

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**4-METOKSİFENİL VE 4-HİDROKSİFENİLÜNİTESİ TAŞIYAN 1,2,4-
TRIAZOLLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOKİMYASAL
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Dilek ÜNLÜER

**EKİM 2010
TRABZON**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**4-METOKSİFENİL VE 4-HİDROKSİFENİLÜNİTESİ TAŞIYAN 1,2,4-
TRIAZOLLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOKİMYASAL
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Dilek ÜNLÜER

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde
“Yüksek Lisans (Kimya)”
Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih :06/09/2010
Tezin Savunma Tarihi :13/10/2010**

**Tez Danışmanı : Doç. Dr. Kemal SANCAK
Jüri Üyesi :Prof. Dr. Nurettin YAYLI
Jüri Üyesi : Prof. Dr. Şule BAHÇECİ**

Enstitü Müdürü : Prof. Dr. Salih TERZİOĞLU

Trabzon 2010

ÖNSÖZ

KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans programında hazırlanan “4-Metoksifenil ve 4-Hidroksifenil ünitesi taşıyan 1,2,4-triazollerin sentezi, karakterizasyonu ve biyokimyasal özelliklerinin incelenmesi” başlıklı tez çalışması KTÜ Fen Fakültesi, Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvar’ında gerçekleştirilmiştir.

Gerek yapılan çalışmaların belirlenmesinde, gerekse bu çalışmaların teorik ve pratik uygulamalarında her zaman yanımda olan, destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak gelecek için yetişmiş bireyler olmamıza yardımcı olan, kimi zaman baba, kimi zaman ağabey edasıyla yanı başımda olarak bizleri hayata karşı güçlü bireyler olmaya doğru yönlendiren Saygıdeğer Hocam Doç. Dr. Kemal SANCAK’ a sonsuz teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım.

İçinde bulunmaktan büyük bir onur duyduğum bu ekipte yer alan Değerli Hocalarım Yrd. Doç. Dr. Yasemin ÜNVER’ e ve Arş. Gör. Esra DÜĞDÜ ‘ ye yardımlarına her ihtiyaç duyduğumda değerli bilgilerini ve dostluklarını benden esirgemedikleri için teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımızı beraberce sürdürdüğümüz ekip arkadaşlarımdan her birine eğitim ve çalışma hayatlarında başarılar dilerim.

Antioksidan tayin çalışmalarımın gerçekleştirilmesinde, yardımlarını ve imkanlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Münevver SÖKMEN’ e, Antimikrobial özelliklerin tayin edilmesinde emeği geçen Sayın Doç. Dr. Şengül Alpay Karaoğlu ve yine bu çalışmada sentezlenen maddelerin karakterizasyonunda kullanılan NMR spekturumlarını kaydeden Sayın Uzman Dr. Gülsev DİLBER ‘e teşekkür ederim.

Bütün hayatım boyunca destekleriyle yanımda olan, sevgileriyle beni hayata hazırlayan aileme ve özellikle ağabeyim Cemal ÜNLÜER’e emeklerinden dolayı şükranlarımı sunarım.

Dilek ÜNLÜER
Trabzon 2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET.....	V
SUMMARY.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
SEMBOLLER DİZİNİ.....	IX
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	16
2.1. Orijinal Nitelikte Bileşiklerin Sentezi.....	16
2.1.1. 4-(4-metoksifeniletıl)-5-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (51).....	16
2.1.2. 5-etıl-4-(4-metoksifeniletıl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (52).....	17
2.1.3. 4-(4-metoksifeniletıl)-5-propıl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (53).....	18
2.1.4. 4-(4-metoksifeniletıl)-5-(tiyofen-2-ilmetıl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (54).....	19
2.1.5. 5-benzıl-4-(4-metoksifeniletıl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (55).....	20
2.1.6. 5-(4-bromobenzıl)-4-(4-metoksifeniletıl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (56).....	21
2.1.7. 4-(4-metoksifeniletıl)-5-(4-nitrobenzıl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (57).....	22
2.1.8. 4-(4-metoksifeniletıl)-5-p-tolıl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (58).....	23
2.1.9. 5-(4-klorobenzıl)-4-(4-metoksifeniletıl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (59).....	24
2.1.10. 4-(4-hidroksifeniletıl)-5-metıl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (61).....	25
2.1.11. 5-etıl-4-(4-hidroksifeniletıl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (62).....	26
2.1.12. 4-(4-hidroksifeniletıl)-5-propıl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (63).....	27
2.1.13. 4-(4-hidroksifeniletıl)-5-(tiyofen-2-ilmetıl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (64).....	28
2.1.14. 5-benzıl-4-(4-hidroksifeniletıl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (65).....	29
2.2. Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Tayinleri.....	30
2.2.1. Antimikrobiaı Test Yöntemi.....	30
2.2.1.1. Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu.....	30
2.2.2. Antioksidan Aktivite Test Yöntemi.....	31

2.2.2.1.	DPPH Yöntemi	31
2.2.2.2.	β -Karoten (Linoleik Asit Oksidatif İnhibisyon) Yöntemi.....	32
3.	BULGULAR VE TARTIŞMALAR	36
3.1.	Bileşiklerin Spektroskopik Sonuçları ve Değerlendirilmesi.....	36
4.	SONUÇLAR	52
5.	ÖNERİLER	57
6.	KAYNAKLAR	58
7.	EKLLER	63
ÖZGEÇMİŞ		

ÖZET

Bu çalışmada, 2-(4-metoksifenil)etilamin'in, bir seri Ester etoksi karbonil hidrazon'la (37 tipi) reaksiyonundan orijinal 9 adet, 4-(4-metoksifeniletil)-5-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (51), 5-etil-4-(4-metoksifeniletil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (52), 4-(4-metoksifeniletil)-5-propil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (53), 4-(4-metoksifeniletil)-5-(tiyofen-2-ilmetil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (54), 5-benzil-4-(4-metoksifeniletil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (55), 5-(4-bromobenzil)-4-(4-metoksifeniletil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (56), 4-(4-metoksifeniletil)-5-(4-nitrobenzil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (57), 4-(4-metoksifeniletil)-5-p-tolil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (58), 5-(4-klorobenzil)-4-(4-metoksifeniletil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on(59) bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden birkaçı ile (51, 52, 53, 54 ve 55) BBr₃ reaksiyonundan katekol türevi olan 5 adet, 4-(4-hidroksifeniletil)-5-metil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (61), 5-etil-4-(4-hidroksifeniletil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (62), 4-(4-hidroksifeniletil)-5-propil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (63), 4-(4-hidroksifeniletil)-5-(tiyofen-2-ilmetil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (64), 5-benzil-4-(4-hidroksifeniletil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (65) bileşiklerine ulaşılmıştır.

Katekol türevi taşıdığı düşünülen bileşiklerin Antioksidan ve Antimikrobial aktiviteleri test edilmiş, ancak Antioksidan aktiviteleri negatif sonuçlar verirken, Antimikrobial aktivite 58 ve 64 nolu bileşiklerde gözlenmiştir.

Sentezlenen orijinal nitelikte 14 adet bileşiğin yapı aydınlatılması IR , ¹H-NMR , ¹³C-NMR spektroskopisi yöntemleri kullanılarak yapılmıştır ve sentezlere ilişkin reaksiyon mekanizmaları önerilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ester etoksi karbonil hidrazon, Katekol, 1,2,4-triazol, 2-(4-metoksifenil)etilamin, Bortribromür, Antioksidan, Antimikrobial aktivite.

SUMMARY

Synthesis and Characterization of 1,2,4-triazoles Consisting of 4-methoxyphenyl and 4-hydroxyphenyl

In this study, novel 9 compounds 4-(4-methoxyphenylethyl)-5-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one (51), 5-ethyl-4-(4-methoxyphenylethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one (52), 4-(4-methoxyphenylethyl)-5-propyl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one (53), 4-(4-methoxyphenylethyl)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one (54), 5-benzyl-4-(4-methoxyphenylethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one (55), 5-(4-bromobenzyl)-4-(4-methoxyphenylethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one (56), 4-(4-methoxyphenylethyl)-5-(4-nitrobenzyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one (57), 4-(4-methoxyphenylethyl)-5-p-tolyl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one (58), 5-(4-chlorobenzyl)-4-(4-methoxyphenylethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one (59) were synthesized from reaction 2-(4-methoxyphenyl)ethylamine and a series of ester ethoxy carbonyl hydrazones. Some of these compounds were treated with BBr_3 to obtain novel 5 catechol containing compounds namely, 4-(4-hydroxyphenylethyl)-5-methyl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one (61), 5-ethyl-4-(4-hydroxyphenylethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one (62), 4-(4-hydroxyphenylethyl)-5-propyl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one (63), 4-(4-hydroxyphenylethyl)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one (64), 5-benzyl-4-(4-hydroxyphenylethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one (65).

Compounds were thought that contain catechol character were tested for their antioxidant and antimicrobial properties however all of them gave negative results for antioxidant activities. It's determined that antimicrobial activities 58 and 64 number compounds.

The structure of 14 novel compounds synthesized in this study were analyzed by IR, $^1\text{H-NMR}$ & $^{13}\text{C-NMR}$ spectroscopy and reaction mechanisms were proposed for the general synthesis.

Key Words: Ester ethoxy carbonyl hydrazones, Catechol, 1,2,4-triazol, 2-(4-methoxyphenyl)ethylamine, Boron tribromide, Antioxidant, Antimicrobial activities.

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. 51 Bileşiğın x-ray ORTEP diyagramı	44
Şekil 2. 51 bileşiğının b akseni boyunca alınan kristal paket diyagramı.....	44
Şekil 3. 55 Bileşiğının x-ray ORTEP diyagramı	45

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Formüller tablosu (literatürde atf yapılan maddeler)	11
Tablo 2. Formüller Tablosu (Sentez maddeleri).....	32
Tablo 3. 50 Tipi bileşiklerin IR spektral verileri (KBr,cm ⁻¹ ,v ⁻)	37
Tablo 4. 50 Tipi bileşiklerin ¹ H-NMR spektral verileri (DMSO-d6/ δ).....	39
Tablo 5. 50 Tipi bileşiklerin ¹³ C-NMR (APT) spektral verileri (DMSO-d6/ δ)	42
Tablo 6. 60 nolu bileşiğin IR spektral verileri (KBr,cm ⁻¹ ,v ⁻).....	46
Tablo 7. 60 nolu Bileşiğin ¹ H-NMR spektral verileri (DMSO-d6/ δ)	47
Tablo 8. 60 nolu bileşiğin ¹³ C-NMR (APT) spektral verileri (DMSO-d6/ δ)	49
Tablo 9. 50 ve 60 tipi bileşiklerin antibakteriyal aktivite tayinleri	50

SEMBOLLER DİZİNİ

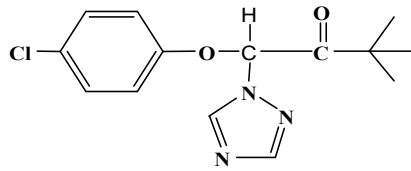
APT	: Bağlı Proton Testi
CDCl ₃	: Dötoro Kloroform
DMSO	: Di Metil Sülfoksit
DPPH	: 2,2-Di Fenil Pikril Hidrazil
E.n.	: Erime noktası
IR	: İnfraret Spektroskopisi
KBr	: Potasyum Bromür
m	: Multiplet
R	: Alkil
TMS	: Tetra Metil Silan
⁰ C	: Santigrat derece
¹³ C-NMR	: Karbon-13 Nükleer Magnetik Rezonans
¹ H-NMR	: Proton Nükleer Magnetik Rezonans

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

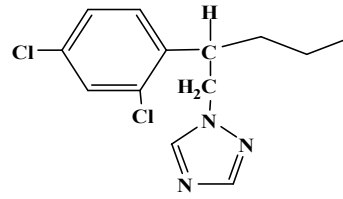
Triazoller; heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturmakla beraber bu çekirdeğin benzo kaynaşmış halkaları, çeşitli alkil türevleri ve diğer fonksiyonel gruplar içeren türevleri de oldukça dikkat çekmektedir. Bunların pek çoğu patent haline getirilmiş, günümüzde ticari olarak kullanılan bileşikler niteliğindedir [1,2,3]. Bilindiği gibi beş üyeli halkaların üç boyutlu yapıları incelendiğinde yapısal olarak imidazoller, triazoller, tiyodiazoller ve pirazoller yüksek bir benzerliğe sahiptirler ve bu yüzden birbirlerinin biozoesterleri olarak tanımlanırlar. Yani bu beş üyeli halkalar birbirleriyle biozoesterik olarak yer değiştirdiğinde biyolojik bir dönüşüm ortaya çıkar. Bu dönüşümün temeli anahtar beş üyeli çekirdeğin var olmasıdır [4,5,6,7].

Bu ve benzer amaçlara yönelik olarak günümüzde pek çok antimantar ilaç dizaynı gerçekleştirilmektedir [8, 9, 10, 11].



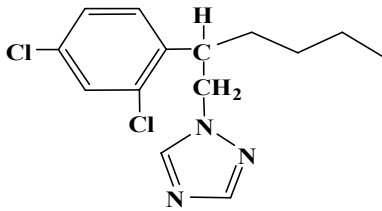
Tiadinefon

1



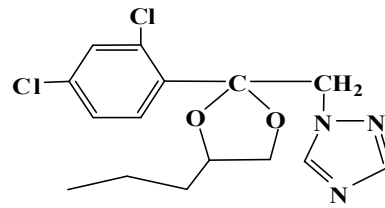
Penconazole

2



Hexaconazole

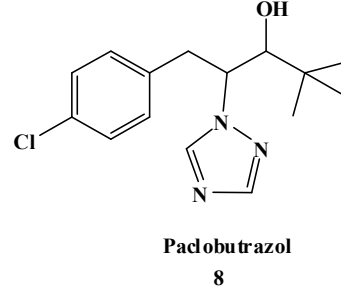
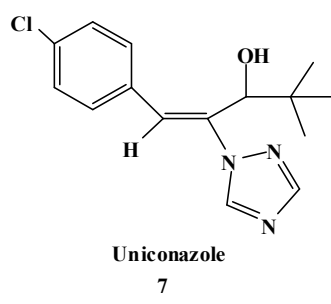
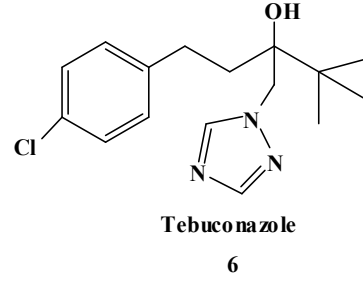
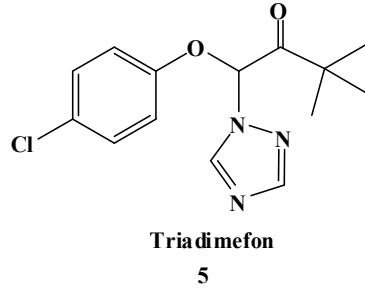
3



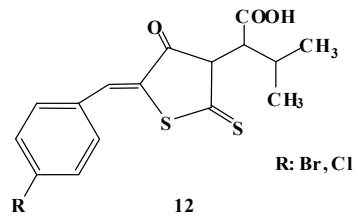
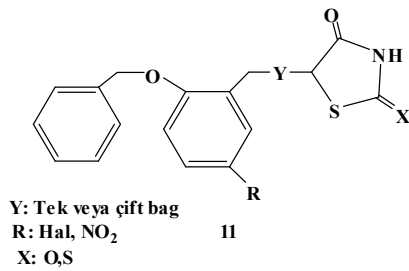
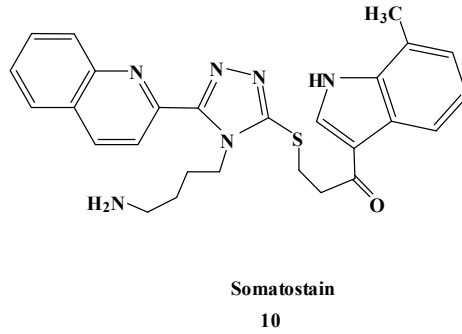
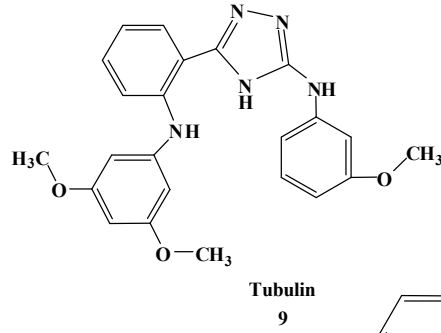
Propiconazole

4

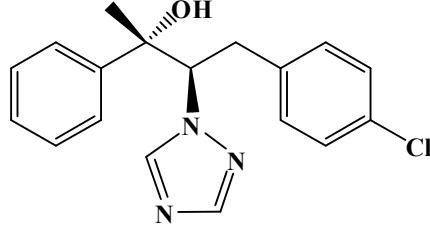
Bir başka alanda tarım kimyasalları olarak aşağıdaki yapılar halen ziraide kullanıma devam etmektedir [12].



Günümüzde etkili antikanser ilaçlar olarak kullanılan bazı 1,2,4-triazol türevleri ve onların izoesterleri olarak düşünülen bazı tiyazol türevi antikanser ilaçların moleküler yapıları aşağıda çıkarılmıştır [13].

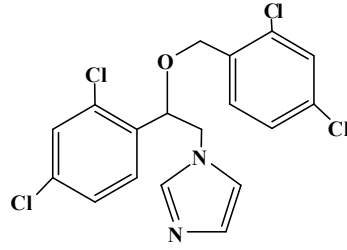


Bitkilerde büyümeden sorumlu olan brassinosteroidin biosentezinde inhibitör olarak kullanılan birassinazolde bir triazol türevi olup yapısı aşağıda gösterilmiştir [14].

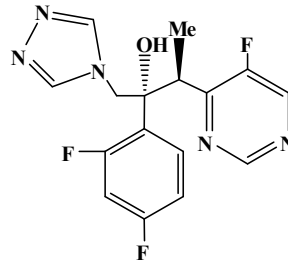


Brassinazol
13

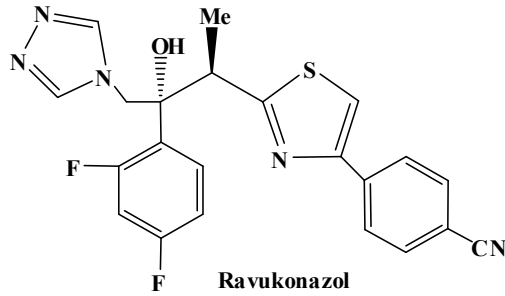
1,2,4-triazol, 1,2,4-triazol-5on gibi hetero halkaları bir arada içeren diğer bazı antimantar yapılar aşağıya çıkarılmıştır [15, 16, 17, 18, 19, 20, 21].



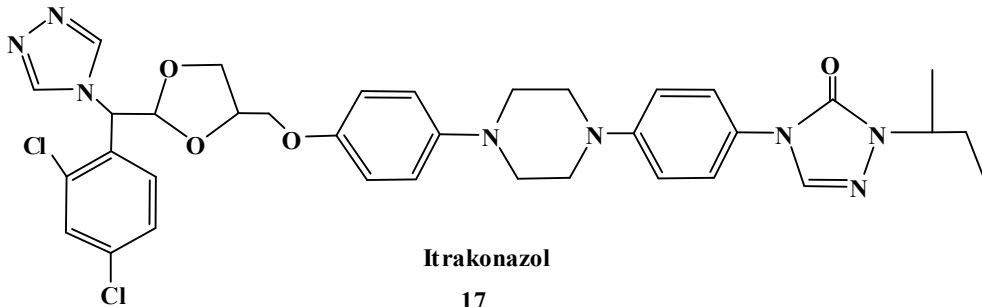
Mukonazol
14



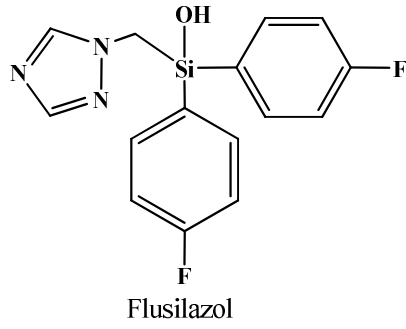
Vorikonazol
15



Ravukonazol
16

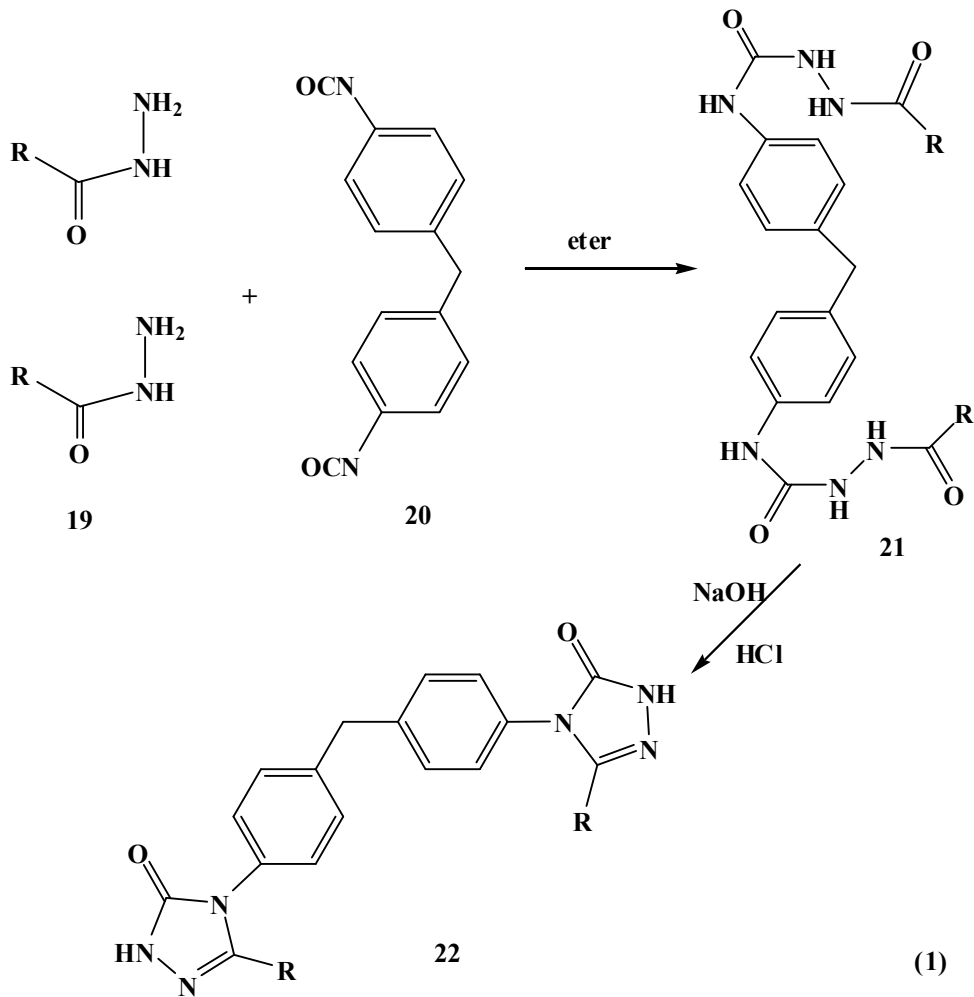


Itrakonazol
17

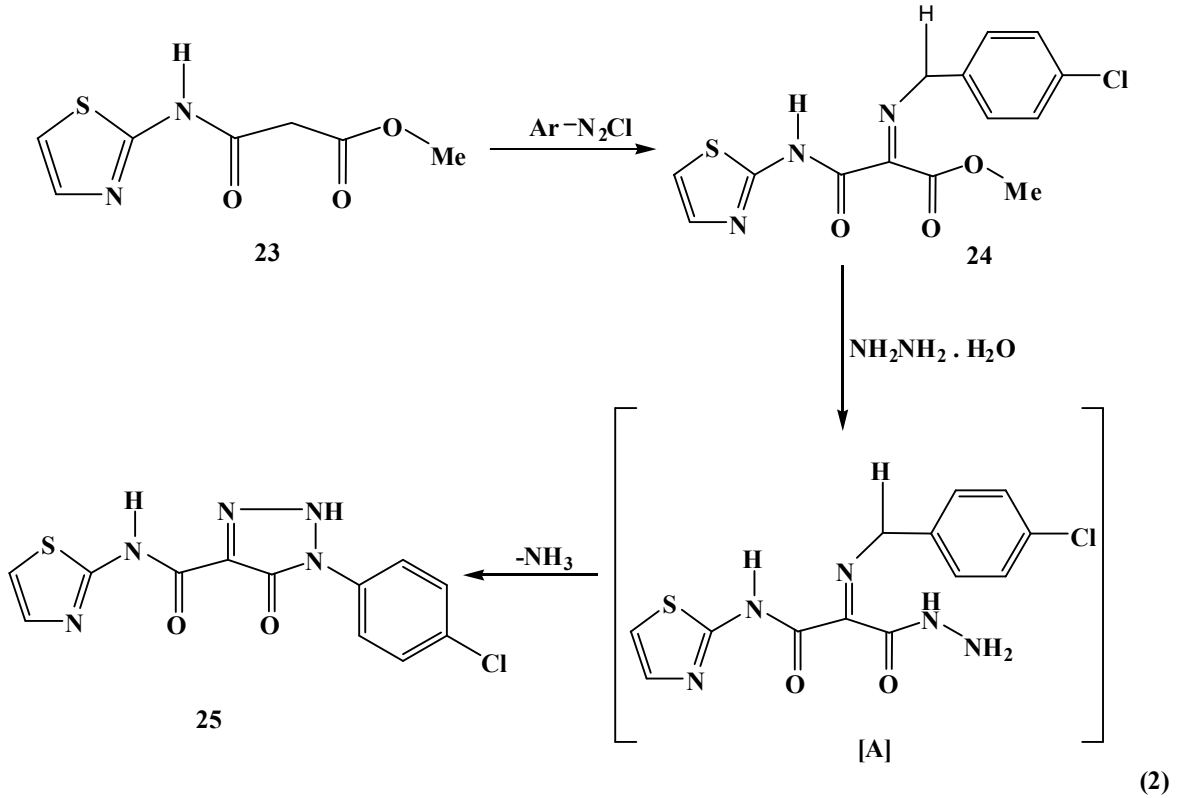


18

1,2,4-triazol halka sistemlerinin oluşturulmasında çeşitli sentez yöntemleri literatürlerde bildirilmektedir. Bunlardan birinde [22, 23] semikarbazitlerin izosiyanatlarla oluşturuldukları 1-substitüe semikarbazitlerin bazik ortamda siklizasyonudur. Reaksiyon aşağıda gösterildiği gibidir (1). Bu reaksiyonda bis 1,2,4-triazol-5-onlar elde edilmiştir.

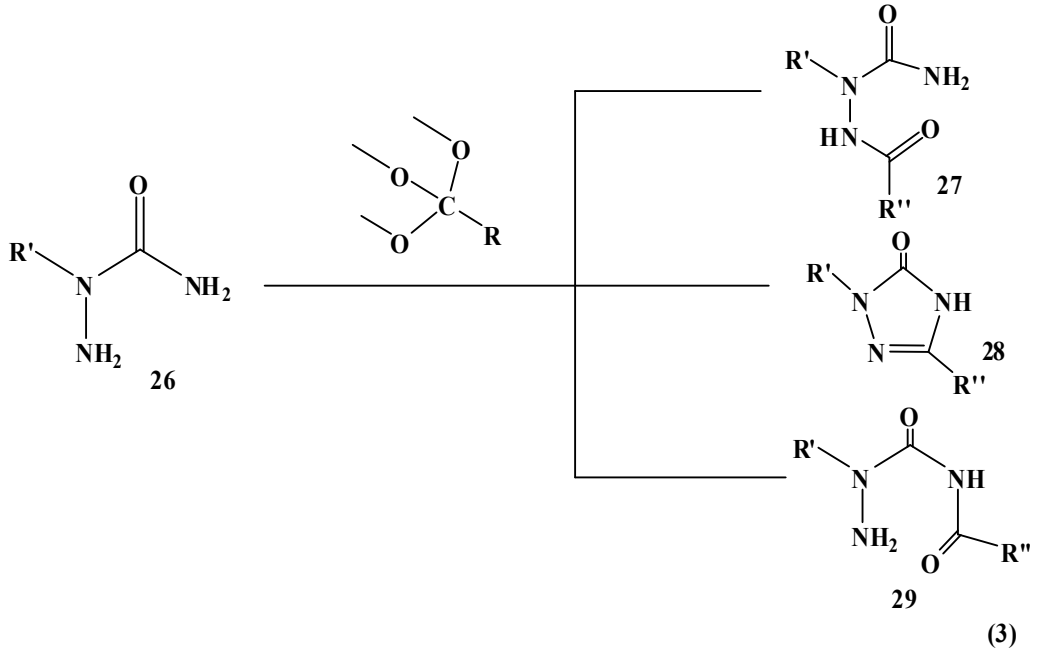


Bir diğer ilginç 1,2,4-triazol sentez yöntemi metil-2-tiyazol-2-ilkarbamoil)asetatın(23) diazonyum tuzları eşliğindeki reaksiyonuyla elde edilen metil-2-(2-arilhidrazon)-2-(tiyazol-2-il-karbamoil)asetatların(24) hidrazin ile muamelesinden oluşan intermediat nitelikteki hidrazitin (A tipi) oluşumu üzerinden gerçekleşen siklizasyon reaksiyonlarıdır. Reaksiyonda 2,4-disubstitüe 1,2,4-triazol-5-onların sentezi hidrazinden amonyak eliminasyonu ile yürümektedir [24]. Reaksiyon yürüyüşü aşağıdaki şekildedir (2).



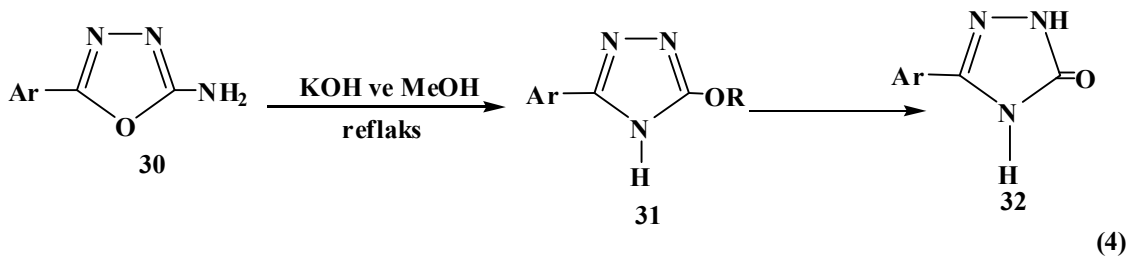
Burada sentezlenen 25 tipi triazol türevlerinin yüksek tansiyon düşürücü etkiye sahip olduğu literatürde bildirilmektedir.

Triazol halka sisteminin oluşturulmasında kullanılan daha yaygın yöntemlerden biri n-alkilsemikarbazitlerin, ortoesterlerle vermiş olduğu reaksiyondur. Ancak bu tür reaksiyonlarda alternatif ürünlerin oluşma ihtimali de oldukça yüksek görülmektedir. Böyle bir reaksiyon yolunda muhtemel ürünler, alkil hidrazit ve ortoesterler olmakla birlikte reaksiyon basamakları aşağıda gösterildiği gibidir (3) [25].



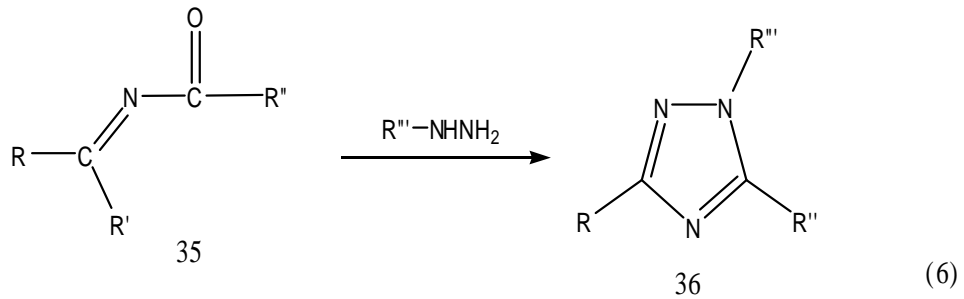
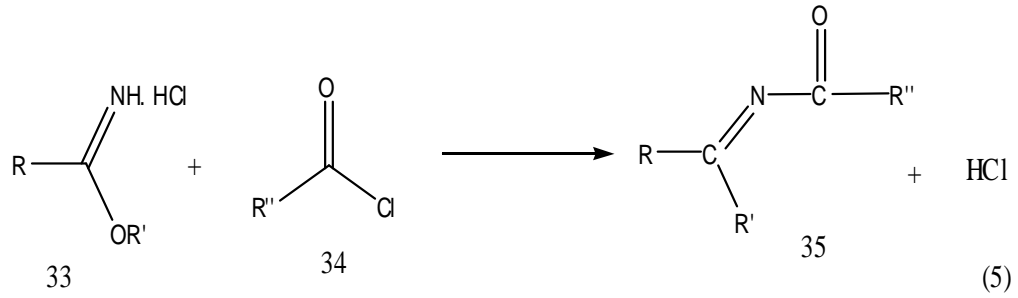
Yukarıdaki denklemde görüldüğü gibi 27 ve 28 tipi semikarbazit türevleri bu reaksiyonda ağırlıklı ürün olarak yer almakta ve 1,2,4-triazol halkasının verimi oldukça düşük olarak gerçekleşmektedir.

Triazol bileşiklerinin bir başka ilginç reaksiyon yolu semikarbazitlerin BrCN(siyanbromür) ile reaksiyonundan elde edilen 2-amino-1,3,4-oksodiazol türevlerinin metanol veya etanol ortamında KOH'le muamelesinden elde edilen 3-alkoksi-1,2,4-triazollerin asitle muamelesinden 1,2,4-triazol-3(5)-on'ların oluşmasıdır. (4) [26].

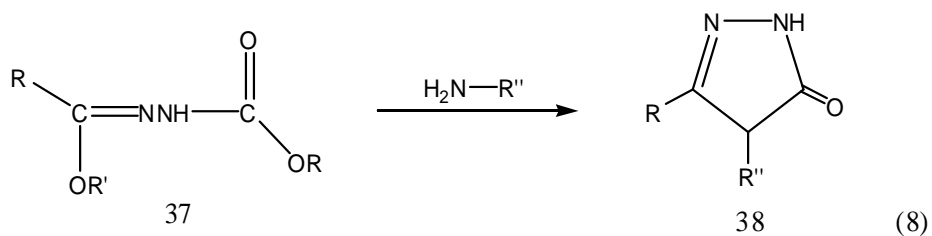
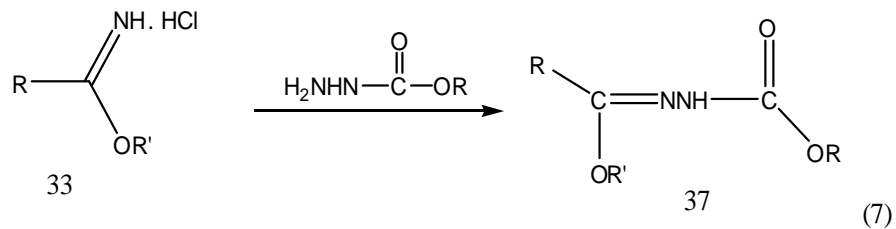


Aynı çalışmada elde edilen triazol-5-on türevlerinin sakinleştirici ve kas gevşetici aktivite gösterdikleri ortaya konulmuştur.

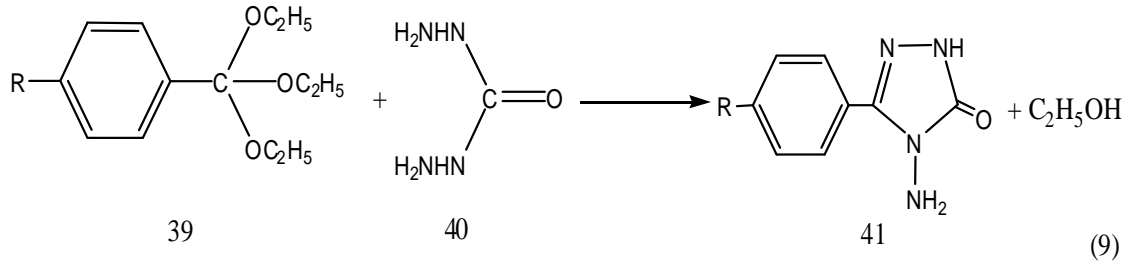
Nitrillere alkol katılması üzerinden elde edilen iminoesterlerin açılklorür yada bromürle reaksiyonu sonucu oluşan N-alkoksi karbonil iminoesterler, hidrazin yada hidrazin türevleriyle reaksiyona sokulduklarında 3,5-disubstitüe-1,2,4-triazolleri oluştururlar (5,6) [27, 28, 29].



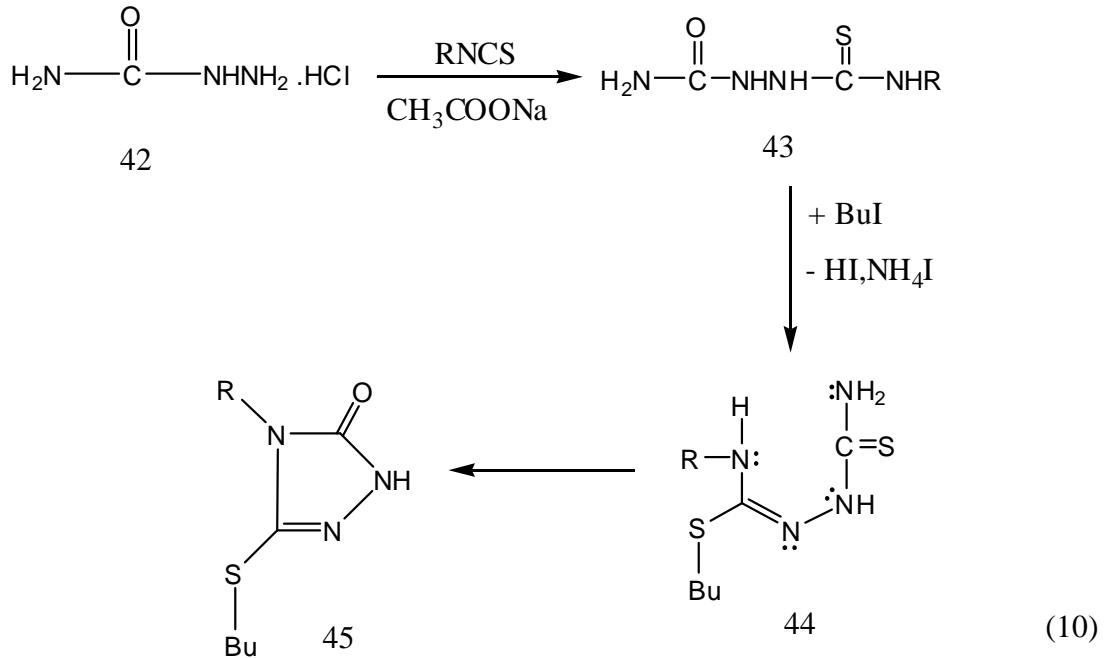
İminoester hidroklorürlerin etilkarbazat veya tersiyerbütüilkarbazat ile reaksiyonundan oluşan etilasetatalkoksikarbonil hidrazonlar(37) hidrazin(yada hidrazin türevi), hidroksiamin yada bir aminle reaksiyona sokulduğunda 1,2,4-triazol-5-on halka sistemini ortaya koyduğu literatürde bildirilmektedir (7,8) [30, 31, 32, 33].



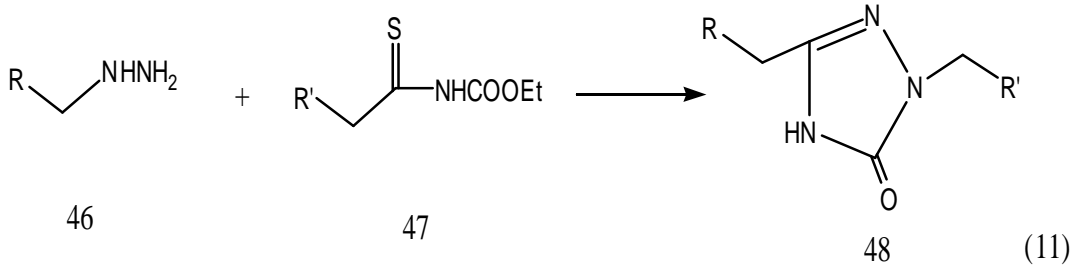
Triazol-5(3)-on'ların sentezine oldukça uygun bir yöntemde trietilortoformat esterlerinin karbohidrazidile reaksiyonudur (9) [34].



1,2,4-triazol-5(3)-on türevlerinin eldesinde ilginç bir yöntemde semikarbazit hidroklorürlerin, alkil izotiyosiyanatlarla reaksiyonundan elde edilen tiyobiürelerin alkil iyodürlerle alkilasyonu üzerinden halka kapanması reaksiyonudur (10) [35].

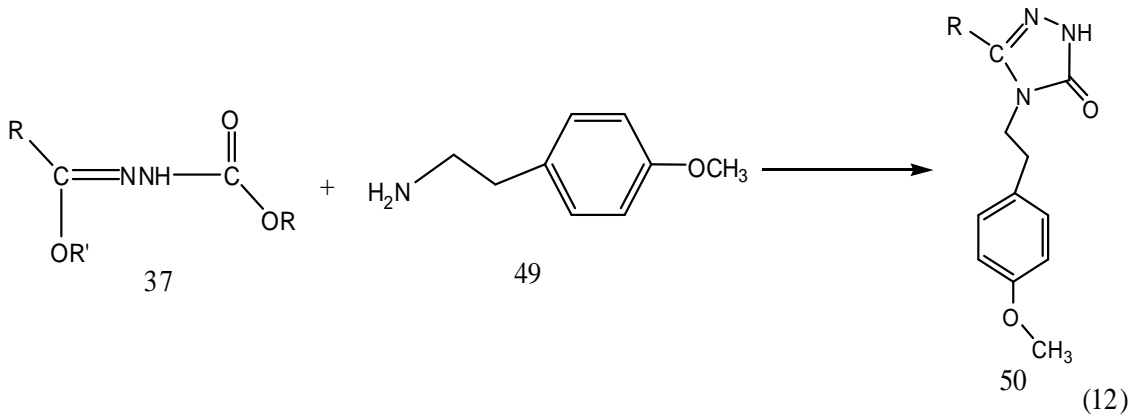


N-karboetoksitiyopropioamidin değişik hidrazin türevleriyle reaksiyonu ilginç bir şekilde dialkil-1,2,4-triazol-5(3)-onların oluşmasında değişik bir sentez yöntemi olarak literatürde kaydedilmiştir (11) [36].



Bu çalışmada 5-substitüe-1,2,4-triazol-5(3)-on halkasının 4 pozisyonunda 4-(2-metoksifeniletıl ve 4-hidroksifeniletıl birimlerini içeren triazol türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu çerçevede sentezlenen bileşiklerin antimikrobial ve antioksidan özellikleri test edilmiştir.

Çalışmamızda bazı nitrillerden elde edilen iminoesterlerin, etilkarbazatla reaksiyonundan elde edilen 37 tipi ester etoksikarbonil hidrazonların 2-(4-metoksifenil)etilamin(49) ile reaksiyona sokularak yeni 9 adet triazol türevi bileşik elde edilmiştir (12).

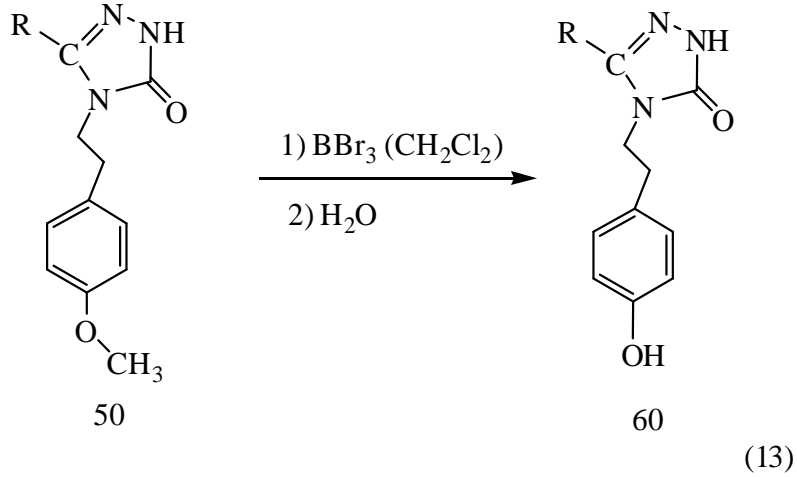


R/ Ar	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇						
Bileşik No	51	52	53	54	55	56	57	58	59

Denklem 12 gereği elde edilen 50 tipi bileşikler : 4-(4-metoksifeniletıl)-5metil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (51), 5-etil-4-(4-metoksifeniletıl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (52), 4-(4-metoksifeniletıl)-5-propil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (53), 4-(4-metoksifeniletıl)-5-(tiyofen-2-ilmetil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (54), 5-benzil-4-(4-metoksifeniletıl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (55), 5-(4-bromobenzil)-4-(4-metoksifeniletıl)-2H-1,2,4-triazol-

3(4H)-on (56), 4-(4-metoksifeniletıl)-5-(4-nitrobenzil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (57), 4-(4-metoksifeniletıl)-5-p-tolıl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (58), 5-(4-klorobenzil)-4-(4-metoksifeniletıl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on(59)'ıdır.

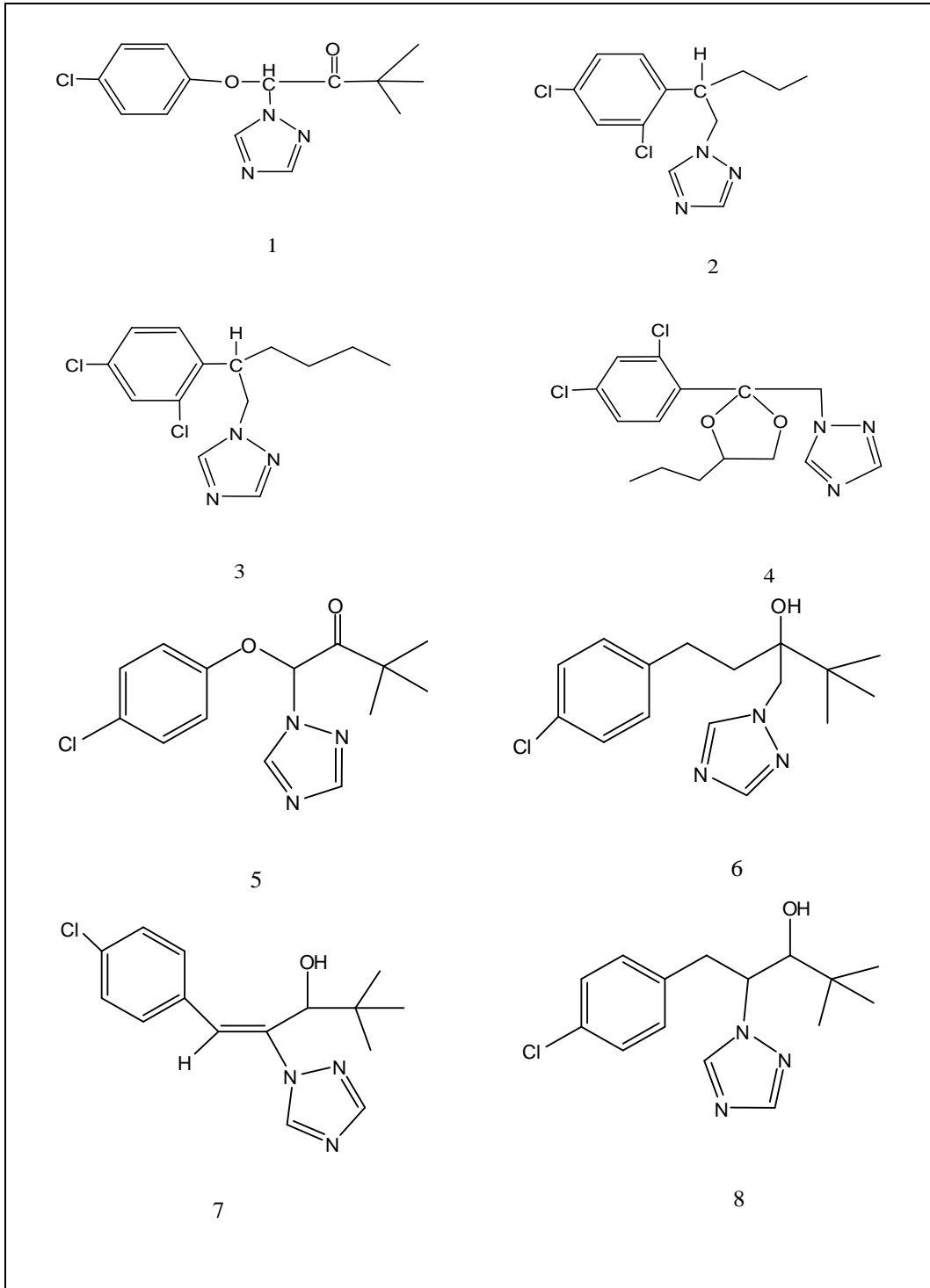
Çalışmamızın senteze ilişkin 2. ana bölümde sentezlenen 50 tipi bileşiklerden 5 tanesi seçilerek (51, 52, 53, 54, 55) BBr₃'le reaksiyona sokulup 60 tipi fenolik türevlere dönüştürülmüştür (13).



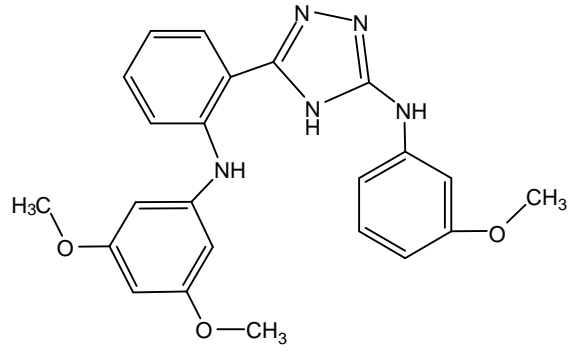
R/ Ar	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇		
Bilesik No	61	62	63	64	65

Denklem 13 gereği elde edilen 60 tipi bileşikler: 4-(4-hidroksifeniletıl)-5-metil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (61), 5-etil-4-(4-hidroksifeniletıl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (62), 4-(4-hidroksifeniletıl)-5-propil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (63), 4-(4-hidroksifeniletıl)-5-(tiyofen-2-ilmetil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (64), 5-benzil-4-(4-hidroksifeniletıl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (65)'ıdır.

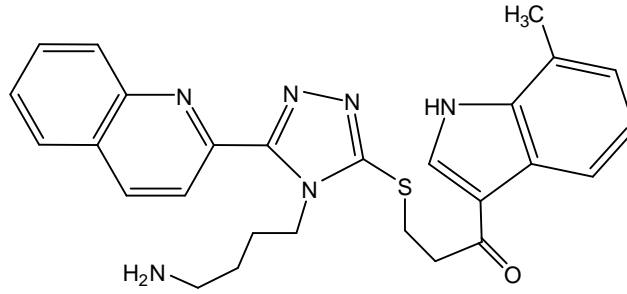
Tablo 1. Formüller tablosu (literürde atf yapılan maddeler)



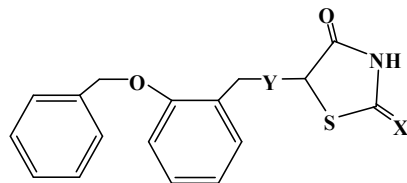
Tablo 1'in devamı



9

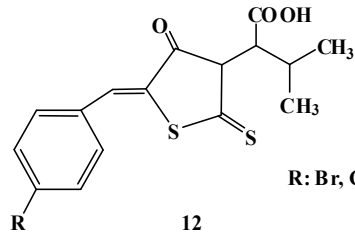


10



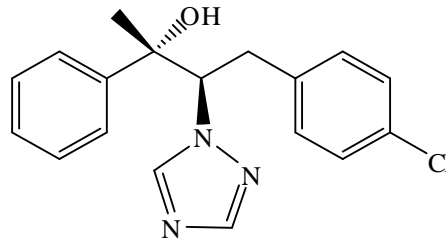
Y: Tek veya çift bağ
R: Hal, NO₂
X: O,S

11



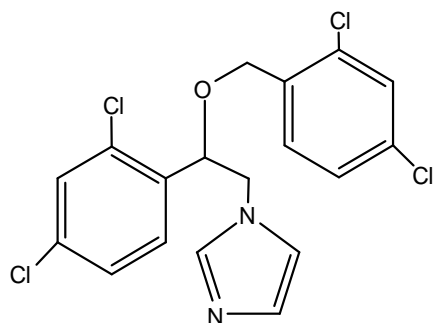
R: Br, Cl

12

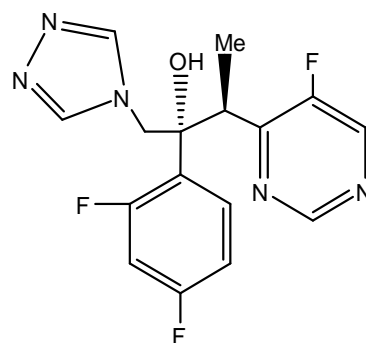


13

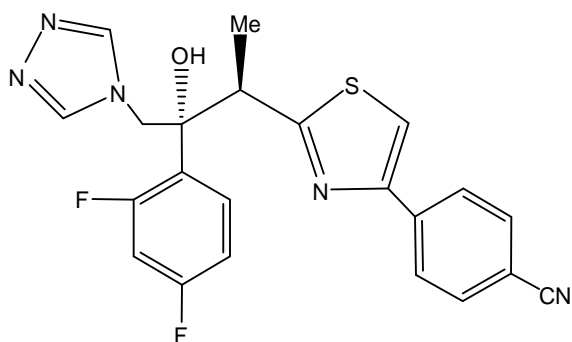
Tablo 1'in devamı



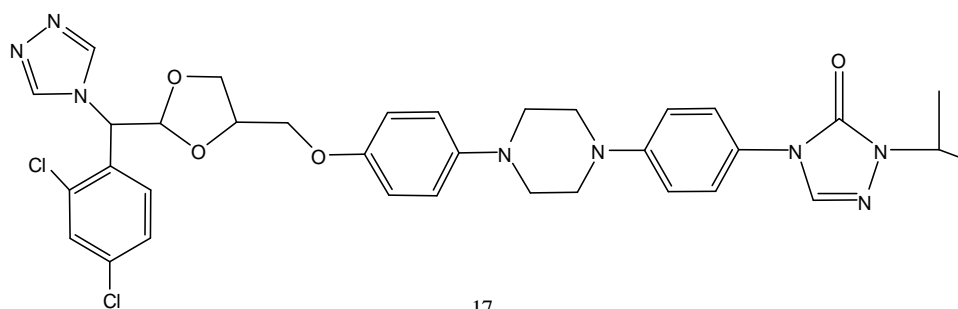
14



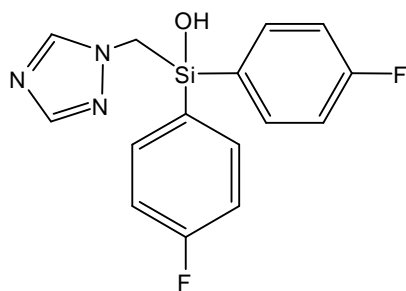
15



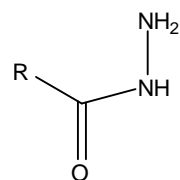
16



17

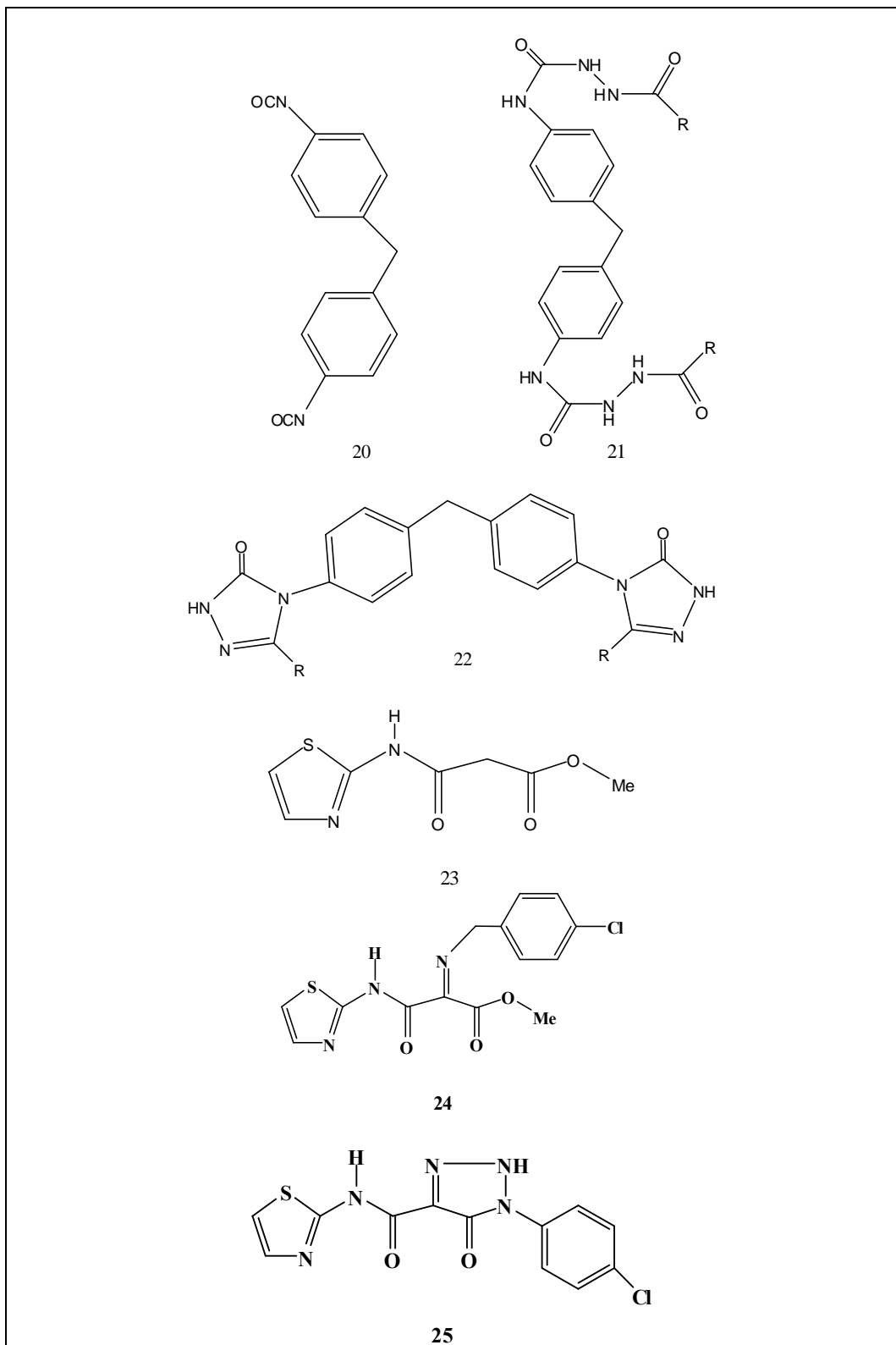


18

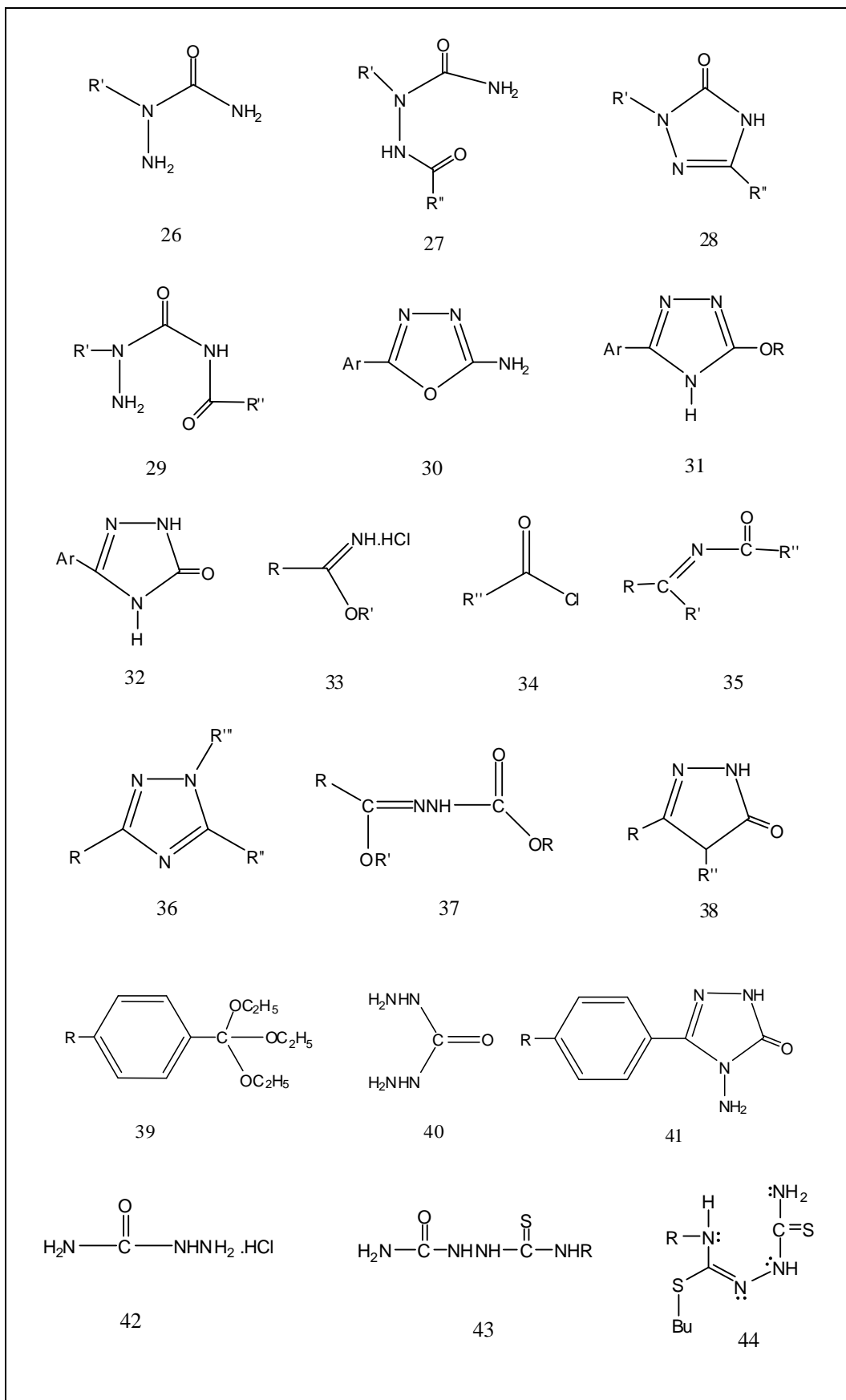


19

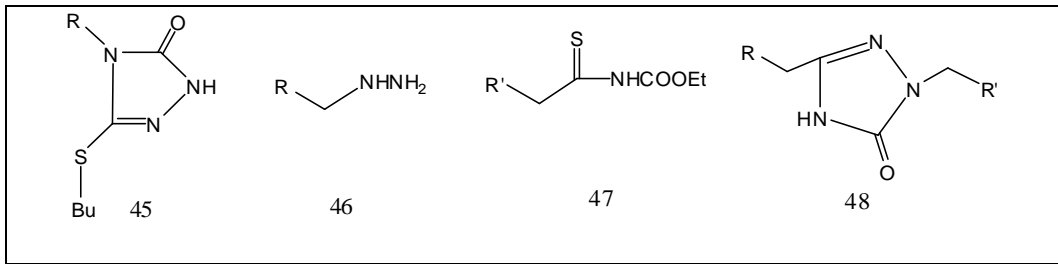
Tablo 1'in devamı



Tablo 1'in devamı



Tablo 1'in devamı





2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

Deneysel çalışmalar sırasında; sentez ve identifikasyonda kullanılan çözücü ve kimyasal maddeler Fluka, Merck ve Aldrich firmalarından temin edilmiş olup, çözücülerin tümü uygun saflaştırma ve kurutma işlemlerinden geçirilmiştir.

Sentezlenen tüm bileşikler katı formda olup erime noktaları Schmezzpunktbestimmer SMP II marka dijital erime noktası tayin cihazında birkaç kez tekrarlanarak belirlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasına ilişkin spektroskopik çalışmalar KTÜ Fen Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünde yapılmış olup; kullanılan cihazların marka ve özellikleri aşağıda belirtildiği gibidir.

IR Spekturumları: Perkin Elmer Spectrum FT-IR spektrometresinde KBr tabletleri halinde kaydedilmiştir. ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektrumları, Varian Mercury marka 200MHz'lik NMR cihazında DMSO-d₆ ve döteryumlu çözücülerini ile alınmıştır.

X-Ray spektrumlar, Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Fizik Bölümünde, Ortep-3 (Farrugia, 1997) moleküler grafik metodu ile Smart (Bruker, 1997) cihazında alınmıştır. Antioksidan tayini için Bio-Kinetics EL 312 mikroliter UV cihazında çalışılmıştır. Antimikarobial analizler Rize Üniversitesi Biyoloji Bölümünde yapılmıştır.

Deneysel çalışmaların tümü KTÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvar'ında yapılmıştır.

2.1. 51-59 Nolu Bileşiklerin Sentezi

2.1.1. 4-(4-metoksifeniletıl)-5-metil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (51)

50 mL'lik şilifli yuvarlak dipli balona, 37a nolu bileşik (8.6 mmol, 1.5g) ve 2-(4-metoksifenil)etilamin (8.6 mmol, d=1.032 g/mL, 1.28 mL), ilave edilerek manyetik karıştırıcı yardımıyla silikon banyosunda geri soğutucu altında 160-165 °C'de 2 saat ısıtılarak karıştırıldı. Bu işlem sonunda elde edilen nihai ürün (1.83g, % 82) etil asetat-petrol eteri (oranı 2:1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında silikajel blue yanında kurutuldu, e.n. : 119-120 °C.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 51 nolu bileşik tanımlandı.

Sentezlenen 51 bileşiği için ;

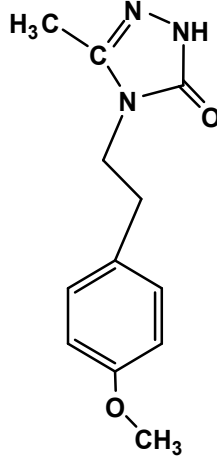
IR spektrumu, Ek Şekil 1

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 2

¹³C-NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 3

¹H-NMR D₂O değişim spektrumu , Ek Şekil 4

Sentezlenen 51 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir :



2.1.2. 4-(4-metoksifeniletil)- 5-etil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (52)

50 mL'lik şilifli yuvarlak dipli balona, 37b nolu bileşik (8 mmol, 1.5g) ve 2-(4-metoksifenil)etilamin (8.02 mmol, d=1.032 g/mL, 1.2 mL), ilave edilerek manyetik karıştırıcı yardımıyla silikon banyosunda geri soğutucu altında 160-165 °C'de 2 saat ısıtılarak karıştırıldı. Bu işlem sonunda elde edilen nihai ürün (2.27g, %84) aseton-petrol eteri çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında silikajel blue yanında kurutuldu, e.n. : 118-1119 °C.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 52 nolu bileşik tanımlandı.

Sentezlenen 52 bileşiği için ;

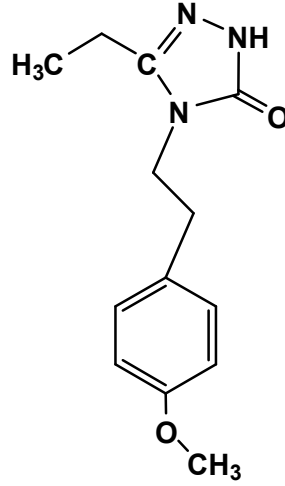
IR spektrumu, Ek Şekil 5

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 6

¹³C-NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 7

¹H-NMR D₂O değişim spektrumu, Ek Şekil 8

Sentezlenen 52 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir :



2.1.3. 4-(4-metoksifeniletil)-5-propil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (53)

50 mL'lik şilifli yuvarlak dipli balona, 37c nolu bileşik (7.4 mmol, 1.5g) ve 2-(4-metoksifenil)etilamin (7.4 mmol, d=1.032 g/mL, 1.1 mL), ilave edilerek manyetik karıştırıcı yardımıyla silikon banyosunda geri soğutucu altında 160-165 °C'de 2 saat ısıtılarak karıştırıldı. Bu işlem sonunda elde edilen nihai ürün (6.65g, %87) aseton-petrol eteri (oranı 2:1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında silikajel blue yanında kurutuldu, e.n. : 115-116 °C.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 53 nolu bileşik tanımlandı.

Sentezlenen 53 bileşiği için ;

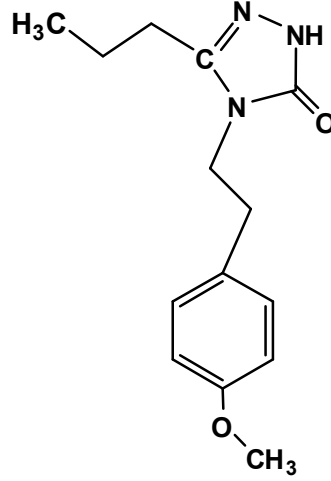
IR spektrumu, Ek Şekil 9

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 10

¹³C-NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 11

¹H-NMR D₂O değişim spektrumu, Ek Şekil 12

Sentezlenen 53 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir :



2.1.4. 4-(4-metoksifeniletil)-5-(tiyofen-2-ilmetil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (54)

50 mL'lik şilifli yuvarlak dipli balona, 37d nolu bileşik (5.85 mmol, 1.5 g) ve 2-(4-metoksifenil)etilamin (5.85 mmol, d=1.032 g/mL, 0.87 mL), ilave edilerek manyetik karıştırıcı yardımıyla silikon banyosunda geri soğutucu altında 160-165 °C'de 2 saat ısıtılarak karıştırıldı. Bu işlem sonunda elde edilen nihai ürün (0.6g, % 40) aseton- petrol eteri (oranı 2:1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında silikajel blue yanında kurutuldu, e.n. : 139-140 °C.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 54 nolu bileşik tanımlandı.

Sentezlenen 54 bileşiği için ;

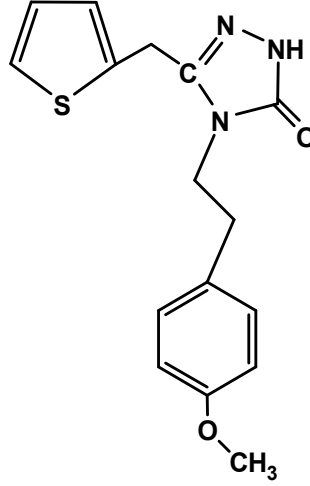
IR spektrumu, Ek Şekil 13

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 14

¹³C-NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 15

¹H-NMR D₂O değişim spektrumu, Ek Şekil 16

Sentezlenen 54 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir :



2.1.5. 4-(4-metoksifeniletil)- 5-benzil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (55)

50 mL'lik şilifli yuvarlak dipli balona, 37e nolu bileşik (6 mmol, 1.5g) ve 2-(4-metoksifenil)etilamin (5.36 mmol, d=1.032 g/mL, 0.8 mL), ilave edilerek manyetik karıştırıcı yardımıyla silikon banyosunda geri soğutucu altında 160-165 °C'de 2 saat ısıtılarak karıştırıldı. Bu işlem sonunda elde edilen nihai ürün (1.6g, % 70) aseton-petrol eteri (oranı 2:1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında silikajel blue yanında kurutuldu, e.n. : 112-113 °C.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 55 nolu bileşik tanımlandı.

Sentezlenen 55 bileşiği için ;

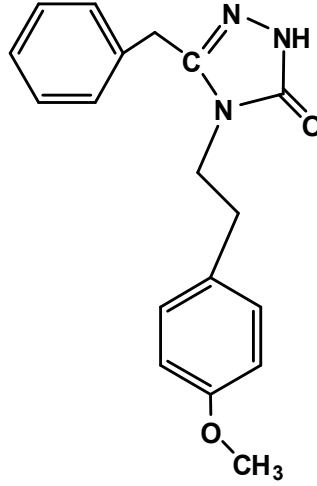
IR spektrumu, Ek Şekil 17

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 18

¹³C-NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 19

¹H-NMR D₂O değişim spektrumu, Ek Şekil 20

Sentezlenen 55 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir :



2.1.6. 4-(4-metoksifeniletil)- 5-(4-bromobenzil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (56)

50 mL'lik şilifli yuvarlak dipli balona, 37f nolu bileşik (4 mmol, 1.5g) ve 2-(4-metoksifenil)etilamin (4.01 mmol, d=1.032 g/mL, 0.6 mL), ilave edilerek manyetik karıştırıcı yardımıyla silikon banyosunda geri soğutucu altında 160-165 °C'de 2 saat ısıtılarak karıştırıldı. Bu işlem sonunda elde edilen nihai ürün (1.6g, %75) aseton-petrol eteri(oranı 2:1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında silikajel blue yanında kurutuldu, e.n. : 149-150 °C.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 56 nolu bileşik tanımlandı.

Sentezlenen 56 bileşiği için ;

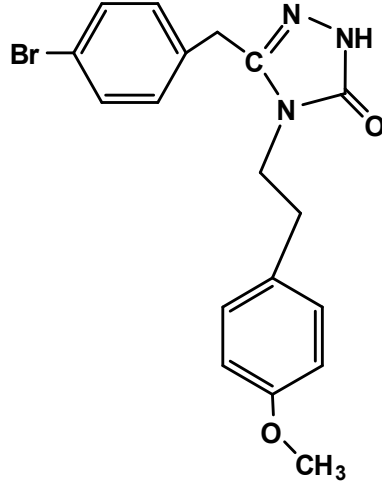
IR spektrumu, Ek Şekil 21

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 22

¹³C-NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 23

¹H-NMR D₂O değişim spektrumu, Ek Şekil 24

Sentezlenen 56 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir :



2.1.7. 4-(4-metoksifeniletil)-5-(4-nitrobenzil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (57)

50 mL'lik şilifli yuvarlak dipli balona, 37g nolu bileşik (5.07 mmol, 1.5 g) ve 2-(4-metoksifenil)etilamin (5.02 mmol, d=1.032 g/mL, 0.75 mL), ilave edilerek manyetik karıştırıcı yardımıyla silikon banyosunda geri soğutucu altında 160-165 °C'de 2 saat ısıtılarak karıştırıldı. Bu işlem sonunda elde edilen nihai ürün (2.42 g, %80) aseton-petrol eteri (oranı 2:1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında silikajel blue yanında kurutuldu, e.n. : 200-201 °C.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 57 nolu bileşik tanımlandı.

Sentezlenen 57 bileşiği için ;

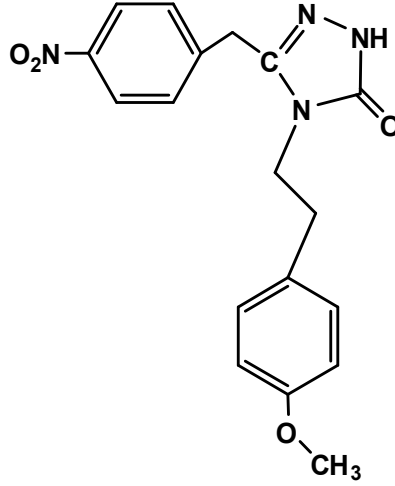
IR spektrumu, Ek Şekil 25

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 26

¹³C-NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 27

¹H-NMR D₂O değişim spektrumu, Ek Şekil 28

Sentezlenen 57 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir :



2.1.8. 4-(4-metoksifeniletil)-5-p-tolil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (58)

50 mL'lik şilifli yuvarlak dipli balona, 37h nolu bileşik (6.0 mmol, 1.5g) ve 2-(4-metoksifenil)etilamin (6.1 mmol, d=1.032 g/mL, 0.89 mL), ilave edilerek manyetik karıştırıcı yardımıyla silikon banyosunda geri soğutucu altında 160-165 °C'de 2 saat ısıtılarak karıştırıldı. Bu işlem sonunda elde edilen nihai ürün (4.28g, %68) etilasetat-petrol eteri (oranı 1:1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında silikajel blue yanında kurutuldu, e.n. : 134-135 °C.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 58 nolu bileşik tanımlandı.

Sentezlenen 58 bileşiği için ;

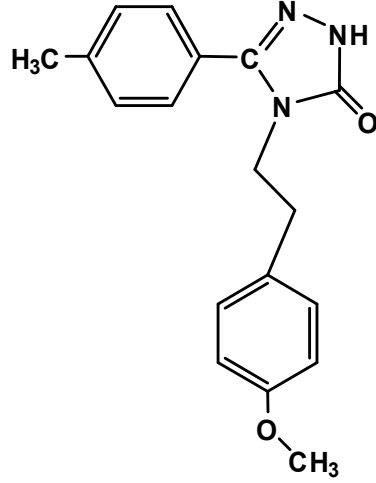
IR spektrumu, Ek Şekil 29

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 30

¹³C-NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 31

¹H-NMR D₂O değişim spektrumu, Ek Şekil 32

Sentezlenen 58 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir :



2.1.9. 4-(4-metoksifeniletil)- 5-(4-klorobenzil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (59)

50 mL'lik şilifli yuvarlak dipli balona, 37j nolu bileşik (5.3 mmol, 1.5 g) ve 2-(4-metoksifenil)etilamin (5.3 mmol , d=1.032 g/mL, 0.78 mL), ilave edilerek manyetik karıştırıcı yardımıyla silikon banyosunda geri soğutucu altında 160-165 °C'de 2 saat ısıtılarak karıştırıldı. Bu işlem sonunda elde edilen nihai ürün (2.77g, %60) aseton-petrol eteri (oranı 1:1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında silikajel blue yanında kurutuldu, e.n. : 102-108 °C.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 59 nolu bileşik tanımlandı.

Sentezlenen 59 bileşiği için ;

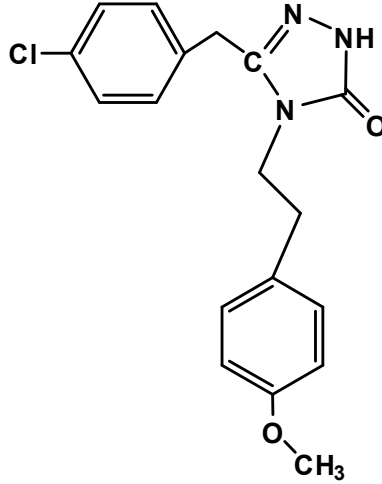
IR spektrumu, Ek Şekil 33

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 34

¹³C-NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 35

¹H-NMR D₂O değişim spektrumu, Ek Şekil 36

Sentezlenen 59 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir :



2.1.10. 4-(4-hidroksifeniletıl)-5-metil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (61)

Yuvarlak dipli 500mL'lik iki boyunlu bir balon içerisine 51 nolu bileŒiđin (6.43 mmol, 1.5 g) 100-150 mL CH₂Cl₂'deki çözeltisine, BBr₃'ün (0.025 mol, 2.46 mL, 2.650 g/mL) 10-15mL'lik CH₂Cl₂ içerisindeki çözeltisi geri soğutucu altında 0-5 °C'de 30 dakikalık sürede damla damla ilave edildi. Bu nihai çözelti bir gün karıŒtırıldıktan sonra balon içeriği doygun NaHCO₃ özeltisi ile nötralleŒtirilerek, çöken katı süzöldü. Elde edilen nihai ürün (6.5g, %40) benzen-petrol eteri (oranı 1:1) özöcü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaŒtırıldı . Desikatörde vakum altında silikajel blue yanında kurutuldu, e.n. : 235-236 °C.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 61 nolu bileŒik tanımlandı.

Sentezlenen 61 bileŒiđi için ;

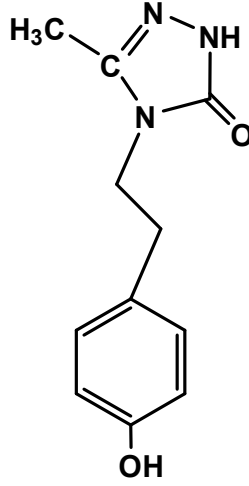
IR spektrumu, Ek Œekil 37

¹H-NMR spektrumu, Ek Œekil 38

¹³C-NMR (APT) spektrumu, Ek Œekil 39

¹H-NMR D₂O deđiŒim spektrumu, Ek Œekil 40

Sentezlenen 61 bileŒiđinin açık formölü aŒađıda gösterilmiŒtir :



2.1.11. 4-(4-hidroksifeniletıl)- 5-etıl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (62)

Yuvarlak dipli 500mL'lik iki boyunlu bir balon içerisine 52 nolu bileŒiđin (6.06×10^{-3} mol, 1.5 g) 100-150 mL CH_2Cl_2 'deki çözeltisine, BBr_3 'ün (0.024 mol, 2.32 mL, 2.650 g/mL) 10-15mL'lik CH_2Cl_2 içerisindeki çözeltisi geri soğutucu altında 0-5 $^\circ\text{C}$ 'de 30 dakikalık sürede damla damla ilave edildi. Bu nihai çözelti bir gün karıştırıldıktan sonra balon içeriği doygun NaHCO_3 özeltisi ile nötralleştirilerek, çöken katı süzöldü. Elde edilen nihai ürün (5.9 g, %45) etilasetat-petrol eteri (oranı 1:1) özöcü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı . Desikatörde vakum altında silikajel blue yanında kurutuldu, e.n. : 240-241 $^\circ\text{C}$.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 62 nolu bileşik tanımlandı.

Sentezlenen 62 bileşiği için ;

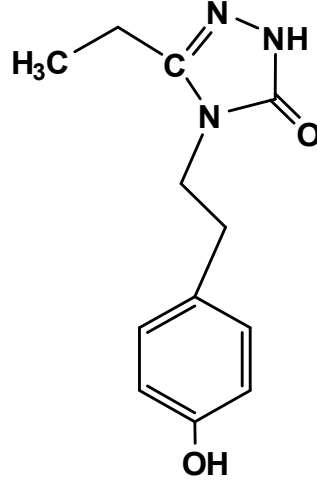
IR spektrumu, Ek Şekil 41

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu, Ek Şekil 42

$^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu, Ek Şekil 43

$^1\text{H-NMR}$ D_2O değişim spektrumu, Ek Şekil 44

Sentezlenen 62 bileşiğinin açık formölü aşağıda gösterilmiştir :



2.1.12. 4-(4-hidroksifeniletıl)-5-propıl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (63)

Yuvarlak dipli 500mL'lik iki boyunlu bir balon içerisine 53 nolu bileşiğin (5.74×10^{-3} mol, 1.5 g) 100-150 mL CH_2Cl_2 'deki çözeltisine, BBr_3 'ün (0.023 mol, 2.2 mL, 2.650 g/mL) 10-15mL'lik CH_2Cl_2 içerisindeki çözeltisi geri soğutucu altında 0-5 $^\circ\text{C}$ 'de 30 dakikalık sürede damla damla ilave edildi. Bu nihai çözelti bir gün karıŐtırıldıktan sonra balon içeriği doygun NaHCO_3 özeltisi ile nötralleŐtirilerek, çöken katı süzöldü. Elde edilen nihai ürün (5.2g, %40) benzen-kloroform (oranı 1:1) özöcü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı . Desikatörde vakum altında silikajel blue yanında kurutuldu, e.n. : 182-183 $^\circ\text{C}$.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 63 nolu bileşik tanımlandı.

Sentezlenen 63 bileşiği için ;

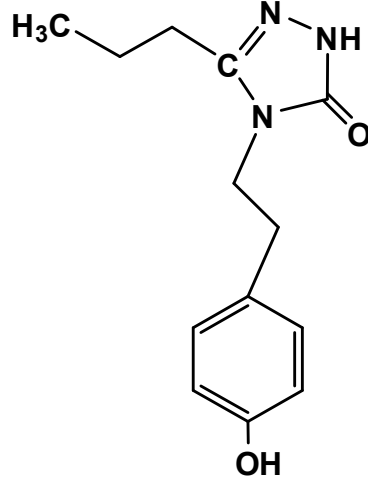
IR spektrumu, Ek Şekil 45

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu, Ek Şekil 46

$^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu, Ek Şekil 47

$^1\text{H-NMR}$ D_2O değişim spektrumu, Ek Şekil 48

Sentezlenen 63 bileşiğinin açık formölü aşağıda gösterilmiştir :



2.1.13. 4-(4-hidroksifeniletıl)-5-(tıyofen-2-ılmetıl)-2H-1,2,4-trıazol-3(4H)-on (64)

Yuvarlak dipli 500mL'lik iki boyunlu bir balon içerisine 54 nolu bileşiğin (4.75×10^{-3} mol, 1.5 g) 100-150 mL CH_2Cl_2 'deki çözeltisine, BBr_3 'ün (0.02 mol, 1.82 mL, 2.650 g/mL) 10-15mL'lik CH_2Cl_2 içerisindeki çözeltisi geri soğutucu altında 0-5 $^\circ\text{C}$ 'de 30 dakikalık sürede damla damla ilave edildi. Bu nihai çözelti bir gün karıştırıldıktan sonra balon içeriği doygun NaHCO_3 özeltisi ile nötralleştirilerek, çöken katı süzöldü. Elde edilen nihai ürün (8g, %36) etilasetat-petrol eteri (oranı 3:1) özöcü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında silikajel blue yanında kurutuldu, e.n. : 160-161 $^\circ\text{C}$.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 64 nolu bileşik tanımlandı.

Sentezlenen 64 bileşiği için ;

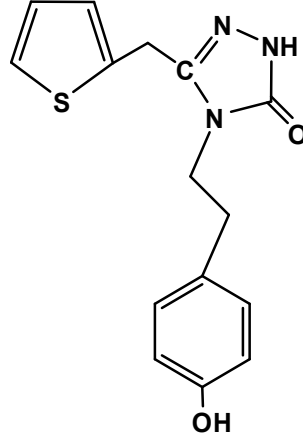
IR spektrumu, Ek Şekil 49

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu, Ek Şekil 50

$^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu, Ek Şekil 51

$^1\text{H-NMR}$ D_2O değişim spektrumu, Ek Şekil 52

Sentezlenen 64 bileşiğinin açık formölü aşağıda gösterilmiştir



2.1.14. 4-(4-hidroksifeniletıl)-5-benzil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (65)

Yuvarlak dipli 500mL'lik iki boyunlu bir balon içerisine 55 nolu bileŒiđin (4.84×10^{-3} mol, 1.5 g) 100-150 mL CH_2Cl_2 'deki çözeltisine, BBr_3 'ün (0.02 mol, 1.85 mL, 2.650 g/mL)10-15mL'lik CH_2Cl_2 içerisindeki çözeltisi geri soğutucu altında 0-5 $^\circ\text{C}$ 'de 30 dakikalık sürede damla damla ilave edildi. Bu nihai çözelti bir gün karıŒtırıldıktan sonra balon içeriği doygun NaHCO_3 özeltisi ile nötralleŒtirilerek, çöken katı süzöldü. Elde edilen nihai ürün (4.8g, %48) etilasetat-petrol eteri (oranı 3:1) özöcü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaŒtırıldı . Desikatörde vakum altında silikajel blue yanında kurutuldu, e.n. : 168-169 $^\circ\text{C}$.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 65 nolu bileŒik tanımlandı.

Sentezlenen 65 bileŒiđi için ;

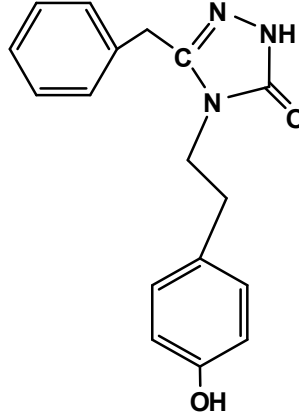
IR spektrumu, Ek Œekil 53

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu, Ek Œekil 54

$^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu, Ek Œekil 55

$^1\text{H-NMR}$ D_2O deđiŒim spektrumu, Ek Œekil 56

Sentezlenen 65 bileŒiđinin açık formölü aŒađıda gösterilmiŒtir :



2.2. Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Tayinleri

Sentezlenen 50 ve 60 tipi bileşiklerinin biyolojik aktivite testleri ve bu testlere ilişkin materyal metot ve sonuçlar aşağıda bildirilmiştir.

2.2.1. Antimikrobiyal Test Yöntemi

Bu çalışmada kullanılan ve aşağıda verilen tüm mikroorganizmalar Hifzissihha Refik Saydam Enstitüsü'den (Ankara) elde edilmiştir. Bakteri olarak *Escherichia coli* ATCC 35218, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve *Bacillus cereus* 709 ROMA susları, maya olarak *Candida albicans* ATCC 60193 ve *Candida tropicalis* ATCC 13803 susları kullanılmıştır. Kimyasallar 600 mg/ml konsantrasyonlarında DMSO'da çözülmüştür.

2.2.1.1. Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu

Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin ölçülmesinde agar kuyucuk difüzyon metodu kullanıldı (1, 2). Test edilecek bakterilerin bir gecelik kültürlerinden beyin kalp infüzyon sıvı besiyeri içinde (BHI) (Difco, Detroit, MI), yaklaşık olarak 106 cfu/ml (koloni oluşturan birim =colony forming unit) şeklinde dilüsyonları hazırlandı. Önceden hazırlanmış BHI agar besiyeri üzerine ekimleri yapıldı. Mayalar için maya ekstreli sıvı besiyeri (YE) (Difco, Detroit, MI) kullanılarak 107 cfu/ml dilüsyonları yapıldı

ve önceden hazırlanmış Saboraud Dextrose agar (SDA) (Difco, Detroit, MI) besiyerlerine ekildi. Ekimleri tamamlanan besiyerleri üzerinde, steril cam boru yardımıyla 2 cm aralıklarda, 5 mm çapında kuyucuklar açıldı. Her bir kuyucuğa kimyasal stok çözeltilerden 100 mikrolitre damlatıldı. Bakteri ihtiva eden petriler 24 saat, maya ihtiva eden petriler 48 saat 35 °C'de inkübe edildiler. Ünkübasyondan sonra bir cetvel yardımıyla inhibisyon zonları ölçüldü. Standard kontrol ilaç olarak bakteriler için ceftazidime (10µg), mayalar için fluconazole (5µg) ve standart çözücü kontrolü için DMSO kullanıldı.

2.2.2. Antioksidan Aktivite Test Yöntemi

Bu çalışmada sentezlenen 60 tipi bileşiklerden 65 ve 68 nolu bileşikler literatürde belirtilen yöntem gereği DPPH ve β-Karoten (Linoleik Asit Oksidatif İnhibisyon) yöntemleri ile antioksidan aktivite tayinleri yapılmıştır. 60 tipi bileşiklerin ileri seviyede antioksidan aktiviteye sahip olmadığı belirlenmiştir.

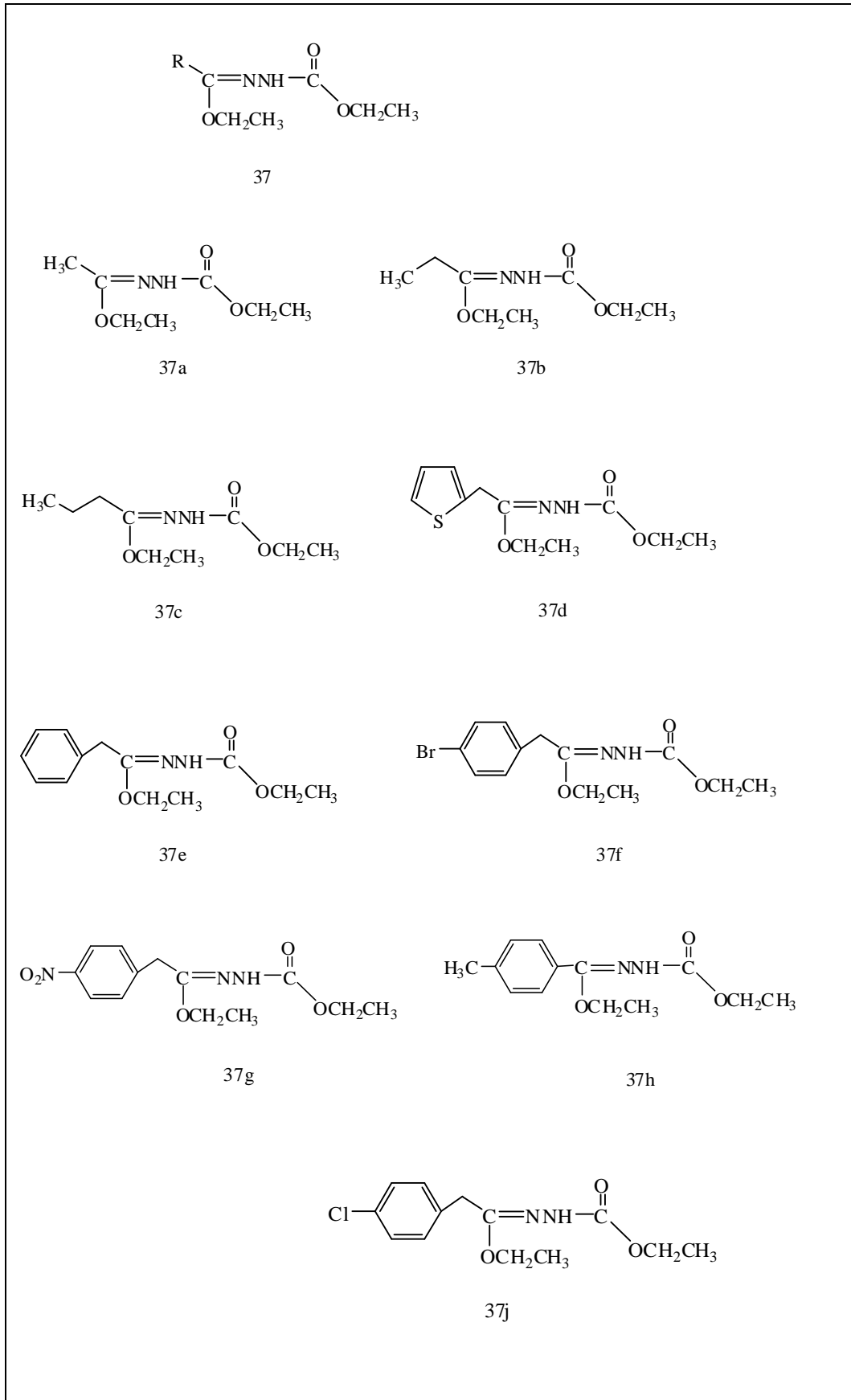
2.2.2.1. DPPH Yöntemi

Bu test yöntemi kararlı serbest radikal olan DPPH'nin (2,2-difenilpikrilhidrazin) elektron ve/veya hidrojen atomları veren antioksidan bileşiklerinin varlığında, bu bileşikler tarafından süpürülmesi (temizlenmesi) ile karakteristik mor renginin açılmasının spektrofotometrik olarak belirlenmesi temeline dayanır. Yani materyal ne kadar güçlü antioksidan özelliğe sahipse metanolik DPPH çözeltisinin rengini o kadar fazla açması beklenir. Bu yöntemde test edilecek olan materyallerin 50 µL'lik metanol içinde hazırlanan çözeltisi, %0,004'lük (w/v) DPPH çözeltisinin 5 mL'si ile karıştırıldı. 30 dakikalık karanlıkta inkübasyon sonrasında örneklerin absorbansı 517 nm'de ölçüldü. Materyallerin absorbans değeri boş kontrole (50 µL metanol) karşı değerlendirildi. Her bir bileşiğin ve boş kontrol testlerinin absorbans değerleri kullanılarak materyal % inhibisyon değerleri hesaplandı.

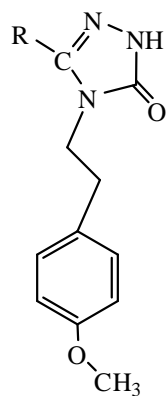
2.2.2.2. β -Karoten (Linoleik Asit Oksidatif İnhibisyon) Yöntemi

DPPH yöntemi ile yapılan antioksidan aktivite tayini ile pozitif sonuç veren numune örnekleri 2 g/L olacak şekilde hazırlandı. Ayrı bir çözelti olarak 0,5 ml beta karoten, 1 ml kloroformda çözülüp 25 μ l linoleik asit, 200 ml Tween (80) ile emülsiyon hale getirilerek β -karoten çözeltisine eklendi. Çalkalandıktan sonra kuruluğa kadar evapore edildi, kalıntıya 30 dak süre boyunca oksijen ile doyurulmuş 100 ml destile su eklendi ve karıştırıldı. Elde edilen sarı renkli berrak karışımdan 2,50 ml alındı ve 350 μ L'lik test çözeltileri üzerine ilave edilerek 24 saat karanlıkta bekletildi. Bu numunelerin 490 nm'de absorbanları ölçüldü. Aynı miktardaki etanol kontrol numunelerine ve BHT (Bütillendirilmiş hidroksi toluen) ile aynı işlemler tekrarlandı. Materyallerin absorbanlarının, BHT'nin absorban değerlerine oranlanması ile bağıl absorban değerleri yüzde olarak hesaplandı.

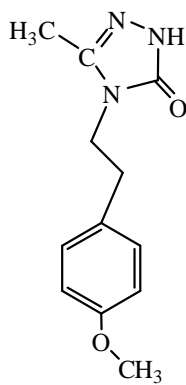
Tablo 2. Formüller Tablosu (Sentez maddeleri)



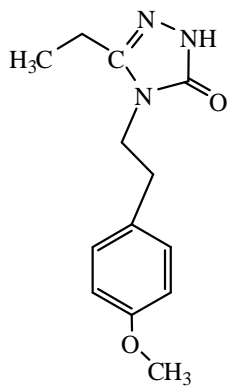
Tablo 2'nin devamı



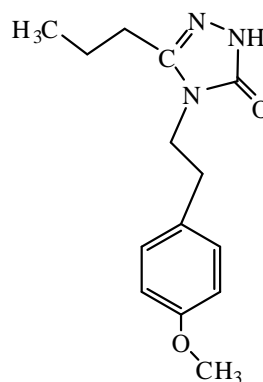
50



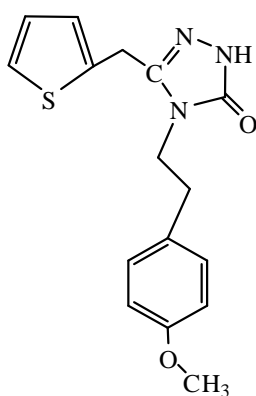
51



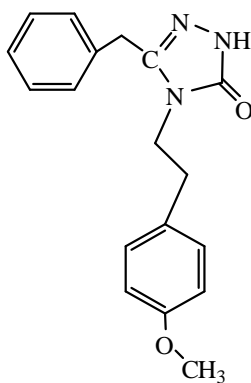
52



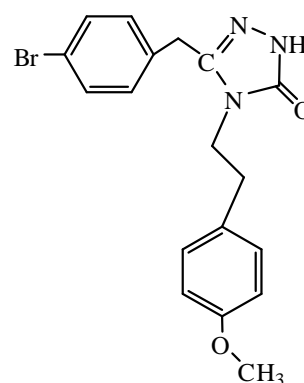
53



54

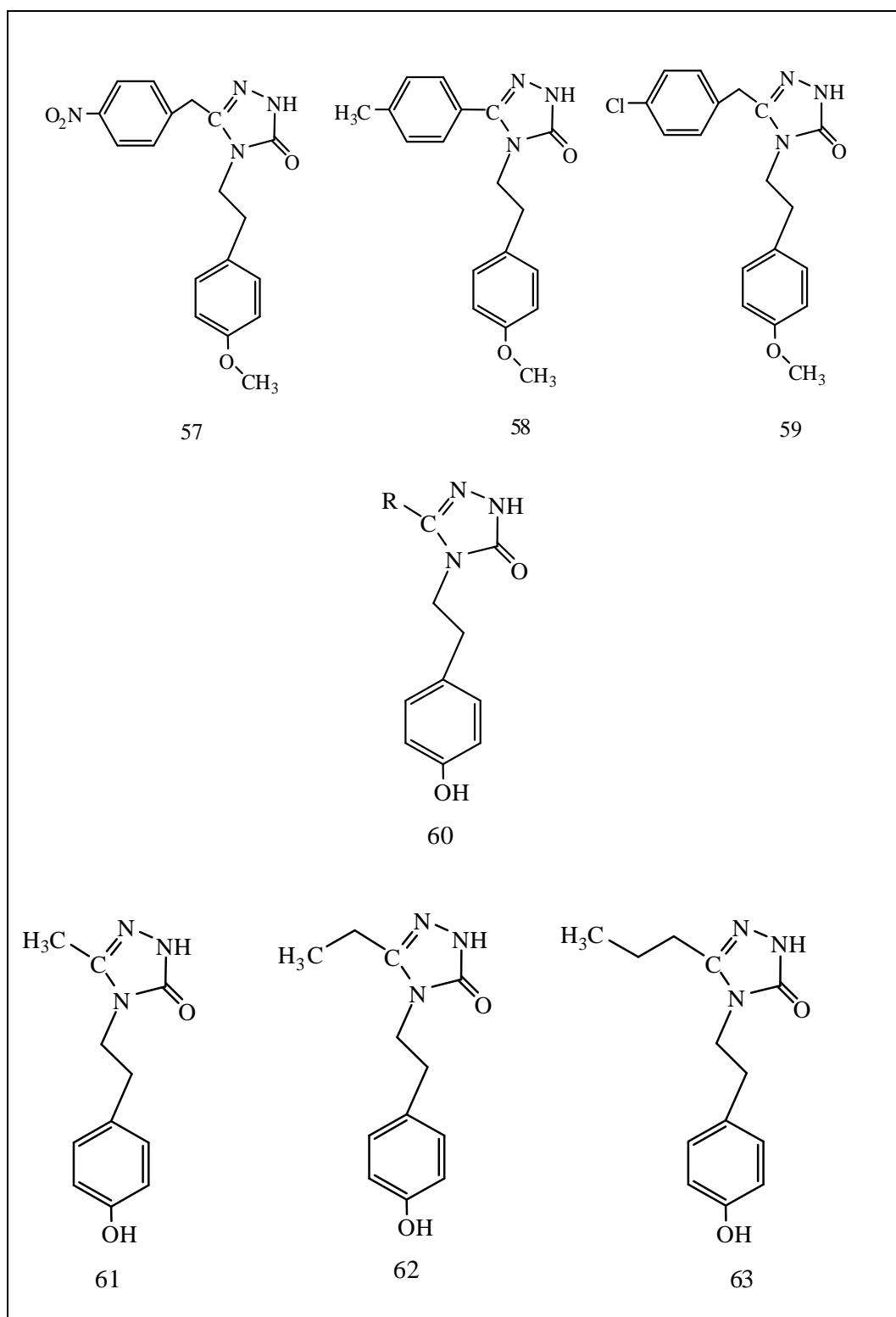


55

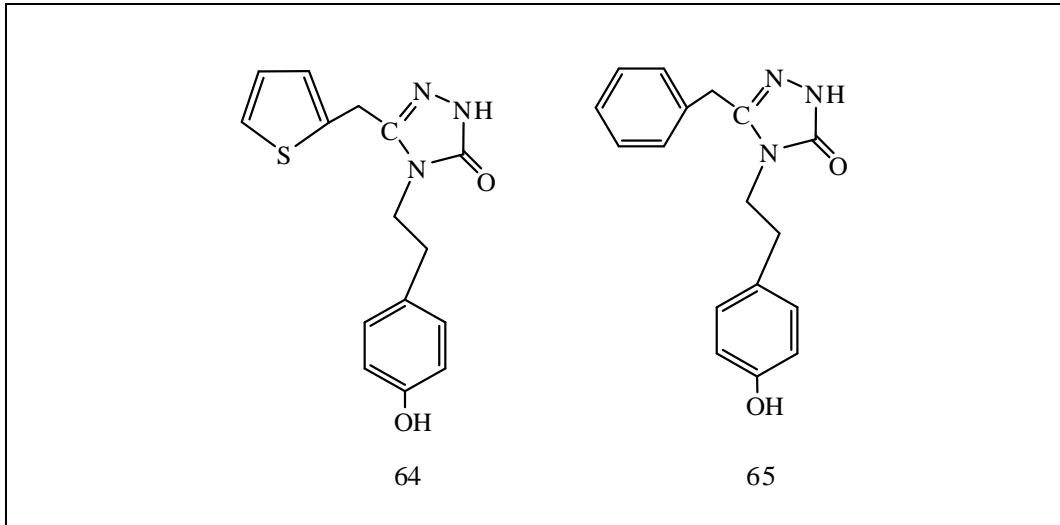


56

Tablo 2'nin devamı



Tablo 2'nin devamı



3. BULGULAR VE TARTIŞMALAR

3.1. Bileşiklerin Spektroskopik Sonuçları ve Değerlendirilmesi

Çalışmamızda sentezlenen tüm orijinal nitelikteki bileşiklerin IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR(APT) ve X-Ray(ORTEP) spektrumları kaydedilerek spektral veriler yapısal analizlerin uygulamasında kullanılmıştır. Spektral verilerin tümü ayrı ayrı tablolar halinde yorum ve tartışmaları takiben sunulmuştur. IR spektrumların tümü KBr tabletler halinde alınmıştır. NMR spektrumları DMSO-d₆'da alınmıştır. ¹H-NMR spektrumlarında moleküler yapılarda var olduğu düşünülen NH ve OH protonlarının izotop değişimleri D₂O kullanılarak yapılmıştır. Kaydedilen NMR spektrumlarında çözücü olarak kullanılan DMSO-d₆'dan ileri gelen CH pikleri spektrumda 2.50-2.56 ppm aralığında, aynı çözücü içindeki su pikleri ise 3.18-3.46 ppm aralığında ortaya çıkmaktadır. Kaydedilen NMR spektrumlarında Tetrametilsilan(TMS) standart sıfır noktası olarak esas alınmıştır.

Bu çalışmada orijinal nitelikte 9 adet 4-metoksifeniletüitesi taşıyan 1,2,4-triazol-5-on(50 tipi)'lar sentezlenmiş takiben bu bileşiklerden seçilen 5 adet bileşik BBr₃ ile reaksiyona sokularak 4-hidroksifeniletü ünitesi taşıyan 60 tipi bileşikler sentezlenmiştir.

Daha önce literatürde bildirilen yöntemler kullanılarak [37, 38] elde edilen iminoester hidroklorürlerin etilkarbazatla reaksiyonundan elde edilen 37 tipi esteretoksikarbonil hidrazonların bilinen yöntemle 2-(4-metoksifenil)etilamin'le çözücüsüz ortamda reaksiyona sokularak orijinal karakterde 9 adet (50 tipi) bileşiğin sentezi gerçekleşmiştir. Bu bileşikler 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 nolu bileşikler olup bunların IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR(APT) verileri Tablo 3, 4 ve 5'te sunulmuştur.

Tablo 3. 50 Tipi bileşiklerin IR spektral verileri (KBr, cm^{-1} , ν)

Bileşik No	NH	Arom. CH	Alif. CH	C=O	C=N	C=C	C-O-C	Subs
51	3181	3062	2943	1688	1613	1592	1250	803
52	3175	3063	2942	1683	1612	1585	1248	803
53	3171	3030	2961	1682	1611	1583	1245	804
54	3171	3000	2941	1692	1609	1583	1244	821
55	3169	3060	2946	1692	1609	1582	1244	822 705-723*
56	3190	3085	2934	1677	1611	1579	1250	816 826
57	3168	3054	2932	1699	1599	1574	1247	813 827
58	3159	3075	2956	1681	1612	1584	1245	787 818
59	3187	3088	2934	1677	1611	1579	1250	817 826

*55 bileşiği bir mono substitüe benzen halkası içermektedir.

Sentezlenen 50 tipi bileşiklerin Tablo 3’de sunulan IR verileri incelendiğinde triazol halkası NH gerilim bantlarının $3159\text{-}3190\text{ cm}^{-1}$ aralığında ortaya çıktığı görülmektedir. Yine triazol-5-on halkasına ait C=O gerilim bantları literatürde benzer bileşikler için belirtilen spektral veriler ile uyumlu olacak şekilde $1677\text{-}1699\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmektedir. [39, 40] Bilindiği gibi 50 tipi bileşiklerin sentezinde kullanılan esteretoksikarbonil hidrazonlarda C=O gerilim bantları esterik fonksiyonla ilişkili olarak $1720\text{-}1730\text{ cm}^{-1}$ aralığında ortaya çıkarken 50 tipi bileşiklerde $1677\text{-}1699\text{ cm}^{-1}$ aralığında ortaya çıkmış olması triazol-5-on halkasının oluştuğuna ilişkin önemli bir veri oluşturmaktadır.

Diğer yandan triazol halkası C=N gerilim bantları ise $1599\text{-}1613\text{ cm}^{-1}$ aralığında literatürel verilerle uyumlu şekilde ortaya çıkmaktadır [41].

Tabloda gözlemlendiği gibi Alif-CH’lar 3000 cm^{-1} ’in hemen altında, Aromatik-CH gerilim bantları ise 3000 cm^{-1} ’in kısmen üstünde yer almaktadır. Bu bantlara ilişkin deformasyon bantları karakteristik bantlar niteliği taşımadığı için değerlendirme dışı tutulmuştur. Öte yandan 4-metoksifeniletıl ünitesini temsilen 1,4-disubstitüe benzen halkasından ileri gelen deformasyon bantları beklendiği şekilde $803\text{-}822\text{ cm}^{-1}$ aralığında

ortaya çıkarken, triazol halkasına bağlı mono ve 1,4-disubstitüe benzen türevlerinde; 55, 56, 57, 58 ve 59 bileşiklerinde $803-822\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki bantlara ilave olarak monosubstitüe benzen halkasını temsilen 55 bileşiğinde $703-723\text{ cm}^{-1}$ bir deformasyon bandı, 1-4,disubstitüe (56'da p-bromofenil, 57'de p-nitrofenil, 58'de p-tolue ve 59'da p-klorofenil) benzen halkasını temsilen $818-827\text{ cm}^{-1}$ aralığında ekstra deformasyon bantlarının ortaya çıktığı gözlenmektedir. Bu sonuçlar dikkate alındığında 50 tipi bileşiklerin elde edilen IR spektral verileri bu bileşikler için önerilen yapıyı destekler niteliktedir. Sentezlenen 50 tipi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ verileri aşağıda Tablo 4'te toplu olarak verilmiştir.

Tablo 4. 50 Tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektral verileri (DMSO-d₆/ δ)

Bileşik No	51	52	53	54	55	56	57	58	59
Triazol -CH ₃	1.80(s),3H	0.96(t),3H	0.96(t),3H	----	----	----	----	2.33(s),3H	----
Triazol -CH ₂ -CH ₃	----	2.13(q),2H	1.45(q),2H	----	----	----	----	----	----
Triazol -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	----	----	2.05(t),2H	----	----	----	----	----	----
CH ₂ -Ph	2.78(t),2H	2.75(t),2H	2.76(t),2H	**2.52(m),2H	2.50(t),2H	2.58 (t),2H	2.65(t),2H	2.60(t),2H	2.56(t),2H
N-CH ₂	*3.65- 3.71(m),5H	*3.60-3.67(m),5H	*3.61- 3.69(m),5H	3.61(t),2H	3.54(t),2H	***3.53- 3.58(m),4H	****3.59- 3.74(m),7H	3.80(t),2H	***3.52- 3.58(m),4H
Ph-CH ₂	----	----	----	----	3.62(s),2H	----	----	----	----
O-CH ₃	----	----	----	3.71(s),3H	3.72(s),3H	3.72(s),3H	----	3.66(s),3H	3.70(s),3H
Tiyofen- CH ₂	----	----	----	3.86(s),2H	----	----	----	----	----
Arom-CH	6.85(d), 2H 7.06(d), 2H J=8.6Hz	6.80(d), 2H 7.02(d), 2H J=8.6Hz	6.83(d), 2H 7.04(d), 2H J=8.6Hz	6.86(d),2H 6.88-7.04(m),4H 7.44(d),1H	6.85(d),2H 6.93(d),2H J=8.2Hz 7.17(d),2H 7.26- 7.34(m),3H	6.85(d),2H 6.99(d),2H J=8.2Hz 7.10(d),2H 7.52(d),2H J=7.0Hz	6.82(d),2H 6.99(d),2H J=8.6Hz 7.39(d),2H 8.16(d),2H J=8.6Hz	6.61(d),2H 6.72(d),2H J=8.6Hz 7.04- 7.18(m),4H	6.83(d),2H 6.97(d),2H J=8.6Hz 7.15(d),2H 7.36(d),2H J=8.6Hz
NH	11.32(s),1H	11.36(s),1H	11.29(s),1H	11.57(s),1H	11.54(s),1H	11.51(s),1H	11.58(s),1H	11.82(s),1H	11.54(s),1H

* OCH₃ ve NCH₂, ** CH₂-Ph ve DMSO, *** N-CH₂ ve Ph-CH₂, ****O-CH₃, Ph-CH₂ ve N-CH₂ iç içe çıkmıştır.

Sentezlenen 50 tipi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ verilerinde; genel olarak 1,2,4-triazol-5-on halkalarındaki NH protonlarının kimyasal kayma değerleri beklenen verilere uygun olarak asidik NH sinyalleri aşağı alanda 11.32-11.82 ppm aralığında ortaya çıktığı gözlenmektedir. Triazol halkasının 5(3) pozisyonunda yer alan substitüent alifatik olduğunda örneğin metil, etil ve propil gibi grupların varlığında nispeten biraz daha yukarı alanda 11.29-11.36 ppm'de ortaya çıkarken, aromatik türevlerde NH proton sinyali 11.82 ppm gibi oldukça aşağı alana kaydığı gözlenmektedir. Bu durum alkil gruplarının elektron salımının NH protonunun asiditesini kısmen düşürdüğü yani elektron yoğunluğunun kısmen arttığını ispat etmektedir. Buna karşın p-nitrofenil yada tiyofen halkası söz konusu olduğunda zıt bir etkiyle kimyasal kayma 11.54-11.57 ppm değerine doğru aşağı alana kaymaktadır. Sentezlenen 50 tipi bileşiklerin sentezinde anahtar bileşik olan esteretoksikarbonil hidrazonlarda NH protonları yaklaşık olarak 8.20 ppm'de ortaya çıktığı bilinmektedir [42]. Bu tip bileşiklerin (50 tipi) NH proton sinyallerinin D_2O ile yapılan exchange işlemlerinde [Ekşekil 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56] kaybolması bu protonların 1,2,4-triazol-5-on halkasının proton sinyalleri olduğunu kesin bir şekilde ispat etmektedir.

50 tipi bileşiklerde 1,2,4-triazol-5(3)-on halkasının 5(3) pozisyonuna bağlı alkil grupları örneğin 51 bileşiğinde metil protonları 1.80 ppm'de singlet pik üç protona, 52 bileşiğinde 0.96 ppm'de bir triplet pik üç protona, 53 bileşiğinde 0.79 ppm'de yine triplet şeklinde üç protona karşılık gelmektedir. İlave olarak 52 bileşiğinde etil grubu CH_2 protonları bir kuartet olarak 2.13 ppm'de iki protona karşılık gelecek şekilde, 53 bileşiğinde ise propil grubunda yer alan bir CH_2 protonu multiplet, bir diğeri ise triplet spektral çizgi oluşturacak şekilde sırasıyla 1.37-2.05 ppm'de ortaya çıkmaktadır. Diğer yandan yine 50 tipi bileşiklerde 1,2,4-triazol-5-on halkasının N-4 pozisyonuna bağlı olan 4-metoksifeniletil ünitesi N-CH_2 protonları 3.53-3.80 ppm aralığında, 50 tipi moleküllerin diğer bölümlerinde yer alan O-CH_3 ve Ph-CH_2 protonlarıyla iç içe olmak üzere multiplet pik görüntüsünde bir spektral çizgi oluşturmaktadır. Ancak 50 tipi bileşiklerin D_2O ile exchange işleminde çözücünün pikler üzerindeki etkisine bağlı olarak bazı bileşik spektrumlarında N-CH_2 protonlarının triplet pik yarılmaya ait spektral bantlar net bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Bu proton sinyallerinin aşağı alana doğru kimyasal kayma sergilemesi azot atomunun elektronegativitesi ve bunun sonucu olan indüktif elektron çekimi ile ilgili protonlar üzerindeki perdeleme etkisinin azalmasıyla açıklanabilir [43]. Aynı bileşiklerin 4-metoksifeniletil ünitesinde yer alan diğer CH_2 protonları ise komşu

protonları N-CH₂ protonlarının etkisiyle yine bir triplet spektral çizgi oluşturacak şekilde N-CH₂ protonlarına göre yukarı alanda 2.50-2.78 ppm aralığında ortaya çıkmaktadır. 4-metoksifeniletıl ünitesine ait metoksi protonları yukarıda daha önce belirtildiği gibi N-CH₂ protonlarıyla iç içe olmak üzere 3.66-3.72 ppm aralığında singlet pik oluşturmaktadır.

50 tipi bileşiklerin kaydedilen ¹H-NMR spekturumlarında 4-metoksifenil grubu protonları bir AB sistemi oluşturacak şekilde her biri iki protona karşılık gelen iki ayrı dublet oluşturmaktadır. Bu dublet piklerden daha yukarı alanda olanların 3 ve 5 pozisyonu protonları daha aşağı alanda ortaya çıkan dublet pikin ise 2 ve 6 pozisyonuna ait protonlara ilişkin sinyaller olduğu düşünölmektedir. Nitekim bunların karşılıklı AB sistemine ait dubletler olduğu jiro değerlerinin (J: 4.3Hz) hesaplanmasılıada teyit edilmektedir. Ancak bu bölge protonları özellikle triazol halkası 5(3) pozisyonuna bağlı alifatik gruplar bağlı olduğunda net olarak ortaya çıkarken, bu mevkide aromatik gruplar söz konusu olduğunda net ayırım yapılmamaktadır. Örneğin 54 bileşiginde tiyofen halkasının var olması bu bölgede proton sinyallerini oldukça karmaşık hale getirmektedir. Yine de bu mevkide p-nitrobenzil(57 bileşigi), p-bromobenzil(56 bileşigi), p-klorobenzil (59 bileşigi) grupları bulunduğunda da bir AB moleküler sistemine ilişkin net ayırımlar yapılabilmıştır. Örneğin 57 bileşiginde p-nitrobenzil grubu protonlarından 3 ve 5 protonlarına ilişkin dublet 8.09-8.13 ppm'de ortaya çıkmaktadır. Ancak burada tüm dubletlerin J: 8.6Hz hesaplanması diğer dubletlerin net bir şekilde ayırımını güçleştirmiştir. Bu durum 56 ve 59 bileşiklerindedede benzer şekilde ortaya çıkmıştır. Yukarıdaki verilere ilişkin açıklamalar ışığında 50 tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektral verileri tamamen bu yapıları teyit edici niteliktedir.

Tablo 5. 50 Tipi bileşiklerin ^{13}C -NMR (APT) spektral verileri (DMSO-d₆/ δ)

Bileşik No	51	52	53	54	55	56	57	58	59
Triazol- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$	11.78	10.17	13.40	----	----	----	----	*21.61	----
Triazol- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$	----	18.79	18.25	----	----	----	----	---	----
Triazol- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	----	----	26.32	----	----	----	----	---	---
Tyf- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$	----	----	----	25.94	----	----	----	----	----
Triazol- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$	----	----	----	----	31.97	31.42	31.49	---	31.16
$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Ph}$	34.00	33.94	33.20	33.07	33.80	33.03	33.82	33.65	33.84
N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$	42.71	42.52	41.84	42.11	42.89	42.03	42.91	43.23	42.86
O- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$	55.63	55.65	54.88	54.88	55.65	54.88	55.65	55.61	55.67
Arom- $\underline{\text{C}}$	114.52(2CH) 130.58(2CH) 130.67(2C) 145.21(2C)	114.51(2CH) 130.52(2CH) 130.63(2C) 148.98(2C)	113.74(2CH)) 129.75(2CH)) 129.88(2C) 147.03(2C)	Ph: 113.81(2CH) 129.62(2CH) 129.68(2C) 145.63(2C) TF: 125.52(CH) 126.55(CH) 126.96(CH) 137.34(C)	114.57(2CH) 127.62(2CH) 129.33(2CH) 129.42(2CH) 130.41(CH) 130.46(C) 136.04(C) 146.93(C)	113.79(2CH) 119.63(C) 129.69(CH) 129.62(2C) 130.88(2CH) 131.33(2CH) 134.62(C) 145.81(C)	114.58(2CH) 124.27(2CH) 130.42(C) 130.53(2CH) 130.85(2CH) 143.98(C) 146.18(C) 147.15(C)	114.47(2CH) 125.34(C) 128.39(2CH) 130.03(2CH) 130.23(C) 130.76(2CH) 140.34(C) 147.29(C)	114.59(2CH) 129.21(2CH) 130.42(C) 130.50(2CH) 131.31(2CH) 132.26(C) 134.98(C) 146.70(C)
C=N	155.56	155.75	154.85	154.79	155.68	157.88	155.58	155.75	155.63
C=O	158.64	158.63	157.88	157.88	158.67	164.53	158.69	158.58	158.69

* Tabloda Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ piki, Triazol- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ pikleri ile aynı satırda gösterilmiştir.

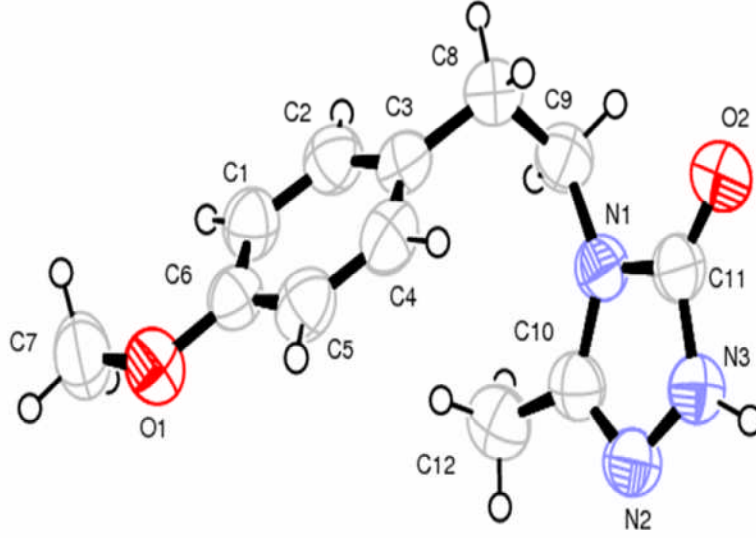
50 tipi bileşiklerin ^{13}C -NMR(APT) verileri toplu olarak Tablo5'te sunulmuştur. ^{13}C -NMR(APT) verileri göz önüne alındığında 1,2,4-triazol halkası C=O grubu karbon piklerinin genel olarak sp^2 hibridize karbonların ortaya çıkardığı kimyasal kayma değerinde (156-164 ppm aralığında) gözlenmektedir. Bu bölge tipik sp^2 hibridize karbonlar için belirgin bir bölge olup, özellikle 1,2,4-triazol-5(3)-on halkası C=O karbonları için karakteristiktir. Nitekim APT spekturumlarında 50 tipi bileşiklerin C=O grubu karbonları negatif rezonans olarak ortaya çıkmaktadır. Triazol halkası C=N grubu karbonları yine bu bölgeye yakın 154-157 ppm aralığında yine kuarterner karbon niteliğinde negatif rezonans olarak ortaya çıkmaktadır. Aynı şekilde C=N grubu karbonlarında tipik olarak sp^2 hibridize karbonlardan beklenen şekilde bir kimyasal kayma değerinde, literatür verilerine uygun olarak ortaya çıkmaktadır [4344].

50 tipi bileşiklerde fenil halkasının 4 pozisyonunda yer alan metoksi karbonları ^{13}C -NMR(APT) spekturumlarında 54-55 ppm aralığında gözlenmektedir. Ancak sp^3 hibridize CH_2 ve CH_3 karbonlarında ^{13}C -NMR(APT) spekturumundaki sinyalleri buldukları pozisyona bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Örneğin en aşağı alanda triazol halkası 4 pozisyonunda yer alan azota bağlı CH_2 grubu karbonları (41-42 ppm aralığında) rezonans oluştururken bunun hemen yukarı alanında 4-metoksifenil ünitesine doğrudan bağlı CH_2 grubu karbonları ise 33-34 ppm'de ortaya çıkmaktadır. Buna karşılık triazol halkasının 3(5) pozisyonunda yer alan benzilik CH_2 'ler ise 30.42-31.92 ppm aralığında rezonansa gelmektedir. 50 tipi bileşiklerde bu noktadaki CH_2 'lerle ilgili tek istisna 54 nolu bileşikteki benzen yerine tiyofenin girdiği benzilik noktadır. Nitekim bu mevkide tiyofen halkasına bağlı CH_2 grubu karbonu 50 tipi diğer bileşiklerden farklı olarak 8-9 ppm kadar yukarı alanda 25.94 ppm'de ortaya çıkmaktadır. Elde edilen bu kimyasal kayma değeri genel bileşik sınıfından farklı olmasına karşın literatürde sunulan verilerle uyum içindedir [45].

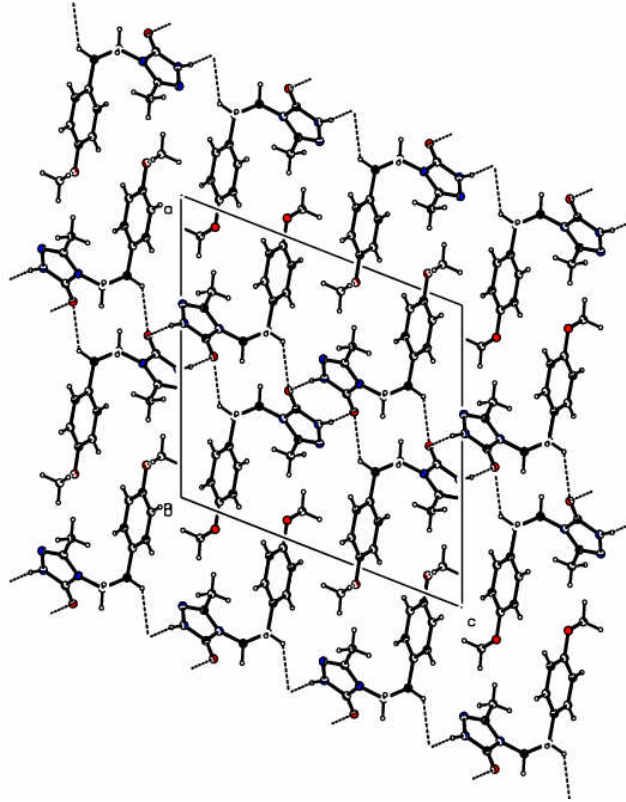
50 tipi bileşiklerde var olan aromatik halkaya ilişkin karbon değerleri Tablo 5'te ayrıntılarıyla sunulmakla beraber 4-metoksifeniletıl ünitesine ait kuarterner karbonlardan birisi 1-pozisyonundaki karbon yaklaşık 129-130ppm'de, 4-metoksi grubunun bağlı olduğu karbon ise 147-148 ppm'de ortaya çıkmaktadır. Bunun dışında 54, 55, 56, 57, 58 ve 59 nolu bileşiklerdeki söz konusu olan diğer aromatik halkalara ilişkin CH grubu karbonları ve kuarterner karbonlar bu tabloda ayrıca belirtilmiştir.

Sentezlenen 50 tipi bileşiklere ilişkin olmak üzere Tablo 3, 4 ve 5'te sunulan verilere ilave olarak 50 tipi bileşiklerden olan 51 ve 55 bileşiklerinin kristallerinden alınan X-Ray

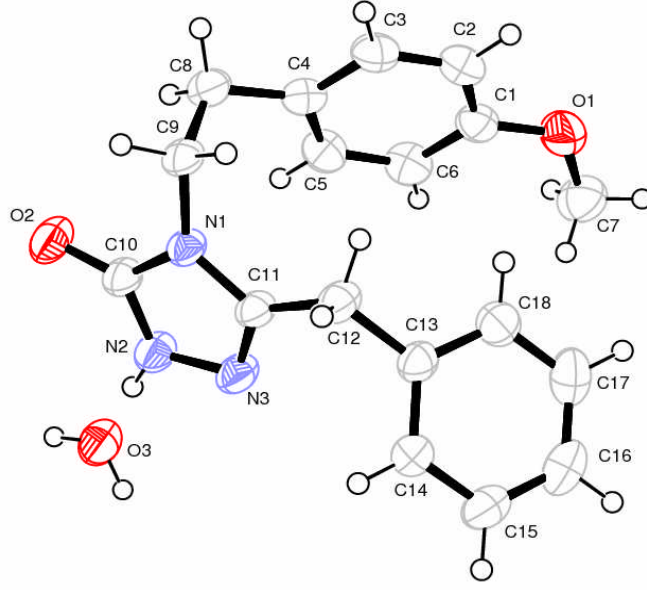
verileri ve bunlardan oluşturulan ortep diagramı, kristal paket diagramı ve kristale ilişkin deneysel veriler aşağıda sunulmuştur (Şekil 1).



Şekil 1. 51 Bileşiğin x-ray ORTEP diyagramı



Şekil 2. 51 bileşiğinin b eksenini boyunca alınan kristal paket diyagramı



Şekil 3. 55 Bileşiğinin x-ray ORTEP diyagramı

Şekil 1’de sunulan 51 bileşiğine ilişkin X-Ray verilerinden oluşturulan ortep diagramında görülebileceği gibi molekül geometrisi 4-metoksifeniletıl ünitesindeki benzen halkasıyla triazol halkasının hemen hemen paralel konumda olduğu gözlenmektedir. Kristal biçimininde mono-klinik olduğu verilerden anlaşılmaktadır. Aynı zamanda bu moleküle ilişkin olarak kristal istiflenmesini sağlayan hidrojen bağlarının N-H-----O ve C-H-----O arasında ve intermoleküler hidrojen bağları olduğu gözlenmiştir. Diğer yandan Şekil 3 de sunulan ve 55 bileşiğine ilişkin X-Ray Ortep diyagramında 51 bileşiğinde ortaya çıkan istiflenme biçimine paralel şekilde bir istiflenme yanında ilave bir mol hidrat suyunun kristal bünyesinde mevcut olduğu anlaşılmaktadır. Benzer ve paralel yapılar olmalarının bir sonucu olarak 51 bileşiğine benzer şekilde 55 bileşiğinde de kristal istiflenmesini sağlayan hidrojen bağlarının moleküller arası nitelikte N-H---O ve C-H--O ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bütün bu veriler ışığında 50 tipi bileşikler için önerilen yapıların amaçlandığı şekilde gerçekleştiğini ortaya koymaktadır.

Sentezi gerçekleştirilen 60 tipi bileşiklere ilişkin spektral veriler Tablo 6, 7 ve 8’de sunulmuştur.

Tablo 6. 60 nolu bileşimin IR spektral verileri (KBr, cm^{-1} , ν)

Bileşik No	OH	Arom. CH	Alif. CH	C=O	C=N	C=C	C-OH	Subs
61	3169	3071	2950	1724 1677	1614	1592	1233	805
62	3199	3065	2967	1717 1687	1615	1584	1230	800
63	3180	3068	2963	1684	1613	1585	1226	812
64	3164	3065	---	1679	1613	1595	1239	836
65	3173	3060	2950	1711	1614	1580	1232	835 701-730*

*65 bileşiği bir mono substitüe benzen halkası içermektedir.

Tablo 6’da sunulan 60 tipi bileşiklerin IR spektral verileri incelendiğinde özellikle 50 tipi bileşiklerde daha önce gözlenen C-O-C gerilim bandı frekans değerlerinin ($1244-1250 \text{ cm}^{-1}$), 60 tipi bileşikler söz konusu olduğunda bu bölgede C-OH geriliminin ortaya çıkması sonucu frekans değerinin $1226-1233 \text{ cm}^{-1}$ arası bir bölgeye kaydığı gözlenmektedir. Bu sonuç 50 tipi bileşiklerdeki 4-metoksifenietil ünitesindeki metoksi grubunun başarılı bir şekilde hidroksi grubuna dönüştürülerek 60 tipi bileşiklerin oluştuğuna ilişkin önemli bir veriyi öne çıkarmaktadır.

Tablo 7. 60 nolu Bileşiğin ¹H-NMR spektral verileri (DMSO-d₆/ δ)

Bileşik No	61	62	63	64	65
Triazol –CH ₃	1.76(s),3H	0.97(t),3H	0.79(t),3H	----	----
Triazol –CH ₂ -CH ₃	----	2.15(q),2H	1.37-1.48(m),2H	----	----
Triazol –CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	----	----	2.04(t),2H	----	----
CH ₂ -Ph	2.68-2.74(m),2H	2.70(t),2H	2.70(t),2H	2.49(bs),2H*	2.48(bs),2H*
N-CH ₂	3.60-3.67(m),2H	3.62(t),2H	3.62(t),2H	3.55(t),2H	3.48-3.57(m),4H**
Tyf-CH ₂	----	---	----	3.80(s),2H	----
Ph-CH	6.66(d),2H 6.91(d),2H J=8.2Hz	6.63(d),2H 6.91(d),2H J=8.2Hz	6.65(d),2H 6.89(d),2H J=8.6Hz	6.64-6.68(d),2H 6.84-7.00(m),4H 7.40-7.43(m),1H	6.66(d),2H 6.89(d),2H J=8.2Hz 7.27-7.29(d),2H 7.33(m),3H
OH	9.26(bs),1H	9.26(s),1H	9.26(s),1H	9.29(s),1H	9.28(s),1H
NH	11.31(s),1H	11.34(s),1H	11.36(s),1H	11.54(s),1H	11.50(s),1H

* CH₂-Ph ve DMSO,** N-CH₂ ve Ph-CH₂ iç içe çıkmıştır.

Yukarıda Tablo 7’de 60 tipi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ verileri toplu olarak sunulmuştur. Bu verilerde 50 tipi bileşiklerin 60 tipi bileşiklere dönüştürüldüğüne ilişkin en önemli veri, 60 tipi bileşiklerde 9.26-9.29 ppm’de kısmen yayvan singlet tekli bant olarak karşımıza çıkan ve bir protona karşılık gelen aşağı alandaki OH proton sinyali oluşturmaktadır. Ayrıca yine 50 tipi bileşiklerde var olan ve üç protona karşılık gelen singlet proton sinyalinin (OCH_3 ’e ait) 60 tipi bileşiklerde tamamiyle kaybolduğu gözlenmiştir. 60 tipi bileşiklerde döteryumla yapılan exchange işlemlerinde yaklaşık 11.31-11.54 ppm aralığında ortaya çıkan bir protona karşılık gelen NH proton sinyalleri ile 9.26-9.29 ppm aralığındaki bir protona karşılık gelen OH proton sinyallerinin kısmen yada tamamen kaybolduğunun gözlenmesi, önerilen 60 tipi bileşik yapısıyla tamamen uyumlu bir davranıştır.

60 tipi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarından elde edilen spektral veriler incelendiğinde 50 tipi bileşiklerden farklı olarak metoksi grubunun, hidroksi grubuna dönüştürülmesi sonucu yaklaşık 3.50-3.60 ppm aralığındaki N-CH_2 protonlarından ileri gelen spektral çizgilerin net triplet çizgiler halinde tanımlanabilir nitelik kazandığı görülmektedir. Daha önceki değerlendirmelerimizde belirtildiği gibi 50 tipi bileşiklerde bu bölge spektral çizgileri metoksi grubunun varlığı sebebiyle kısmen tanımlama zorluğu taşımaktaydı. Bu bölge spektral çizgileri 60 tipi bileşikler için tanımlama kolaylığı sağlamıştır. 61, 62, 63,64 ve 65 bileşiklerine dönüştürüldüğü gözlenmektedir.

Tablo 8. 60 nolu bileşiğin ^{13}C -NMR (APT) spektral verileri (DMSO-d₆/ δ)

Bileşik No	61	62	63	64	65
Triazol- CCH_3	11.77	10.21	13.42	----	----
Triazol- $\text{CCH}_2\text{-CH}_3$	----	18.78	18.29	----	----
Triazol- $\text{CCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	----	----	26.34	----	----
Tyf- CCH_2	----	----	----	26.74	----
Triazol- CCH_2	----	----	----	----	31.96
$\text{CCH}_2\text{-Ph}$	34.08	34.04	33.31	33.96	33.90
N- CCH_2	42.86	42.68	42.01	43.06	43.03
Arom- C	115.91(2CH) 130.52(2CH) 128.88(2C) 145.18(2C)	115.89(2CH) 130.46(2CH) 128.84(2C) 146.99(2C)	115.12(2CH) 129.70(2CH) 128.08(2C) 147.12(2C)	Ph: 115.12(2CH) 128.67(2C) 130.42(2CH) 146.45(2C) TF: 126.32(CH) 127.33(CH) 127.77(CH) 138.18(C)	115.95(2CH) 127.63(2CH) 128.66(C) 129.35(2CH) 130.41(2CH) 136.06(C) 146.98(C)
C=N	155.56	155.73	154.90	155.59	155.67
C=O	156.65	156.63	156.92	156.73	156.71

Tablo 8’de 60 tipi bileşiklere ilişkin ^{13}C -NMR(APT) verileri sunulmuştur. Bu tablo değerleri içerisinde 60 tipi bileşikler için en önemli veriyi, daha önce 50 tipi bileşiklerde var olan ve yaklaşık 54.88-55.65 ppm aralığında ortaya çıkan metoksi grubu karbonlarının kaybolmasıdır. Bu verinin haricinde daha önce 50 tipi bileşiklere ilişkin sunulan ^{13}C -NMR(APT) verileri ile 60 tipi bileşiklerinin ^{13}C -NMR(APT) verileri arasında ilgili moleküllerin pozisyonları arasında tamamıyla bir uyum ve benzerlik söz konusudur. Bu veriler arasında tek küçük farklılık 50 tipi bileşiklerin p-metoksi grubunun aromatik halkaya bağlı olduğu kuarterner karbonun ortaya çıktığı kimyasal kayma değerinde 60 tipi bileşiklere dönüşümündeki farklılıktır. Nitekim 60 tipi bileşiklerde aynı molekülde var olan hidroksi grubunun bağlı olduğu kuarterner karbon 128 ppm gibi bir kimyasal kayma değerinde ortaya çıkarken 50 tipi bileşiklerde bu mevki karbon pikleri 130 ppm’de görülmektedir. Sentezlenen 60 tipi bileşikler ve bu bileşiklerin sentezlenmesinde kullanılan 50 tipi bileşiklerden farkı sadece bu mevki olması sebebiyle spektral veriler arasında tek farklılığın bu mevki karbonlarının olması beklenen bir davranıştır. Sonuç olarak 60 tipi

bileşiklere (61, 62, 63, 64 ve 65) ilişkin olarak Tablo 5, 6 ve 7’de sunulan tüm spektral veriler toplu olarak göz önüne alındığında 60 tipi bileşikler için önerilen moleküler yapıları teyid edici nitelikte olduğu görülmektedir.

Sentezlenen 50 ve 60 tipi bileşiklerin antioksidan özellikleri deneysel bölümde ayrıntılı olarak anlatılan DPPH ve β -karoten yöntemleriyle test edilmiş ancak herhangi bir aktiviteye rastlanmamıştır.

Sentezlenen 50 ve 60 tipi bileşiklerinin antimikrobiyal aktivitelerinin ölçümü belirtilen yöntemle göre gerçekleştirilmiş ancak test edilen maya ve bakterilere karşı etkili bir aktiviteye rastlanmamıştır. Elde edilen sonuçlar tabloda detaylıca verilmiştir.

Tablo 9. 50 ve 60 tipi bileşiklerin antibakteriyal aktivite tayinleri

No	Stok Çöz. ($\mu\text{g}/50\mu\text{l}$)	Mikroorganizmalar ve inhibisyon çapları (mm)							
		Ec	Yp	Pa	Sa	Ef	Bc	Ms	Ca
51		-	-	-	-	-	-	-	-
52		-	-	-	-	-	-	-	-
53		-	-	-	-	-	-	-	-
54		-	-	-	-	-	-	-	-
55		-	-	-	-	-	-	-	-
56		-	-	-	-	-	-	-	-
57		-	-	-	-	-	-	-	-
58		-	-	-	-	-	-	-	8
59		-	-	-	-	-	-	-	-
61		-	-	-	-	-	-	-	-
62		-	-	-	-	-	-	-	-
63		-	-	-	-	-	-	-	-
64		-	-	-	-	-	-	6	-
65		-	-	-	-	-	-	-	-

Kimyasallar $\mu\text{g}/\text{ml}$ Mikroorganizmalar ve inhibisyon zon çapları (mm) Ec: Esheria coli ATCC 25922, Pa: Pseudomonas auroginosa ATCC 10145, Yp: Yersinia pseudotuberculosis ATCC 911, Kp: Klepsiella pneumonia ATCC 13883, Ef: Enterococcus fecalis ATCC 29212, Sa: Staphylococcus aureus ATCC 25923, Bc: Bacillus cereus 709 ROMA, Ca: Candida albicans ATCC 60193, Ct: Candida tropicalis ATCC 13803

Toplam 14 maddenin bir adet aside-alkole dirençli bakteri (*M. smegmatis*) ve bir adet maya mantarına (*C. albicans*) karşı antimikrobiyal aktivite yönünden teset edildi. *M. smegmatis*'e karşı antibakteriyel aktivite gösterirken, 58 nolu madde düşük düzeyde antitüberküloz aktivite (*M. smegmatis*) gösterdi. Test edilen diğer kimyasallarda antimikrobiyal aktivite gözlenmezken bazılarında çok düşük düzeyde antifungal (*C. albicans*) activite gözlendiği için tabloda bu değerlere yer verilmemiştir.

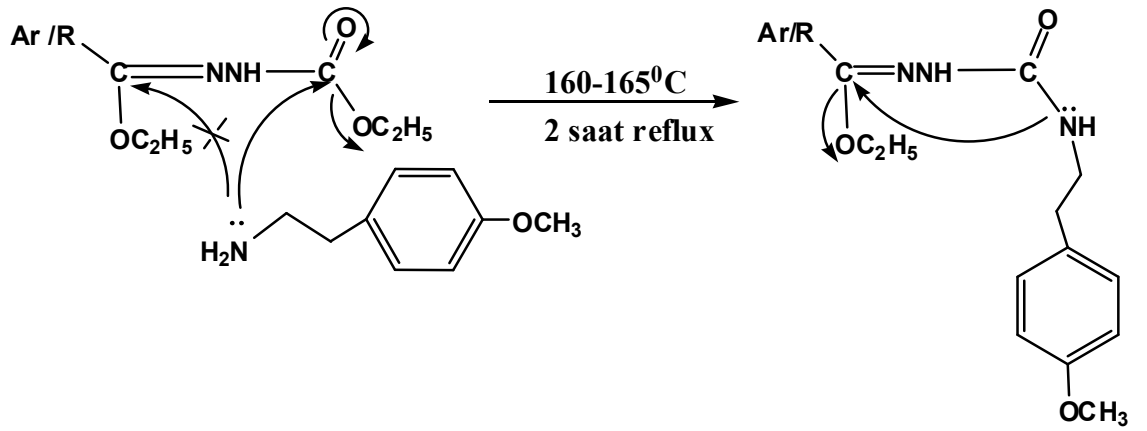
4. SONUÇLAR

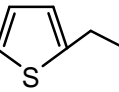
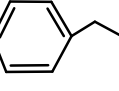
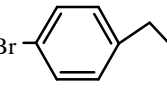
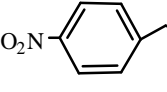
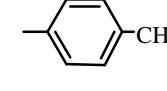
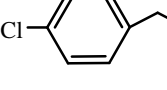
Bu çalışmada sentez yöntemleri deneysel kısımda 14 adet triazol türevi orijinal bileşik sentezlenmiş ve yapıları spektrofotometrik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerden 9 adeti 50 tipi triazol türevleri olup yapılarında 4-metoksifeniletıl ünitesi taşımaktadır . Bunlar; 4-(4-metoksifeniletıl)-5-metil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on(51), 5-etil-4-(4-metoksifeniletıl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on(52), 4-(4-metoksifeniletıl)-5-propil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on(53), 4-(4-metoksifeniletıl)-5-(tiyofen-2-ilmetıl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on(54), 5-benzil-4-(4-metoksifeniletıl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (55), 5-(4-bromobenzil)-4-(4-metoksifeniletıl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (56), 4-(4-metoksifeniletıl)-5-(4-nitrobenzil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on(57), 4-(4-metoksifeniletıl)-5-p-tolil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on(58) ve 5-(4-klorobenzil)-4-(4-metoksifeniletıl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on(59)'dur .

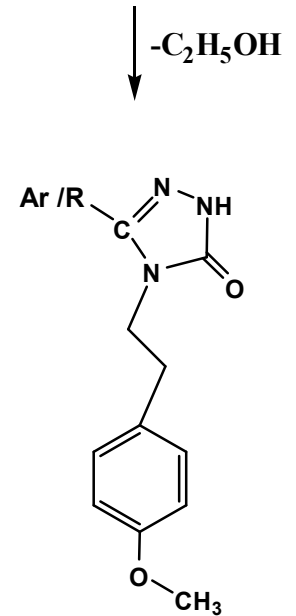
Sentezlenen bileşiklerden 5 adeti ise 60 tipi bileşikler olup , 1,2,4-triazol halkasına N-4 pozisyonunda 4-hidroksifeniletıl ünitesi bağlıdır . Bu bileşikler ise ; 4-(4-hidroksifeniletıl)-5-metil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on(61), 5-etil-4-(4-hidroksifeniletıl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (62), 4-(4-hidroksifeniletıl)-5-propil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on(63), -(4-hidroksifeniletıl)-5-(tiyofen-2-ilmetıl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on(64) ve 5-benzil-4-(4-hidroksifeniletıl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on(65)'dur .

Bu çalışmada elde edilen tüm orijinal nitelikteki bileşiklerin sentezine ilişkin yöntemler, optimum reaksiyon şartları ve bazı fiziksel parametreler belirlenmiştir Ayrıca bazı triazol türevlerinden hazırlanan kristallerin X-Ray(ortep) diagramları,ve tüm bileşiklerin IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR(APT) verileri elde edilerek orijinal bileşiklerin yapısal identifikasyonları tamamlanmıştır. Bileşiklerin fenolik türler olmaları sebebiyle antioksidan aktiviteleri test edilmiş ayrıca bazı mikroorganizmalara karşı antimikrobiale özellikleri ortaya konulmuştur. Çalışmamızda kullanılan anahtar bileşiklerin sentezi amacıyla nitrillerin PİNNER yöntemiyle iminoester hidroklorürlere çevrilmesini takiben ilgili iminoesterin etilkarbazatla reaksiyonundan 37 tipi N-açilaseto hidrazonoatlar elde edilmiştir. 37 tipi bileşikler R:-CH₃ (37a), R:-C₂H₅ (37b), R:-C₃H₇ (37c), R:Tyf-CH₂ (37d), R: Ph-CH₂ (37e), R: 4Br-Ph-CH₂ (37f), R:4NO₂-Ph-CH₂ (37g), p-Tolue (37h), 4Cl-Ph-CH₂ (37j) 160-165°C'de çözücüsüz ortamda 2-(4-metoksifenil)etilamin ile reaksiyona sokularak 50 tipi triazol türevleri elde edilmiştir. İlgili reaksiyonun 1,2,4-triazol halka sistemini

oluşturmak üzere bir amin yada amin türevinin amino ucunun nükleofilik olarak 37 tipi N-açilseto hidrazonoatlara saldırısının iki farklı mekanizma izleme ihtimali olduğu açıktır. Bunlardan biri etoksikarbonil imino karbonuna diğeri ise etoksi karbonil karbonudur. Ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada amin ucunun saldırısına ilişkin bir ara kademe ürününün elde edilmiş olması bu tür bir halka kapanması reaksiyonunda amin ucunun nükleofilik saldırısının birincil olarak etoksikarbonil imino karbonuna olduğunu ortaya koyulmuştur [46]. Bu literatürel bilgiler çerçevesinde 50 tipi bileşiklerin sentezine ilişkin reaksiyon yürüyüşü aşağıdaki gibidir.

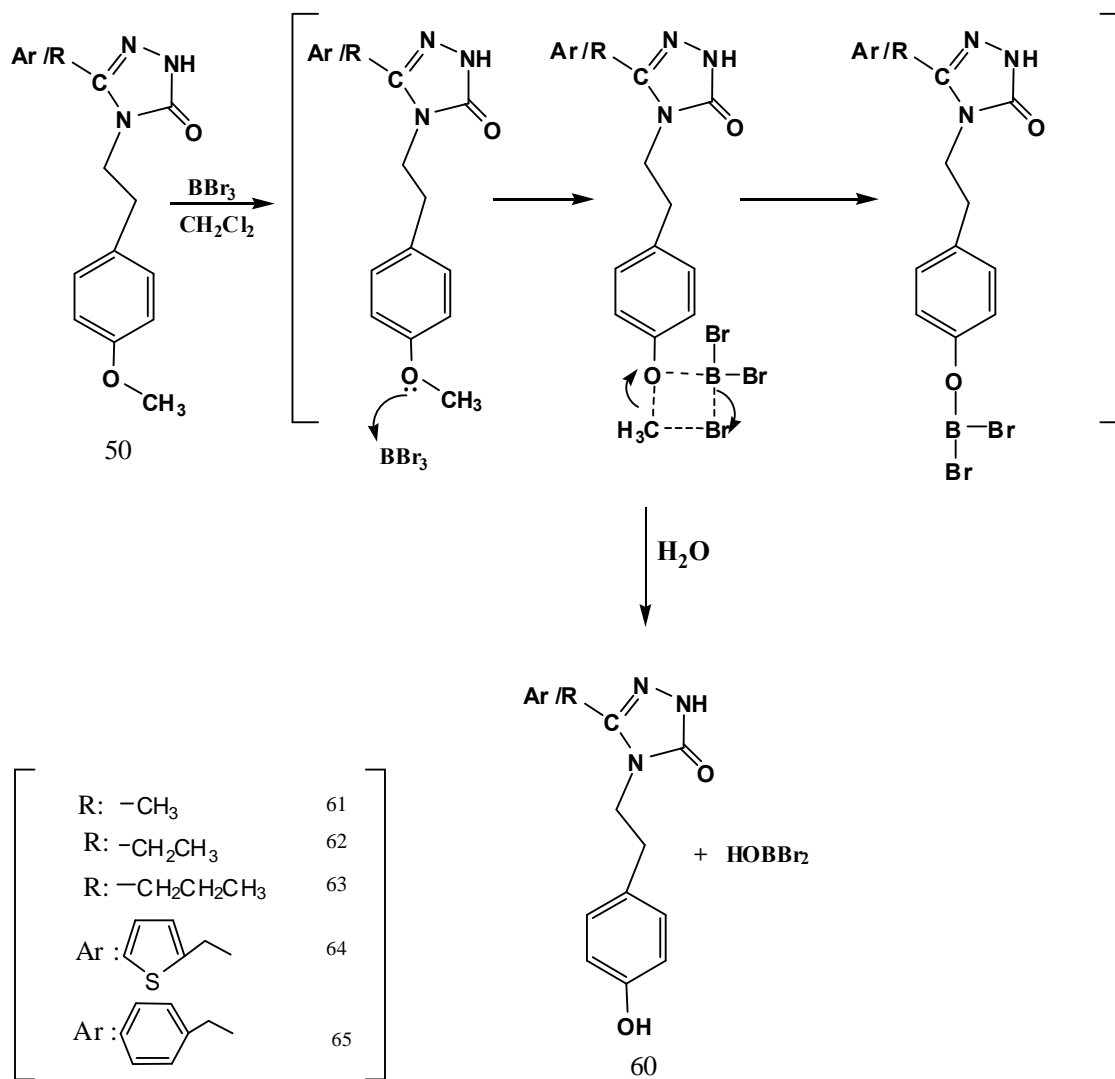


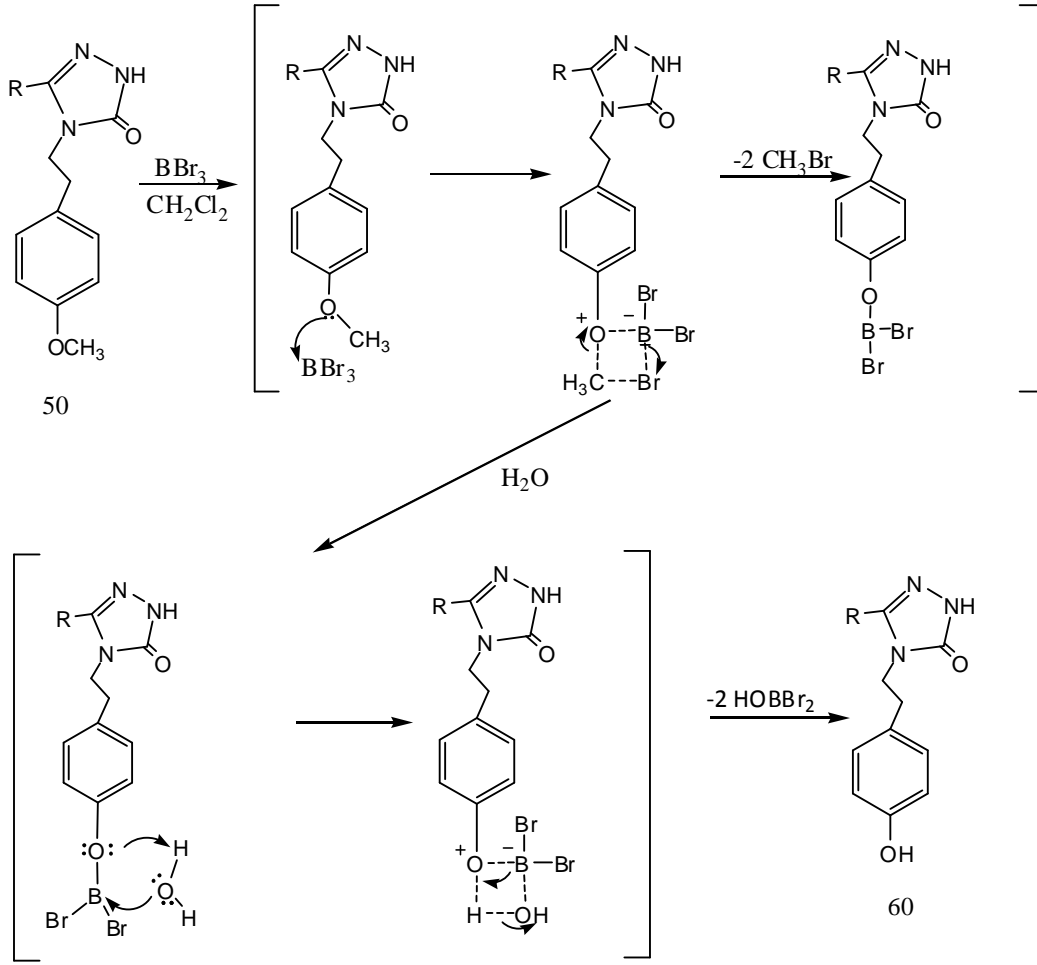
R: -CH ₃	51
R: -CH ₂ CH ₃	52
R: -CH ₂ CH ₂ CH ₃	53
Ar: 	54
Ar: 	55
Ar: Br- 	56
Ar: O ₂ N- 	57
Ar: 	58
Ar: Cl- 	59



Bu reaksiyonda yukarıda belirtildiği şekilde ilerlediğine ilişkin bir başka önemli veride ara kademe niteliğinde bir ürünün benzer bir reaksiyon ilerleyişinde elde edilmiş olmasıdır. 37 tipi bileşiklerin bir benzeri olan etil -2-(etoksi(fenil)metilen)hidrazinkarboksilat ile N-3-aminopropil)imidazol'ün benzer şartlardaki reaksiyonundan Etil-N'-3-(1H-imidazol-1-il)propilkarbamoilbenzohidrazon hidrat elde edilmiş ve bunun X-Ray (ortep) diagramı ve kristal paketi sunularak moleküler yapı ortaya konmuştur [47]. Bu veriler ışığında reaksiyon denkleminin yukarıda belirlendiği şekilde ilerlediği ortaya konulmuştur.

Çalışmamızın ikinci bölümünde 4-metoksifeniletıl ünitesi taşıyan 50 tipi bileşiklerin beş adedi literatürde belirtilen yöntemlerin kısmen değiştirilmiş bir uygulamasıyla BBr_3 'le reaksiyona sokularak 4-metoksifeniletıl ünitesindeki metoksi grubu eter bölünmesine uğratılmıştır [48]. Reaksiyonunda BBr_3 'ün metoksi grubundaki oksijenle koordinasyonu üzerinden ortamda oluşan bromür nükleofilinin metoksi karbonuna nükleofilik saldırısıyla, SN_2 tipi bir yerdeğiştirmeyeyle 60 tipi bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. 60 tipi bileşiklerin eldesine ilişkin reaksiyon yürüyüşü aşağıda gösterildiği şekildedir.





Yukarıda sunulan reaksiyon yürüyüşü görüldüğü gibi öncelikle bir tuz niteliği taşıyan bor bileşiği oluşmakta, ardından ortama sulu sodyum bikarbonat ilavesi ile nihai ürün olan 60 bileşiklerine ulaşılmaktadır. Bu reaksiyon yolu 51, 52, 53, 54 ve 55 bileşiklerinden 61, 62, 63,64 ve 65 bileşikleri elde edilmiştir.

Elde edilen 50 ve 60 tipi tüm bileşiklerin uzun süreli oda sıcaklığında saklanmadan kaynaklanan bir bozulmaya uğramadıkları ve oldukça dayanıklı oldukları gözlenmiştir.

Sentezlenen tüm bileşiklerde antioksidan aktiviteleri literatürel yöntemlere göre test edilmiş [49, 50, 51] ancak özellikle 60 tipi bileşiklerde beklenen antioksidan davranış, beklendiği gibi sonuç vermemiş ve antioksidan aktivite ortaya koymamıştır. Diğer yandan sentezlenen 14 orijinal bileşiğin test yöntemleri ve test edilen mikroorganizmaları deneysel bölümde sunulan mikrobial aktivite tayinlerinde [52, 53, 54] gram negatif ve gram pozitif bakterilere, maya ve mantarlara karşı test edilmiştir. Bu testler sonucu 58 bileşiğinin *C. albicans* olarak adlandırılan maya bakterilerine karşı, 64 bileşiğinin *mycobacterium* olarak adlandırılan antitüberkuloz aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir.

5. ÖNERİLER

Bu çalışmada triazol halkasının 5(3) pozisyonunda farklı substitüentler taşıyan ve N-4 pozisyonunda 4-metoksifenil ve 4-hidroksifenil ünitesi taşıyan bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden özellikle 60 tipi bileşiklerde antioksidan aktivite gözlemlenmemiş olması molekülün bu bölümünde bir katekol ünitesinin olması gerektiği sonucunu ortaya koymuştur. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin antimikrobial özellikleri test edilirken özellikle tiyofen türevlerinde diğer bileşiklerden farklı olarak antitüberküloz aktivitesinin ortaya çıkması farklı substitüent tiyofen türevlerinin kullanılarak yeni 60 tipi bileşiklerinin sentezlenmesinin ve bunların mikrobial özelliklerinin ortaya konmasının etkili biyolojik aktiviteler ortaya koyacağı düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Moulin, A., Bibian, M., Blayo, A., El Habnoui, S., Martinez, J. ve Fehrentz, J., Synthesis of 3,4,5-trisubstituted-1,2,4-triazoles, Chem. Rev., 110 (2010) 1809–1827.
2. Thompson, S. K., Eppley, A. M., Frazee, J. S., Darcy, M.G., Lum, R. T., Tomaszek, T. A., Jr., Ivanoff, L. A., Morris, J. F., Sternberg, E. J., Lambert, D. M., Fernandez, A. V., Petteway, S. R. J., Meek, T. D., Metcalf, B. W. ve Gleason, J. G., Synthesis and antiviral activity of a novel class of HIV-1 protease inhibitors containing a heterocyclic P₁'-P₂' amide bond isostere, Bioorg. Med. Chem. Lett., 4 (1994) 2441.
3. Boyd, S. A., Fung, A. K. L., Baker, W. R., Mantei, R. A., Stein, H. H., Cohen, J., Barlow, J. L., Klinghofer, V., Wessale, J. L., Verburg, K. M., Polakowski, J. S., Adler, A. L., Calzadilla, S. V., Kovar, P., Yao, Z. L., Hutchins, C. W., Denissen, J. F., Grabowski, B. A., Cepa, S., Hoffman, D. J., Garren, K. W. ve Kleinert, H. D., Nonpeptide Renin Inhibitors with Good Intraduodenal Bioavailability and Efficacy in Dog, J. Med. Chem. 37 (1994) 2991.
4. Lange, Jos H. M., Stuivenberg, H. H., Coolen, H. K. A. C., Adolfs, T. J. P., McCreary, A. C., Keizer, H. G., Wals, H. C., Veerman, W., Borst, A. J. M., Loeff, W. de ve Kruse, C. G., Bioisosteric Replacements of the Pyrazole Moiety of Rimonabant: Synthesis, Biological Properties, and Molecular Modeling Investigations of Thiazoles, Triazoles, and Imidazoles as Potent and Selective CB₁ Cannabinoid Receptor Antagonists, J. Med. Chem. 48 (2005) 1823-1838.
5. Thornber, C. W., Isosterism and molecular modification in drug design, Chem. Soc. Rev., 8 (1979) 563 – 580
6. Tsuji, K., Nakamura, K., Konishi, N., Tojo, T., Ochi, T., Senoh ve H., Matsuo, M., Studies on antiinflammatory agents. IV. Synthesis and pharmacological properties of 1,5-diarylpyrazoles and related derivatives, Chem. Pharm. Bull. 45 (1997) 987-995.
7. Kudo, N., Furuta, S., Taniguchi, M., Endo ve T., Sato, K., Synthesis and herbicidal activity of 1,5-diarylpyrazole derivatives, Chem. Pharm. Bull., 47 (1999) 857-868.
8. Singh, N., Mobility of four triazole fungicides in two Indian soils, Pest Manag Sci., 61 (2005) 191–196.
9. Kim, I.S., Shim, J.H., ve Suh, Y.T., Laboratory studies on formation of bound residues and degradation of propiconazole in soils, Pest Manag Sci., 59 (2003) 324–330.
10. Petrovic, A. M., Young, R. G., Sanchirico, C. A., ve Lusk D. J., Triadimenol in turfgrass leachate after fall application of triadimefon and overwintering, Chemosphere, 29 (1994) 415–419.

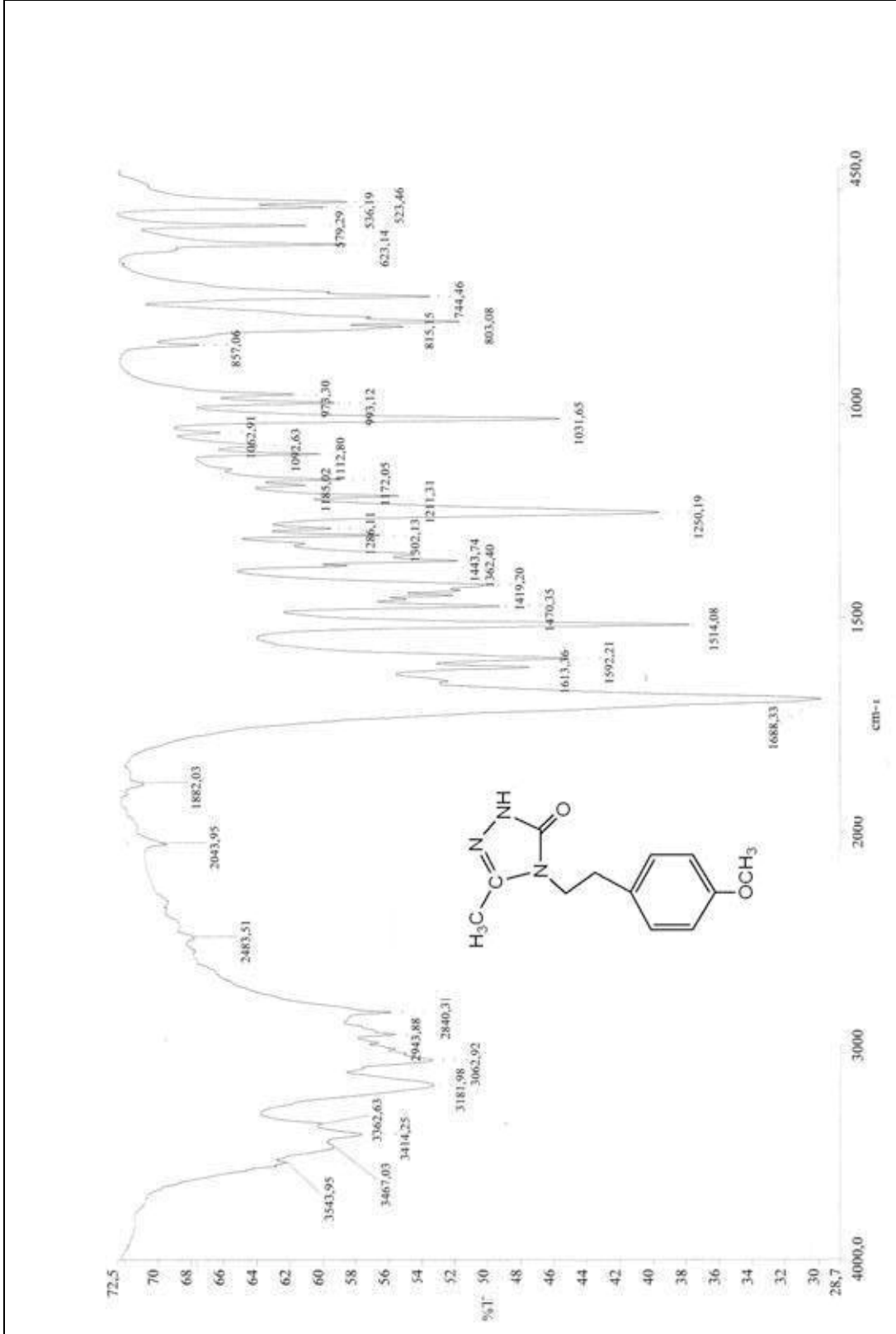
11. Petrovic, A. M., Young, R. G., Ebel, J. G. ve Lisk, J. J., Conversion of triadimefon fungicide to triadimenol during leaching through turf grass soil, Chemosphere, 26 (1993) 1549–1557.
12. Qin, X., Yu, H., Liu, J., Dai, H., Bing, G., Qin, Z., Zhang, X., Wang, T. ve Fang, J., Synthesis and biological activity of novel N-(5-((1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)-4-tert-butylthiazol-2-yl)-4-carboxamide derivatives, ARKIVOC, (2009) 201-210.
13. Lesyk, R., Vladzimirska, O., Holota, S., Zaprutko, L. and Gzella, A., New 5-substituted thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6-ones: Synthesis and anticancer evaluation, European Journal of Medicinal Chemistry, 42 (2007) 641-648.
14. Asami, T., Ki Min, Y., Nagata, N., Yamagishi, K., Takatsuto, S., Fujioka, S., Murofushi, N., Yamaguchi I. ve Yoshida, S., Characterization of Brassinazole, a Triazole-Type Brassinosteroid Biosynthesis Inhibitor, Plant Physiol, 123 (2000) 93-100.
15. Narayanan, A., Chapman, D. R., Upadhyaya, S. P. and Bauer, L., Conversion of 4-amino-4*H*-1,2,4-triazole to 1,3-bis(1*H*-azol-1-yl)-2-aryl-2-propanols and 1-phenacyl-4-[(benzoyl or 4-toluenesulfonyl)-imino]-(1*H*-1,2,4-triazolium) Ylides, J. Heterocyclic Chemistry, 30 (1993) 1405-1412.
16. Na, Y. M., Borgle, M., Pagniez, F., Baut, G. ve Pape, P., Synthesis and antifungal activity of new 1-halogenobenzyl-3-imidazolyl-methylindole derivatives, Europea J. of Medicinal Chemistry, 20 (2003) 1-13.
17. Goswami Birendra, N., , J. C., Sarmah, K. ve Jogendra, N. B., Synthesis and antibacterial activity of 1-(2,4-dichlorobenzoyl)-4-substituted thiosemicarbazides, 1,2,4-triazoles and their methyl derivatives, J. heterocyclic Chem., (2009) 1225-1229.
18. Upadhyaya, R. S., Sinha, N., Jain, S., Kishore, N., Chandra, R. ve Sudershan, K. A., Optically active antifungal azoles: Synthesis and antifungal activity of (2*R*,3*S*)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(5-{2-[4-aryl-piperazin-1-yl]-ethyl}-tetrazol-2-yl/1-yl)-1-[1,2,4]-triazol-1-yl-butan-2-ol, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 12 (2004) 2225-2238.
19. Xu, L., Zhang, S., Niu, S., Qin, Y., Li, X. ve Jiao, K., Synthesis and Biological Activities of Novel Triazole Compounds Containing 1,3-Dioxolane Rings, Molecules, 9 (2004) 913-921.
20. Al-Soud, Y. A., Al-Dweri, M. N. ve Al-Masoudi, N. A., Synthesis, antitumor and antiviral properties of some 1,2,4-triazole derivatives, IL FARMACO, 59 (2004) 775–783.
21. Itoh, H., Kajino, H., Tsukiyama, T., Tobitsuka, J., Ohta, H., Takahi, Y., Tsuda, M. ve Takeshiba, H., Synthesis of Silicon-Containing Azole Derivatives with Magnesium Bromide Diethyl Etherate, and an Investigation of Their Fungicidal Activities, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 10 (2002) 4029–4034.

22. Pitucha, M., Borowski, P., Karczmarzyk, Z. and Fruziński, A., Synthesis, experimental and theoretical investigations of some new 4,4'-bis(3-substituted-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one-4-yl)diphenylmethane derivatives, Journal of Molecular Structure, 919 (2009) 170–177.
23. Tumosiene, I. ve Beresnevičius, Z. J., Synthesis of azoles from 3,30-[(4-alkoxyphenyl)imino]bis(propanoic acid hydrazides), Monatsh Chem, 140 (2009) 1523–1528.
24. Abdel-Wahab¹, B. F., Mohamed¹, S. F., Amr¹, A. E. E. and Abdalla, M. M., Synthesis and reactions of thiosemicarbazides, triazoles, and Schiff bases as antihypertensive *α*-blocking agents, Monatsh Chem, 139 (2008) 1083–1090.
25. Deng, J. Z. ve Burgey, C. S., A novel and efficient synthesis of 2,5-substituted 1,2,4-triazol-3-ones, Tetrahedron Letters, 46 (2005) 7993–7996.
26. Almasirad, A., Vousooghi, Na., Tabatabai, S. A., Kebriaeezadeh, A. ve Shafiee, A., Synthesis, Anticonvulsant and Muscle Relaxant Activities of Substituted 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole, Acta Chim.Slov., 54 (2007) 317–324.
27. Baccar , B. G. ve Barrans , J. , Action des Hydrazines Surles Dérivés Acylés des Iminoéthérs , Fac. Sc. Toulouse , France , Comp. Rend. , 259 (1964) 1340-1342 .
28. Baccar , B. G. ve Mathis , F. , Action des Dérivés *N*-acylés et *N*-éthoxy-carbonilés des Iminoéthérs Sur les Hydrazines et ¹Hydroxylamine , Fac. Sci. Toulouse , France , Compt. Rend. , 261 (1981) 174-177 .
29. Chihaoui , M. , Baccar , B. G. ve Mathis , R. , Preparation de *N*-Aminotriazolones et de *N*-Aminotriazoles á Portir d' Hydrazonates , Fac. Sci. Toulouse , France , Compt. Rend. , 293 (1981) 573-576 .
30. İközler, A. A. ve Sancak, K., Synthesis of 4-hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones, Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly, 123 (1992) 257-263.
31. İközler, A. A. ve Sancak, K., Reaction of Ester Ethoxycarbonylhydrazones with Aliphatic Diamines, Collect. Czech. Chem. Commun, 60 (1995) 903-909.
32. İközler, A. A., İközler, A., Yüksek H., Bahçeci, Ş. ve Sancak, K., Synthesis of some tert-butoxyhydrazones and related 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones, Tr. J. of Chemistry, Tübitak, 18 (1994) 54-56.
33. İközler, A., Doğan N. ve İközler, A. A., The acylation of 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones, Revue Roumaine de Chimie, 43 (1998) 741-746.
34. Gruttadauria, M., Buccheri, F., Cusmana, G., Meo, P., Noto, R. ve Werer, G., Oxidative Cyclization of Some Aldehyde Semicarbazones Induced by Salts, J. Heterocy. Chem., 30 (1993) 765-770.

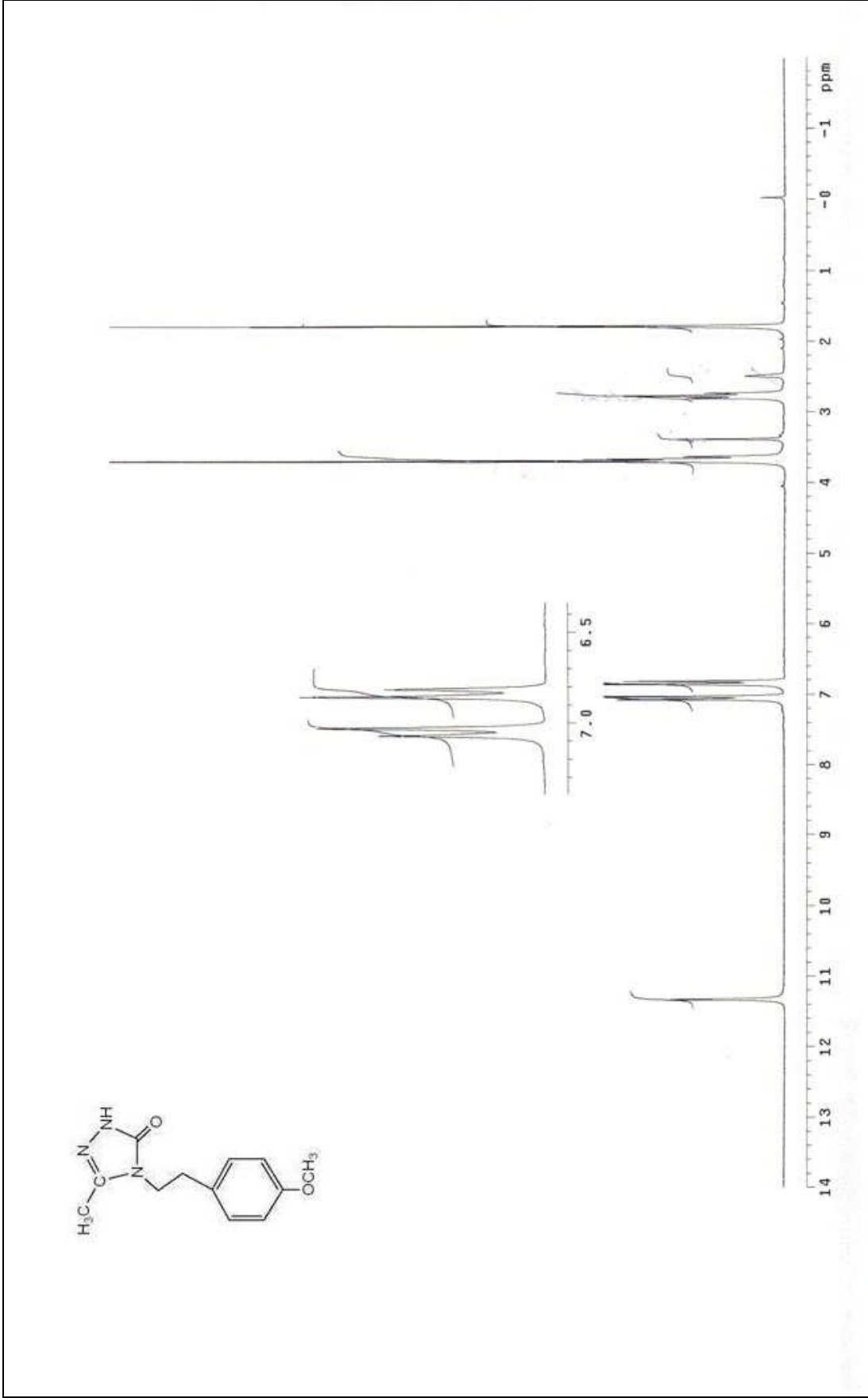
35. Suni, M. M., Nair, V. ve Joshua, C. P., Heterocyclization of 1-aryl/alkyl-2-thiobiureas to 4-aryl/alkyl-3-substituted- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones, Tetrahedron, 57 (2001) 2003-2009.
36. Madding, G., Synthesis and X-Ray Crystal Structure of a 2,4,5-Trisubstituted 1,2,4-Triazolin-3-one, J. Heterocy. Chem., 22 (1985) 1121-1126.
37. Pinner, A. , Die İmidoäther und Derivative , 1. Auflage , Oppenheim , Berlin , 1892.
38. Roger , R. and Neilson , D. G. , The Chemistry of İmidates , Chem. Rev. , 61 (1961) 179-211.
39. Sancak, K., Ünver, Y. ve Er, M., Synthesis of 2-acylamino, 2-aroylamino and ethoxycarbonyl imino-1,3,4-thiadiazoles as Antitumor Agents Turk J. Chem., 31 (2007) 125-134.
40. Sancak, K., Ustabaş, R., Çoruh, U., Er, M., Ünver, Y. ve Yavuz, M., 3-(2-Thienylmethyl)-4,4 '-bi-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one Acta Cryst. Sec., 61 (2005) 1764-1766.
41. İkizler, A. A. ve Sancak, K., Synthesis of 4-hidroksy-4,5-dihydro1,2,4-triazol-5-ones, Monatsch Chem., 123 (1992) 257-263.
42. Özdemir, G., Işık, S., Sancak, K. ve Şaşmaz, S., 1,2-Bis [5-oxo-3-(n-propyl)-4,5-dihydro-3H-1,2,4triazol-4-yl] ethane dihydrate, Acta Cryst. Sec., 61 (2004) 2699-2700.
43. Balcı, M., Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, I. Baskı, Metü Pres, Ankara, 2000.
44. İkizler, A. A. ve Sancak, K., Synthesis of Some Biheteroaryls, Rev. Roum. Chim., 43 (1996) 133-138.
45. Metilen Köprülü Azollerin Sentezi Ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi, K.T.Ü Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2006.
46. Sancak, K., Ünver, Y., Tanak, H., Değirmencioğlu, İ., Düğdü, E., Er, M. ve Işık, Ş., The synthesis of some new imidazole and triazole derivatives: Crystal structure and DFT-TDDFT investigation on electronic structure, J. Incl. Phenom Macrocycl. Chem., 67 (2010) 325-334.
47. Tanak, H., Köksal, Y., Ünver, Y., Yavuz, M., Işık Ş. ve Sancak, K., Experimental and DFT studies of ethyl N'-3-(1H-imidazol-1-yl)propylcarbamoyl benzohydrzone monohydrate, Structure Chem., 20 (2009) 409-416.
48. Stock, H. T. ve Kellogg, R. M., Synthesis of Enantiomerically Pure Thiocrown Ethers Derived from 1,1'-Binaphthalene-2-2'-diol, J. Org. Chem., 61 (1996) 3093-3105.
49. Burits, M., and Bucar, F. Antioxidant activity of Nigella sativa essential oil. Phytotherapy Research, 14 (2000) 323-328.

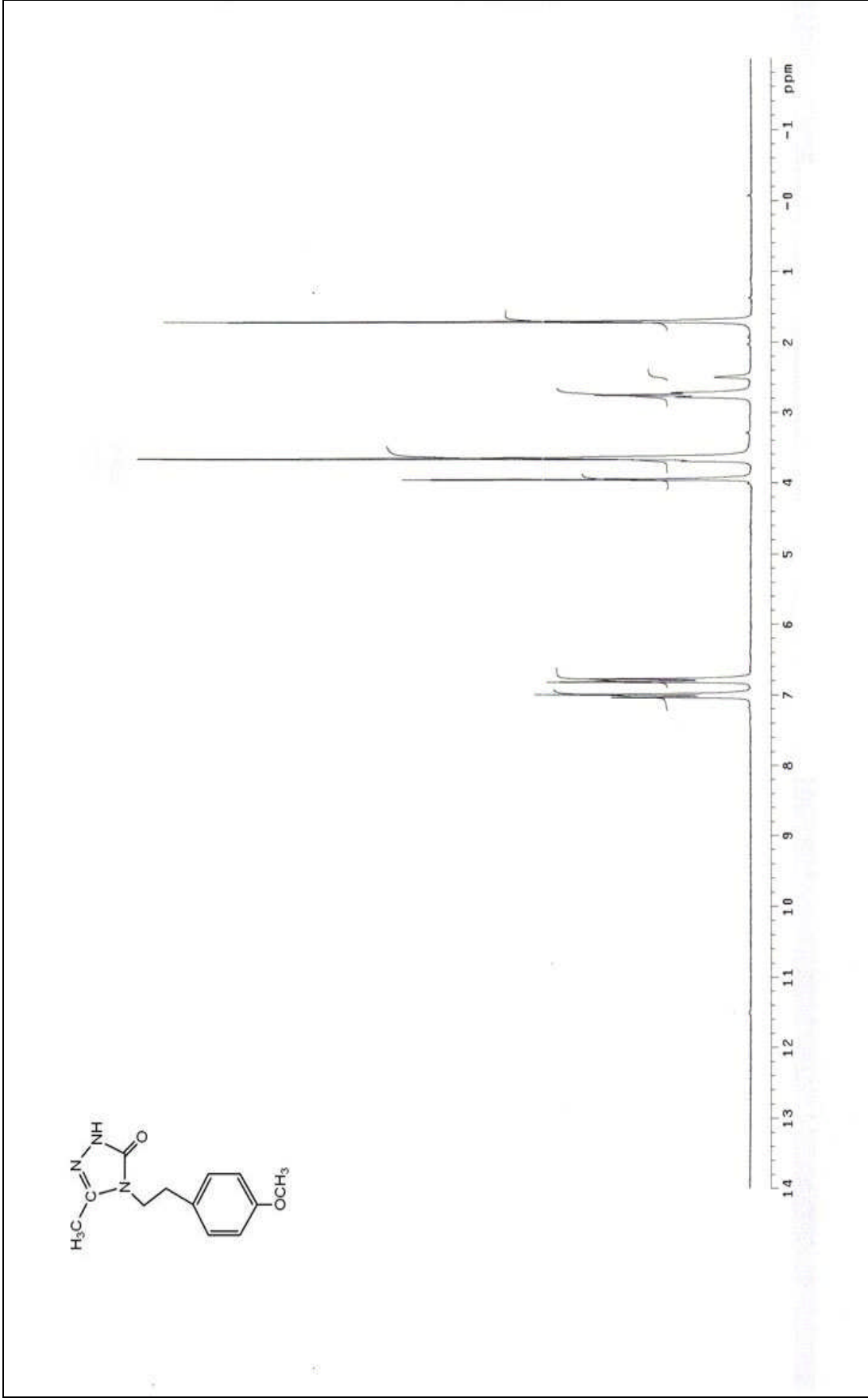
50. Cuendet, M., Hostettmann, K., and Potterat, O. Iridoid glucosides with free radical scavenging properties from *Fagraea blumei*. Helvetica Chimica Acta, 80 (1997) 1144–1152.
51. Perez, C., Pauli, M. and Bazerque, P., An antibiotic assay by the well agar method. Acta Biologia et Medicine Experimentalis, 15 (1990) 13-115.
52. Ahmad, I., Mehmood, Z., Mohammed, F.: Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties. Journal of Ethnopharmacology, 62 (1998) 183-193.
53. Woods G. L., Brown-Elliott B. A., Desmond E. P., Hall G. S., Heifets L., Pfyffer G. E., Ridderhof J. C., Wallace R. J. Jr., Warren N.C. and Witebsky F.G., Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes; Approved Standard. NCCLS document M24-A, 2003 18- 23.

7. EKLER

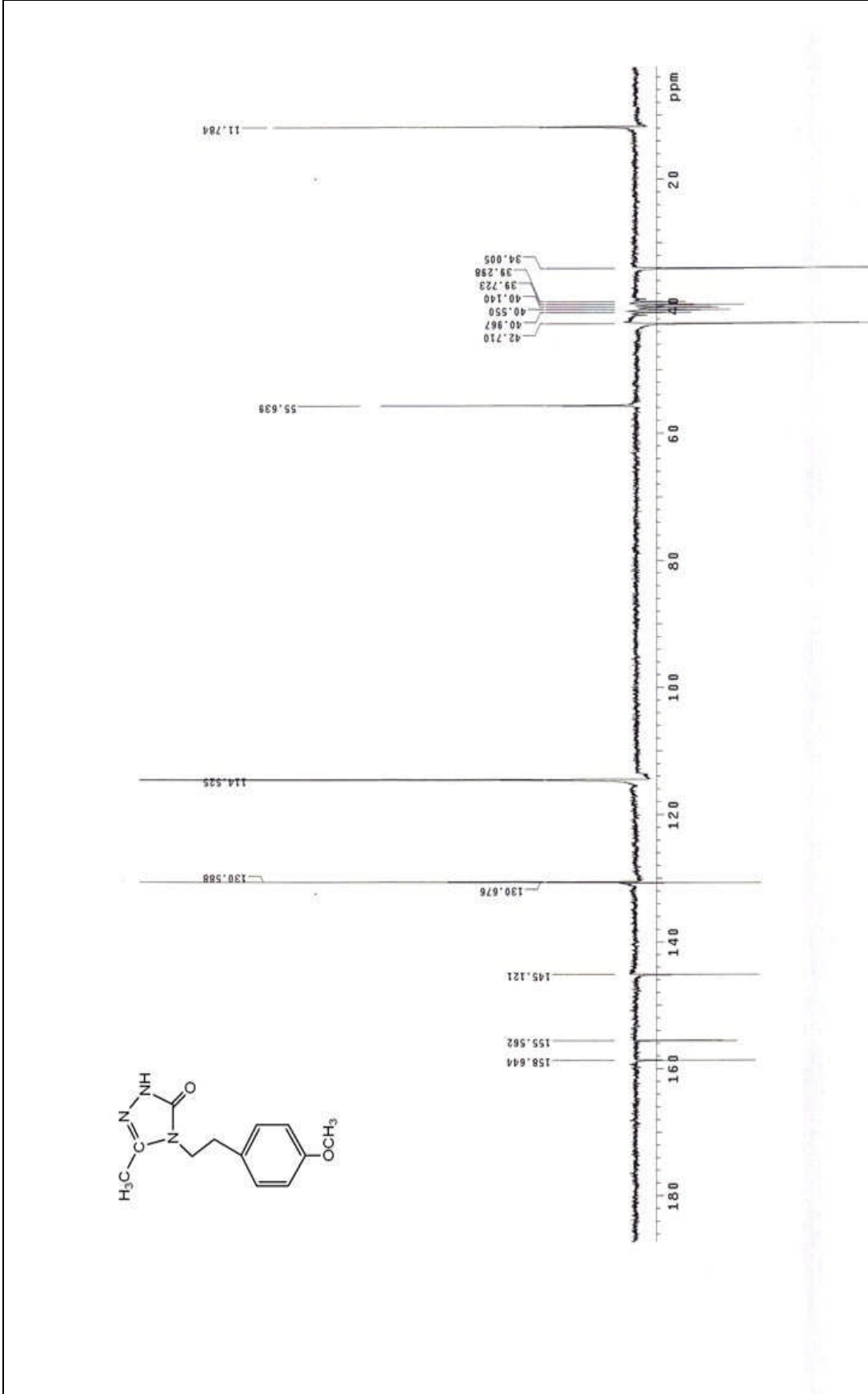


Ek Şekil 1. 51 bileşiğinin IR spektrumu (KBr)

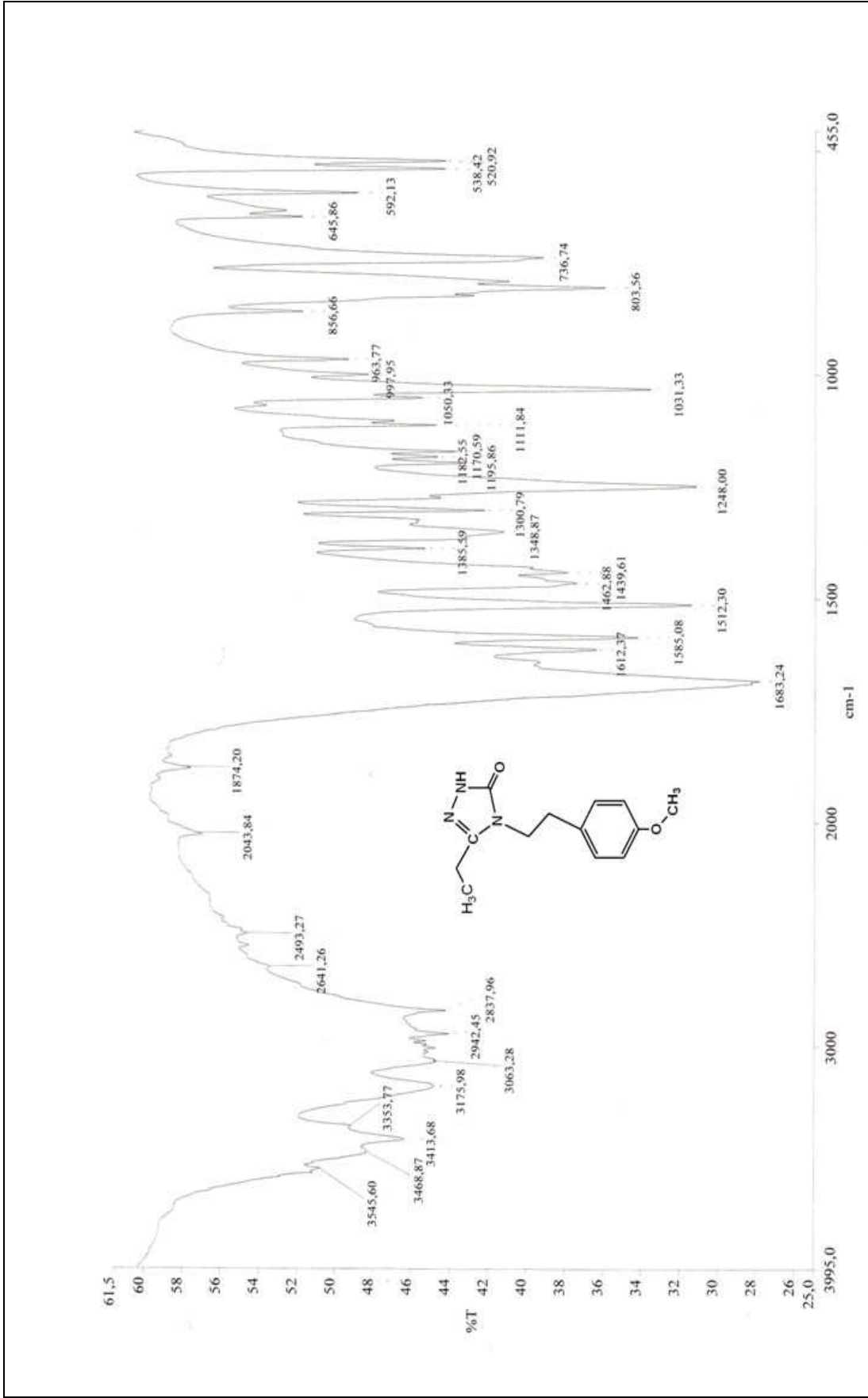
Ek Şekil 2. 51 bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)



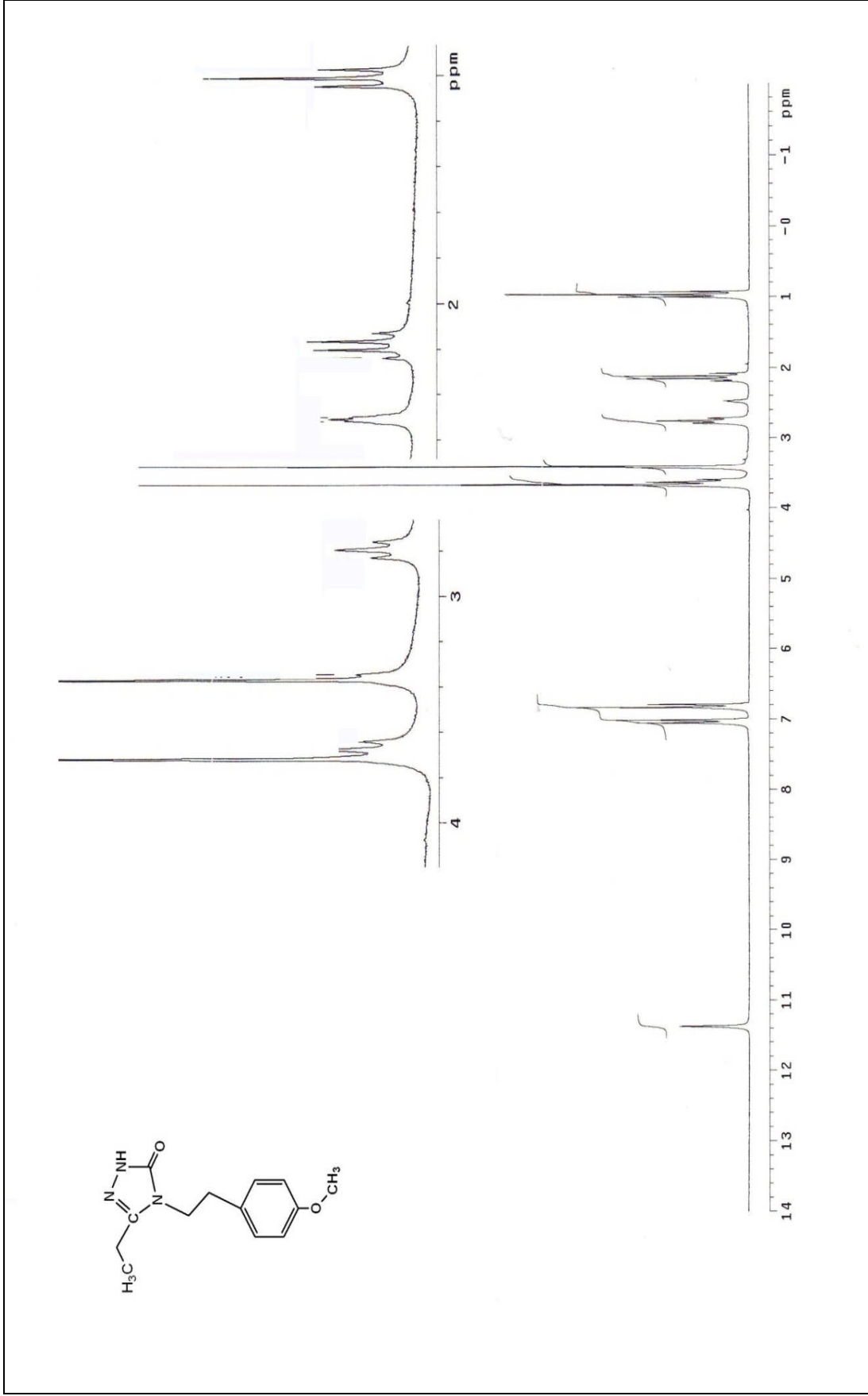
Ek Şekil 3. 51 bileşiğinin 200 MHz D_2O değişimi $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

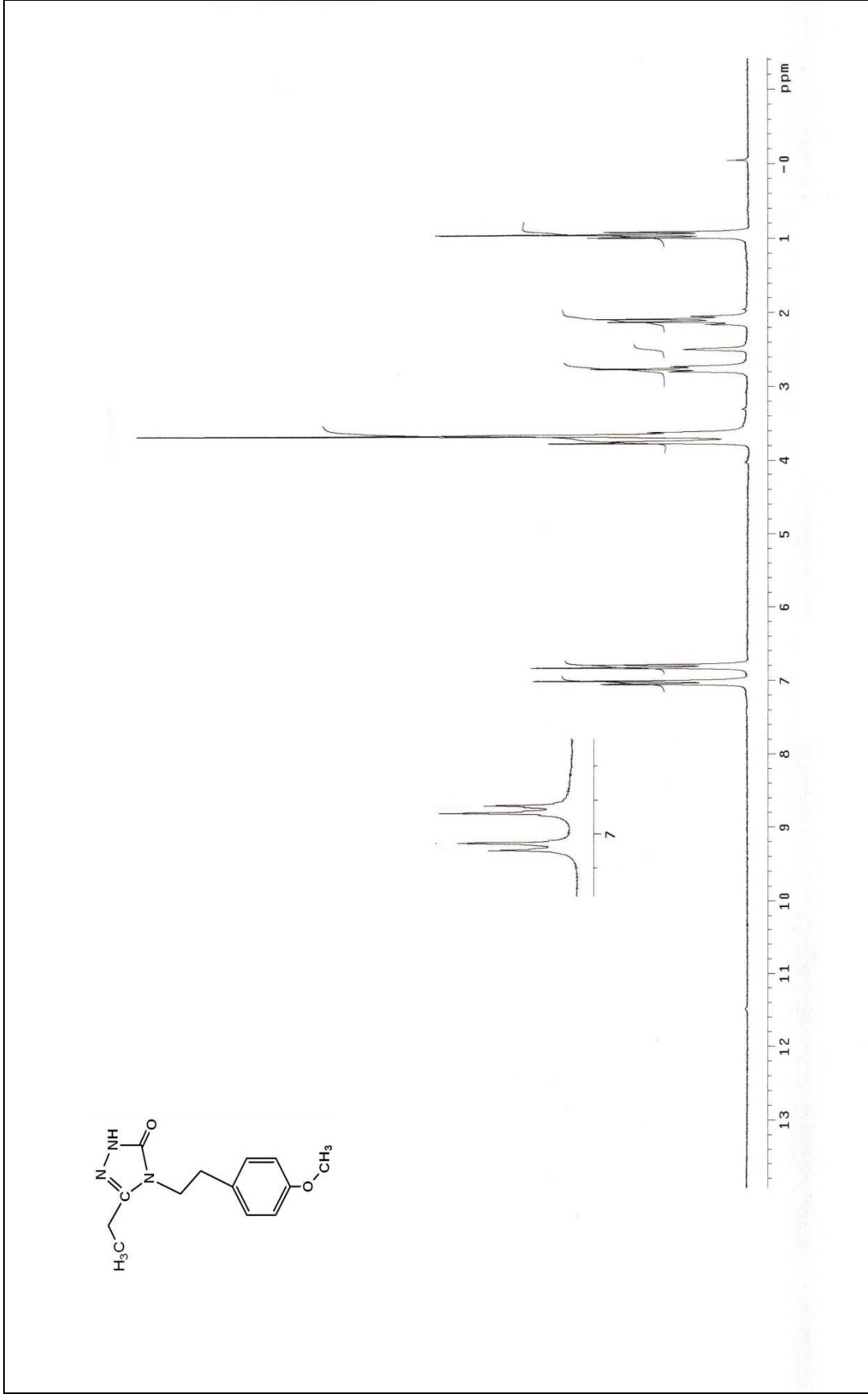


Ek Şekil 4. 51 bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (DMSO-d_6)

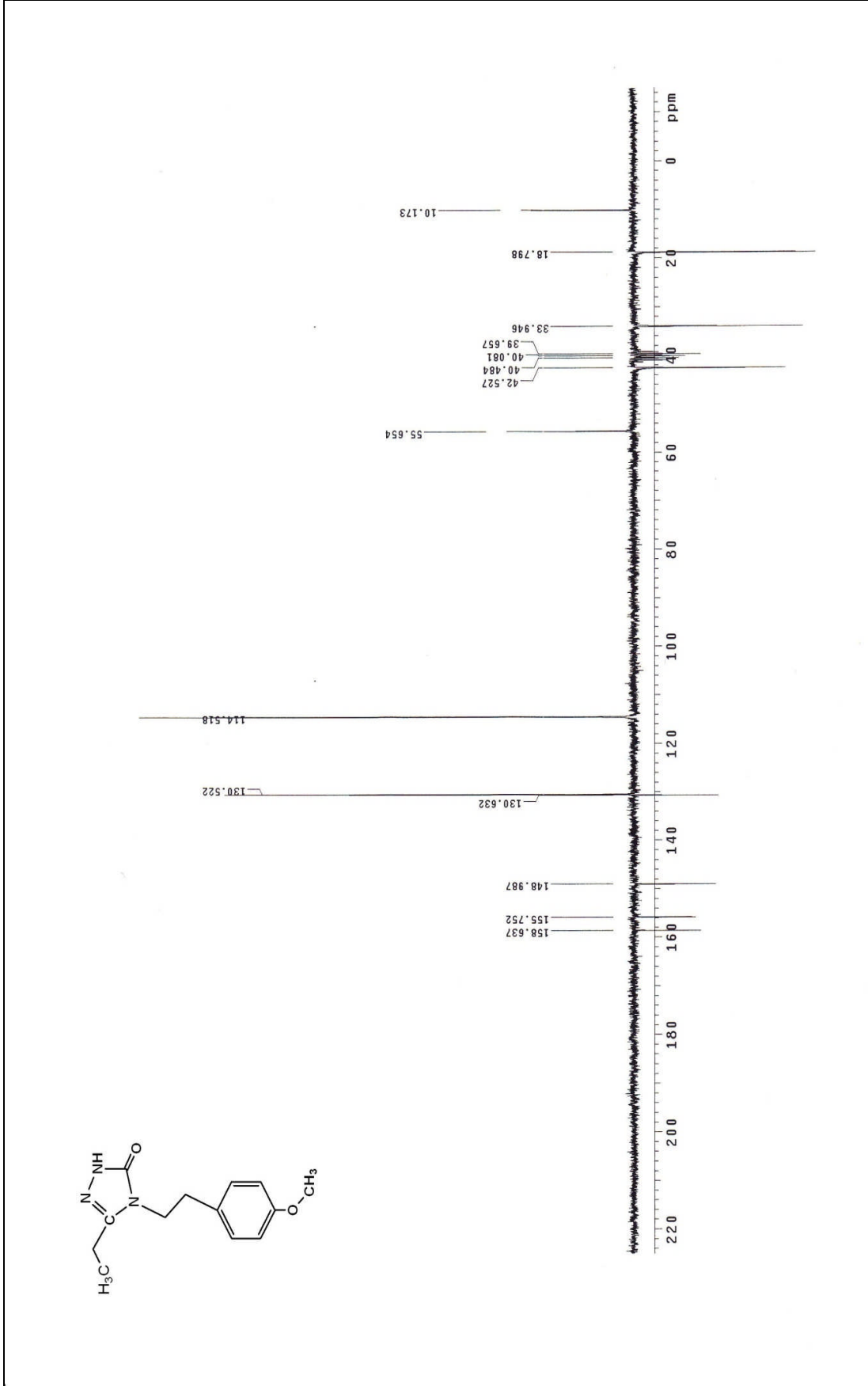


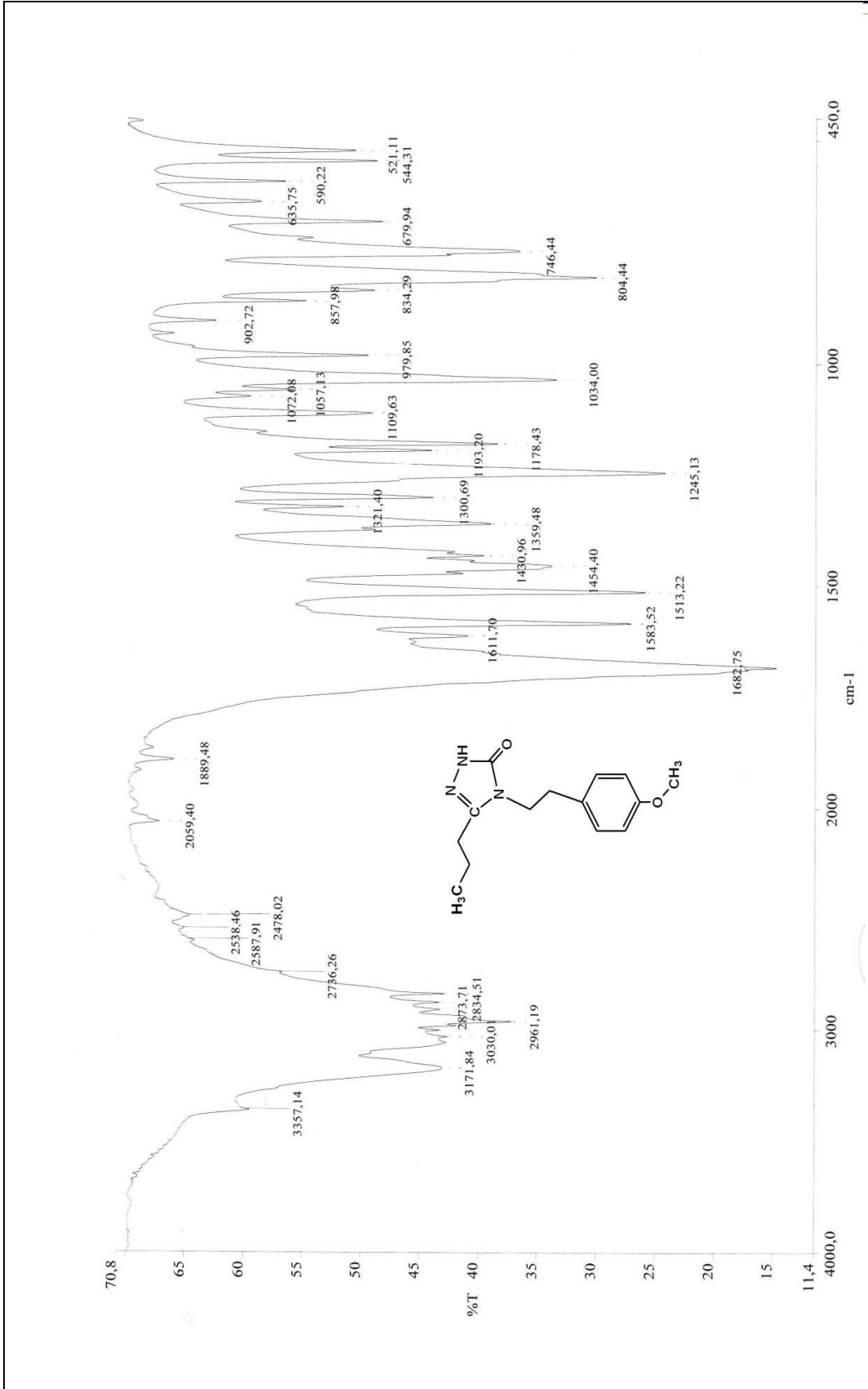
Ek Şekil 5. 52 bileşiğinin IR spektrumu (KBr)

Ek Şekil 6. 52 bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)

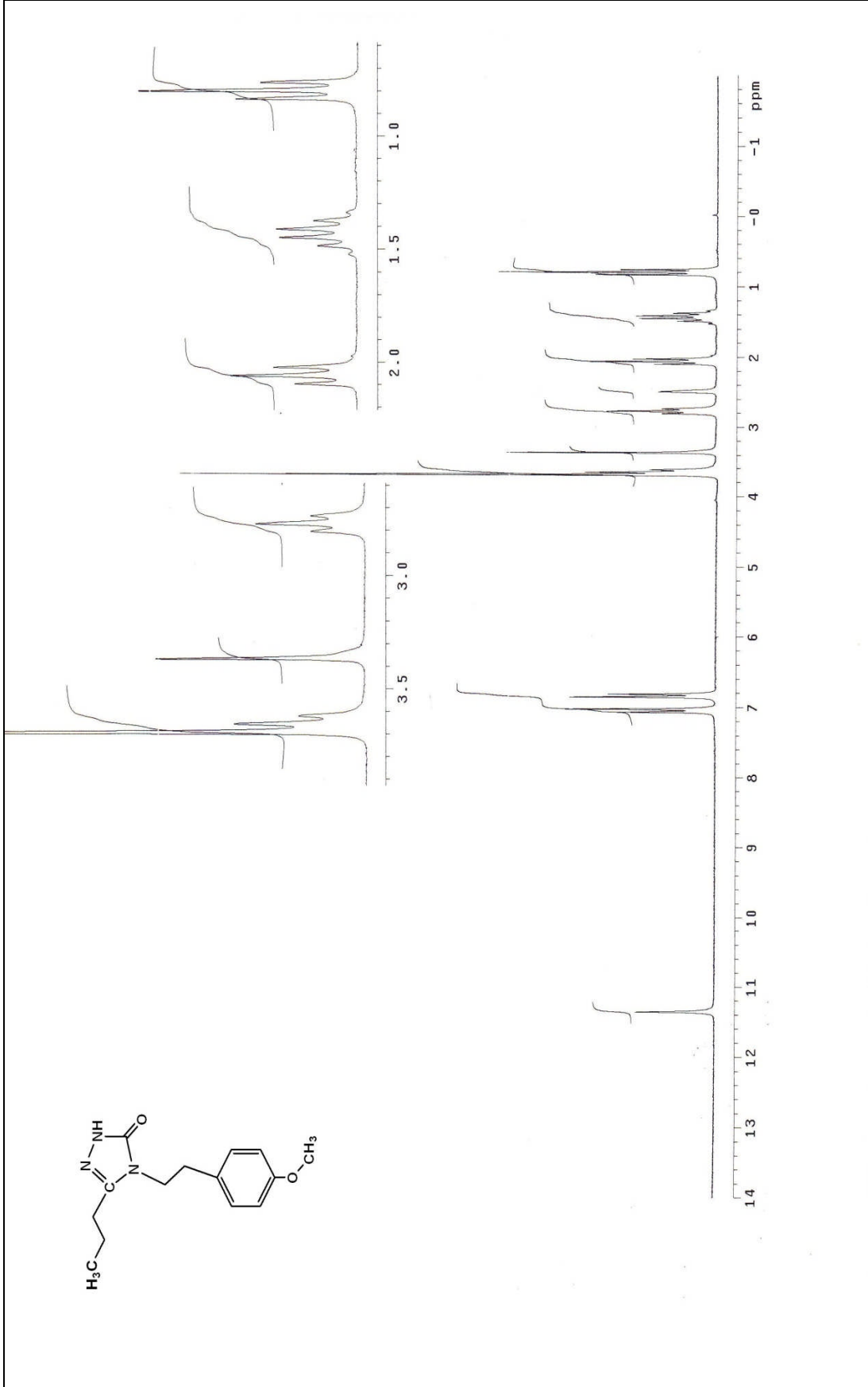


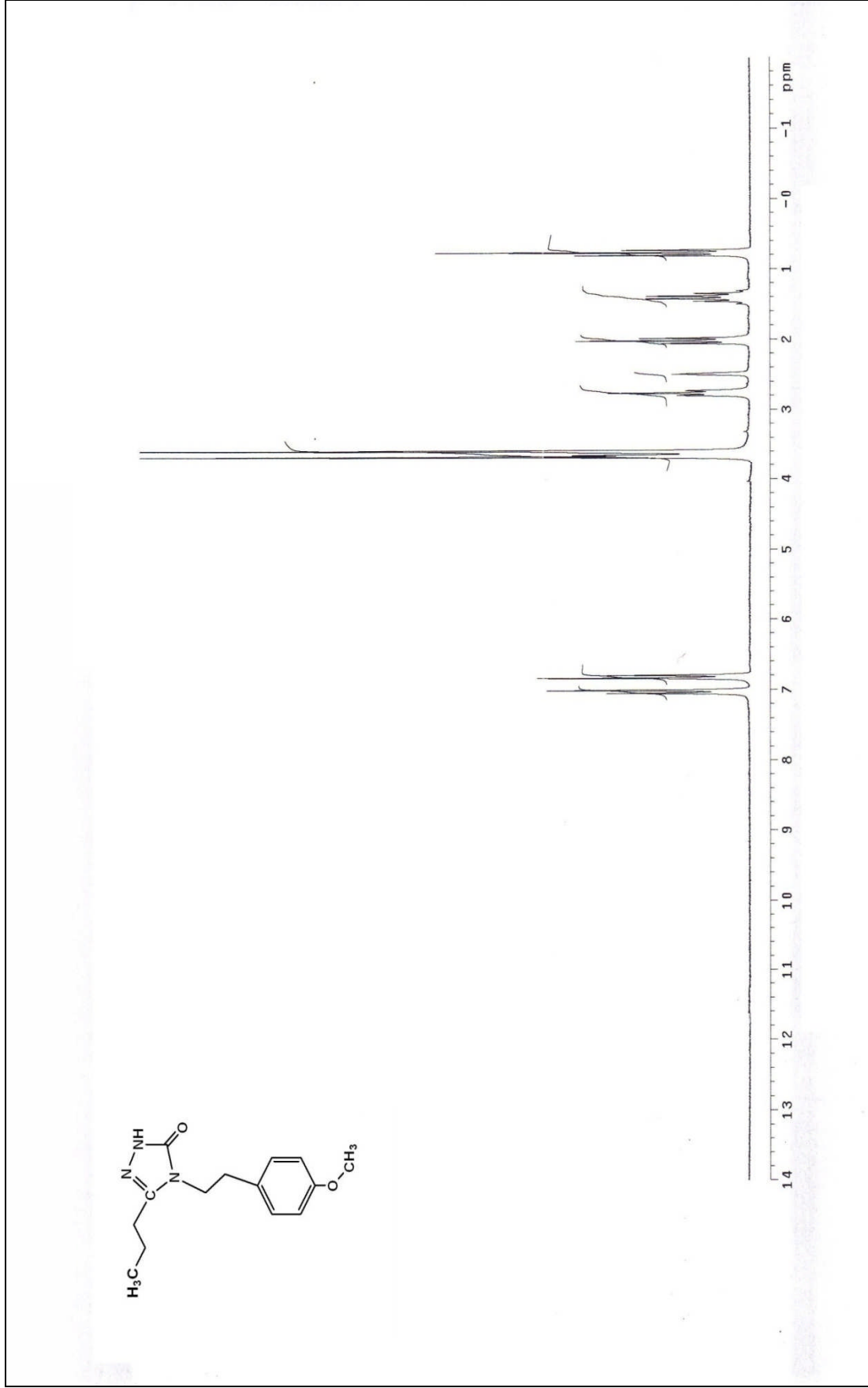
Ek Şekil 7. 52 bileşiğinin 200 MHz D_2O değişimi $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)

Ek Şekil 8. 52 bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR (APT) spektrumu (DMSO-d₆)

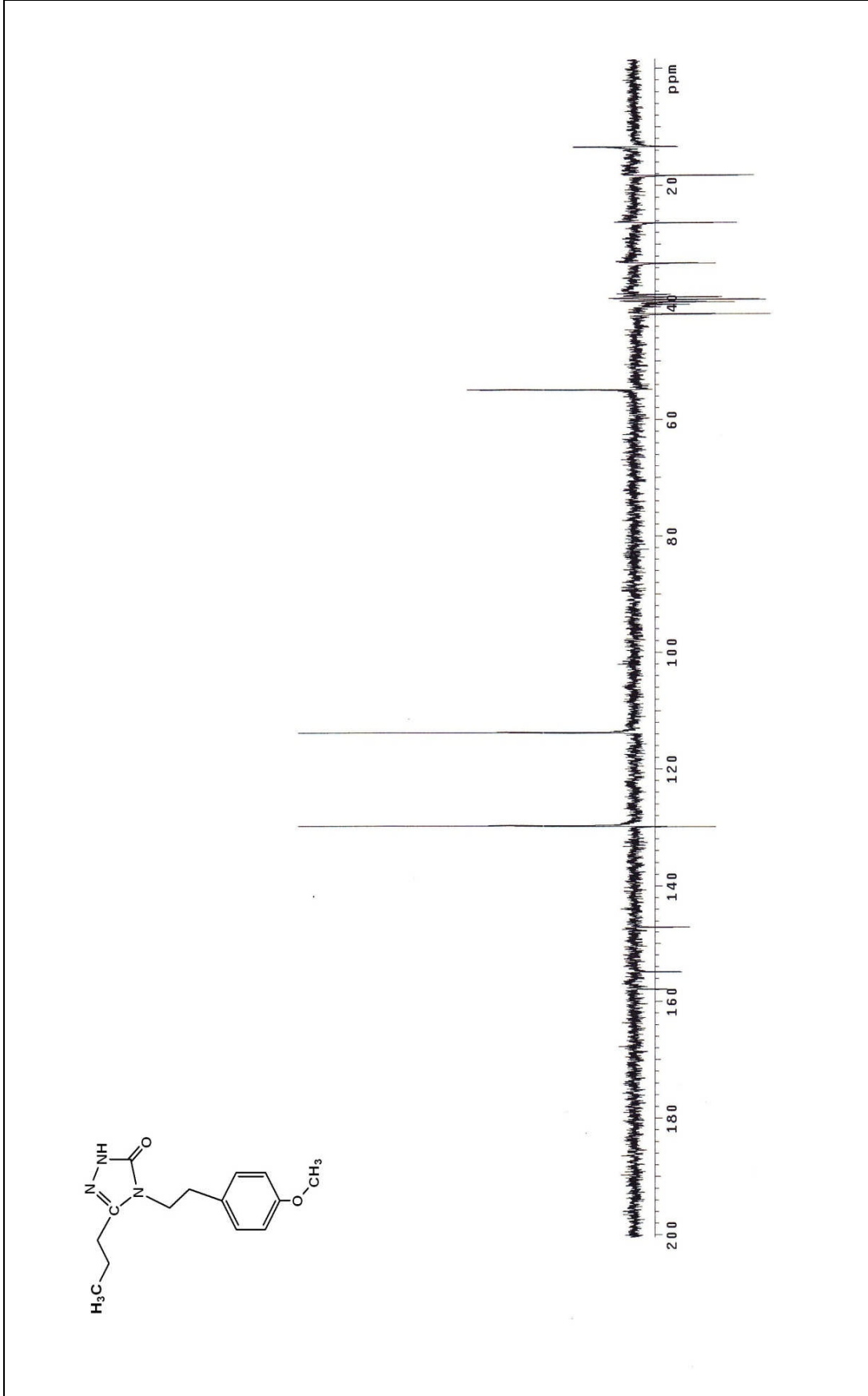


Ek Şekil 9. 53 bileşiğinin IR spektrumu (KBr)

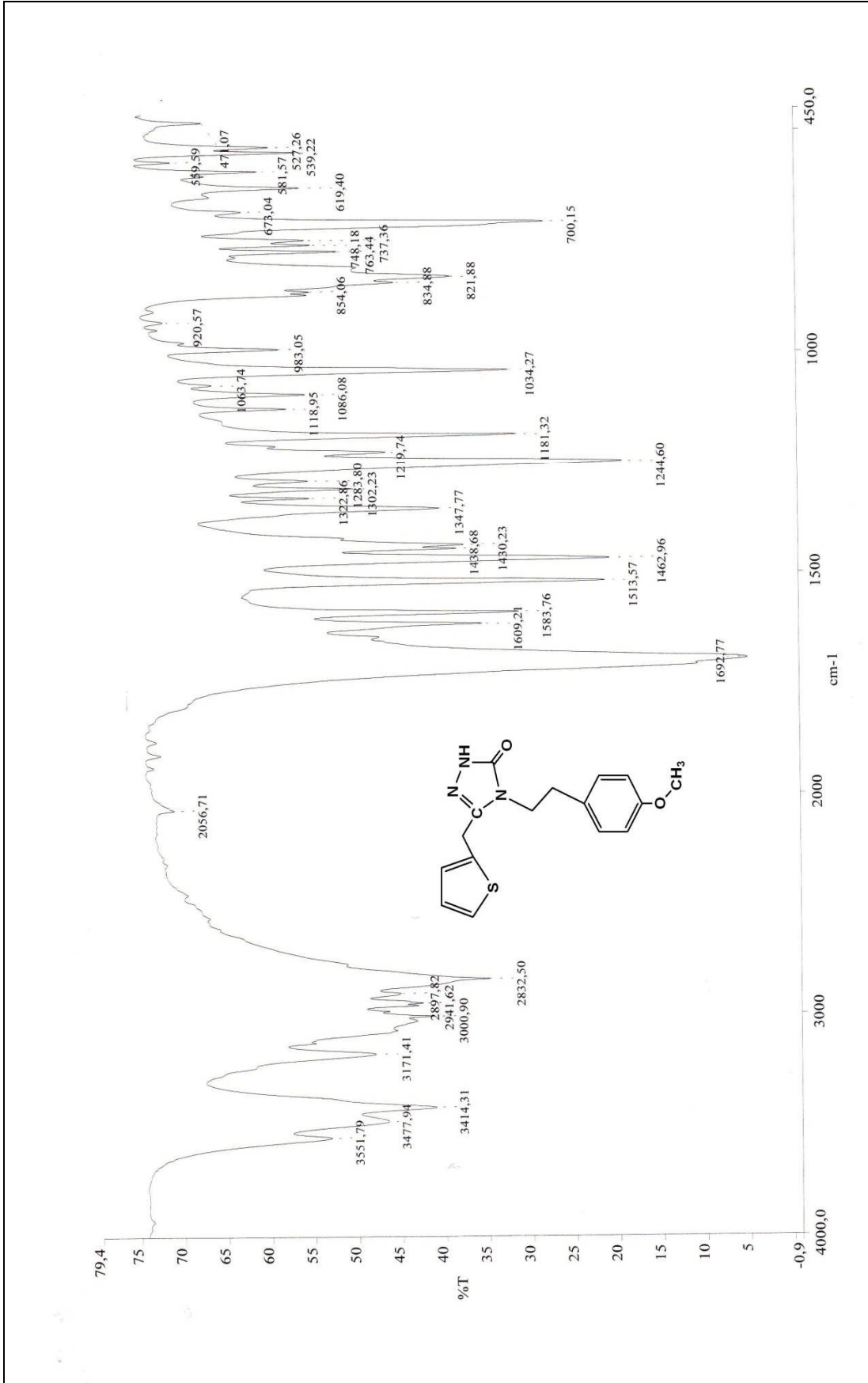
Ek Şekil 10. 53 bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)



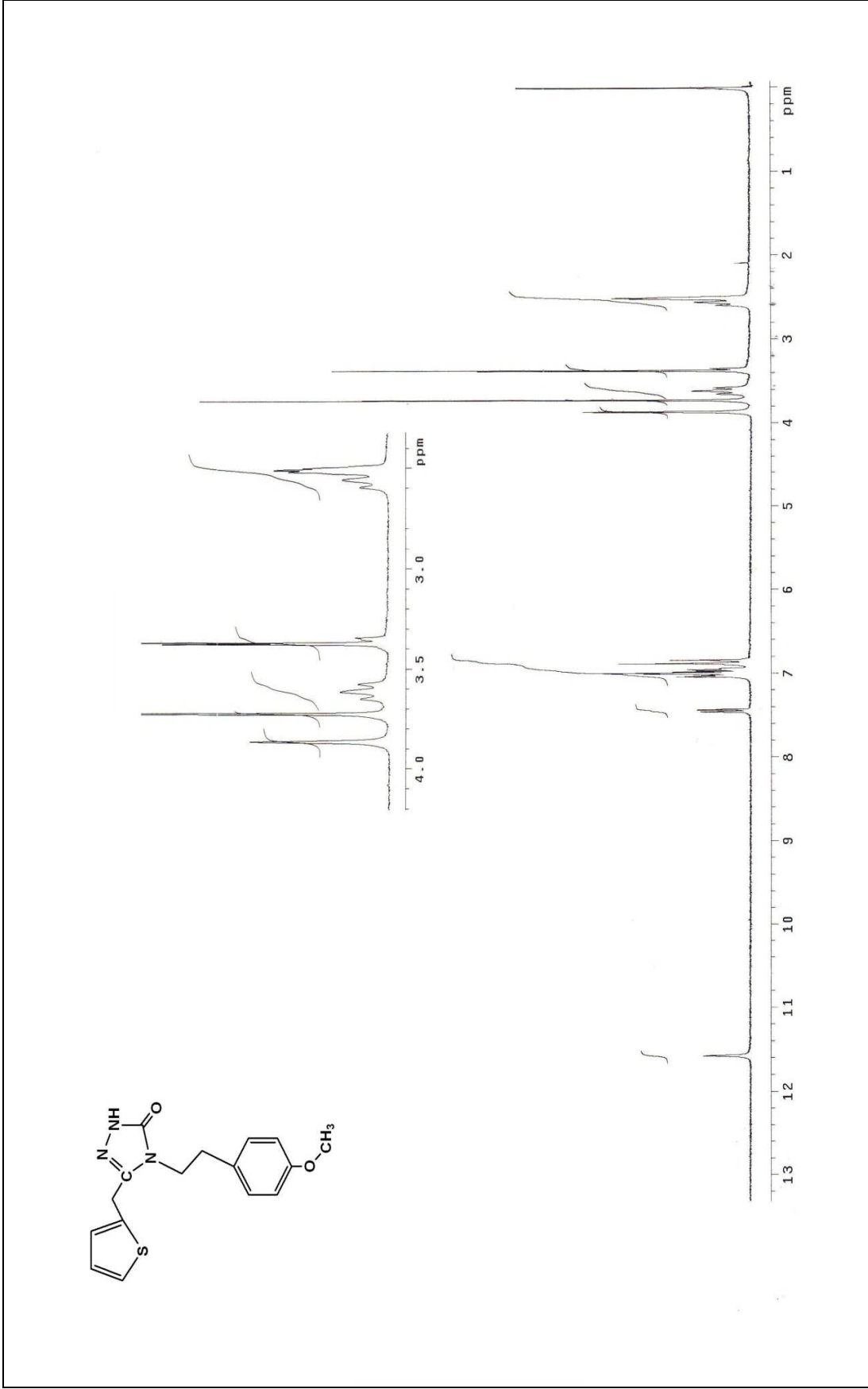
Ek Şekil 11. 53 bileşiğinin 200 MHz D₂O değişimi ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

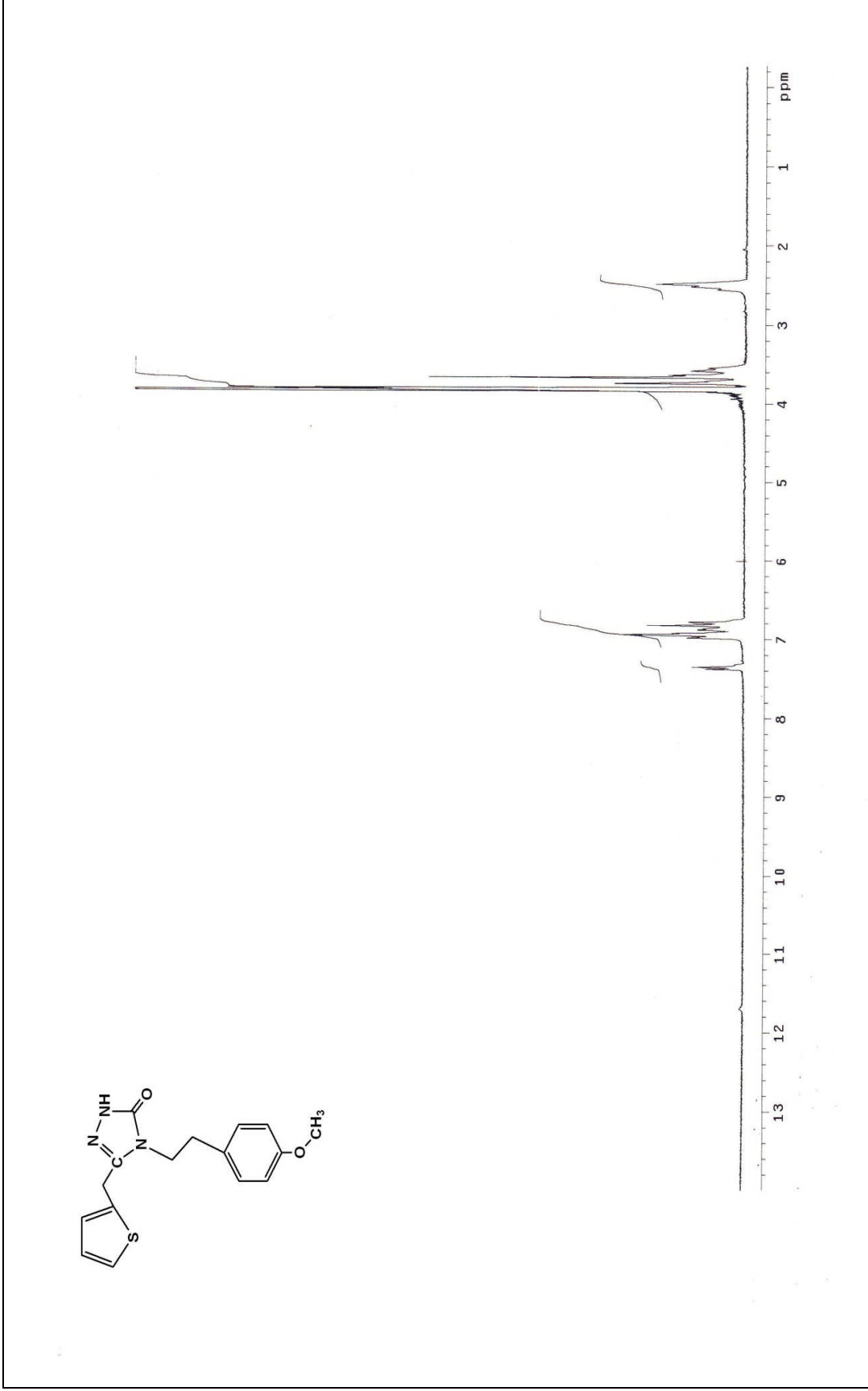


Ek Şekil 12. 53 bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (DMSO_{d6})

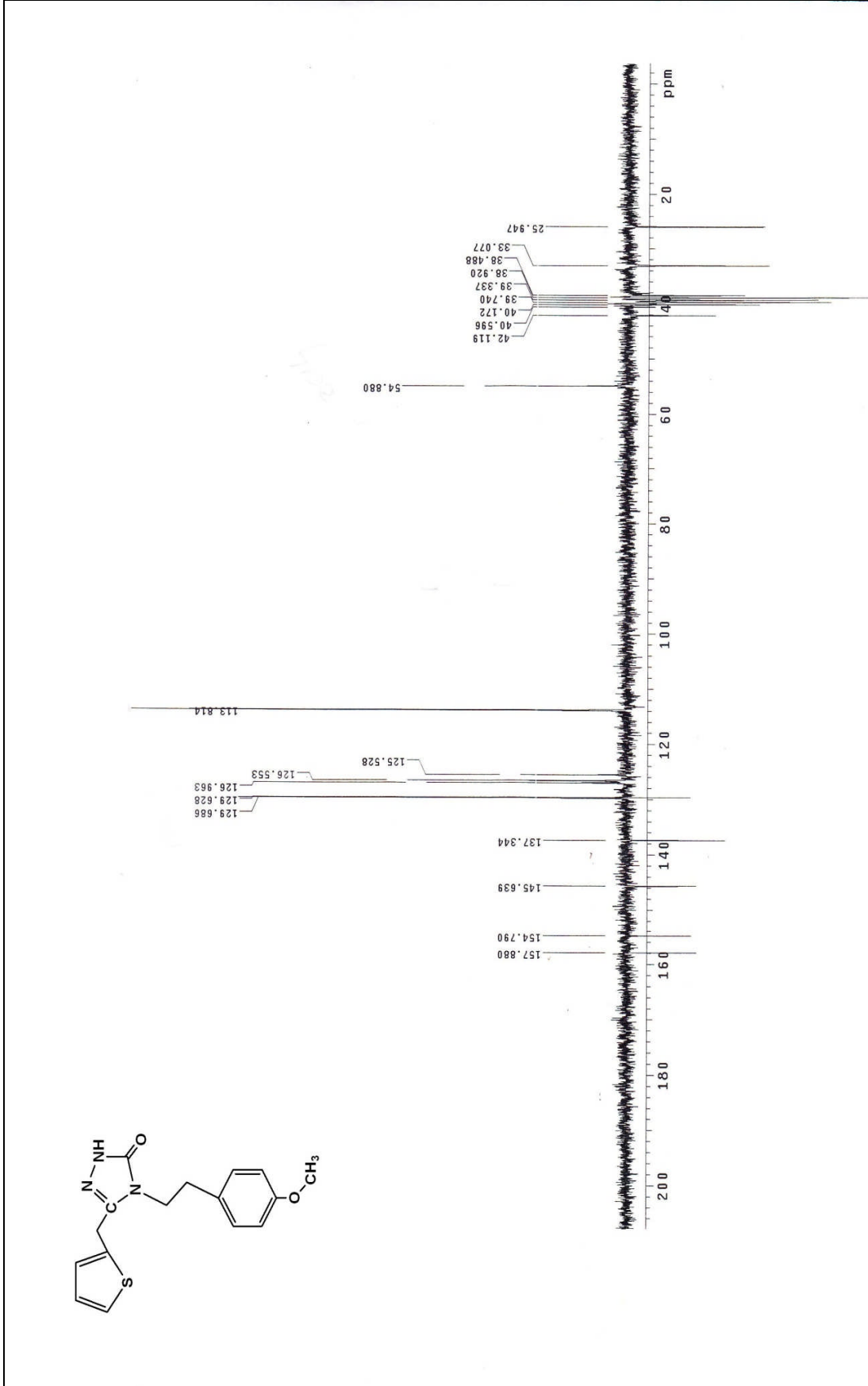


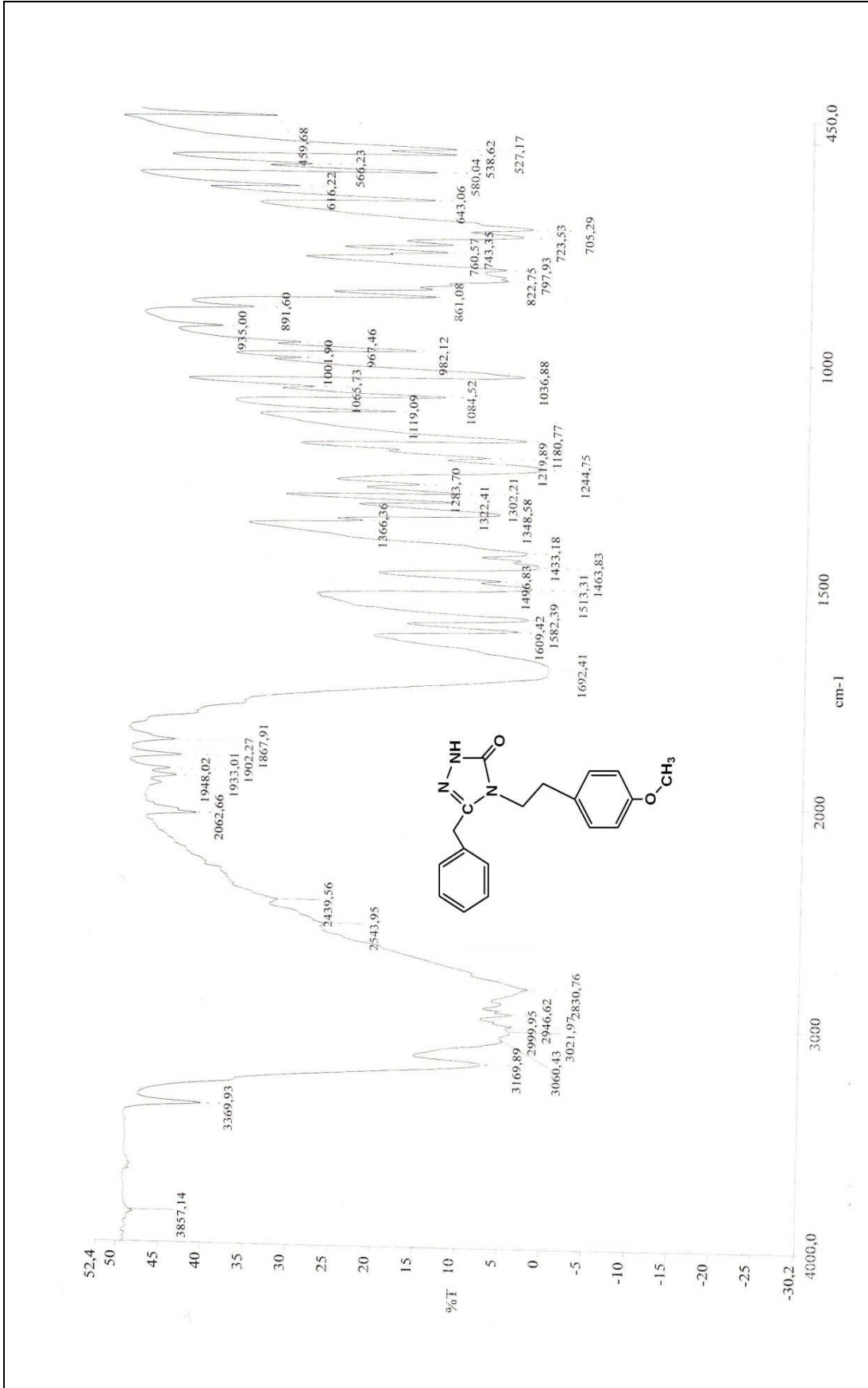
Ek Şekil 13. 54 bileşiğinin IR spektrumu (KBr)

Ek Şekil 14. 54 bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

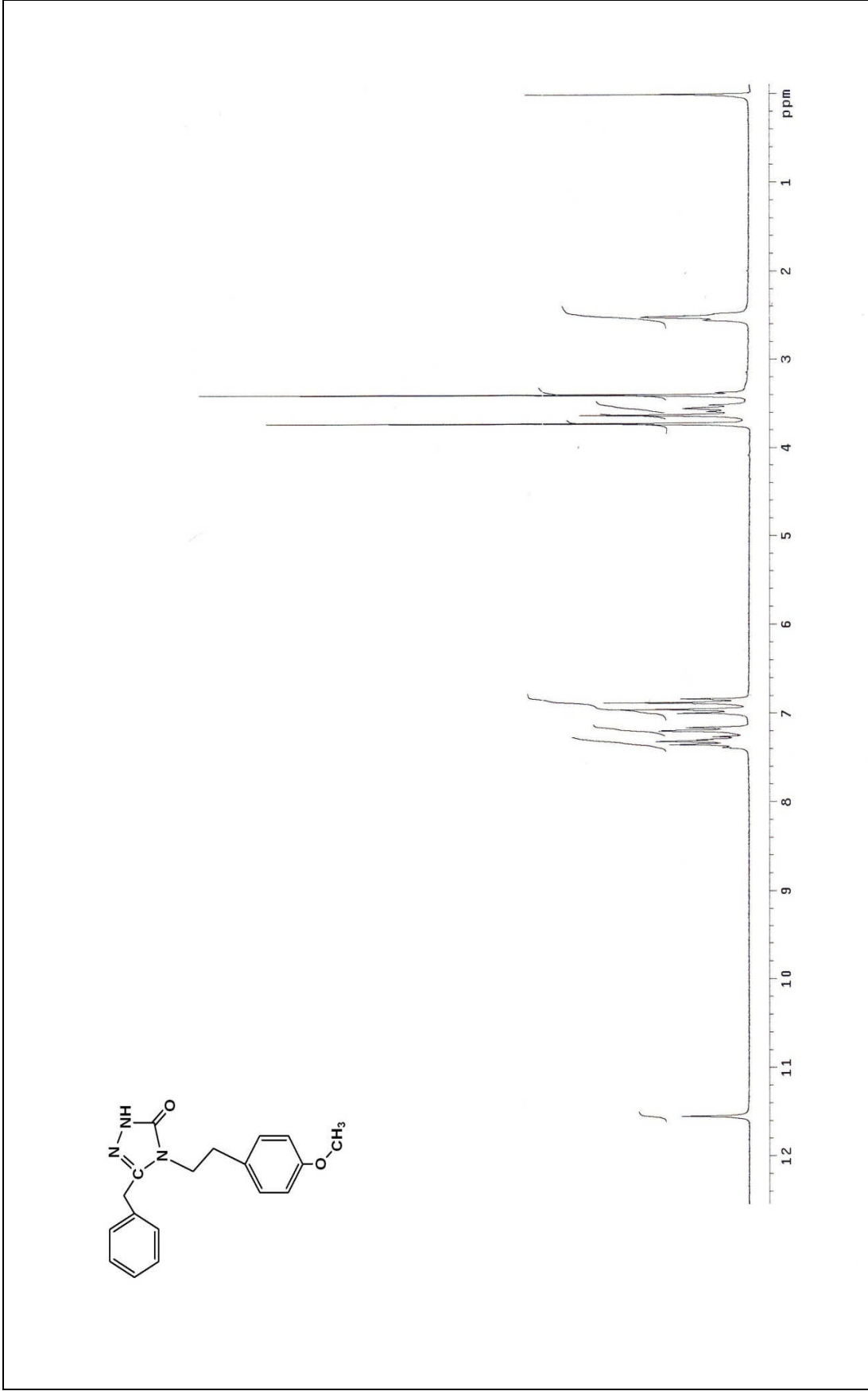


Ek Şekil 15. 54 bileşiğinin 200 MHz D_2O değişimi $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)

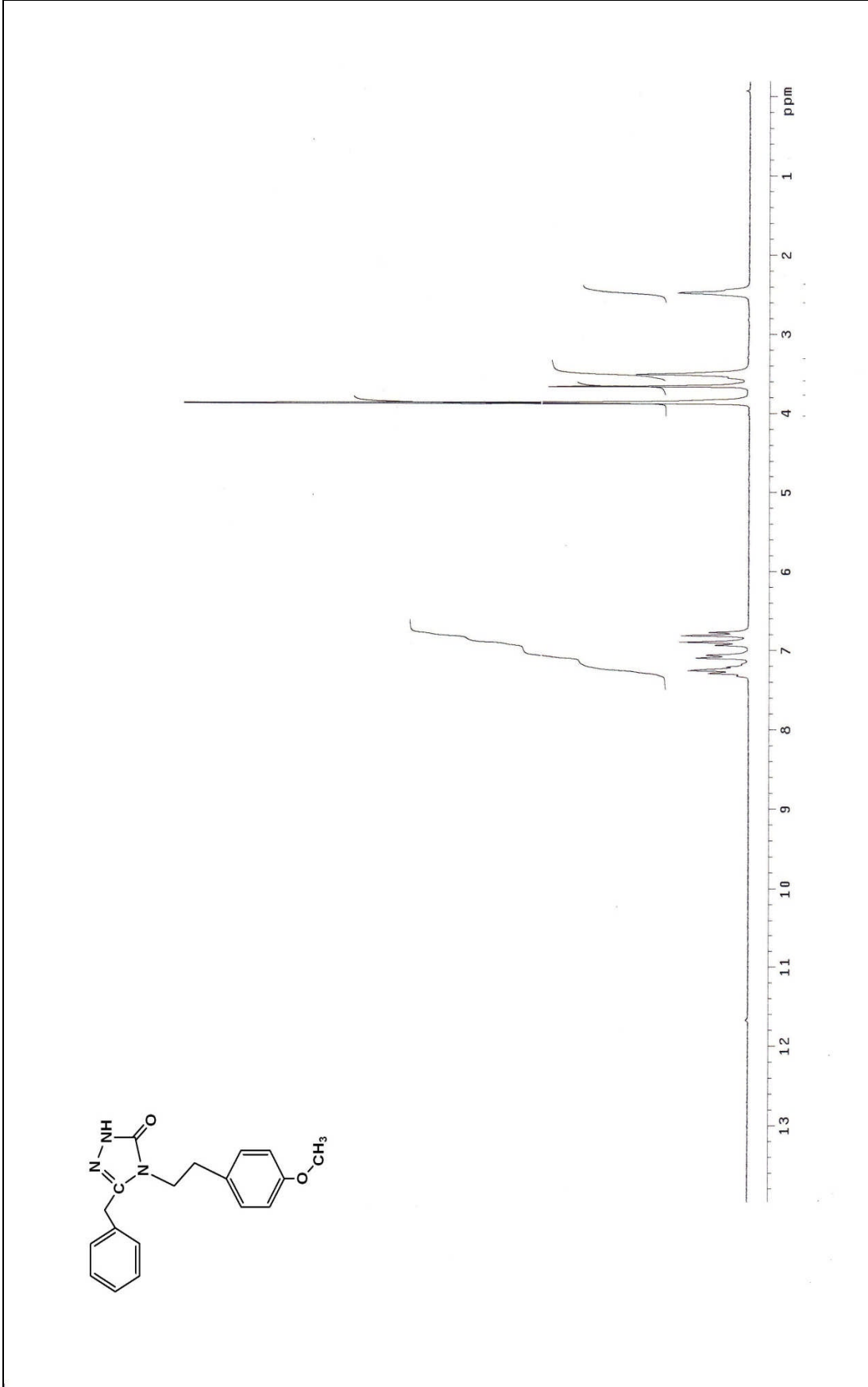
Ek Şekil 16. 54 bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (DMSO-d_6)



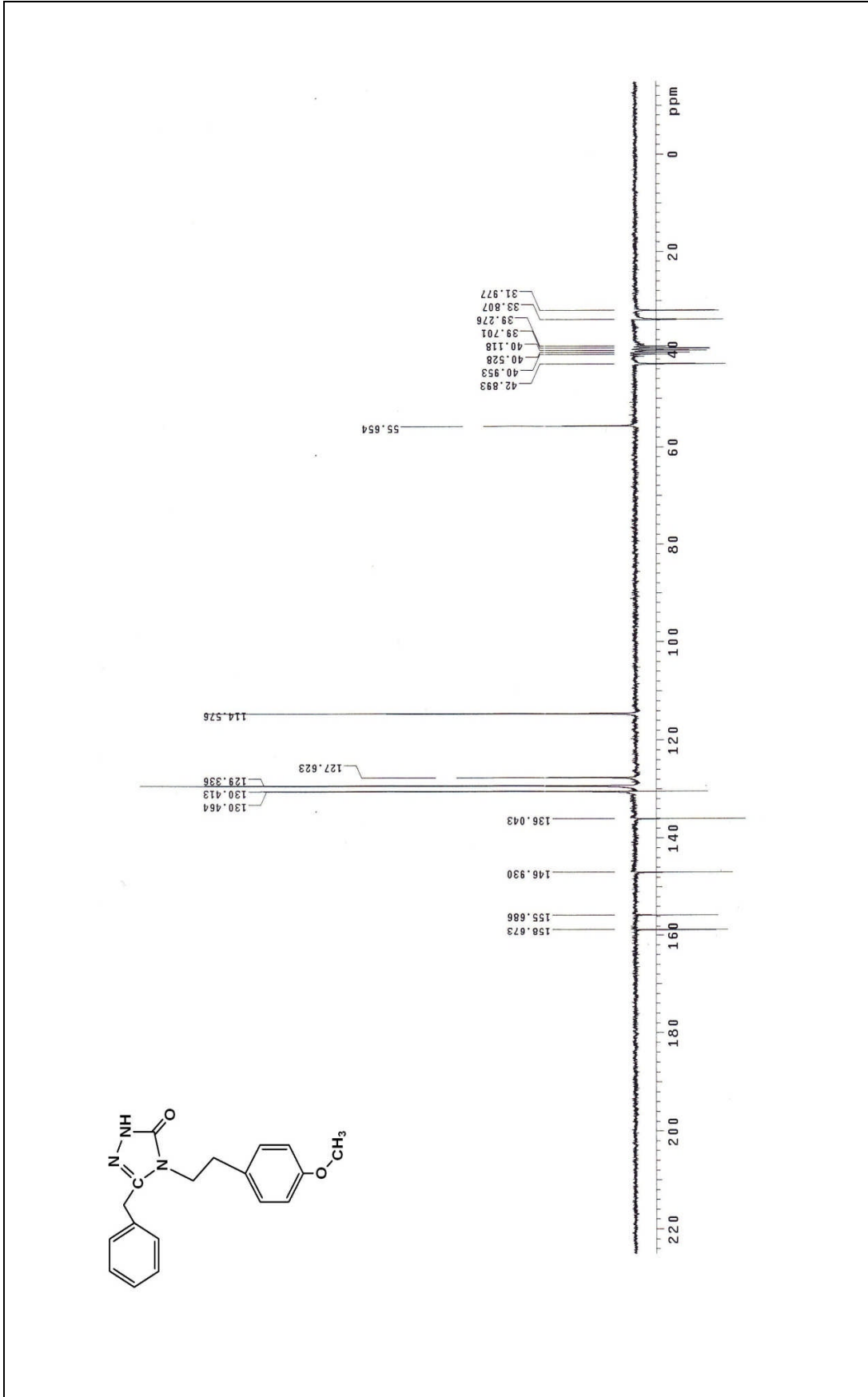
Ek Şekil 17. 55 bileşiğinin IR spektrumu (KBr)

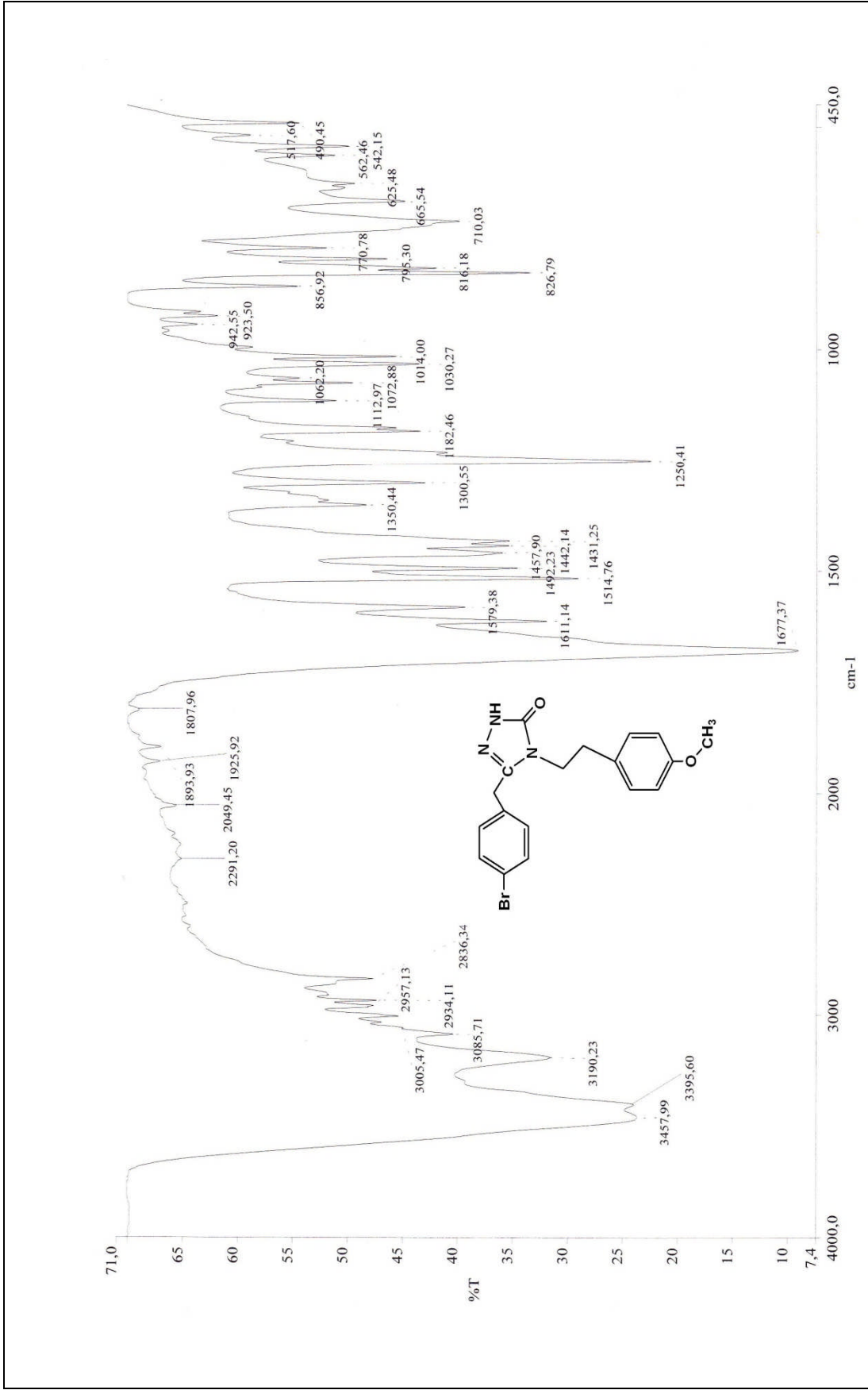


Ek Şekil 18. 55 bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)

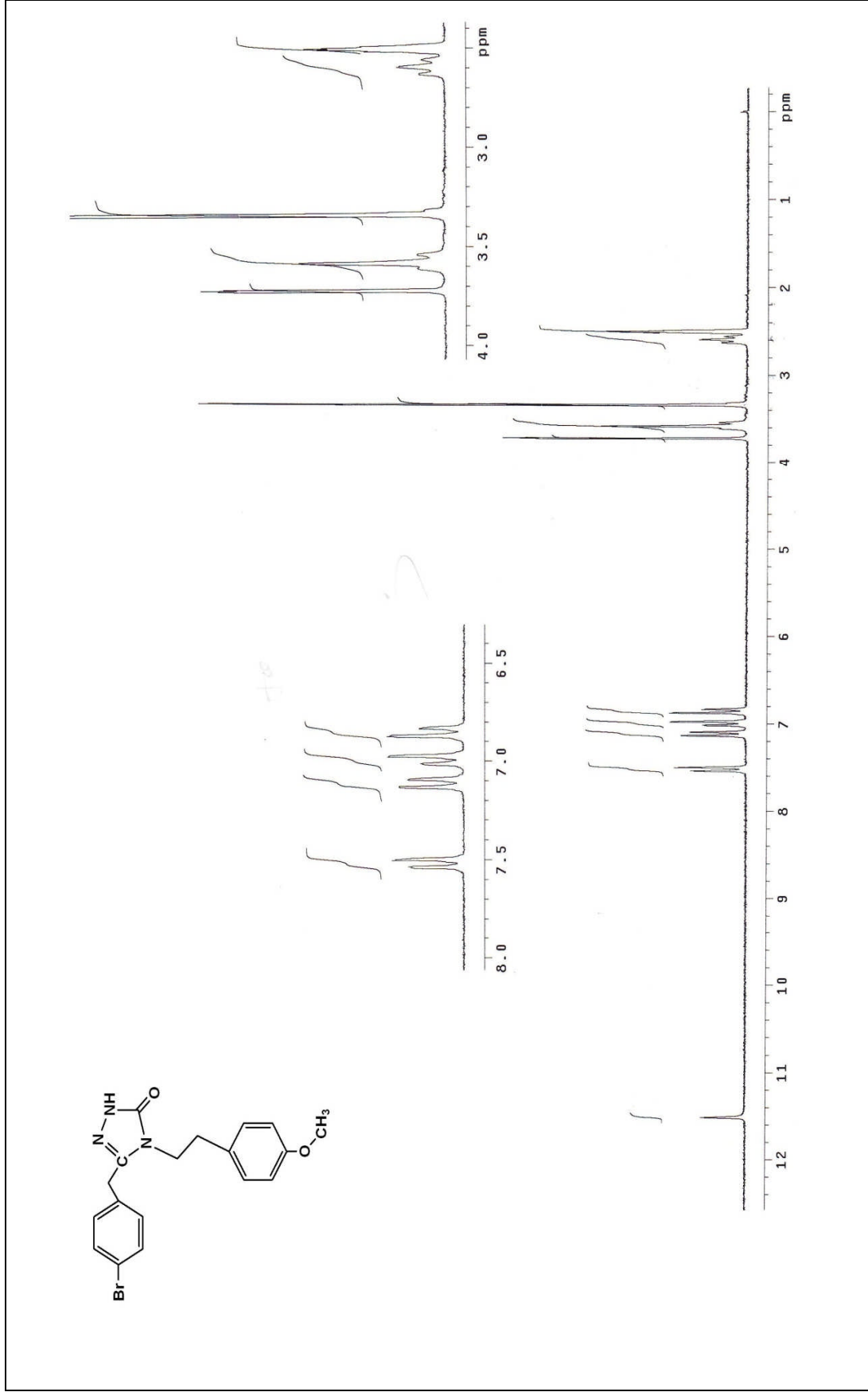


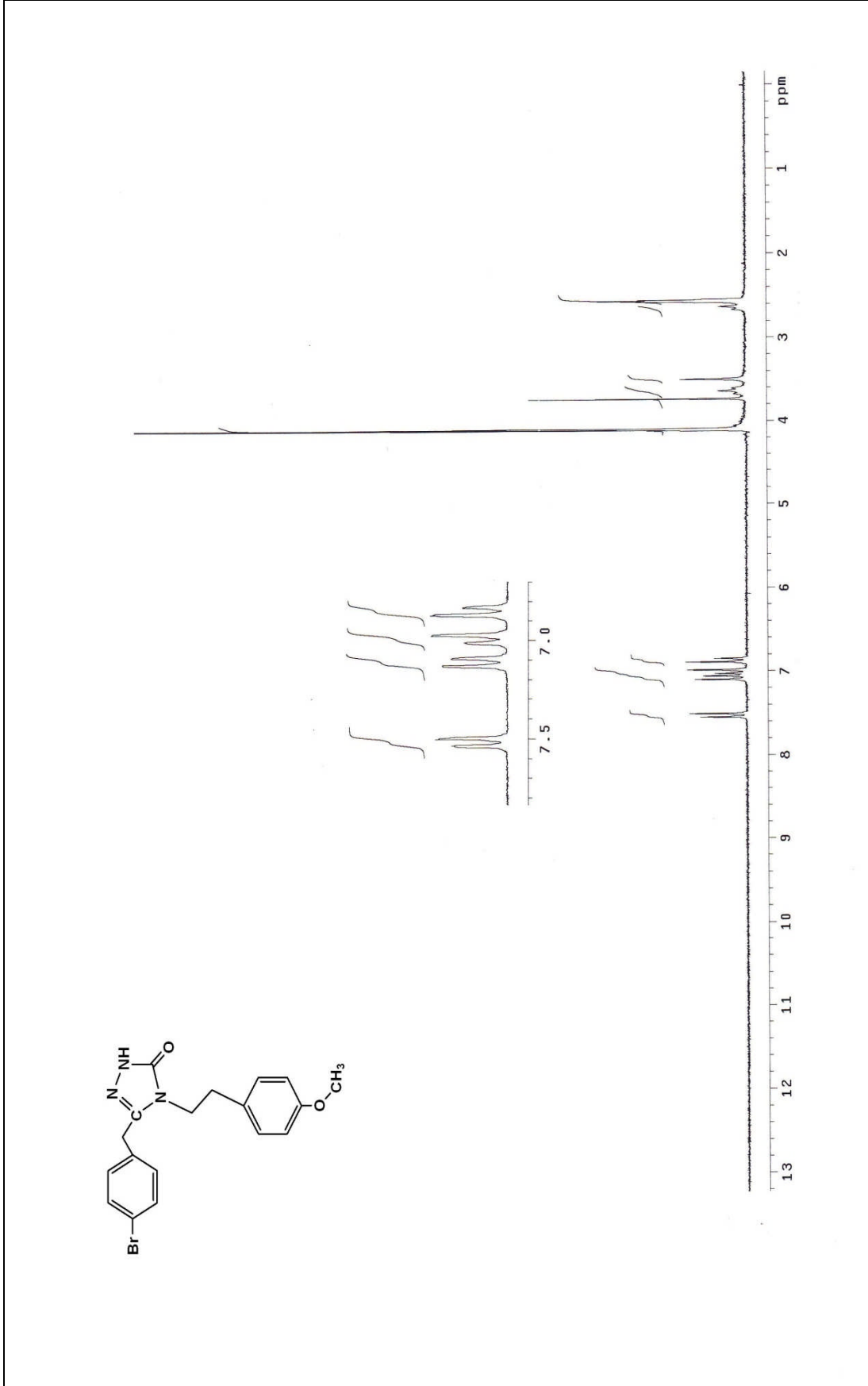
Ek Şekil 19. 55 bileşiğinin 200 MHz D₂O değişimi ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 20. 55 bileşiminin 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (DMSO- d_6)

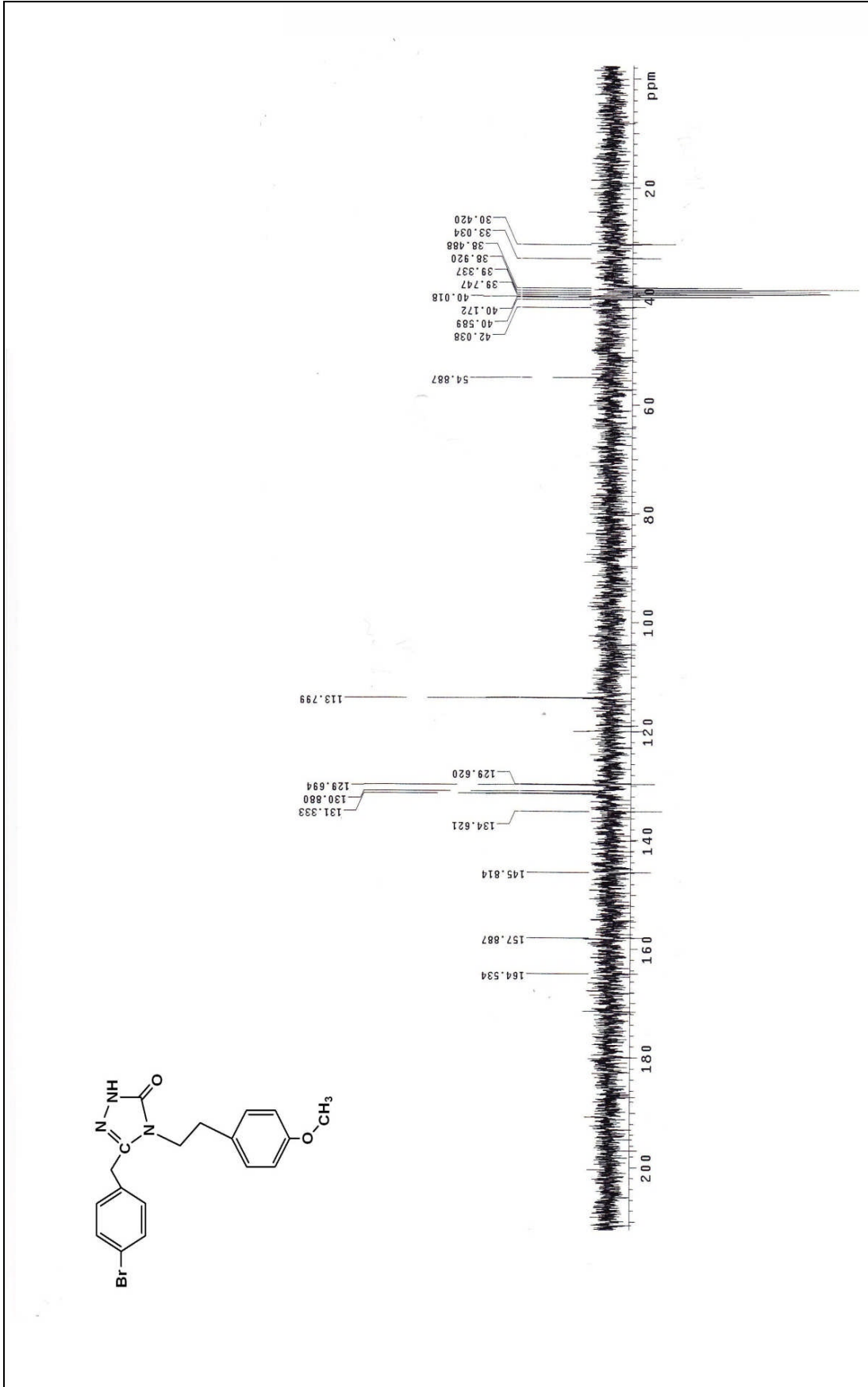


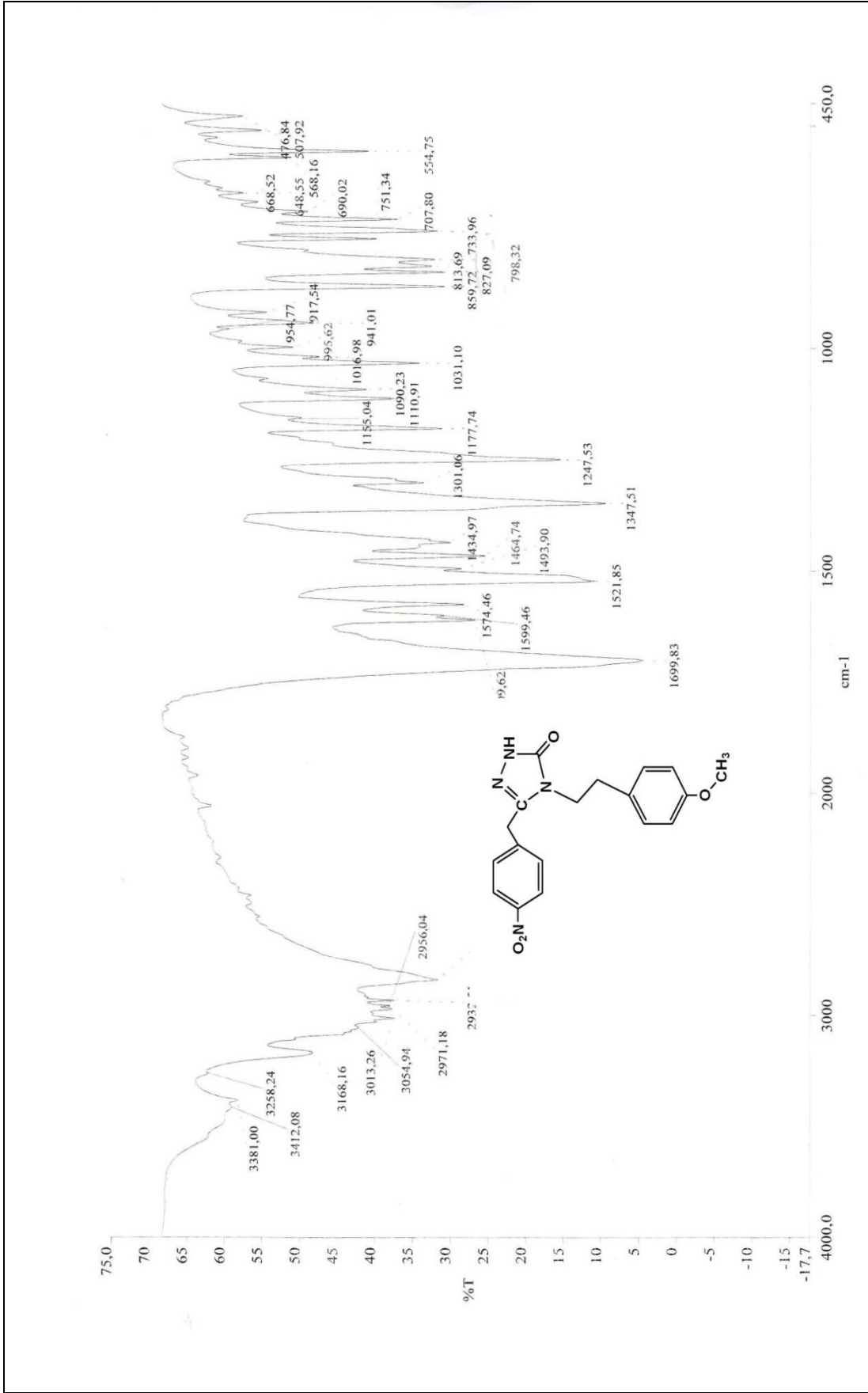
Ek Şekil 21. 56 bileşiğinin IR spektrumu (KBr)

Ek Şekil 22. 56 bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (DMSO_{d6})

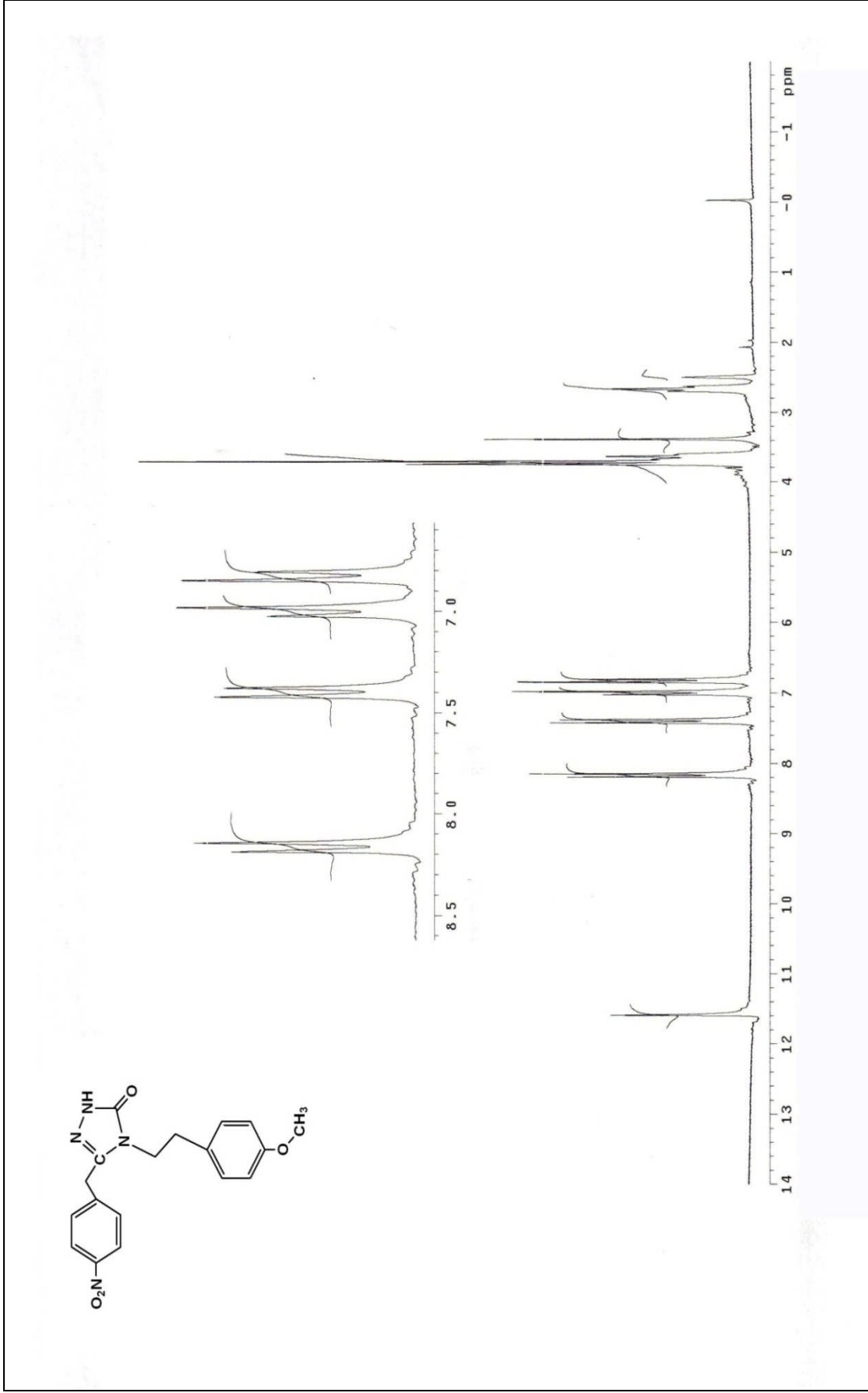


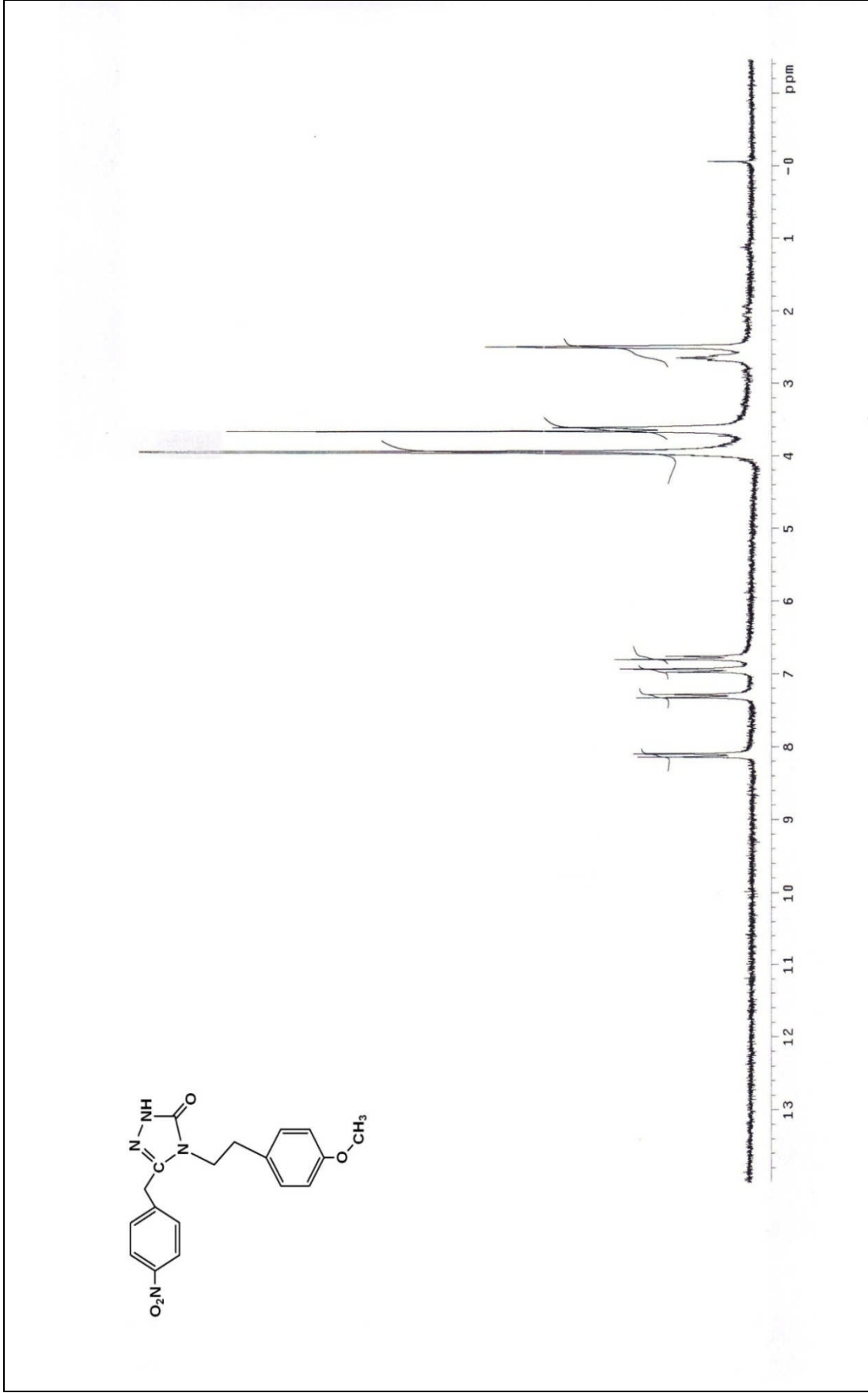
Ek Şekil 23. 56 bileşiğinin 200 MHz D₂O değişimi ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 24. 56 bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR (APT) spektrumu (DMSO-d₆)

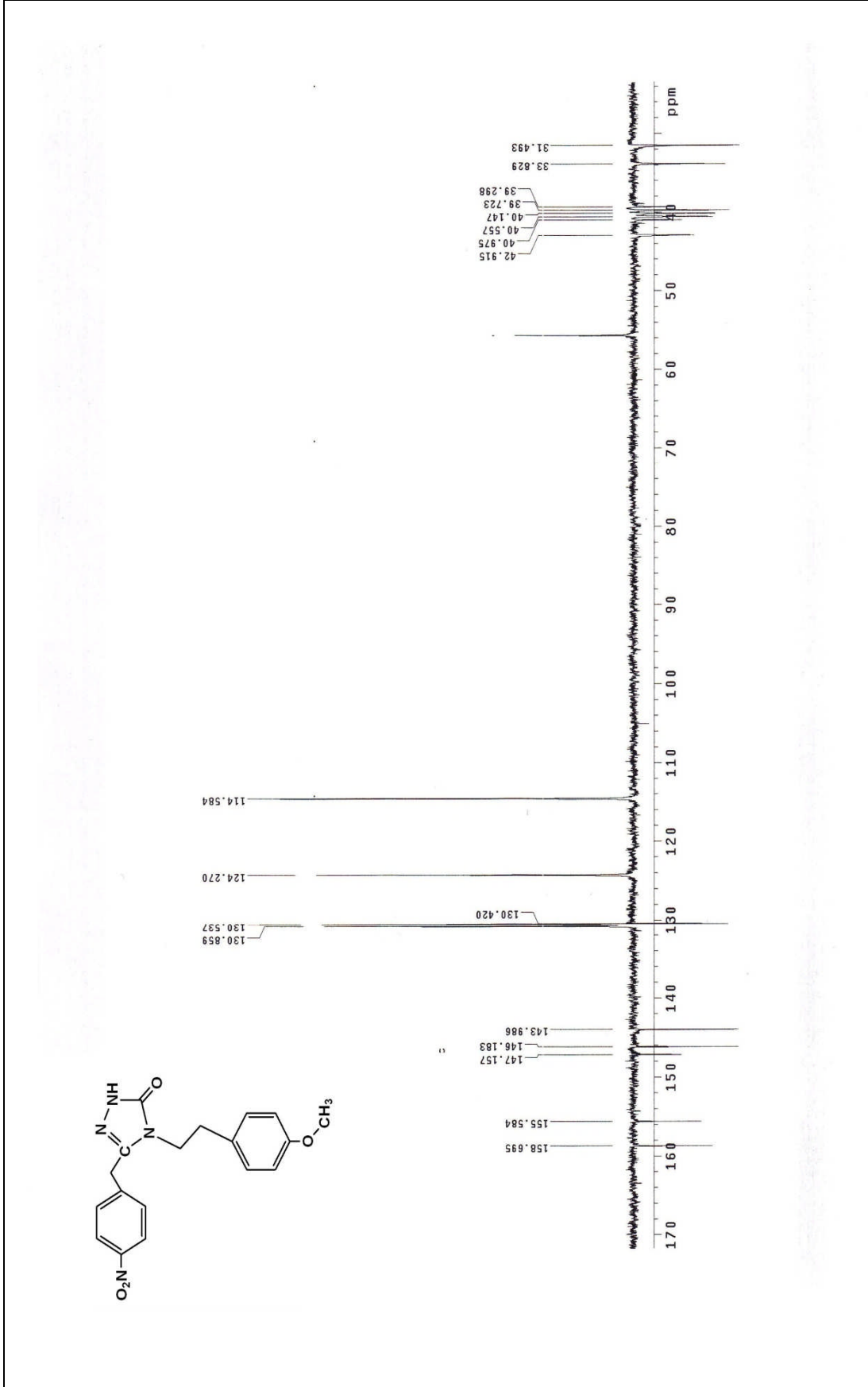


Ek Şekil 25. 57 bileşiğinin IR spektrumu (KBr)

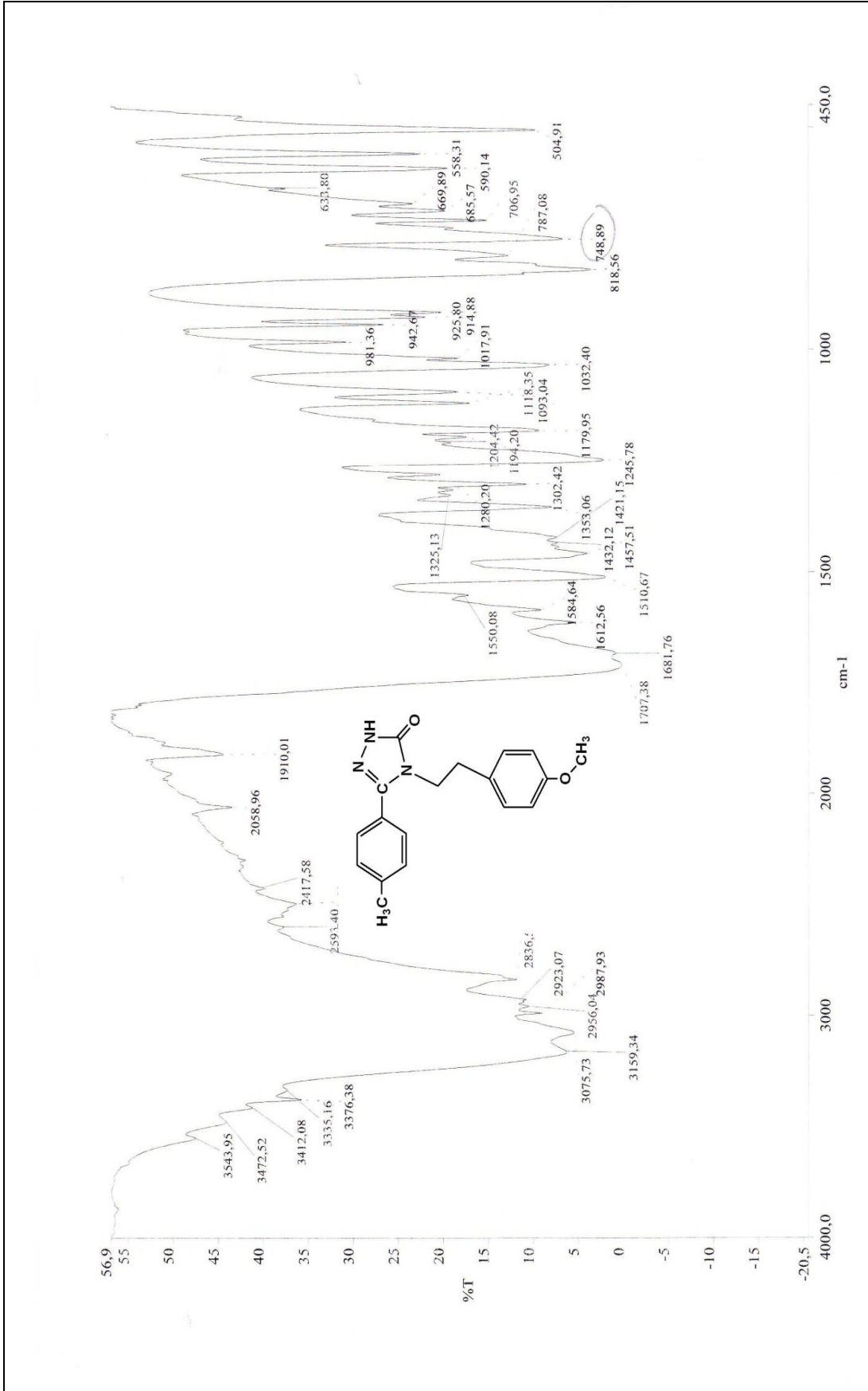
Ek Şekil 26. 57 bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)



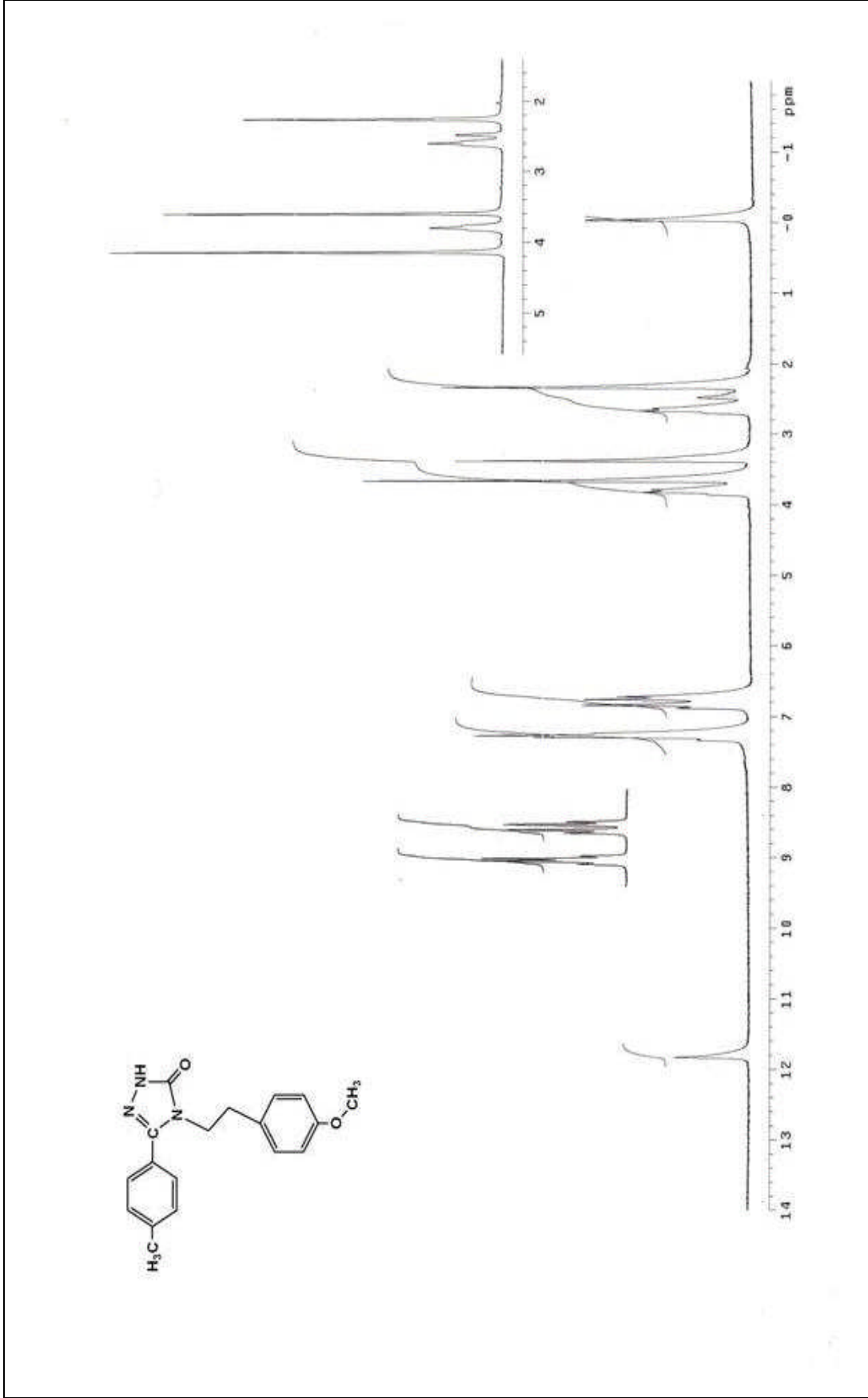
Ek Şekil 27. 57 bileşiğinin 200 MHz D₂O değişimi ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



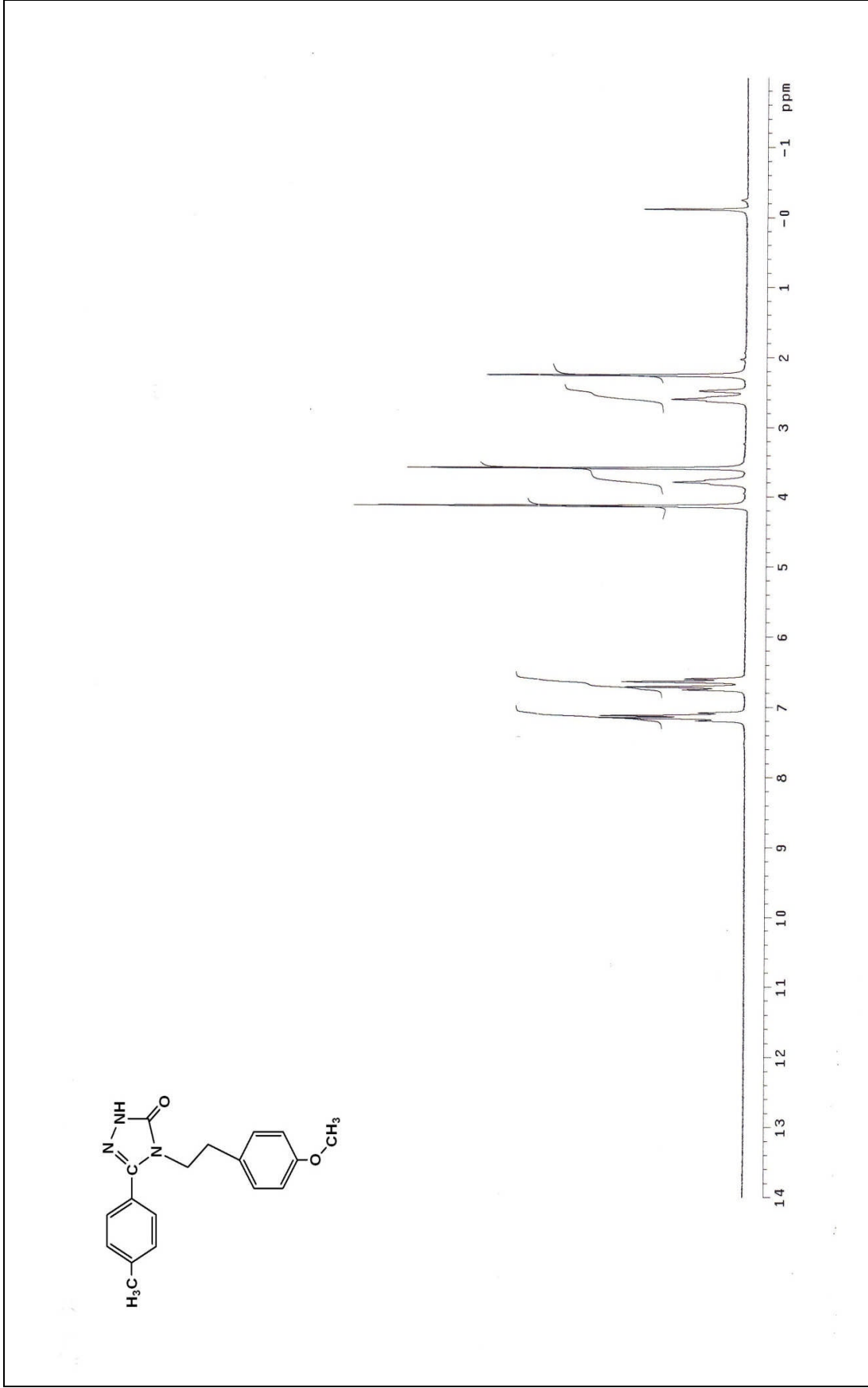
Ek Şekil 28. 57 bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR (APT) spektrumu (DMSO-d₆)



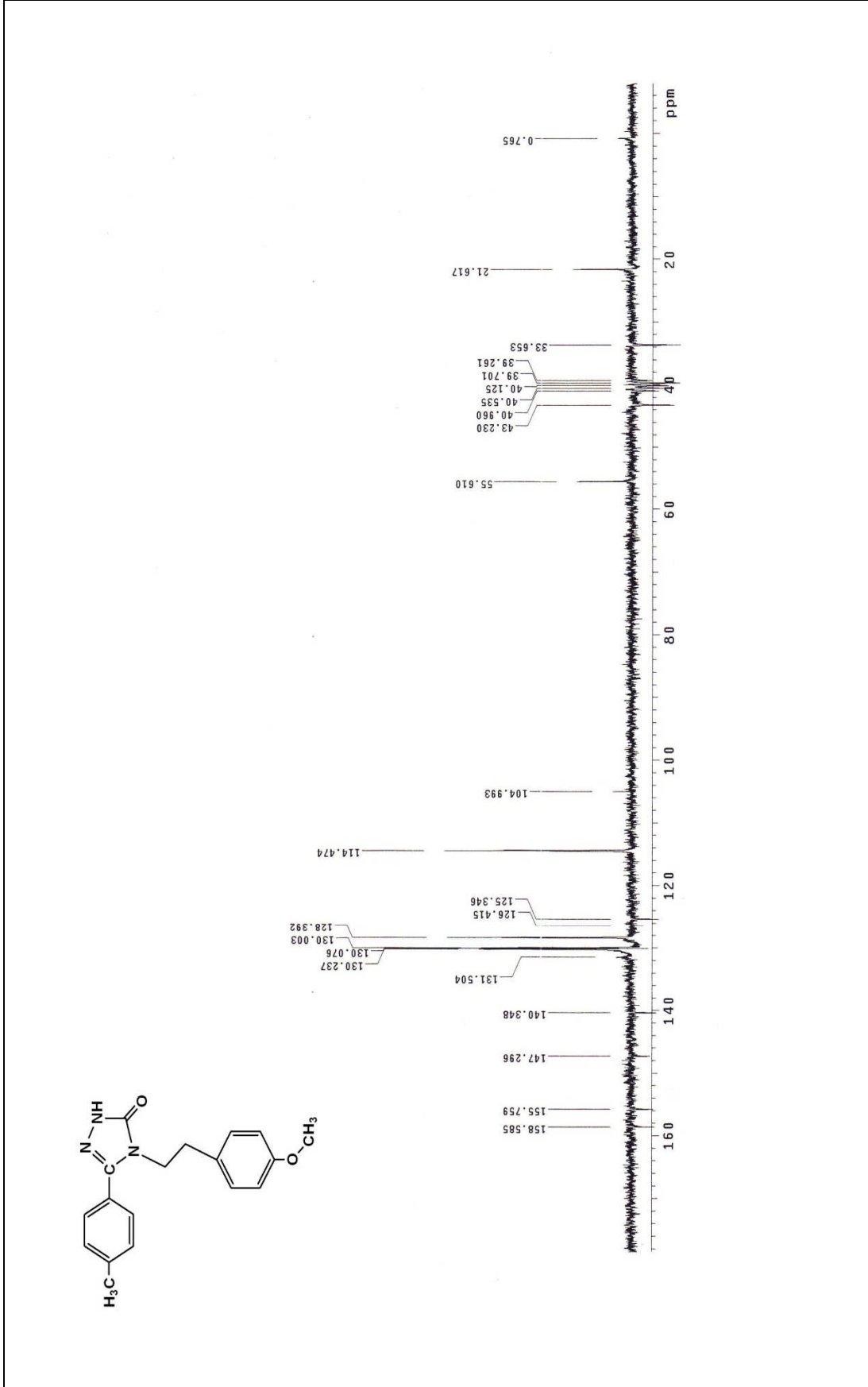
Ek Şekil 29. 58 bileşiğinin IR spektrumu (KBr)



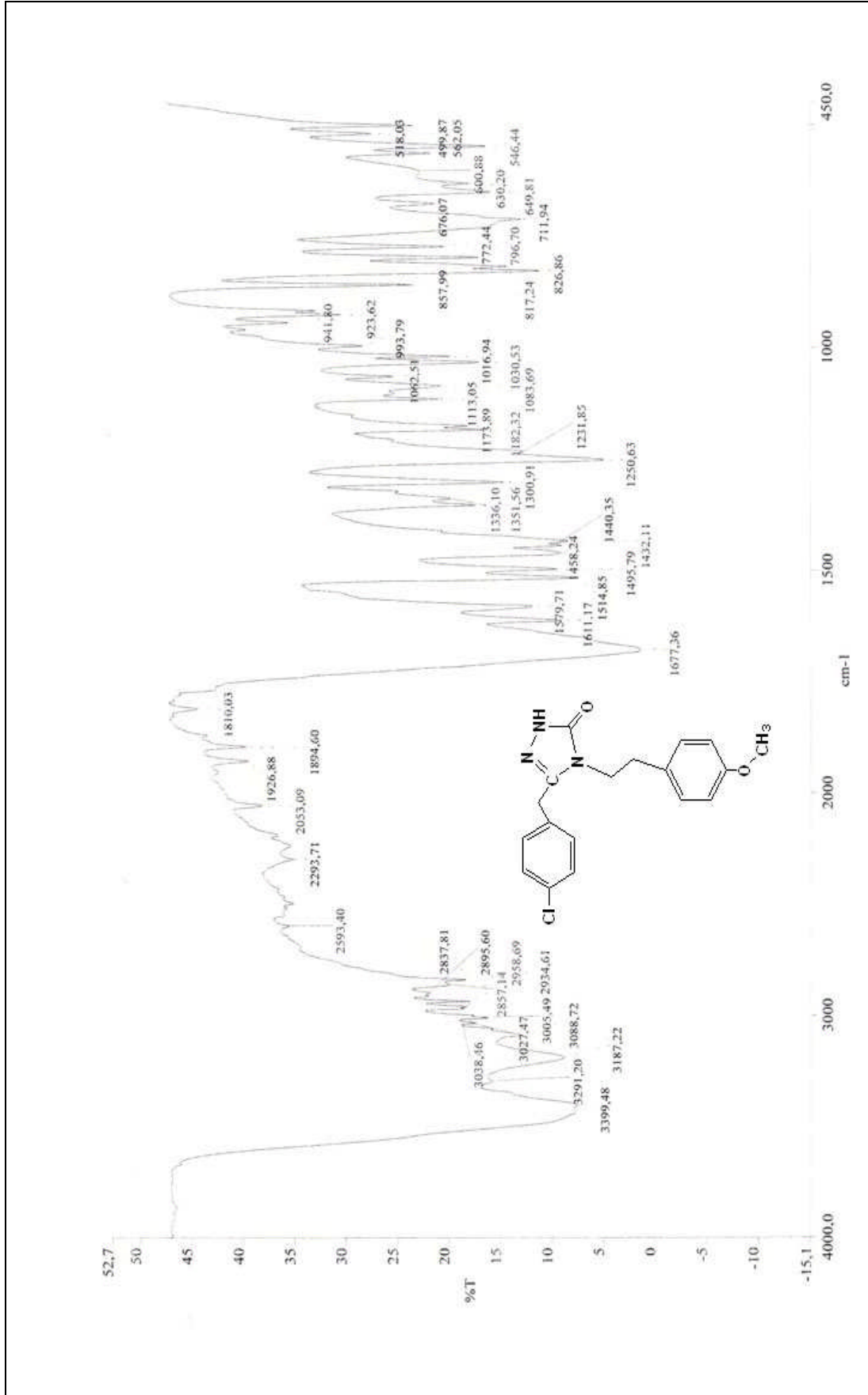
Ek Şekil 30. 58 bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)



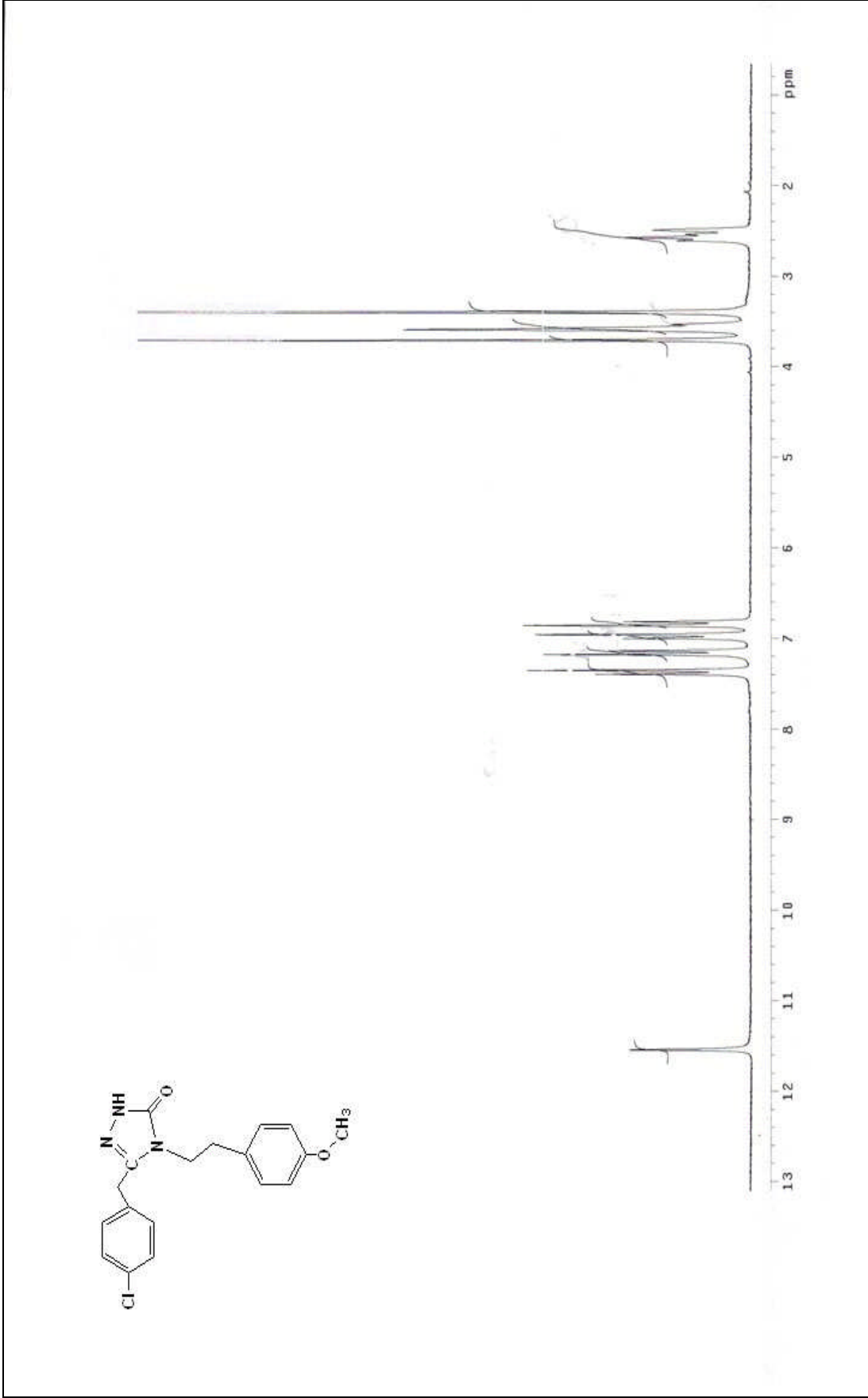
Ek Şekil 31. 58 bileşiğinin 200 MHz D₂O değişimi ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

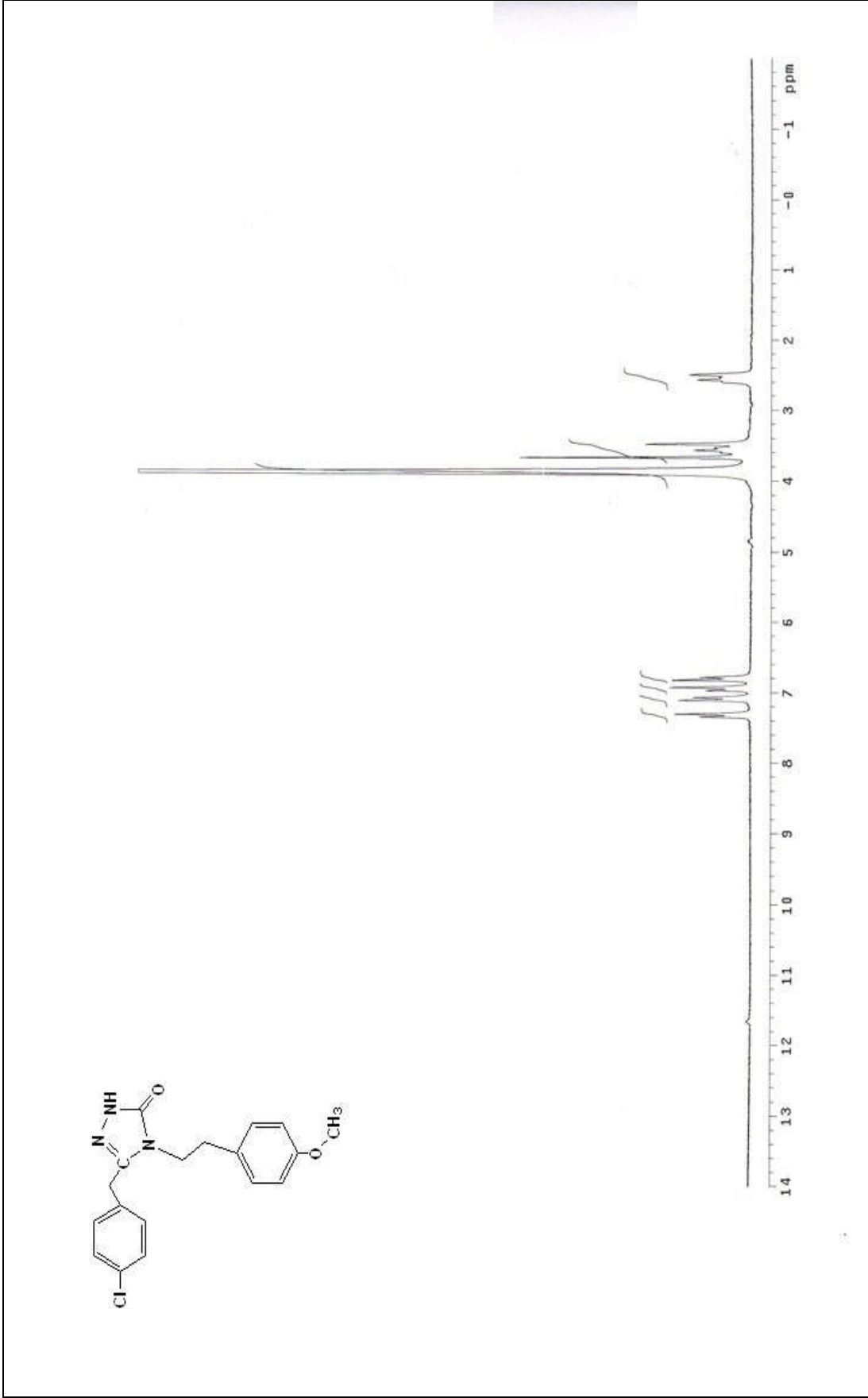


Ek Şekil 32. 58 bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (DMSO-d_6)

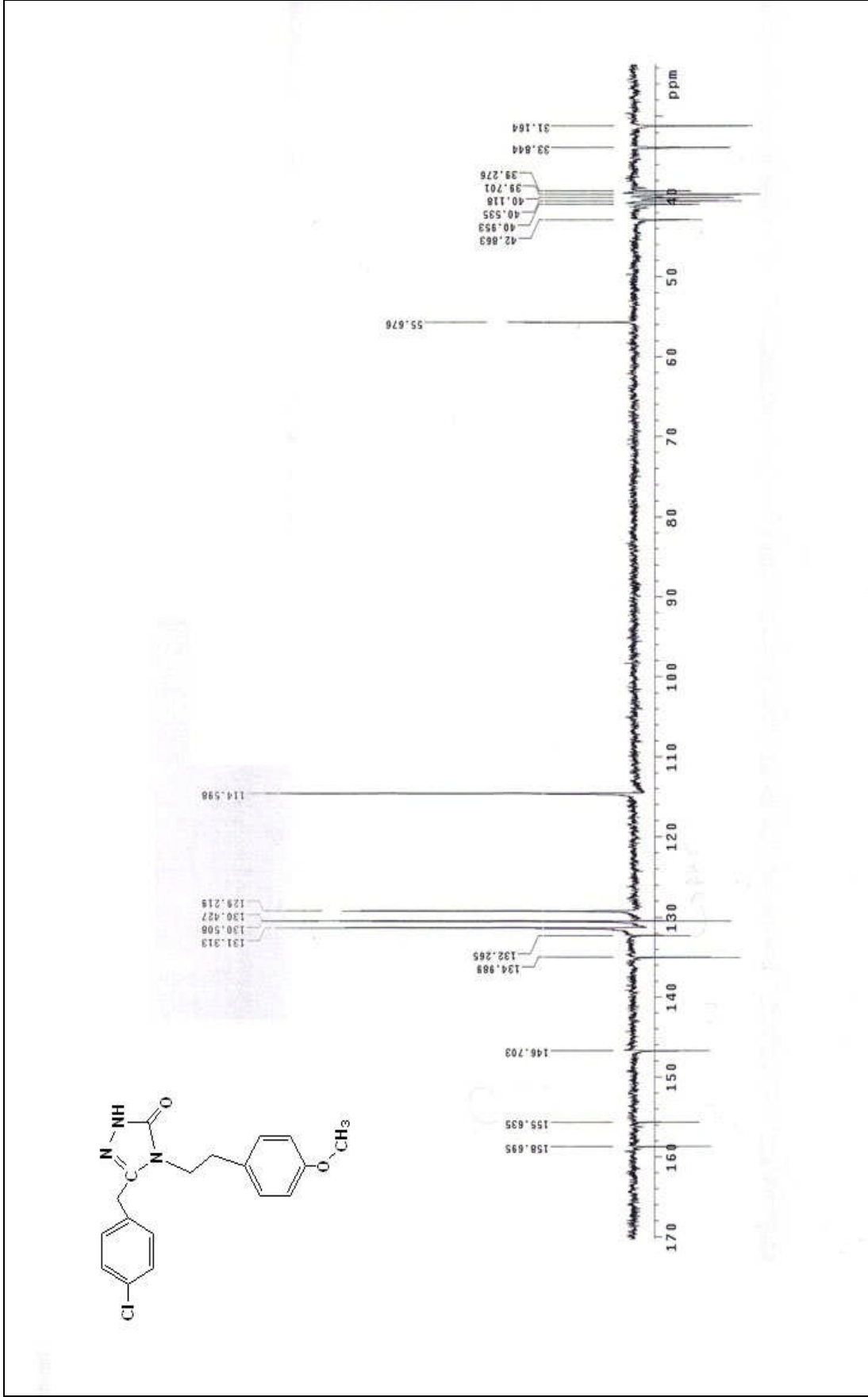


Ek Şekil 33. 59 bileşiğinin IR spektrumu (KBr)

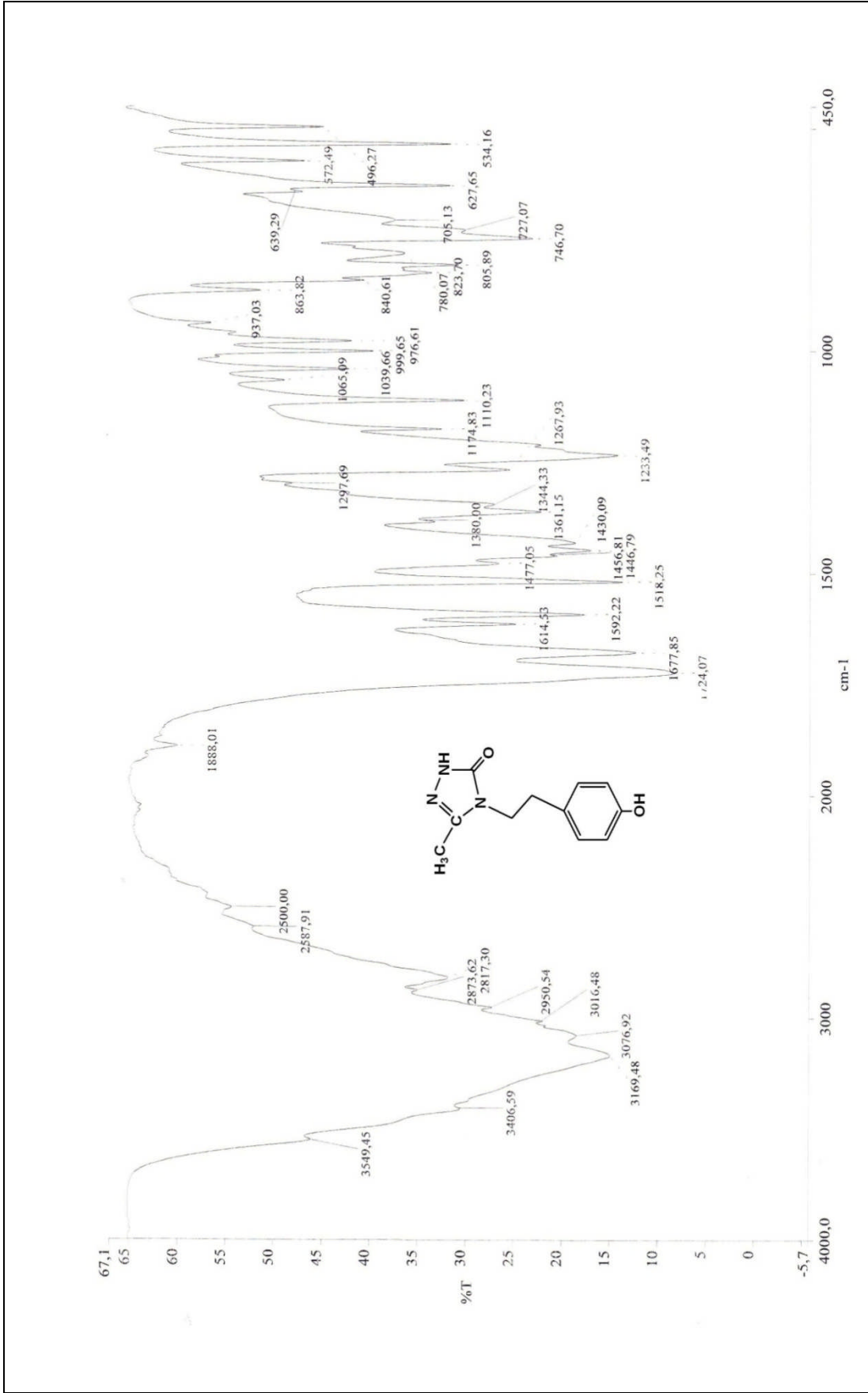
Ek Şekil 34. 59 bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)



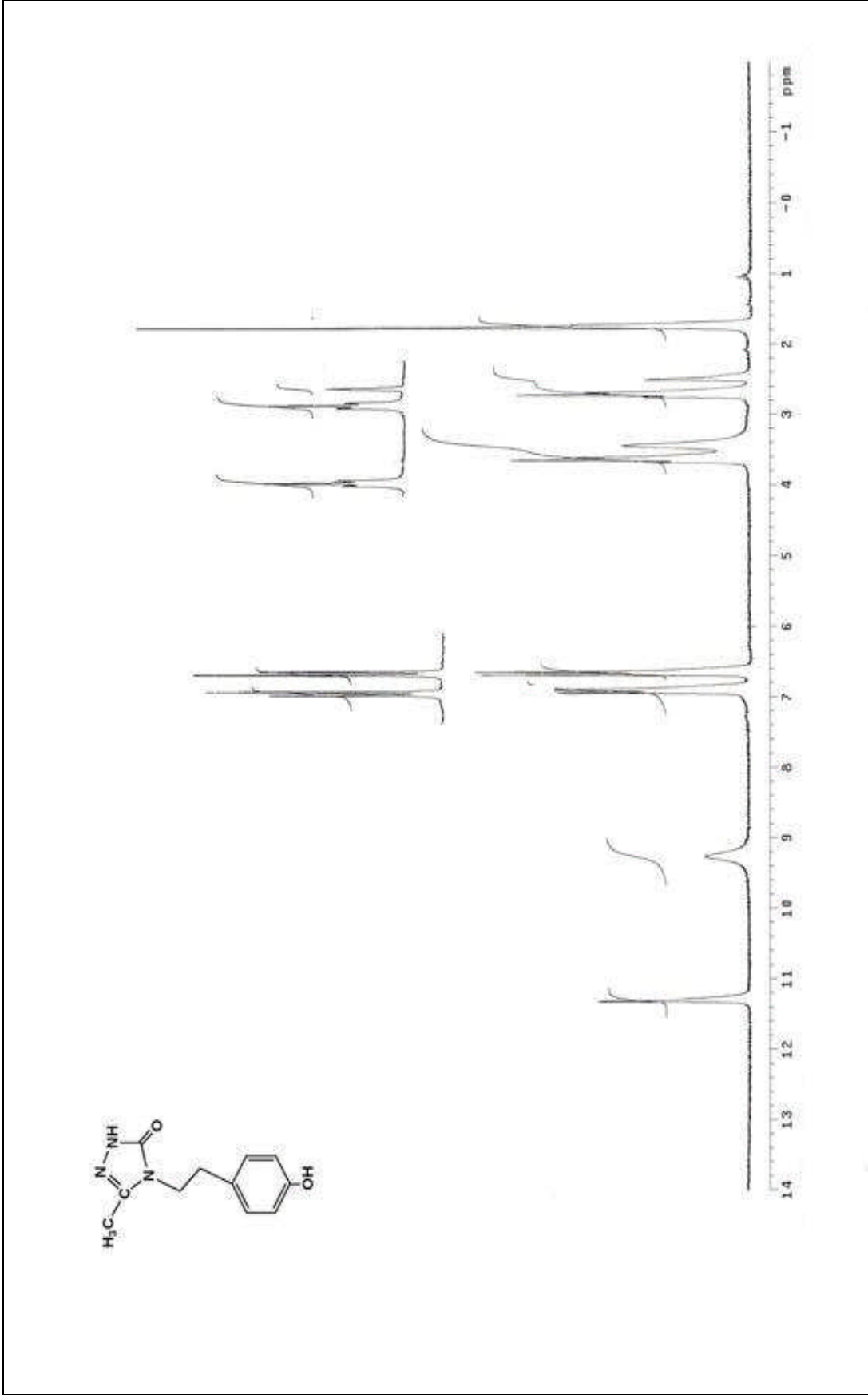
Ek Şekil 35. 59 bileşiğinin 200 MHz D₂O değişimi ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

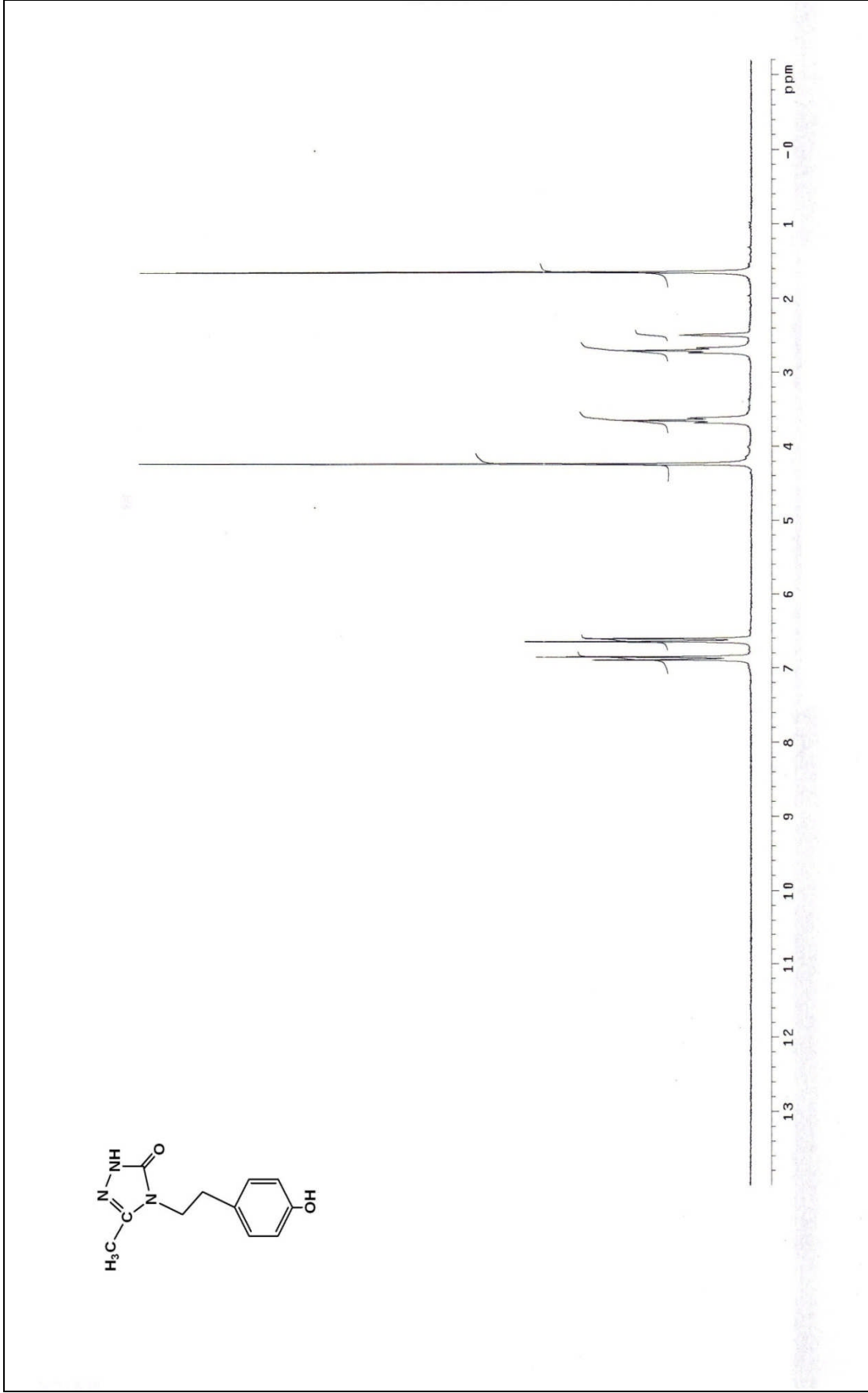


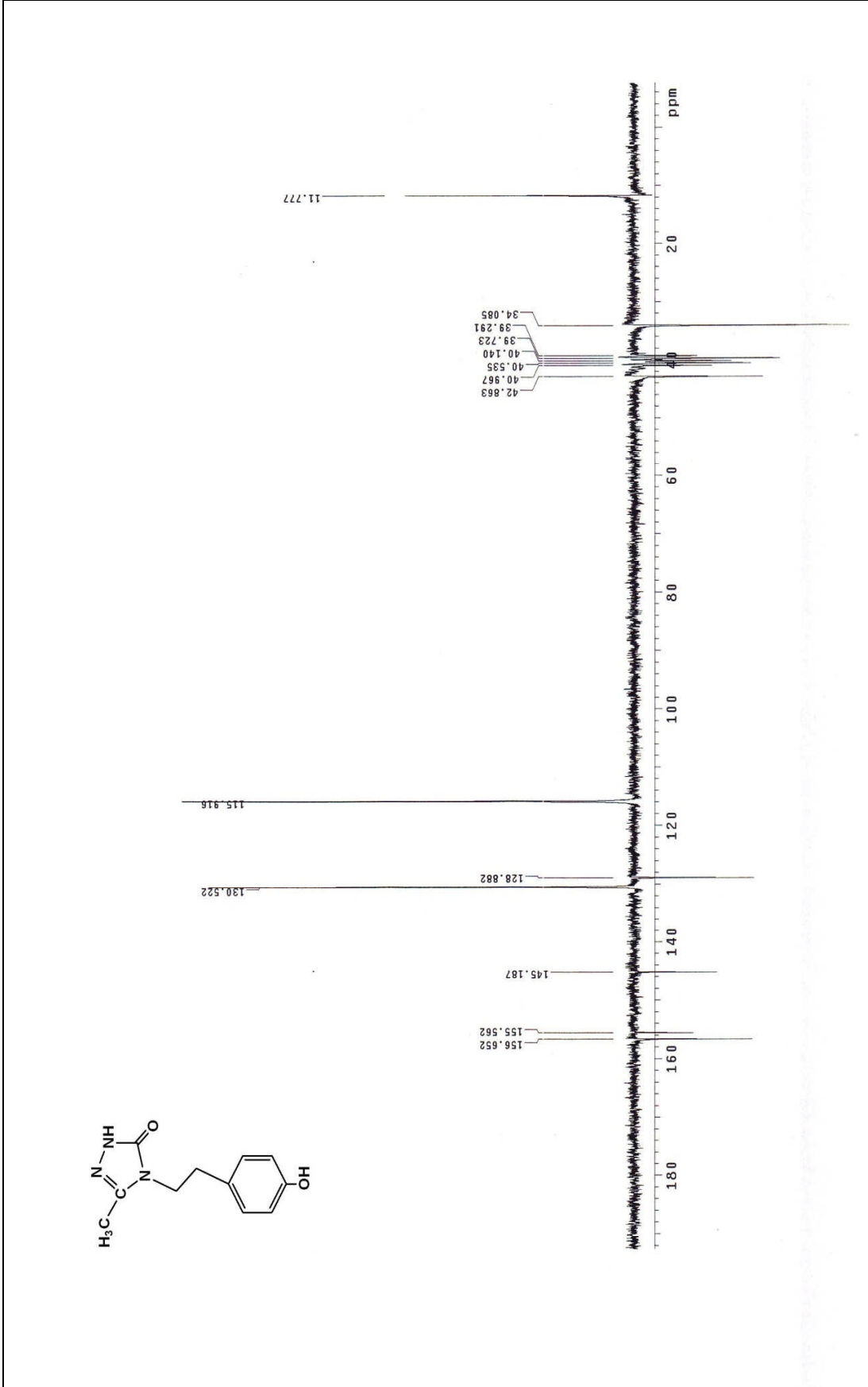
Ek Şekil 36. 59 bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR (APT) spektrumu (DMSO-d₆)

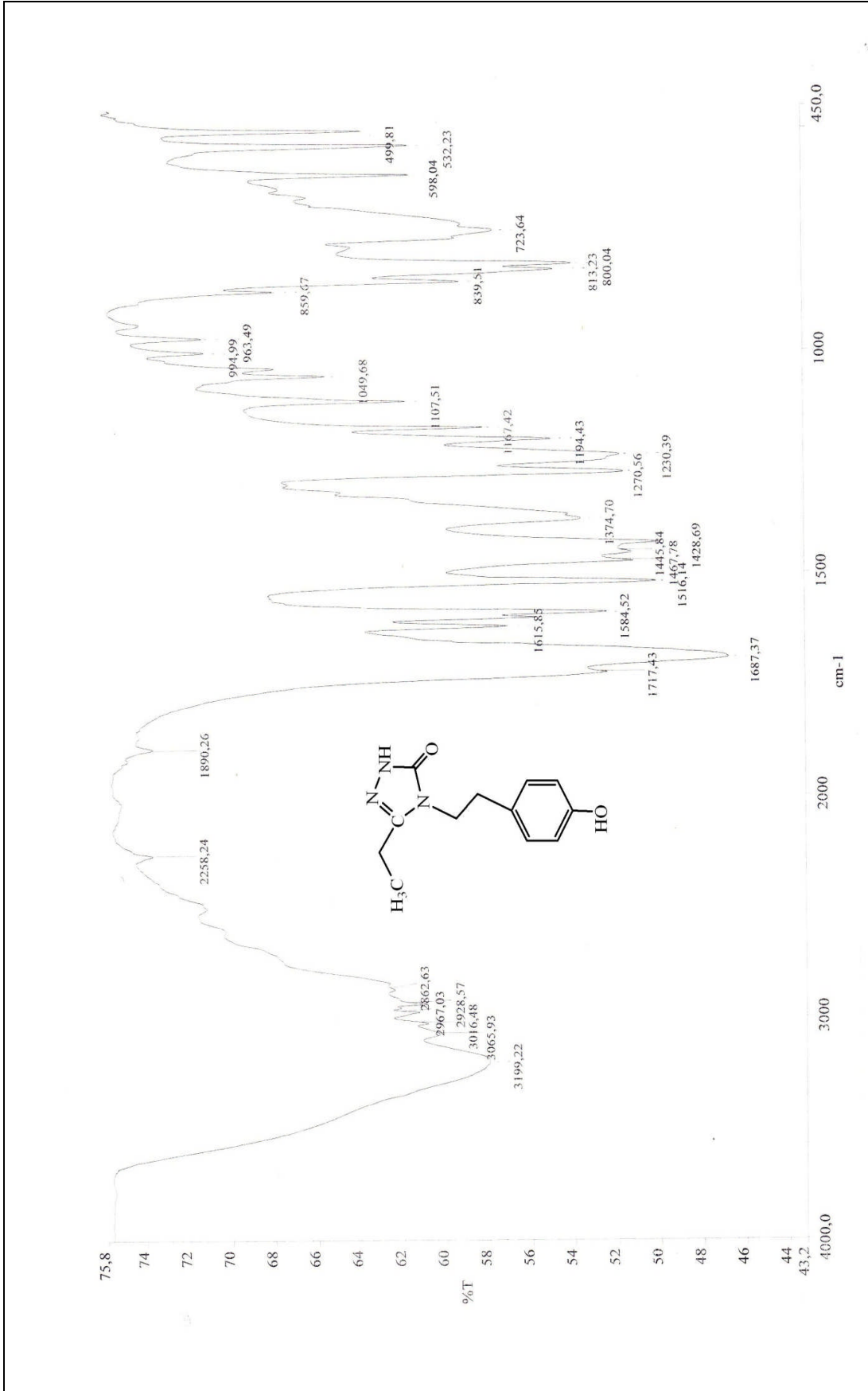


Ek Şekil 37. 61 bileşiğinin IR spektrumu (KBr)

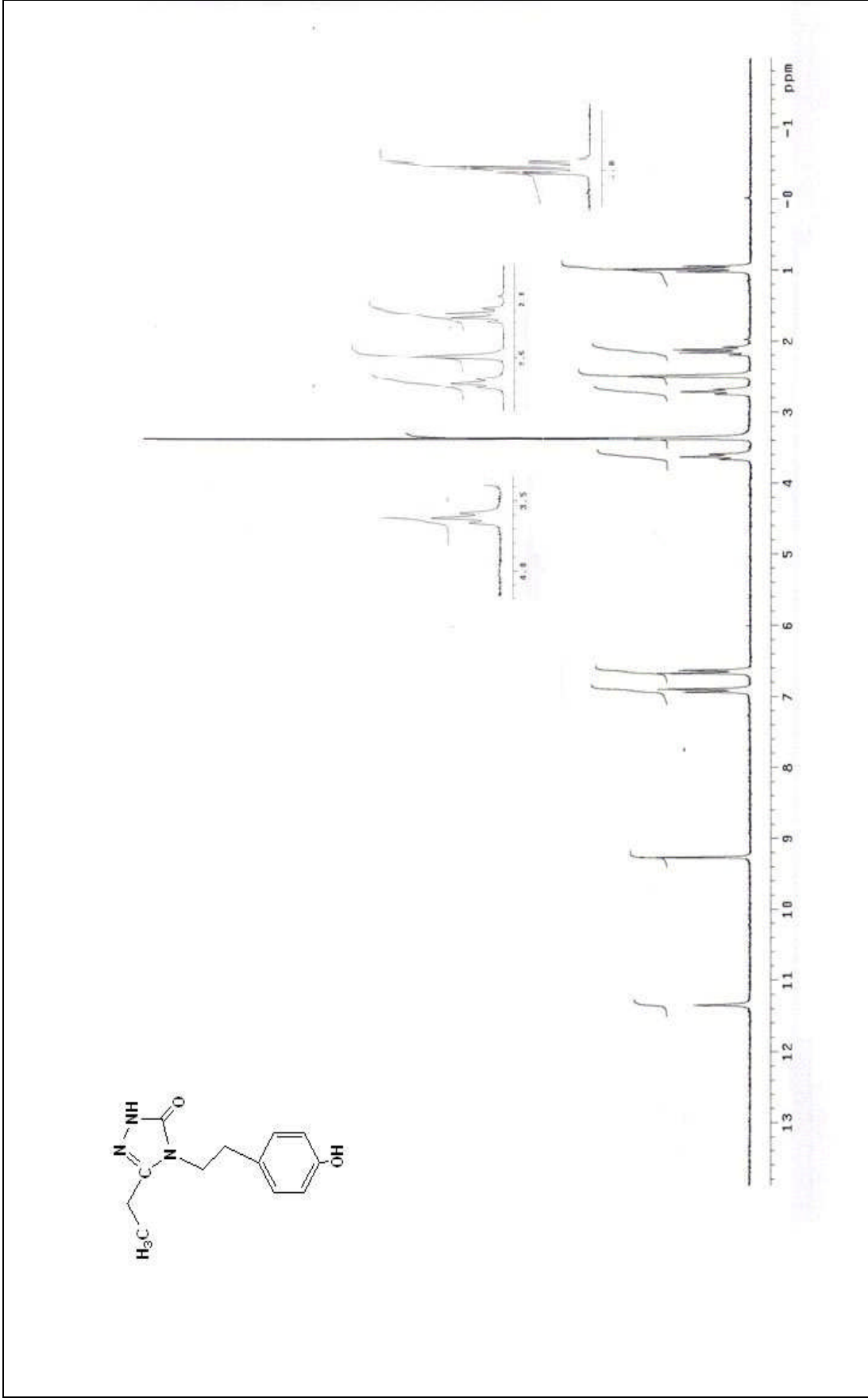
Ek Şekil 38. 61 bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)

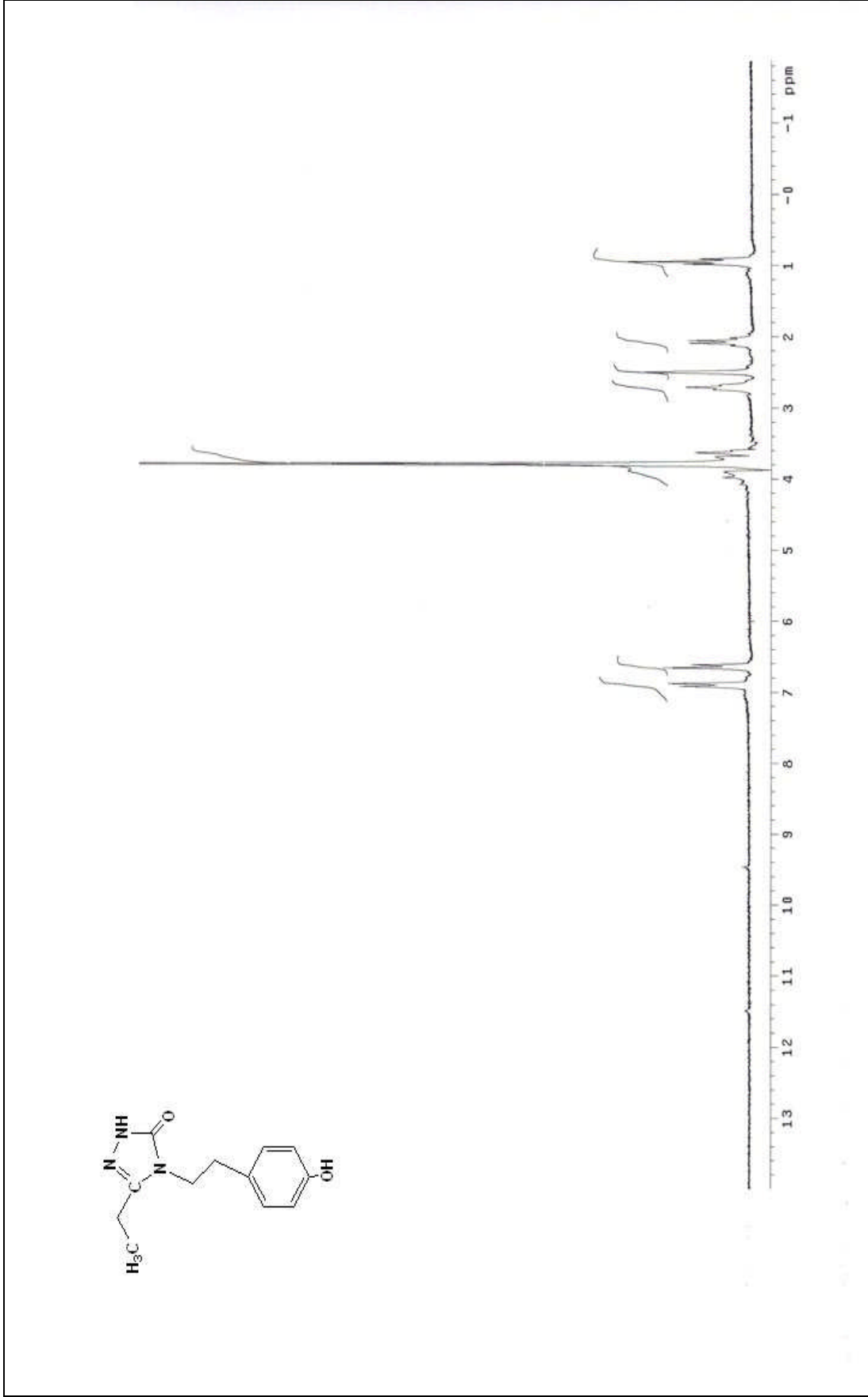
Ek Şekil 39. 61 bileşiminin 200 MHz D₂O değişimi ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 40. 61 bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (DMSO-d_6)

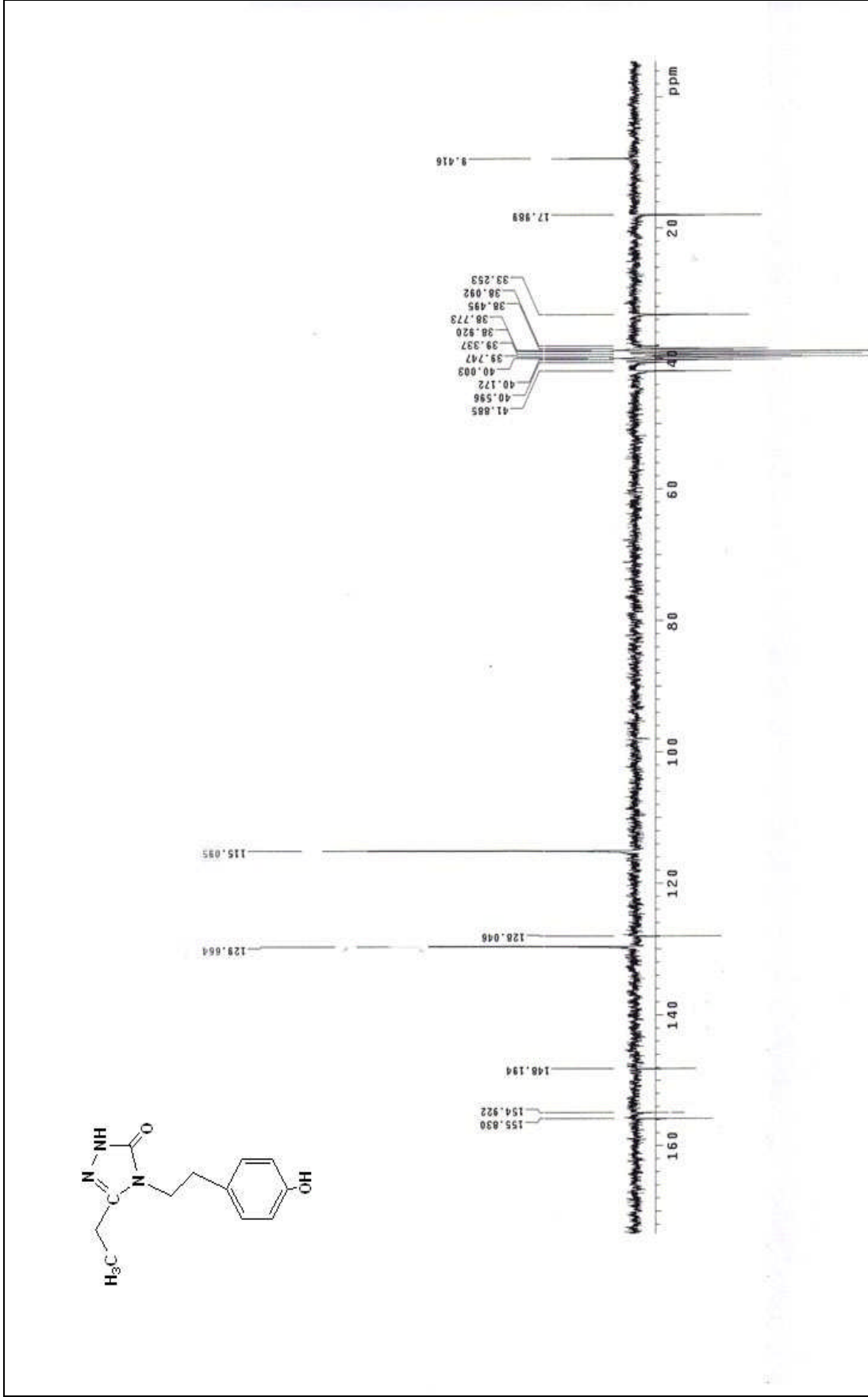


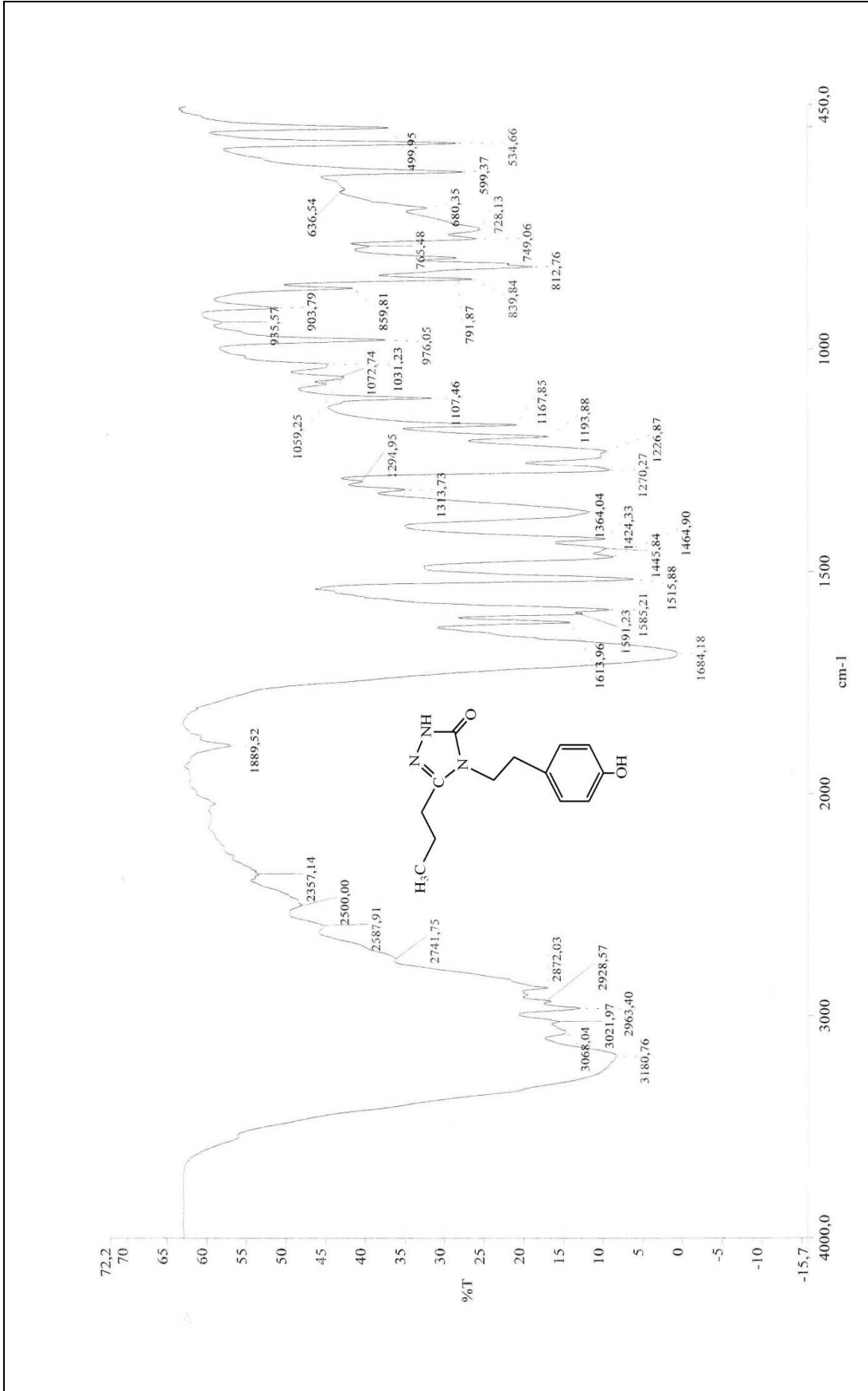
Ek Şekil 41. 62 bileşiğinin IR spektrumu (KBr)

Ek Şekil 42. 62 bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)

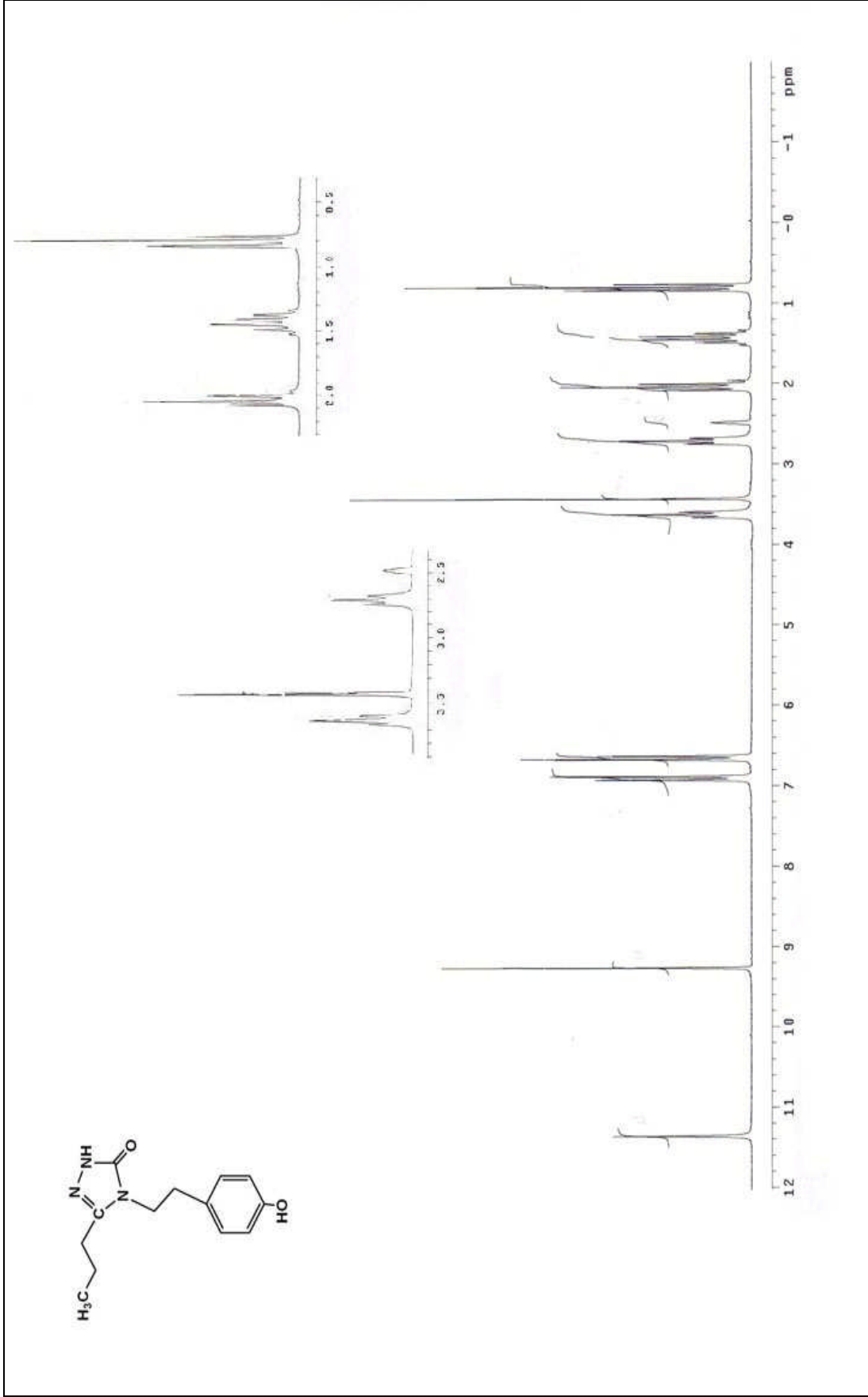


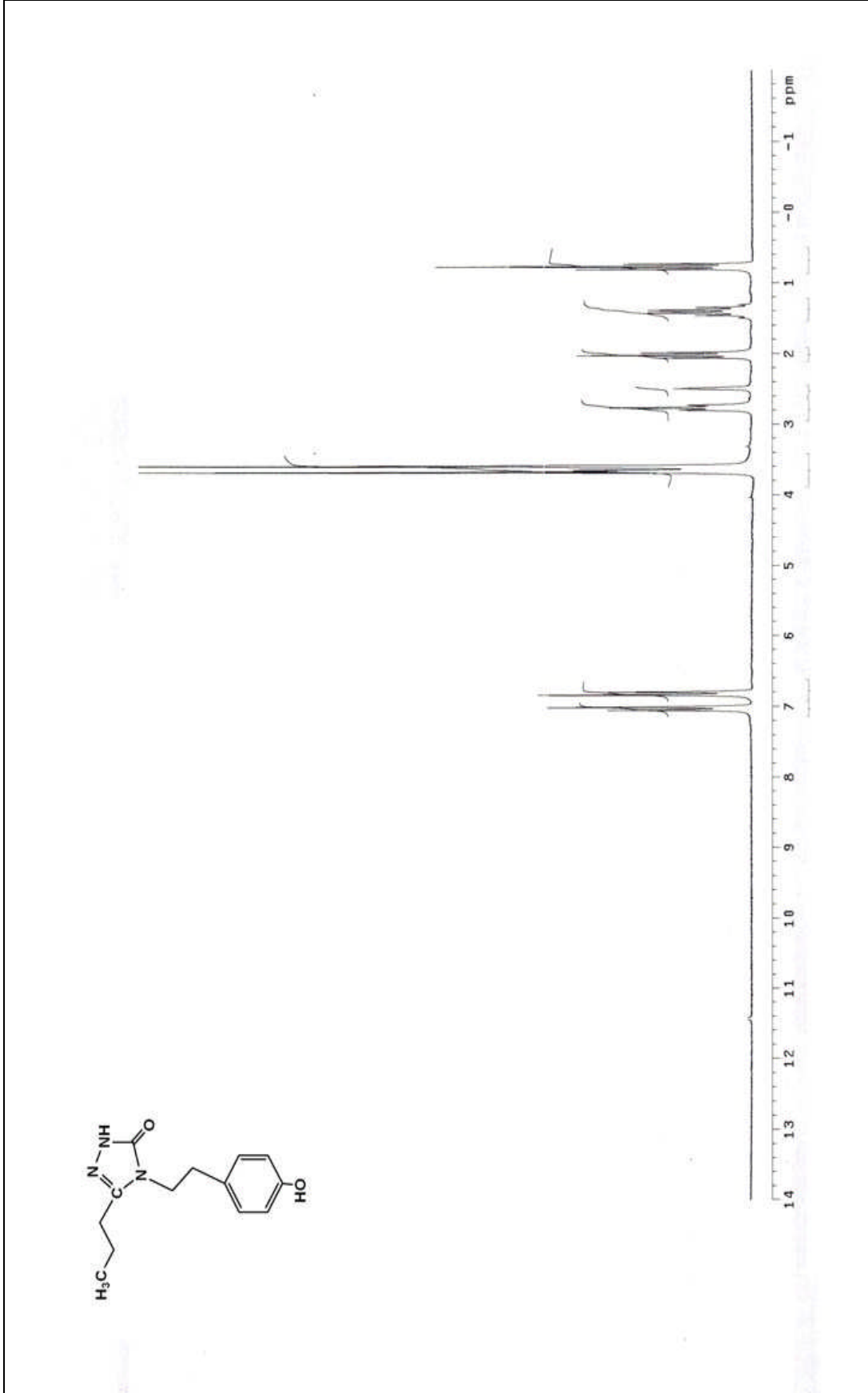
Ek Şekil 43. 62 bileşiğinin 200 MHz D₂O D₂O değişimi ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

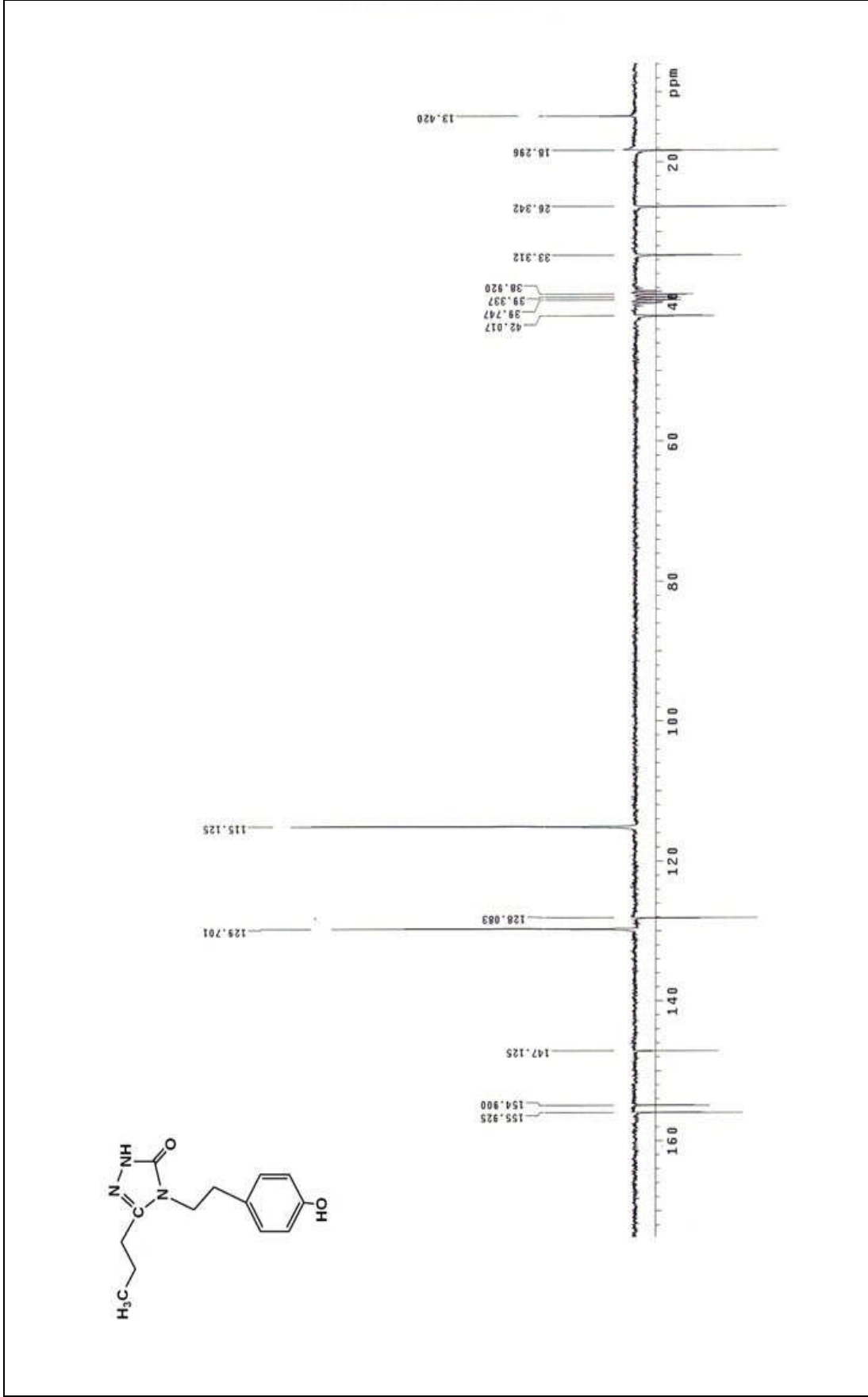
Ek Şekil 44. 62 bileşiğinin 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (DMSO- d_6)



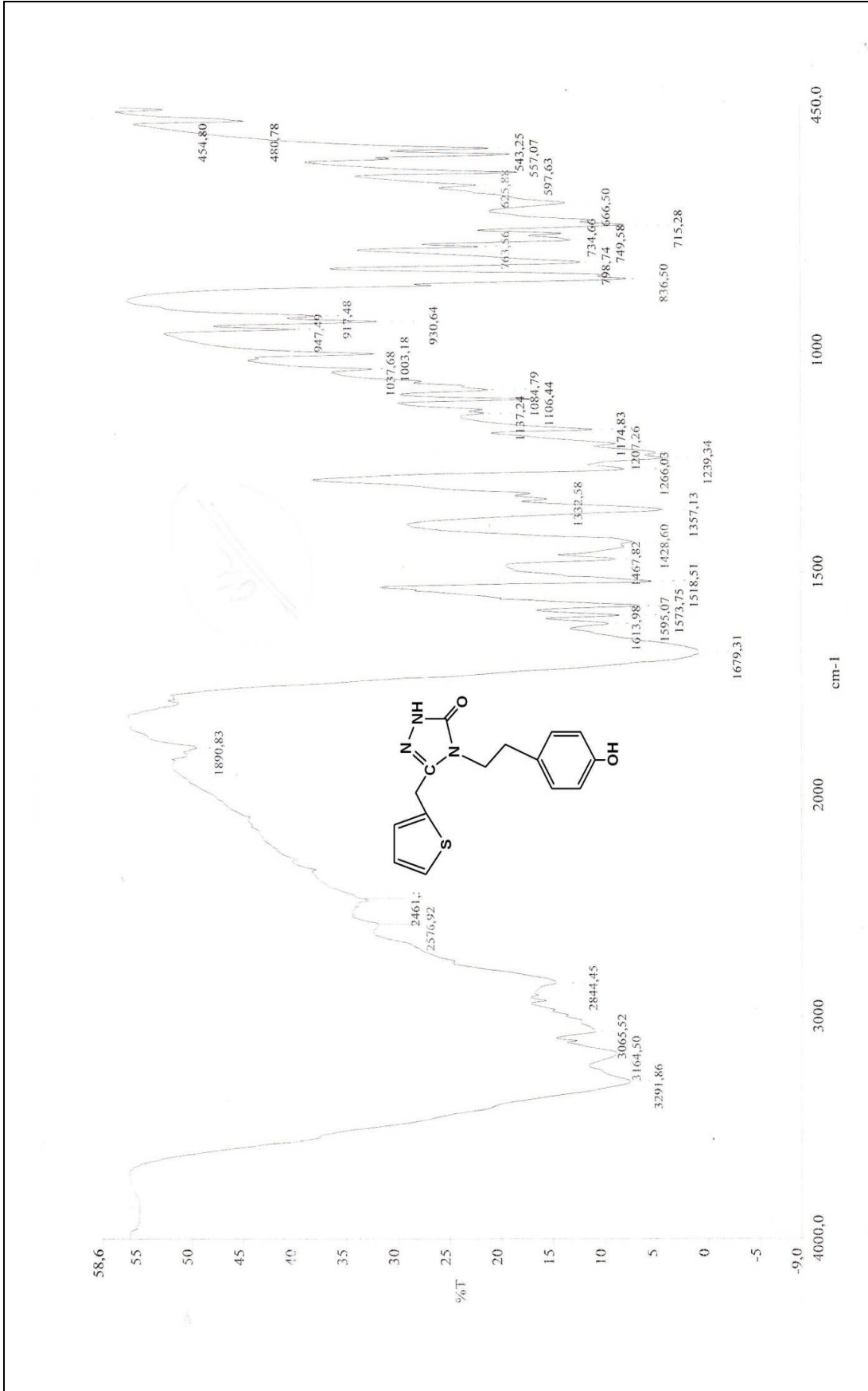
Ek Şekil 45. 63 bileşiğinin IR spektrumu (KBr)

Ek Şekil 46. 63 bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)

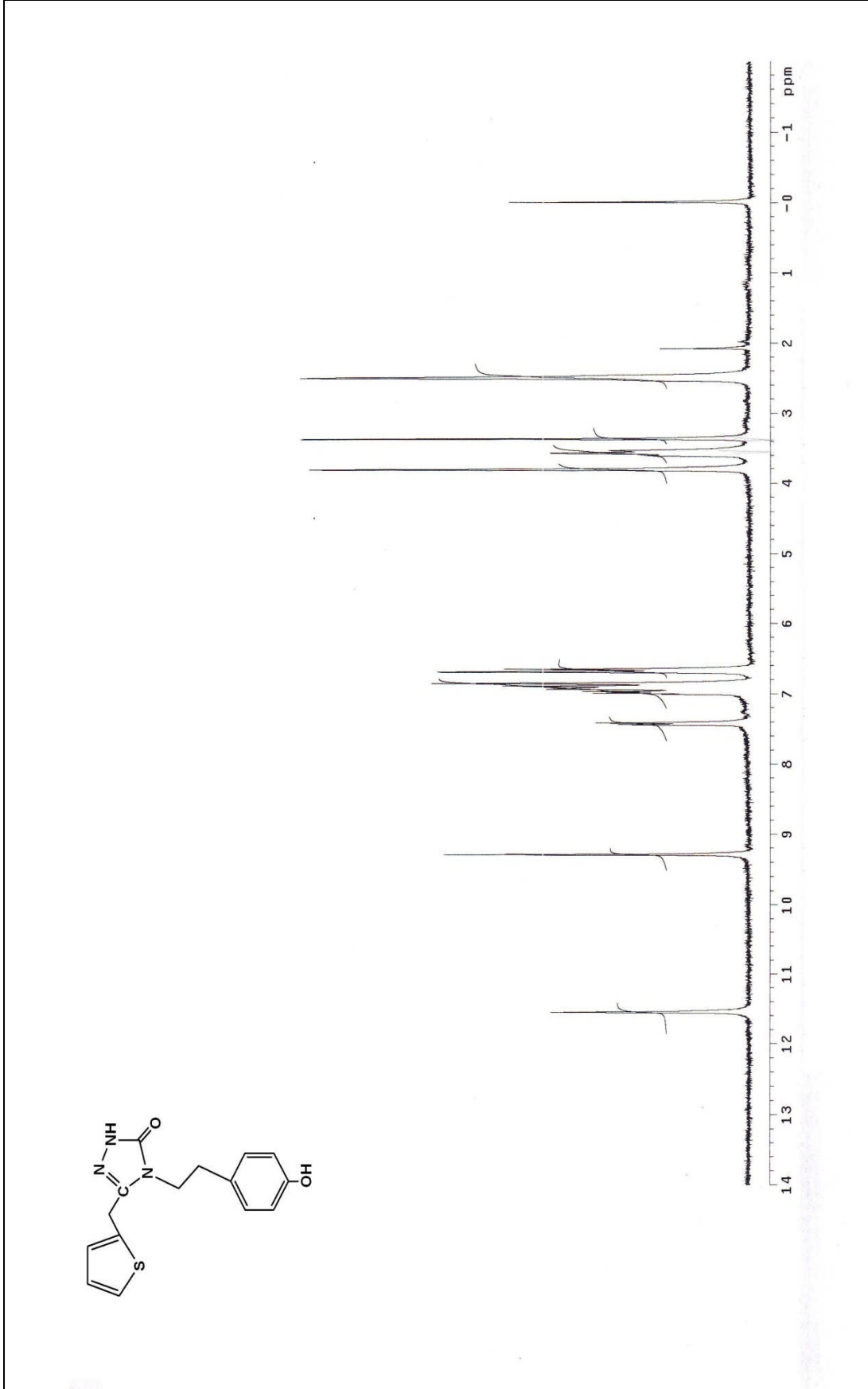
Ek Şekil 47. 63 bileşiminin 200 MHz D₂O değişimi ¹H-NMR spektrumu

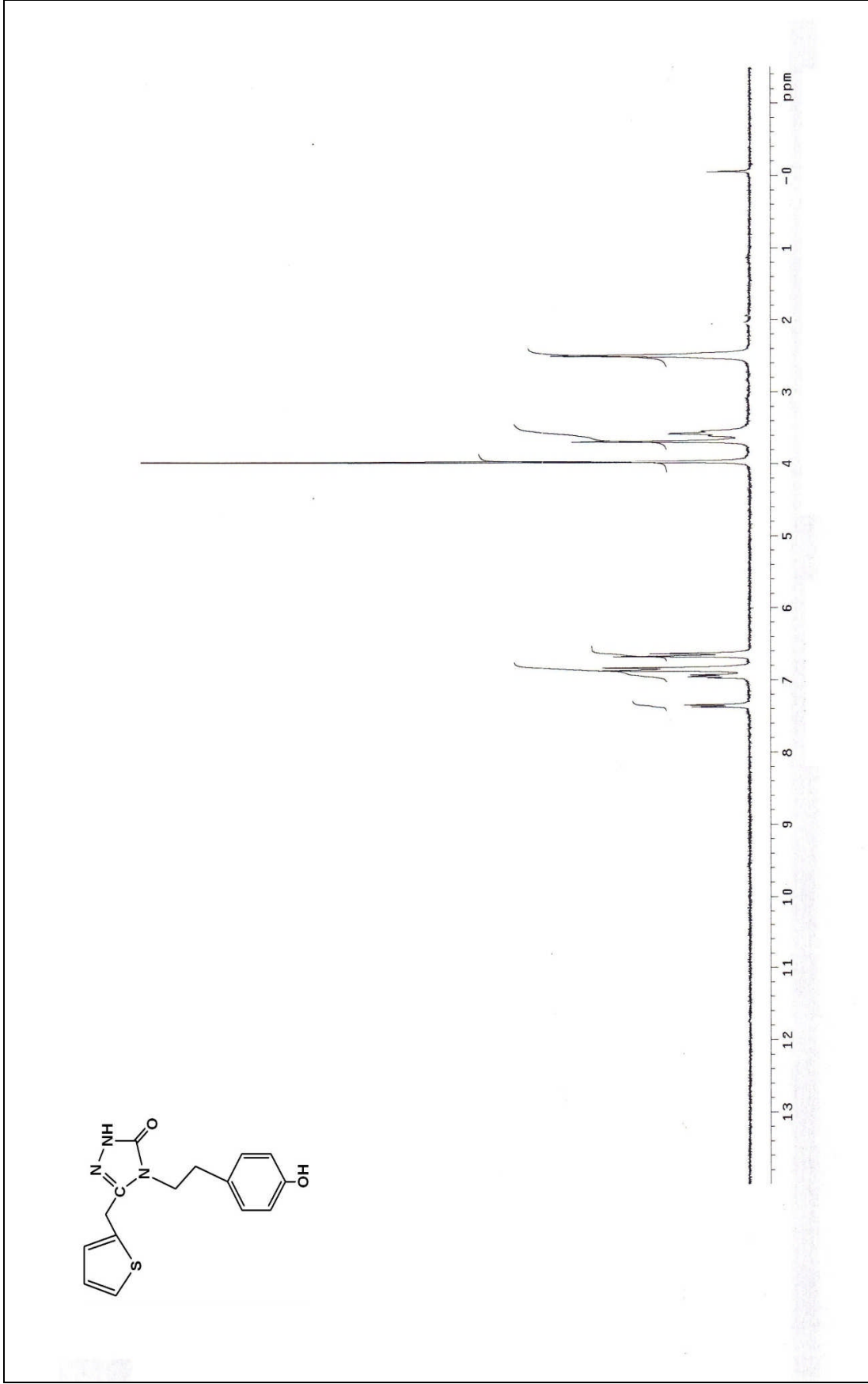


Ek Şekil 48. 63 bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (DMSO-d_6)

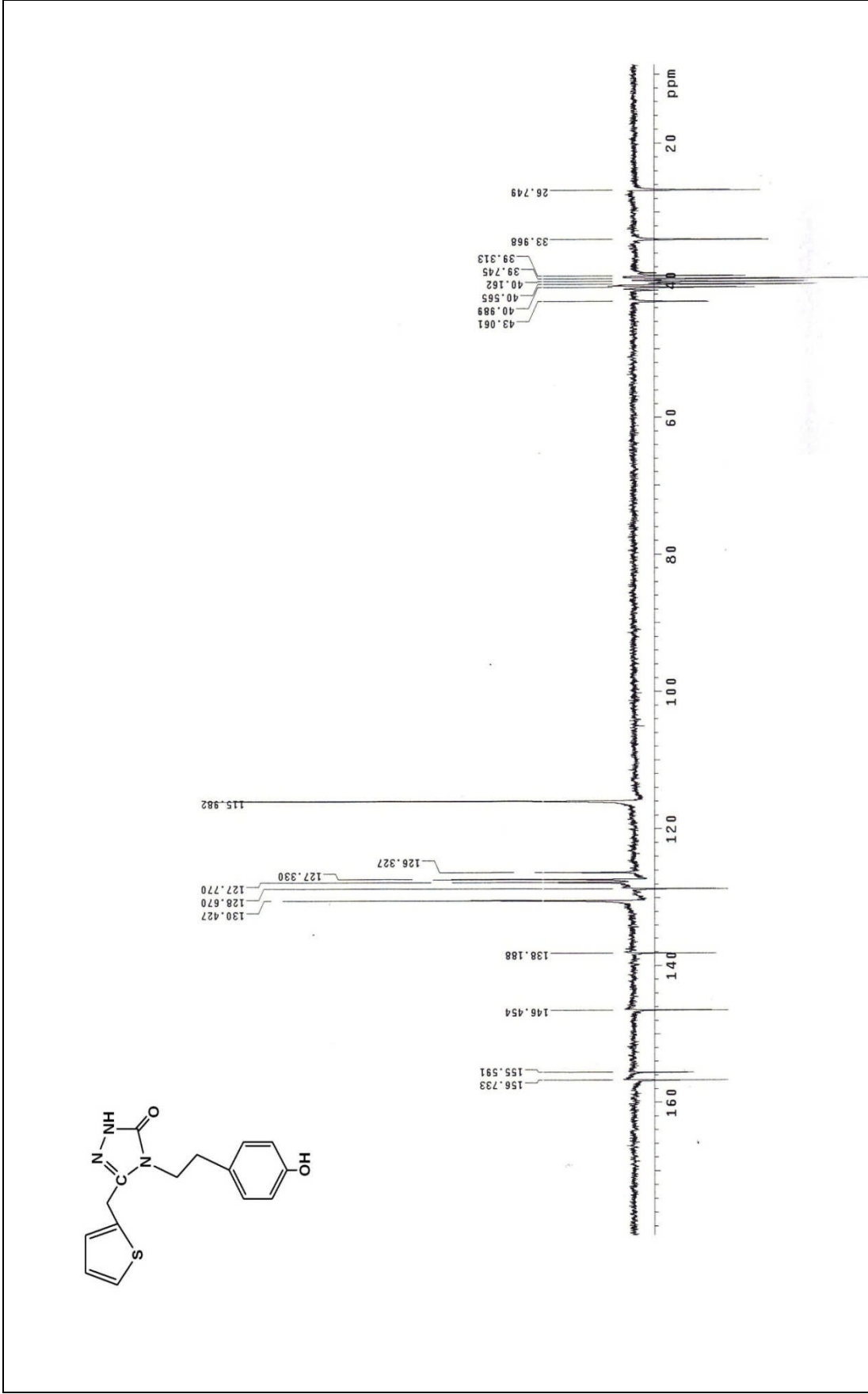


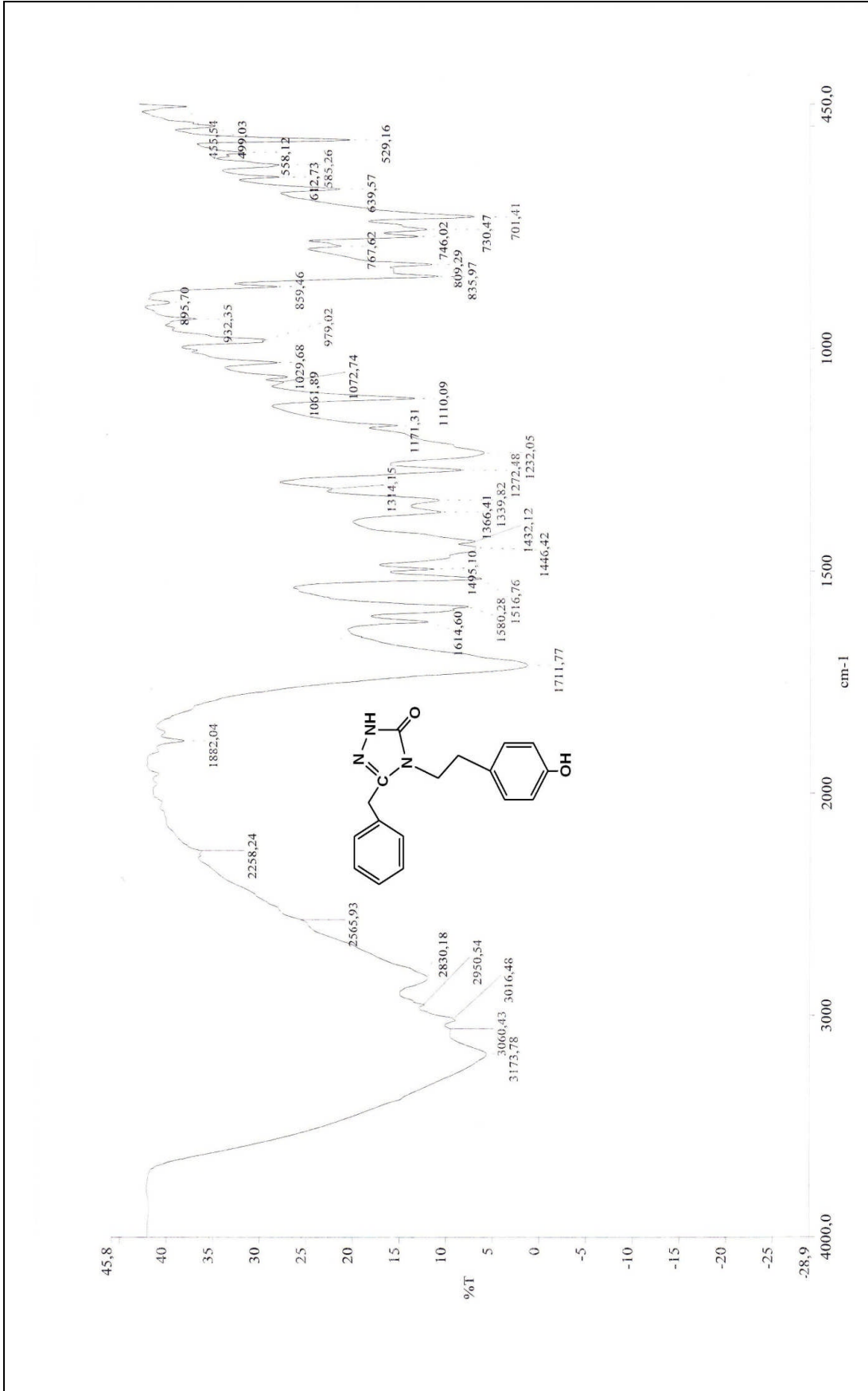
Ek Şekil 49. 64 bileşiğinin IR spektrumu (KBr)

Ek Şekil 50. 64 bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)

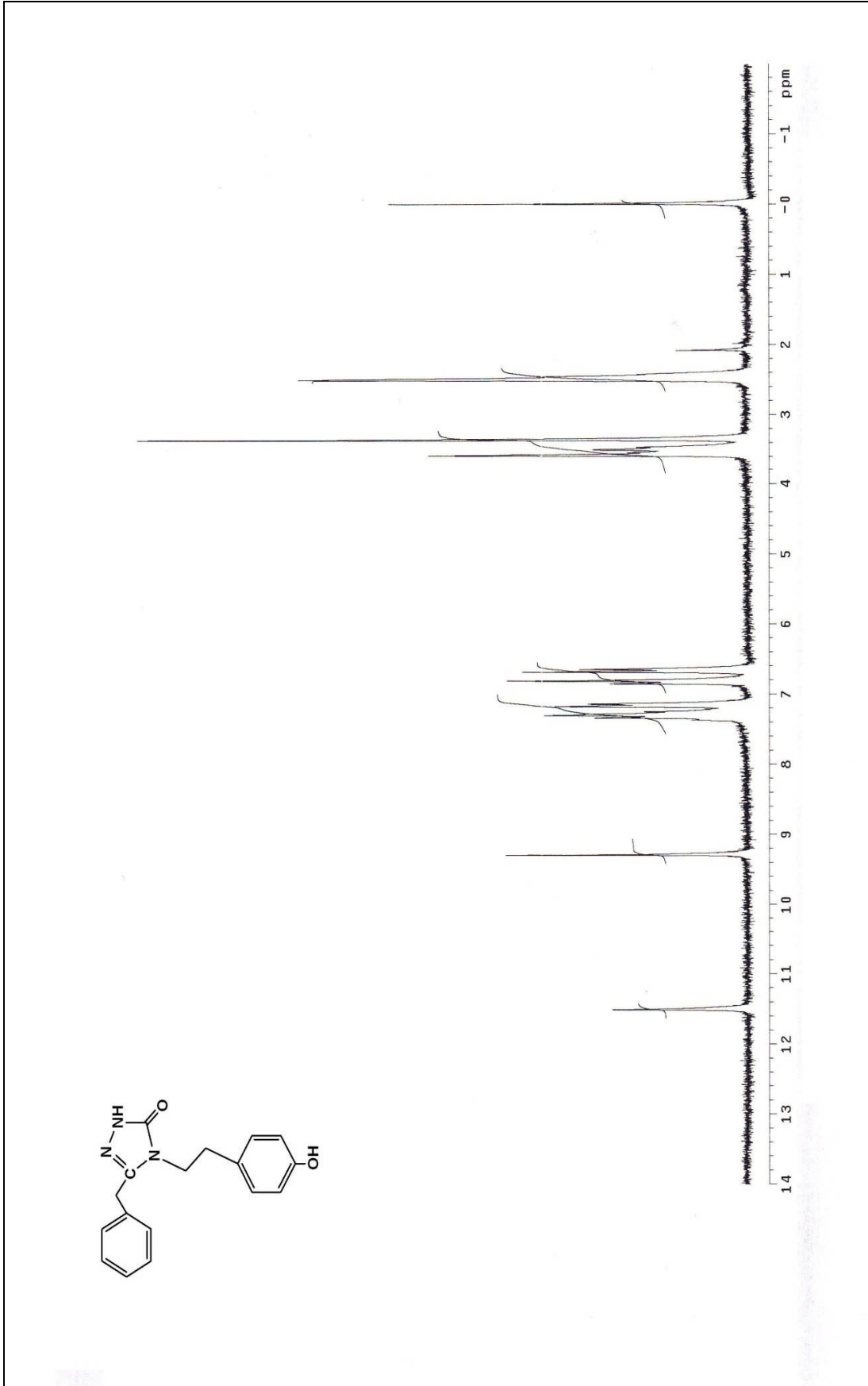


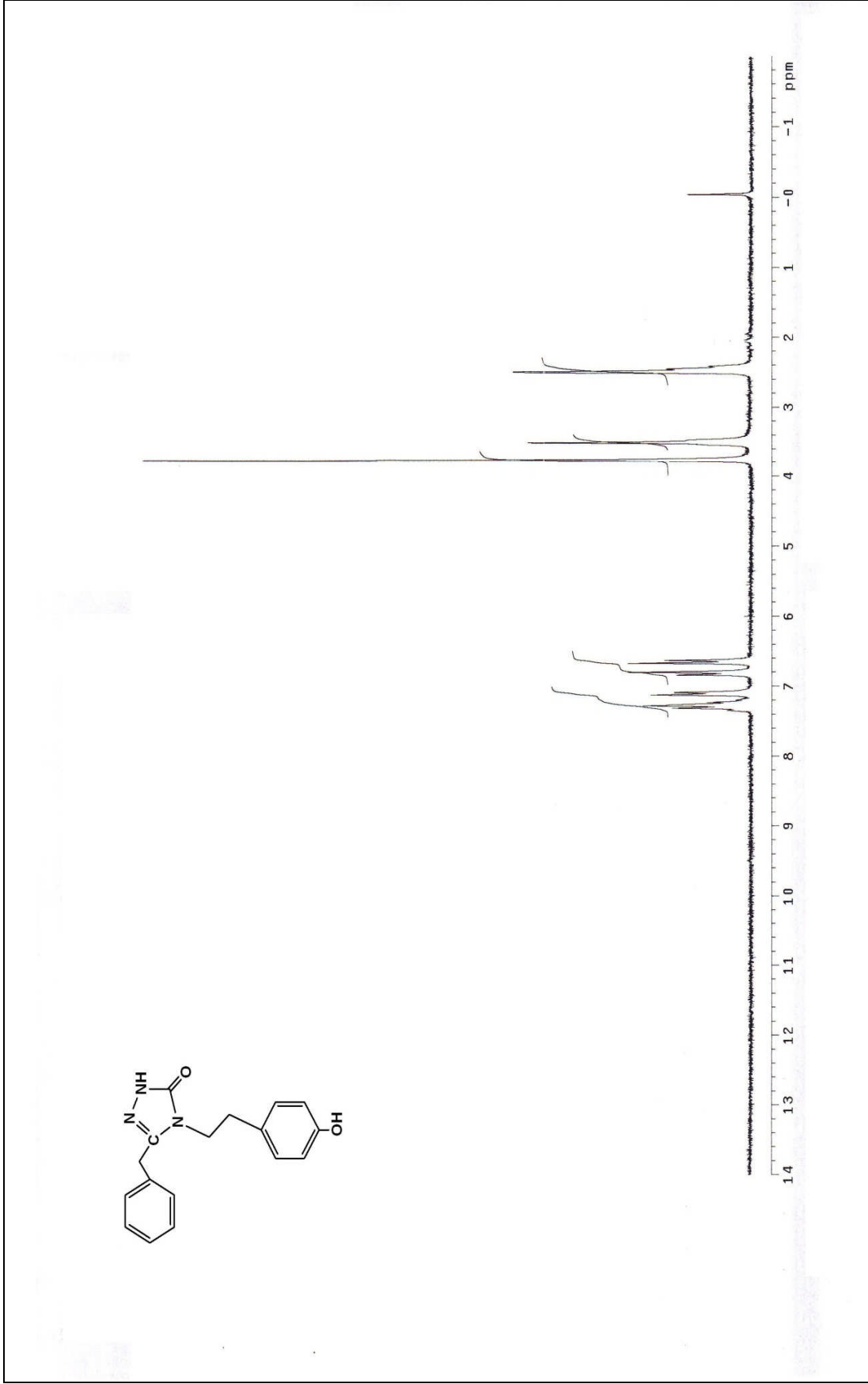
Ek Şekil 51. 64 bileşiğinin 200 MHz D_2O değişimi $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)

Ek Şekil 52. 64 bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (DMSO-d_6)

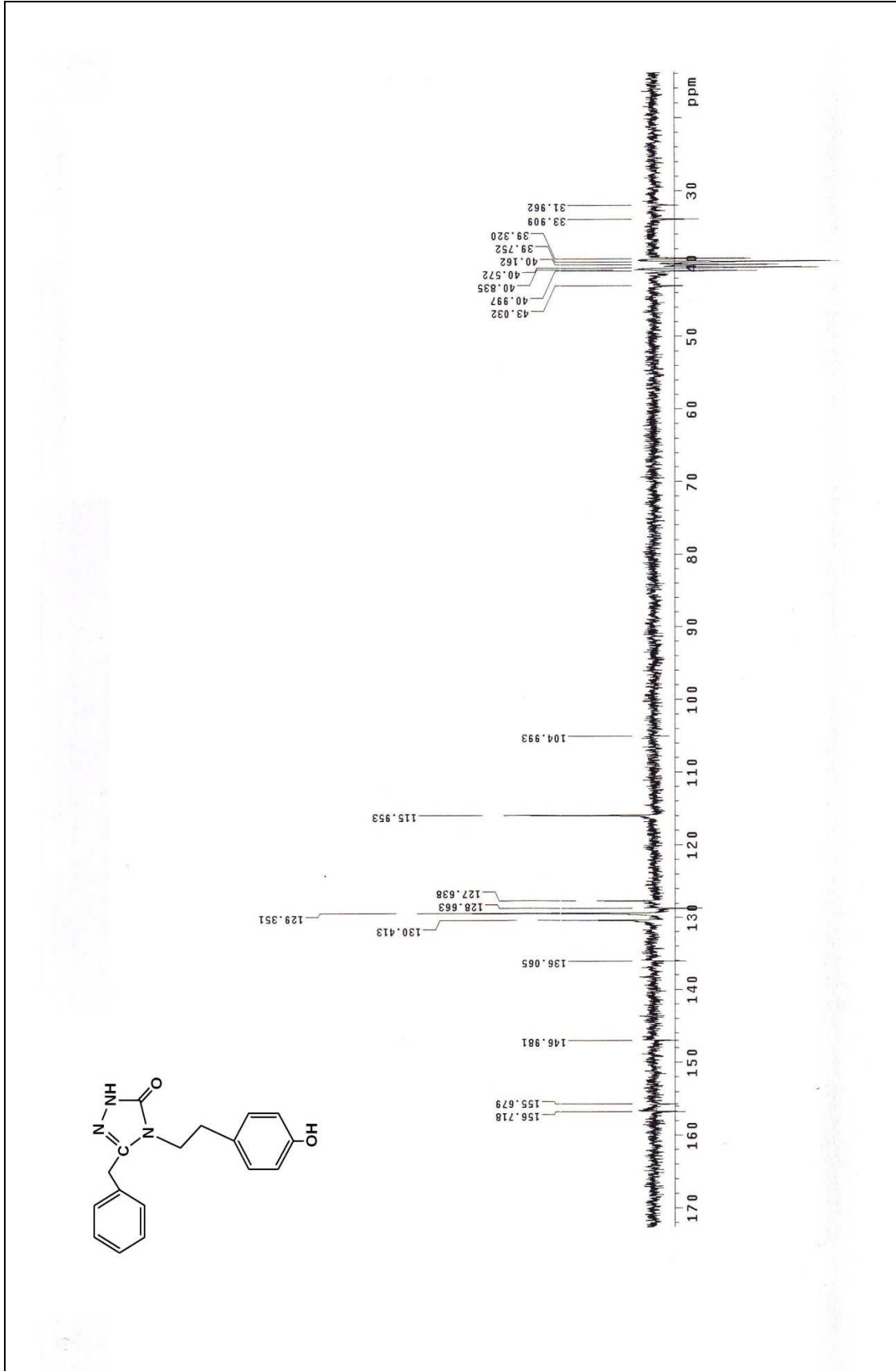


Ek Şekil 53. 65 bileşiğinin IR spektrumu (KBr)

Ek Şekil 54. 65 bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)



Ek Şekil 55. 65 bileşiğinin 200 MHz D_2O değişimi $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)

Ek Şekil 56. 65 bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR (APT) spektrumu (DMSO-d₆)

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Trabzon'da doğdu. İlköğretimini ve liseyi Trabzon'da ilgili okullarda tamamladı. 2002 – 2007 tarihleri arasında K.T.Ü. Fen- Edebiyat Fak. Kimya Bölümü 'nde lisans öğrenimini tamamladı. 2007 yılında K.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü'nde yüksek lisansa başladı. İyi derecede İngilizce bilmektedir.

Yayımlar :

Köysal, Y., Tanak, H., Ünlüer, D. and Işık Ş., 4-(4-Methoxyphenethyl)-3-methyl-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-one, Acta Cryst. Sec. E, 66, 2158 (2010).