

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**





KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde

Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : / /

Tezin Savunma Tarihi : / /

Tez Danışmanı :

Trabzon

ÖNSÖZ

Triazol içerikli sülfonamidlerin sentezi, karakterizasyonu ve biyokimyasal özelliklerinin belirlenmesini içeren bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamın devam ettiği süre boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her türü destek ve yardımlarını gördüğüm, değerli zamanını esirgemeyerek her fırsatta danıştığım değerli hocam Prof. Dr. Kemal SANCAK'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çalışmamızın inhibisyon deneylerini yapan Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dr. Öğr. Üyesi Burak BARUT'a, insektisit ve antibakteriyel deneylerini yapan Ordu Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ömer ERTÜRK'e ve Doktora öğrencisi Gönül ALGI'ya, antioksidan testlerini yapan Bayburt Üniversitesi Uygulamalı Bilimler Fakültesi Öğretim Üyesi Doç. Dr. Zehra CAN'a ve ayrıca numunelerimizin NMR spektrumlarının alımını gerçekleştiren Karadeniz Teknik Üniversitesi Merkezi araştırma laboratuvarı bünyesinde yer alan Öğr. Gör. Dr. Gönül SERDAR'a çalışmalarına katkıları sebebiyle ayrı ayrı teşekkür ederim. Ayrıca hazırlanan kristallerin x-ray ORTEP diyagramlarını çeken ve hazırlayan 19 Mayıs Üniversitesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ufuk ÇORUH'a şükranlarımı sunarım.

Son olarak bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan, her türlü koşulda beni destekleyen, tüm hayatım boyunca beni cesaretlendiren babam Hikmet DURAK, annem Nurten DURAK ve kardeşlerime sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Filiz DURAK
TRABZON 2021

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Triazol içerikli sülfonamidlerin sentezi, karakterizasyonu ve biyokimyasal özelliklerinin belirlenmesini” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Kemal SANCAK’ın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri/örnekleri kendim topladığımı, deneyleri/analizleri ilgili laboratuvarında yaptığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma süresince bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sorumluluğunu kabul ettiğimi beyan ederim. 27/12/2021

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	III
TEZ ETİK BEYANNAMESİ	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET.....	VII
SUMMARY	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	XI
KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ	XII
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş.....	1
2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	15
2.1. Pinner metodu ile İmino Ester Hidroklorür Sentezi.....	15
2.2. Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi	15
2.3. Sülfonamid Türevlerinin Sentezi	16
2.3.1. 4-(2-(3-Metil-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzensülfonamid (75a) Bileşiğinin Sentezi	16
2.3.2. 4-(2-(3-Etil-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzensülfonamid (75b) Bileşiğinin Sentezi.....	17
2.3.3. 4-(2-(5-Okso-3-propil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzensülfonamid (75c) Bileşiğinin Sentezi	18
2.3.4. 4-(2-(5-Okso-3-(Tiyofen-2-il-metil)-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4- il)etil)benzensülfonamid (75d) Bileşiğinin Sentezi	19
2.3.5. 4-(2-(5-Okso-3-Fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzensülfonamid (75e) Bileşiğinin Sentezi	20
2.3.6. 4-(2-(3-Benzil-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzensülfonamid (75f) Bileşiğinin Sentezi	21
2.3.7. 4-(2-(3-Metoksibenzil)-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4- il)etil)benzensülfonamid (75g) Bileşiğinin Sentezi	22
2.3.8. 4-(2-(3-(4-Klorobenzil)-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4- il)etil)benzensülfonamid (75h) Bileşiğinin Sentezi	23
2.4. Biyolojik Testler	24
2.4.1. İnhibisyon Çalışmaları	24

2.4.1.1.	Asetilkolinesteraz Enzimi İnhibisyonu	24
2.4.1.2.	α -Glukozidaz Enzimi İnhibisyonu	24
2.4.1.3.	Tirosinaz Enzimi İnhibisyonu	25
2.4.2.	75 Tipi Bileşiklerin İnsektisidal Aktivite Deneylerinin Yapılışı	25
2.4.3.	75 Tipi Bileşiklerin Antifungal ve Antimirobiyal Testleri	25
2.4.4.	75 Tipi Bileşiklerin Antioksidan Aktivite Deneylerinin Yapılışı	26
3.	BULGULAR VE TARTIŞMA	27
3.1.	Sentezlenen Bileşiklerin Spektral Verilerinin Tartışılması.....	27
3.2.	Biyokimyasal Bulgular ve Tartışma	39
3.2.1.	Sentezlenen Bileşiklerin İnhibisyon Aktiviteleri ve Sonuçlarının Tartışılması.....	39
3.2.1.1.	Asetilkolinesteraz/Bütirikolinesteraz Enzimi İnhibisyonu	39
3.2.1.2.	α -Glukozidaz Enzimi İnhibisyonu	41
3.2.1.3.	Tirosinaz Enzimi İnhibisyonu	43
3.3.	Sentezlenen Bileşiklerin İnsektisidal Aktivite Deneylerinin Tartışılması	44
3.4.	Sentezlenen Bileşiklerin Antifungal ve Antimikrobiyal Testler Sonuçlarının Tartışılması.....	47
3.5.	Antioksidan Aktivite	49
4.	SONUÇLAR	50
5.	ÖNERİLER.....	52
6.	KAYNAKLAR	53
7.	EKLER.....	61
ÖZGEÇMİŞ		

Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

TRIAZOL İÇERİKLİ SÜLFONAMİDLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ
Filiz DURAK

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Kemal SANCAK
2021, 59 Sayfa, 32 Ek Sayfa

Çalışmada sekiz farklı nitrilden başlanarak elde edilen iminoesterler (71a-h) etilkarbazat ile reaksiyona sokularak sekiz farklı hidrazin karboksilat (73a-h) anahtar bileşikler elde edilmiştir. İlgili hidrazin karboksilatlar 3-(2-aminoetil)benzensülfonamid (74) ile ısı kontrollü reaksiyona sokularak gerçekleşen halka kapanması sonucu 4-(2-(3-alkil/alkilaril/aryl-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil) (75a-h) 75 tipi sülfonamid türevi 1,2,4-triazol-5-on bileşikler elde edildi. Sentezlenen bileşiklerin FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları kullanılarak karakterizasyonları yapıldı.

İkinci aşamada bileşiklerin inhibitör özellikleri belirlenmek üzere AChE, BuChE, Glikozidaz ve Trosinaz enzimlerine ilişkin inhibisyon çalışmaları yapıldı. Bileşiklerin tümü inhibitör davranış sergilerken, özellikle 75e, 75d ve 75h bileşiklerinin yüksek inhibisyon gösterdikleri belirlendi. Sonraki aşamada yapılan insektisit testlerinde 75a bileşiğinin kırmızı un böceğine karşı %80 oranında öldürücü etki gösterirken tüm bileşiklerin aynı zamanda uzaklaştırıcı (antifeeding) özellik taşıdığı belirlendi. Bileşiklerin 13 farklı mikroorganizmaya karşı yapılan antimikrobiyal testlerde seçici olarak *Bacillus Cereus* patojenine karşı etkili olduğu özellikle 75d bileşiğinin kontrol antibiyotığı olan Ampicillin'den daha yüksek antibiyotik özellik taşıdığı belirlendi.

Çalışmanın diğer bölümünde antioksidan aktivite testleri yapıldı, 75a ve 75h hariç tüm bileşiklerde orta seviyede radikal süpürücü özellik belirlendi.

Anahtar Kelimeler: 1,2,4-triazol-5-on, Sülfonamid, İnsektisit aktivite, Antimikrobiyal aktivite, Enzim inhibisyon, AChE, BuChE, Glikozidaz, Trosinaz, Antioksidan aktivite

Master Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND DETERMINATION OF BIOCHEMICAL
PROPERTIES OF TRIAZOLE CONTAINING SULFONAMIDES

Filiz DURAK

Karadeniz Technical University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Kemal SANCAK

2021, 59 Pages, 32 Pages Appendix

In the study, eight different hydrazine carboxylate (73a-h) key compounds were obtained by reacting iminoesters (71a-h) obtained from eight different nitriles with ethylcarbазate. The obtained hydrazine carboxylates are reacted with 3-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide (74) under temperature control, ring closure occurs as a result of 4-(2-(3-alkyl/alkylaryl/aryl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-yl)ethyl) (75a-h) 75-type sulfonamide derivative 1,2,4-triazol-5-one compounds were obtained.

The synthesized compounds were characterized by using FT-IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectra.

In the second step, inhibition studies of AChE, BuChE, Glycosidase and Trosinase enzymes were performed to determine the inhibitory properties of the compounds. While all of the compounds exhibited inhibitory behavior, it was determined that especially the 75e, 75d and 75h compounds showed high inhibition. In the next step insecticide tests, it was determined that while 75a compound had a lethal effect against the red flour beetle (80%), all compounds also had antifeeding properties. In antimicrobial tests against 13 different microorganisms, it was determined that the compounds were selectively effective against the *Bacillus Cereus* pathogen, especially the 75d compound, which had higher antibiotic properties than the control antibiotic Ampicillin.

Antioxidant activity tests were performed in the part of the study, moderate radical scavenging properties were determined in all compounds except 75a and 75h.

Keywords: 1,2,4-triazol-5-one, Sulfonamide, Insecticidal activity, Antimicrobial activity, Enzyme inhibition, AChE, BuChE, Glucosidase, Trosinase, Antioxidant activity

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Sülfonamid türevi olarak kullanılan bazı ilaçlar.....	1
Şekil 2. Protoporfirinojen oksidazı inhibe eden sülfonamid türevi	3
Şekil 3. Halen Chagas hastalığını tedavi etmek için kullanılmakta olan ilaç	4
Şekil 4. Antitripanozomal ajan olarak davranan sülfonamid türevi	4
Şekil 5. AChE ve α -Glukosidaz enzim inhibitörü olarak davranan sülfonamid türevi bileşiğın eldesine ilişkin (19) reaksiyon basamakları.....	5
Şekil 6. CA inhibitörü olarak kullanılan bazı sülfonamid türevleri.....	6
Şekil 7. 1,2,4-triazol-5-on halkasının sentez basamakları	6
Şekil 8. 1,2,4-triazol -5-onların sentez basamağı.....	7
Şekil 9. Angiotensin reseptörü olarak kullanılan sülfonamid türevi sentez basamağı	7
Şekil 10. Sülfonamidlerin 1,2,4 triazol -5-on türevi bileşiklerin sentez basamağı.....	8
Şekil 11. Anti-HIV ve anti kanser olarak kullanılan sülfonamid türevi bileşiğın sentez basamağı.....	8
Şekil 12. Benzen sülfonamid türevi merkapto 1,2,4 triazol 5-on türevi bileşiklerinin sentez basamağı.....	9
Şekil 13. hCA inhibitörü olarak kullanılan sülfonamid türevi bileşiğın sentez basamağı.....	9
Şekil 14. Triazolo tiyodiazol kaynaşmış halka sistemini içeren sülfonamidler türevi bileşiğın sentez basamağı	10
Şekil 15. Topoizomeraz inhibitörü olarak kullanılan sülfonamid türevi bileşiğın sentez basamağı.....	10
Şekil 16. Trosin kinaz inhibitörü olarak kullanılan sülfonamid türevi bileşiğın sentez basamağı.....	11
Şekil 17. Angiotensin 2 (AT ₂) reseptörü olarak kullanılan sülfonamid türevi bileşiğın sentez basamağı.....	11
Şekil 18. Pinner metodu [52] ile imino ester hidroklorür sentezi	12
Şekil 19. Hidrazon bileşiklerinin sentezi	13
Şekil 20. Sülfonamid türevi triazol bileşiklerinin sentezi	14
Şekil 21. 75a bileşiğının x-ray(XRD) ORTEP diyagramı	38
Şekil 22. 75f bileşiğının x-ray(XRD) ORTEP diyagramı.....	38
Şekil 23. AChE inhibitör verileri	40
Şekil 24. BuChE inhibitör verileri	41
Şekil 25. α -Glukozidaz Enzimi İnhibitör verileri	42
Şekil 26. Tirosinaz enzim inhibitör verileri	44
Şekil 27. 75a ve 75b bileşiklerinin böcek besiyeri görüntüleri.....	46

Şekil 28. 75c ve 75 d bileşiklerinin böcek besiyeri görüntüleri.....	46
Şekil 29. 75e ve 75f bileşiklerinin böcek besiyeri görüntüleri	47
Şekil 30.75g bileşiği böcek besiyeri ve 75a bileşiğini 1.gün öldürdüğü böceklerin besiyeri görüntüleri	47

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. 75 tipi bileşiklerin FT-IR spektral verileri (ν , cm^{-1}).....	28
Tablo 2. 75 tipi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektral verileri (DMSO-d_6) (δ , ppm).....	30
Tablo 3. 75 tipi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu D_2O ile proton-döteryum izotop değişimi (Exchange) spektral verileri (δ , ppm).....	33
Tablo 4. 75 tipi bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ spektral verileri (δ , ppm).....	35
Tablo 5. Bileşiklerin kolinesteraz (AChE ve BuChE) inhibitör etkilerinin yüzdeleri (%).....	39
Tablo 6. Bileşiklerin α -glukozidaz inhibitör etkilerinin yüzdeleri (%).....	42
Tablo 7. Bileşiklerin Tirosinaz inhibitör etkilerinin yüzdeleri (%).....	43
Tablo 8. Sentezlenen 75 tipi bileşiklerin insektisidal aktivite değerlendirmesi	45
Tablo 9. Sentezlenen 75 tipi bileşiklerin antifungal ve antimirobiyal test verileri.....	48
Tablo 10. 75 tipi bileşiklerin Antioksidan aktivite verileri	49

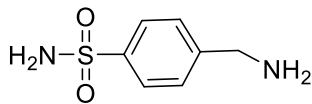
KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ

APT	: Karbon Türünü Belirten Spektrum
AChE	: Asetilkolin esteraz enzimi
BuChE	: Butirilkolin esteraz enzimi
bs	: Broad singlet (geniş tekli yarıma)
d	: Dublet
DMF	: <i>N,N</i> -Dimetil Formamit
DMSO- <i>d</i> ₆	: Dötero Dimetil Sülfoksit
e.n	: Erime noktası
FT-IR	: Furier Transfer-Infrared Spektroskopisi
Hz	: Hertz
t	: Triplet
<i>J</i>	: Jiromanyetik sabit
mol	: Mol
m	: Multiplet
mL	: Mililitre
s	: Singlet (tekli yarıma)
°C	: Santigrat derece
¹ H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
¹³ C NMR	: Karbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans
TMS	: Tetra metil silan
R	: Alkil
XRD	: X Işımları Difraksiyonu

1. GENEL BİLGİLER

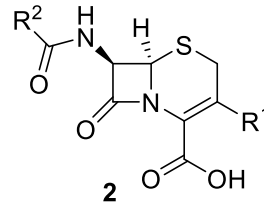
1.1. Giriş

Sülfonamidler farmakolojik davranış zenginliği yüksek olan bileşik sınıfını temsil eder. Antibakteriyel, inhibitör, diüretik, hipoglisemik, antitiroit ve antitümör aktivite, HIV proteaz inhibitör aktivite ve herbisital özellik gibi çeşitli tip farmakolojik davranışlar sergileyen reaktiflerdir. Sülfonamid türevi bileşikler, insanlar tarafından ilk ve yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerin başında gelmektedir. Bu tür ilaçların uzun ve yaygın kullanımları sonucu, patojenlerin geniş ölçüde ilaç direnci oluşturmaları sebebiyle etkinlik ve uygulama alanları oldukça sınırlı hale gelmiştir. Sülfonamidlerin metabolizması, kullanımları esnasında (antibiyotik olarak, antiinflamatuvar olarak, antikanser, şeker tedavisi, enzim inhibitörleri, hücre bölünmesini önleyici antibakteriyostatik ilaçlar ve diüretik davranışlar gibi) insan vücudunda birçok yan etkiler oluşturmaktadır. Örneğin alerji, detoksifikasyon ciddi deri reaksiyonları gibi yan etkiler bildirilmektedir. Bu sebeple sülfonamidler hem etkinliklerini artırma hem de birçok yan etkiyi ortadan kaldırmak üzere çeşitli heterosiklik yapılarla kombine edilerek hibrit yapıda türevleri sentezlenmiş ve söz konusu yan etkilerin ortadan kaldırıldığı ilaç tasarımına yönelik çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bunların en başarılı örneklerinden biri 1953'te sentezlenmiş olan sülfoksazoldür. Aşağıda formülleri verilen; Marfanil (1), Cephalosporin (2), Ampoksikam (3), Hidroklorotiyazid (4), Sülfoksazol, Sülfomelazin (5), Sülfometazin (6), Asetazolamid (7), Sülfometuron (8), Florasulam (9) ve Flumetsulam (10) ilaçlar bu tür çalışmaların sonucu olarak ortaya çıkmıştır. İlgili ilaçların moleküler yapıları aşağıda sunulmuştur [1].



1

Marfanil (yanık tedavisi)

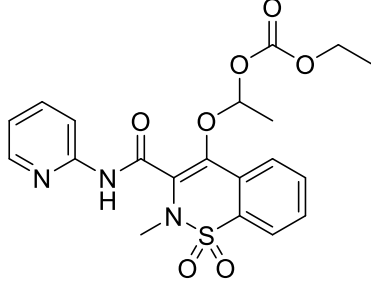


2

Cephalosporin (antibiyotik)

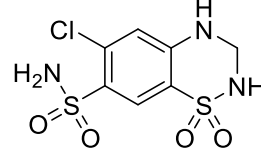
Şekil 1. Sülfonamid türevi olarak kullanılan bazı ilaçlar

Şekil 1'in devamı

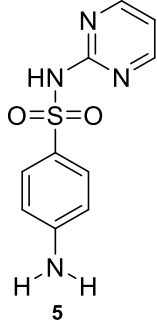


3

Ampoksikam (Antiinflamatuvar)

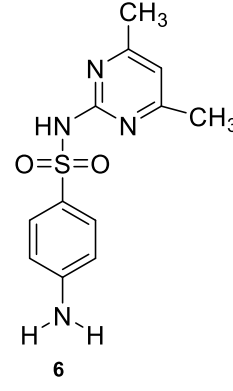


Hidroklorotiazit (diüretik)



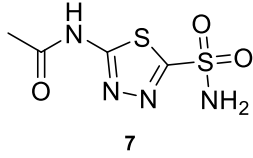
5

Sülfomelazin (Antibakteriyal)



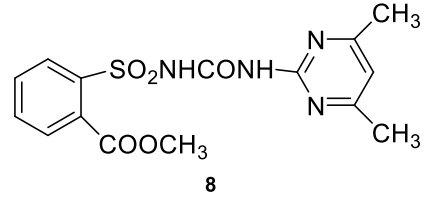
6

Sülfametazin (Antibakteriyal)



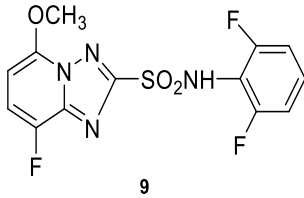
7

Asetazolamid (Göz basıncını düşürücü inhibitör)



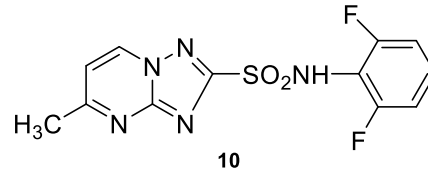
8

Sülfometuron (Herbisit)



9

Florasulam (Herbisit)

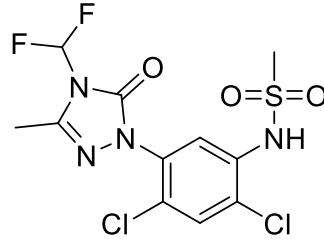


10

Flumetsulam (Herbisit)

Flumetsulam (10) N-2,6-diflorofenil-5-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-sülfonamid soya fasulyesi, bezelye, mısır ve geniş yapraklı yabancı otların kontrolü için kullanılan bir sülfonanilid herbisit türevidir. Yapısında bulunan metoksi grubunun hidroksi grubuyla kolaylıkla yer değiştirebilmesi dolayısıyla topraktaki yarılanma ömrü kısadır [2].

Sülfentrazon (11) [N-[2,4-dikloro-5-[4-(diflorometil)-4,5-dihidro-3-metil-5-okso-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil]metansülfonamid] soya fasulyesinde yabancı ot kontrolü için kayıtlı geniş yapraklı ve ot türlerini kontrol etmek için uygulanan bir triazolün herbisittir. Sülfentrazon (11), triazol türevi bir sülfonamid olup, klorofil biyosentetik yolundaki bir enzim olan protoporfirinojen oksidazı inhibe eder [3, 4].



Sülfentrazon 11

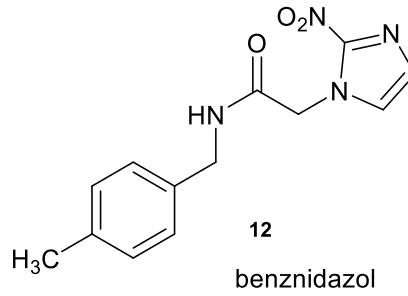
Şekil 2. Protoporfirinojen oksidazı inhibe eden sülfonamid türevi

Hızlı herbisit sızıntısı, yeraltı suyunu kirletir ve uygulanan herbisit etkinliğini azaltır. Bu amaca yönelik sentezlenen sülfometuron (8) toprağa yavaş salınımı sağlayan bir herbisit olarak oldukça etkili olduğu belirlenmiştir [5].

Triazol ve triazolardan türetilmiş bileşikler tarım [6], tıp [7, 8], biyoloji [9], nano kimya [10] ve malzeme bilimi [11] gibi birçok alanında kullanılmıştır. Triazol bazlı bileşikler antiviral [12], antifungal [13], antibakteriyel [14], Antioksidan [15], Antiinflamatuvar [16], antimikrobiyal [17, 18], Antikonvülsan [19] ve antikanser [20, 21] ajanlar olarak aktif bir şekilde hareket etme yeteneğine sahip olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte son yıllarda çeşitli heterosiklik azol türevi heterosiklik halka içeren sülfonamid türevleri enzim inhibisyonu çalışmalarında kullanılmıştır. Bunların içerisinde AChE [22] ve BuChE [23], CA

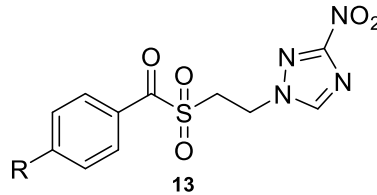
[24], Glikozidaz [25], Trosinaz [26], Topoizomeraz [27, 28] gibi enzimler sayılabilir. Bilindiği gibi AChE ve BuChE enzimlerinin vücutta ileri derecede aktivitesinin artması sonucu ileri yaşlarda zihinsel işlev bozukluğu olarak ortaya çıkan Alzheimer hastalığının (AH), temel nedeni olarak sayılmaktadır [29]. Hastalığın tedavisinde kolinerjik eksikliğin giderilmesi amacıyla en fazla kolinesteraz enzim inhibitörleri kullanılmaktadır [29].

Diğer yandan günümüzde Chagas hastalığını tedavi etmek için kullanılmakta olan ilaçlar 3-nitro-imidazol bazlı amidlerdir. Alternatif modelleme çalışmalarında benznidazol (**12**)'e alternatif olarak sentezlenen nitro triazolil sülfonamidler dikkat çekmektedir.



Şekil 3. Halen Chagas hastalığını tedavi etmek için kullanılmakta olan ilaç

Bir imidazol türevi amid olan benznidazole alternatif olarak sentezlenen ve biyoizoster yapıda sülfonamid ve triazol fonksiyonu taşıyan 3-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-il-etil sülfonamid (**13**) formundaki aşağıdaki Şekil 4'de moleküler yapısı verilen bileşiklerin etkili antitripanozomal ajanlar olarak davrandığı belirlenmiştir [30].

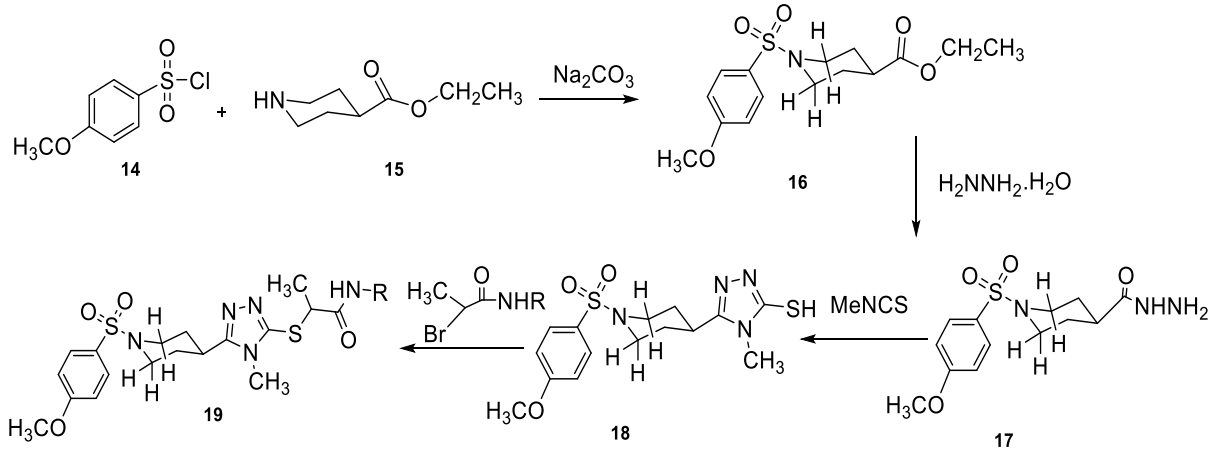


Şekil 4. Antitripanozomal ajan olarak davranan sülfonamid türevi

AChE inhibitörleri, insektisit olarak davranma yanında, çabuk yorulma şeklinde ortaya çıkan Myastenia gravis hastalığının tedavisinde, glukoma tedavisinde, postural taşikardi sendromu tedavisinde, antikolinerjik zehirlenmelere karşı panzehir, kas gevşeticilerin etkisini

azaltmada, nöropsikiyatrik semptomlarını tedavisinde yoğunlukla kullanılırlar. Ayrıca daha sıklıkla Alzheimer [31] ve Parkinson hastalıklarının tedavisinde, demeniyada (bunamada), hafıza ve öğrenme kusurları (defektleri) gibi nörodejeneratif bozuklukların semptomal (belirtiye yönelik) tedavilerinde, görsel halüsinasyon gibi psikotik belirtilerde sıklıkla kullanılan bileşiklerdir [31].

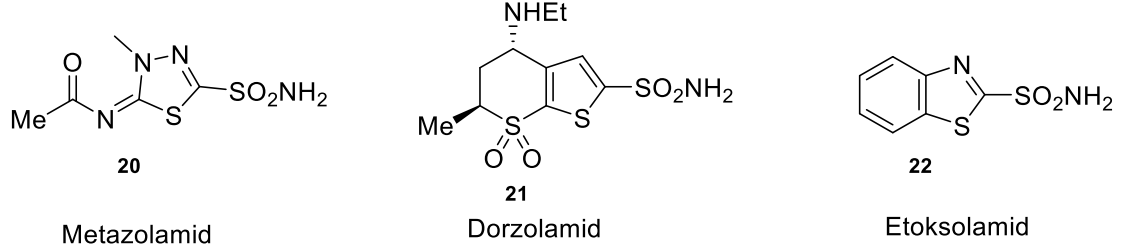
Daha önce yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda sıklıkla geleneksel yöntemler kullanılarak sentezlenebilen hibrit triazol türevlerinin biyolojik aktifliklerinin yüksek olduğu gözlemlenmektedir. Bu verilerden yola çıkılarak yapılan bir çalışmada aşağıda (Şekil 5) reaksiyon basamakları verilen piperidin ve sülfonamid türevi triazol bileşiklerinin yukarıda etki mekanizması sunulan AChE inhibisyon etkisi ve tip 2 diyabet hastalığının tedavisinde kullanılabilen α -Glukosidaz enzim inhibisyon karakterine sahip oldukları ortaya konmuştur [32].



Şekil 5. AChE ve α -Glukosidaz enzim inhibitörü olarak davranan sülfonamid türevi bileşiğin eldesine ilişkin (19) reaksiyon basamakları

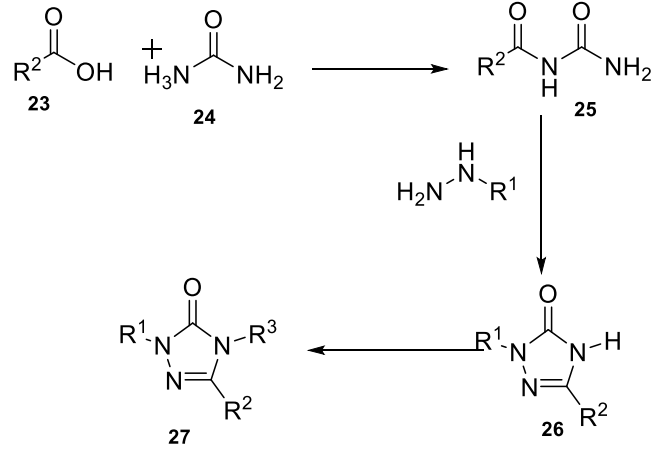
Sülfonamid türevi bileşiklerin birçok farklı türevi CA inhibitörü olarak davranır. Karbonik anhidrazlar (CA) karbondioksitin bikarbonat anyonu (HCO_3^-) ve bir proton (H^+) oluşturmak üzere tersinir hidrasyonunu katalize eden Zn(II) metalloenzimleridir. Bu reaksiyonun çok çeşitli fizyolojik fonksiyonları düzenlediği bilinmektedir ve inhibitörler tarafından CA aktivitesinin düzenlenmesi ile Glukoma hastalığının tedavisi gerçekleşir [33]. İnsanlarda, CA sınıfına ait 15 farklı CA izozim (hCA olarak adlandırılan) bilinmektedir ve bu izozimlerin çoğu, fizyolojik olarak bol ve yaygın olarak dağılmış hCA I ve II dir. Küçük moleküllerin CA'nın aktif bölgesine bağlanması için klasik tanıma fragmenti, aromatik bir sülfonamid (ArSO_2NH_2) ünitesidir [33].

Günümüzde CA inhibitörü olarak en yaygın kullanılan bileşik sınıfı sülfonamidlerdir ve bunların bilinen bazı örneklerinin moleküler yapısı aşağıda (Şekil 6) gösterilmiştir [34,35].



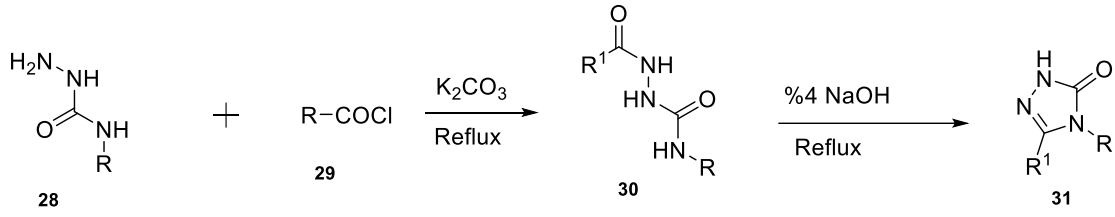
Şekil 6. CA inhibitörü olarak kullanılan bazı sülfonamid türevleri

Literatürde 1,2,4-triazol ve 1,2,4-triazol-5-on halka sistemlerinin oluşturulmasında çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bunlardan biri çeşitli karboksilli asit türevleri ile ürenin reaksiyonundan oluşturulan açıl hidrazidlerin hidrazin ile reaksiyonudur. Reaksiyon yürüyüşü aşağıda (Şekil 7) verilmiştir [36].



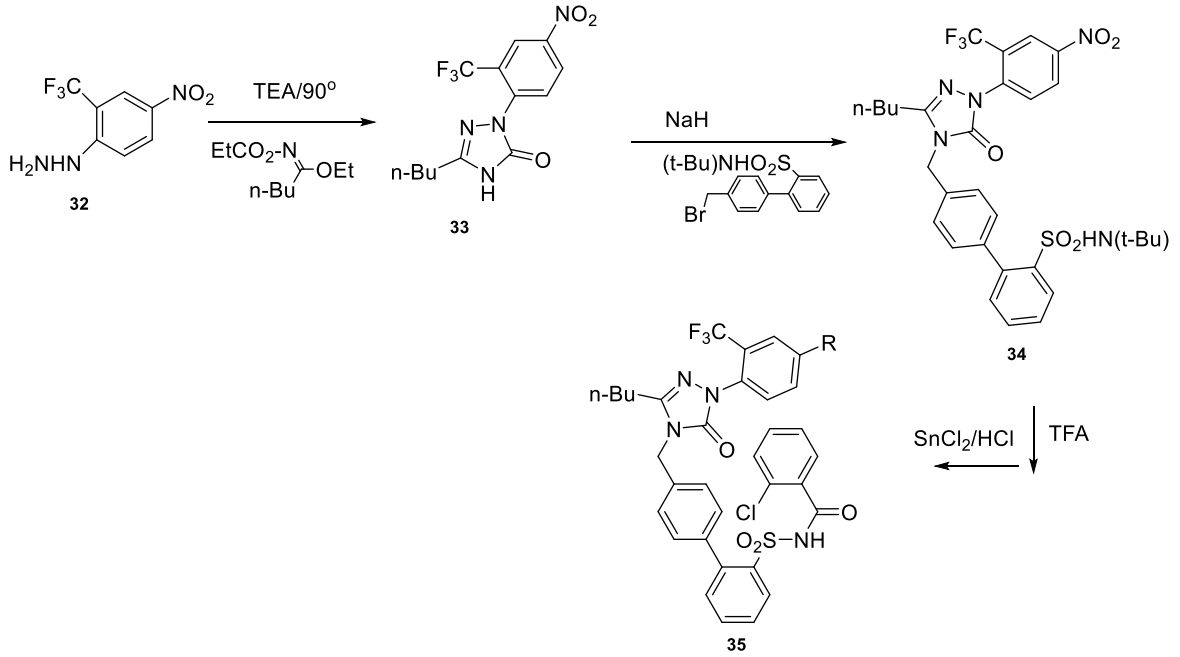
Şekil 7. 1,2,4-triazol-5-on halkasının sentez basamakları

Reaksiyon (Şekil 7) sonucu trisubstitüe triazol -5-on'lar elde edilmiştir. Benzer bir yöntemde karboksilli asit hidrazitlerinin açıl klorürlerle reaksiyonundan elde edilen açıl hidrazitlerin bir baz eşliğinde siklizasyonu ile aşağıda gösterilen reaksiyon yolu ile 1,2,4-triazol -5-onlar (Şekil 8) sentezlenmiştir [37].



Şekil 8. 1,2,4-triazol -5-onların sentez basamağı

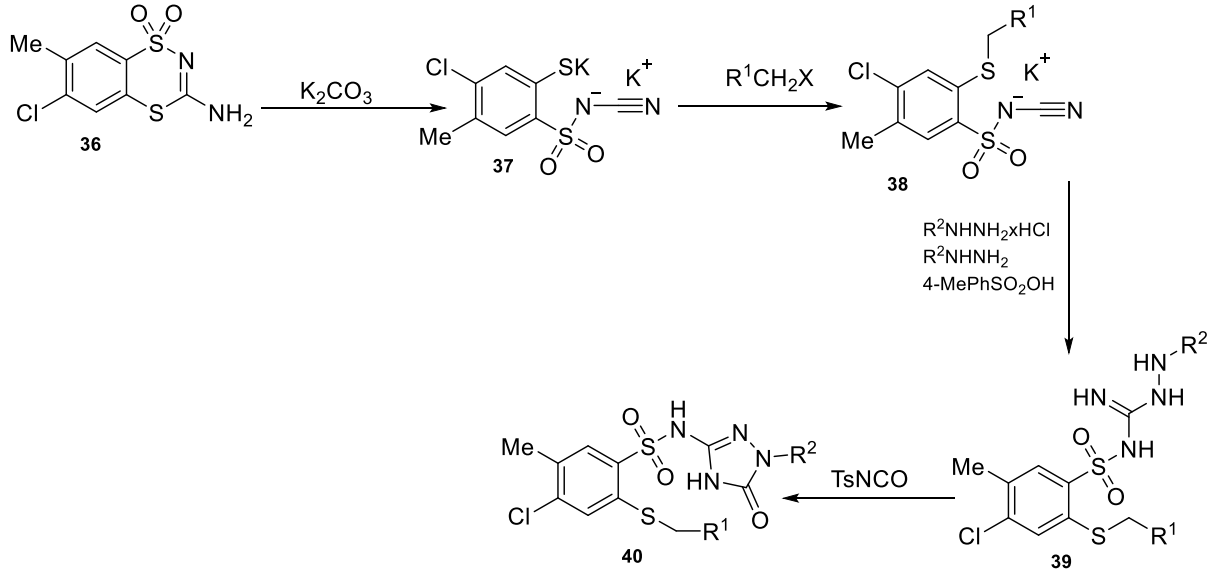
Tez çalışmamızda kullanılan yöntemle benzerlik gösteren bir diğer çalışmada ise imidat hidroklorürlerin fenil hidrazin türevleri ile reaksiyonundan 1,2,4-triazol-5-on'lar elde edilmiş ve devamında çalışmamızda sentezlenen hedef bileşiklerle yakın benzerlik içeren sülfonamid türevleri elde edilmiştir. İlgili reaksiyon yürüyüşü aşağıda Şekil 9'da gösterilmiştir [38].



Şekil 9. Angiotensin reseptörü olarak kullanılan sülfonamid türevi sentez basamağı

İlgili çalışmada sentezlenen sülfonamid türevi triazollerin oldukça etkin Angiotensin reseptörü (AT₁ ve AT₂) oldukları belirlenmiştir.

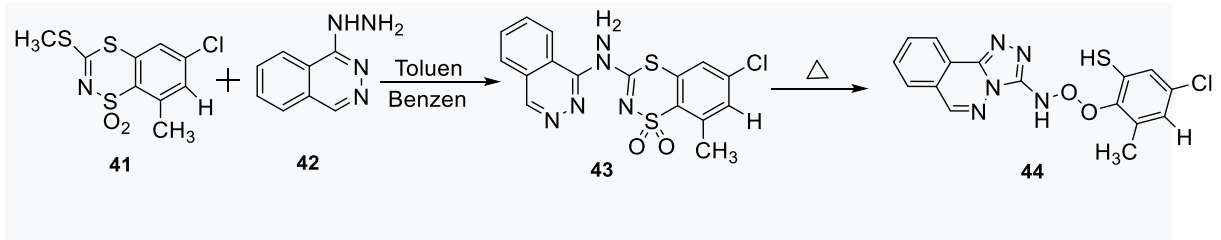
Sülfonamid türevi triazollerin sentezine ilişkin bir diğer çalışmada tosilizosyanatların hidrazin karboksamidlerle reaksiyonundan sülfonamidlerin 1,2,4 triazol -5-on türevi modifiye bileşikler sentezlenmiştir. Aşağıda Şekil 10'da senteze ilişkin reaksiyon yolu gösterilmiştir [39].



Şekil 10. Sülfonamidlerin 1,2,4 triazol -5-on türevi bileşiklerin sentez basamağı

Yukarıda gösterilen sentez yolu ile elde edilen sülfonamid türevi triazol bileşiklerinin (39 ve 40 tipi) 13 farklı tümör hücresine karşı %50 oranının üzerinde etkili olduğu gözlemlenmiştir.

Anti-HIV ve anti kanser bileşik sentezini amaçlayan aşağıdaki çalışmada sentezlenen 1,2,4-triazol türevi sülfonamid ve peroksi türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiş. İlgili sentez basamakları aşağıda Şekil 11’de gösterilmiştir.

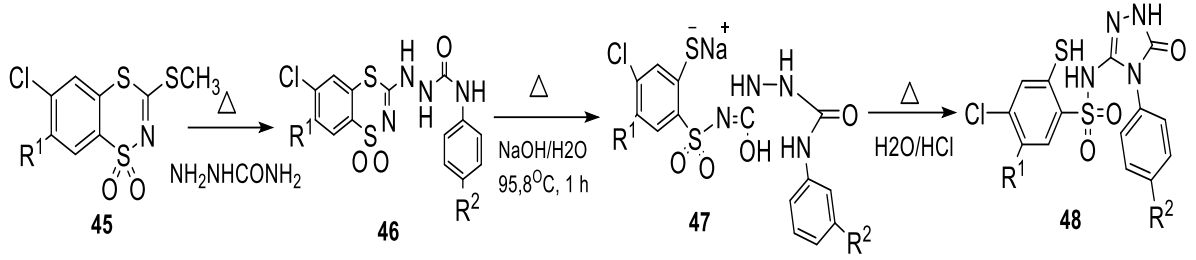


Şekil 11. Anti-HIV ve anti kanser olarak kullanılan sülfonamid türevi bileşiğin sentez basamağı

Yukarıda sentez basamakları verilen sülfonamid türevi kaynaşmış triazollerin (43 ve 44 tipi) HIV ve mutasyon geçirmiş HIV virüslerine karşı dikkate değer derecede etkili olduğu ilgili çalışmada belirlenmiştir [40].

Aşağıda Şekil 12’de sentezi verilen benzer bir çalışmada benzen sülfonamid türevi

merkapto 1,2,4 triazol 5-on türevi bileşikler hidrazit ve karbohidrazitler üzerinden sentezlenmiştir.

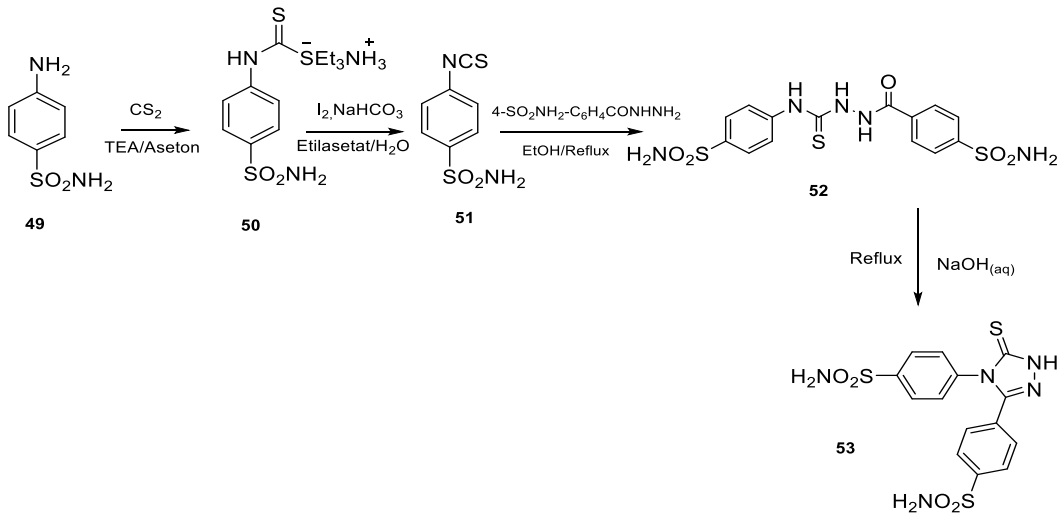


Şekil 12. Benzen sülfonamid türevi merkapto 1,2,4 triazol 5-on türevi bileşiklerinin sentez basamağı

Yukarıda Şekil 12’de sentezi sunulan sülfonamid türevi triazollerin kanser hücrelerine karşı dikkate değer derecede antineoplastik aktivite gösterdikleri belirlenmiştir. Ayrıca aynı bileşiklerinin özellikle triazol 5-on türevi örneklerinin (48) etkili şekilde anti-HIV davranış sergiledikleri belirlenmiştir [41].

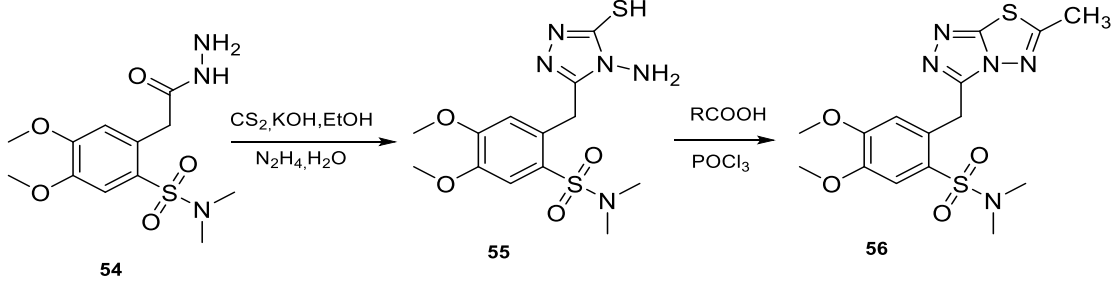
Azatioprin; Romatizma (romatoid artrit), Kron (Crohn) hastalığı ve ülser tedavisinde kullanılan, aynı zamanda organ nakillerinde bağışıklık baskılayıcı olarak kullanılan imidazol türevi bir ilaç olarak bilinmektedir. İlgili ilaca alternatif ilaç geliştirme çalışmalarında, aşağıda Şekil 13’de gösterilen sentez basamakları üzerinden sülfonamid türevi triazoller izotiyosyanatlar üzerinden sentezlenmiştir.

Aşağıda gösterilen basamaklarla elde edilen hedef bileşiklerin Azatioprininden çok daha etkili hCA inhibitörü olarak davrandığı bildirilmektedir [42, 43].



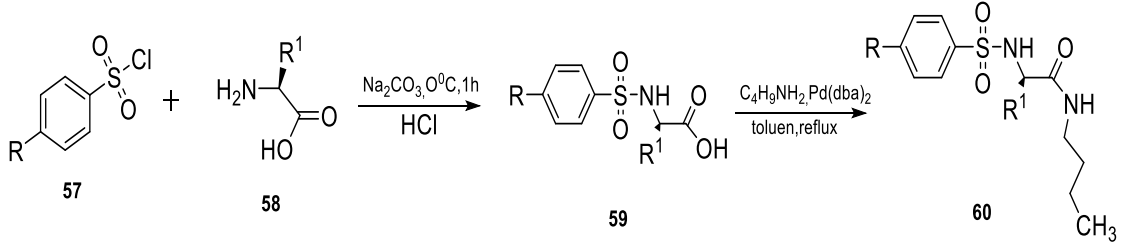
Şekil 13. hCA inhibitörü olarak kullanılan sülfonamid türevi bileşiğin sentez basamağı

Topoizomeraz IIa enzimi vücutta DNA topolojisini korumada etkili olan bir enzim olup bu enzimin inhibisyonu kanserli hücrelerin ölümüne kadar uzanan bir kanser terapisini içerir. Bu amaca dönük bir çalışmada triazolo tiyodiazol kaynaşmış halka sistemini içeren sülfonamidler (Şekil 14) sentezlenmiştir.



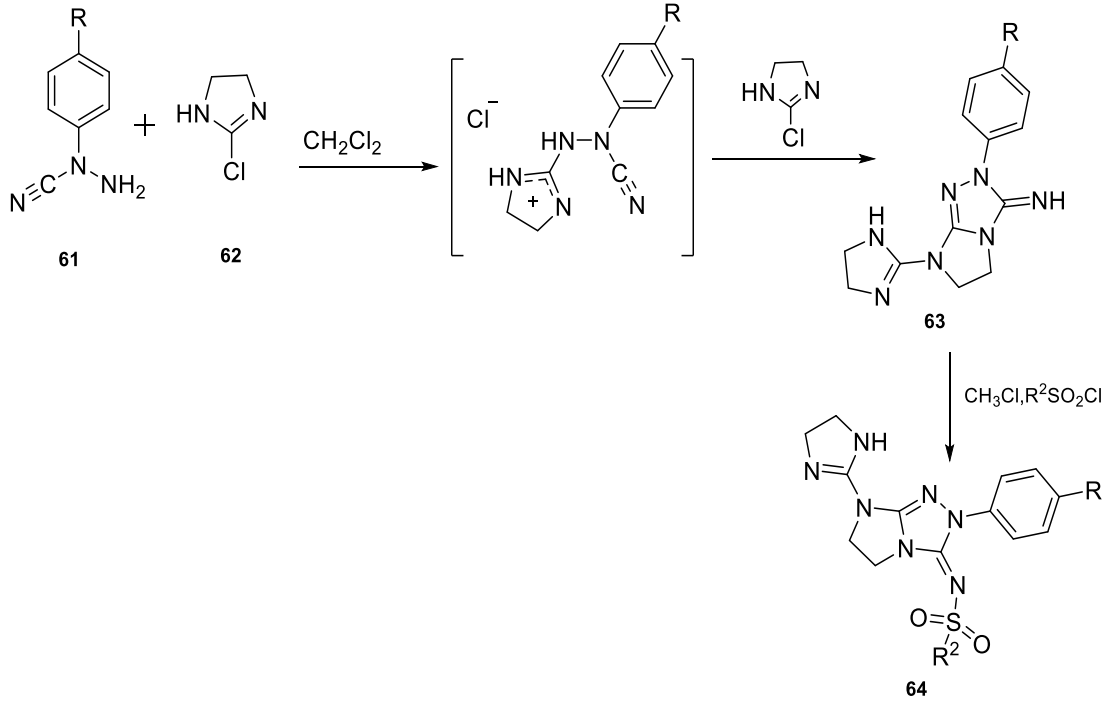
Şekil 14. Triazolo tiyodiazol kaynaşmış halka sistemini içeren sülfonamid türevi bileşiğin sentez basamağı

Aynı çalışmada sentezlenen (Şekil 15) sülfonamid türevi triazolo tiyodiazol yapısında hedef bileşiklerin düşük toksiteleri yanında yüksek seviyede Topoizomeraz inhibitörleri oldukları belirlenmiştir [44].



Şekil 15. Topoizomeraz inhibitörü olarak kullanılan sülfonamid türevi bileşiğin sentez basamağı

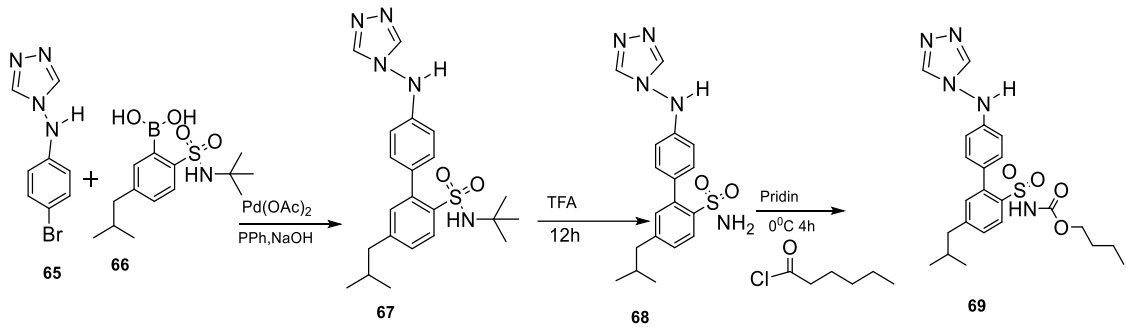
Literatürde imidazo triazol türevlerinin antiproliferatif etkilerinin trosin kinaz inhibisyonunun bir sonucu olduğu bildirilmektedir. Buna yönelik bir çalışmada aşağıda Şekil 15’de sentez basamakları sunulan triazol kaynaşmış halka sistemlerini içeren bileşikler sentezlenmiştir [45].



Şekil 16. Trosin kinaz inhibitörü olarak kullanılan sülfonamid türevi bileşiğin sentez basamağı

Söz konusu çalışmada sentezlenen bileşiklerin trosinaz enzim inhibisyonlarının yanında özellikle sülfonamid türevlerinin son derece yüksek sitotoksik aktivite gösterdikleri ve reseptör bağılı insan kanser hücrelerinde düzenli ve programlı bir hücre ölümü gerçekleştirdiği belirlenmiştir [46, 47].

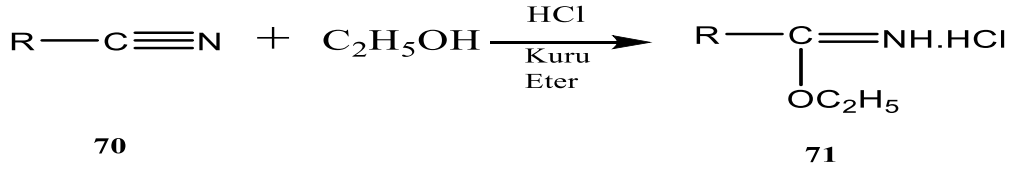
Bir başka çalışmada Şekil 17’de sentez basamakları verilen sülfonamid türevi triazollerin angiotensin 2 (AT_2) reseptörü olarak etkili bileşikler olduğu bildirilmiştir [48].

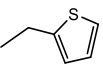


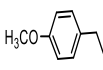
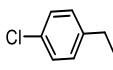


Şekil 17. Angiotensin 2 (AT_2) reseptörü olarak kullanılan sülfonamid türevi bileşiğin sentez basamağı

Yukarıda çeşitli yöntemlerle sentezi, yaygın kullanım alanları ve etki mekanizmaları verilen sülfonamid türevi triazollerin yeni örneklerinin sentez ve karakterizasyon ile biyokimyasal özelliklerinin (enzim inhibisyonu, insektist davranışı, anti fungal ve anti bakteriyel potansiyel) belirlenmesini içeren çalışmamızda, sülfonamid türevi triazollerin sentezi daha önce literatürde bildirilen yöntemlere göre gerçekleştirilmiştir [49, 50, 51].

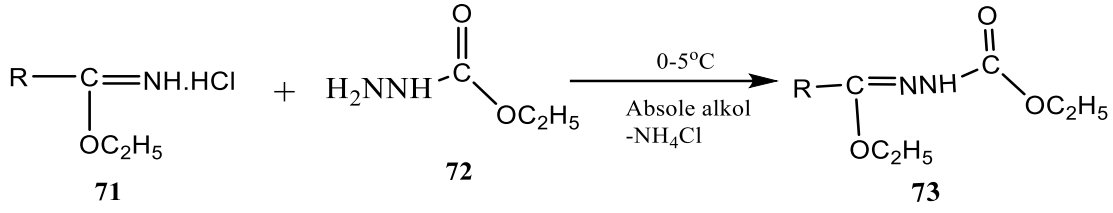
Buna göre ilk aşamada asetonitril(**70a**), propiyononitril(**70b**), bütironitril(**70c**), 2-(tiyofen-2-il)asetonitril(**70d**), benzonitril(**70e**), fenil asetonitril(**70f**), 2-(4-metoksifenil)asetonitril(**70g**) ve 2-(4-klorofenil)asetonitril(**70h**) olmak üzere 8 farklı nitrilin (**70 tipi**) Pinner yöntemine göre [52] mutlak etanol ortamında kuru HCl ile reaksiyonundan imino esterleri (**71 tipi**) olan etil asetamid hidroklorür(**71a**), etil propionamid hidroklorür(**71b**), etil bütiramid hidroklorür(**71c**), etil 2-(tiyofen-2-il)asetimidat hidroklorür(**71d**), etil benzimidat hidroklorür(**71e**), etil 2-fenilasetimidat hidroklorür(**71f**), etil 2-(4-metoksifenil)asetimidat hidroklorür(**71g**) ve etil 2-(4-klorofenil)asetimidat hidroklorür(**71h**) anahtar bileşikleri aşağıda Şekil 18’de gösterilen denklem gereği hazırlanmıştır.

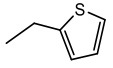






71	a	b	c	d	e	f	g	h
R	CH ₃ —	CH ₃ CH ₂ —	CH ₃ CH ₂ CH ₂ —					

Şekil 18. Pinner metodu [52] ile imino ester hidroklorür sentezi

Çalışmanın ikinci basamağında elde edilen iminoester hidro klorürlerle (**71a-h**) etil hidrazin karboksilat (etil karbazat) **72** literatürde [50, 51, 53] belirtilen yöntemlere göre aşağıda Şekil 19’da gösterilen denklem gereği reaksiyona sokularak **73** tipi bileşikler elde edilmiştir.

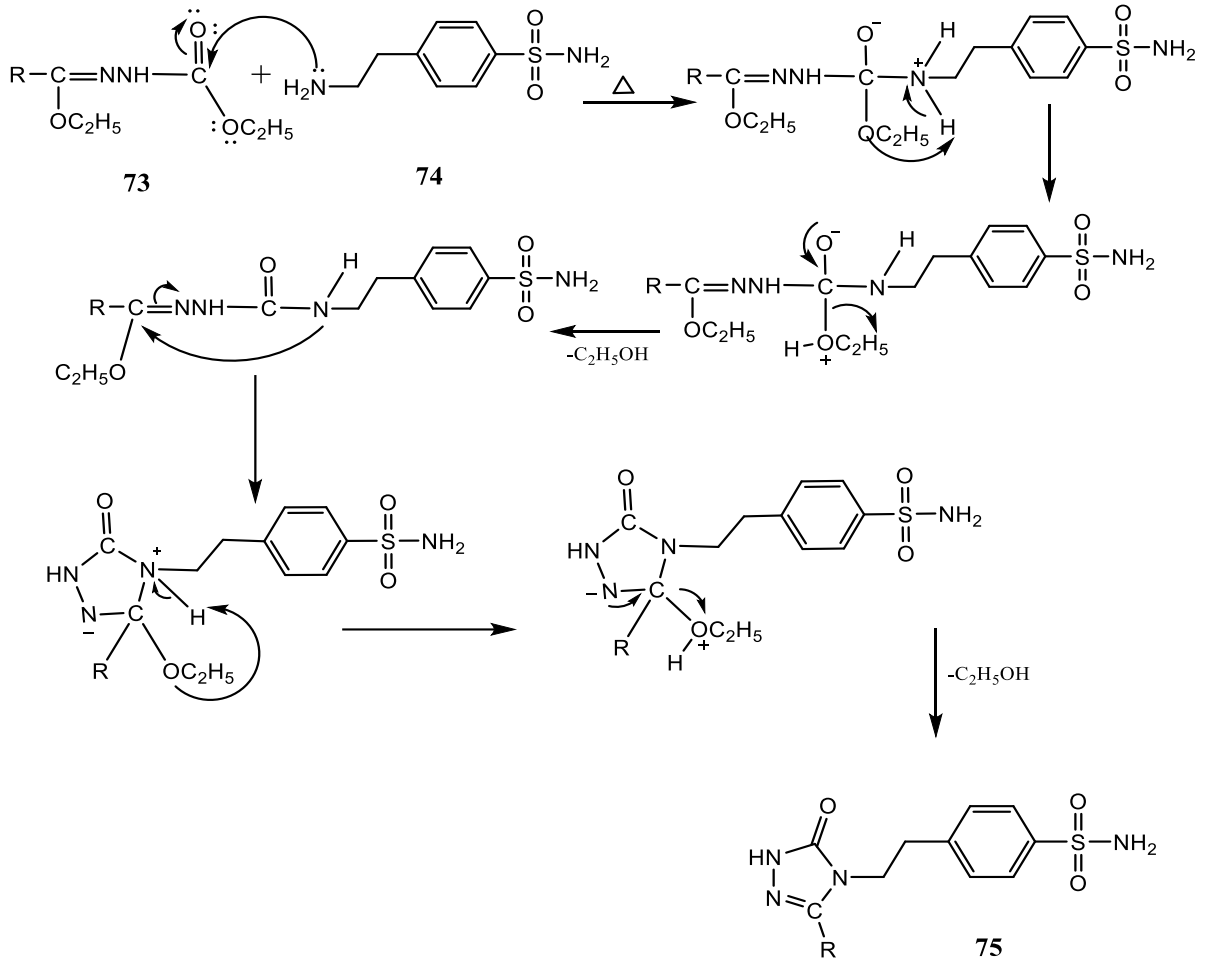


73	a	b	c	d	e	f	g	h
R	CH ₃ —	CH ₃ CH ₂ —	CH ₃ CH ₂ CH ₂ —					

Şekil 19. Hidrazon bileşiklerinin sentezi

İlgili reaksiyon (Şekil 19) sonucu **73** tipi etil 2-(1-etoksietilidin)hidrazin-1-karboksilat (**73a**), etil-2-(1-etoksipropilidin)hidrazin-1-karboksilat (**73b**), etil 2-(1-etoksibütütilidin)hidrazin-1-karboksilat (**73c**), etil-2-(1-etoksi-2-(tiyofen-2-il)etilidin)hidrazin-1-karboksilat (**73d**), etil-2-(etoksi(fenil)metilen)hidrazin-1-karboksilat (**73e**), etil-2-(1-etoksi-2-feniletildin)hidrazin-1-karboksilat (**73f**), etil-2-(1-etoksi-2-(1-etoksi-2-(4-metoksifenil)etilidin)hidrazin-1-karboksilat (**73g**) ve etil-2-(2-(4-klorofenil)-1-etoksietilidin)hidrazin-1-karboksilat (**73h**) karbamik asit türevi 8 adet anahtar bileşik (hidrazonlar) sentezlenmiştir.

Çalışmamızın orijinal bölümünü içeren son basamağında elde edilen hidrazin-1-karboksilat (karbamik asid) türevi bileşiklerin (**73a-h**) ayrı ayrı 3-(2-aminoetil)benzensülfonamid (**74**) ile literatürde [53] belirtilen yöntemlere göre reaksiyona sokulması sonucu **75** tipi orijinal nitelikte sülfonamid türevi 8 adet triazol bileşiği elde edilmiştir. İlgili orijinal bileşikler aşağıda gösterilen reaksiyon mekanizması gereği (Şekil 20) elde edilmiştir.



75	a	b	c	d	e	f	g	h
R	CH ₃ —	CH ₃ CH ₂ —	CH ₃ CH ₂ CH ₂ —					

Şekil 20. Sülfonamid türevi triazol bileşiklerinin sentezi

Çalışmamızda sentez basamaklarını takiben orijinal nitelikteki bileşiklerin yapısal karakterizasyonu FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları alınarak analiz edilmiş orijinal nitelikteki söz konusu bileşiklerin (75a-h) ön görülen molekül yapıları ortaya konmuştur. Sentez basamakları sonucu elde edilen 8 adet sülon amid türevi triazolün seçilen enzimlerle (Asetilkolinesteraz, α-Glukozidaz, Tirosinaz) enzim inhibisyon çalışmaları literatürde [54, 55, 56] belirtilen yöntemlere göre gerçekleştirilerek inhibisyon özellikleri ortaya konmuştur.

2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Sülfonamid türevi triazollerin sentez karakterizasyon ve ilgili bileşiklerin biyokimyasal özelliklerinin belirlenmesini içeren tez çalışmasının, sentez karakterizasyon ve saflaştırma aşamalarında kullanılan kimyasal ve çözücüler ile döteryumlu çözücüler Sigma ve Merck firması ürünler olup yurt içinden temin edilmiştir. İlgili tez çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, SMP II model erime noktası tayin cihazında belirlenmiştir. Bileşiklerin karakterizasyonu amacıyla FT-IR (Perkin Elmer Spectrum) spektrumları Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Enstrümental Analiz Laboratuvarında kaydedilmiştir. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları ise TMS standardı yanında DMSO-d₆ ve D₂O çözücülerini kullanılarak Karadeniz Teknik Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında alınmıştır. Enzim inhibisyon çalışmaları Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde, insektisit ve antimikrobiyal-anti mantar testleri ise Ordu Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümünde yapılmıştır.

Çalışmamızın ilk basamağında sekiz adet imino ester hidroklorür (**71a, 71b, 71c, 71d, 71e, 71f, 71g ve 71h**) ikinci basamağında ise sekiz adet hidrazon (**73a, 73b, 73c, 73d, 73e, 73f, 73g ve 73h**) literatüre [52, 53] uygun olarak elde edilmiştir.

Çalışmanın son basamağında hidrazon bileşiklerinin 3-(2-aminoetil)benzensülfonamid ile muamelesi sonucunda orjinal nitelikteki (**75a, 75b, 75c, 75d, 75e, 75f, 75g ve 75h**) bileşikleri elde edilmiştir.

2.1.Pinner Metodu ile İmino Ester Hidroklorür Sentezi

Çalışmada hidrazon bileşiklerinin (**73a, 73b, 73c, 73d, 73e, 73f, 73g ve 73h**) sentezi için öncelikli olarak Etil imidobanzoat (iminoester) (**71a, 71b, 71c, 71d, 71e, 71f, 71g ve 71h**) bileşiği Pinner Metodu gereğince literatürde kayıtlı yöntemlere göre elde edilmiştir [52].

2.2.Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi

Uygun imino ester hidroklorür bileşikleri (**71a, 71b, 71c, 71d, 71e, 71f, 71g ve 71h**) (0,01 mol)'nin mutlak etanol'deki çözeltisine 0-5°C'de etil karbazat (**72**) (0,01 mol)'in mutlak

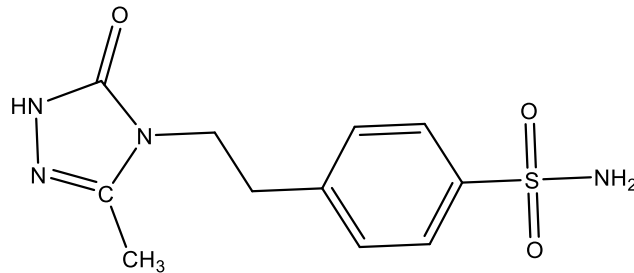
etanol'deki çözeltisi literatürde [53] belirtilen yöntemle göre reaksiyona sokularak hidrazin karboksilatlar (hidrazonlar) (**73**) elde edildi.

2.3.Sülfonamid Türevlerinin Sentezi

2.3.1. 4-(2-(3-Metil-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzensülfonamid (**75a**) Bileşiğinin Sentezi

Geri soğutucu ve kurutma tüpü takılı yuvarlak dipli balonun içerisine etil 2-(1-etoksietilidin)hidrazin-1-karboksilat (**73a**) 1,74g (0,01 mol) ve 3-(2-aminoetil)benzensülfonamid (**74**) 2,00g (0,01 mol) ilave edilip silikon bir yağ banyosu üzerinde sıcaklık kontrolü yapılarak 120 °C'ye kadar 1 saat ısıtıldı. Sıcaklık 160 °C'ye çıkarılarak bu sıcaklıkta 2 saat ısıtılmaya devam edildi. Bu süre sonunda kıvamlı bir yağ haline dönüşen balon içeriği dimetil formamid (DMF) ile sıcakta muamele edilerek çözüldü. DMF –su (1:5) çözücü karışımından birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutulularak **75a** bileşiği olarak tanımlandı (2.45g).

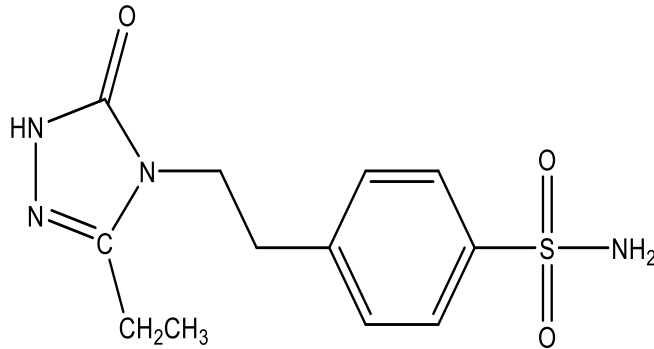
Verim (%)	: 87
Erime noktası (°C)	: 272-275
FT-IR spektrumu	: Ek şekil 1.
¹ H-NMR Spektrumu	: Ek şekil 2.
¹ H-NMR (D ₂ O)Spektrumu	: Ek şekil 3.
¹³ C-NMR Spektrumu	: Ek şekil 4.



2.3.2. 4-(2-(3-Etil-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzensülfonamid (75b) Bileşiminin Sentezi

Geri soğutucu ve kurutma tüpü takılı yuvarlak dipli balonun içerisine etil 2-(1-etoksipropilidin)hidrazin-1-karboksilat (**73b**) 1,88g. (0,01 mol) ve 3-(2-aminoetil)benzensülfonamid (**74**) 2,00g. (0,01 mol) ilave edilip silikon bir yağ banyosu üzerinde sıcaklık kontrolü yapılarak 120°C'ye kadar 1 saat ısıtıldı. Sıcaklık 160°C'ye çıkarılarak bu sıcaklıkta 2 saat ısıtılmaya devam edildi. Bu süre sonunda katı hale geçen balon içeriği etil alkol ile sıcakta muamele edilerek çözüldü. Etil alkol-su (2:1) çözücü karışımından birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **75b** bileşiği olarak tanımlandı (2.48g).

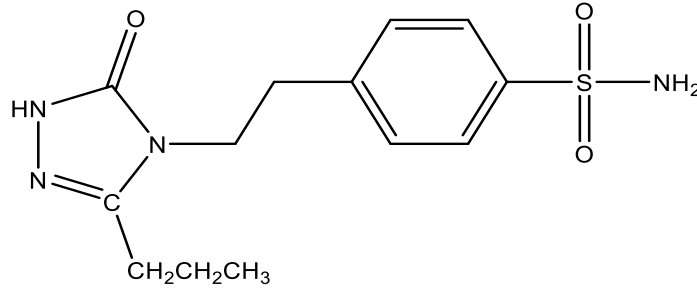
Verim (%)	: 84
Erime noktası (°C)	: 238-240
FT-IR Spektrumu	: Ek şekil 5.
¹ H-NMR Spektrumu	: Ek şekil 6.
¹ H-NMR (D ₂ O)Spektrumu	: Ek şekil 7.
¹³ C-NMR Spektrumu	: Ek şekil 8.



2.3.3. 4-(2-(5-Okso-3-propil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzensülfonamid (75c) Bileşiminin Sentezi

Geri soğutucu ve kurutma tüpü takılı yuvarlak dipli balonun içerisine etil 2-(1-etoksibütilidin)hidrazin-1-karboksilat (**73c**) 2,02g. (0,01 mol) ve 3-(2-aminoetil)benzensülfonamid (**74**) 2,00g. (0,01 mol) ilave edilip silikon bir yağ banyosu üzerinde sıcaklık kontrolü yapılarak 120°C'ye kadar 1 saat ısıtıldı. Sıcaklık 160°C'ye çıkarılarak bu sıcaklıkta 2 saat ısıtmaya devam edildi. Bu süre sonunda katı hale geçen balon içeriği sıcakta kloroformla muamele edilerek çözüldü. Kloroform-petrol eteri (1:2) çözücü karışımından birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **75c** bileşiği olarak tanımlandı (2.51g).

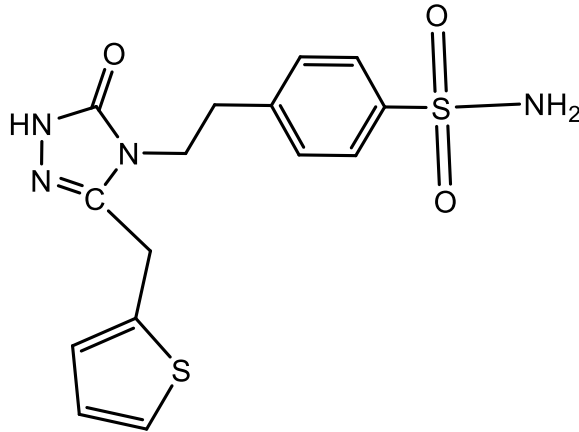
Verim (%)	: 81
Erime noktası (°C)	: 125-127
FT-IR spektrumu	: Ek şekil 9.
¹ H-NMR Spektrumu	: Ek şekil 10.
¹ H-NMR (D ₂ O)Spektrumu	: Ek şekil 11.
¹³ C-NMR Spektrumu	: Ek şekil 12.



2.3.4. 4-(2-(5-Okso-3-(Tiyofen-2-il-metil)-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzensülfonamid (75d) Bileşiminin Sentezi

Geri soğutucu ve kurutma tüpü takılı yuvarlak dipli balonun içerisine etil 2-(1-etoksi-2-(tiyofen-2-il)etilidin)hidrazin-1-karboksilat (**73d**) 2,5g. (0,01 mol) ve 3-(2-aminoetil)benzensülfonamid (**74**) 2,00g. (0,01 mol) ilave edilip silikon bir yağ banyosu üzerinde sıcaklık kontrolü yapılarak 120°C'ye kadar 1 saat ısıtıldı. Sıcaklık 160°C'ye çıkarılarak bu sıcaklıkta 2 saat ısıtılmaya devam edildi. Bu süre sonunda katı hale geçen balon içeriği sıcakta asetonla muamele edilerek çözüldü. Aseton-petrol eteri (1:2) çözücü karışımından birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **75d** bileşiği olarak tanımlandı (3.34g).

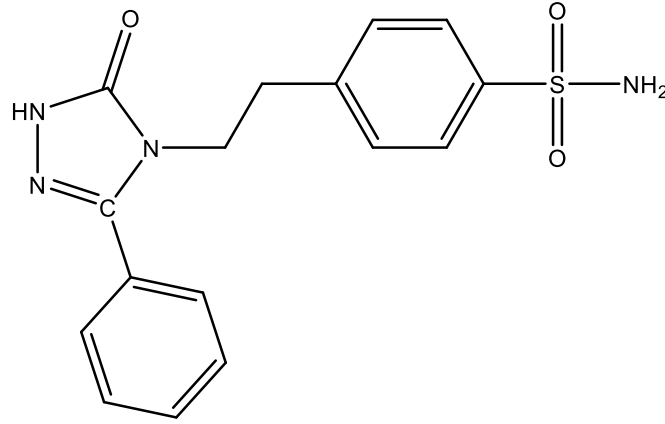
Verim (%)	: 92
Erime noktası (°C)	: 145-147
FT-IR spektrumu	: Ek şekil 13.
¹ H-NMR Spektrumu	: Ek şekil 14.
¹ H-NMR (D ₂ O)Spektrumu	: Ek şekil 15.
¹³ C-NMR Spektrumu	: Ek şekil 16.



2.3.5. 4-(2-(5-Okso-3-Fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzensülfonamid (75e) Bileşiminin Sentezi

Geri soğutucu ve kurutma tüpü takılı yuvarlak dipli balonun içerisine etil 2-(etoksi(fenil)metilen)hidrazin-1-karboksilat (**73e**) 2,56g. (0,01 mol) ve 3-(2-aminoetil)benzensülfonamid (**74**) 2,36g. (0,01 mol) ilave edilip silikon bir yağ banyosu üzerinde sıcaklık kontrolü yapılarak 120°C'ye kadar 1 saat ısıtıldı. Sıcaklık 160°C'ye çıkarılarak bu sıcaklıkta 2 saat ısıtılmaya devam edildi. Bu süre sonunda oluşan yağimsı içerik soğutulduğunda katılaştı. Katı hale geçen balon içeriği sıcakta asetonla muamele edilerek çözüldü. Aseton-petrol eteri (1:2) çözücü karışımından birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **75e** bileşiği olarak tanımlandı (3.09g).

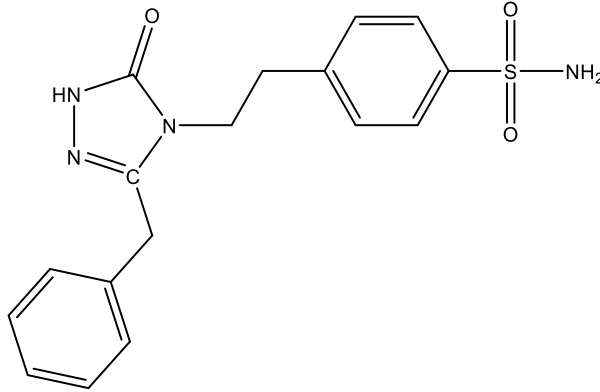
Verim (%)	: 90
Erime noktası (°C)	: 201-203
FT-IR spektrumu	: Ek şekil 17.
¹ H-NMR Spektrumu	: Ek şekil 18.
¹ H-NMR (D ₂ O)Spektrumu	: Ek şekil 19.
¹³ C-NMR Spektrumu	: Ek şekil 20.



2.3.6. 4-(2-(3-Benzil-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzensülfonamid (75f) Bileşiminin Sentezi

Geri soğutucu ve kurutma tüpü takılı yuvarlak dipli balonun içerisine etil 2-(1-etoksi-2-feniletildin)hidrazin-1-karboksilat (**73f**) 2,50g. (0,01 mol) ve 3-(2-aminoetil)benzensülfonamid (**74**) 2,00g. (0,01 mol) ilave edilip silikon bir yağ banyosu üzerinde sıcaklık kontrolü yapılarak 120°C'ye kadar 1 saat ısıtıldı. Sıcaklık 160°C'ye çıkarılarak bu sıcaklıkta 2 saat ısıtılmaya devam edildi. Bu süre sonunda oluşan yağimsı içerik soğutulduğunda katılaştı. Katı hale geçen balon içeriği sıcakta asetonla muamele edilerek çözüldü. Aseton-petrol eteri (1:1) çözücü karışımından birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutularak **75f** bileşiği olarak tanımlandı (3.07g).

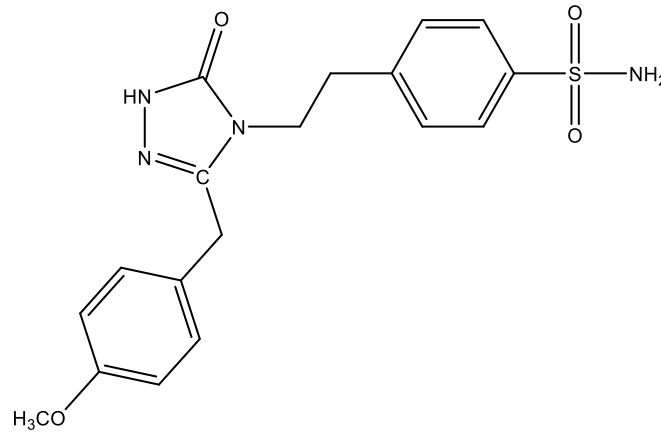
Verim (%)	: 86
Erime noktası (°C)	: 143-145
FT-IR spektrumu	: Ek şekil 21.
¹ H-NMR Spektrumu	: Ek şekil 22.
¹ H-NMR (D ₂ O)Spektrumu	: Ek şekil 23.
¹³ C-NMR Spektrumu	: Ek şekil 24.



2.3.7. 4-(2-(3-Metoksibenzil)-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzensülfonamid (75g) Bileşiminin Sentezi

Geri soğutucu ve kurutma tüpü takılı yuvarlak dipli balonun içerisine etil 2-(2-(4-klorofenil)-1-etoksietilidin)hidrazin-1-karboksilat (**73g**) 2,68g. (0,01 mol) ve 3-(2-aminoetil)benzensülfonamid (**74**) 2,00g. (0,01 mol) ilave edilip silikon bir yağ banyosu üzerinde sıcaklık kontrolü yapılarak 120°C'ye kadar 1 saat ısıtıldı. Sıcaklık 160°C'ye çıkarılarak bu sıcaklıkta 2 saat ısıtılmaya devam edildi. Bu süre sonunda oluşan yağimsı içerik soğutulduğunda katılaştı. Katı hale geçen balon içeriği sıcakta asetonla muamele edilerek çözüldü. Aseton-petrol eteri (1:2) çözücü karışımından birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutulularak **75g** bileşiği olarak tanımlandı (3.29g).

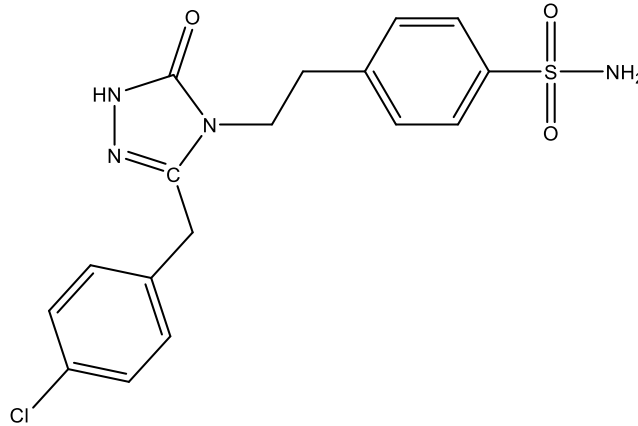
Verim (%)	: 85
Erime noktası (°C)	: 123-125
FT-IR spektrumu	: Ek şekil 25.
¹ H-NMR Spektrumu	: Ek şekil 26.
¹ H-NMR (D ₂ O)Spektrumu	: Ek şekil 27.
¹³ C-NMR Spektrumu	: Ek şekil 28.



2.3.8. 4-(2-(3-(4-Klorobenzil)-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzensülfonamid (75h) Bileşiğinin Sentezi

Geri soğutucu ve kurutma tüpü takılı yuvarlak dipli balonun içerisine etil 2-(2-(4-klorofenil)-1-etoksietilidin)hidrazin-1-karboksilat (**73h**) 2,84g. (0,01 mol) ve 3-(2-aminoetil)benzensülfonamid (**74**) 2,00g. (0,01 mol) ilave edilip silikon bir yağ banyosu üzerinde sıcaklık kontrolü yapılarak 120°C'ye kadar 1 saat ısıtıldı. Sıcaklık 160°C'ye çıkarılarak bu sıcaklıkta 2 saat ısıtılmaya devam edildi. Bu süre sonunda oluşan yağimsı içerik soğutulduğunda katılaştı. Katı hale geçen balon içeriği sıcakta asetonla muamele edilerek çözüldü. Aseton-petrol eteri (1:1) çözücü karışımından birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında CaCl₂ üzerinden kurutulurak **75h** bileşiği olarak tanımlandı (3.45g).

Verim (%)	: 88
Erime noktası (°C)	: 113-115
FT-IR spektrumu	: Ek şekil 29.
¹ H-NMR Spektrumu	: Ek şekil 30.
¹ H-NMR (D ₂ O)Spektrumu	:Ek şekil 31.
¹³ C-NMR Spektrumu	: Ek şekil 32.



2.4. Biyolojik Testler

2.4.1. İnhibisyon Çalışmaları

2.4.1.1. Asetilkolinesteraz Enzimi İnhibisyonu

Numunelerin AChE/BuChE inhibisyon aktiviteleri, ticari olarak temin edilebilen galantamin hidrobromür bileşiği referans alınarak kolometrik Ingkaninan metodu kullanılarak değerlendirilmiştir [54]. Sentezlenen (**75a-h**) tipi numuneler farklı konsantrasyonlarda (40 µg/mL ve 100 µg/mL) 50 mM Tris tampon çözeltisi (pH 8.0) ile seyreltilmiştir. Tris tampon çözeltisinden 50 µL, 3 mM DTNB çözeltisinden 125 µL, 25 µL 0.2 U/mL konsantrasyondaki enzim (AChE/BuChE) çözeltisinden ve farklı konsantrasyonda 25 µL numune kuyucuklara eklenerek oluşan karışım 25°C'de 15 dakika inkübasyona bırakılmıştır. 15 dakikalık inkübasyonun ardından her bir kuyucuğa 25 µL hacimde 15 mM konsantrasyon da substrat (AChI/BuChI) çözeltisinden ilave edilecek vereaksiyon karışımlarının absorbanları 412 nm'de mikropalak okuyucu (Uv-Spektrofotometre, Multiskan Go) okutulmuştur. Asetilkolinesteraz inhibisyonu (%I) şeklinde farklı konsantrasyonları hesaplanmıştır. Tüm deneyler üç tekrarlı gerçekleştirilmiş ve standarsı (SD) hesaplanmıştır.

2.4.1.2. α-Glukozidaz Enzimi İnhibisyonu

Bileşiklerin α-glukozidaz inhibisyon özellikleri literatürde bulunan yöntemlerde küçük modifikasyonlar gerçekleştirilerek incelenmiştir [55]. Akarboz standart bileşik olarak kullanılmıştır. Kısaca 100 µL 0.5 U/mL α-glukozidaz enzimi ve bileşiklerin çeşitli konsantrasyonlarını içeren mikropalakalar 15 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakılmıştır. Daha sonra substrat çözeltisi olarak 50 µL 5 mM 4-nitrofenil-α-D-glukopiranozit ilave edilmiştir. 15 dakika inkübasyona bırakıldıktan sonra mikro plaka okuyucu yardımıyla 405 nm'de absorbanı ölçüldükten sonra bileşiklerin aşağıdaki formül kullanılarak IC₅₀ değeri hesaplanmıştır.

$$\alpha\text{-glukozidaz inhibisyon (\%)} = (A_{\text{Kontrol}} - A_{\text{Örnek}} / A_{\text{Kontrol}}) \times 100$$

2.4.1.3. Tirozinaz Enzimi İnhibisyonu

Test edilen numunelerin tirozinaz inhibisyon kapasitesi, Masuda ve ark. tarafından geliştirilen, 3,4-dihidroksi-L-fenilalanin'in (L-DOPA) substrat olarak kullanıldığı modifiye dopakrom yöntemi ile spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir [56]. Standart olarak alfa-kojik asit'in kulanıldığı deneyler, 96 kuyucuklu mikropalak kullanılarak mikropalak okuyucuda (Uv-Spektrofotometre, Multiskan Go) gerçekleştirilmiştir. Deney protokolüne göre; hazırlanan numunelerin (40 µg/mL ve 100 µg/mL) her birinden 20 µL alınarak, daha önceden her birine 100 µL fosfat tamponu (pH 6.8) eklenmiş kuyucuklara ilave edilmiştir. Bunun üzerine 20 µL 250 U/mL tirozinaz enzimi ve 20 µL L-DOPA çözeltisi ilave edilmiştir. 10 dakika inkübasyon süresinden sonra, mikropalaklar spektrofotometre cihazına yerleştirilerek, örnekler ve kontrolün absorbansları 475 nm dalga boyunda okunadu ve tirozinaz inhibisyonları hesaplanmıştır. Tüm deneyler üç tekrarlı gerçekleştirilmiş ve standart sapması (SD) hesaplanmıştır.

2.4.2. 75 Tipi Bileşiklerin İnsektisidal Aktivite Deneylerinin Yapılışı

Sentezlenen bileşiklerin insektisidal aktivitelerini belirlemek amacıyla kırmızı un böceği olarak bilinen test böceği *Tribolium castaneum* (Coleoptera: Tenebrionidae) kullanılmıştır. Depolanan tahıl ve un gibi mamüllerin yanısıra makarna, bisküvi, fasulye ve kuruyemiş gibi diğer gıda ürünlerine saldırarak kayıp ve hasara neden olan, Türkiye'de her bölge ve depoda sıklıkla rastlanan bir böcek türüdür. Ergin ve larva halindeki un böceklerinin beslenmesi için %90 fındık ve %10 undan oluşan besin tabletleri kullanıldı. Böcek besinlerine **75a-h** bileşiklerinin her birinin çözeltisinden 200 µL besin maddesine pipetle damlatıldı ve böcekler 80x60 mm çaplarındaki besi kaplarına yerleştirildi.

Yukarıda açıklandığı şekilde 40 farklı böcek besi yeri hazırlandı. Tüm böcek türleri %60 nem ve 25°C'de tutuldu. Tüm böceklerin beslenmesi ve ölümleri günlük olarak gözlemlendi, deneyler 3 kez tekrarlandı. Bu deneylere ilişkin elde edilen sonuçlar bulgular ve tartışma bölümünde ayrıntılı olarak verilmiştir [57, 58, 59, 60].

2.4.3. 75 Tipi Bileşiklerin Antifungal ve Antimirobiyal Testleri

Antimikrobiyal etkinin belirlenmesi literatürde [61] belirtilen yöntemlere göre yapılmıştır. Buna göre Antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri ölçümleri agar 16 model

plaklar üzerinde difüzyon disk plakaları yöntemleri kullanılarak yapılmıştır. Sentezlenmiş **75** tipi test numunesi örneklerinin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini test etmek için, fraksiyonları deniz yosunu fraksiyonu numunesi %70 etanol içinde çözüldü. Bakteriler için Mueller Hinton Agar besiyeri (Merck) (20 ml) ve mantar için Sabouraud Dextrose Agar (Oxoid 20 ml) 15 cm'lik petri kutularına döküldü. Tüm bakteri suşları Mueller Hinton Broth ortamında büyütüldü *Saccharomyces cerevisiae* 24 saat süre ve 37°C' de *A. Niger* ise 37°C'de ve 48 saat süre de Sabouraud Dextrose Broth (Difco) içinde büyütüldü. Büyüme sonrası, türbidite mikroorganizmaların süspansiyonları 0.5 McFarland standart ile ayarlandı. Daha sonra, bakteriyel süspansiyonları Mueller Hinton agar plakalarına aşılandı. **75** tipi test numunelerinin çözeltilerinin 100 µl si bakteri ve mantar petri kaplarına ilave edilip, agar üzerine yerleştirildi ve dağıtıldı. Sonra, steril kağıt diskler (Oxoid, CT09988, 6 mm çap) her bitkiden 25 µl (numune konsantrasyonları mg/ml) yüklemek üzere agar üzerine yerleştirildi. Mantar için yüz ünite nistatin ve bakteriler için Ampisilin(10µl) ve Cephazolin(10µl) standart kontrol ilaç olarak kullanıldı. Kullanılan alkol çözücüsü için negatif kontrol yapıldı. İnhibisyon zonları mm olarak 37°C'de 48 saat inkübasyondan sonra belirlendi. Tüm testler üçlü paralel test olarak yapıldı. Standart kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin (10µl), mantarlar için Fukonazol (5µl) kullanılarak yapıldı. Elde edilen sonuçlar bulgular bölümünde değerlendirmeler ise sonuçlar bölümünde yapıldı.

2.4.4. **75 Tipi Bileşiklerin Antioksidan Aktivite Deneylerinin Yapılışı**

Sentezlenen **75** tipi bileşiklerin DPPH serbest radikal süpürme aktivitelerini belirlemek için metanolde 1 mL 0.4 mM DPPH çözücüsünün absorbanı 517 nm'de (Ablank) ölçüldü. Değişik konsantrasyonlardaki **75a-h** bileşiklerinin çözeltileri ayrı ayrı DPPH çözeltilisine ilave edildi. Oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyon periyodundan (karanlıkta bekletme) sonra absorbanı değeri boş kontrole (saf çözücü) karşı ölçüldü. Aşağıdaki denklemde çeşitli molekül konsantrasyonları için aktiviteleri (%) hesaplanmıştır:

$$\text{Süpürme aktivite (\%)} = (\text{Ablank} - \text{Örnek}) / \text{Ablank} \times 100$$

Ortamdaki serbest radikallerin %50'sini süpüren konsantrasyon SC50, molekül konsantrasyonlarının bir fonksiyonu olarak süpürme aktiviteleri için bulunan değerler kullanılarak hesaplandı [62].

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1.Sentezlenen Bileşiklerin Spektral Verilerinin Tartışılması

Çalışmamızda Pinner yöntemi [52] kullanılarak 8 adet nitrilin (**70 a-h**) birinci aşamada imino esterleri (**71a-h**) hazırlanmış, bir sonraki aşamada ilgili imino esterlerin etil karbazat ile literatürde [52,53] belirtilen metotlar kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonundan 1- etoksi etiliden hidrazin -1 karboksilat (hidrazon ya da karbamik asit) (**73a-h**) anahtar bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmanın orijinal bölümünde ise ilgili anahtar bileşikler niteliğindeki **73** tipi 1-etoksietiliden hidrazin-1 karboksilat bileşikleri 3-(2-aminoetil)benzensülfonamid (**74**) ile 120-160°C'lik kontrollü bir sıcaklık aralığında reaksiyona sokularak orijinal nitelikte 8 adet sülfonamid türevi **75** tipi yeni 1,2,4-triazol-3(5)-on bileşikleri (**75a, 75b, 75c, 75d, 75e, 75f, 75g, 75h**) sentezlenmiştir.

Deneysel bölümde sentez yöntemleri sunulan bileşiklerin yapısal analizleri FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları kaydedilmiş ilgili spektrumlar şekiller halinde ekler bölümünde verilmiştir. Sentezlenen bileşiklere ait spektrum değerlendirmeleri tablolar halinde ilerleyen kısımda verilmiştir. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları DMSO-d₆ çözücü içerisinde alınmış, ilgili çözücüye ait proton sinyalleri ¹H-NMR spektrumlarında 2,50-2,52 ppm aralığında, su piki 3,52-3,70 pmm aralığında ve ¹³C-NMR spektrumlarında karbon pikleri ise 7 pik şeklinde 38-42 ppm de gözlemlenmiştir. Standart sıfır noktası olarak bu spektrumlarda TMS esas alınmıştır.

Çalışmamızda **73** tipi 1-etoksietiliden hidrazin-1 karboksilat bileşiklerinin 3-(2-aminoetil)benzensülfonamid ile reaksiyonundan elde edilen **75** tipi orijinal bileşiklerin kaydedilen FT-IR spektrumlarından elde edilen veriler aşağıda toplu olarak Tablo 1' de verilmiştir.

Tablo 1. 75 tipi bileşiklerin FT-IR spektral verileri (ν , cm^{-1})

Bleşk.No	75a	75b	75c	75d	75e	75f	75g	75h
NH₂	3338	3330	3482	3435	3357	3330	3428	3422
	3305	3308	3300	3398	3259	3254	3300	3305
NH	3155	3149	3150	3178	3176	3166	3160	3174
Arom.C-H	3065	3062	3062	3068	3063	3064	3067	3079
Alif.	2985	2987	2980	2978	2992	2969	2980	2968
C-H	2960	2976	2966	2971	2946	2937	2966	2952
C=O	1680	1686	1687	1682	1662	1673	1685	1677
C=C	1592	1587	1643	1643	1609	1595	1599	1599
C=N	1553	1556	1578	1583	1560	1579	1578	1578
CH₂-CH₃	1469	1461	1462	1461	1441	1451	1444	1444
Def.	1365	1369	1355	1361	1345	1367	1329	1323
S=O a.ger.	1315	1329	1330	1303	1280	1317	1311	1311
S=O ger.	1163	1155	1153	1152	1147	1155	1153	1152
Arom.	820	821	825	825	834	827	825	826
C-H (def)					731*	734*		

* İlgili değer mono substitüe benzen halkasına ait deformasyon bandıdır.

Sentezlenen **75** tipi bileşiklerin sülfonamid fonksiyonuna ait $-\text{NH}_2$ gerilim bantları, spektrumda $3435\text{-}3254\text{ cm}^{-1}$ aralığında ikili bir bant şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu tip bir spektral bant sülfonamidlerde karakteristiktir ve literatürde [63] sunulan verilerle uyumludur. Aynı spektrumda 1,2,4-triazol 5-on halkasına ait ve N-4 pozisyonunda bulunan NH grubu gerilim bandı ise $3178\text{-}3149\text{ cm}^{-1}$ aralığında nispeten daha küçük bir bant niteliğinde ve literatürdeki [63, 64] verilerle uyumlu olarak ortaya çıkmıştır.

Sentezlenen 75 tipi bileşiklerde sülfonamid fonksiyonundaki aromatik CH gerilim bantlarıyla **75e**, **75g**, **75h** bileşiklerinde ilave olarak triazol halkasına 1- pozisyonunda bağlı olan ait aromatik halka $=\text{C-H}$ gerilim bantları iç içe geçmiş olarak $3001\text{-}3079\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlemlenmektedir. Bu bölge gerilim bantlarında bileşiklerin bazılarında ikili bantlar bazılarında ise tekli banlar şeklinde veriler ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Sentezlenen tüm

bileşiklerde alifatik CH bantları ise **75a,75b,75c** ve **75h** bileşiklerinde CH_2 ve CH_3 gruplarından **75d, 75e, 75f** ve **75g** bileşiklerinde ise CH_2 gruplarından ileri gelen alifatik CH gerilim bantları $2992\text{-}2937\text{ cm}^{-1}$ aralığında çoklu bantlar şeklinde ortaya çıkmıştır. Bu gruplara ait deformasyon bantları ise $1469\text{-}1444\text{ cm}^{-1}$ ile $1367\text{-}1323\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlemlenmiştir. Bileşiklerin (**75 tipi**) içerdiği 1,2,4-triazol halkası C=O grubu gerilim bantları ise beklendiği şekilde $1687\text{-}1662\text{ cm}^{-1}$ aralığında spektrumun en büyük bandı olarak gözlemlenmiştir. İlgili grup ile ilgili olan bu veriler literatürle [64] uyumlu verilerdir.

Triazol halkasında daha düşük spesifikliği olan C=C ve C=N gruplarına ait gerilim bantları birbirine yakın pozisyonda bazen iç içe geçmiş halde $1643\text{-}1587\text{ cm}^{-1}$ aralığında ortaya çıkmıştır. İlave olarak tiyofen hetero halkası içeren **75d** bileşiğinde C=C bandı ise istisnai olarak 1643 cm^{-1} aralığında gözlemlenmiştir. Bileşiklerin sülfonamid fonksiyonunda yer alan S=O grubu gerilim bantları sülfonamidlerde spesifik bir bölge olan $1330\text{-}1290\text{ cm}^{-1}$ aralığında asimetrik gerilim bantları ve $1163\text{-}1147\text{ cm}^{-1}$ aralığında simetrik gerilim bantları literatürdeki [65] verilerle uyumlu olarak spektral bant oluşturmaktadır.

Bileşiklerde sülfonamid fonksiyonun bağlı olduğu 1,4- disübtitüe benzen halkasının aromatik =C-H deformasyon bantları ve **75g** bileşiğinin 1,4- disübtitüe benzen halkasının aromatik =C-H deformasyon bantları $826\text{-}820\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlemlenmiştir. Aynı bölgede **75e** ve **75g** bileşiklerinde ileri gelen mono süstitüe aromatik halkalara ait =C-H deformasyon bantları ise sırasıyla 731 cm^{-1} ve 734 cm^{-1} de gözlemlenmiştir.

Tablo 1'de 75 tipi bileşikler için sunulmuş olan tüm spektral veriler önerilen yapılarla ve literatürle [66] uyumlu veriler niteliğindedir.

Sentezlenen orijinal bileşiklerin DMSO- d_6 çözücüsünde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektral verileri değerlendirilmek üzere aşağıda Tablo 2'de toplu olarak verilmiştir.

Tablo 2.75 tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektral verileri (DMSO-d₆) (δ, ppm)

	CH ₃	CH ₂	CH ₂	CH ₂	Ph-CH ₂	N-CH ₂	Arom. C-H	Ph-CH	NH ₂	NH
75a	1,89 (s,3H)	----	----	----	2,96 (t,2H) <i>J</i> =8Hz	3,78(t,2H) <i>J</i> =8Hz	7,38 (d,2H+2H)* <i>J</i> =8Hz 7,77(d,2H) <i>J</i> =8Hz	----	*	11,4 (s,1H)
75b	1,03 (t,3H) <i>J</i> =8Hz	----	----	2,29 (q,2H)	2,95 (t,2H) <i>J</i> =8Hz	3,76 (t,2H) <i>J</i> =8Hz	7,35 (d,2H) <i>J</i> =8Hz 7,74 (d,2H) <i>J</i> =8Hz	----	7,34(s,2H)	11,4 (s,1H)
75c	0,84 (bs,3H)	----	1,48 (bs,2H)	2,19(bs,2H)	2,96 (bs,2H)	3,77 (bs,2H)	7,36 (s,2H+2H)* 7,74 (s,2H)	----	*	11,43(s,1H)
75d	----	4,01(s,2H)	----	----	2,70 (t,2H) <i>J</i> =8Hz	3,71 (t,2H) <i>J</i> =8Hz	7,30 (d,2H) <i>J</i> =8Hz 7,74 (d,2H) <i>J</i> =8Hz	7,00**(m,2H) Tyf 7,44 (d,1H) <i>J</i> =4Hz	7,34(s,2H)	11,62(s,1H)
75e	----	----	----	----	2,85(bs,2H)	3,96(bs,2H)	7,37(d,4H) 7,64(bs,2H)	7,12(d,2H) <i>J</i> =8Hz 7,49(d,3H) * <i>J</i> =4Hz	*	11,93(s,1H)
75f	----	3,73(s,2H)	----	----	2,65(t,2H) <i>J</i> =8Hz	3,64(t,2H) <i>J</i> =8Hz	7,35(d,2H) <i>J</i> =8Hz 7,73(d,2H) <i>J</i> =8Hz	7,25(m,5H)	7,34(s,2H)	11,56(s,1H)
75g	3,72(s,3H)	***	----	----	2,67(t,2H) <i>J</i> =8Hz	3,63(m,2H+2H) ***	7,26(d,2H) <i>J</i> =8Hz 7,74(d,2H) <i>J</i> =8Hz	6,91 (d,2H) <i>J</i> =8Hz 7,13 d,2H) <i>J</i> =8Hz	7,34(bs,2H)	11,5(s,1H)
75h	----	***	----	----	2,75 (t,2H) <i>J</i> =8Hz	3,69(m,2H+2H) ***	7,28(d,2H) <i>J</i> =8Hz 7,75(d,2H) <i>J</i> =8Hz	7,21(d,2H) <i>J</i> =8Hz 7,40(d,2H) <i>J</i> =8Hz	7,35(bs,2H)	11,57(s,1H)

*Sülfonamid fonksiyonunun amino grubuna ait piklerin bir bölümü **75a**'da 7,38 ppm **75c**'de 7,36 ppm **75e**'de 7,49 ppm aralığındaki aromatik bölge protonlarıyla iç içe geçmiş protonlar niteliğindedir ve D₂O ilavesi ile kısmen ya da tamamen spektrumdan kaybolmuştur.

****75d** bileşiğindeki tiyofen halkasından ileri gelen ABX sistemine ait çoklu pik (multiplet) pikler ilgili bölgedeki aromatik proton sinyalleri ile iç içe geçmiş haldedir.

*****75g** ve **75h** bileşiklerinde N-CH₂ protonlarıyla triazol halkasına bağlı benzilik protonlar iç içe geçmiş halde spektral çizgi oluşturmaktadır.

Kaydedilen ¹H-NMR spektrumlarında dötero DMSO-d₆'dan kaynaklanan 2,50-2,52 ppm aralığında su pikleri ise yaklaşık olarak 3,50-3,70 ppm aralığında gözlemlenmektedir ve değerlendirme dışı tutulmuştur. Sentezlenen bileşiklerdeki önerilen moleküler yapılarda yer alan **75a** bileşiğinde CH₃- gruplarından kaynaklanan sinyal singlet pik olarak 1,89 ppm'de ortaya çıkarken ve 3 protona karşılık gelen CH₃CH₂- grubun yer aldığı **75b** bileşiğinde aynı grup protonlar 1,03 ppm'de beklendiği gibi üçlü (triplet) (*J*=8 Hz) pik oluşturmaktadır. Diğer yandan **75c** bileşiğinde CH₃CH₂CH₂- grubuna karşılık gelen aynı grup protonlar üçlü (triplet) sinyallerin bozulmasıyla geniş bir tekli (singlet) pik oluşturmaktadır. Buna karşılık **75g** bileşiğinde yer alan -OCH₃ grubu protonları beklendiği şekilde 3,72 ppm'de tekli (singlet) pik şeklinde ve 3 protona karşılık gelecek biçimde spektral çizgi oluşturmaktadır.

Yukarıda konu edilen **75b** bileşiğindeki CH₃CH₂- grubu CH₂ protonları 2,29 ppm'de dördü (quartet) pik oluştururken **75c** bileşiğinde CH₃CH₂CH₂- grubunda yer alan iki adet CH₂ grubu protonları sırasıyla 1,48 ppm'de ve 2,19 ppm'de geniş bir tekli (broad singlet) pik şeklinde ikişer protona karşılık gelecek şekilde spektral çizgi oluşturmaktadır.

Sentezlenen bileşiklerin triazol halkasına C-4 pozisyonundan bağlı benzilik gruplara ait CH₂ grubu protonları **75d** ve **75f** bileşiğinde sırasıyla 4,01 ppm ve 3,73 ppm'de tekli (singlet) pik ikişer protona karşılık gelecek şekilde spektral çizgi ortaya çıkmaktadır. Buna karşılık **75g** ve **75h** bileşiklerinde aynı pozisyona ait benzilik -CH₂ grubu proton sinyalleri 1,2,4-triazol halkası N₄-CH₂ proton sinyalleri ile iç içe geçmiş halde sırasıyla 7,74 ppm ve 7,75 ppm'de ikili (dublet) (*J*=8 Hz) pik şeklinde rezonans sinyali vermektedir.

Triazol halkası N-4 pozisyonunda bulunan N-CH₂-CH₂-Ph fonksiyonuna ait N-CH₂ protonları azot atomunun elektron çekici etkisi sebebiyle aşağı alanda ve iki protona karşılık gelecek şekilde genel olarak 3,61-3,96 ppm aralığında üçlü (triplet) pik

oluşturduğu gözlemlenmektedir. Söz konusu spektral çizgi **75e** bileşiğinde geniş bir tekli (broad singlet) pik oluştururken **75g** ve **75h** bileşiklerinde ilgili pik benzilik protonlarla iç içe geçmiş halde sırasıyla 3,63 ppm ve 3,69 ppm'de çoklu (multiplet) pik şeklinde rezonans oluşturmaktadır.

Sentezlenen bileşiklerin tümünde sülfonamid ünitesinin bağlı olduğu 1,4-disübtitüe aromatik halkaya ait ve AA'-BB' sistemine ait dört proton ikili (dublet) iki ayrı pik şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu piklerden fenil halkasına -CH₂-CH₂-Ph şeklinde etil grubunun bağlandığı noktaya göre 2,6- pozisyonunda yer alan aromatik protonlar elektron salıcı etil grubunun etkisi ile daha yukarı alanda ve bir dublet şeklinde 7,25-7,40 ppm ($J=8$ Hz) aralığında ortaya çıkarken 3,5- pozisyonunda yer alan aromatik protonlar ise sülfonamid ünitesinin elektron çekici etkisi sebebiyle daha aşağı alanda ve çoğunlukla sülfonamid ünitesinin amino grubu protonlarıyla iç içe geçmiş halde AA'-BB' sistemine ilişkin olarak 7,72-7,78 ($J=8$ Hz) ppm aralığında ikili (dublet) pik oluşturmaktadır. Sülfonamid ünitesinin amino grubu protonları ise **75b**, **75d**, **75f**, **75g** ve **75h** bileşiğinde 7,34-7,35 ppm'de iki protona karşılık gelecek şekilde geniş bir tekli (board singlet) pik olarak ortaya çıkmaktadır. Söz konusu amino grubu protonları **75a** ve **75c** bileşiğinde aromatik bölge protonlarıyla iç içe geçmiş halde sinyal oluşturmaktadır. Aynı bölgede **75e** bileşiğine ilişkin benzer bölge proton sinyalleri triazol halkasına C-3 pozisyonundan bağlı fenil halkası protonları iç içe geçmiş haldedir. İlgili amino grubu protonları dötero su (D₂O) ile yapılan izotop değişimi (Exchange) işleminde spektrumda kısmen ya da tamamen kaybolduğunun gözlenmesi spektral değerlendirmenin doğruluğunu teyid eder niteliktedir.

Triazol halkasında yer alan asidik N₁-H protonları spektrumda beklendiği şekilde en aşağı alanda yaklaşık olarak 11,40-11,93 ppm'de bir protona karşılık gelecek şekilde tekli (singlet) pik oluşturduğu gözlemlenmektedir. Söz konusu pikler dötero su (D₂O) ile yapılan izotop değişimi (exchange) işleminde spektrumdan tamamen kaybolmaktadır. İlgili izotop değişimi sonucu **75** tipi bileşikler için gözlenen spektral veriler toplu olarak aşağıda Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. 75 tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektrumu D₂O ile proton-döteryum izotop değişimi (Exchange) spektral verileri (δ, ppm)

Bİşk.N	75a	75b	75c	75d	75e	75f	75g	75h
CH ₃	1,87(s,3H)	0,98(t,3H) <i>J</i> =4Hz	0,78(bs,3H)	----	----	----	3,75(s,3H) D ₂ Osu piki inde	----
Benzil-CH ₂	----	----	----	3,89(bs,2H)	----	3,66(s,2H)	*	3,57(s,2H)
CH ₂	----	----	1,39(bs,2H)	----	----	----	----	----
CH ₂	----	2,16(d,2H) <i>J</i> =4Hz	2,07(bs,2H)	----	----	----	----	----
CH ₂	3,02(bs,2H)	3,04(s,2H)	3,05(bs,2H)	2,78(t,2H) <i>J</i> =8Hz	2,88(t,2H) <i>J</i> =8Hz	2,72(t,2H) <i>J</i> =8Hz	2,74(t,2H) <i>J</i> =8Hz	2,84(t,2H) <i>J</i> =8Hz
N-CH ₂	3,86(bs,2H)	3,88(s,2H)	3,89(bs,2H)	3,80(t,2H) <i>J</i> =8Hz	4,05(t,2H) <i>J</i> =8Hz	3,72(t,2H) <i>J</i> =8Hz	3,58(bd,2H)	3,81(bs,2H)
Arom. C-H	7,40(d,2H) <i>J</i> =8Hz 7,79(d,2H) <i>J</i> =8Hz	7,38(d,2H) <i>J</i> =8Hz 7,78(d,2H) <i>J</i> =8Hz	7,38(bs,2H) 7,79(bs,2H)	7,31(d,2H) <i>J</i> =8Hz 7,79(d,2H) <i>J</i> =8Hz	7,18(d,2H) <i>J</i> =8Hz 7,58(d,2H) <i>J</i> =8Hz	7,26(d,2H) <i>J</i> =8Hz 7,76(d,2H) <i>J</i> =8Hz	7,28(d,2H) <i>J</i> =8Hz 7,78(d,2H) <i>J</i> =8Hz	7,29(d,2H) <i>J</i> =4Hz 7,79(t,2H) <i>J</i> =4Hz
Ph-CH	----	----	----	6,96 tyf(bs,1H) 7,03(t,1H) <i>J</i> =4Hz 7,41(d,1H) <i>J</i> =4Hz	7,03(d,2H) <i>J</i> =8Hz 7,46(d,2H) <i>J</i> =8Hz 7,52(d,1H) <i>J</i> =8Hz	7,18(d,2H) <i>J</i> =8Hz 7,32(d,1H) <i>J</i> =8Hz 7,39(d,2H) <i>J</i> =8Hz	6,93(d,2H) <i>J</i> =12Hz 7,09(d,2H) <i>J</i> =12Hz	7,11(d,2H) <i>J</i> =4Hz 7,39(t,2H) <i>J</i> =4Hz

Dötero su ile yapılan izotop değişim işleminde elde edilen ve Tablo 3’de sunulan spektral veriler incelendiğinde, hemen hemen tüm kimyasal kayma değerleri DMSO-d₆ da alınan verilerle benzerlik göstermesine karşılık, triazol halkası N-4 pozisyonuna bağlı amidik karakter taşıyan N-CH₂ proton sinyallerinde 0.2-0.5 ppm aralığında aşığı alana doğru kimyasal kaymanın arttığı gözlenmektedir. Bu davranış şeklinin dötero su ile alifatik protonlar arasında pH ve sıcaklıktan bağımsız gerçekleşen bir dipolar çiftleşmeden kaynaklandığı bildirilmiştir [67].

Yukarıda Tablo 2 ve Tablo 3’de **75** tipi bileşikler için sunulmuş olan tüm spektral veriler önerilen yapılarla ve literatürle [67] uyumlu veriler niteliğindedir.

Aşığıda orijinal bileşiklerin DMSO-d₆ çözücüsünde alınan ¹³C-NMR spektral verileri değerlendirilmek üzere aşığıda Tablo 4’ de toplu olarak verilmiştir.

Tablo 4. 75 tipi bileşiklerin ^{13}C -NMR spektral verileri (δ , ppm)

Bleşk No	75a	75b	75c	75d	75e	75f	75g	75h
CH₃	10,58	8,92	12,88	----	----	----	54,46	----
CH₂	----	17,57	17,86	----	----	----	----	----
CH₂	----	----	25,88	25,54	----	34,11	29,92	29,94
Ph-CH₂	33,28	33,24	33,26	33,10	32,88	31,79	33,10	33,12
N-CH₂	40,70	40,49	40,61	40,80	41,32	41,88	40,78	40,76
CH arom.	128,83 123,19	128,77 123,16	128,80 125,18	128,64 125,22 125,13 126,16 126,55	129,42 128,77 128,26 127,26 125,12	129,72 129,21 129,16 127,49 126,28	129,15 128,67 125,22 113,54	130,11 128,70 127,98 123,23
C (quat.)	141,84 141,75	141,84 141,67	141,89 141,70	141,85 141,38 136,90	141,79 141,14 126,23	142,92 142,45 135,77	141,87 141,43 126,40 157,65	141,92 141,41 133,64 131,04
C=N	143,81	147,62	146,54	146,54	146,02	146,71	145,90	145,35
C=O	154,29	154,42	154,39	154,27	154,41	155,45	154,40	154,32

Sentezlenen **75** tipi bileşiklerde triazol halkası C-3 mevkiinde yer alan alkil grupları beklendiği gibi sp^3 hibridize karbon piklerinin sinyal verdiği yaklaşık 8-55 ppm aralığında sinyal vermektedir. Nitekim **75a** bileşiğinde CH_3 karbon sinyali 10,58 ppm'de **75b** bileşiğinde 8,92 ppm ve **75c** bileşiğinde 12,88 ppm'de ortaya çıkmaktadır. Yine aynı mevkideki alkil gruplarında yer alan CH_2 karbon sinyalleri ise **75b** bileşiğinde 17,52 ppm **75c** bileşiğinde ise 17,86 ve 25,88 ppm'de sinyal vermektedir. Diğer yandan **75g** bileşiğinde aromatik halkada yer alan $-OCH_3$ grubuna ilişkin karbon sinyali beklendiği gibi daha aşağı alanda 54,46 ppm'de gözlenmektedir.

Diğer yandan sülfonamid ünitesini taşıyan aromatik halkayla triazol halkasını birleştiren etil grubuna ilişkin CH_2 karbon sinyalleri diğer CH_2 karbon sinyallerine göre daha aşağı alanda 31,79-41,88 ppm'de sinyal vermektedir. Bu piklerden sülfonamid ünitesinin bağlandığı pozisyona göre aromatik halkaya 4 pozisyonunda doğrudan bağlı CH_2 karbonları 31,79-33,28 ppm aralığında sinyal oluştururken, N_4-CH_2 şeklinde triazol halka azotuna bağlı karbon pikleri ise daha aşağı alanda 40,49-41,88 ppm'de spektral çizgi oluşturmaktadır.

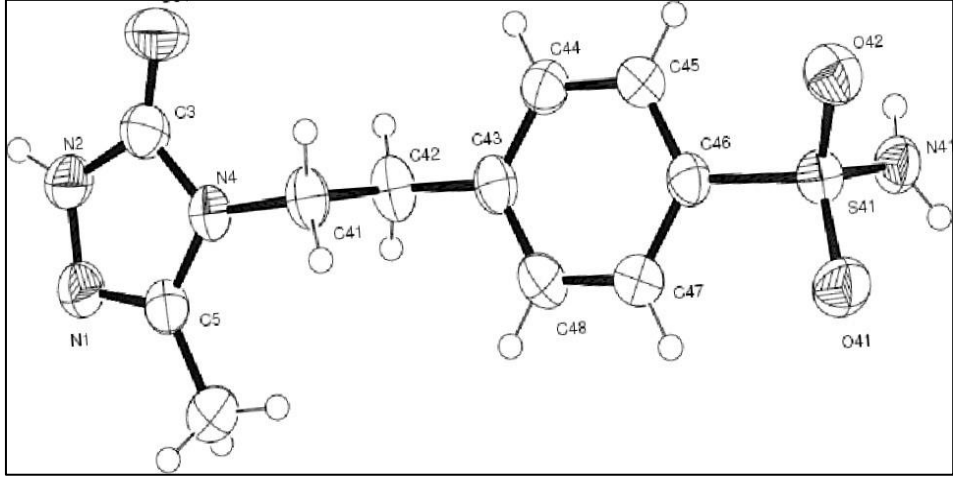
Sentezlenen bileşiklerin **75d**, **75f**, **75g** ve **75h** örneklerinde triazol halkası C-3 pozisyonunda yer alan benzilik CH_2 karbon pikleri yine kısmen aşağı alanda 25,54-34,11 ppm aralığında sinyal oluşturmaktadır. Bu pikler içerisinde tiyofen halkası taşıyan **75d** bileşiğine ilişkin aynı bölge CH_2 karbon piki **75f**, **75g** ve **75h** bileşiklerinden farklı olarak daha yukarı alanda 25,54 ppm'de ortaya çıktığı gözlenmektedir.

Orijinal bileşiklerin tümünde yer alan ve muhtelif karakter taşıyan aromatik bölge $=CH-$ ve quaterner karbon pikleri spektrumda 113,54-141,87 ppm aralığında yer almaktadır. İstisna olarak **75g** bileşiğinde aromatik halkaya bağlı $-OCH_3$ grubunun bulunduğu quaterner karbon 157,65 ppm'de ortaya çıkmaktadır. Tablo 4'deki spektral değerlerde sülfonamid ünitesinin bağlı olduğu 1,4-disüstitüe aromatik halkaya ilişkin $=CH-$ karbon pikleri daha sade biçimde **75a**, **75b** ve **75c** bileşiğinde sırasıyla 123,19-128,83 ppm aralığında gözlenmektedir. Daha aşağı alanda yer alan $=CH-$ karbon pik değerleri sülfonamid ünitesinin doğrudan bağlı olduğu pozisyona göre 2,6 konumundaki karbonlara ait olduğu değerlendirilmektedir. Nitekim bu değer **75a** bileşiğinde 128,83 ppm, **75b** bileşiğinde 128,77 ppm iken **75c**'de ise 128,80 ppm'de aromatik halkada sülfonamidin bağlı olduğu mevkiye göre 3,5 pozisyonundaki $=CH-$ karbon pik değerleri daha yukarı alanda olmak üzere **75a** bileşiğinde 123,19 ppm, **75b** bileşiğinde 123,16 ppm, **75c** bileşiğinde ise 125,18 ppm'de rezonans oluşturmaktadır.

Diğer yandan **75d**, **75e**, **75f**, **75g** ve **75h** bileşiklerinde mevcut aromatik halkaya ilave aromatik halka eklenmesi sebebiyle yukarıda söz konusu edilen =CH- karbon pikleri diğer halka karbon pikleriyle oldukça iç içe geçmiş halde sinyal oluşturmaktadır. Bu pikler birbirlerine oldukça yakın rezonans çizgiler halinde olmaları sebebiyle çok net bir tanımlama yapılmasını zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte ilgili =CH- karbon pik değerleri 125,12-130,11 ppm aralığında tipik sp^2 hibridize karbon pikleri olarak rezonans oluşturdıkları görülmektedir.

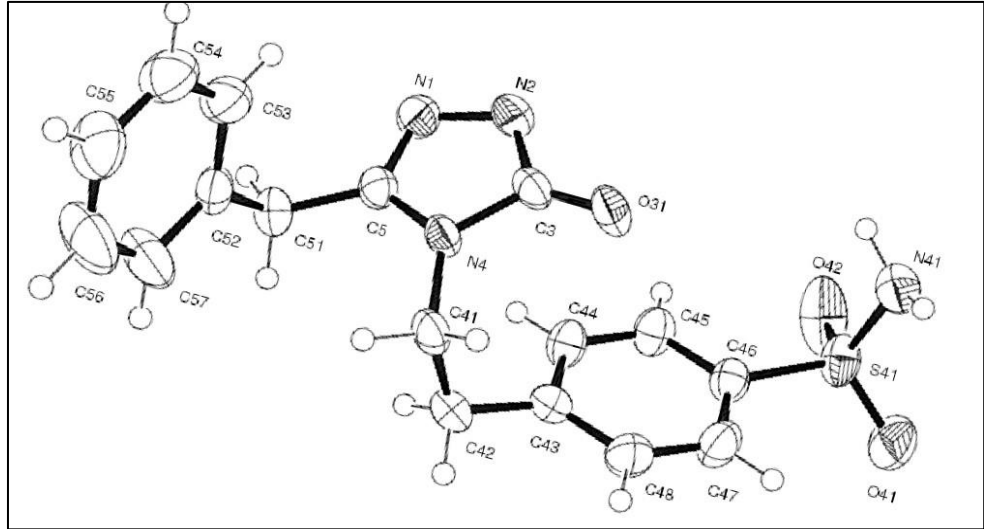
Bileşiklerin aromatik yapılarında yer alan quaterner karbon pikleri ise özellikle **75a**, **75b**, ve **75c** bileşiklerinde çok net tanımlanabilir niteliktedir. Sülfonamid ünitesinin doğrudan bağlı olduğu 1,4-disüstitüe aromatik halkaya ilişkin 1- ve 4-pozisyonlarındaki quaterner karbon pikleri sırasıyla **75a** bileşiğinde 141,75 ve 141,84 ppm'de, **75b** bileşiğinde 141,67 ppm ve 141,84 ppm'de ve **75c**' de 141,70 ve 141,89 ppm'de spektral çizgi oluşturmaktadır. Buna karşılık yukarıda sözkonusu edildiği gibi **75d**, **75e**, **75f**, **75g** ve **75h** bileşiklerinde mevcut aromatik halkaya ilave aromatik halka eklenmesi sebebiyle ilave quaterner karbon pikleri bu bölge spektrumlarının net ayrımını ve tanımlanmasını güçleştirmektedir. Genel olarak bu bölge quaterner karbon piklerinin **75d**, **75f** ve **75h** bileşiklerinde 131,04-142,92 ppm aralığında yer aldığı gözlenmektedir. Bir fenil halkasının yer aldığı triazol halkası C-3 pozisyonundaki fenil halkasına ait quaterner karbon piki 126,23 ppm'de aynı mevkide yer alan fenil aset grubuna ait quaterner karbon piki ise hemen hemen aynı rezonans değerinde olmak üzere 126,40 ppm'de ortaya çıktığı belirlenmiştir. Bileşiklerin tümünde yer alan 1,2,4-triazol-5-on halkasına ilişkin C=N grubu karbon pikleri tüm bileşiklerde birbiriyle uyumlu rezonans değerleri halinde 143,81-147,62 ppm aralığında spektral çizgi oluştururken, aynı hetero halkaya ilişkin C=O grubu karbon pikleri ise yine birbirleriyle uyumlu rezonans değerlerinde olmak üzere spektrumun en aşağı manyetik alan bölgesinde 154,27-155,45 ppm aralığında spektral çizgi oluşturduğu belirlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerden 4-(2-(3-metil-5-okso-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)etil) benzensülfonamid (**75a**) bileşiğinin saflaştırmalar sonucu elde edilen tekli (single) kristal formu hazırlanmış ve x-ray ORTEP diyagramı aşağıda Şekil 21'de gösterildiği gibi elde edilmiştir.



Şekil 21. 75a bileşiğinin x-ray(XRD) ORTEP diyagramı

Aynı şekilde 4-(2-(3-benzil-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil) benzensülfonamid (**75f**) bileşiğinin saflaştırılarak hazırlanan tekli (single) kristal formunun çekilen x-ray ORTEP diyagramı aşağıda Şekil 22’de gösterildiği gibi moleküler yapıyı işaret eder şekilde elde edilmiştir.



Şekil 22. 75f bileşiğinin x-ray(XRD) ORTEP diyagramı

Yukarıda Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3 ve Tablo 4’ de **75** tipi bileşikler için sunulan spektral veriler yanında Şekil 21 ve Şekil 22’de sunulan ORTEP diyagramları toplu olarak incelenip değerlendirildiğinde **75a**, **75b**, **75c**, **75d**, **75e**, **75f**, **75g** ve **75h** hedef bileşikleri için önerdiğimiz moleküler yapılarla tamamen paralellik taşıyan veriler olduğu görülmektedir.

3.2.Biyokimyasal Bulgular ve Tartışma

3.2.1. Sentezlenen Bileşiklerin İnhibisyon Aktiviteleri ve Sonuçlarının Tartışılması

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin tümü, çalışmanın giriş kısmında etki mekanizması açıklanan AChE, BuChE, Glikozidaz ve Trosinaz enzimlerine ilişkin inhibisyon çalışmaları yapılmış ve bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar ve oluşturulan grafikler aşağıda sunulmuştur. İlgili inhibisyon çalışmalarının yöntemleri deneysel bölümde verilmiştir.

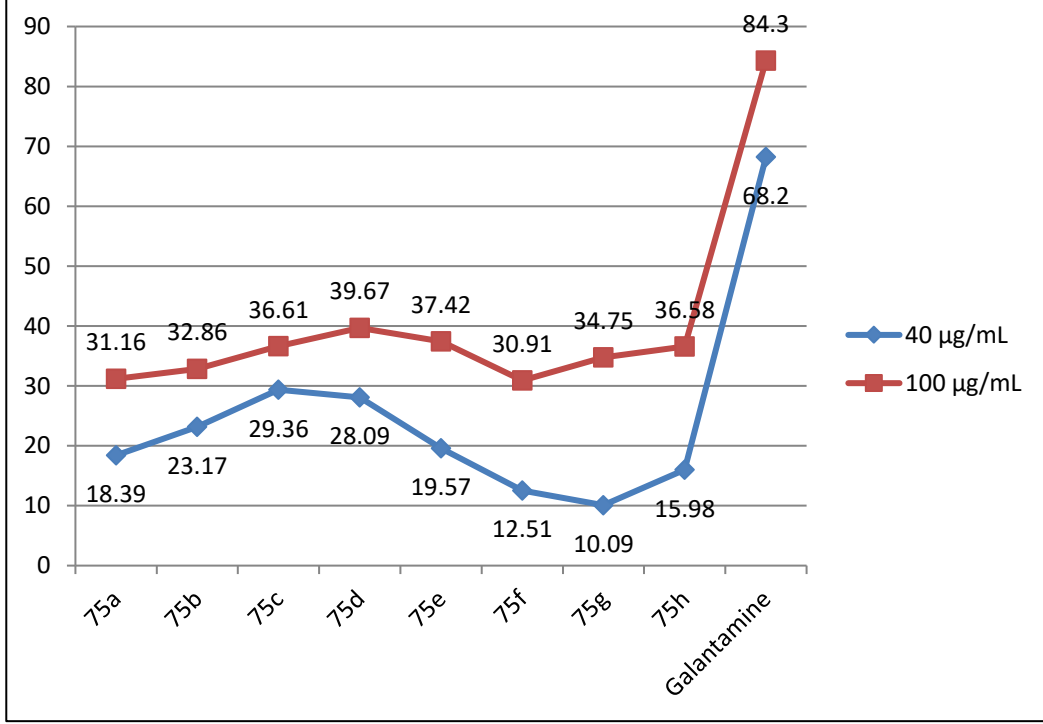
3.2.1.1.Asetilkolinesteraz/Bütirikolinesteraz Enzimi İnhibisyonu

Sentezlenen **75** tipi bileşiklerin Asetilkolinesteraz ve Bütirikolinesteraz enzimine ilişkin inhibisyon sonuçları aşağıda Tablo 5’de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre **75** tipi tüm bileşiklerde inhibisyon aktivitesi gözlenmiştir. Bu bileşiklerden asetilkolinesteraz enzimi için en yüksek inhibisyonu **75d** bileşiği gösterirken, bütirikolinesteraz enzimi için ise **75h** bileşiği göstermiştir.

Tablo 5. Bileşiklerin kolinesteraz (AChE ve BuChE) inhibitör etkilerinin yüzdeleri (%)

Bileşik no.	AChE		BuChE	
	40 µg/mL	100 µg/mL	40 µg/mL	100 µg/mL
75a	18.39 ± 6.12	31.16 ± 6.50	1.40 ± 3.76	12.04 ± 7.38
75b	23.17 ± 6.25	32.86 ± 2.98	7.54 ± 6.89	-10.27 ± 11.98
75c	29.36 ± 6.43	36.61 ± 4.58	5.00 ± 0.62	3.91 ± 5.32
75d	28.09 ± 7.42	39.67 ± 2.17	10.64 ± 2.71	6.56 ± 18.38
75e	19.57 ± 6.73	37.42 ± 5.35	13.18 ± 4.33	19.26 ± 7.74
75f	12.51 ± 3.20	30.91 ± 6.76	15.68 ± 2.99	18.95 ± 0.78
75g	10.09 ± 4.70	34.75 ± 6.00	14.49 ± 10.69	21.01 ± 5.29
75h	15.98 ± 6.10	36.58 ± 6.06	19.24 ± 6.95	30.83 ± 1.65
Galantamine	68.20 ± 2.40	84.30 ± 2.90	38.15 ± 2.10	55.43 ± 0.46

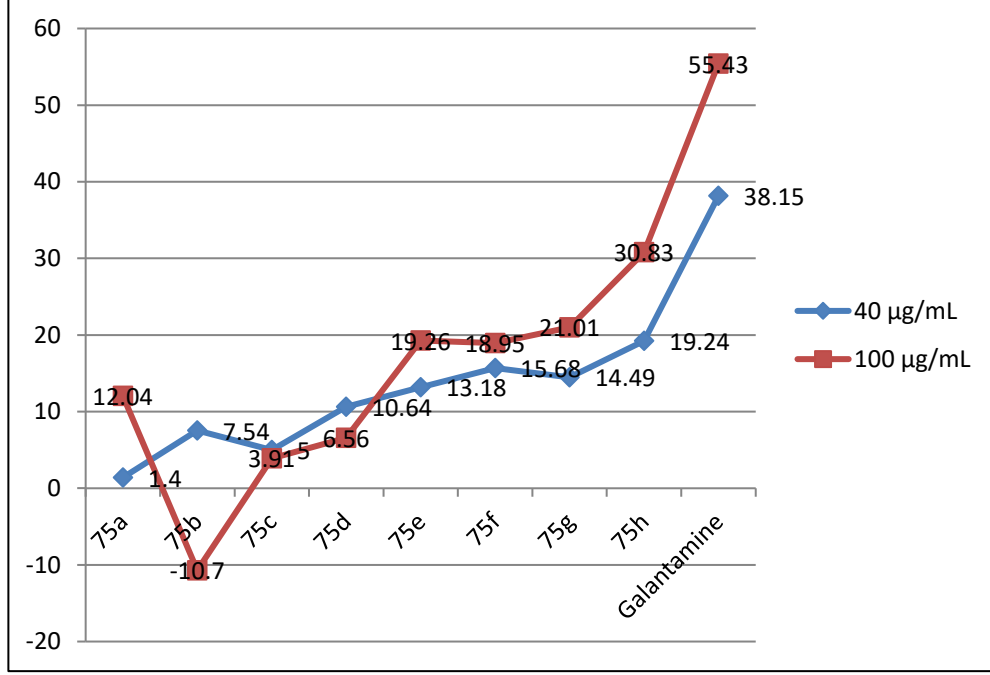
Tablo 5’ de sunulan AChE inhibisyon verilerinin grafiksel değişimi aşağıda Şekil 23’de verilmiştir.



Şekil 23. AChE inhibitör verileri

Şekil 23’deki grafiksel verilerin değerlendirilmesinde özellikle **75c** ve **75d** bileşiğinde 40µg/ml konsantrasyon da standart Galantamin inhibisyonuna yaklaşan bir AChE inhibisyonun varlığı sözkonusudur. Diğer yandan 100µg/ml konsantrasyonda benzer en yüksek davranış **75d** ve **75h** bileşiklerinde gözlenmektedir.

Tablo 5’de sunulan BuChE inhibisyon verilerinin grafiksel değişimi aşağıda Şekil 24’de verilmiştir.



Şekil 24. BuChE inhibitör verileri

Yukarıda Şekil 24’de sunulan verilerin değerlendirilmesinde özellikle 40µg/ml konsantrasyonda sentezlenen bileşiklerden triazol halkasında 4-klorobenzil fonksiyonu içeren **75h** bileşiğinin standart Galantamin inhibisyonuna yaklaşan bir BuChE inhibisyon aktivitesi sergilediği gözlenmiştir. Diğer yandan 100µg/ml konsantrasyonda benzer en yüksek inhibisyon davranışı **75e** ve **75h** bileşiklerinde gözlenmektedir. Bazı bileşiklerde gözlenen eksi değerler (**75b** gibi) ilgili bileşiklerin inhibisyon yerine aktivasyonu artırdığını göstermektedir.

Verilerin toplu değerlendirilmesinde triazol halkası C-3 pozisyonunda yer alan substitüentlerin değişiminin aktivite üzerinde önemli değişimleri yansıttığı anlaşılmaktadır. Genel olarak bu mevkide alifatik grupların (metil-, etil-,n-propil-) bulunması 100µg/ml konsantrasyonda düşük aktivite yansıtırken, aynı mevkide aromatik ve benzilik grupların varlığı aktiviteyi önemli oranda artırmaktadır.

3.2.1.2. α -Glukozidaz Enzimi İnhibisyonu

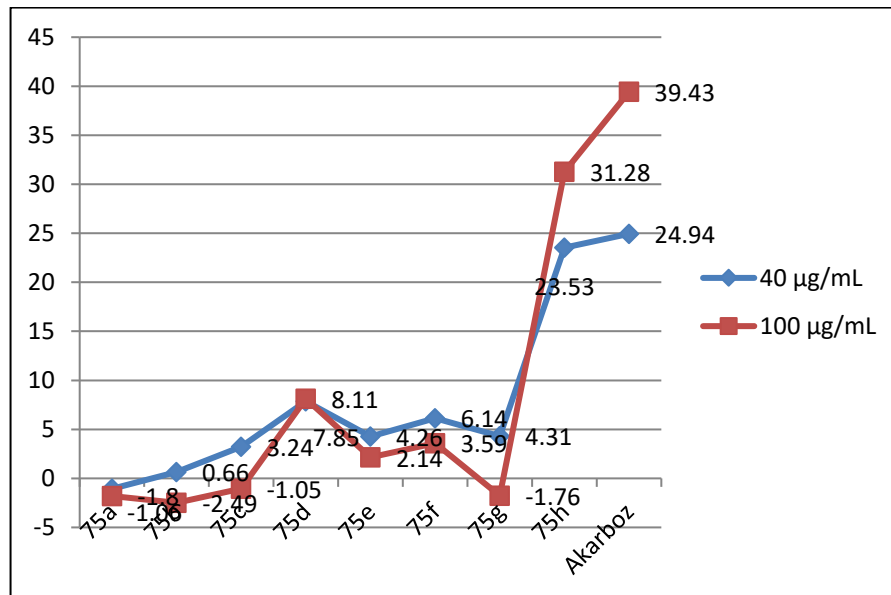
Sentezlenen **75** tipi bileşiklerin α -Glukozidaz enzim inhibisyon verileri aşağıda Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. Bileşiklerin α -glukozidaz inhibitör etkilerinin yüzdeleri (%)

Bileşik no.	40 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$
75a	-1.06 \pm 1.26	-1.80 \pm 0.67
75b	0.66 \pm 3.04	-2.49 \pm 2.58
75c	3.24 \pm 2.24	-1.05 \pm 2.59
75d	7.85 \pm 3.30	8.11 \pm 2.29
75e	4.26 \pm 2.58	2.14 \pm 3.60
75f	6.14 \pm 2.64	3.59 \pm 1.22
75g	4.31 \pm 0.97	-1.76 \pm 2.06
75h	23.53 \pm 2.10	31.28 \pm 0.83
Akarboz	24.94 \pm 2.16	39.43 \pm 2.99

Tablo 6’da sunulan verilere göre α -glukozidaz enzimi için en yüksek inhibisyon **75h** bileşiğinde gözlenmiştir.

Sentezlenen **75** tipi bileşiklerin α -glukozidaz inhibitör etkilerinin yüzdeleri grafiksel değişim şeklinde aşağıda Şekil 25’de verilmiştir. Tablo 6’da gözlenen eksi değerler inhibisyon beklentisine karşılık aktivasyonun artışı işaret etmektedir.

Şekil 25. α -Glukozidaz Enzimi İnhibitör verileri

Şekil 25’de sunulan verilerin değerlendirilmesinde özellikle **75h** bileşiğinin hem 40µg/ml hemde 100µg/ml konsantrasyon da standart Akarboz inhibisyonuna önemli derecede yaklaşan α -glukozidaz enzim inhibisyonu sergilediği gözlenmiştir. Sözkonusu triazol halkasında 4-klorobenzil fonksiyonu içeren **75h** bileşiğinin hem AChE ve BuChE inhibisyonundan sonra en yüksek α -glukozidaz inhibisyonu sergilemesi dikkat çekicidir.

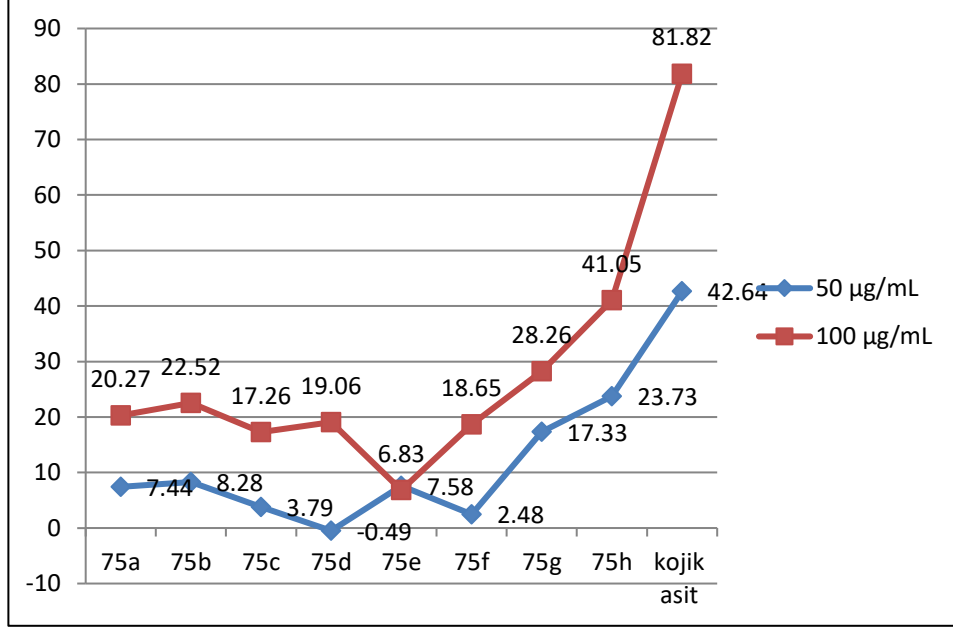
3.2.1.3. Tirosinaz Enzimi İnhibisyonu

Sentezlenen **75** tipi bileşiklerin Tirosinaz inhibisyonuna ilişkin veriler aşağıda Tablo 7’de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre **75h** bileşiğinde en yüksek inhibisyon aktivitesi gözlenmiştir.

Tablo 7. Bileşiklerin Tirosinaz inhibitör etkilerinin yüzdeleri (%)

Bileşik no.	50 µg/mL	100 µg/mL
75a	7.44 ±7.57	20.27 ±10.28
75b	8.28 ±6.86	22.52± 2.72
75c	3.79± 10.11	17.26 ± 1.76
75d	-0.49±13.67	19.06 ± 5.70
75e	7.58±3.06	6.83± 4.88
75f	2.48 ±8.46	18.65 ±7.88
75g	17.33 ±6.69	28.56 ± 4.33
75h	23.73 ±5.05	41.05 ±7.06
Kojik Asit	42.64±44.22	81.82 ± 0.46

Sentezlenen **75** tipi bileşiklerin Tirosinaz inhibitör etkilerinin yüzdeleri grafiksel değişimi halinde 50 µg/mL ve 100 µg/mL konsantrasyonlarda olmak üzere aşağıda Şekil 26’de verilmiştir.



Şekil 26. Tirosinaz enzim inhibitör verileri

Yukarıda sunulan grafiksel verilere göre **75h** bileşiği diğer enzimlerde gözlenen verilere paralel şekilde hem 50 µg/mL hemde 100 µg/mL konsantrasyon da en yüksek inhibisyonu sergilediği gözlenmektedir. İlgili inhibisyon verisi standart Kojik asit inhibisyonuna yaklaşan bir inhibisyon aktivitesi olduğu önemle vurgulanmalıdır.

3.3. Sentezlenen Bileşiklerin İnsektisidal Aktivite Deneylemlerinin Tartışılması

İnsektisidal aktivite testlerinde *Tribolium castaneum* (Coleoptera: Tenebrionidae) Kırmızı un böceği kullanılmıştır. Bilindiği gibi Kırmızı un böceği, depolanan un ve unlu mamullerde hasara neden olan bir böcek türüdür her test edilen **75** tipi 8 bileşik için toplamda 40 böcek kullanıldı ve 9 gün boyunca takibi yapıldı.

Tablo 8.Sentezlenen 75 tipi bileşiklerin insektisidal aktivite değerlendirmesi

Bileşik no	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	6.gün	7.gün	8.gün	9.gün
75a	8	-	-	-	2	5	-	-	-
75b	-	-	-	-	-	1	-	-	-
75c	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75d	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75e	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75f	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75g	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75h	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kontrol	-	-	-	-	-	-	-	-	-

En yüksek ölüm oranı **75a** bileşiğinde gözlenirken **75c**, **75e**, **75f** ve **75g** bileşiklerinin uygulandığı besin tabletinden (%90 fındık ve %10 undan oluşan besin tableti) net kaçış gözlemlendi. Böceklerde gözlenen bu kaçış (*antifeeding*) özelliği sentezlediğimiz bileşikler açısından oldukça önemli bir insektisit karakter olarak kabul edilebilir.

Örneklerden **75d** bileşiğinin uygulandığı besin tabletinde, kontrolde olduğu gibi aktif beslenme gözlemlenmesine karşılık hiçbir böcek ölümü tespit edilmedi. Test sırasında kontrol grubunda hiç ölüm olmadığı, tüm böceklerin tablet üzerinde aktif beslenme davranışı sergiledikleri gözlemlendi.

Böceklerin besiyerlerinde beslenme sırasında gerçekleşen ölüm ve kaçış (*antifeeding*)'larını gösteren görüntüler aşağıda Şekil 25, Şekil 26, Şekil 27 ve Şekil 28'de gösterilmektedir.



Şekil 27. 75a ve 75b bileşiklerinin böcek besiyeri görüntüleri



Şekil 28. 75c ve 75 d bileşiklerinin böcek besiyeri görüntüleri



Şekil 29. 75e ve 75f bileşiklerinin böcek besiyeri görüntüleri



Şekil 30. 75g bileşiği böcek besiyeri ve 75a bileşiğini 1.gün öldürdüğü böceklerin besiyeri görüntüleri

3.4. Sentezlenen Bileşiklerin Antifungal ve Antimikrobiyal Testler Sonuçlarının Tartışılması

Sentezlenen 8 adet (**75a-h**) bileşiğin 13 farklı mikroorganizmaya karşı yapılan antimikrobiyal test sonuçları aşağıda Tablo 9'da toplu olarak verilmiştir.

Tablo 9. Sentezlenen 75 tipi bileşiklerin antifungal ve antimirobiyal test verileri

	75a	75b	75c	75d	75e	75f	75g	75h	Ampicillin	Cephazolin	Nystatin
<i>Microorganism</i>											
<i>Bacillus subtilis</i>	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	33.86±0.73	34.67±0.99	NT
<i>Bacillus cereus</i>	20.33±0.52	17.68± 0.32	17.53± 0.73	24.89± 0.354	16.59± 0.98	21.89± 0.354	12.76± 0.62	15.11± 0.34	23.58± 0.054	26.43± 0.053	NT
<i>Staphylococcus aureus</i>	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	12.76±0.62	6.00±0.00	NT
<i>Listeria monocytogenes</i>	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	27.34 ±0.54	30.34±0.83	NT
<i>Escherichia coli</i>	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	35.67±0.98	NT
<i>Citrobacter freundii</i>	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	15.89±0.36	16.11±0.34	NT
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	14.24±0.84	16.27±0.74	NT
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	30.45±0.23	25.24±0.56	NT
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	NT	NT	17.57±0.32
<i>Aspergillus niger</i>	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	NT	NT	17.90±0.32

-: no inhibition, NT: Not tested , *Listeria monocytogenes* ATCC®7677, *Bacillus subtilis* B209,, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus cereus* ATCC®10876) *Pseudomonas aeruginosa* ATCC®27853, *Citrobacter freundii* ATCC® 43864 (-), *Escherichia coli*, ATCC®25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC®13883, yeast *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 976 , and fungi , *Aspergillus niger* ATCC®96

Tablo 9'daki veriler incelendiğinde özellikle **75d** bileşiğinin Numunenin *Bacillus cereus* üzerinde 24.89 ± 0.354 zon çaplı bir etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu etki kontrol amaçlı kullanılan antibiyotiklere yakın bir etkidir. Bu yönü ile **75d** bileşiğinin antibiyotik özellikler taşıdığı belirtilmelidir. Ayrıca **75a** ve **75f** nolu bileşikler sırasıyla 20.33 ± 0.52 ve 21.89 ± 0.354 aktivite oranıyla ikinci olarak etkili bileşikler olarak göze çarpmaktadır. Diğer yandan **75b**, **75e**, **75h** bileşikler sırasıyla 17.68 ± 0.32 , 16.59 ± 0.98 ve 15.11 ± 0.34 zon çapında etki göstermiştir. Bu aktivite değeri orta düzeyde sayılabilecek bir etki değeridir. Bununla birlikte **75g** bileşiği ise 12.76 ± 0.62 aktivite potansiyeli ile *Bacillus cereus'* e karşı zayıf bir aktivite gösterdiği gözlemlendi.

3.5. Antioksidan Aktivite

Litratürde [68] belirtilen yöntemlere göre 75 tipi bileşikler için yapılan yapılan radikal süpürücü antioksidan aktivite testleri DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) ile 517 nm'de oluşan mor rengin absorbansının ölçülmesi ile yapılmış ve sonuçları aşağıda Tablo 10' da gösterilmiştir.

Tablo 10. 75 tipi bileşiklerin Antioksidan aktivite verileri

Bileşik no.	DPPH SC ₅₀ mg/mL
75a	İnhibisyon etki belirlenmedi.
75b	6.509 ± 0.581
75c	12.805 ± 0.949
75d	10.920 ± 0.056
75e	5.806 ± 0.122
75f	6.612 ± 0.001
75g	6.485 ± 0.754
75h	İnhibisyon etki belirlenemedi.
Troloks	0.006 ± 0.000

Tablo 10'daki veriler incelendiğinde sırasıyla **75e**, **75b**, **75g**, **75f** bileşiklerinde kısmi bir antioksidan etki gözlenirken en düşük etki **75d** ve **75c** bileşiklerinde gözlenmiştir. Diğer yandan **75a** ve **75h** bileşiklerinde ise herhangi bir antioksidan aktivite gözlenmemiştir.

4. SONUÇLAR

Çalışmamızın ilk basamğında anahtar bileşikler olan iminoester hidroklorürler Pinner yöntemine göre nitrillerden başlanarak elde edilmiş (**71a**, **71b**, **71c**, **71d**, **71e**, **71f**, **71g** ve **71h**) ve devamında iminoesterlerin etil karbazat ile reaksiyonu sonucu anahtar bileşikler olan hidrazin karboksilatlar (**73a**, **73b**, **73c**, **73d**, **73e**, **73f**, **73g** ve **73h**) literatüre uygun olarak sentezlenmiştir.

Çalışmanın orijinal bölümünde ise **73** tipi sekiz adet hidrazin karboksilatın ayrı ayrı 3-(2-aminoetil)benzensülfonamid ile çözücüsüz ortamda ve sıcaklık kontrolü yapılarak önce 120°C’de 1 saat ve ardından sıcaklık 160°C’ye çıkılarak 2 saat daha süre ile reaksiyona sokularak orjinal nitelikteki 75 tipi sülfonamid türevi 1,2,4-triazol 5-on bileşikleri olan 4-(2-(3-metil-5-okso-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzensülfonamid(**75a**), 4-(2-(3-etil-5-okso-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzensülfonamid(**75b**), 4-(2-(5-okso-3-propil-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzensülfonamid(**75c**), 4-(2-(5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzensülfonamid(**75d**), 4-(2-(5-okso-3-fenil-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzensülfonamid(**75e**), 4-(2-(3-benzil-5-okso-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzensülfonamid(**75f**), 4-(2-(3-metoksibenzil)-5-okso-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzensülfonamid(**75g**) ve 4-(2-(3-(4-klorobenzil)-5-okso-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzensülfonamid(**75h**) bileşikleri elde edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin erime noktalarının tayini sıcaklık farkı 1-2°C oluncaya kadar saflaştırıldıktan sonra, tekraralanarak yapıldı. Bileşiklerin karakterizasyonu FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumlarından elde edilen verilerin değerlendirmesi yapılarak önerilen moleküler yapılar teyid edilmiştir. Karakterizasyon işlemleri sırasında ¹H-NMR spektrumlarının kaydedildiği bileşik numunelerine dötero su ilave edilerek izotop değişimi incelendi. İşlem sırasında bileşiklerin yapısında yer alan NH₂- ve NH-gruplarından ileri gelen pikler spektrumda kısmen ya da tamamen kaybolduğu gözlemlendi. Söz konusu izotop değişimi ile elde edilen sonuçlar bulgular bölümünde spektrumları ise ekler bölümünde ayrıca verilmiştir.

Çalışmamızın ikinci aşamasında sentezlenen orjinal bileşiklerin biyokimyasal davranışlarının belirlenmesi amacıyla ilk olarak Asetil kolin esteraz (AChE), Butiril kolin esteraz (BuChE), Glikozidaz ve Trosinaz enzimlerine ilişkin inhibisyon çalışmaları yapılmış ve elde edilen veriler tablolar halinde verilmiştir. Ayrıca tabloda sunulan veriler

inhibisyon değişimlerini gözlemek amacıyla grafiklere aktarılarak bileşilerin inhibisyon değişimleri incelenerek değerlendirilmiştir. Nitekim test edilen bileşiklerin tümünün inhibisyon etki gösterdiği belirlenirken, Asetilkolin esterase inhibitörü olarak en yüksek etkinin triazol halkası C-3 mevkiinde tiyofen halkası taşıyan **75d** bileşiğinde ortaya çıktığı belirlenmiştir. Aynı bileşiklerin Butirikolin esterase inhibitör davranışlarının incelenmesinde ise en yüksek etkinin triazol halkası C-3 mevkiinde 4-klorobenzil grubu taşıyan **75h** bileşiğinin olduğu belirlenmiştir. Glikozidaz ve Trosinaz enzim inhibisyonunda ise sentezlenen tüm bileşiklerin inhibitör özellik göstermesi yanında **75h** bileşiğin referans bileşiklere oldukça yakın inhibitör davranış sergilediği gözlenmiştir.

Bu sonuçlar inhibisyon etki mekanizmasında sentezlenen bileşiklerin tümünde yer alan sülfonamid ünitesi yanında, triazol halkasında substitüent etkinin de önemli bir faktör olduğunu ortaya koyduğu düşünülmektedir. Sentezlenen bileşiklerin insektisidal aktivitelerinin belirlenmesi amacıyla tüm tahıl kaynaklı ürünlerde yıkıcı bir zarara yol açan Kırmızı un böceğine karşı test edilmiş ve **75a** bileşiğinin %80 oranında öldürücü etki gösterdiği ortaya konmuştur. Buna karşılık **75c**, **75f**, **75e** ve **75g** bileşiklerinin ise uzaklaştırıcı etki olarak tanımlanan antifeeding etki oluşturdukları ortaya konulmuştur. Söz konusu insektisit testinde diğer bileşiklerin aktivitesi gözlenmemiştir. Bu sonuçlarda yine triazol halkasının içerdiği grupların aktivite üzerinde önemli oranda etkili olduğunu göstermektedir. Sentezlenen bileşikler 13 farklı mikroorganizmaya karşı test edilmiştir. Test edilen bileşiklerin elde edilen antimantar ve antibakterial test sonuçlarında dikkate değer veriler elde edilmiştir. Test edilen bileşiklerden özellikle **75d** bileşiğinin özellikle gıda patojenlerinin en önemlilerinden biri olan *Bacillus cereus* bakterisine karşı karşılaştırma antibiyotiğinden daha yüksek antibiyotik özellik gösterdiği belirlenmiştir.

Çalışmamızın son bölümünde sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktivite potansiyelleri DPPH kullanılarak yapılmıştır. Yapılan test sonucunda sentezlenen bileşiklerden **75a** ile **75h** bileşikleri hariç tüm 75 tipi bileşiklerde kısmi bir antioksidan davranış belirlenmiştir. Geri kalan bileşiklerin antioksidan davranışları dikkate değer bir etki olarak değerlendirilmemiştir.

Bu çalışma kapsamında, sentezlenen bileşiklerden elde edilen biyokimyasal sonuçlar, sülfonamid türevi triazolun Asetil kolin esterase (AChE), Butirikolin esterase (BuChE), Glikozidaz ve Trosinaz enzimlerine ilişkin etkili inhibitörler olabileceği, bazı örnek bileşiklerin patojenlere karşı antibiyotik özellik gösterebileceği, yine bu tür bileşiklerin antifeeding özellikte insektist davranış sergileyebileceği ortaya konulmuştur.

5. ÖNERİLER

Sentezlenen bileşiklerin, insan sağlığında önemli bir yer tutan Asetil kolin esteraz (AChE), butiril kolin esteraz (BuChE), Glikozidaz ve Trosinaz enzimleri gibi enzimlere karşı önemli bir inhibisyon karakteri taşıması dikkate alınarak yeni inhibitörlerin tasarlanmasında kaynak oluşturabileceği düşünülmektedir. Özellikle sentezlenen bileşiklerde Asetilkolin esteraz inhibitörü olarak en yüksek etkinin triazol halkası C-3 mevkiinde tiyofen halkası taşıyan **75d** bileşiğinin olması dikkate alınarak farklı tiyofen içerikli türevlerinin hazırlanması açısından önem taşımaktadır. Bu türevlerden bazılarının sülfonamid ünitesinin amino fonksiyonu üzerinde olmak üzere yine tiyofen hetero halkası içeren hibrit türevlerinin hazırlanması etkili inhibitörlerin elde edilmesine yol açabilme ihtimalini yükseltmektedir. Sentezlenen bileşiklerden, **75h** bileşiğinin etkili bir Butirikolin esteraz inhibitörü olabilme potansiyeli gözlenmektedir. Bu yönü ile yapısında sülfonamid ünitesi yanında triazol halkası C-3 mevkiinde 4-klorobenzil grubu taşıması dikkate alınarak 4-klorobenzil ünitesine ilave yeni yan gruplar taşıyan benzer hibrid moleküllerin tasarlanması önemli bir hedef olabilir. Sentez işlemlerinden önce hedeflenen bileşiklerin teorik QSAR ya da Docking gibi programlar kullanılarak sentez projelendirilmesi daha uygun görülmektedir.

Sentezlenen bileşiklerden **75d** bileşiğinin antimikrobiyal test sonuçlarında kontrol antibiyotikleri olan Cephazolin'e çok yakın Ampicillin den ise daha yüksek etkiye sahip olması oldukça dikkat çekicidir. Söz konusu **75d** bileşiğinin yapısında tüm bileşiklerden farklı olarak triazol halkası C-3 mevkiinde tiyofen hetero halkası bulunmaktadır.

Sentezlenen tüm moleküllerde sülfonamid ünitesi bulunmasına karşın ortaya çıkan biyokimyasal davranış farklılıkları hibrid moleküllerin hazırlanmasını zaruri kılmaktadır. Bu çerçevede teorik yaklaşımlarda dikkate alınarak sentezlediğimiz moleküllerin triazol halkası C-3 mevkii ile sülfonamidin NH₂ mevkisi dikkate alınarak, yeni tiyofen ve 4-klorobenzil türevlerinin hazırlanması yeni çalışmaların önünü açacak ve yeni inhibitörlerin yeni antibiyotiklerin keşfine yol açabilecektir.

Diğer yandan sülfonamid bileşiklerinin tümünde antifeeding özellik gözlenmesi, sülfonamid türevi yeni heterosikliklerin sentezlenmesinin önemini ortaya koymaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Szeffler, J. S., MD, Bonilla, A. F., MD, PhD, Akdis, C. ve Sampson, H., (pediatric allergy principles and practice, Elsevier Health Sciences, 3 (2016) 568 .
2. Chen, C., Lv, L., Ji, F., Chen, Q., Xu, H., Niu, C., Xi, Z. ve Yang, C., Design and synthesis of N-2,6-difluorophenyl-5-methoxyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]-pyrimidine-2-sulfonamide as acetohydroxyacid synthase inhibitor, Bioorg. Med. Chem., 17 (2009) 3011-3017.
3. Reddy, K. N. ve Dayan, F. E.; Duke, S. O. QSAR analysis of protoporphyrinogen oxidase inhibitors. In *Comparative QSAR*; Devillers, J., Ed.; Taylor and Francis: Washington, DC, (1998) 197-233.
4. Ohmes, G. A., Hayes, R. ve M. Mueller, T. C., Sulfentrazone dissipation in Tennessee soil. Weed Technol, 14(2000)100-105.
5. Polubesova, T., Nir, S., Rabinovitz, O. ve Rubin, B., Sulfentrazone Adsorbed on Micelle-Montmorillonite Complexes for Slow Release in Soil, J. Agric. Food Chem. 51 (2003) 3410-3414.
6. Cai, G. R., Zheng, D. F., Li, B. ve Feng, N. J., Synthesis, Crystal Structure and Plant Growth Regulatory Activity of 1-(3-Amino-[1,2,4]triazol-1-yl)-3,3-dimethyl-butan-2-one, Chinese Journal Of Structural Chemistry, 36 (2017) 599-604.
7. Campbell, K. L., Sulphonamides: updates on use in veterinary medicine, Veterinary Medicine 10 (1999) 205-215.
8. Ribas, A. D., Spolti, P., Ponte, E. D., Donato, K. Z., Schrekker, H. ve Fuentefria, A. M., Is the emergence Braz. J. Microbiol., 47, 4, (2016) 793-799.
9. Lauria, A., Delisi, R., Mingoia, F., Terenzi, A., Martorana, A., Barone, G. ve Almerico, A. M., 1,2,3-Triazole in Heterocyclic Compounds, Endowed with Biological Activity, through 1,3-Dipolar Cycloadditions, Eur. J. Org. Chem. (2014) 3289–3306.
10. Qingfeng, T., Yimei, M., Chunhua, Z., Yanpeng, W., Tao, D. ve Xiaohong, L., Preparation of nano-silica loaded N-cyclohexyl-2-benzothiazole sulphonamide and its application in solution styrene-butadiene rubber/butadiene rubber composites, Micro & Nano Letters, 12(2017) 949–954.

11. Sirach, R. R. ve Dave, P. N., 3-Nitro-1,2,4-triazol-5-one (NTO): high explosive insensitive energetic material, Chemistry Of Heterocyclic Compounds, 57 (2021) 720-730.
12. Ye. N., Chen, H., Wold, E., Shi, P. Y. ve Zhou, J., Therapeutic Potential of Spirooxindoles as Antiviral Agents, ACS Infect Dis., 2, 6, (2016) 382–392.
13. Haddad, S., Boudriga, S., Akhaja, T. N., Raval, J. P., Porzio, F., Soldera, A., Askri, M., Knorr, M., Rousselin, Y., Kubicki, M. M. ve Rajani, D., in vitro antibacterial, antifungal, antimalarial and antitubercular studies, New J. Chem. 39 (2015) 520-528.
14. Małgorzata, S. ve Piotr, S., 1,2,4-Triazoles as Important Antibacterial Agents, Pharmaceuticals 14 (2021) 224.
15. Mfomo, J. Z., Mama, D. B., Lissouck, D., Younang, E., N'sikabaka, S., Ndassa, I. M. ve Meva'a, L. M., Thermodynamics-antioxidant activity relationships of some 4-benzylidenamino-4, 5-dihydro-1h-1,2,4- Triazol-5-one derivatives: Theoretical evaluation, International Journal Of Food Properties 20 (2017) 1935-1948.
16. Yan-Fei, L., Hong-Jian, Z. ve Zhe-Shan, Q., Synthesis and anti-inflammatory activity evaluation of novel 3-alkyl-6- (4H-1,2,4-triazol-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oxazine derivatives, Medicinal Chemistry Research, 25 (2016) 2280-2288.
17. Stefanska, J., Struga, M., MTyski, S., Kossakowski, J. ve Dobosz, M., Antimicrobial activity of 2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one derivatives, Polish Journal Of Microbiology, 57 (2008) 179-182.
18. Singh, G., Kapoor, I. P. S., Singh, P., Heluani, C. S., Lampasona, M. ve Catalan, C., Chemistry, antioxidant and antimicrobial investigations on essential oil and oleoresins of *Zingiber officinale*. Food and Chemical Toxicology, 46(2008) 3295-3302.
19. Wang, S. B., Deng, X. Q., Zheng, Y., Zhang, H. J. ve Quan, Z. S., Synthesis and anticonvulsant activity evaluation of 8-alkoxy-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)quinoline derivatives, Archives Of Pharmacal Research, 36 (2013) 32-40.
20. Sun, X. Y., Zhong, C.Y., Qiu, Q. Q., Li, Z. W., Liu, M. Y., Wang, X. ve Jin, C. H., Synthesis, activity evaluation, and pro-apoptotic properties of novel 1,2,4-triazol-3-

- amine derivatives as potent anti-lung cancer agents, Journal Of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry, 34 (2019) 1210-1217.
21. Purohit, M. ve Mayur, Y. C., Synthesis, in vitro cytotoxicity, and anti-microbial studies of 1,4-bis(4-substituted-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl)butanes, Medicinal Chemistry Research, 21 (2012) 174-184.
22. Sengupta, A. K. ve Garg, M., Synthesis Of , O-Dialkyl-S-[3-(Aryloxymethyl)-4-Substituted Phenyl-1,2,4-Triazol-5-Yl]-Dithiophosphate As Possible Acetylcholinesterase (Ache) Inhibitors And Bactericides, Journal Of The Indian Chemical Society, 57 (1980) 947-949.
23. Sumrra, S. H., Zafar, W ., Asghar, M. L., Mushtaq, F., Raza, M. A., Nazar, M. F., Nadeem, M. A., Imran, M. ve Mumtaz, S., Computational investigation of molecular structures, spectroscopic properties, cholinesterase inhibition and antibacterial activities of triazole Schiff bases endowed metal chelates, Journal Of Molecular Structure, 1238 (2021) 130382.
24. Barbuceanu, S. F., Almajan, G. L., Saramet, I. ve Draghici, C., New heterocyclic compounds in the class of 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thioles with potential biologic activity, Revista De Chimie, 57(2006) 355-360.
25. Gonzaga, D., Da Silva, F. C., Ferreira, V. F., Wardell, J. L. ve Wardell, S. M. S. V., Crystal Structures of 2-Phenyl-2H-1,2,3-Triazol-4-Carbaldehyde, an Active alpha-Glycosidase Inhibition Agent, and (1-Phenyl-1H-1,2,3-Triazol-4-yl)Methyl Benzoate and (2-(4-Fluorophenyl)-2H-1,2,3-Triazole-4-yl)Methanol, Two Moderately Active Compounds, Journal Of Chemical Crystallography, 46 (2016) 67-76.
26. Vanjare, B. D., Mahajan, P. G., Dige, N. C., Raza, H., Hassan, M., Han, Y. ve Lee, K. H., Novel 1,2,4-triazole analogues as mushroom tyrosinase inhibitors: synthesis, kinetic mechanism, cytotoxicity and computational studies, Molecular Diversity, 25, (2020) 2089–2106.
27. Noha, G. M., Mahmoud, M. S., Hoda, Y. H., Lina, J. M. A. ve Farghaly, A. O., Synthesis, antimicrobial activity and molecular modeling study of 3-(5-amino-(2H)-1,2,4-Triazol-3-yl]-naphthyridinones as potential DNA-gyrase inhibitors, Bioorganic Chemistry 81 (2018) 599-611.

28. Mesulam, M., Guillozet, A., Shaw, P., Levey, A., Duysen, A. G. ve Lockridge, G., Acetylcholinesterase Knockouts Establish Central Cholinergic Pathways And Can Use Butyrylcholinesterase To Hydrolyze Acetylcholine, Neuroscience, 110 (2002) 627-639.
29. Perry, E. K., Perry, R. H., Blessed, G. ve Tomlinson, B. E., Changes In Brain Cholinesterases In Senile Dementia Of Alzheimer Type, Neuropathology and Applied Neurobiology 4 (1978) 273-277.
30. Papadopoulou, M. V., P., Bloomer, W. D., Rosenzweig, H. S., Chatelain, E., Kaiser, M., Wilkinson, S. R., McKenzie, C. ve Robert Ioset, J., Novel 3-Nitro-1H-1,2,4-triazole-Based Amides and Sulfonamides as Potential Antitrypanosomal Agents, J. Med. Chem. 55 (2012) 5554–5565.
31. Geula, C. ve Mesulam, M. M., Cholinergic systems in Alzheimer's disease. In: Terry, R.D., Katzman, R., Bick, K.L., Sisodia, S.S. (Eds.), Alzheimer Disease, 2nd edn. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, (1999) 269–292.
32. Virk, N. A., Rehman, A., Abbasi, M. A., Siddiqui, S. Z., Iqbal, J., Rasool, S., Khan, S. U., Htar, T. T., Khalid, H., Lalloo, S. J. ve Shah, S. A. A., Microwave-assisted synthesis of triazole derivatives conjugated with piperidine as new anti-enzymatic agents J.Het.Chem. 57 (2020) 1387.
33. Kucukbaya, H., Buğdaya, N., Kucukbay, Z. F., Berrinoc, E., Bartoluccic, G., Del Preted, S., Capassod, C. ve Supuranc, T. C., Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory properties of novel 4-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide-dipeptide conjugates, Bioorganic Chemistry, 83 (2019) 414–423.
34. Supuran, C. T. ve Scozzafava, A., Carbonic anhydrase inhibitors, Curr. Med. Chem.: Immunol. Endocr. Metab. Agents, 1, (2001) 61-97.
35. Brendan, L. W., Laurent, F. B., Todd, A. H., Alessio, I., Daniela, V., Claudiu, T. S., ve Sally-Ann, P., Carbonic Anhydrase Inhibitors: Inhibition of Isozymes I, II, and IX with Triazole-Linked *O*-Glycosides of Benzene Sulfonamides, J. Med. Chem 50 (2007) 1651-1657.
36. Mann, T. ve Keilin, D., Sulphanilamide as a specific carbonic anhydrase inhibitor, Nature 146 (1940) 164–165.

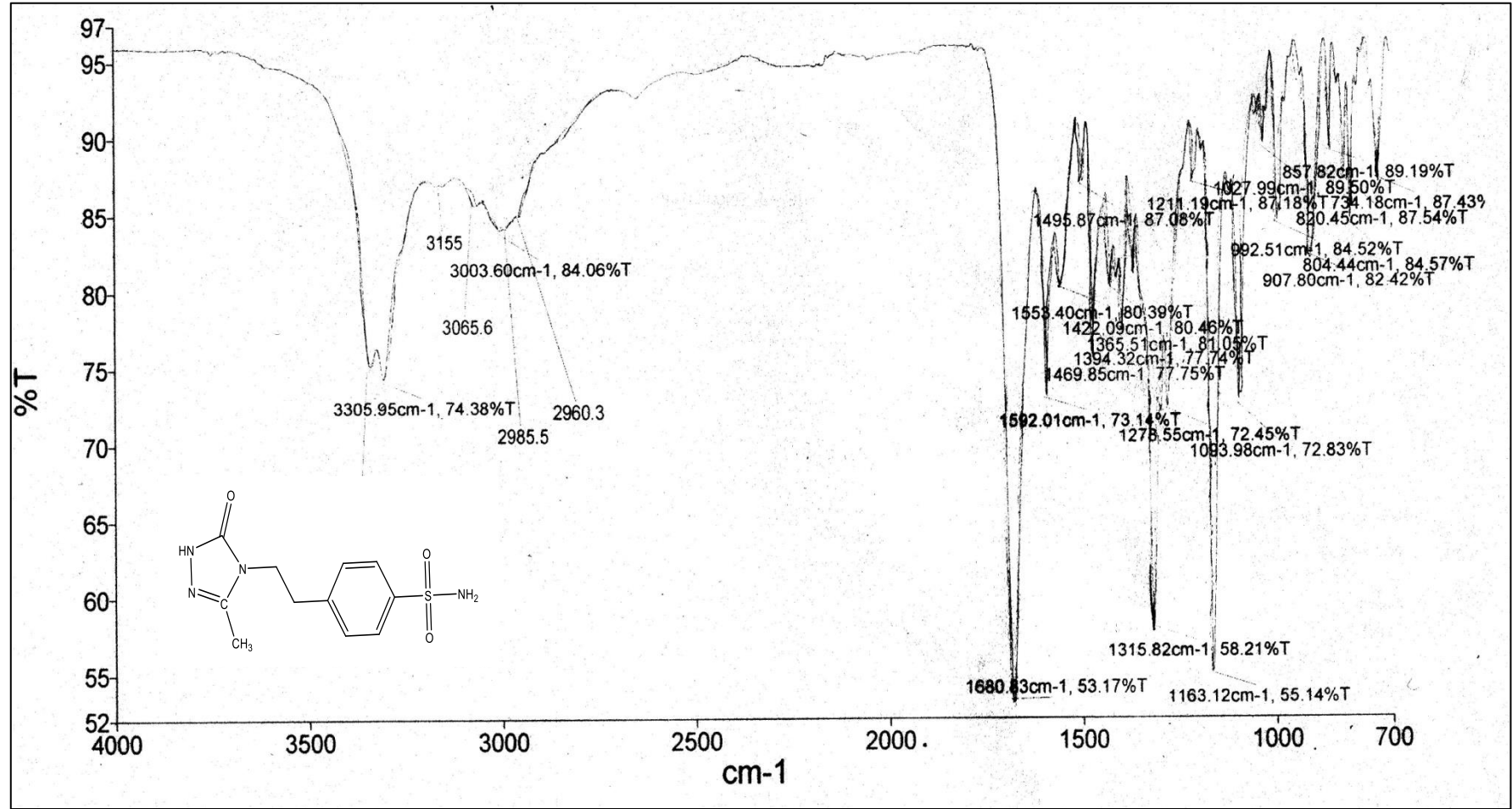
37. Brener, M., Bechtel, W. D., Palluk, R., Wienrich, M. ve Weiser, N. O., Pharmaceutical compositions containing triazolones and methods of treating neurodegenerative disease using triazolones, US Patent, 6 (2002) 407.
38. Shalini, M., Yogeewari, P., Siriram, D. ve Stables, J. P., Cyclization of the semicarbazone template of ariyl semicarbazones : synthesis and anticonvulsant activity of 4,5-diphenyl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one, Biomedicine&Pharmacotherapy 63(2009) 187-193.
39. Linda, L. C., Wallace, T. A., Kelley, L. F., Tsing-Bau, C., Stacey, ., O., Gloria, J. Z., Peter, K. S. S., Salah, D. K., Victor, J. L., Raymond, S. L. C. ve William, J. G., Triazolinone biphenylsulfonamides as angiotensin II receptor antagonists with high affinity for both the AT₁ and AT₂ subtypes, J. Med.Chem. 37 (1994) 4464-4478.
40. Jaroslaw, S., Beata, Z., Czeslawa, O. ve Jaroslaw, C., Synthesis and molecular structure of novel 2-(alkylthio)-4-chloro-N-(4,5-dihydro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-5 methylbenzenesulfonamides with potential anticancer activity, Monatsh Chem 143 (2012) 1705-1718.
41. Zdzislaw, B., 2-Mercapto (azolyl)Benzenesulfonamides VI. synthesis and anti-hiv activity of some new 2-mercapto-N-(1,2,4-triazol-3-yl)benzenesulfonamide derivatives containing the 1,2,4-triazole moiety fused with a variety of heteroaromatic rings, Acta Poloniae pharmaceutica-DrugResearch, 55(1998) 473-480.
42. Elzbieta, P. ve Iwona, K., Synthesis of 1-(6-chloro-1,1-dioxo-1,4,2-benzodithiazin-3-yl)semicarbazides and their transformation into 4-chloro-2-mercapto-N-(4,5-dihydro-5-oxo-4-phenyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)benzenesulfonamides as potential anticancer and anti-HIV agents, Il Farmaco 58 (2003) 423-429.
43. Ram, S., Celik, G., Khloya, P., Vullo, G., Supuran, C. T. ve Sharma, P. K., Benzenesulfonamide bearing 1,2,4-triazole scaffolds as potent inhibitors of tumor associated carbonic anhydrase isoforms hCA IX and hCA XII, Bioorganic & Medicinal Chemistry 22 (2014) 1873-1882.
44. Sofia, S., Panagiotis, D., Nikolaos, N., Michail, N., Maria, V., Konstantinos, A., Mihalis, I., Vasiliki, S. ve Dimitrios, T. T., 3,6-Disubstituted 1,2,4-Triazolo[3,4-b]Thiadiazoles with Anticancer Activity Targeting Topoisomerase II Alpha, OncoTargets and Therapy , 13 (2020) 7369.

45. Florence, U. E., Uchechukwu, C. O., David, I. U., Sunday, N. O., Biological Activity Evaluation of Some New Benzenesulphonamide Derivatives, Frontiers in Chemistry, 7(2019) 634.
46. Urich, R., Wishart, G Kiczun, M., Richters, A., Tidten-Luksch, N., Rauh, D., Sherborne, B., Wyatt, P. G. ve Brenk, R., De Novo Design of Protein Kinase Inhibitors by in Silico Identification of Hinge Region-Binding Fragments, ACS Chem. Biol. 8 (2013) 1044–1052.
47. Łukasz, B., Franciszek, S. C., Patrick, J. B., Lisa, W., Anna, N., Maria, G. ve Anita, K., Synthesis, Structure and Cytotoxicity Testing of Novel 7-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-2-aryl- 6,7-dihydro-2H-imidazo[2,1-c][1,2,4]triazol-3(5H)-Imine Derivatives, Molecules 25 (2020) 5924.
48. Jie, L., Qin, L., Xue, Y., Shengtao, X., Hengyuan, Z., Renren, B., Hequan, Y., Jieyun, J., Mingqin, S., Xiaoming, W., Jinyi, X., Design, synthesis, and biological evaluation of 1,2,4-triazole bearing 5-substituted biphenyl-2-sulfonamide derivatives as potential antihypertensive candidates, Bioorganic & Medicinal Chemistry 21 (2013) 7742–7751.
49. İközler, A, A. ve Sancak, K., Synthesis of 4-Hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones, Monatshefte für Chemie 123(1992) 257-263.
50. İközler, A, A. ve Sancak, K., Reaction Of Ester Ethoxycarbonylhydrazones With Aliphatic Diamines, Collection Of Czechoslovak Chemical Communications 60(1995) 903-909.
51. İközler, A,A., İközler, A., Yüksek, H., Bahçeci, S. ve Sancak, K., Synthesis of some tert-butoxyhydrazones and related 4, 5-dihydro-1H-1, 2, 4-triazol-5-ones ,Turkish Journal of Chemistry, 18(1994) 51-56.
52. Pinner, A. ve Klein, Fr., "Umwandlung der Nitrile in Imide". Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft 11((1878) 1475–1487.
53. A, İközler., ve K. Sancak, Synthesis of some biheteroaryls, Revue Roumaine De Chimie , 43 (1998)133-138.
54. Ingkaninan, K., Best, D., Heijden, V. D., Hofte, A. J. P., Karabatak, B., Irth, H., Tjaden, U. R., Greef, V.D., Verpoorte, R., High-performance liquid chromatography with on-line coupled UV, mass spectrometric and biochemical detection for

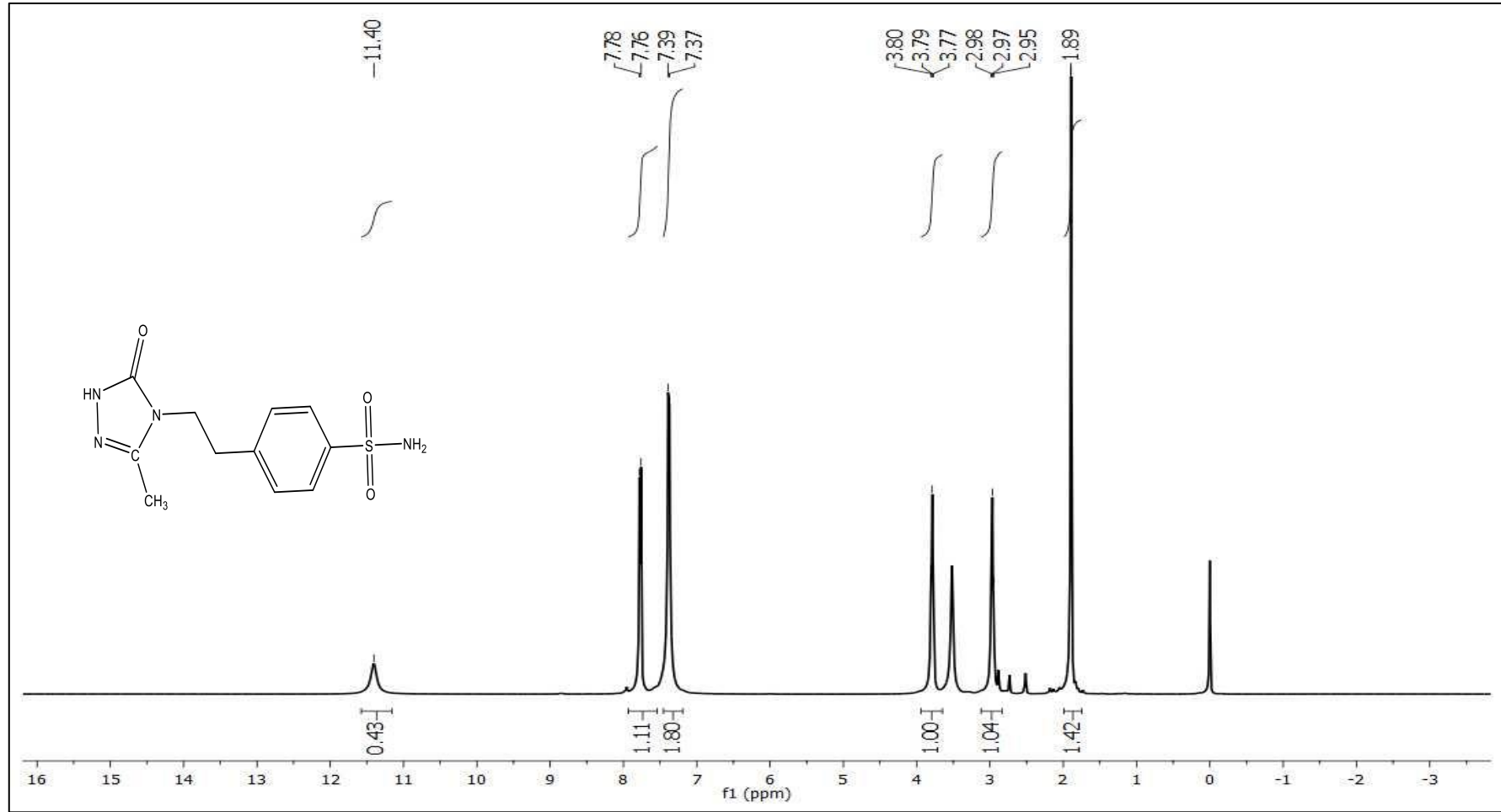
- identification of acetylcholinesterase inhibitors from natural products, J. Chromatogr. 872(2000) 61–73.
55. Şöhretoğlu, D., Sari, S., Özel, A. ve Barut, B., α -Glucosidase inhibitory effect of *Potentilla astracanic* and someisoflavones: Inhibition kinetics and mechanistic insights through in vitro and in silico studies, Int. J. Biol. Macromol. 105 (2017) 1062–1070.
56. Masuda, T., Yamashita, D., Takeda, Y. ve Yonemori, S., Screening for tyrosinase inhibitors among extracts of seashore plants and identification of potent inhibitors from *Garcinia subelliptica*, Boscience Biotechnology Biochemistry 69(2005) 197-201.
57. Ünal,G. ve Kılıç, B. K., Studies on the interaction of widely used insecticides with *Bacillus Thuringiensis* var. *Tenbrionis* against Colorado potato beetle (*Leptinotarsa decemlineata* say),Bitki Koruma Bülteni 37,1(1997) 67-68.
58. Ertürk,Ö., Antibacterial and antifungal activity of ethanolic extracts from eleven spice plants, Biologia, 61,3 (2006) 275-278.
59. Çam, H., Gökçe, A., Kadioğlu, İ., Yanar, Y., Demirtaş, İ., Gören, N. ve Whalon, E. M., Residual toxicities and stomach poison effects of plant extracts to different stages of Colorado potato beetle [*Leptinotarsa decemlineata* Say (Coleoptera: Chrysomelidae)], Türk. Entomol. Derg. 36, 2(2012) 249-254.
60. Sharif, M. M. ve Helazi, M. J., Toxicity of spinosad against developmental stages of Colorado potato beetle, *Leptinotarsa decemlineata* (Say) (Coleoptera: Chrysomelidae), J. Crop Prot. 3,2 (2014) 129-136.
61. Woods, G.L., Brown-Elliott, B. A., Conville, P. S., Desmond, E. P., Hall, G. S., Lin, G., Pfyffer, G. E., Ridderhof, J. C., Siddiqi, S. H., Wallace, R. J. Jr., Warren, N. G. ve Witebsky, F. G., Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes, Approved Standard, NCCLS document, M24-A,18 (2003) 23.
62. Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E. ve Berset, C., Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity, LWT - Food Science and Technology, 28 (1995) 25-30.

63. Nguyen , T. H., Milcent , R. ve Barbier,G., Oxidation of aldehyde semicarbazones with lead dioxide: Application to the syntheses of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles and 2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-ones, J. Heterocyclic Chem., 22 (1985) 1383.
64. Milcent, R. ve Redeuilh, C., Recherche en série du triazole-1,2,4. II-Réactivité des amino-4 aryl-3 triazol-1,2,4 ones-5, J. Heterocyclic Chem., 17 (1980) 1691.
65. Padmaja, A., Pedamalakondaiah, D., Sravya, G., Mallikarjuna, G. R ., Venkateshwarulu, M. ve Kumar, J., Synthesis and antioxidant activity of a new class of sulfone/sulfonamide-linked bis(oxadiazoles), bis(thiadiazoles), and bis(triazoles) Med Chem Res 24 (2015) 2011–2020.
66. Watanabe, T., Frahm, J. ve Michaelis, T., Amide proton signals as pH indicator for *in vivo* MRS and MRI of the brain-Responses to hypercapnia and hypothermia, NeuroImage,133(2016)390-398.

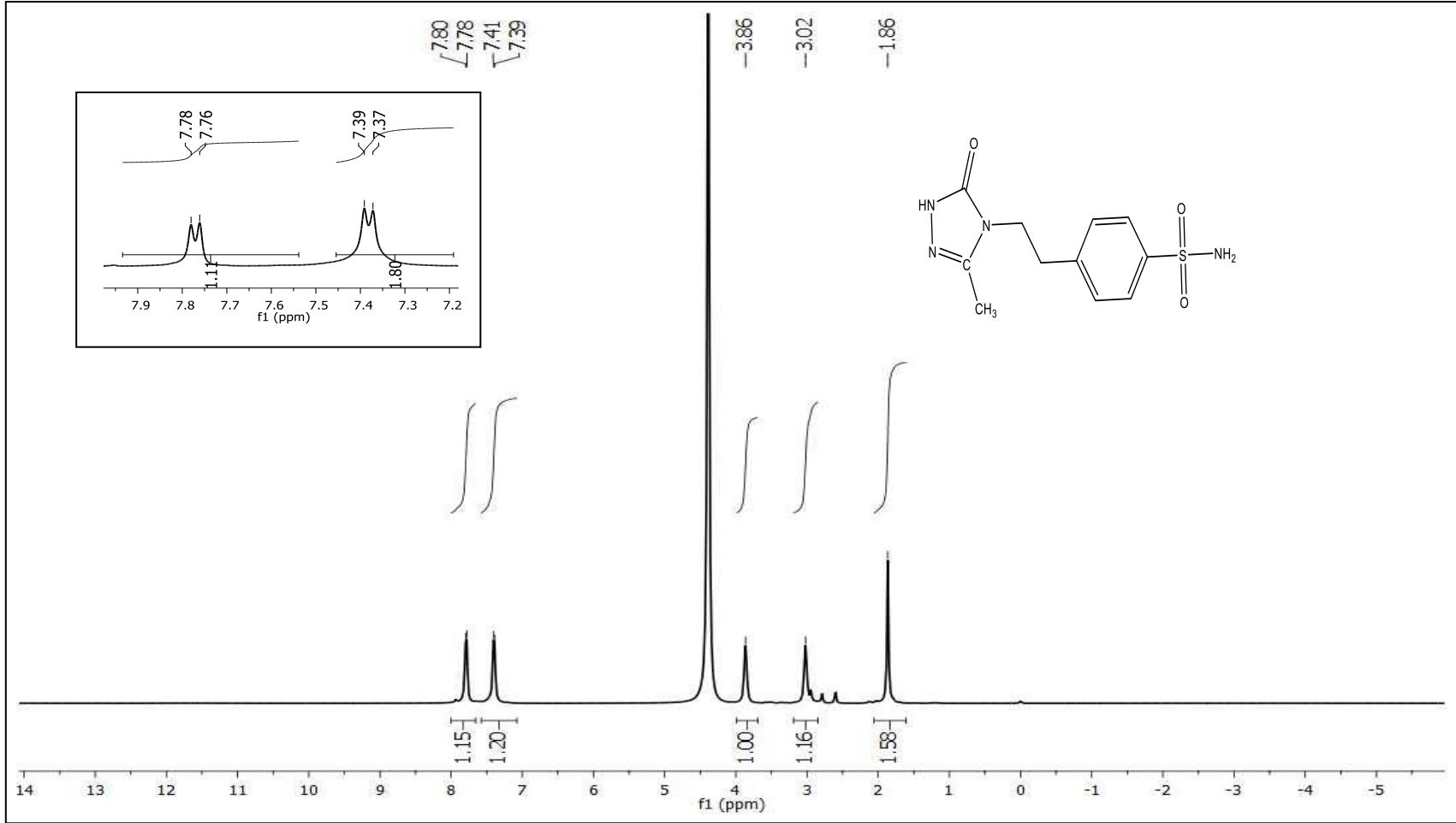
7. EKLER



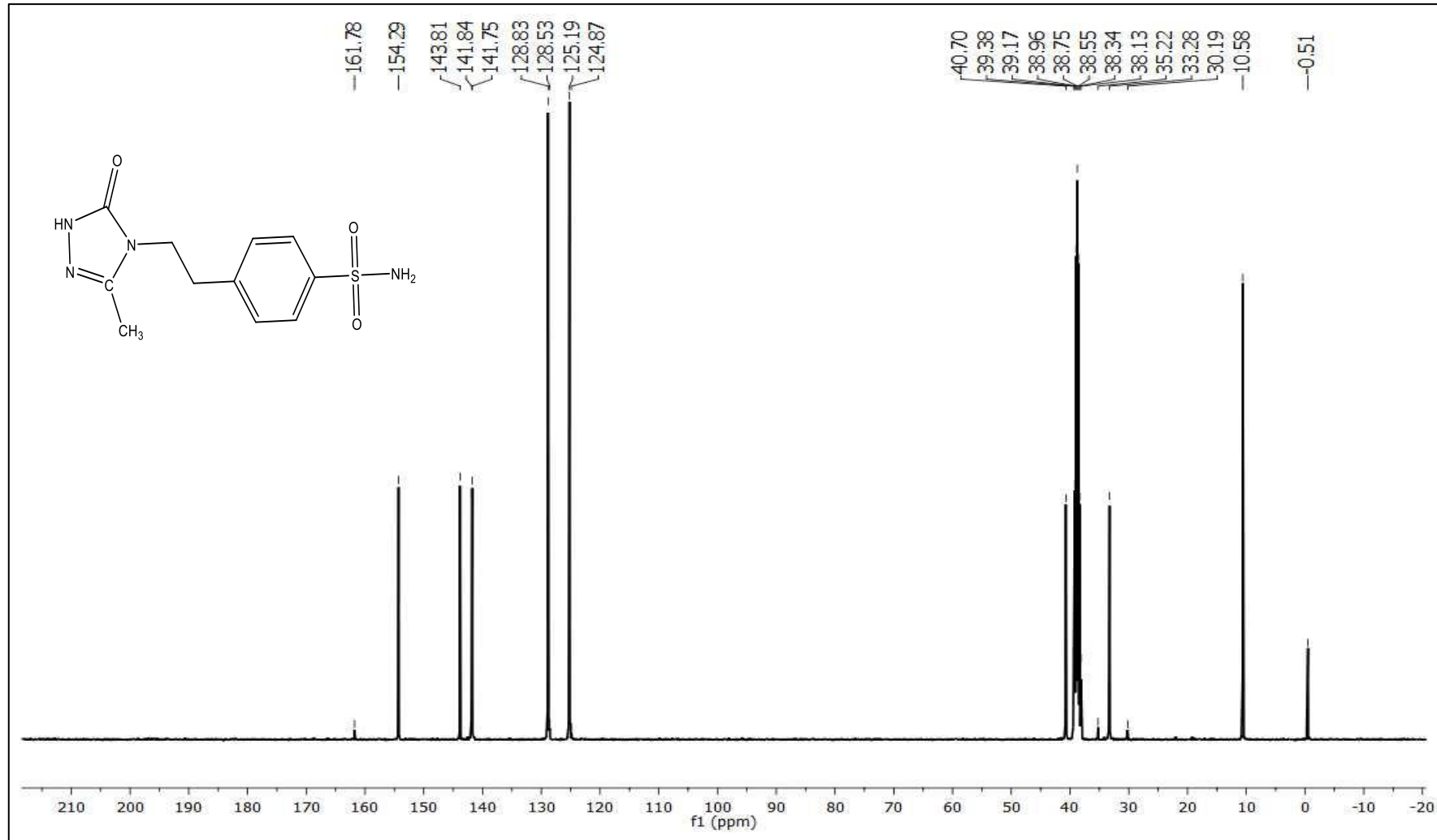
Ek Şekil 1. 75a bileşiğinin FT-IR spektrumu



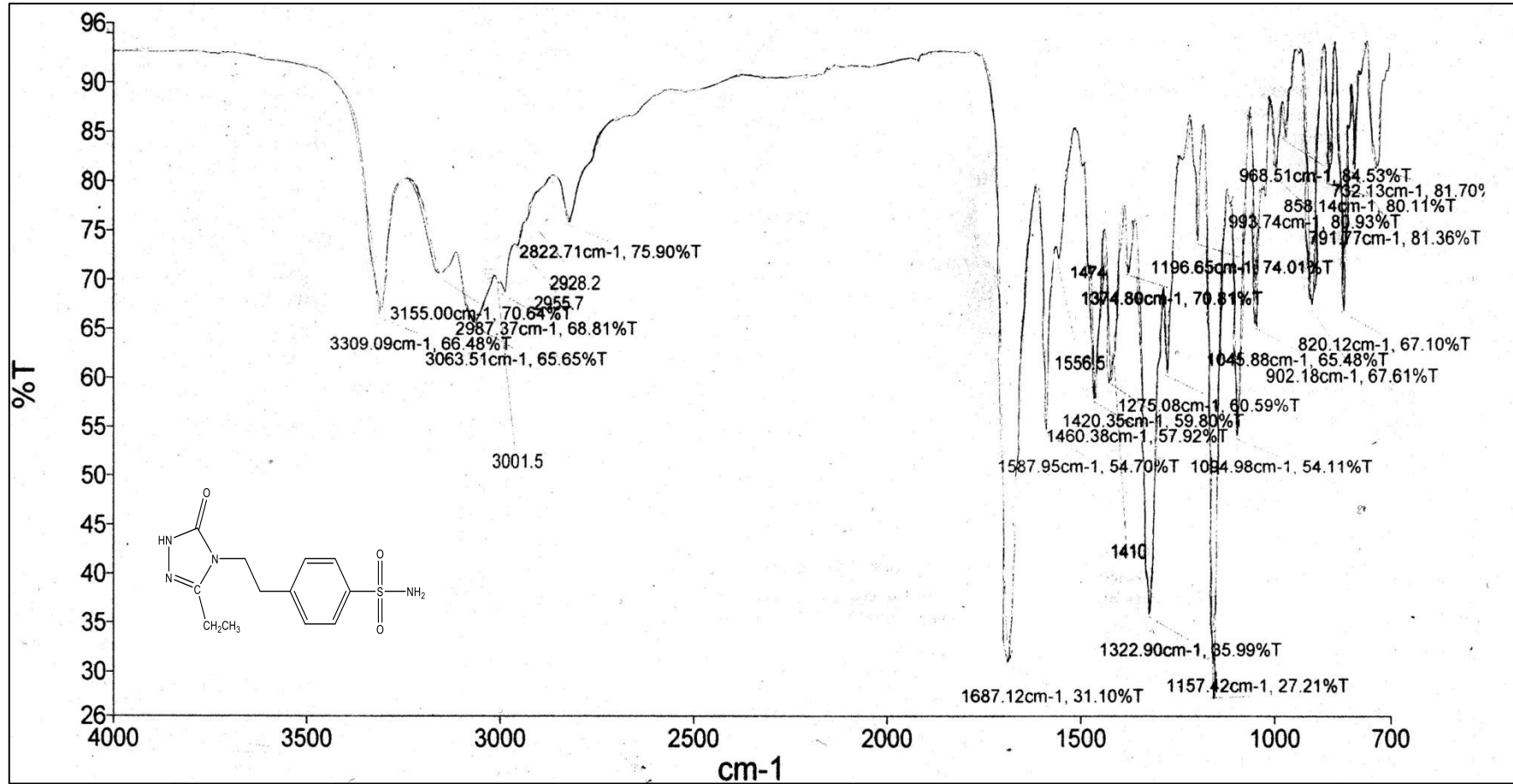
Ek Şekil 2. 75a bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



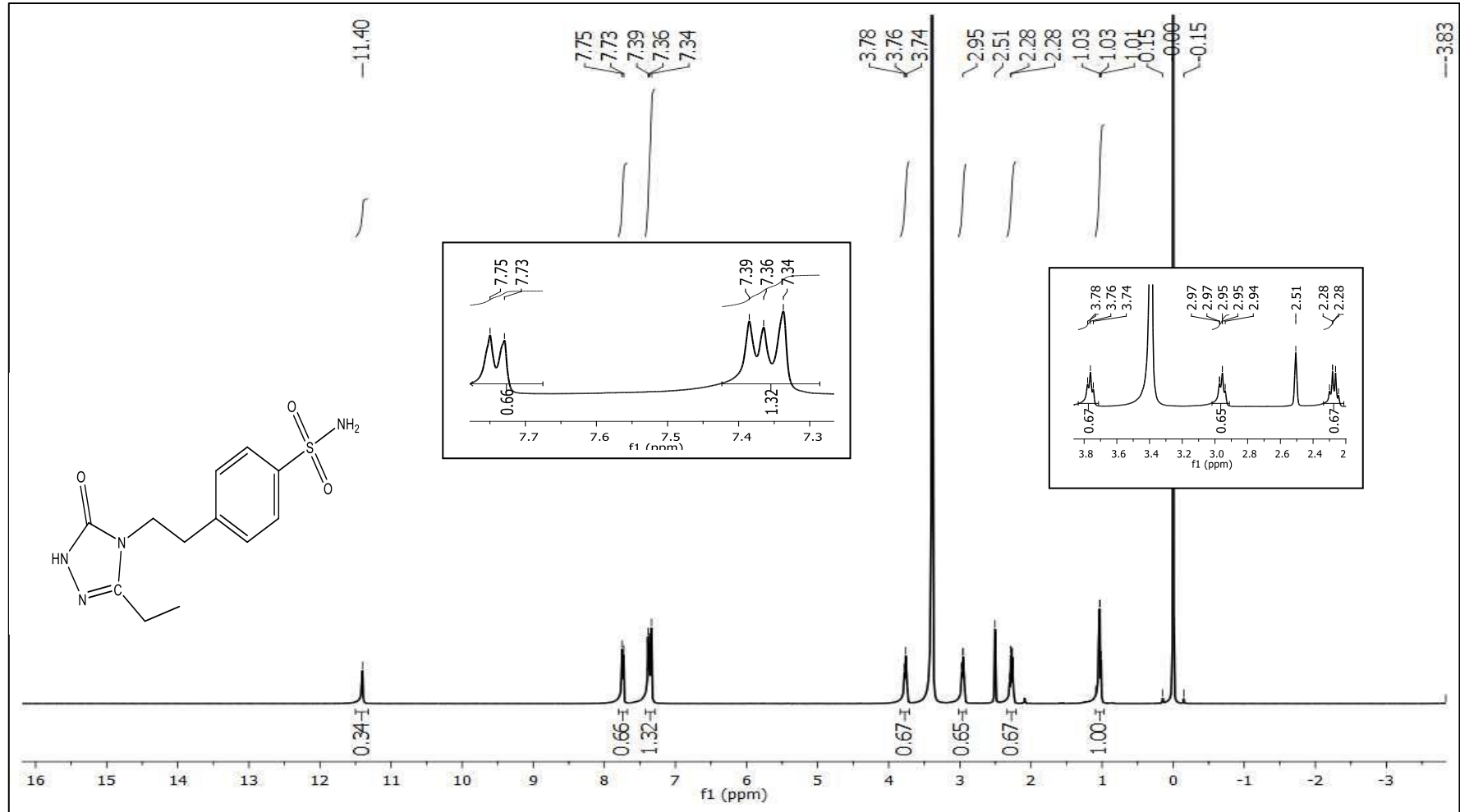
Ek Şekil 3. 75a bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu D₂O ile proton-döteryum izotop değişimi (Exchange)



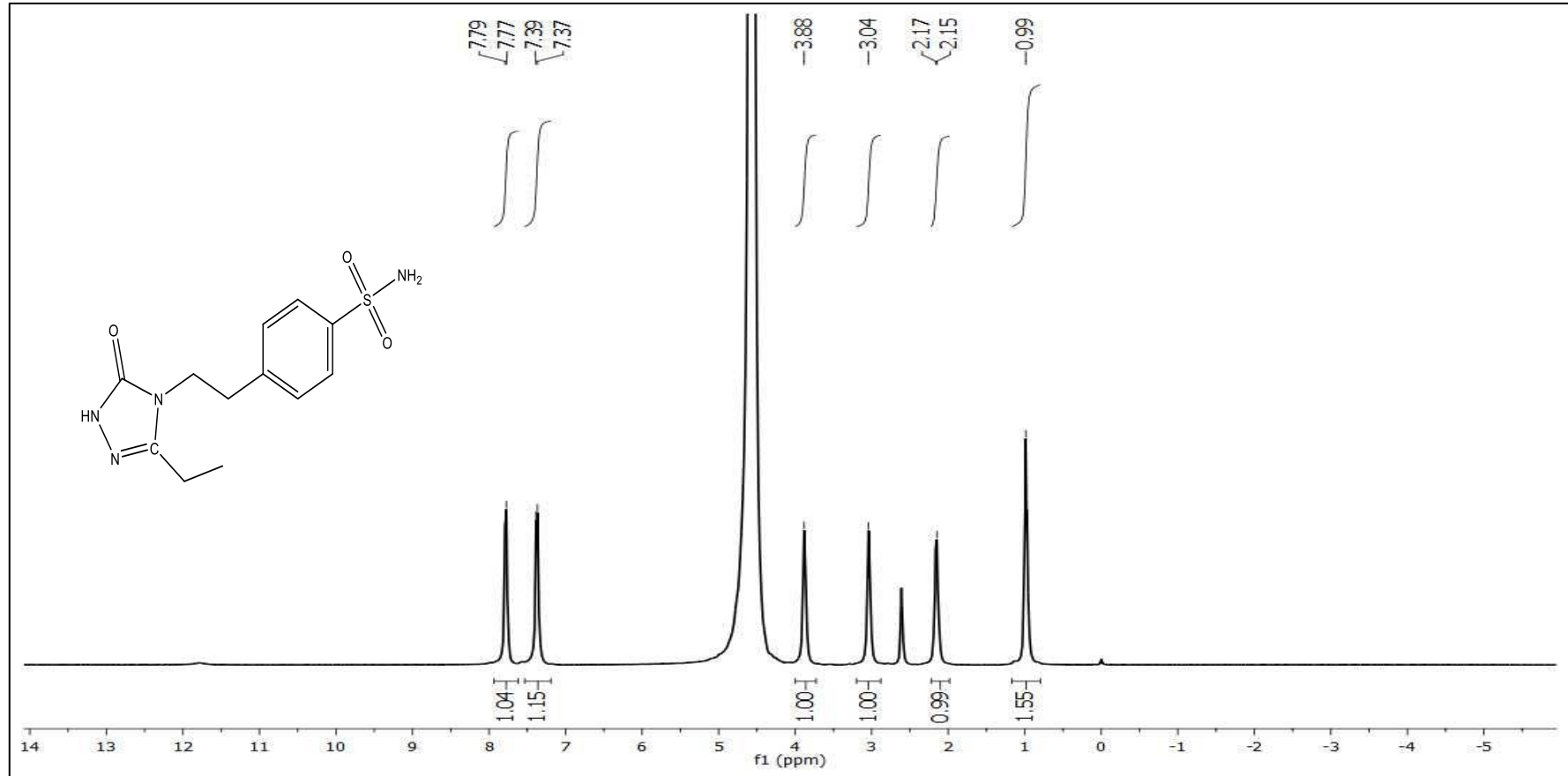
Ek Şekil 4. 75a bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu



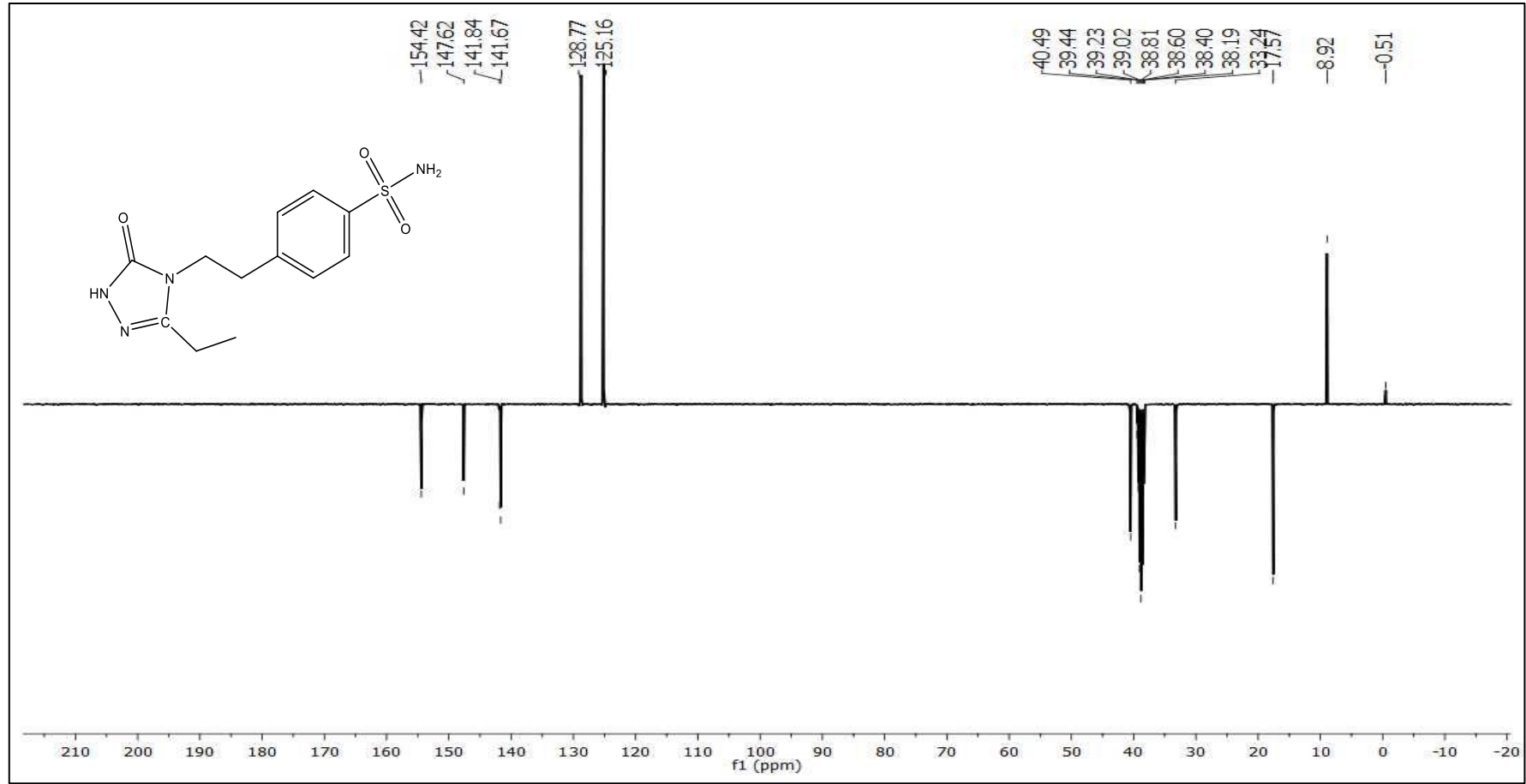
Ek Şekil 5. 75b bileşiğinin FT-IR spektrumu



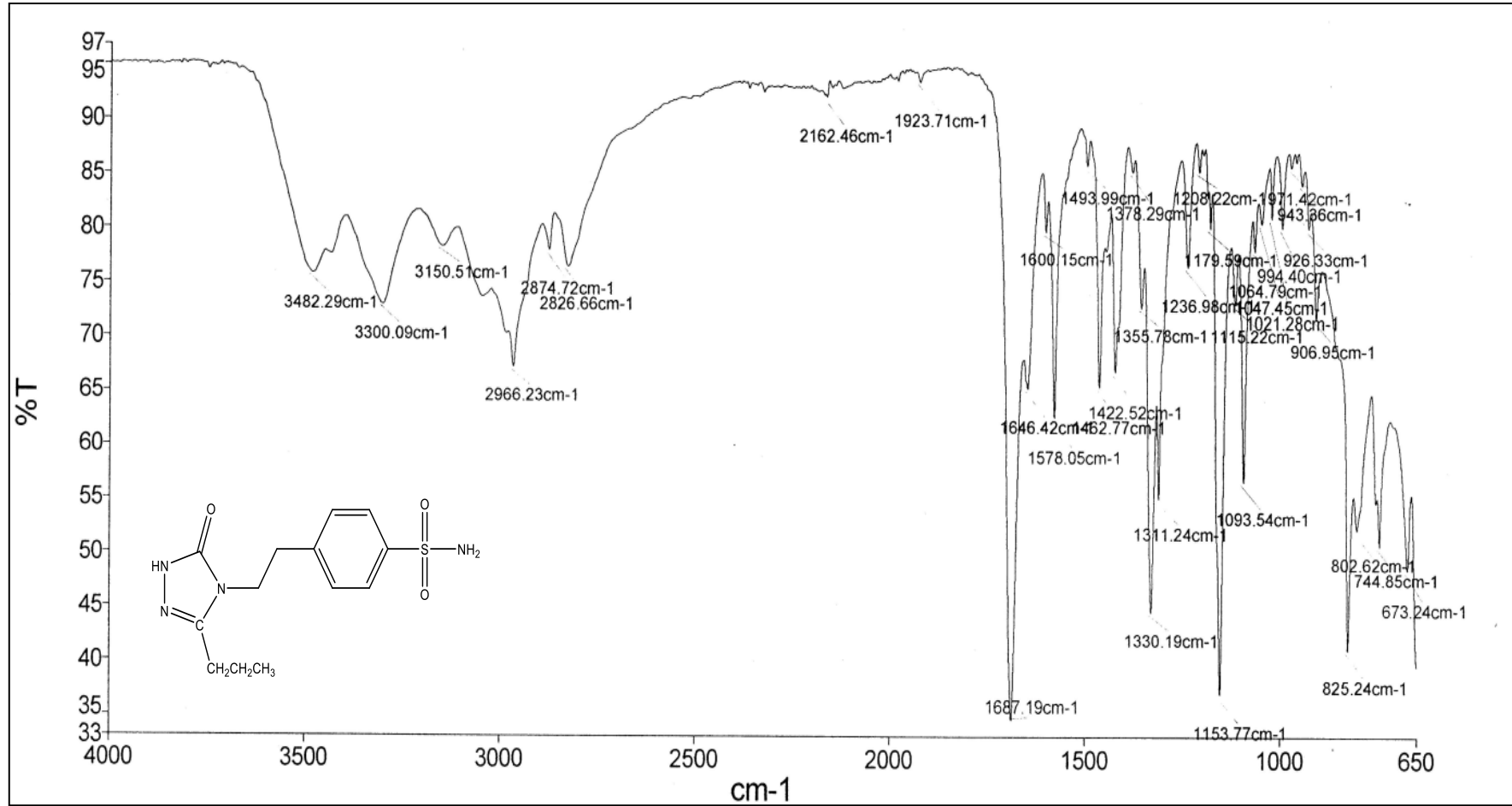
Ek Şekil 6. 75b bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



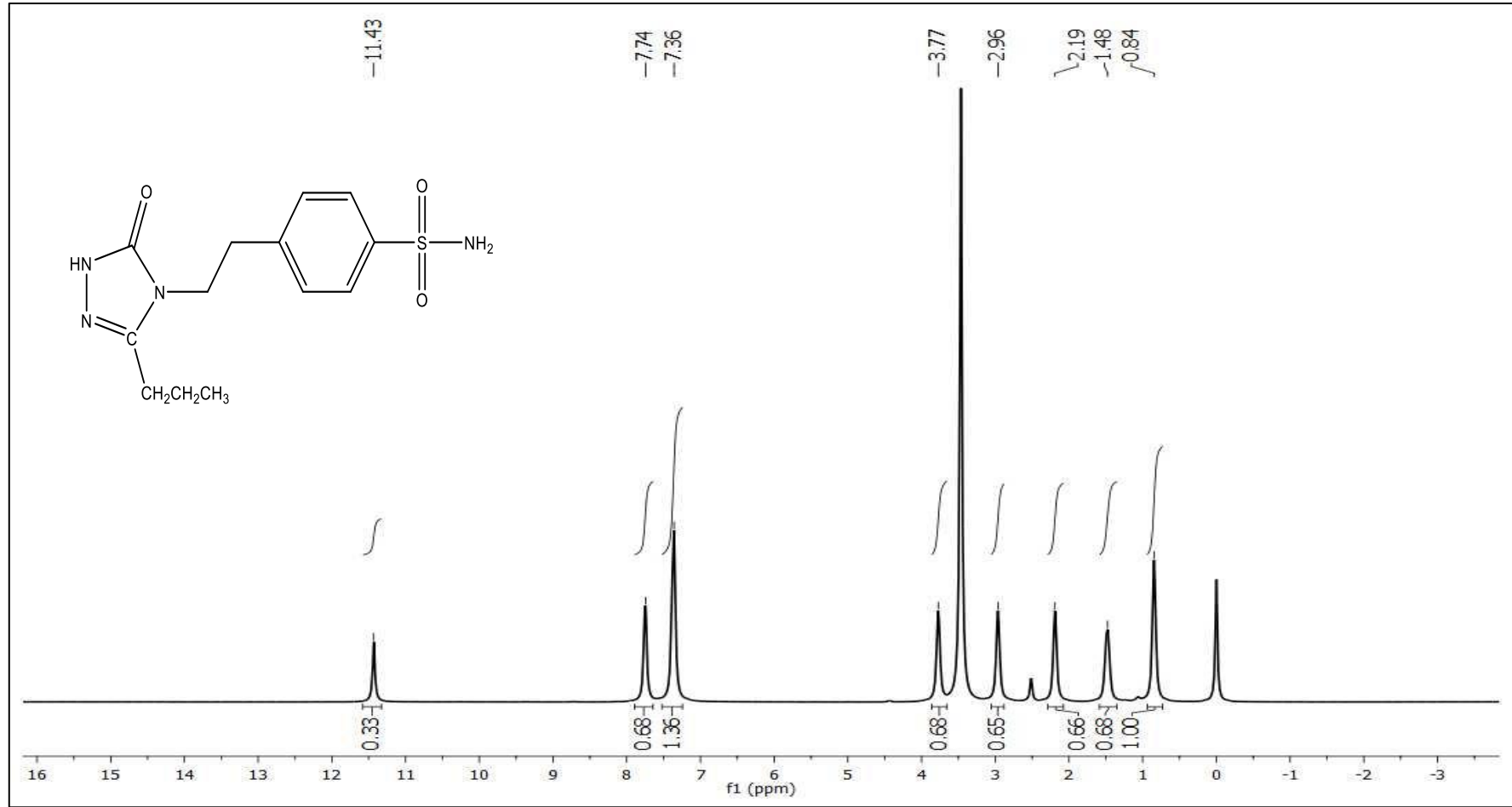
Ek Şekil 7. 75b bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu D₂O ile proton-döteryum izotop değişimi (Exchange)



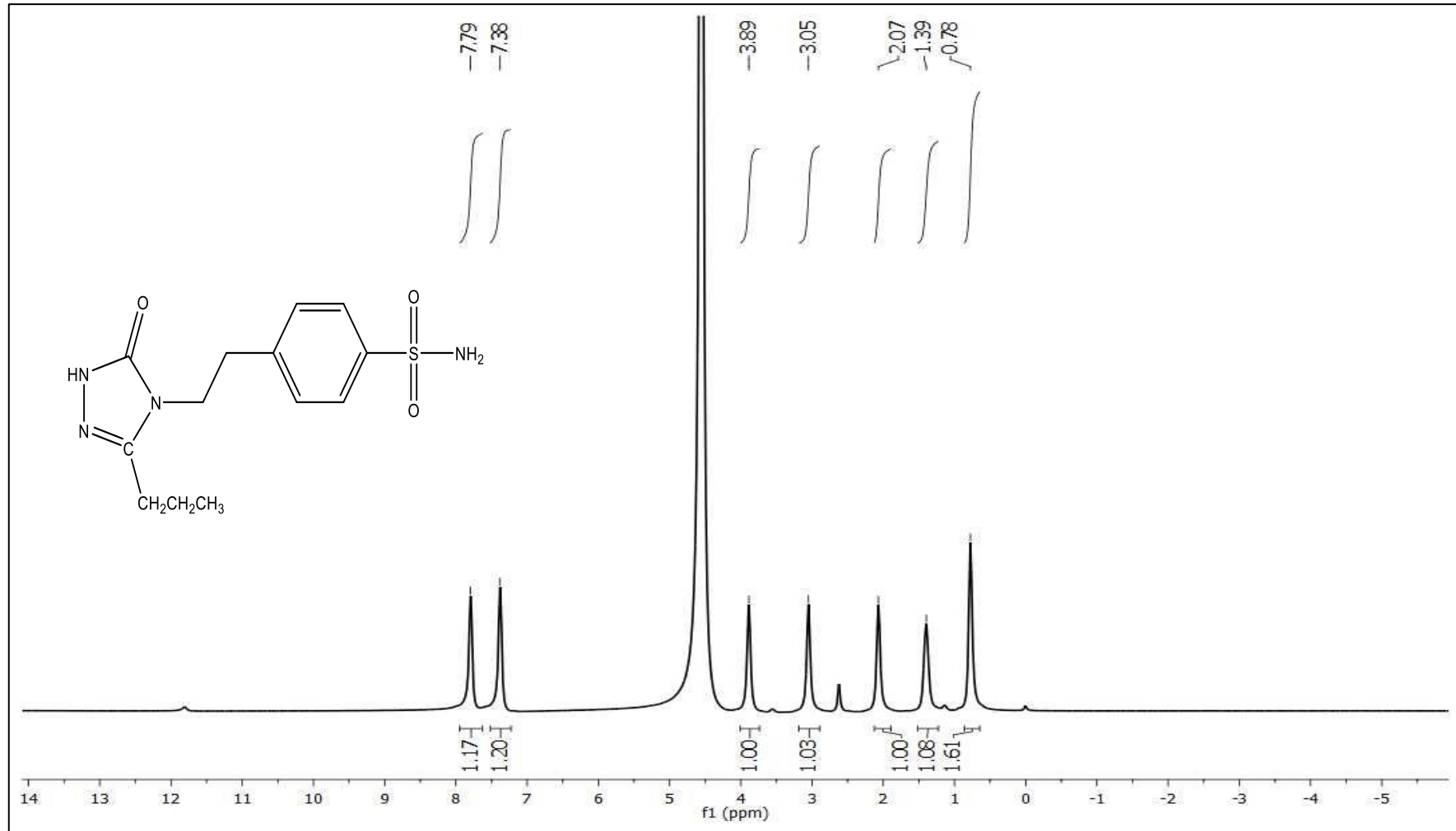
Ek Şekil 8. 75b bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ ve APT spektrumu



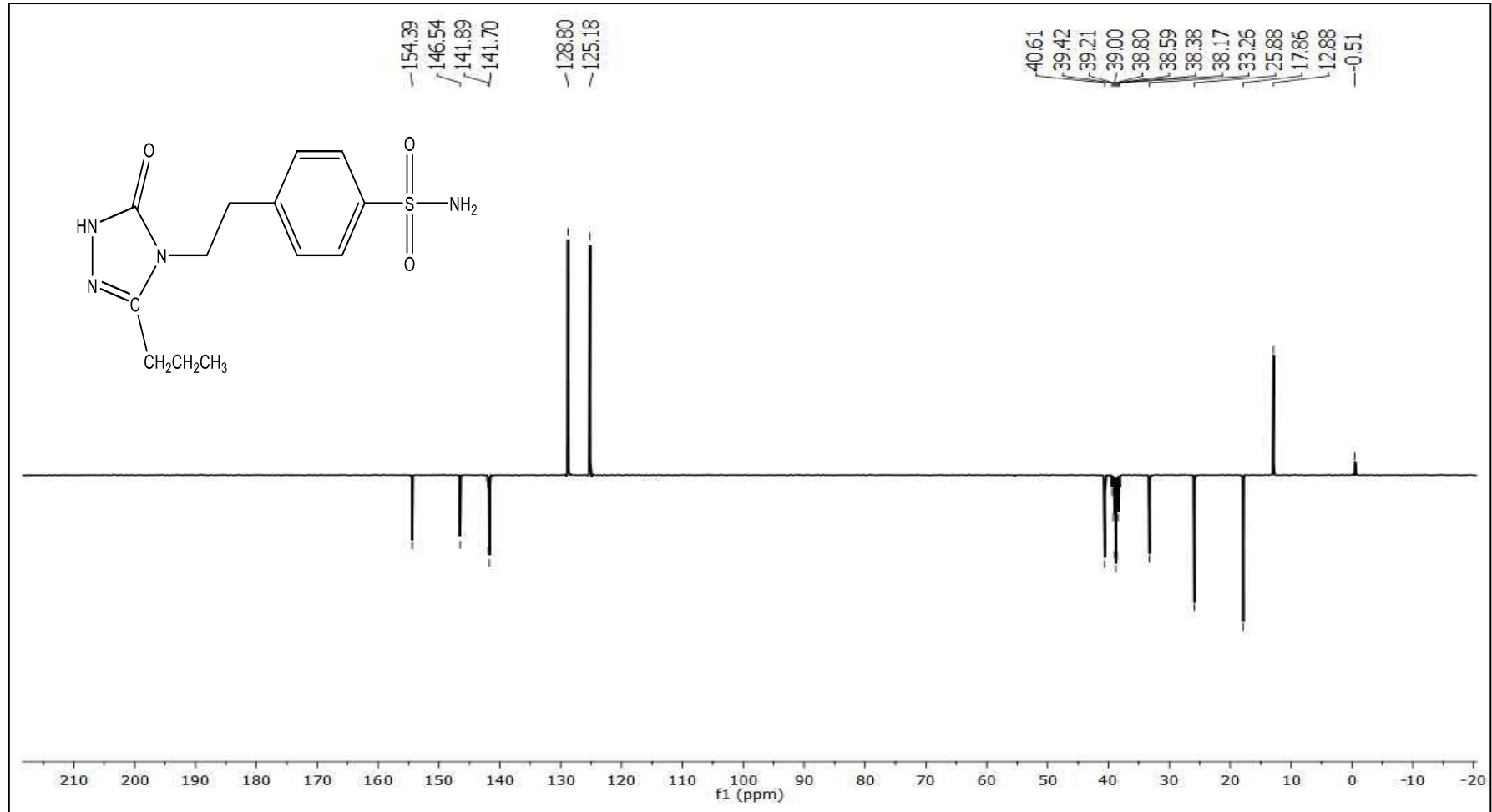
Ek Şekil 9. 75c bileşğinin FT-IR spektrumu



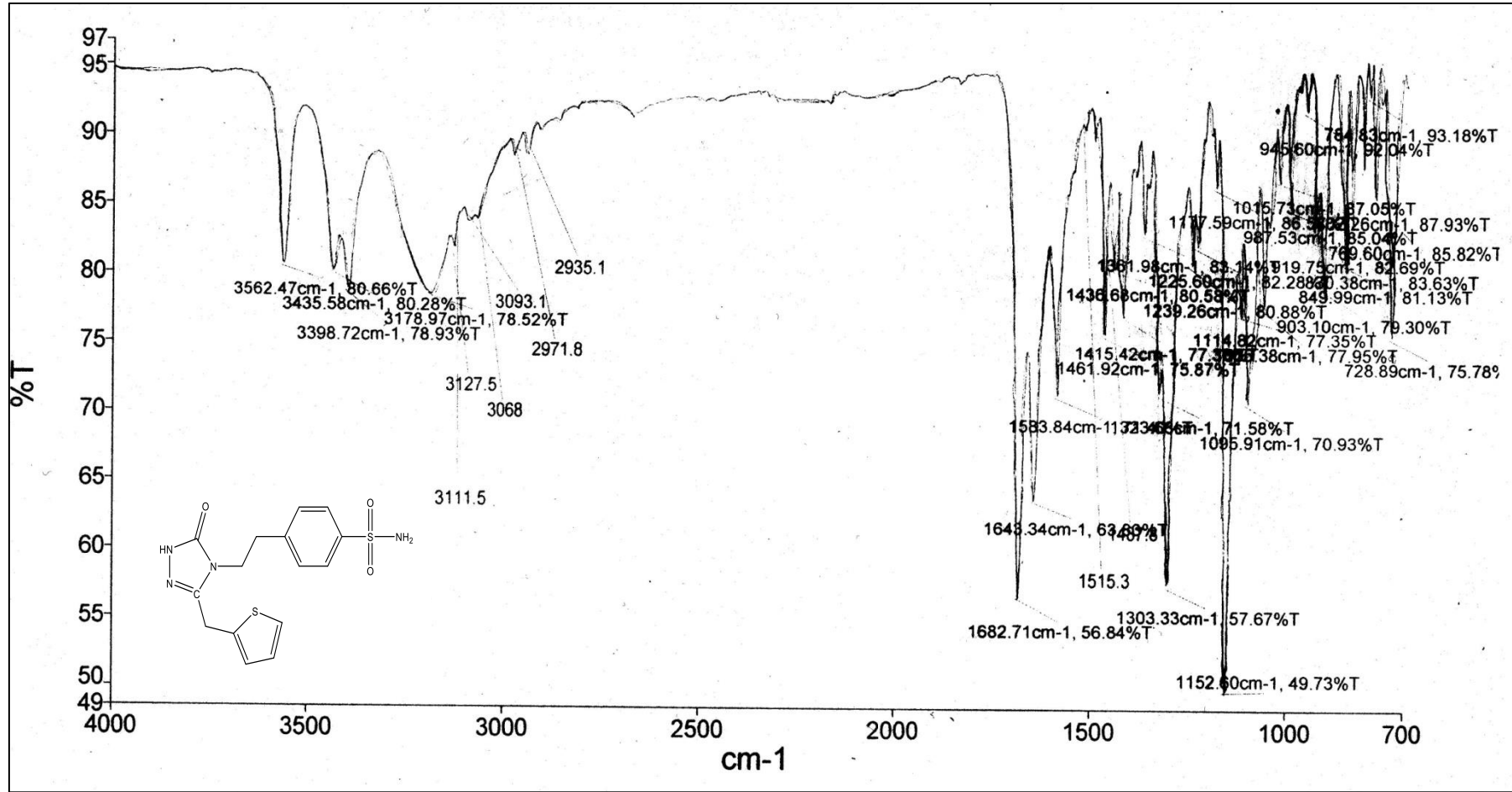
Ek Şekil 10. 75c bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



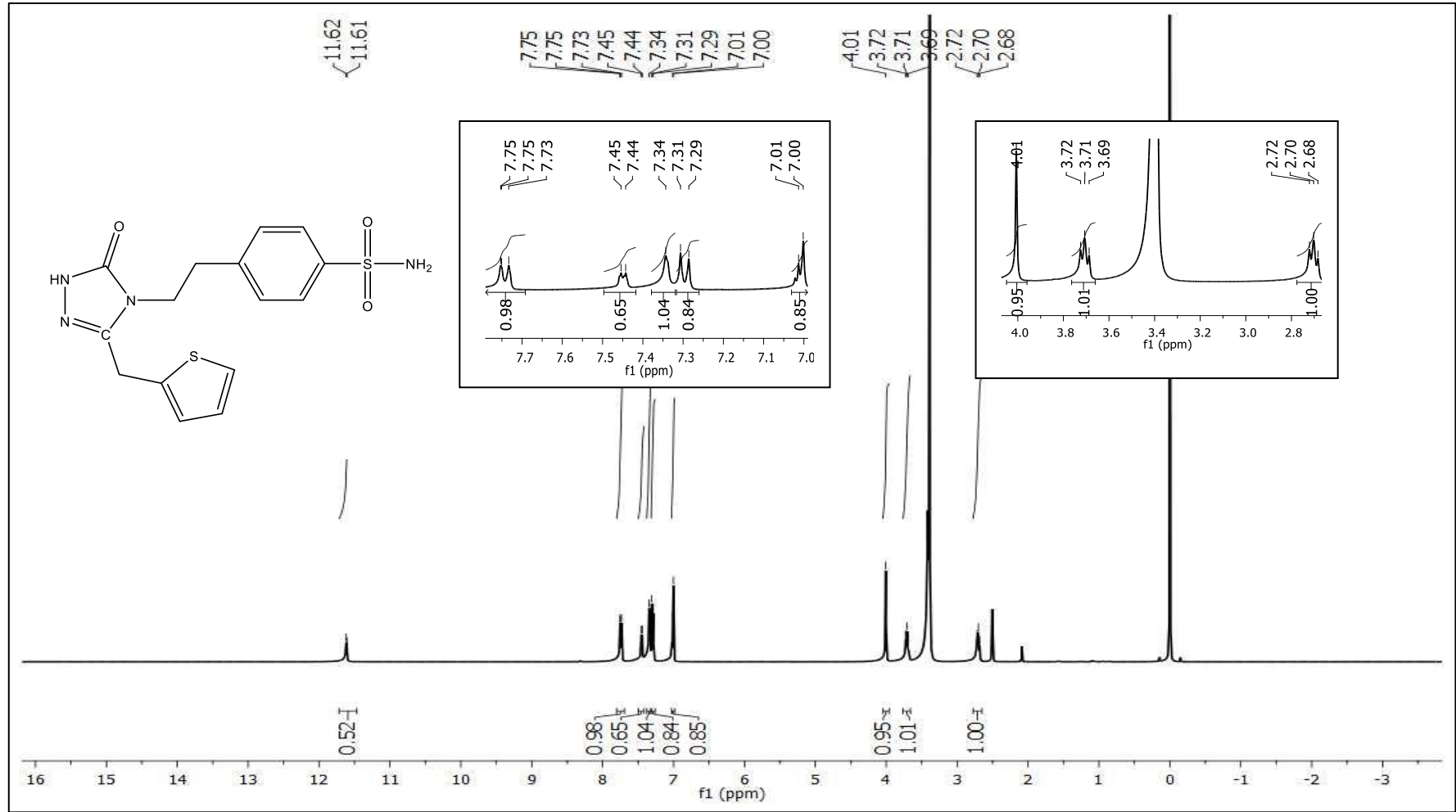
Ek Şekil 11. 75c bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu D₂O ile proton-döteryum izotop değişimi (Exchange)



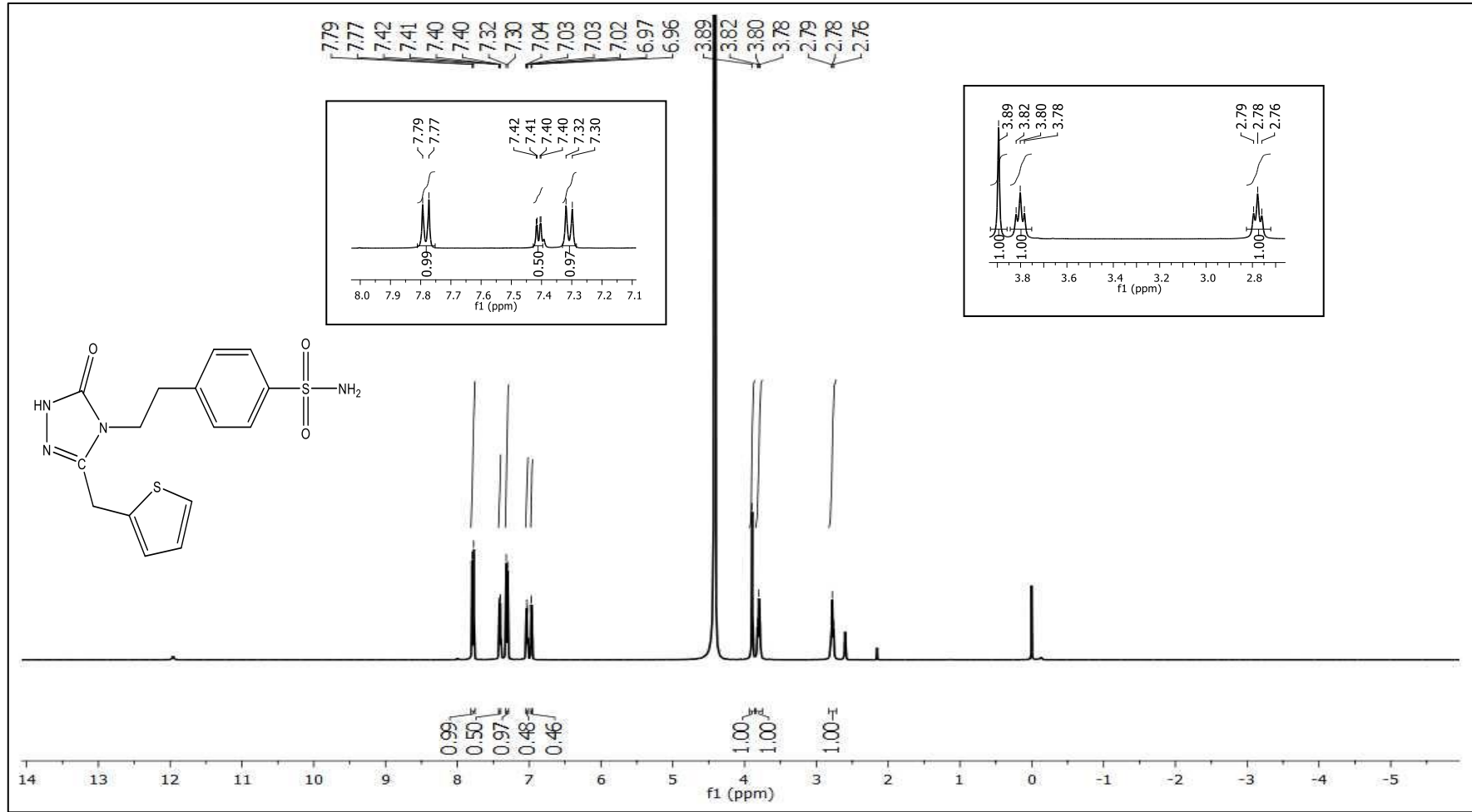
Ek Şekil 12. 75c bileşğinin $^{13}\text{C-NMR}$ ve APT spektrumu



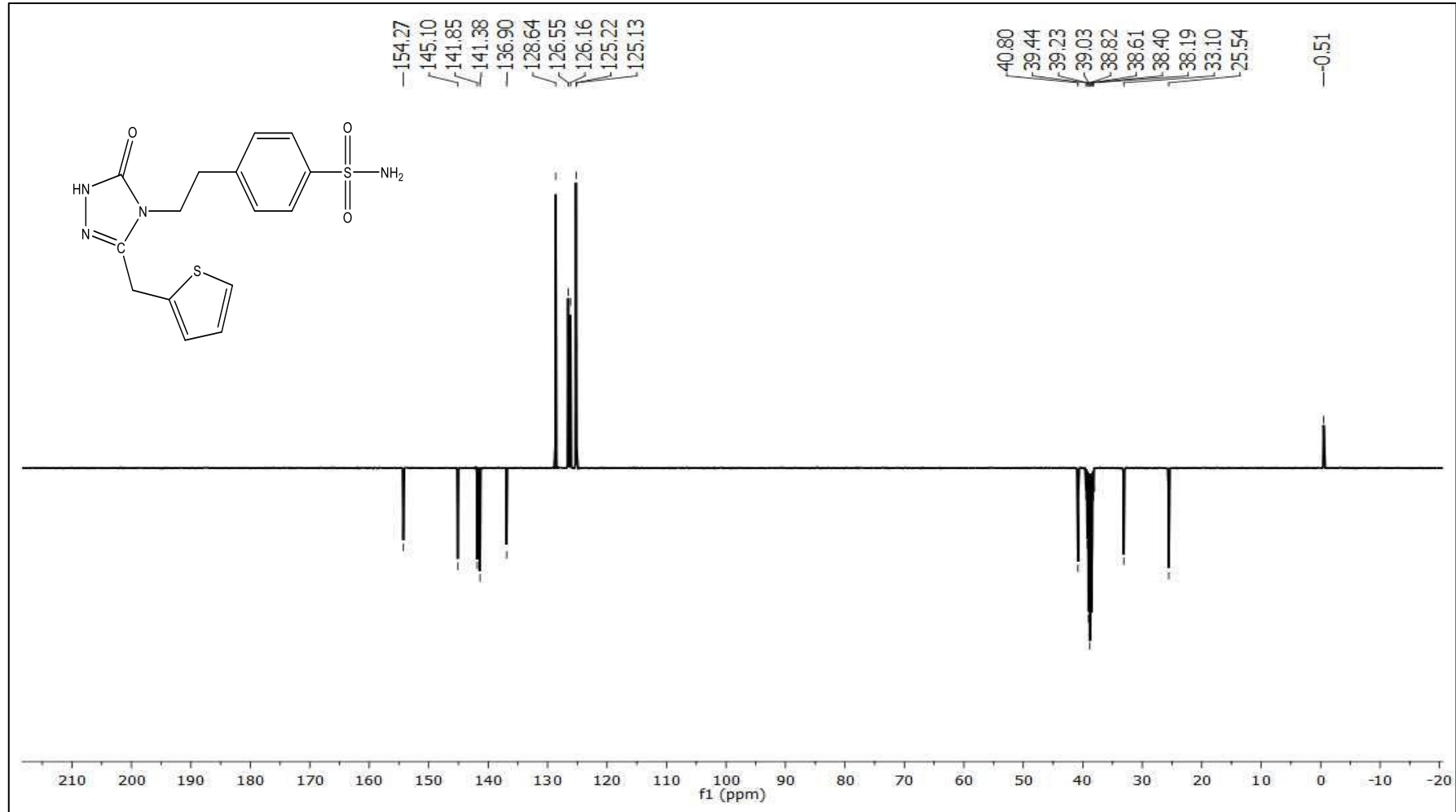
Ek Şekil 13. 75d bileşiminin FT-IR spektrumu



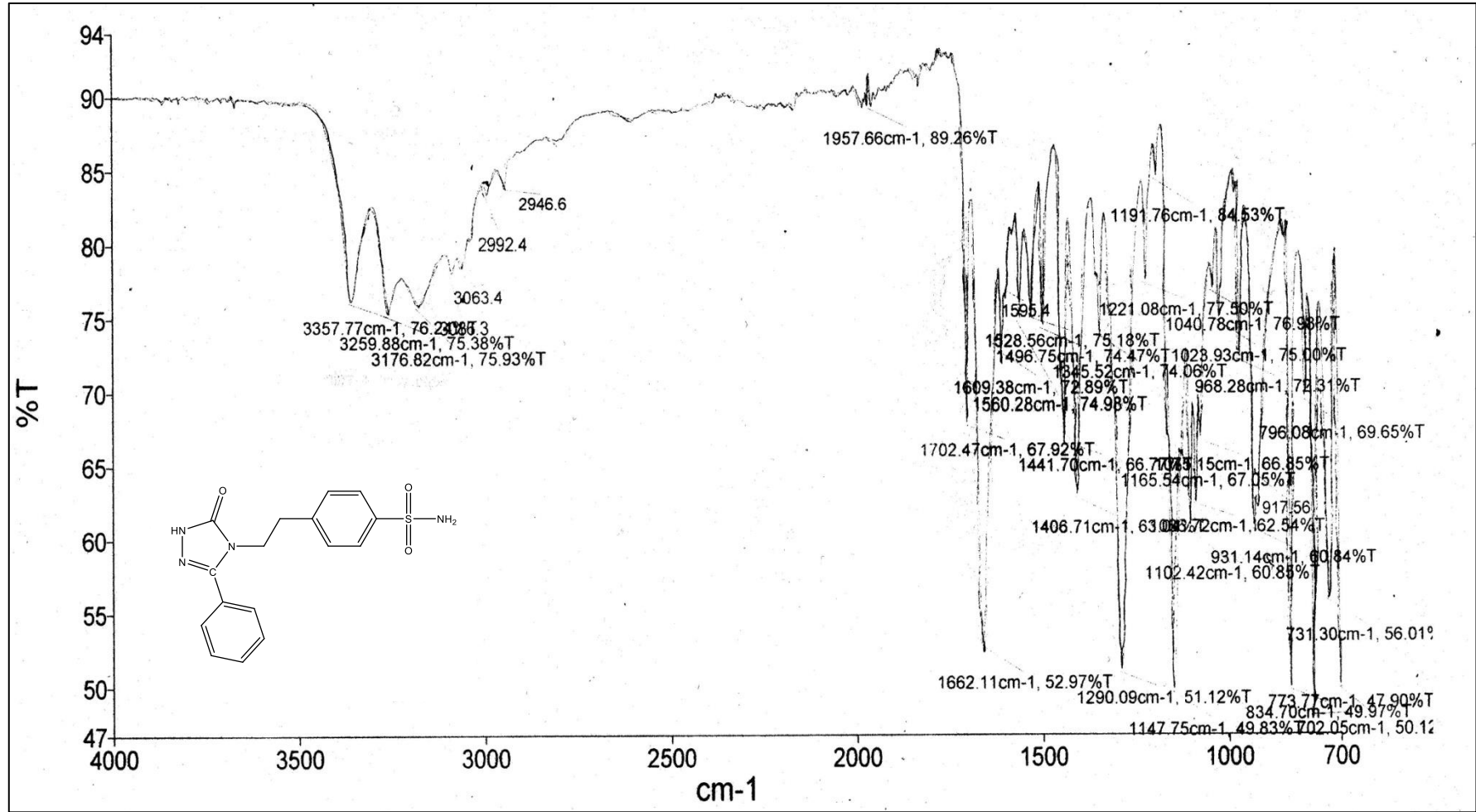
Ek Şekil 14. 75d bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



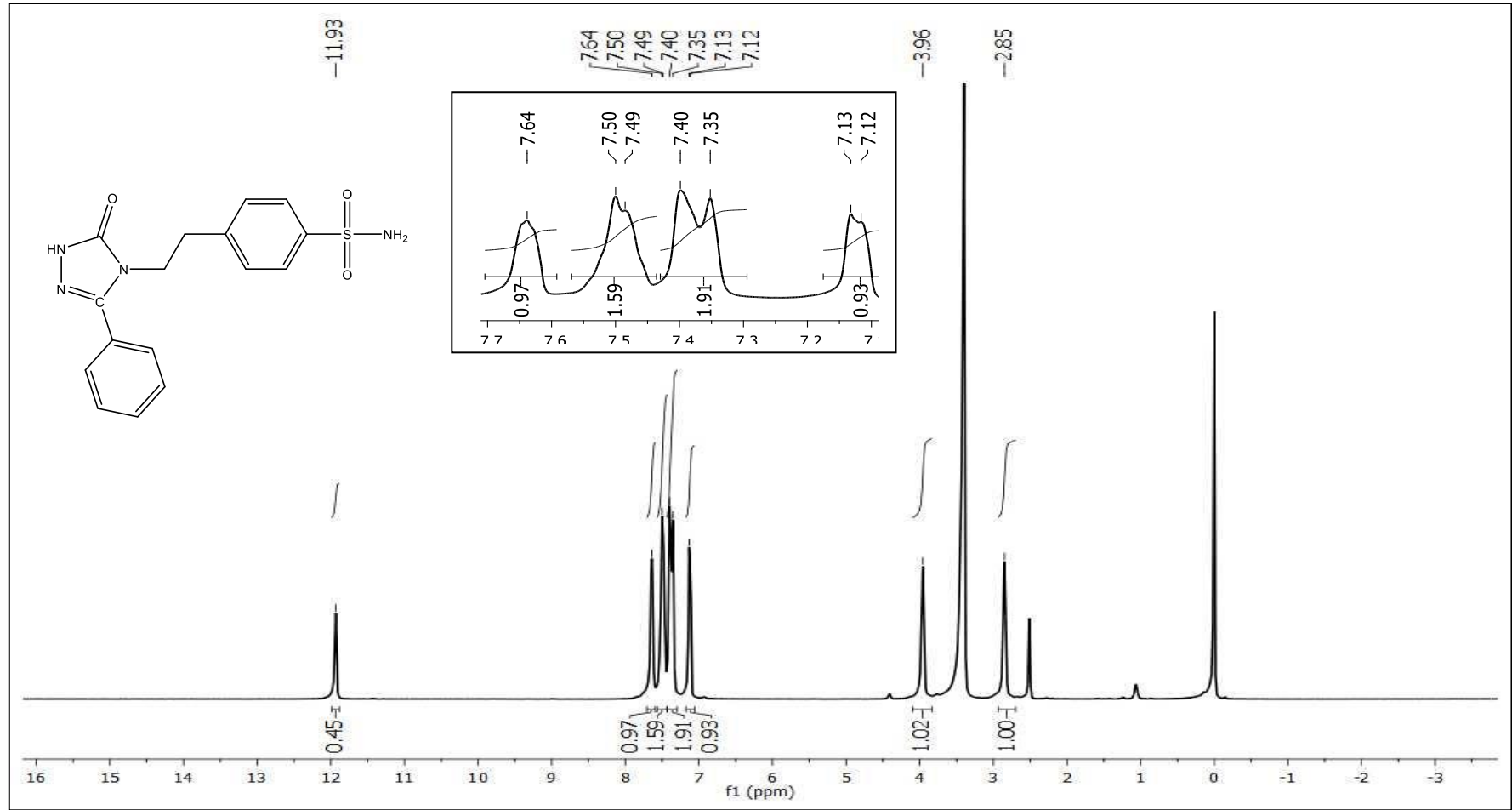
Ek Şekil 15. 75d bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu D₂O ile proton-döteryum izotop değişimi (Exchange)



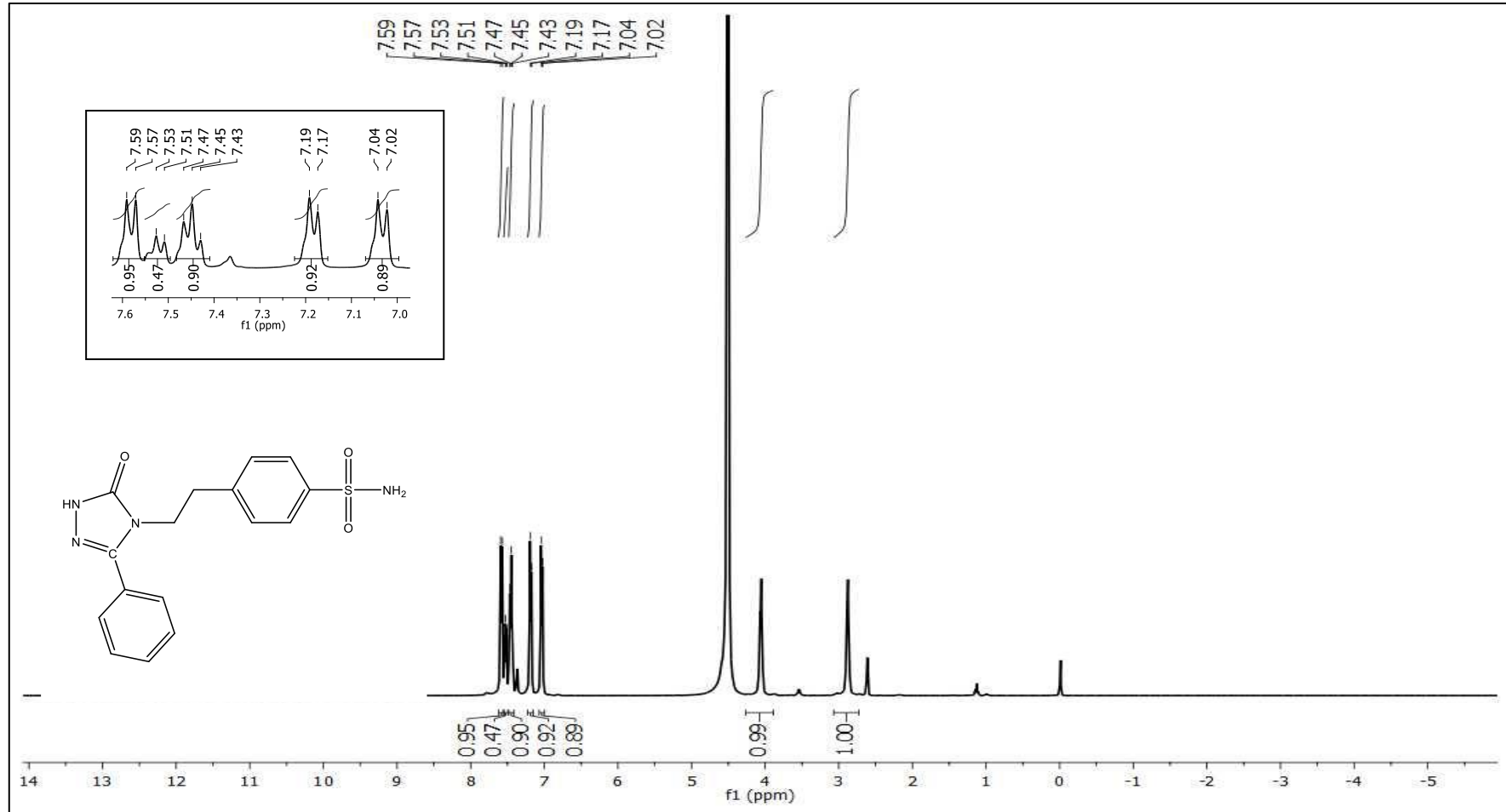
Ek Şekil 16. 75d bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu



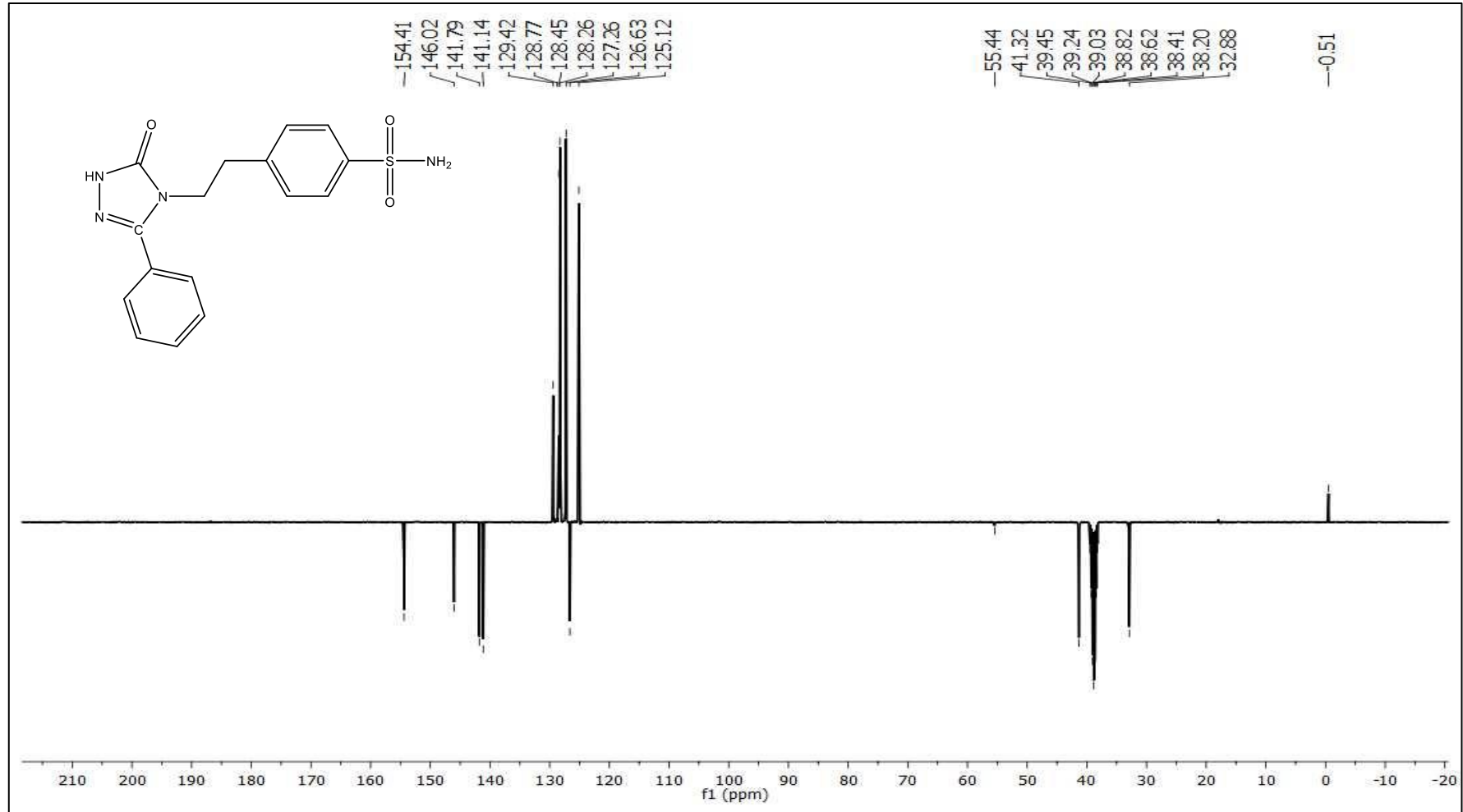
Ek Şekil 17. 75e bileşiğinin FT-IR spektrumu



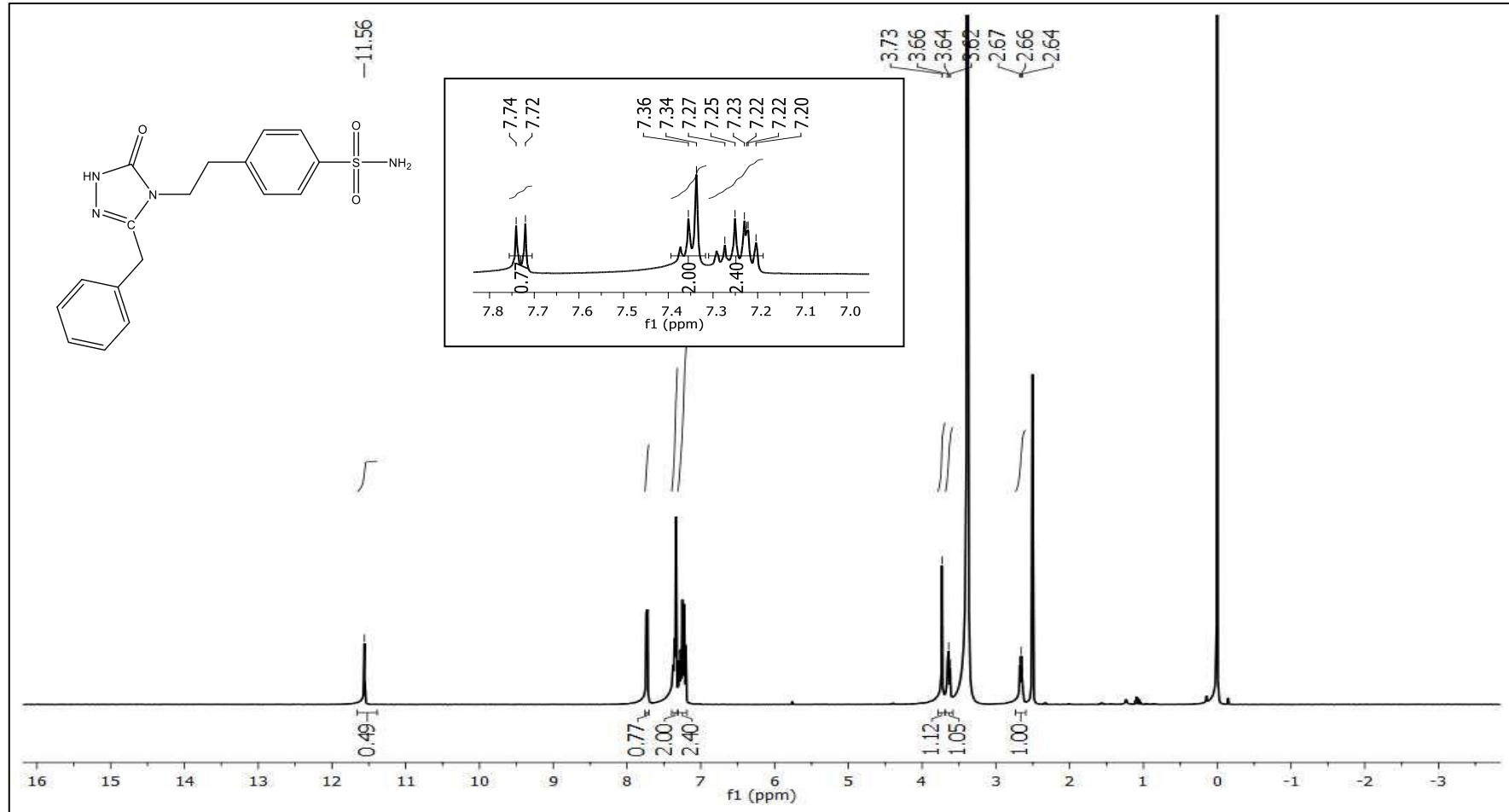
Ek Şekil 18. 75e bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



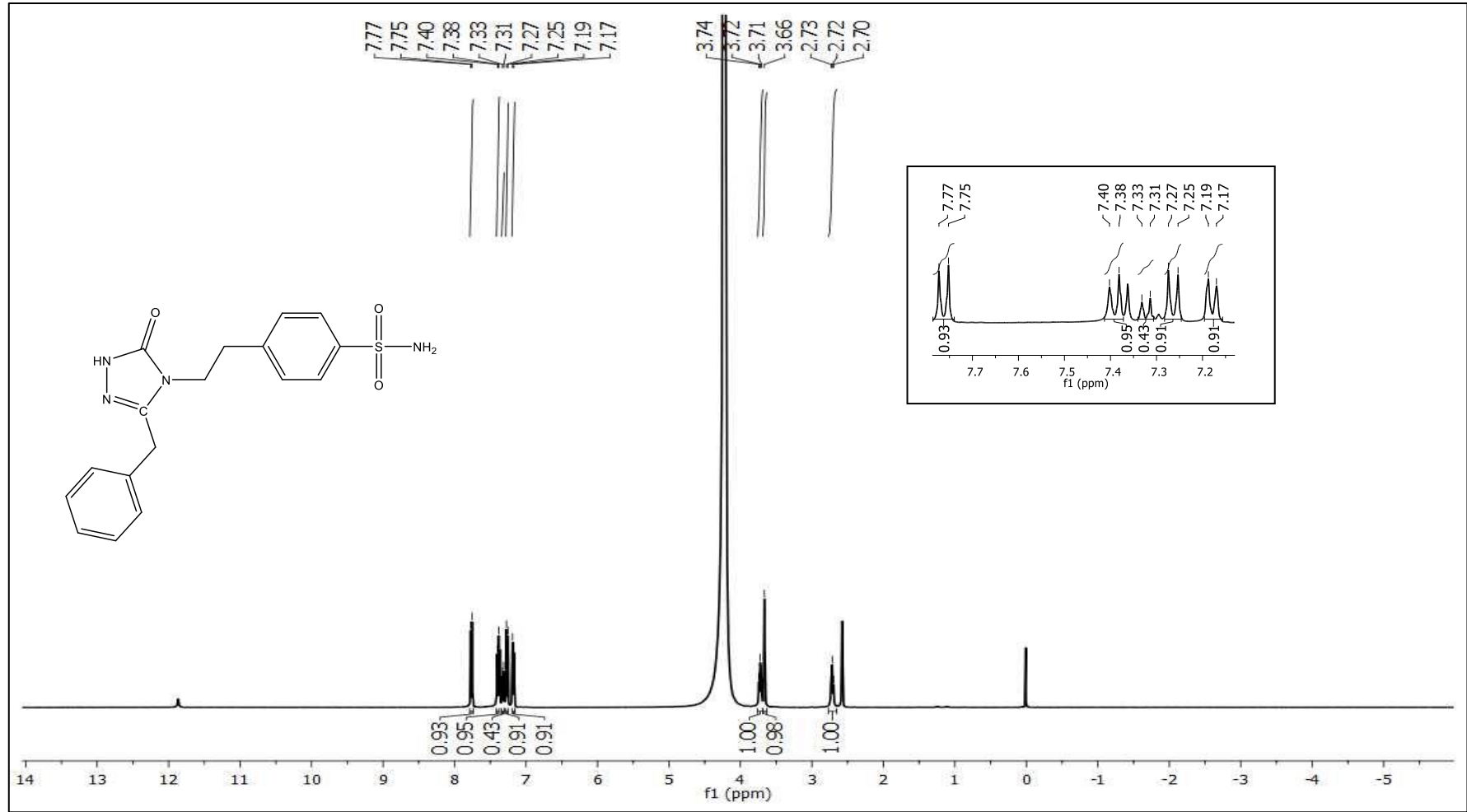
Ek Şekil 19. 75e bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu D₂O ile proton-döteryum izotop değişimi (Exchange)



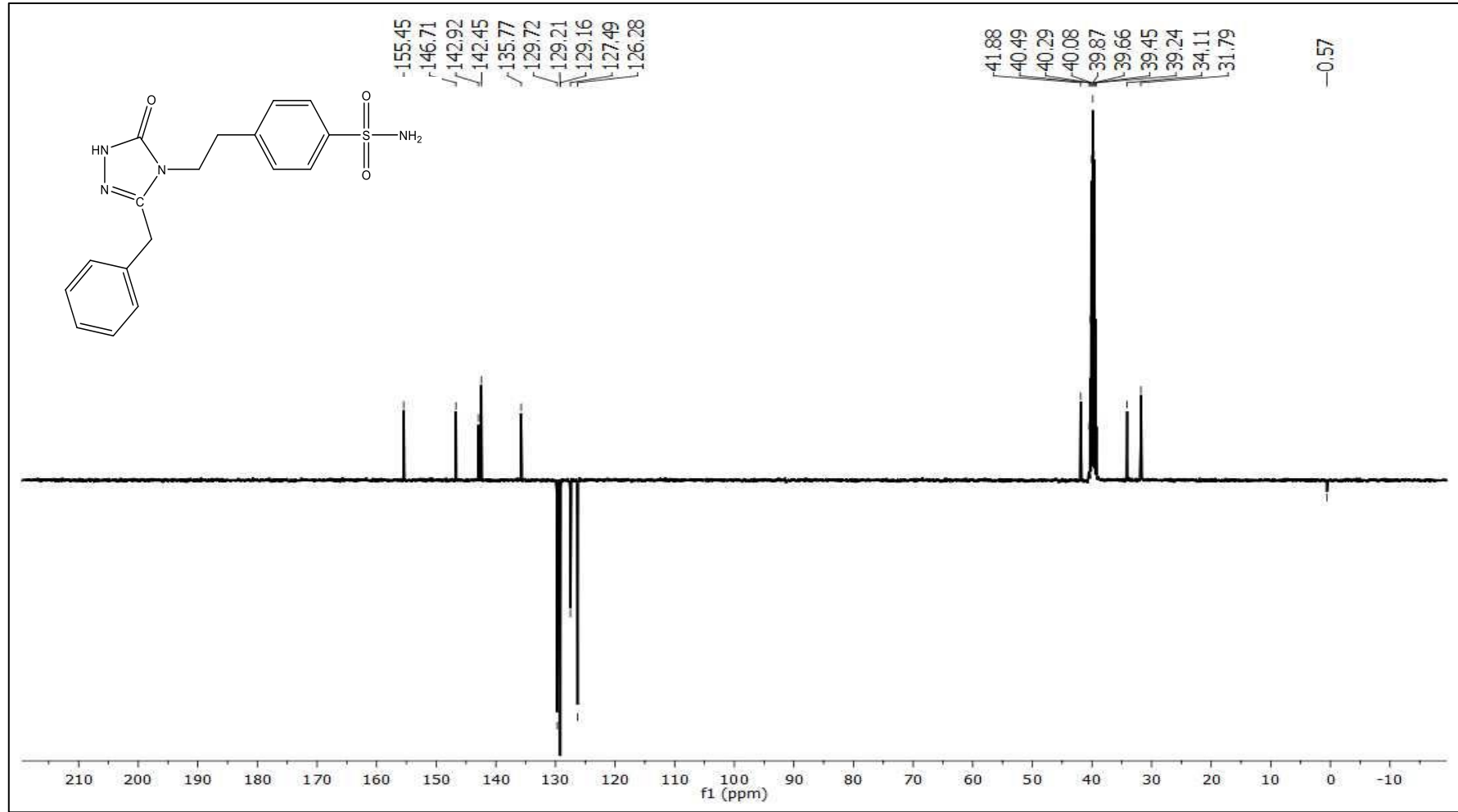
Ek Şekil 20. 75e bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu



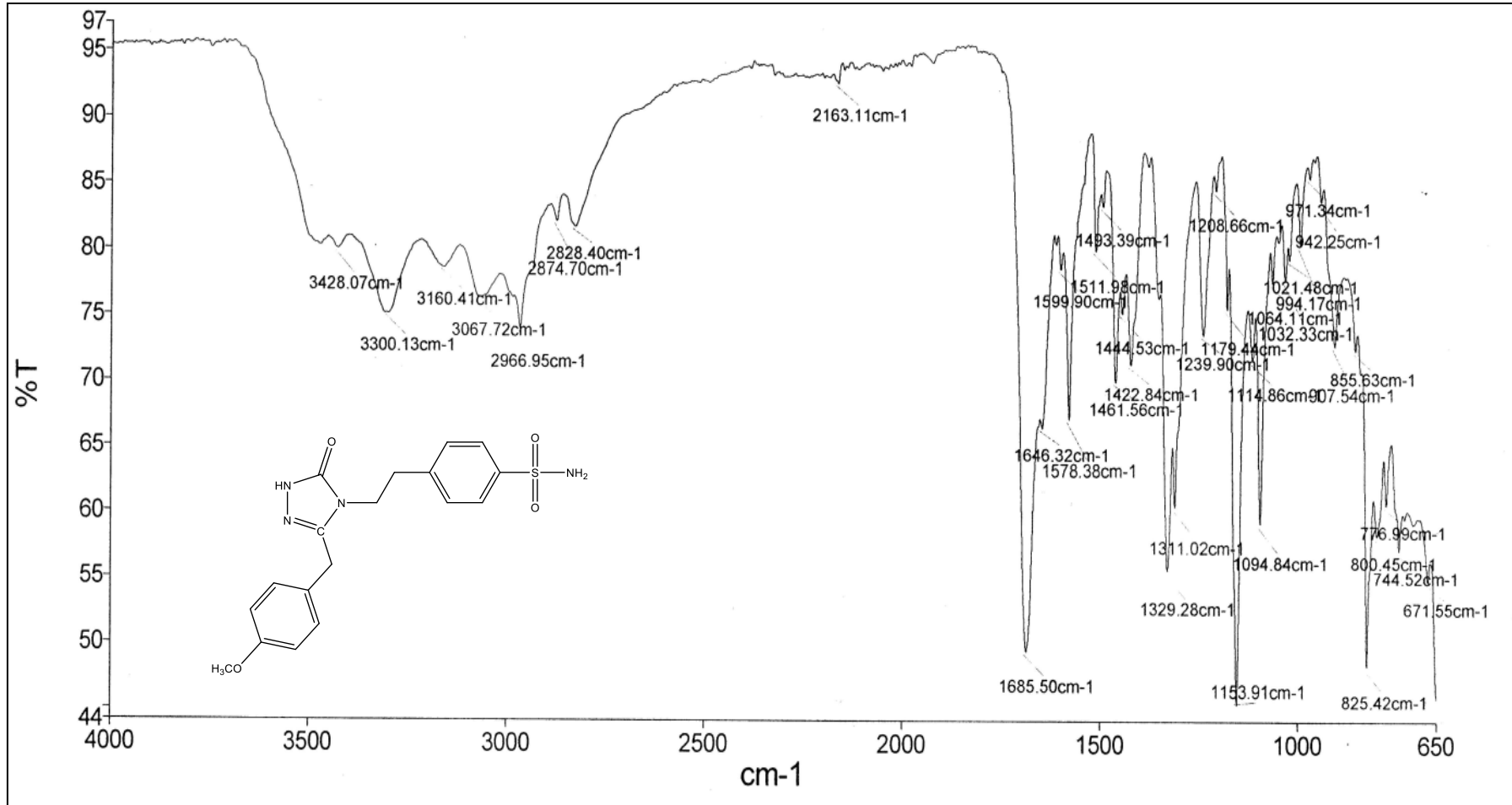
Ek Şekil 22. 75f bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



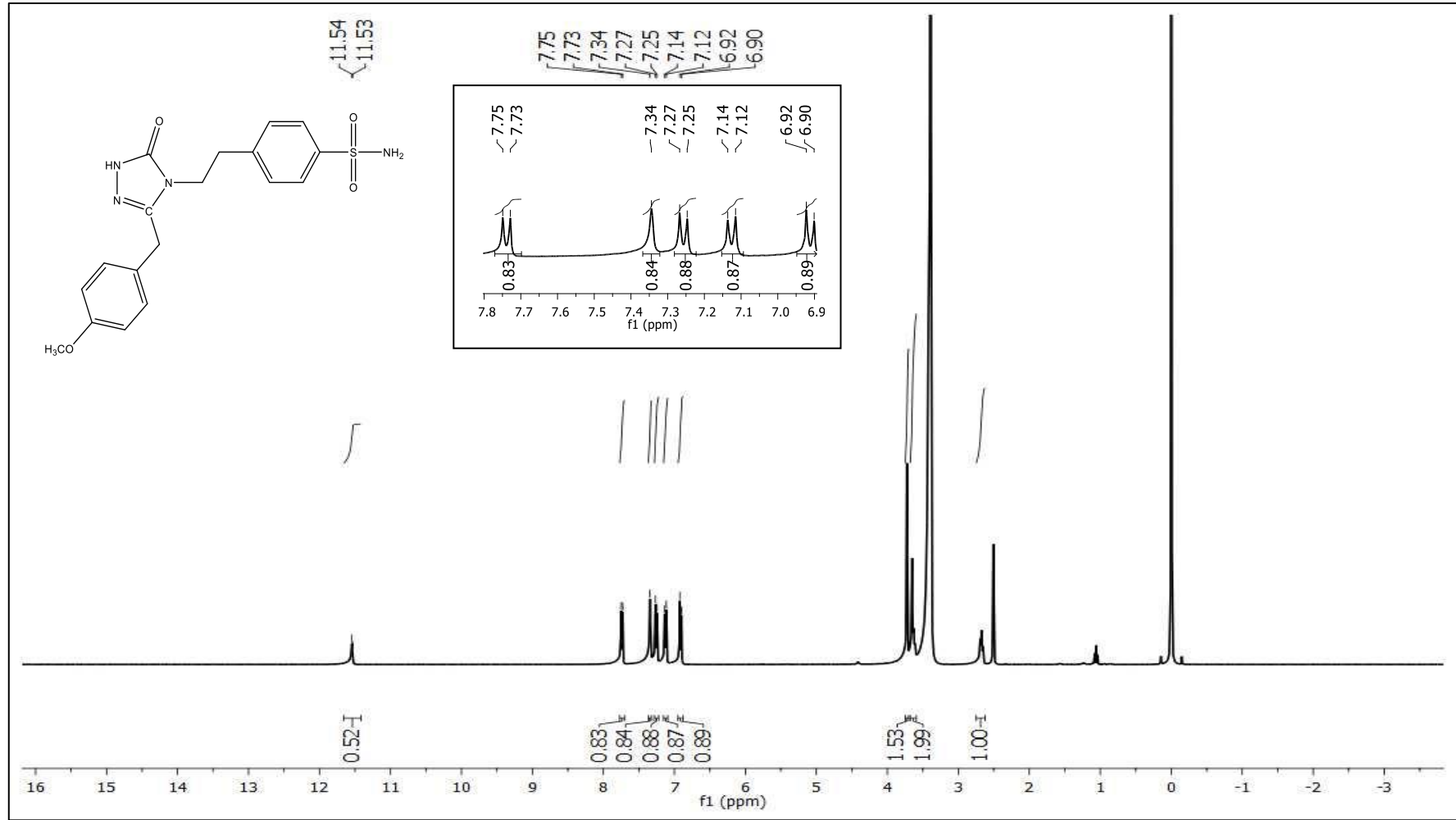
Ek Şekil 23. 75f bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu D_2O ile proton-döteryum izotop değişimi (Exchange)



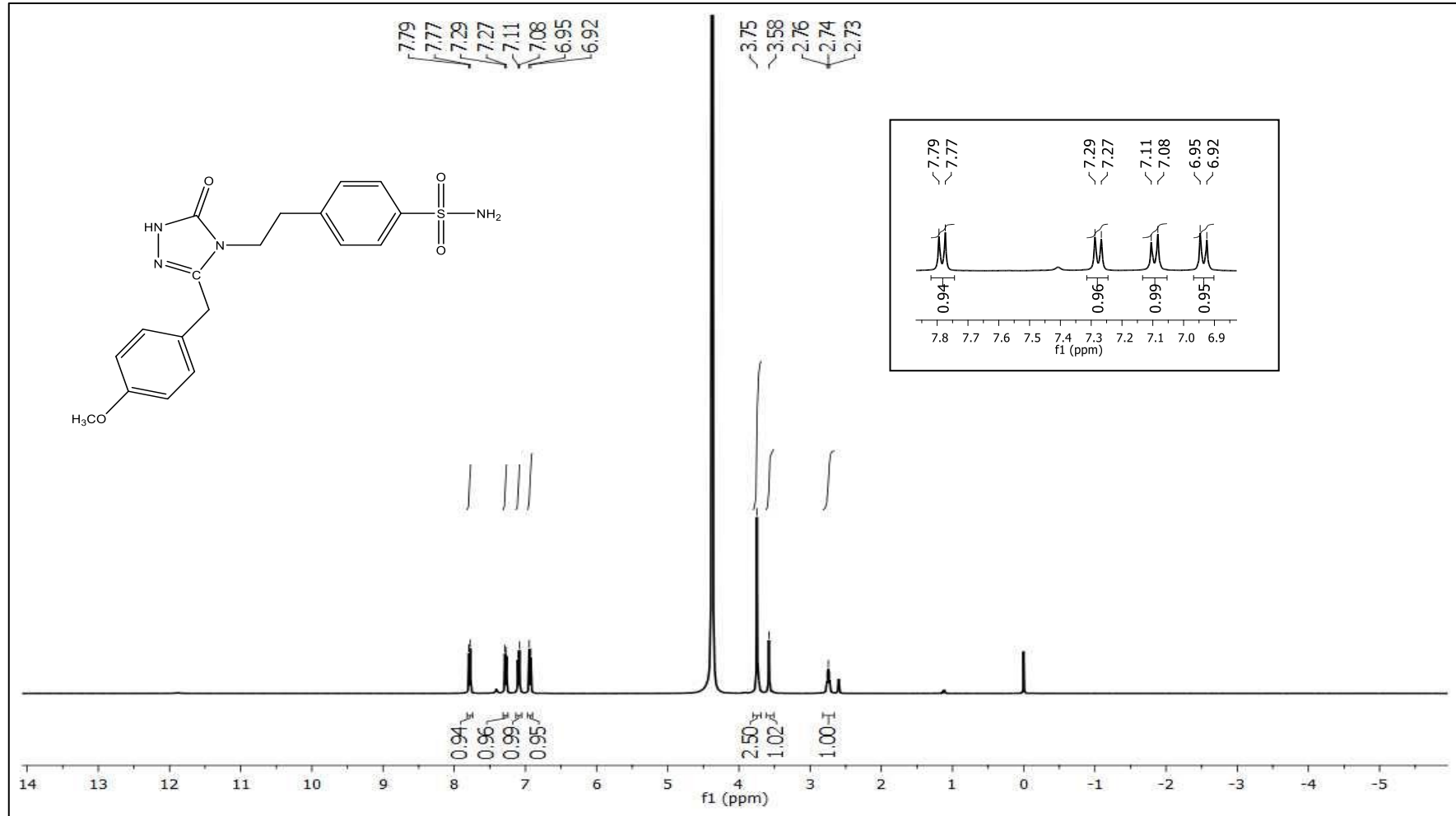
Ek Şekil 24. 75f bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu



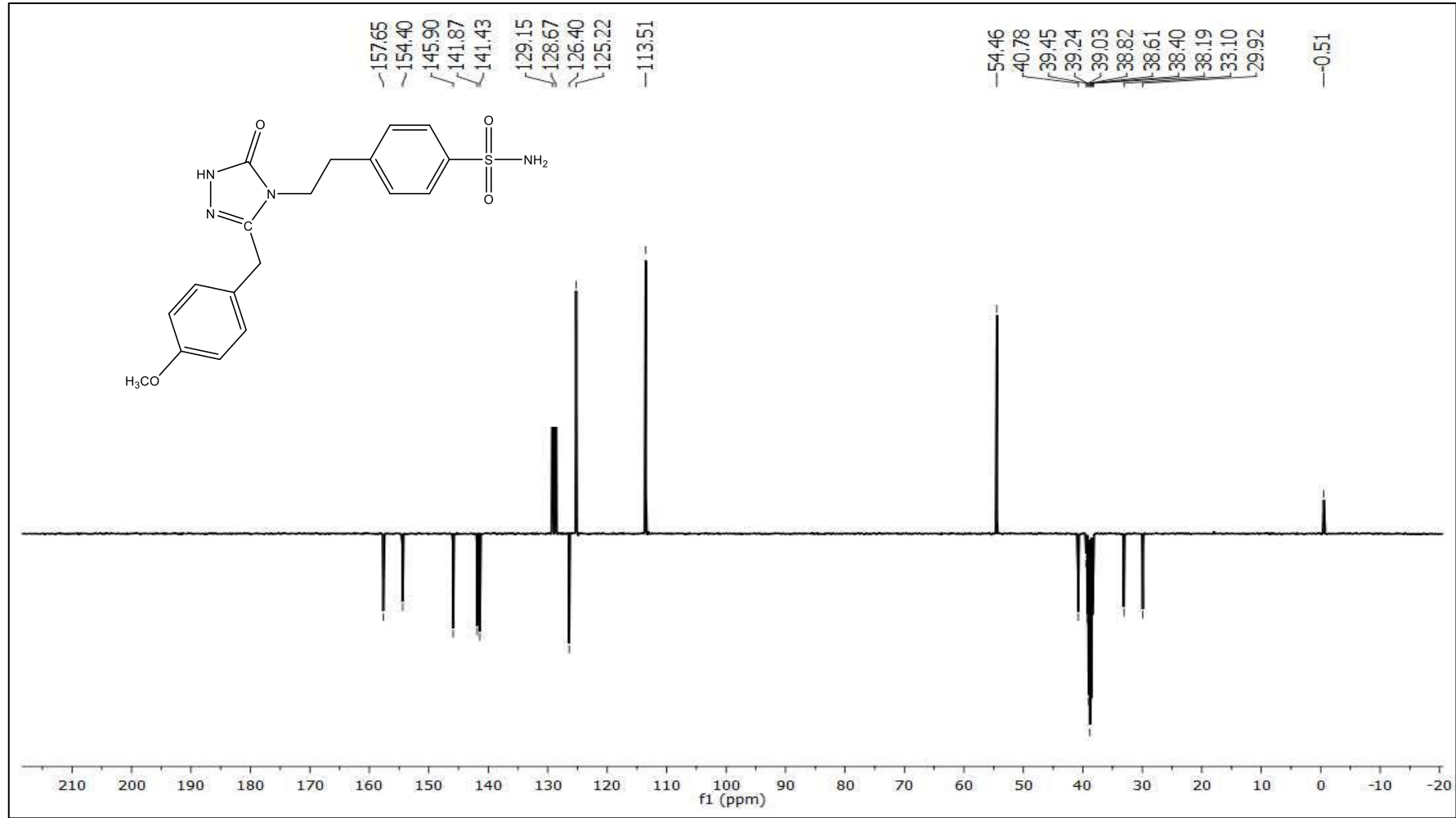
Ek Şekil 25. 75g bileşiğinin FT-IR spektrumu



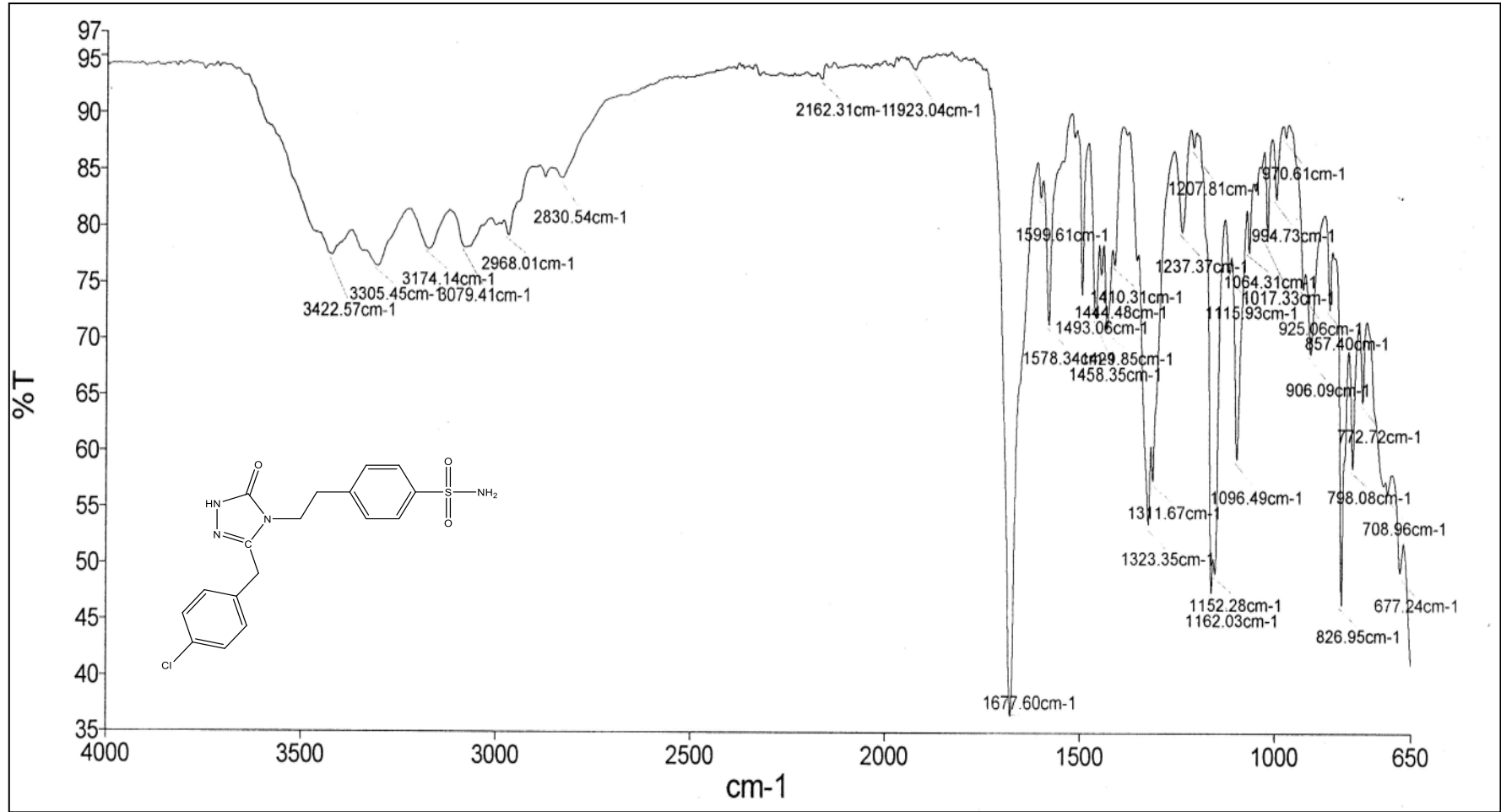
Ek Şekil 26. 75g bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



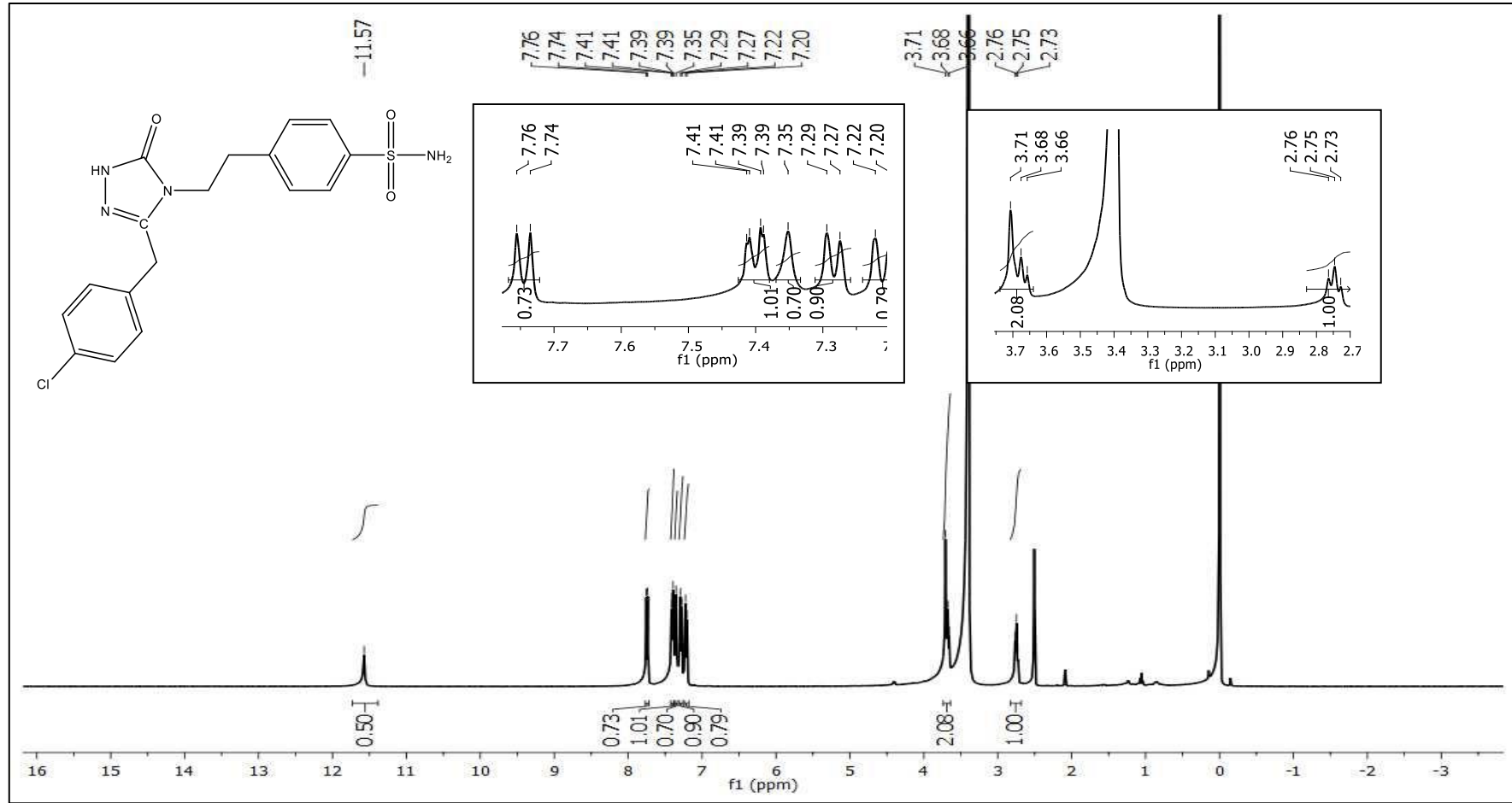
Ek Şekil 27. 75g bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu D₂O ile proton-döteryum izotop değişimi (Exchange)



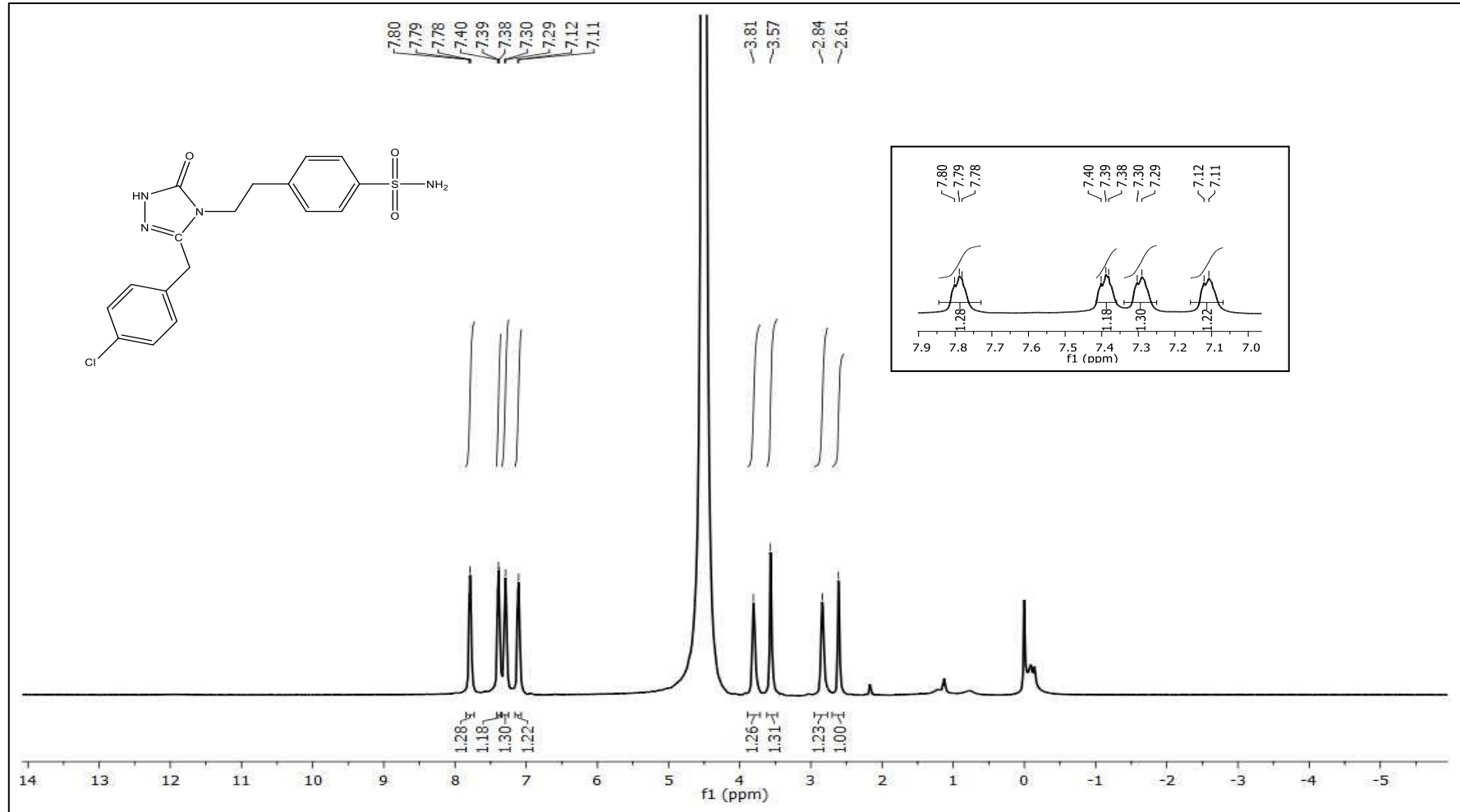
Ek Şekil 28. 75g bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu



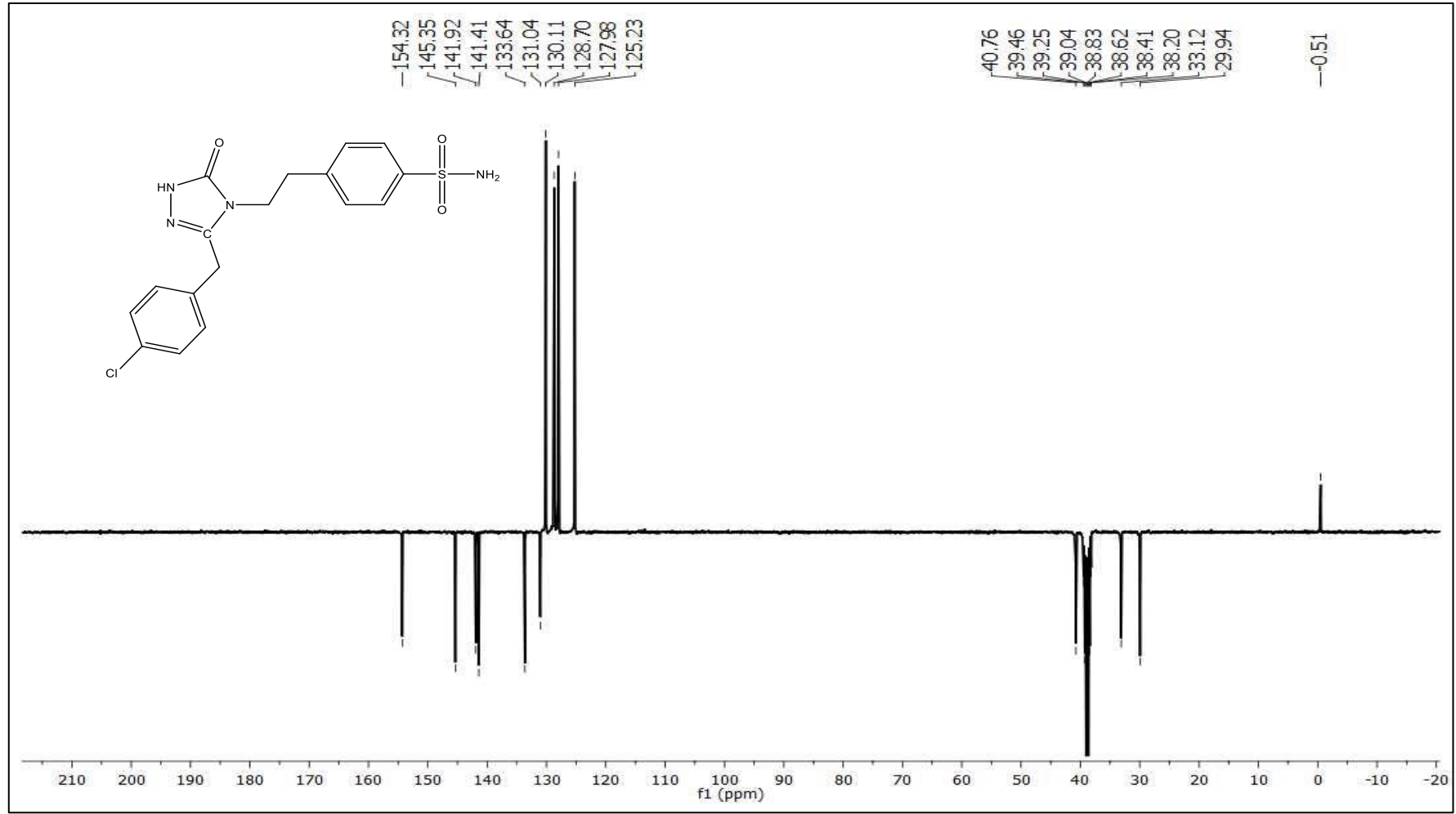
Ek Şekil 29. 75h bileşiğinin FT-IR spektrumu



Ek Şekil 30. 75h bileşğinin ¹H-NMR spektrumu



Ek Şekil 31. 75h bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu D₂O ile proton-döteryum izotop değişimi (Exchange)



Ek Şekil 32. 75h bileşiğinin ¹³C-NMR ve APT spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

İlkokulu Aydın Efeler ilköğretim okulunda okudu. Ortaokulu Muğla/ Yatağan Cumhuriyet İlköğretim okulunda tamamladı. 2003 yılında Ankara Kalaba lisesinden mezun olduktan sonra 2018 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümünden mezun olduktan sonra 2018 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümünde yüksek lisansa başladı ve son sınıf öğrencisi olarak eğitimine devam etmektedir.