **9**(11), 4295.

Zhang, J., Jin, G., Xiao, S., Wu, J. ve Cao, S. (2013). Novel synthesis of 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles via a one-pot three-component reaction of boronic acids, azide, and active methylene ketones. *Tetrahedron*, **69**(10), 2352-2356.

Zhang, L., Chen, X., Xue, P., Sun, H. H. Y., Williams, I. D., Sharpless, K. B. ve ark. (2005). Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. *Journal of the American Chemical Society*, **127**(46), 15998-15999.

Zhao, W. J., Yang, L. ve Lu, K. (2012). Identification of Self-Assembly Products of L-Valine Mediated by Phosphorus Trichloride by ESI Mass Spcetrometry. *Advanced Materials Research*, **365**, 263-266.

Zheng, J., Avvaru, B. S., Tu, C., McKenna, R. ve Silverman, D. N. (2008). Role of hydrophilic residues in proton transfer during catalysis by human carbonic anhydrase II. *Biochemistry*, **47**(46), 12028-12036.

Zhou, N., Lu, K., Liu, Y., Chen, Y., Tang, G., Cao, S.-X. ve ark. (2002). Electrospray ionization mass spectrometric studies of phosphorus oxychloride directed synthesis of homo-oligopeptide ester librarie*s*. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, **16**(10), 919–922

Zhou, S., Hou, X., Li, L., Guo, L., Wang, H., Mao, L. ve ark. (2023). Discovery of dolutegravir-1,2,3-triazole derivatives against prostate cancer via inducing DNA damage. *Bioorganic Chemistry*, **141**, 106926.

Zhou, X. ve Ouyang, Z. (2016). Ion transfer between ion source and mass spectrometer inlet: Electro-hydrodynamic simulation and experimental validation. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, **30**, 29–33.

Zilla, M. K., Nayak, D., Vishwakarma, R. A., Sharma, P. R., Goswami, A. ve Ali, A. (2014). A convergent synthesis of alkyne–azide cycloaddition derivatives of 4-α,β-2-propyne podophyllotoxin depicting potent cytotoxic activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **77**, 47-55.

Zugazagoitia, J., Guedes, C., Ponce, S., Ferrer, I., Molina-Pinelo, S. ve Paz-Ares, L. (2016). Current Challenges in Cancer Treatment. *Clinical Therapeutics*, **38**(7), 1551-1566.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

KARBONİK ANHİDRAZ HCA IX/XII ENZİM İNHİBİSYONU GÖSTEREBİLECEK SÜLFONAMİD ARTIĞI TAŞIYAN TRİAZOL TÜREVİ YENİ MOLEKÜLLER ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

ORİJİNALLİK RAPORU

%17	%15	%10	%8
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	%5
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%3
3	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	%3
4	noesis.uis.edu.co İnternet Kaynağı	%1
5	Muhammed Trawally, Kübra Demir-Yazıcı, Andrea Angeli, Kerem Kaya, Atilla Akdemir, Claudiu T. Supuran, Özlen Güzel-Akdemir. "Thiosemicarbazone-benzenesulfonamide Derivatives as Human Carbonic Anhydrases Inhibitors: Synthesis, Characterization, and In silico Studies", Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2024 Yayın	%1