

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**TİYOFEN TAŞIYAN YENİ 1,2,4-TRİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ  
VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Sadık DENİZ**

**HAZİRAN 2015  
TRABZON**



**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**TİYOFEN TAŞIYAN YENİ 1,2,4-TRIAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ  
VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**Sadık DENİZ**

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde  
“YÜKSEK LİSANS (KİMYA)”  
Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 22 / 05 / 2015**

**Tezin Savunma Tarihi : 11 / 06 / 2015**

**Tez Danışmanı : Doç. Dr. Yasemin ÜNVER**

**Trabzon 2015**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Kimya Anabilim Dalında  
Sadık DENİZ Tarafından Hazırlanan**

**TİYOFEN TAŞIYAN YENİ 1,2,4-TRİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ  
VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**başlıklı bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulunun 26 / 05 / 2015 gün ve 1404 sayılı  
kararıyla oluşturulan jüri tarafından yapılan sınavda  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
olarak kabul edilmiştir.**

**Jüri Üyeleri**

**Başkan : Doç. Dr. Nuran KAHRİMAN**

**Üye : Doç. Dr. Yasemin ÜNVER**

**Üye : Yrd. Doç. Dr. Asu USTA**

**Prof. Dr. Sadettin KORKMAZ**

**Enstitü Müdürü**

## ÖNSÖZ

KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans programında hazırlanan “Tiyofen taşıyan yeni 1,2,4-triazol bileşiklerinin sentezi ve biyolojik özelliklerinin incelenmesi” başlıklı tez çalışması KTÜ Fen Fakültesi, Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvar’ında gerçekleştirilmiş olup, 114Z582 kodlu TÜBİTAK Araştırma Projesi olarak desteklenmiştir.

Yapılan çalışmaların belirlenmesinde, bu çalışmaların teorik ve pratik uygulamalarında her zaman yanımızda olan destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan Saygıdeğer Danışman Hocam Doç. Dr. Yasemin ÜNVER’e sonsuz teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım.

Çalışmalarımızın her aşamasında bilgi ve birikimlerini bizlere aktaran, gelecek için yetişmiş bireyler olmamıza yardımcı olan, kimi zaman baba, kimi zaman ağabey edasıyla yanı başımızda olarak bizleri hayata karşı güçlü bireyler olmaya doğru yönlendiren, gösterdiği sabır ve hoşgörülü tavrından ötürü çok kıymetli Saygıdeğer Hocam Prof. Dr. Kemal SANCAK’ a teşekkür ve minnetlerimi bir borç bilirim.

İnsan önce gözlerinden eğitilmeli ki bakmakta idrak seviyesine ulaşabilsin, bu düstur ve ilgi ile yakınlaştığımız, içinde bulunmaktan büyük onur duyduğum bu ekipte yer alan maddi, manevi yardım ve desteklerini her zaman hissettiğim Sayın Dilek ÜNLÜER’e ve Arş. Gör. Fatih ÇELİK’e değerli bilgilerini ve dostluklarını benden esirgemedikleri için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Antioksidan tayin çalışmalarımın gerçekleştirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Murat KÜÇÜK’e ve Yrd. Doç. Dr. Zeynep İSKEFİYELİ’ye, antimikrobiyal özelliklerin tayin edilmesinde emeği geçen Sayın Prof. Dr. Şengül Alpay Karaoğlu’na teşekkür ederim.

Bu yaşımıza gelene dek gayret ve zahmet te her daim sabır deryası olan aileme, inanç ve emekleri için, başarılarımızın yegâne ithafı olduklarını belirtir ve şükranlarımı sunarım.

Sadık DENİZ  
Mayıs 2015

## ETİK TEZ BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Tiyofen Taşıyan Yeni 1,2,4-triazol Bileşiklerinin Sentezi ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Doç. Dr. Yasemin ÜNVER ‘in sorumluluğunda tamamladığımı, verileri/örnekleri kendim topladığımı, deneyleri/analizleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı/yaptırdığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 11/06/2015

Sadık DENİZ

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	III
ETİK TEZ BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET .....	VII
SUMMARY .....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	X
KISALTMALAR DİZİNİ .....	XI
1. GENEL BİLGİLER .....	1
1.1. Giriş .....	1
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR .....	11
2.1. Orijinal nitelikte bileşiklerin sentezi .....	11
2.1.1. 4-amino-1-((5-merkapt-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-3-(tiyofen-2-il metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (46) .....	11
2.1.2. 4-amino-1-((4-amino-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-3-(tiyofen-2- ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (47).....	12
2.1.3. 1-((5-merkapt-4-(tiyofen-2-ilmetilenamino)-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)3- (tiyofen-2-ilmetil)-4-(tiyofen-2-ilmetilenamino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (48a) .....	13
2.1.4. 1-((5-merkapt-4-((5-nitrotiyofen-2-il)metilenamino)-4H-1,2,4-triazol-3- il)metil)-4-((5-nitrotiyofen-2-il)metilenamino)-3-(tiyofen-2-ilmetil)- 1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (48b) .....	14
2.1.5. 4((5-bromotiyofen-2-il)metilenamino)-1-((4-(5-bromotiyofen-2- il)metilenamino)-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-3-(tiyofen-2- ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (48c) .....	14
2.1.6. 1-((5-merkapt-4-((3-metiltiyofen-2-il)metilenamino)-4H-1,2,4-triazol-3- il)metil)-4-((3-metiltiyofen-2-il)metilenamino)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-1H-1,2,4- triazol-5(4H)-on (48d) .....	15
2.1.7. 1-((1-(morfolinometil)-4-(-tiyofen-2-ilmetilenamino)-5-tiokso-4,5-dihidro -1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4-(tiyofen-2- ilmetilenamino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (49a) .....	16

2.1.8.	1-((1-(morfolinometil)-4-((5-nitrotiyofen-2-il)metilenamino)-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-4-((5-nitrotiyofen-2-il)metilenamino)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (49b).....	17
2.1.9.	4-((5-bromotiyofen-2-il)metilenamino)-1-((4-((5-bromotiyofen-2-il)metilenamino)-1-(morfolinometil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (49c).....	17
2.1.10.	4-((3-metiltiyofen-2-il)metilenamino)-1-((4-(3-metiltiyofen-2-il)metilenamino)-1-(morfolinometil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (49d).....	18
2.2.	Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Tayinleri.....	19
2.2.1.	Antioksidan Aktivite Test Yöntemi .....	19
2.2.1.1.	DPPH Temizleme Aktivitesi Tayini .....	20
2.2.1.2.	Demir (III) İndirgeme / Antioksidan Güç (FRAP) Tayini.....	21
2.2.2.	Antimikrobiyal Test Yöntemi .....	22
2.2.2.1.	Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu .....	22
2.2.2.2.	Minimal İnhibisyon Yöntemi.....	23
3.	BULGULAR.....	24
3.1.	Bileşiklerin Spektroskopik Sonuçları .....	24
3.2.	Sentezlenen Bileşiklerin Antioksidan Aktiviteler.....	34
3.3.	Sentezlenen Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktiviteleri .....	38
4.	TARTIŞMA .....	39
4.1.	Bileşiklerin Spektroskopik Verilerinin Değerlendirilmesi .....	39
4.2.	Bileşiklerin Biyolojik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi .....	43
4.2.1.	Antioksidan Aktiviteler.....	43
4.2.2.	DPPH Radikali Temizleme Aktivitesi Tayini.....	43
4.2.3.	Demir (III) İndirgeme / Antioksidan Güç (FRAP) Tayini.....	44
5.	SONUÇLAR .....	45
6.	ÖNERİLER.....	46
7.	KAYNAKLAR .....	47
8.	EKLER.....	52

## ÖZGEÇMİŞ

Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

TİYOFEN TAŞIYAN YENİ 1,2,4-TRİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ  
VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Sadık DENİZ

Karadeniz Teknik Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı  
Danışmanı: Doç. Dr. Yasemin ÜNVER  
2015, 51 Sayfa, 20 Sayfa Ek

Bu tez kapsamında, orjinal nitelikte 10 adet tiyofen içerikli yeni 1,2,4-triazol türevi bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızın ilk aşamasını, 1,3,4-oksadiazol halkası içeren tiyofen içerikli triazol türevi 4-amino-1-((5-merkapt-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-3-(tiyofen-2-il metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (46) sentezi oluşturmaktadır. Sentezlenen bu bileşiğin, hidrazin hidrat ile reaksiyonundan oksadiazol halkasının triazol-tiol'e dönüşmesi ile 4-amino-1-((4-amino-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-3-(tiyofen-2-il-metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (47) bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Anahtar niteliğindeki bu triazol-tiol türevi bileşiğin 4 farklı tiyofen karboksi aldehit ile reaksiyonu sonucu, Schiff bazı içeren 1,2,4-triazol-5(4H)-on (48a-d) türevleri sentezlenmiştir. Çalışmamızın son sentez aşamasını ise, 48 nolu bileşiklerin formalin/morfolinle Mannich bazı reaksiyonu sonucu morfolin halkası içeren 1,2,4-triazol-5(4H)-on (49a-d) türevi bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteleri test edilmiştir. Orjinal nitelikteki 10 adet bileşiğin yapı aydınlatılması FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>CNMR (APT) ve LC/MS-MS spektroskopi yöntemleri kullanılarak yapılmış ve sentezlere ilişkin reaksiyon mekanizmaları önerilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Tiyofen, triazol, oksadiazol, triazol-tiol, Schiff bazı, morfolin, antioksidan ve antimikrobiyal aktivite



Master Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS OF THIOPHENE CONTAINING NEW 1,2,4-TRIAZOLE COMPOUNDS  
AND EXAMINE OF BIOLOGICAL PROPERTIES

Sadık DENİZ

Karadeniz Technical University  
The Grade School of Natural and Applied Sciences  
Chemistry Graduate Program  
Supervisor: Assoc. Prof. Yasemin ÜNVER  
2015, 51 Pages, 20 Pages Appendix

In this project, 10 original compounds thiophene containing new 1,2,4-triazole derivatives were synthesized. The first stage of our work form to synthesize containing thiophene and oxadiazole ring triazole derivative 4-amino-1-((5-mercapto-1,3,4-oxadiazole-2-yl)methyl)-3-(thiophene-2-yl-methyl)-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-one (46) compound. 4-amino-1-((4-amino-5-mercapto-4H-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)-3-(thiophene-2-yl-methyl)-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-one (47) synthesis was performed by the reaction of synthesized this compound with hydrazine hydrate and conversion to the oxadiazole ring, triazole-thiol. Containing Schiff base 1,2,4-triazole-5(4H)-one (48a-d) derivatives were synthesized from this triazole-thiol derivative compounds of the key attribute by the reaction with 4 different thiophene carboxy aldehyde. In the final stage of our studies the 1,2,4-triazole-5(4H)-one (49a-d) derivative of compounds which consist of morpholine ring were synthesized Mannich base reaction resulting with 48(a-d) compounds formalin/morpholine. All compounds were investigated for antioxidant and antimicrobial activity. The structure of 10 new compounds synthesized in this study were analyzed by IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS spectroscopy and reaction mechanisms were proposed for the general methods established in the study.

**Key words:** Thiophen, triazole, oxadiazole, triazole-thiol, Schiff base, morpholine, antioxidant, antimicrobial activity

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

- Şekil 1. DPPH antioksidan aktivite tayininde numunelerin Troloks standardı ile SC50 değerlerinin gösterildiği grafik..... 35
- Şekil 2. Sentezlenmiş bileşiklerin DPPH radikal temizleme testindeki zamana bağlı absorban değişimi grafiği ..... 35
- Şekil 3. Sentezlenmiş bileşiklerin demir (III) indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmesinde standart olarak kullanılan Troloks için kalibrasyon grafiği. .... 37
- Şekil 4. Sentezlenmiş bileşiklerin demir (III) indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş  $\mu\text{M}$  TEAC değerleri ..... 37

## TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. 46 Nolu bileşiğin IR spektral verileri (ATR, $\text{cm}^{-1}$ , $\nu$ ) .....	25
Tablo 2. 46 Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR spektral verileri (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\delta$ ).....	25
Tablo 3. 46 Nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektral verileri (100 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\delta$ ) .....	25
Tablo 4. 47 Nolu bileşiğin IR spektral verileri (ATR, $\text{cm}^{-1}$ , $\nu$ ).....	26
Tablo 5. 47 Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR spektral verileri (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\delta$ ).....	26
Tablo 6. 47 Nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektral verileri (100 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\delta$ ) .....	26
Tablo 7. 48(a-d) Nolu bileşiklerin IR spektral verileri (ATR, $\text{cm}^{-1}$ , $\nu$ ).....	27
Tablo 8. 48(a-d) Nolu bileşiklerin $^1\text{H}$ -NMR spektral verileri (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\delta$ ) .....	28
Tablo 9. 48(a-d) Nolu bileşiklerin $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektral verileri (100 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\delta$ ) .....	29
Tablo 10. 49(a-d) Nolu bileşiklerin IR spektral verileri (ATR, $\text{cm}^{-1}$ , $\nu$ ) .....	31
Tablo 11. 49(a-d) Nolu bileşiklerin $^1\text{H}$ -NMR spektral verileri (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\delta$ ) .....	32
Tablo 12. 49(a-d) Nolu bileşiklerin $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektral verileri (100 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\delta$ ) .....	33
Tablo 13. 46, 47, 48(a-d) ve 49(a-d) Nolu bileşiklerin LC-MS verileri.....	34
Tablo 14. 46, 47, 48(a-d), 49(a-d) Nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite verileri ( $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ ) .....	38

## KISALTMALAR DİZİNİ

APT	: Bağlı Proton Testi
bs	: Geniş singlet
d	: Dublet
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DMF	: Dimetilformamit
DPPH	: 2,2-difenil-pikrilhidrazil
E.n.	: Erime noktası
FRAP	: Demir (III) indirgeme / antioksidan güç
FT-IR	: Furier transfer-infraret Spektroskopisi
LC/MS-MS	: Sıvı kromatografisi-kütle spektrumu
m	: Multiplet
ppm	: Milyonda bir kısım
R	: Alkil
s	: Singlet
TMS	: Tetrametilsilan
<sup>0</sup> C	: Santigrat derece
<sup>13</sup> C-NMR	: Karbon-13 Nükleer Mağnetik Rezonans
<sup>1</sup> H-NMR	: Proton Nükleer Mağnetik Rezonans

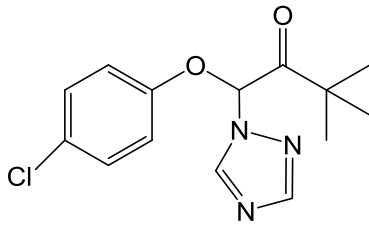
## 1. GENEL BİLGİLER

### 1.1. Giriş

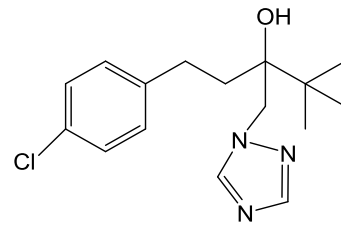
Son yıllarda 5 üyeli heterosikliklerin (triazol, tiyodiazol, tiyazol, oksazol, oksadiazol, pirazol, imidazol v.s) oldukça farklı ve dikkat çekici biyolojik özellikleri sebebiyle birçok çalışma grubu tarafından, dikkat çekici bulunan ilgili bileşikler üzerine yoğun sentez ve biyolojik inceleme çalışmaları yapılmıştır. Bu tür bileşiklerin antimantar [1, 2, 3], antibakteriyal [4, 5], antiviral [6], antiinflamatuvar [7], antikonvülsan [8], antidepresan, antitüberküloz [9], antitümoral [10], antihipertansiyon, analgesik [11], enzim inhibitörü [12], hipoglisemi [13], sedatif [14], antiparazit, herbisidal, insektsidal aktivite özellikleri bir çok araştırma grubu tarafından literatürlerde bildirilmektedir [15].

Triazoller, heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturmakla beraber bu çekirdeğin benzo kaynaşmış halkaları, çeşitli alkil ve diğer fonksiyonel gruplar içeren türevleri de oldukça dikkat çekmektedir. Bunların pek çoğu patent haline getirilmiş olmakla birlikte günümüzde ticari olarak da kullanılmaktadır [16].

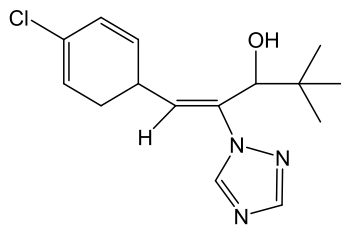
Yapılan literatürel çalışmalar doğrultusunda, triazol halka sistemini taşıyan bileşiklerin uzun yıllardan beri pek çok tarım zararlısına karşı antimantar ilaçlar olarak kullanıldığı ortaya konulmuştur [17]. Örnek olarak 1, 2, 3 ve 4 bileşikleri verilebilir.



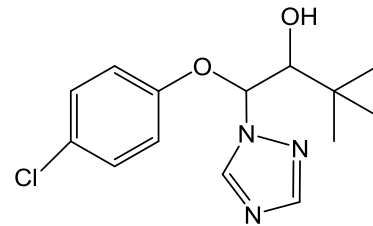
Triadim (1)



Tebukonazol (2)

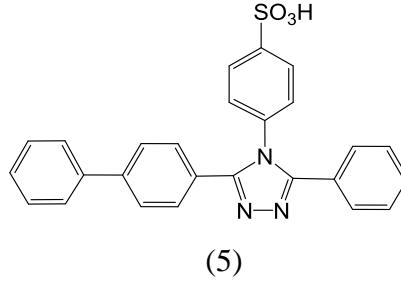


Unikonazol (3)

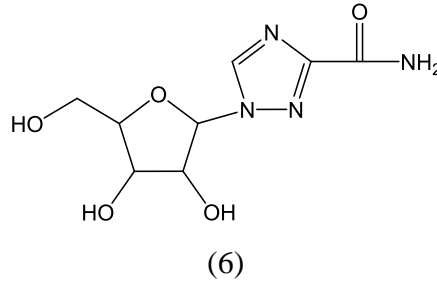


Paklobutrazol (4)

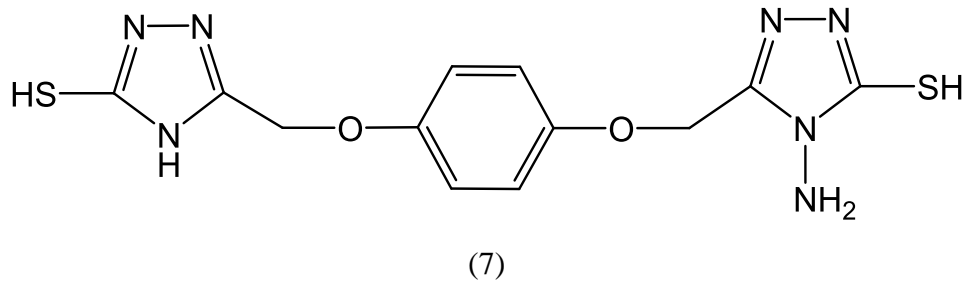
Öte yandan bazı 3,4,5-trifenil-1,2,4-triazol türevlerinin (5) özellikle uyuma hastalığı olarak bilinen Chagas hastalığına karşı oldukça etkili ilaçlar sınıfından olduğu bilinmektedir [18].



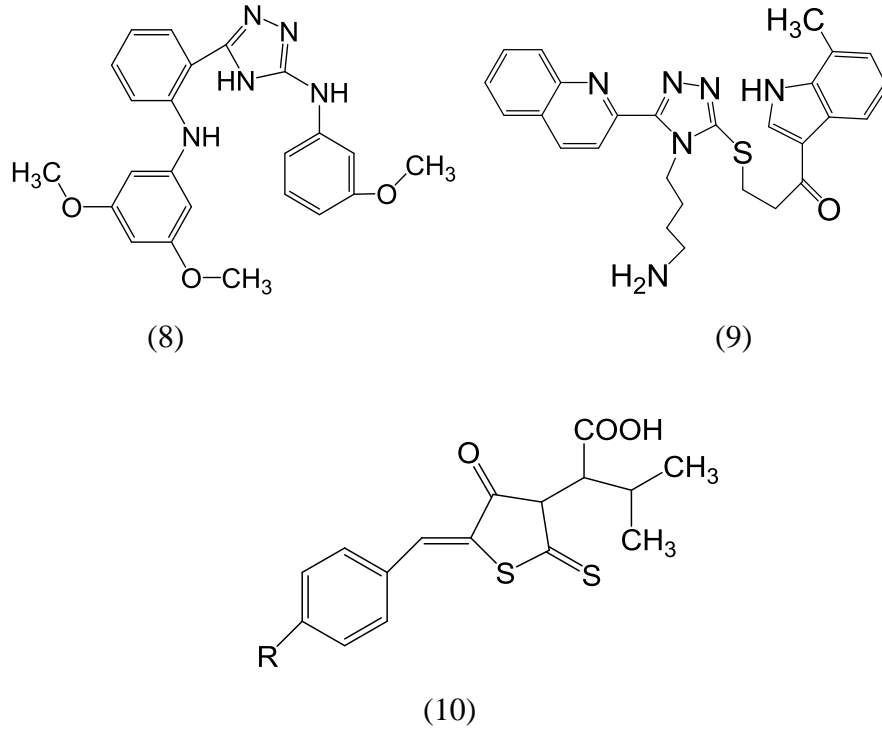
Diğer taraftan DNA ve RNA virüslerine karşı etkili bir antiviral ilaç olarak dizayn edilen ribavirin (6), bünyesinde formilamit-1,2,4-triazol çekirdeği ihtiva eden bir bileşiktir [19].



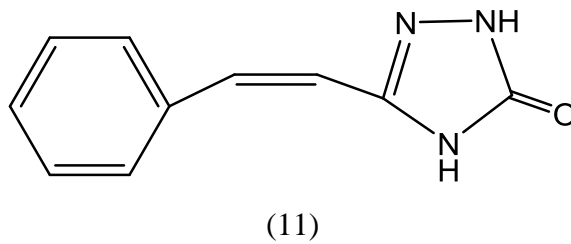
Bazı 1,2,4-triazollerin 4-amino-5-merkapto türevlerinin (7) kanser tümörlerine karşı etkili bileşikler oldukları belirlenmiştir [20].



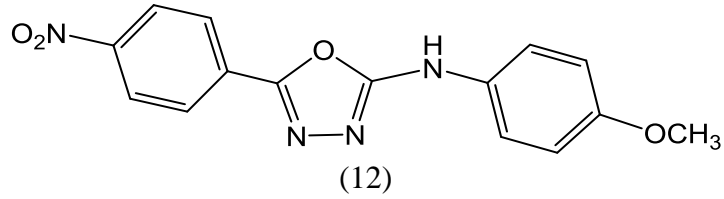
Ayrıca 1,2,4-triazol türevleri ve onların izoesterleri olarak düşünülen bazı tiyazol türevlerinin antikanser ilaçların moleküler yapılarında yer aldığı belirtilmektedir (8, 9, 10) [21].



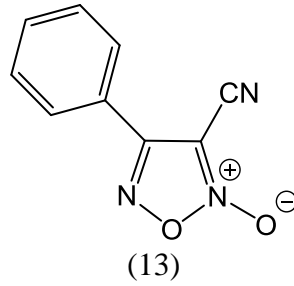
Enzim inhibisyon özelliklerinin ortaya konmasını amaçlayan bir çalışmada sentezlenen 3-stiril-1,2,4,-triazol-3(5)-on bileşiğinin 5-lipoksigenaz ve siklooksigenaz enzimleri için inhibitör özelliği gösterdiği bulunmuştur. Sentezi gerçekleştirilmiş olan 1,2,4-triazol-3(5)-on halkasını içeren bileşiğin (11) 5-lipoksigenaz inhibitörü olduğu, siklogenaz enzimine karşı ise zayıf inhibe edici özellik sergilediği belirtilmiştir [22].



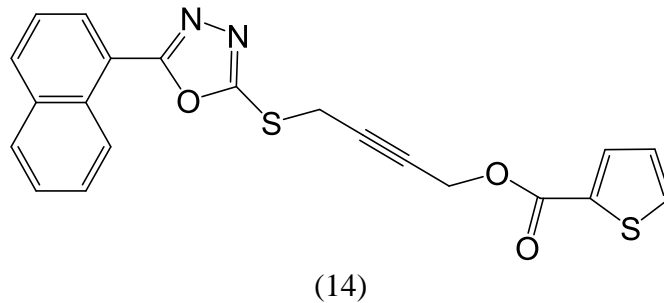
Glukojen sentaz kinaz-3 (GSK-3 $\beta$ /3 $\alpha$ ) hücre bölünmesinde, yenilenmesinde, farklılaşmasında rol oynamakta ve düzensizliği, aktivitesinin yükselmesi felç, alzheimer ve duygudurum bozukluğu olarak bilinen psikolojik rahatsızlıklara sebep vermektedir. GSK-3'ün inhibe edilmesinde ve aktivitesinin kontrol altında tutulmasında 2-anilin-5-fenil-1,3,4-oksadiazol (12) bileşiklerinin oldukça iyi sonuçlar verdiği gözlemlenmiş, ayrıca hidrofilik (suyu seven) ve hidrofobik (suyu sevmeyen) kısımları mevcut olan yapının hücre içerisinde daha aktif sonuçlar verdiği belirtilmiştir [23].



Sistozomiyaz genel olarak Asya, Afrika ve Güney Amerika topraklarında gözlenen bir tür kronik parazitik hastalık olup sıtımadan sonra en yaygın parazit (asalak) hastalığıdır ve dünya çapında birçok insanın ölümüne sebep verdiği bilinmektedir. 3-siyano-1,2,5-oksadiazol-2-oksit (13)'in anti-sistozomiyaz aktivitesi gözlemlenmiştir [24].

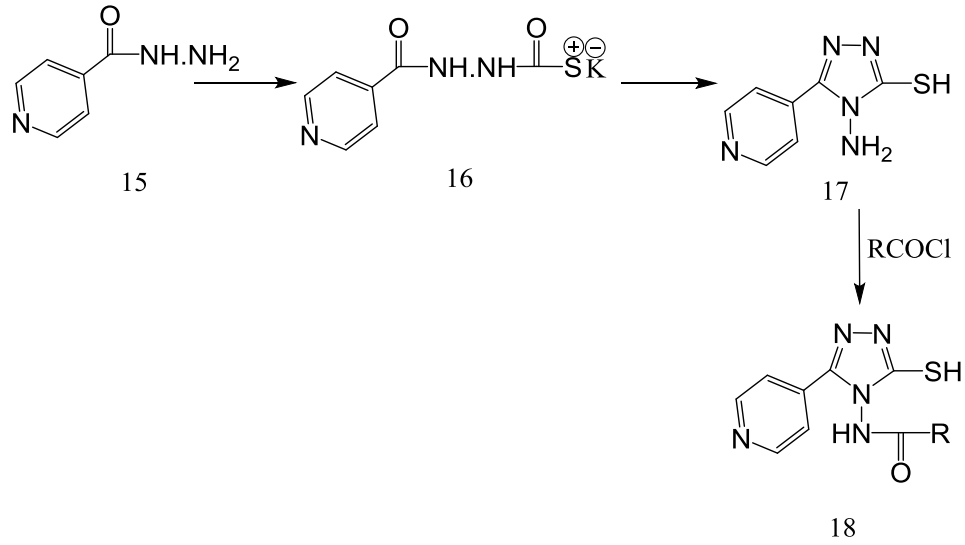


Lipoksigenaz enzimleri; hem-grubu olmayan demir içeren dioksigenaz (oksijen katılımını sağlayan) olmakla birlikte bitki, hayvan ve insanlar da yağ asidi hidroperoksit reaksiyonunu katalizler. İnsan lipoksigenazları iltihap, sedef hastalığı, meme ve prostat kanserine sebep olacak sonuçlar doğurmanın yanında, prostat kanserinde de tümörün büyümesine neden olmaktadır. Aşağı da verilen 1,3,4-oksadiazol türevinin (14) ise lipoksigenaz enziminin inhibe edilmesinde etkili olduğu belirlenmiştir [25].



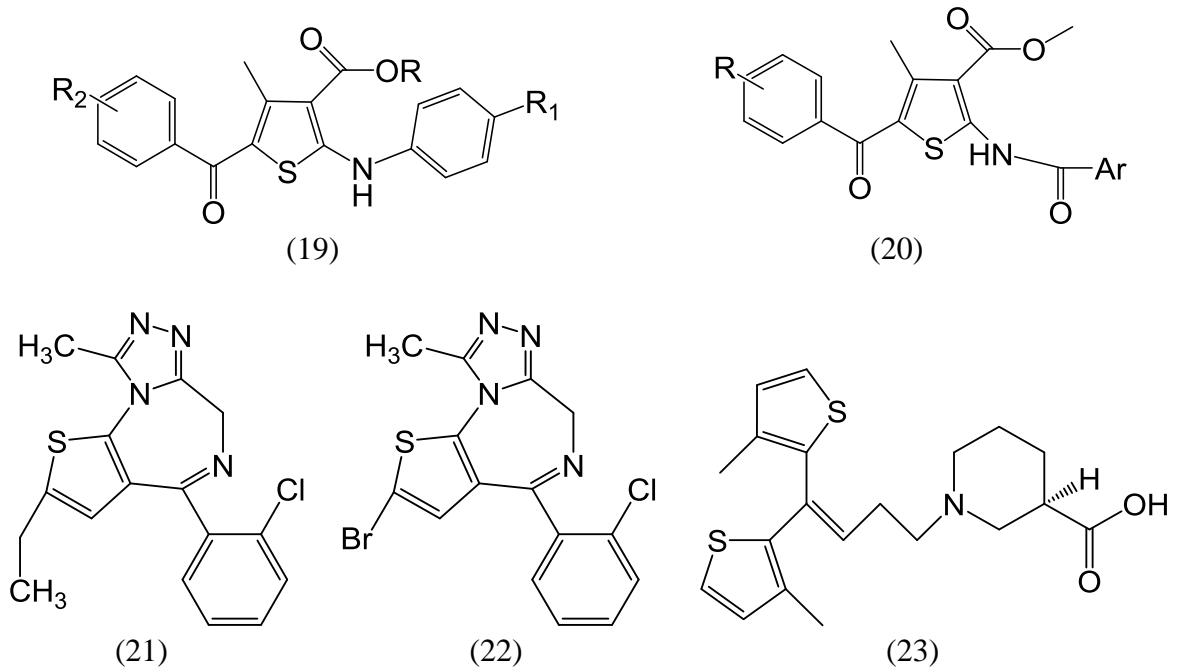
Bazı 1,2,4-triazol-tiol halka sistemine sahip bileşiklerin antikanser aktiviteleri incelenmiş olup Denklem 1'de sentez basamaklarıyla birlikte gösterilmiştir [26].



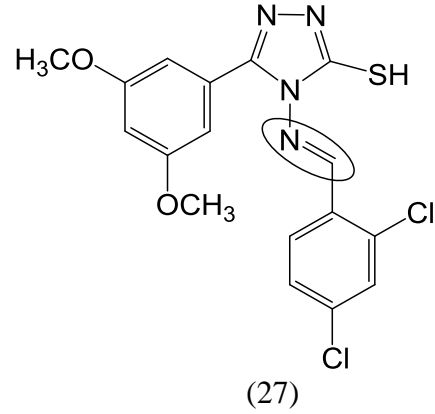
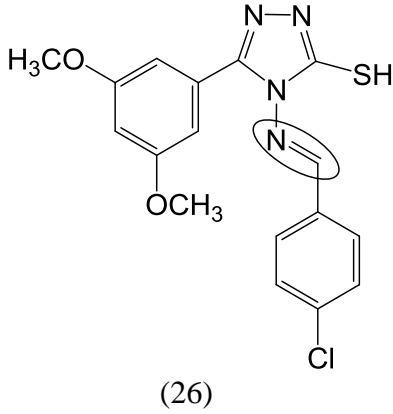
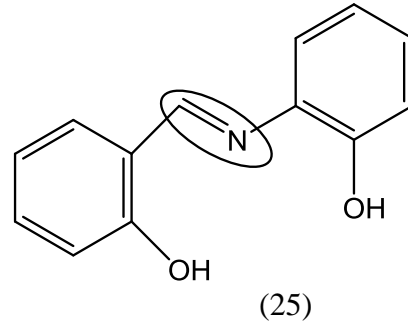
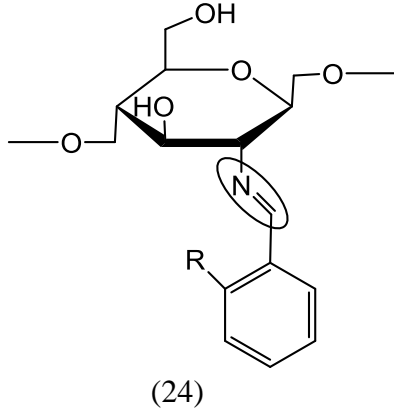


Denklem 1

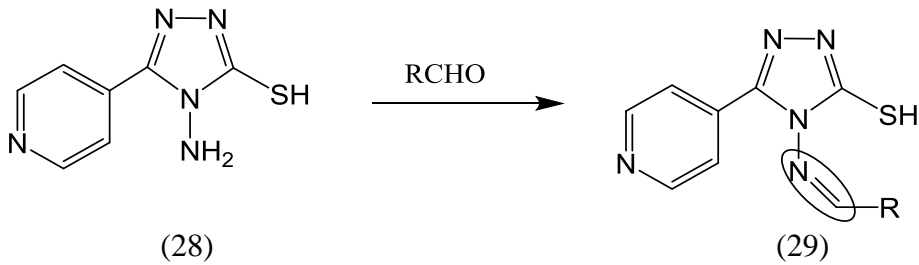
Son yıllarda virüs ve bakterilerin etkilerinin azaltılması veya sonlandırılması adına yeni sentezler ortaya konulmuştur. Bu tip çalışmalarda tiyofen halka sistemi içeren bileşiklerin antiinflamatuvar (19, 20), antidepresan, analgesik, antikonvülsan ve antimikrobiyal gibi biyolojik aktivitelere sahip olduğu ortaya konulmuştur [27]. Ayrıca tiyofen içerikli bazı ilaçların sara hastalığı tedavisinde aktif rol oynadığı bilinmektedir (21, 22, 23) [28].



Doğal ürünlerden elde edilmiş çeşitli heterosiklik yapıya sahip schiff bazlarının antifungal (24), antibakteriyal (25) [29] aktiviteleri gözlenmiş ayrıca antikanser aktivite gösterdikleri de (26, 27) [30] belirlenmiştir. Çeşitli yapısal türde schiff bazları renk ve boyalarda, katalizörlerde, organik sentezlerde, polimer kimyası alanlarında ve ayrıca schiff bazlarının insektisitler üzerinde sinerjik etkiye ve bitkinin büyümesi üzerinde oldukça etkili oldukları gözlenmiştir [31].

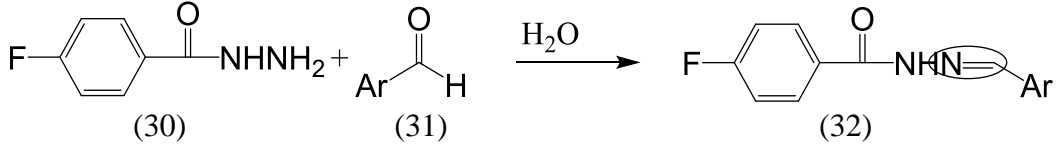


Bazı 1,2,4-triazol halka yapısına sahip schiff bazı içeren moleküllerin antitümör ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Aşağıda ilgili schiff bazı içeren moleküllerin sentezi Denklem 2'de belirtilmiştir [32].



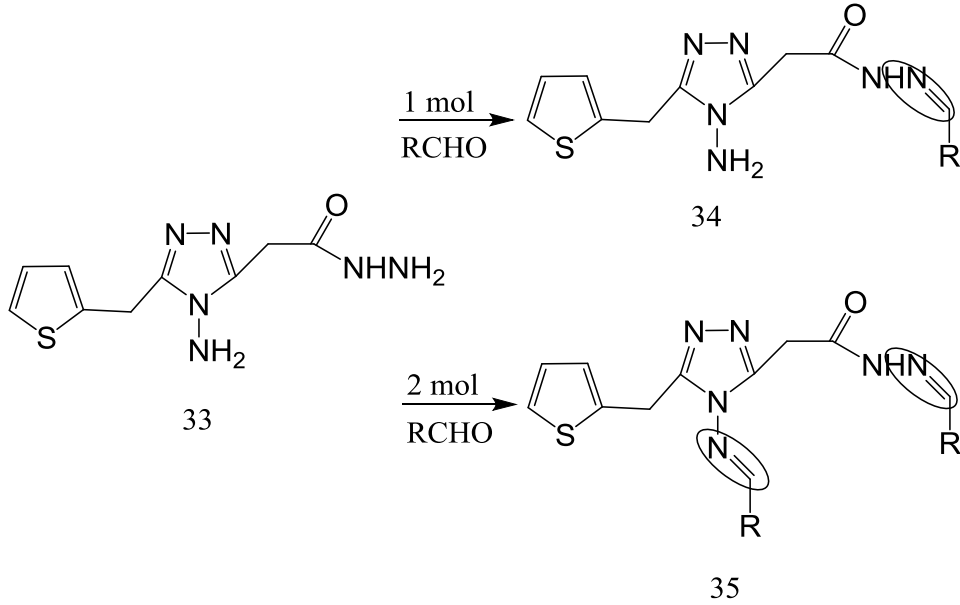
## Denklem 2

Yapılan diğer bir çalışmada flor ve nitro grubu içeren schiff bazlarının bir çok bakteri türüne karşı aktiviteleri incelenmiş ve olumlu sonuçlar gözlemlenmiştir. Bu yapıların sentez yöntemi ise Denklem 3'de belirtilmiştir [33].



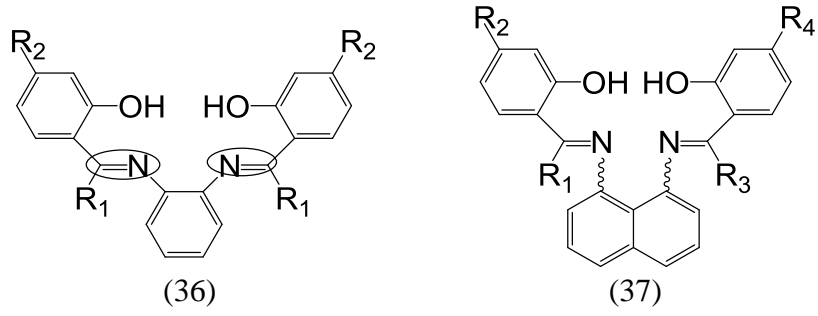
## Denklem 3

Aynı şekilde, çalışmamızda da başlangıç bileşiği olarak kullanılmış olan hidrazit türevi 33 nolu bileşikten yola çıkılarak sentezlenmiş schiff bazlarının antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiş olup, ilgili sentez basamakları Denklem 4'de belirtilmektedir [34].

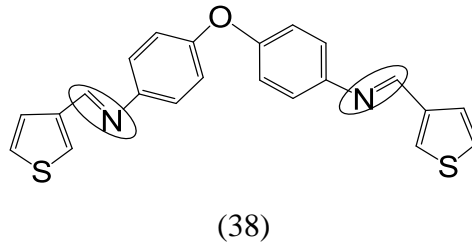


## Denklem 4

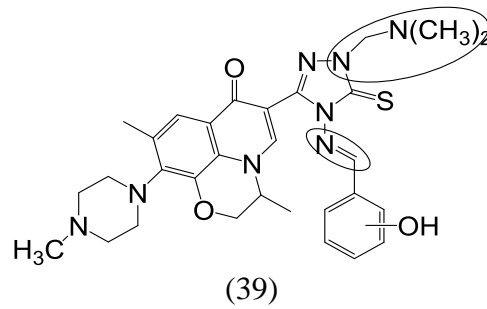
Bazı schiff bazları ile oluşturulan metal komplekslerinin oldukça etkili antibakteryal, antikanser ve antiviral aktiviteleri, schiff bazlarından kompleks oluşturma çalışmalarına hız vermektedir. Bu alanda kullanılan kompleks oluşturu bir schiff bazı örneği (36, 37) aşağıda verilmiştir [35, 36].



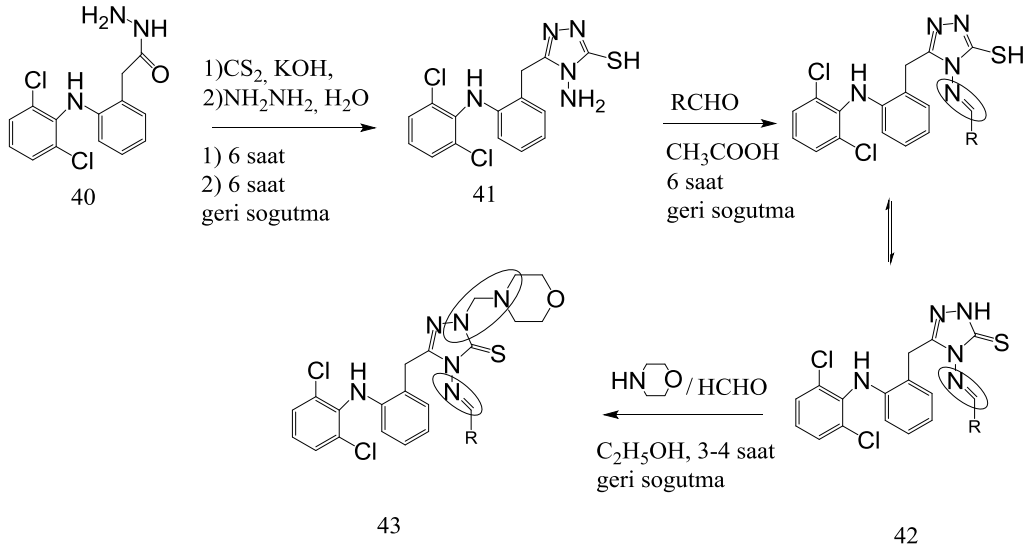
Bazı heteroatom içeren yapıların metal korozyonuna karşı inhibitör olarak davrandığı bilinmektedir. Özellikle asidik çözelti korozyonuna karşı bu tür özelliklere sahip organik bileşikler metal yüzeylere adsorplanarak metallerin korozyonunu önlediği belirtilmektedir. Özellikle tiyofen içeren schiff bazlarının bu amaç için uygun olduğuna ilişkin deneysel sonuçlar ortaya konmuştur (38) [37].



Aktif hidrojen içeren bileşikler, aminler ve aldehit ile doğrudan doğruya etkileştirilirse mannich bazı diye ifade edilen yapılar oluşur. Mannich reaksiyonları aminoalkilasyon reaksiyonları olarak bilinmektedir. Mannich bazlarının antikanser aktiviteleri üzerinde bir çok çalışma yapılmıştır ve yapısında triazol halka sistemi olan schiff bazlarının antikanser etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (39) [38].

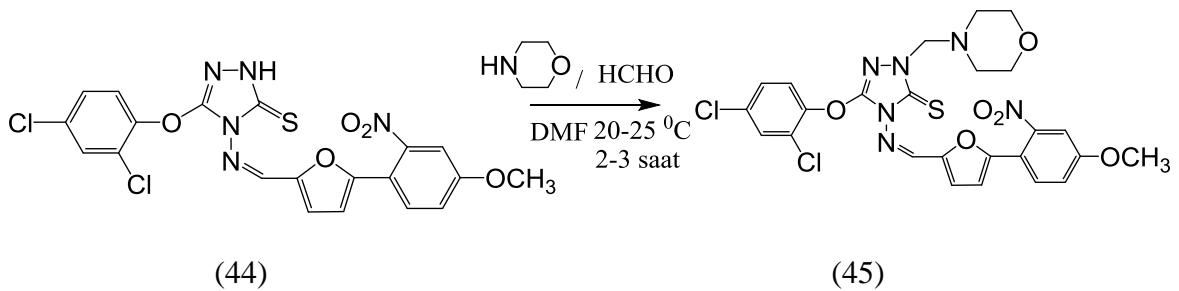


Mannich bazı ve schiff bazı yapıları içeren, aynı zamanda triazol halka sistemine sahip bileşiklerin antibakteriyal, antitüberküloz aktiviteleri incelenmiş olup bu bileşiklerin sentez yöntemi Denklem 5'de belirtilmektedir [39].



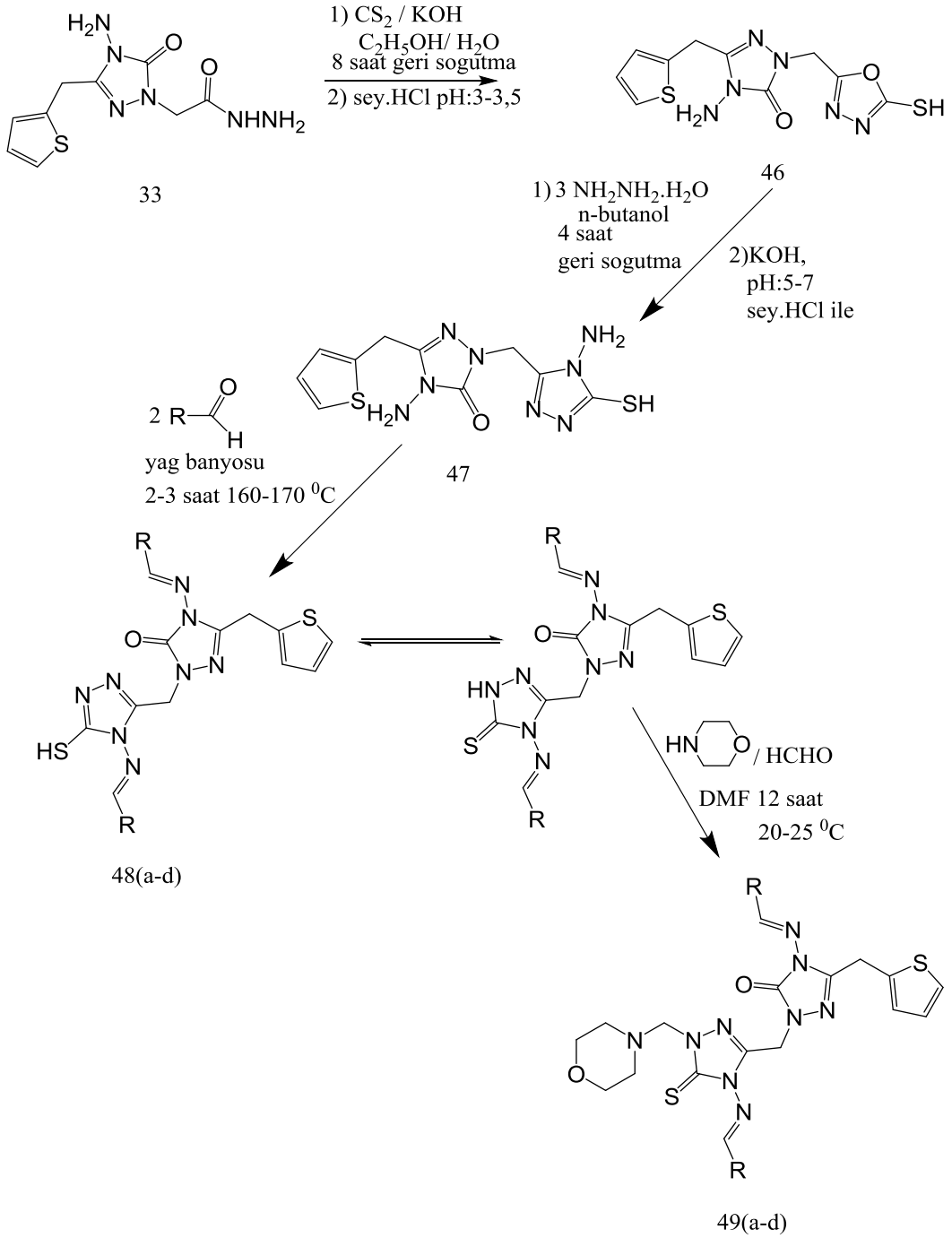
Denklem 5

Bazı schiff bazı içeren triazol yapısına sahip mannich bazlarının çeşitli türdeki antikanser aktiviteleri (kan kanseri, hücre dışı akciğer kanseri, kolon kanseri, merkezi sinir sistemi kanseri, deri kanseri, yumurtalık kanseri, böbrek kanseri, prostat kanseri, meme kanseri) incelenmiş ve dikkate değer aktiviteler sergiledikleri belirlenmiştir. İlgili bileşiğin (45) sentezi Denklem 6'da gösterilmiştir [40].



Denklem 6

Yukarıda sunulan literatürel veriler ışığında tiyofen halkası taşıyan schiff ve mannich bazları içeren 1,2,4-triazol türevi bileşiklerin sentezini, antimikrobiyal ve antioksidan özelliklerinin incelenmesini amaçlayan bu çalışmada, 10 adet orijinal nitelikte madde sentezlenmiştir. Sentez aşamalarına ilişkin denklem aşağıda Denklem 7'de sunulmuştur [41].



Denklem 7

R: Bileşik Numarası:				
48	a	b	c	d
49	a	b	c	d

## 2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

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

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

Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasına ilişkin spektroskopik çalışmalar Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümü ve Recep Tayyip Erdoğan Fen Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünde yapılmış olup; kullanılan cihazların marka ve özellikleri aşağıda belirtildiği gibidir.

IR Spektrumları: Perkin Elmer FT-IR Spectrometer Frontier spektrometresinde ATR sistemi ile kaydedilmiştir. <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR (APT) spektrumları, Varian Mercury marka 400 MHz'lik NMR cihazında DMSO-d<sub>6</sub> çözücüsü ile alınmıştır. LC/MS spektrumları, Micromass Quatro LC-MS/MS cihazında alınmıştır.

Antioksidan analizler Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde Biyokimya Araştırma Laboratuvarında, antimikrobial analizler ise Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Biyoloji Bölümünde gerçekleştirilmiştir.

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

### 2.1. Orijinal Nitelikte Bileşiklerin Sentezi

#### 2.1.1. 4-amino-1-((5-merkapt-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-3-(tiyofen-2-il metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (46)

250 mL'lik şilifli yuvarlak dipli balona, 45 nolu bileşik (0.01 mol), CS<sub>2</sub> (0.01 mol) ve KOH (0.01 mol)' in 50 mL etanol ve 50 mL su içerisindeki çözeltisi konuldu ve 8 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda balon içeriği buharlaştırıldı ve kalıntı buz-su karışımı üzerine dökülerek pH: 3-5 olana dek seyreltik HCl ile birlikte asitlendirildi. Elde edilen nihai ürün etil alkol-su (2-1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek

saflaştırıldı. Desikatörde, vakum altında silikajel-blue yanında kurutuldu. E.n.: 194-196 °C, Verim: %90.

Sentezlenen 46 bileşiği için;

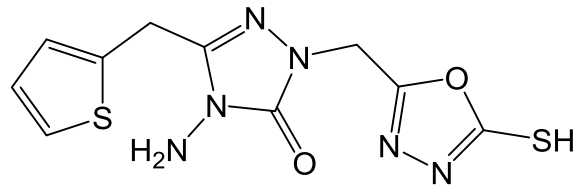
IR spektrumu, Ek Şekil 1

Kütle spektrumu, Ek Şekil 2

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu, Ek Şekil 3

<sup>13</sup>C-NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 4

Sentezlenen 46 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir:



### 2.1.2. 4-amino-1-((4-amino-5-merkapto-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-3(tiyofen-2-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (47)

250 mL'lik yuvarlak dipli şilifli balona, 46 nolu bileşik (0.01 mol), hidrazin hidrat (0.03) ve 50-60 mL n-bütanol ilave edildi. Geri soğutucu altında 4 saat ısıtılarak karıştırıldı. Bu sürenin sonunda ortama KOH (0.03 mol) ilave edilerek oluşan katı kısım süzüldü ve saf su ile alınarak pH: 5-7 olana dek seyreltik HCl ile birlikte asitlendirildi. Elde edilen nihai ürün etil alkol-su (2-1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında silikajel-blue yanında kurutuldu. E.n.: 216-218 °C, Verim: %40.

Sentezlenen 47 bileşiği için;

IR spektrumu, Ek Şekil 5

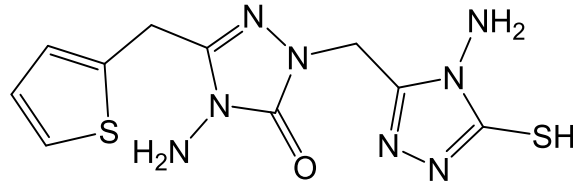
Kütle spektrumu, Ek Şekil 6

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu, Ek Şekil 7

<sup>13</sup>C-NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 8

Sentezlenen 47 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir:





**2.1.3. 1-((5-merkпто-4-(тиофен-2-илметиленамино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-3-(тиофен-2-илметил)-4-(тиофен-2-илметиленамино)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (48a)**

100 mL'lik yuvarlak dipli balona, 47 nolu bileşik (0.01 mol) ve 2-тиофенкарбосалдеhid (0.02 mol) ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla yağ banyosu içerisinde 160-170 °C'ye kadar 2-3 saat ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda elde edilen nihai ürün DMF-su (3-1) ile saflaştırıldı. Desikatörde, vakum altında silikajel-blue yanında kurutuldu. E.n.: 181-182 °C, Verim: %87.

Sentezlenen 48a bileşiği için;

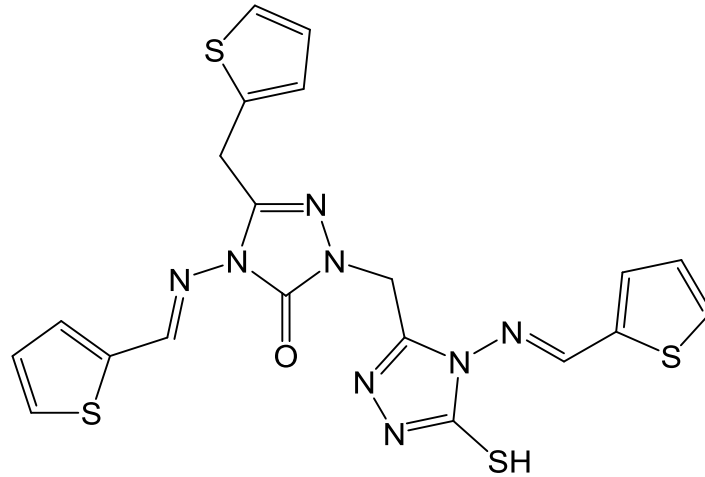
IR spektrumu, Ek Şekil 9

Kütle spektrumu, Ek Şekil 10

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu, Ek Şekil 11

<sup>13</sup>C-NMR spektrumu, Ek Şekil 12

Sentezlenen 48a bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir:



**2.1.4. 1-((5-merkпто-4-((5-nitrotiyofen-2-il)metilenamino)-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-4-((5-nitrotiyofen-2-il)metilenamino)-3-(tiyofen-2-ilmtil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (48b)**

100 mL'lik yuvarlak dipli balona, 47 nolu bileşik (0.01 mol) ve 5-nitro-2-tiyofenkarboksaldehid (0.02 mol) ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla yağ banyosu içerisinde 160-170 °C'ye kadar 2-3 saat ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda elde edilen nihai ürün DMF-su (3-1) ile saflaştırıldı. Desikatörde, vakum altında silikajel-blue yanında kurutuldu. E.n.: 130-131 °C, Verim: %75.

Sentezlenen 48b bileşiği için;

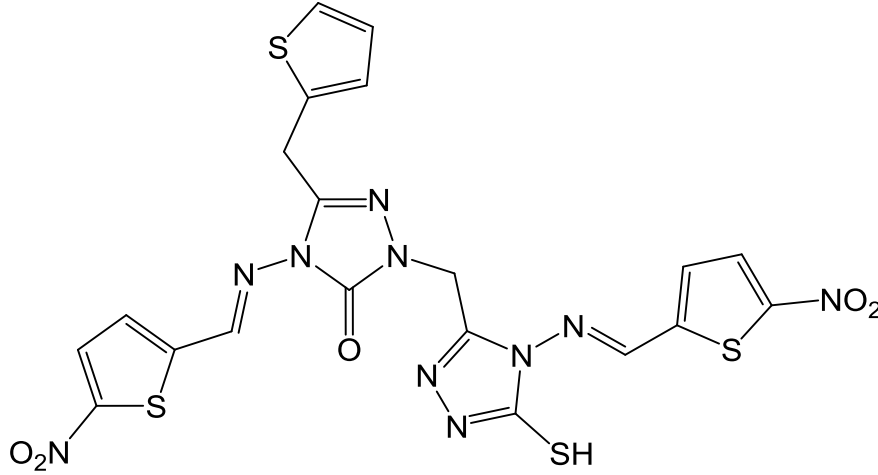
IR spektrumu, Ek Şekil 13

Kütle spektrumu, Ek Şekil 14

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu, Ek Şekil 15

<sup>13</sup>C-NMR spektrumu, Ek Şekil 16

Sentezlenen 48b bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir:



**2.1.5. 4((5-bromotiyofen-2-il)metilenamino)-1-((4-(5-bromotiyofen-2-il)metilenamino)-5-merkпто-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-3-(tiyofen-2-ilmtil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (48c)**

100 mL'lik yuvarlak dipli balona, 47 nolu bileşik (0.01 mol) ve 5-bromo-2-tiyofenkarboksaldehid (0.02 mol) ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla silikon yağ banyosu içerisinde 160-170°C'ye kadar 2-3 saat ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda elde edilen nihai ürün DMF-su (3-1) ile saflaştırıldı. Desikatörde, vakum altında silikajel-blue yanında kurutuldu. E.n.: 225-226 °C, Verim: % 82.

Sentezlenen 48c bileşiği için;

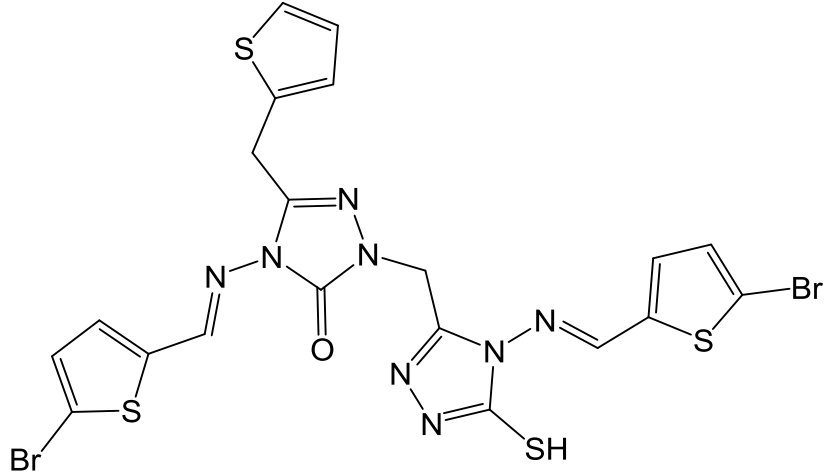
IR spektrumu, Ek Şekil 17

Kütle spektrumu, Ek Şekil 18

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu, Ek Şekil 19

<sup>13</sup>C-NMR spektrumu, Ek Şekil 20

Sentezlenen 48c bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir:



**2.1.6. 1-((5-merkapt-4-((3-metiltiyofen-2-il)metilenamino)-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-4-((3-metiltiyofen-2-il)metilenamino)-3-((tiyofen-2-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (48d)**

100 mL'lik yuvarlak dipli balona, 47 nolu bileşik (0.01 mol) ve 3-metil-2-tiyofenkarboksaldehid (0.02 mol) ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla silikon yağ banyosu içerisinde 160-170°C'ye kadar 2-3 saat ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda elde edilen nihai ürün DMF-su (3-1) ile saflaştırıldı. Desikatörde, vakum altında silikajel-blue yanında kurutuldu. E.n.: 160-161 °C, Verim: % 75.

Sentezlenen 48d bileşiği için;

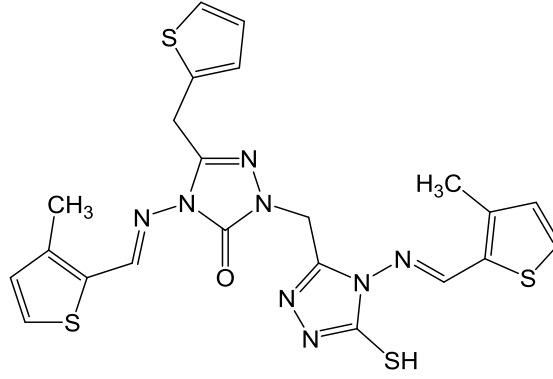
IR spektrumu, Ek Şekil 21

Kütle spektrumu, Ek Şekil 22

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu, Ek Şekil 23

<sup>13</sup>C-NMR spektrumu, Ek Şekil 24

Sentezlenen 48d bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir:



**2.1.7. 1-((1-(morfolinometil)-4-(2-tiyo-fen-2-ilm-etilen-amino)-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-3-(2-tiyo-fen-2-ilm-etilen-amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (49a)**

100 mL'lik yuvarlak dipli balona, 48a nolu bileşik (0.01 mol), formalin (0.02 mol), morfolin (0.01 mol) ve 20 mL DMF ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda balon içeriğine su ilave edilerek 1 gece buzlukta bekletildi. Elde edilen nihai ürün DMF-su (2-1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde, vakum altında silikajel-blue yanında kurutuldu. E.n.: 144-145 °C, Verim: %84.

Sentezlenen 49a bileşiği için;

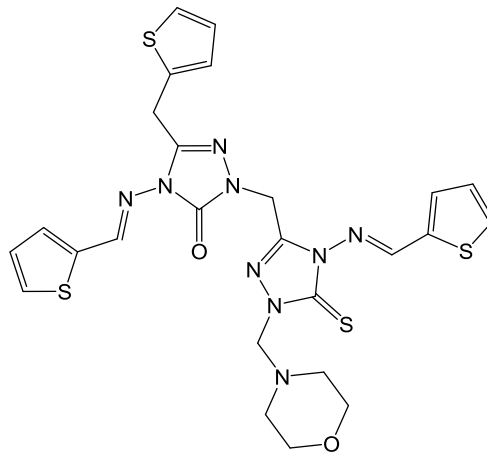
IR spektrumu, Ek Şekil 25

Kütle spektrumu, Ek Şekil 26

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu, Ek Şekil 27

<sup>13</sup>C-NMR spektrumu, Ek Şekil 28

Sentezlenen 49a bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir:



**2.1.8. 1-((1-(morfolinometil)-4-((5-nitrotiyofen-2-il)metilenamino)-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-4-((5-nitrotiyofen-2-il)metilenamino)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (49b)**

100 mL'lik yuvarlak dipli balona, 48b nolu bileşik (0.01 mol), formalin (0.02 mol), morfolin (0.01 mol) ve 20 mL DMF ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda balon içeriğine su ilave edilerek 1 gece buzlukta bekletildi. Elde edilen nihai ürün DMF-su (2-1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde, vakum altında silikajel-blue yanında kurutuldu. E.n.: 140-141 °C, Verim: %80.

Sentezlenen 49b bileşiği için;

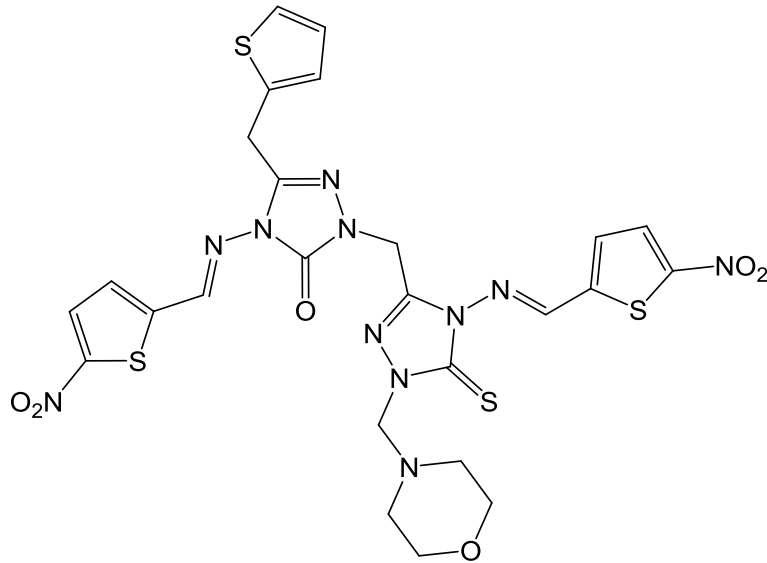
IR spektrumu, Ek Şekil 29

Kütle spektrumu, Ek Şekil 30

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu, Ek Şekil 31

<sup>13</sup>C-NMR spektrumu, Ek Şekil 32

Sentezlenen 49b bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir:



**2.1.9. 4-((5-bromotiyofen-2-il)metilenamino)-1-((4-((5-bromotiyofen-2-il)metilenamino)-1-(morfolinometil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (49c)**

100 mL'lik yuvarlak dipli balona, 48c nolu bileşik (0.01 mol), formalin (0.02 mol), morfolin (0.01 mol) ve 20 mL DMF ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla oda

sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda balon içeriğine su ilave edilerek 1 gece buzlukta bekletildi. Elde edilen nihai ürün DMF-su (2-1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde, vakum altında silikajel-blue yanında kurutuldu. E.n.: 163-164 °C, Verim: %84.

Sentezlenen 49c bileşiği için;

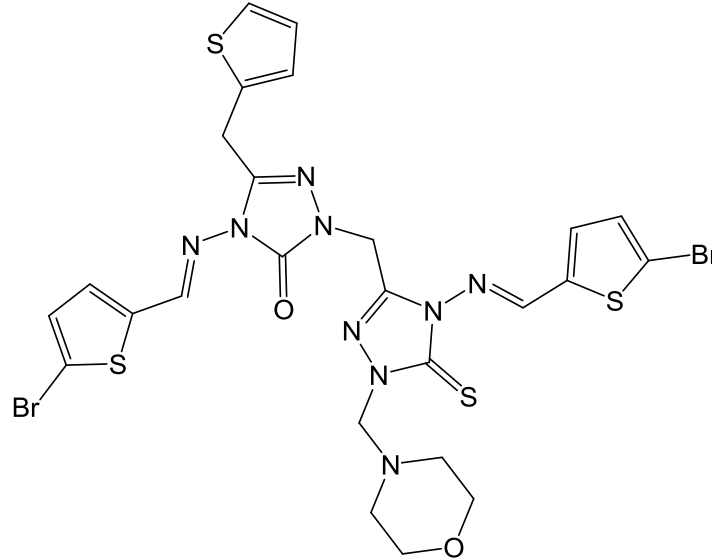
IR spektrumu, Ek Şekil 33

Kütle spektrumu, Ek Şekil 34

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu, Ek Şekil 35

<sup>13</sup>C-NMR spektrumu, Ek Şekil 36

Sentezlenen 49c bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir:



**2.1.10. 4-((3-metiltiyofen-2-il)metilenamino)-1-((4-(3-metiltiyofen-2-il)metilenamino)-1-(morfolinometil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)- 3-(tiyofen-2-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (49d)**

100 mL'lik yuvarlak dipli balona, 48d tipi bileşik (0.01 mol), formalin (0.02 mol), morfolin (0.01 mol) ve 20 mL DMF ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda balon içeriğine su ilave edilerek 1 gece buzlukta bekletildi. Elde edilen nihai ürün DMF-su (2-1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde, vakum altında silikajel-blue yanında kurutuldu. E.n.: 220-221 °C, Verim: %87.

Sentezlenen 49d bileşiği için;

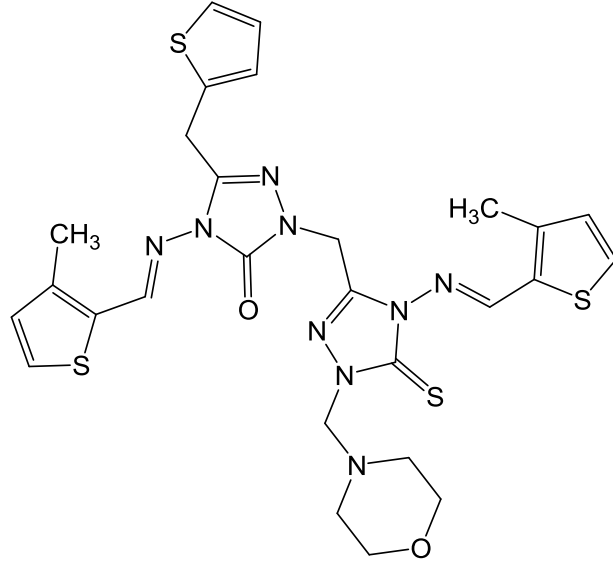
IR spektrumu, Ek Şekil 37

Kütle spektrumu, Ek Şekil 38

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu, Ek Şekil 39

<sup>13</sup>C-NMR spektrumu, Ek Şekil 40

Sentezlenen 49d bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir:



## 2.2. Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Tayinleri

Sentezlenen 10 adet orijinal nitelikteki bileşiklerin biyolojik aktivite testleri ve bu testlere ilişkin materyal metot ve sonuçlar aşağıda belirtilmiştir.

### 2.2.1. Antioksidan Aktivite Test Yöntemi

Günümüzde antioksidan kapasiteyi belirlemek için birçok yöntem geliştirilmiştir. Çalışmamızda, bileşiklerin antioksidan özelliğe sahip olup olmadıklarını ve eğer antioksidan aktivite içeriyorlarsa aktivite derecelerinin belirlenmesinde, literatürde yaygın olarak kullanılan iki antioksidan tayin yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemler DPPH radikal temizleme aktivitesi ve demir indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemleridir. Bu iki yöntem gıda maddeleri ve biyolojik materyallerin antioksidan aktivitelerinin belirlenmesinin yanında sentetik bileşiklerin aktivitelerinin belirlenmesinde de sıklıkla

kullanılmaktadır [45]. Bu yöntemlerden DPPH temizleme aktivitesi tayin yöntemi literatürde de en çok kullanılan yöntem olması açısından önemlidir [46]. Bu metot radikal temizleme aktivite tayinlerinde kolaylığı ve kısa sürmesi nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. DPPH radikali toz halinde, kolaylıkla temin edilebilen ve çalışma konsantrasyonuna göre hemen çözücüde çözünüp kullanılabilen bir reaktiftir. Bu metodun önemli bir dezavantajı büyük antioksidan moleküllerin sterik engellenmeye maruz kalmaları nedeniyle inaktif olarak test edilmeleridir. Bu yöntemde test edilen bileşiğin üç boyutlu yapısı ve boyutu önemlidir. DPPH'ın radikal bölgesinin içte bulunması nedeniyle bazı bileşikler bu bölgeye sterik engellemeden dolayı ulaşamamaktadırlar ve test sonucunda aslında aktif olan bileşikler inaktif olarak bildirilmektedir. Bu gibi dezavantajlardan dolayı DPPH testinde aktivitesi düşük bildirilen bazı maddelerin başka antioksidan tayin yöntemleriyle yapılan çalışmalarda yüksek aktiviteli olabildiği görülmektedir.

Bir diğer yaygın kullanılan yöntem de demir indirgeme /antioksidan güç (FRAP) testidir [47, 48]. İlk defa Oyaizu (1986) [47] tarafından ortaya konan ve sonraları Benzie ve Strain (1996) [48] tarafından geliştirilen yöntemde göre indirgeme kuvveti, numunelerin dolaylı olarak toplam indirgeme potansiyelini göstermekte olup  $Fe^{+3} \rightarrow Fe^{+2}$  indirgenmesi ile meydana gelen  $Fe^{+2}$ , 595 nm'de absorbans veren TPTZ renkli kompleksini oluşturur. FRAP yöntemi, diğer yöntemlere göre kısa zamanda sonuç veren, oldukça basit ve ucuz bir yöntemdir. Bu özelliklerinden dolayı antioksidan aktivitenin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

FRAP yönteminde, suda çözünürlüğü az olan çok polar olmayan maddele uygulanırken çıkabilecek çözünürlük sorunlarının önlenmesi için FRAP reaktifindeki polar ortam (normalde sulu) değiştirilerek metanol – su (3:2) karışımı kullanılmıştır.

Çalışmada farklı antioksidan testlerin kullanılma sebebi araştırmalarda kullanılmakta olan değişik antioksidan test yöntemlerindeki reaksiyonların mekanizma ve kinetiklerinin, çözücü ortamlarının, numune bileşik yapısı ve boyutundan etkilenmelerinin ve sıcaklık, pH ve matris bileşenlerinden etkilenmelerinin aynı olmayışdır.

### **2.2.1.1. DPPH Temizleme Aktivitesi Tayini**

DPPH<sup>•</sup> radikali (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) kararlı bir radikaldir ve denemelerimizde satın alınan bu radikalın 100 µM'lık metanol çözeltisi kullanıldı.



Çalışmada sentezlenmiş olan bileşiklerin 10 mg/mL konsantrasyondaki çözeltileri DMSO çözücüsü kullanılarak hazırlandı. Çalışma konsantrasyonları belirlenirken ön deneme yapılarak her bileşik için en uygun çalışma konsantrasyonu belirlendi. Stok çözeltilerden (10 mg/mL) çalışılacak konsantrasyonlar hazırlanırken seyrelme işlemi metanol çözücüsü ile yapıldı. Çalışmada her bir numune iki paralel olacak şekilde ayrıca numune ve reaktif körü de hazırlanarak pipetlendi. Numune çözeltileri üzerine eşit hacimde (750 µL) DPPH• çözeltisi, eklenerek çözeltiler vortekslendi ve oda sıcaklığında 60 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonunda 517 nm'de absorbans değerleri ölçülerek absorbanslara karşılık gelen konsantrasyon değerlerinin grafikleri çizildi. Bu grafiklerden elde edilen  $y=ax+b$  denkleminden DPPH• konsantrasyonunu yarıya düşüren numune miktarı mg/mL cinsinden belirlendi ve sonuçlar  $SC_{50}$  değeri olarak ifade edildi.

Ayrıca bu on numunenin belirlenen  $IC_{50}$  değerlerinde 100 µM DPPH reaktifi ile 60 dakika boyunca belirli aralıklarda (10-20-30-40-50 ve 60 dk.) zamana bağlı absorbans değişimleri takip edildi.

### 2.2.1.2. Demir (III) İndirgeme / Antioksidan Güç (FRAP) Tayini

Bu testte standart olarak kullanılan Troloks'un metanolik çözeltisi 5 farklı konsantrasyonda (1000 – 500 – 250 – 125 - 62,5 µM) hazırlandı. Numune çözeltilerinden 2. numune hariç her biri 10 mg/mL olarak çalışıldı. İkinci numunenin aktivitesi diğerlerine göre daha yüksek olduğu için 10 mg/mL çok konsantre geldi ve 3 kat seyreltilerek çalışıldı.

Çalışmada kullanılan FRAP reaktifi taze hazırlandı. Bu amaçla taze hazırlanmış olan 150 mL 300 mM asetat tamponu (pH 3.6), 15 mL 10 mM TPTZ (2,4,6-Tris(2-piridil)-s-triazin) (100 mM HCl'de) ve 15 mL 20 mM FeCl<sub>3</sub> çözeltisi ile karıştırıldı.

Troloks ve numune çözeltileri 3 paralel olacak şekilde ve aynı zamanda reaktif ve numune körü de hazırlanarak 50'şer µL pipetleme yapıldı. Daha sonra her birinin üzerine 1,5 mL FRAP reaktifi eklenerek karıştırıldı ve oda sıcaklığında 20 dakika inkübasyon sonrası 595 nm'de absorbansları okundu. Numune ile elde edilen absorbans değerlerinden numune ve reaktif körlerinden elde edilen absorbanslar değerleri çıkarıldı.

Numunelerin antioksidan değerleri, indirgeme potansiyeli yüksek ve aynı zamanda standart bir antioksidan madde olan Troloks ile karşılaştırılarak yorumlandı. Troloks için konsantrasyona karşı absorbans grafiği çizildi. Bu yöntemde, artan absorbans değeri artan

indirgeme kuvvetini göstermektedir. Numunelerin antioksidan aktiviteleri, numunelerin testte gösterdiği absorbans değerlerine Troloks için çizilen absorbans – konsantrasyon grafiğinde karşılık gelen Troloks konsantrasyonu eşdeğeri cinsinden belirlendi ve Troloks Eşdeğeri Antioksidan Kapasite (TEAC) olarak ifade edildi.

### **2.2.2. Antimikrobiyal Test Yöntemi**

Bu çalışmada kullanılan ve aşağıda verilen tüm mikroorganizmalar Hıfzısıhha Refik Saydam Enstitüsünden (Ankara) elde edilmiştir. Bakteri olarak, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 1388, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve *Bacillus tropicalis* ATCC 13803 susları kullanılmıştır. Kimyasallar belirli konsantrasyonda DMSO'da çözülmüştür.

#### **2.2.2.1. Agarkuyucuk Difüzyon Metodu**

Kimyasalların antimikrobiyal aktiviteleri olup olmadığının ölçülmesinde agar kuyucuk difüzyon metodu kullanılmıştır [42, 43]. Test edilecek bakterilerin bir gecelik kültürlerinden Mueller-Hinton sıvı besiyeri içinde (MH) (Difco, Detroit, MI), yaklaşık olarak  $10^6$  kob/mL (koloni oluşturan birim =colony forming unit) şeklinde dilüsyonları hazırlandı. Önceden hazırlanmış Mueller Hinton Agar besiyeri üzerine ekimleri yapılacak. Mayalar için maya ekstreli sıvı besiyeri (YEG) (Difco, Detroit, MI) kullanılarak  $10^7$  kob/ml dilüsyonları yapıldı ve önceden hazırlanmış Potato Dextrose agar (PDA) (Difco, Detroit, MI) besiyerlerine ekildi. Ekimleri tamamlanan besiyerleri üzerinde, steril cam boru yardımıyla 2 cm aralıklarda, 5 mm çapında kuyucuklar açılmıştır. Her bir kuyucuğa kimyasal stok çözeltilerden 0.1 ml damlatıldı. Bakteri ihtiva eden petripler 24 saat, maya ihtiva eden petripler 48 saat 35 °C'de inkübe edildi. İnkübasyondan sonra bir cetvel yardımıyla inhibisyon zonları ölçüldü. Standard kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin (10µg), mayalar için flukonazol (5µg) ve standart çözücü kontrolü kullanılmıştır.

### 2.2.2.2. Minimal İnhibisyon Yöntemi

Antimikrobiyal aktivite gösteren en az madde miktarının belirlenmesi, başka bir deyişle kantitatif etki değerinin belirlenmesi için sıvı besiyerinde mikro dilüsyon sıvı yöntemi uygulanır ve minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) değeri mikrogram-mililitre ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) şeklinde belirlenir [44]. Antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesi için Mueller-Hinton sıvı (MHB, pH.7.3) (Difco, Detroit, MI) ve antifungal aktivite belirlemek için Yeast Nitrogen Base (YNB, pH 7.0) (Difco, Detroit, MI) sıvı besiyerleri kullanıldı. Mikrodilüsyon tets için ELISA playtleri kullanılmıştır ve çözünmüş kimyasalların 0.1 mL'si sıvı besiyerleri ile seri sulandırılmaları yapılmıştır. İnoküle edilmiş olan mikroorganizmaların bir gecelik kültürlerinden McFarland 0.5 bulanıklılığında ( $1 \times 10^8$  kob/ml) sulandırım hazırlanıp 1:10 sulandırılmış olan ve her bir kuyucuğa 0.005 ml mikroorganizma (son test konsantrasyonu  $5 \times 10^4$  kob/kuyucuk) ilave edilmiştir. Playtler  $35^\circ\text{C}$ 'de 16-24 saat süre ile aerobik koşullarda etüvde bekletildi. MİK değeri, mikrodilüsyon kuyucuklarındaki mikroorganizmanın üremesi tamamen engellenmiş ve çıplak gözle belirlenebilen en düşük antimikrobik madde konsantrasyonu olarak belirlenmiştir. Minimal bakterisit konsantrasyonu (MBK) belirlemek için üreme olmayan kuyucuklardaki dilüsyon alınıp agar plaklara ekilmiş ve  $35^\circ\text{C}$ 'de 16-24 saat de inkübasyona tabi tutulmuştur. Plakta üremenin olmadığı kuyucuktaki madde konsantrasyonu MBK olarak belirlendi. Standard kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin ( $10\mu\text{g}$ ), mayalar için flukonazol ( $5\mu\text{g}$ ) ve standart çözücü kontrolü kullanılmıştır.

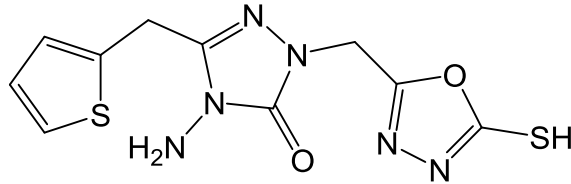
### 3. BULGULAR

#### 3.1. Bileşiklerin Spektroskopik Sonuçları

Çalışmamızda, literatürde [34] verilmiş olan sentez yöntemi takip edilerek elde edilen 2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il) aseto hidrazit (33) bileşiğinden KOH/CS<sub>2</sub> kullanılarak halka kapanması sonucu 4-amino-1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2il)metil)-3-(tiyofen-2-il metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (46) bileşiği sentezlemiştir. Elde edilen 46 nolu bileşik ile Hidrazin hidrat (%100) reaksiyonu sonucu 4-amino-1-((4-amino-5-merkpto-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-3(tiyofen-2-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (47) bileşiği sentezlenmiştir. 47 nolu bileşik kullanılarak sırasıyla 2-tiyofenkarboksaldehit, 5-nitro-2-tiyofenkarboksaldehit, 5-bromo-2-tiyofenkarboksaldehit, 3-metil-2-tiyofenkarboksaldehit'lerin silikon yağ banyosunda reaksiyon vermesi sonucu 48(a-d) (Schiff bazları) bileşiklerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir. Schiff bazlarının ayrı ayrı Formalin/ Morfolin ile reaksiyonları sonucu 49(a-d) (Mannich bazları) bileşikleri elde edilmiştir.

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin yapısal analizleri FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve LC-MS/MS spektral verileri kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen spektral veriler tablolar halinde sunulmuş olup, verilere ilişkin değerlendirmeler tartışma bölümünde ortaya konmuştur. Elde edilen tüm bileşikler katı formda olup FT-IR spektrumları ATR sistemi mevcut cihazla alınmıştır. <sup>1</sup>H-NMR spektrumları DMSO-d<sub>6</sub> mevcudiyetinde kaydedilmiş ve spektrumlarda çözücüye ait metil pikleri 2.50-2.60 ppm civarında gözlenmiştir. Çözücünün içerdiği su pikleri 3.20-3.40 ppm aralığında ortaya çıkmıştır. Bileşiklerin aynı dötero çözücü içerisinde kaydedilen <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında çözücüye ait karbon pikleri 38-42 ppm aralığında gözlenmiştir. Spektrumlar için standart kimyasal kayma noktası olarak çözücü ortamına ilave edilmiş olan TMS esas alınmıştır.

Çalışmamızda sentez aşamasının birinci basamağını oluşturan 46 nolu bileşik; 2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazit'in etanol-su (50:50) ortamına KOH'in sulu çözeltisi ve CS<sub>2</sub>'nin molca karşılığı ilave edilerek elde edilmiş olup, 46 nolu bileşiğe ait formül aşağıda verilmiştir.



4-amino-1-((5-merkapt-1,3,4-oksadiazol-2il)metil)-3-(tiyofen-2-il metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (46)

Sentezlenen 46 nolu bileşiğe ait FT-IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektroskopik veri değerleri Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3 de sırasıyla sunulmuştur.

Tablo 1. 46 Nolu bileşiğin IR spektral verileri (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu$ )

Bileşik No:	$\text{NH}_2$	$\text{C=O}$	$\text{C=N}$	$\text{C-O-C}$
46	3305-3199	1667	1581	1162

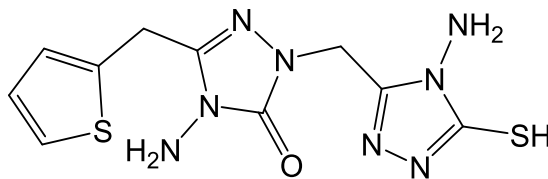
Tablo 2. 46 Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektral verileri (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\delta$ )

Bileşik No:	Tiyofen $\text{CH}_2$	$\text{N-CH}_2$	Trz- $\text{NH}_2$	Tiyofen H	SH
46	4.09 (s), 2H	5.02 (s), 2H	5.39 (s), 2H	6.94 (s), 2H 7.36 (s), 1H	14,00 (s), 1H

Tablo3. 46 Nolu bileşiğin  $^{13}\text{C-NMR}$  (APT) spektral verileri (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\delta$ )

Bileşik No:	Tiyofen $\text{CH}_2$	$\text{N-CH}_2$	Tiyofen C	$\text{C=N}$	$\text{C=O}$	Oksadiazol C
46	25.39	40.51	125.63 (CH) 127.04 (CH) 127.37 (CH) 137.38 (C)	148.10	153.24	159.49 178.47

Sentezlenen 46 nolu bileşiğin n-bütanolü ortamda hidrazin hidrat ile gerçekleşen reaksiyonu sonucu anahtar bileşik olan 47 nolu bileşik elde edilmiştir. Sentezlenen 47 nolu bileşiğe ilişkin formül aşağıda verilmiştir.



4-amino-1-((4-amino-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (47)

Sentezlenen 47 nolu bileşiğe ait FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektroskopik veri değerleri Tablo 4, Tablo 5 ve Tablo 6 da sırasıyla sunulmuştur.

Tablo 4. 47 Nolu bileşiğin IR spektral verileri (ATR, cm<sup>-1</sup>, ν<sup>-</sup>)

Bileşik No:	NH <sub>2</sub>	C=O	C=N
47	3301-3260	1699	1622

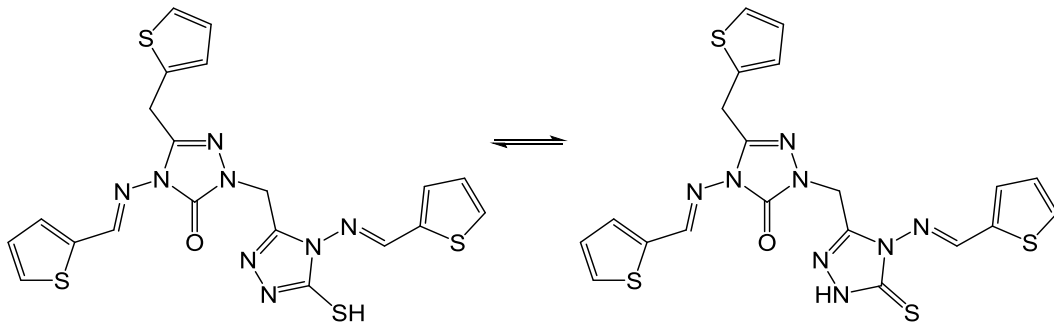
Tablo 5. 47 Nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektral verileri (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/ δ)

Bileşik No:	Tiyofen CH <sub>2</sub>	N-CH <sub>2</sub>	Trz-NH <sub>2</sub>	Tiyofen-H	SH
47	4.07 (s), 2H	4.92 (s), 2H	5.39 (s), 4H	6.93 (s), 2H 7.36 (s), 1H	13.63 (s), 1H

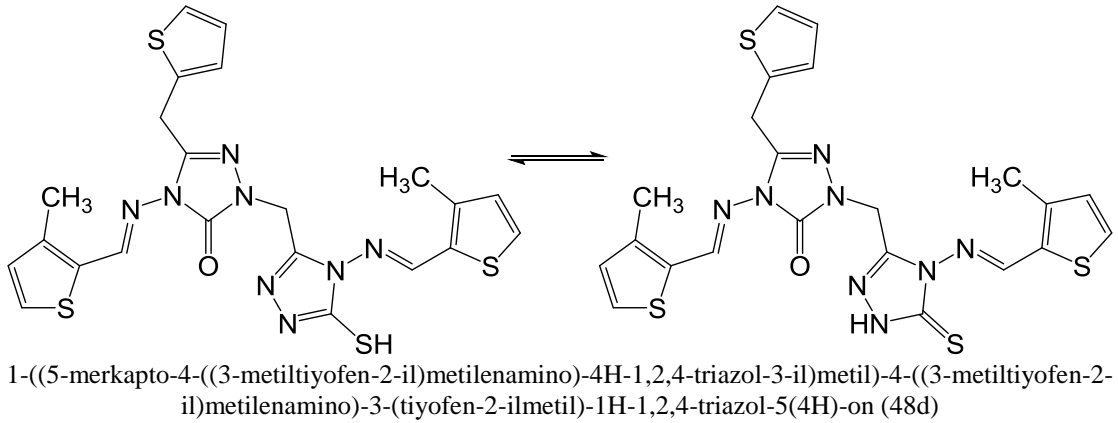
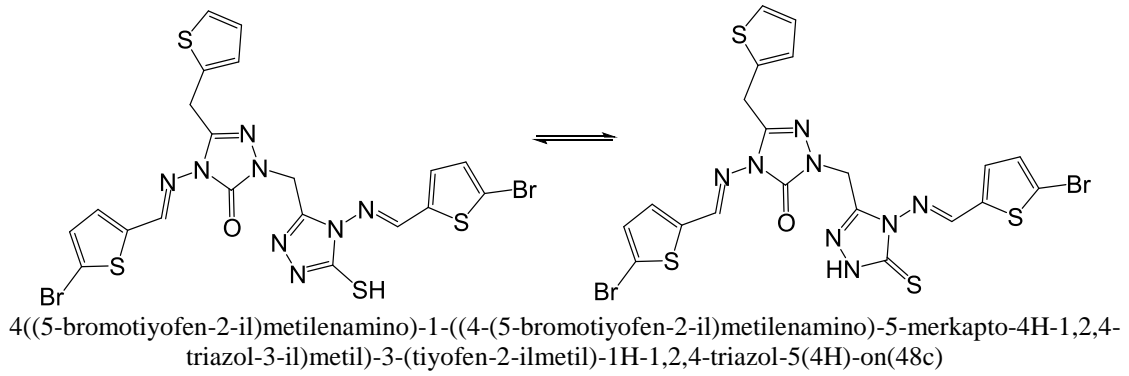
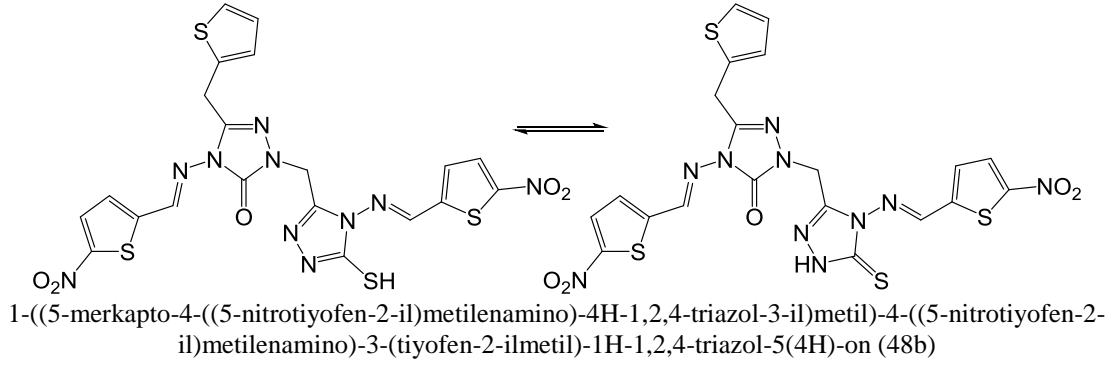
Tablo 6. 47 Nolu bileşiğin <sup>13</sup>C-NMR (APT) spektral verileri (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/ δ)

Bileşik No:	Tiyofen CH <sub>2</sub>	N-CH <sub>2</sub>	Tiyofen C	C=N	C=O	Triazol-tiol C
47	25.44	40.57	125.55 (CH) 126.95 (CH) 127.34 (CH) 137.62 (C)	147.98	153.42	147.38 166.84

Sentezlenen 47 nolu bileşik kullanılarak sırasıyla 2-tiyofen karboksi aldehit, 5-nitro-2-tiyofen karboksi aldehit, 5-bromo-2-tiyofen karboksi aldehit, 3-metil-2-tiyofen karboksi aldehit'lerin silikon yağ banyosunda reaksiyon vermesi sonucu 48(a-d) nolu (Schiff bazları) bileşiklerin sentezleri gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen 48(a-d) nolu bileşiklerin sırasıyla formülleri aşağıda belirtilmiştir.



1-((5-merkapt-4-(tiyofen-2-ilmtilenamino)-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)3-(tiyofen-2-ilmtilenamino)-4-(tiyofen-2-ilmtilenamino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (48a)



Sentezlenen 48(a-d) nolu bileşiklere ait FT-IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektroskopik veri değerleri Tablo 7, Tablo 8 ve Tablo 9 da sırasıyla sunulmuştur.

Tablo 7. 48(a-d) Nolu bileşiklerin IR spektral verileri (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu$ )

Bileşik No:	NH	C=O	C=N
48a	3101	1706	1651
48b	3098	1713	1639
48c	3097	1703	1589
48d	3102	1705	1586

Tablo 8. 48(a-d) Nolu bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektral verileri (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/ δ)

Bileşik No:	Tiyofen CH <sub>2</sub>	N-CH <sub>2</sub>	Tiyofen H	N=CH	SH(NH)
48a	4.28 (s), 2H	5.23 (s), 2H	7.00-7.04 (m), 2H 7.26-7.32 (m), 2H 7.44-7.46 (m), 1H 7.79-7.81 (m), 2H 7.92-7.93 (m), 1H 8.06 (s), 1H	9.82 (s), 1H 10.01 (s), 1H	14.17 (s), 1H
48b	4.40 (s), 2H	5.35 (s), 2H	7.05-7.09 (m), 2H 7.49 (bs), 1H 7.96-8.35 (m), 4H	10.10 (s), 1H 10.63 (s), 1H	14.40 (s), 1H
48c	4.31 (s), 2H	5.26 (s), 2H	7.04-7.06 (m), 2H 7.42-7.49 (m), 3H 7.67-7.71 (m), 2H	9.89 (s), 1H 10.08 (s), 1H	14.23 (s), 1H
48d	*2.30 (s), 6H <b>(2CH<sub>3</sub>)</b> 4.26 (s), 2H	5.15 (s), 2H	6.98-7.78 (m), 7H	9.90 (s), 1H 10.09 (s), 1H	14.11 (s), 1H

\*48d bileşiğine ait Tiyofen gruplarına bağlı Metil pikleri

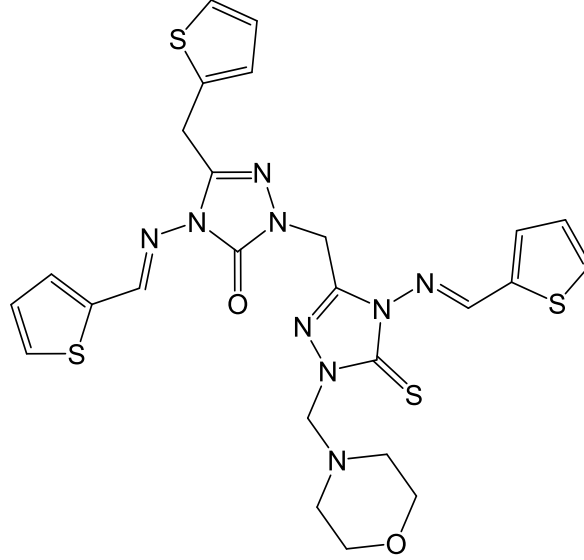


Tablo 9. 48(a-d) Nolu bileşiklerin <sup>13</sup>C-NMR (APT) spektral verileri (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/δ)

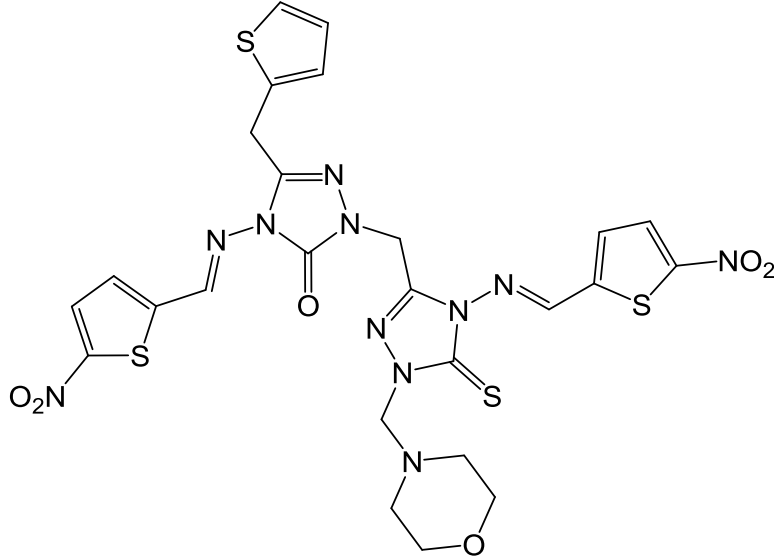
Bileşik No:	Tiyofen CH <sub>2</sub>	N-CH <sub>2</sub>	Tiyofen C	C=N	N=CH	C=O	Triazol-tiol(tion) C
48a	25.89	40.60	125.92 (CH) 127.21 (CH) 127.34 (CH) 128.74 (CH) 128.83 (CH) 131.85 (CH) 133.62 (CH) 134.63 (CH) 136.29 (C) 136.40 (CH) 137.14 (C) 138.16 (C)	146.25	149.33 158.85	149.74	145.37 162.58
48b	25.79	40.60	126.01 (CH) 127.22 (CH) 130.39 (CH) 130.69 (CH) 133.28 (CH) 134.72 (CH) 136.91 (C) 143.03 (C) 145.07 (C) 153.03 (C) 153.89 (C)	146.33	147.25 154.57	149.54	145.57 162.69
48c	25.83	40.61	118.13 (C) 120.12 (C) 125.96 (CH) 127.19 (CH) 127.30 (CH) 132.13 (CH) 132.25 (CH) 135.30 (CH) 137.04 (C) 137.07 (CH) 138.12 (C) 140.08 (C)	146.18	147.84 156.99	149.78	145.46 162.54
48d	*14.25 (CH <sub>3</sub> ) 25.89	40.61	125.87 (CH) 127.14 (CH) 127.27 (CH) 127.34 (CH) 130.20 (C) 131.00 (CH) 131.72 (CH) 132.60 (CH) 137.17 (C) 143.92 (C) 144.01 (C) 146.19 (C)	146.33	148.20 157.82	150.00	145.28 162.64

\*48d bileşiğine ait Tiyofen halkalarına bağlı Metil pikleri

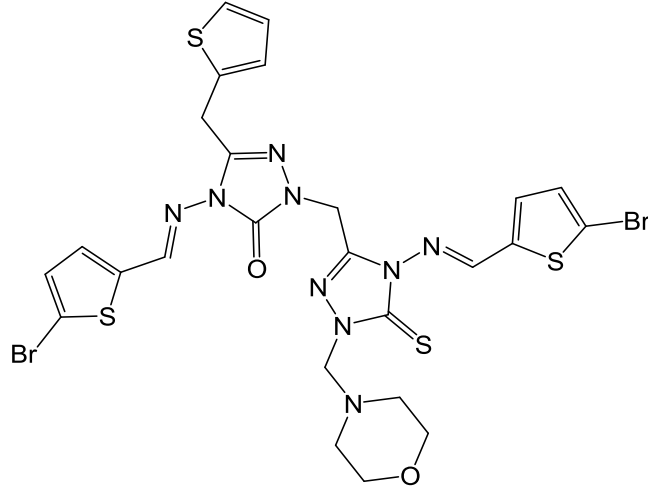
Sırasıyla 48(a-d) nolu (Schiff bazlarının) bileşiklerin ayrı ayrı DMF ortamında Formalin/ Morfolin ile oda sıcaklığında ki reaksiyonları sonucu 49(a-d) nolu (Mannich bazları) bileşikler elde edilmişlerdir. Sentezlenen 49(a-d) nolu bileşiklerin sırasıyla formülleri aşağıda verilmiştir.



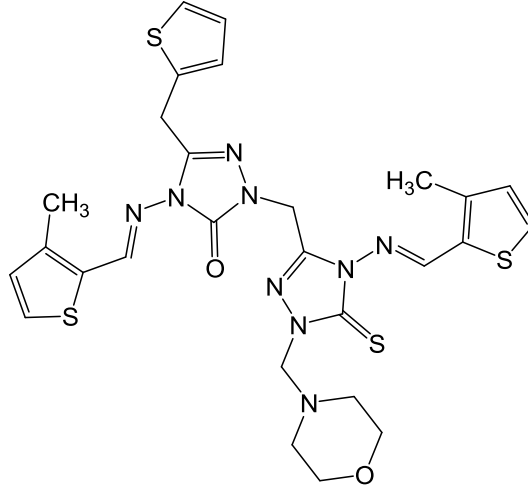
1-((1-(morfolinometil)-4-(tiyofen-2-ilmetilenamino)-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4-(tiyofen-2-ilmetilenamino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (49a)



1-((1-(morfolinometil)-4-((5-nitrotiyofen-2-il)metilenamino)-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-4-((5-nitrotiyofen-2-il)metilenamino)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (49b)



4-((5-bromotiyofen-2-il)metilenamino)-1-((4-((5-bromotiyofen-2-il)metilenamino)-1-(morfolinometil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (49c)



4-((3-metiltiyofen-2-il)metilenamino)-1-((4-(3-metiltiyofen-2-il)metilenamino)-1-(morfolinometil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (49d)

Sentezlenen 49(a-d) nolu bileşiklere ait FT-IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektroskopik veri değerleri Tablo 10, Tablo 11 ve Tablo 12 da sırasıyla sunulmuştur.

Tablo 10. 49(a-d) Nolu bileşiklerin IR spektral verileri (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu$ )

Bileşik No:	C=O	C=N	C-O-C
49a	1706	1670	1112
49b	1706	1651	1263
49c	1704	1672	1266
49d	1701	1675	1114

Tablo 11. 49(a-d) Nolu bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektral verileri (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/ δ)

Bileşik No:	Morfolin N-CH <sub>2</sub>	Morfolin O-CH <sub>2</sub>	Tiyofen CH <sub>2</sub>	N-CH <sub>2</sub> +N-CH <sub>2</sub> -N	Tiyofen H	N=CH
49a	2.71 (s), 4H	3.54 (s), 4H	4.15 (s), 2H	5.05-5.17 (m), 4H	6.91-7.93 (m), 9H	9.66-9.80 (m), 2H
49b	2.71 (s), 4H	3.54 (s), 4H	4.25 (s), 2H	4.92-5.27 (m), 4H	6.92-8.12 (m), 7H	9.88 (s), 2H
49c	2.67 (s), 4H	3.53 (s), 4H	4.14 (s), 2H	4.89-5.14 (m), 4H	6.90-7.53 (m), 7H	9.70 (bs), 2H
49d	*2.30 (s), 6H (2CH <sub>3</sub> ) 2.67 (s), 4H	3.54 (s), 4H	4.16 (s), 2H	5.04-5.12 (m), 4H	6.89-7.00 (m), 4H 7.32 (s), 1H 7.72 (s), 2H	9.72 (s), 1H 9.84 (s), 1H

\*49d bileşiğine ait Tiyofen halkalarına bağlı Metil pikleri

Tablo 12. 49(a-d) Nolu bileşiklerin <sup>13</sup>C-NMR (APT) spektral verileri (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/ δ)

Bileşik No:	Tiyofen CH <sub>2</sub>	N-CH <sub>2</sub>	Morfolin N-CH <sub>2</sub>	Morfolin O-CH <sub>2</sub>	N-CH <sub>2</sub> -N	Tiyofen C	C=N	N=CH	C=O	C=S
49a	25.88	40.61	50.69	66.52	69.22	125.94 (CH) 127.22 (CH) 127.34(CH) 128.76 (CH) 128.88 (CH) 131.90 (CH) 133.94 (CH) 134.68 (CH) 136.06 (C) 136.81 (CH) 137.12 (C) 138.12 (C)	145.12 147.12	149.36 160.29	149.78	163.42
49b	25.85	40.54	50.64	65.36	66.67	126.01 (CH) 127.39 (CH) 130.34 (CH) 130.67 (CH) 133.26 (CH) 134.72 (CH) 136.79 (C) 143.05 (C) 153.05 (C)	145.02 146.33	147.25 160.10	149.56	162.74
49c	25.81	40.61	50.69	66.51	69.22	118.14 (C) 120.47 (C) 125.97 (CH) 127.22 (CH) 127.36 (CH) 132.15 (CH) 132.32 (CH) 135.33 (CH) 136.97 (C) 137.46 (CH) 137.87 (C) 140.05 (C)	145.05 145.55	147.85 158.41	149.84	163.32
49d	*14.29 (CH <sub>3</sub> ) 25.89	40.61	50.70	66.52	69.23	125.89 (CH) 127.15 (CH) 127.26 (CH) 130.00 (C) 131.05 (CH) 131.67 (C) 131.72 (CH) 132.94 (CH) 137.11 (C) 143.96 (C) 145.04 (C)	145.39 146.71	148.21 159.30	149.92	163.57

\*\*49d bileşiğine ait Tiyofen halkalarına bağlı Metil pikleri

Sentezlenen 10 adet orijinal nitelikteki bileşiğin MS spektrum verileri, teorik MA'ları (g/mol), molekül formülleri,  $[M]^+$  (m/z),  $[M+1]$  (m/z),  $[M+2]$  (m/z),  $[M+K]$  (m/z),  $[M+su]$  (m/z) olarak % Bağıl Bollukları ile Tablo 13'de verilmiştir.

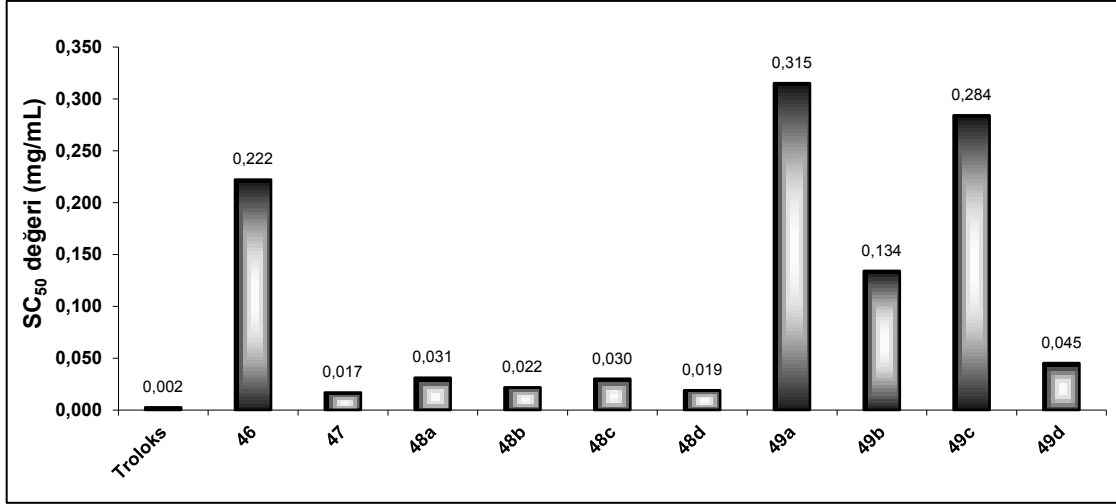
Tablo 13. 46, 47, 48(a-d) ve 49(a-d) Nolu bileşiklerin LC-MS/MS verileri

Bileşik No:	Kapalı Formül	MA (g/mol)	(m/z)
46	$C_{10}H_{10}N_6O_2S_2$	310,35	311,26 (% 50)
47	$C_{10}H_{12}N_8OS_2$	324,38	363,04 (% 100)
48a	$C_{20}H_{16}N_8OS_4$	512,64	513,05 (% 50)
48b	$C_{20}H_{14}N_{10}O_5S_4$	602,64	602,21 (% 50)
48c	$C_{20}H_{14}Br_2N_8OS_4$	670,44	670,75 (% 40)
48d	$C_{22}H_{20}N_8OS_4$	540,70	541,17 (% 100)
49a	$C_{25}H_{25}N_9O_2S_4$	611,78	612,09 (% 50)
49b	$C_{25}H_{23}N_{11}O_6S_4$	701,77	701,19 (% 50)
49c	$C_{25}H_{23}Br_2N_9O_2S_4$	769,57	771,46 (% 70)
49d	$C_{27}H_{29}N_9O_2S_4$	639,83	641,56 (% 20)

### 3.2. Sentezlenen Bileşiklerin Antioksidan Aktiviteleri

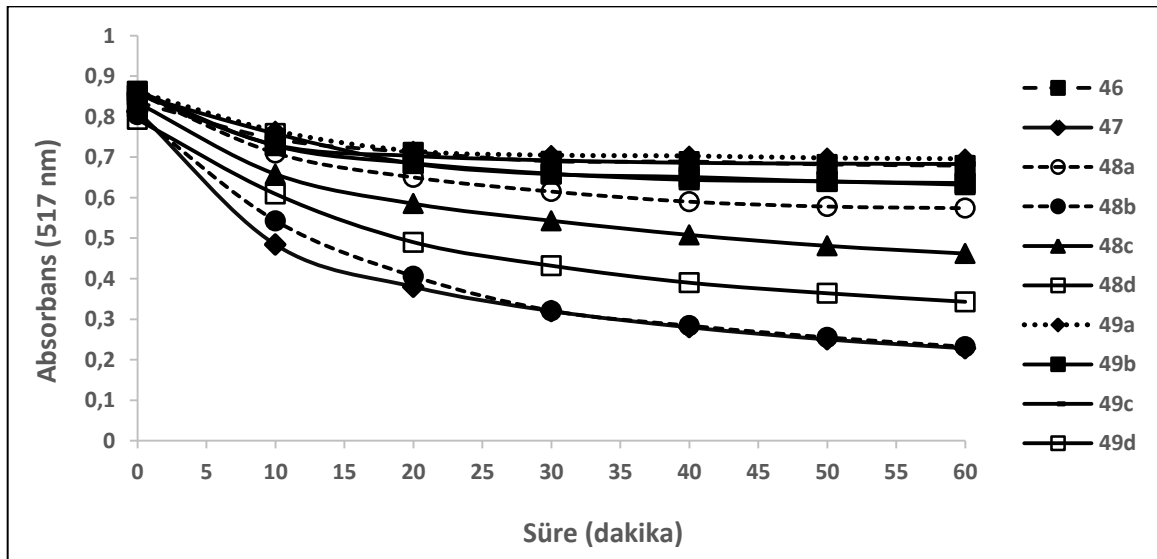
Çalışmada sentezlenmiş 10 bileşiğin antioksidan aktiviteleri DPPH radikal temizleme aktivitesi ve demir indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemleriyle belirlendi.

DPPH radikali temizleme aktivitesi yöntemiyle numunelerin 517 nm'de verdiği absorbans sonuçlarından mg/mL cinsinden  $SC_{50}$  değerlerinin hesaplandığı konsantrasyon-absorbans grafikleri oluşturuldu. Elde edilen bu absorbans-konsantrasyon grafiklerinden her bir numune için maksimum absorbans değerini yarıya düşüren numune konsantrasyonu yani  $SC_{50}$  değerleri hesaplandı (Şekil 1).



Şekil 1. DPPH antioksidan aktivite tayininde numunelerin Trolox standardı ile SC<sub>50</sub> değerlerinin gösterildiği grafik

SC<sub>50</sub> değeri ile antioksidan aktivite arasında ters orantı bulunmaktadır. Yani SC<sub>50</sub> değeri ne kadar küçükse antioksidan aktivite o kadar büyüktür. Bu durumun tersi de doğrudur. Bu duruma göre numuneler arasında antioksidan özellikleri karşılaştırıldı. Ayrıca numunelerin kinetik aktivitelerini belirlemek için 1saat süreyle, zamanla değişen absorbans değerleri belirlendi. Elde edilen absorbans-zaman grafiği Şekil 2’de verilmiştir.



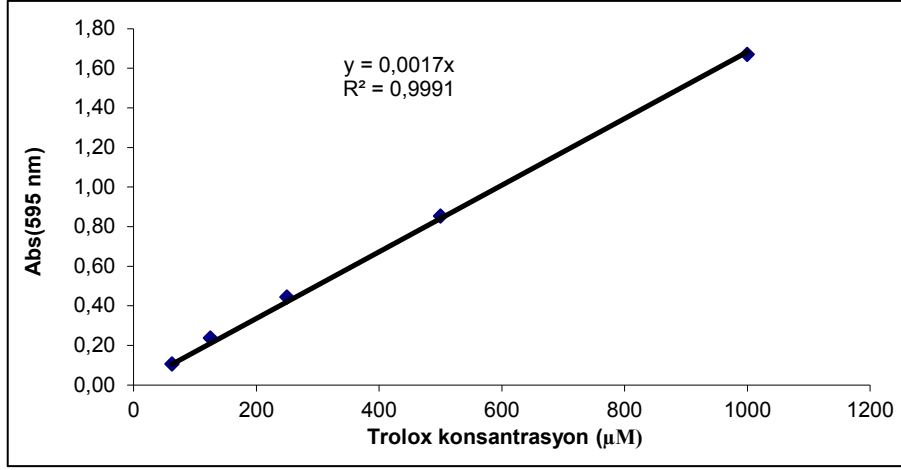
Şekil 2. Sentezlenmiş bileşiklerin DPPH radikal temizleme testindeki zamana bağlı absorbans değişimi grafiği

DPPH radikal temizleme aktivitesi testinde, numuneler arasında antioksidan aktivite açısından karşılaştırma yapıldığında en yüksek  $SC_{50}$  değerine sahip olan bileşiğin 49a olduğu yani bu test için en düşük antioksidan aktiviteye 49a numunesinin, en düşük  $SC_{50}$  değerine sahip olan 47 bileşiğinin ise en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Aynı zamanda yapısında azot bulunan 47 bileşiğinin, yapısında oksijen ihtiva eden 46 bileşiğinden daha aktif olduğu, ve başlangıç maddesi olan 47 bileşiğinden sentezlenen ve farklı fonksiyonel gruplara sahip schiff bazlarının (48a+48b+48c+48d), bu schiff bazlardan sentezlenen morfolinlerden (49a+49b+49c+49d) daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip oldukları tespit edilmiştir. Ayrıca benzer fonksiyonel gruplara sahip schiff bazlarının ve morfolinlerin, onlara bağlı olan fonksiyonel grupları arasında da antioksidan aktivitelerinin benzer olduğu görülmüştür.

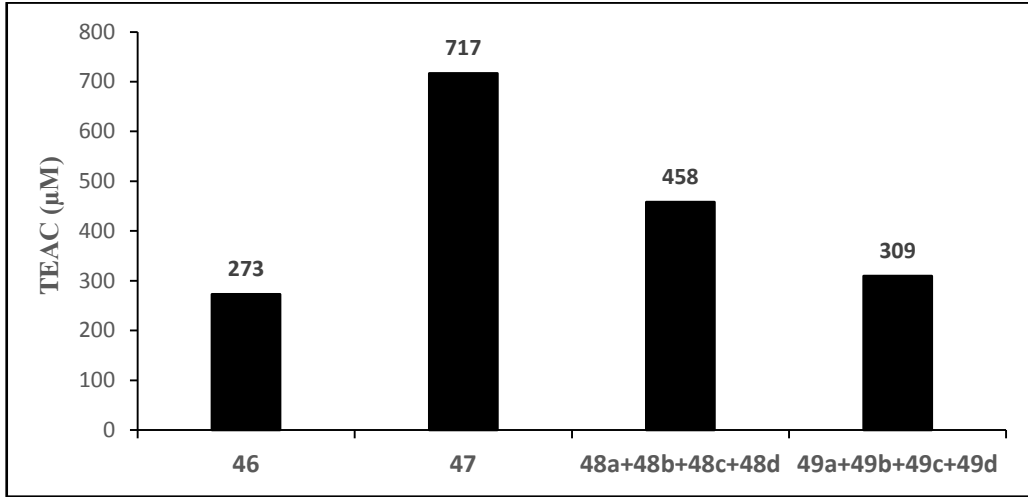
Yapılan kinetik çalışmasının DPPH antioksidan aktivite sonuçları ile uyum gösterdiği belirlenmiştir. Bu on bileşikten en aktif olanların sırasıyla 47, 48b, 48d, 48c ve 48a bileşiklerinin olduğu görülmüş, ayrıca bu bileşiklerin 60 dakika sonunda reaksiyonunun sona ermediği, fakat diğer bileşiklerin DPPH reaktifi ile reaksiyonlarının 60 dakika içinde sonlandığı görülmüştür.

Çalışmada kullanılan ikinci yöntem olan FRAP testinde, numunelerin ortamdaki demir (III) iyonlarını indirgeyebilmesine dayalı olan antioksidan aktivite, demir (II) iyonlarının TPTZ bileşiğiyle oluşturduğu kompleksin 595 nm'deki absorpsiyonunun ölçülmesi yoluyla belirlenmektedir. Ölçülen absorpsiyonlar Trolox ile hazırlanmış kalibrasyon grafiği (Şekil 3) üzerinde değerlendirilip absorpsiyona karşılık gelen Trolox konsantrasyonu kullanılarak Trolox Eşdeğeri Antioksidan Kapasite (TEAC) değerleri  $\mu\text{M}$  olarak belirlenmiştir. Çalışılan bileşikler başlangıç maddeleri ve bundan elde edilen farklı yapıdaki schiff bazları ve morfolinler olacak şekilde ortalamaları alınarak gruplandırılıp Şekil 4'te gösterilmiştir.





Şekil 3. Sentezlenmiş bileşiklerin demir (III) indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmesinde standart olarak kullanılan Trolox için kalibrasyon grafiği.



Şekil 4. Sentezlenmiş bileşiklerin demir (III) indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş µM TEAC değerleri.

FRAP testinde standart Trolox'un kalibrasyon grafiği kullanılarak numunelerin her biri için elde edilen µM TEAC değerleri karşılaştırıldığında, DPPH testinde olduğu gibi yapısal farklılıkları olan bileşiklerden 47 bileşiğinin 46 bileşiğinden daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu, ayrıca başlangıç maddesi olan 47 bileşiğinden sentezlenen farklı fonksiyonel gruplara sahip schiff bazlarının (48a+48b+48c+48d), morfolinlerden (49a+49b+49c+49d) daha yüksek antioksidan aktivite gösterdiği görülmüştür. Sonuç olarak bu iki antioksidan test sonucunda elde edilen verilerin birbirileriyle uyumlu olduğu belirlenmiştir.

### 3.3. Sentezlenen Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktiviteleri

Sentezlemiş olan özgün nitelikteki on (10) tip maddenin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiş olup, bu inceleme sonucunda ise schiff bazlarından **48b** nolu bileşik ve mannich bazlarından **49b** nolu bileşiğin antibakteriyal ve antifungal aktivitesinin oldukça iyi olduğu gözlenmiştir.

Tablo 14. 46, 47, 48(a-d), 49(a-d) Nolu bileşiklerin Antimikrobiyal aktivite verileri ( $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ )

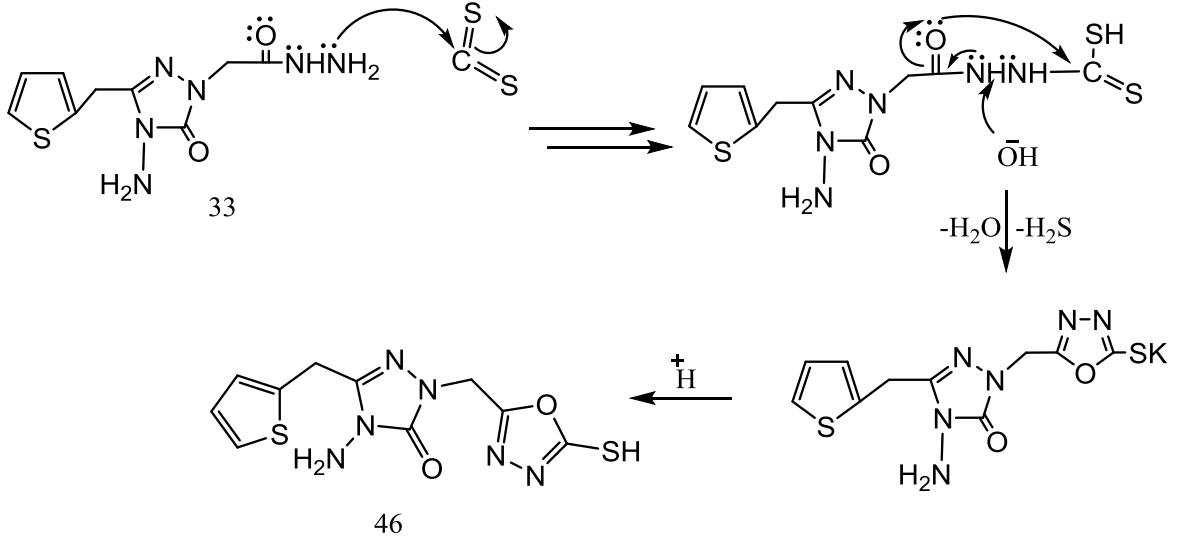
Bileşik No	Mikroorganizmalar ve Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu								
	Ec	Yp	Pa	Sa	Ef	Bc	Ms	Ca	Sc
46	125	125	125	-	-	-	-	125	125
47	-	-	500	250	-	250	62,5	125	125
48a	500	500	125	125	-	500	500	125	125
<u>48b</u>	3,9	7,8	31,25	0,98	15,6	0,98	7,8	15,6	3,9
48c	500	500	125	500	-	-	250	125	125
48d	-	500	500	500	-	-	500	500	500
49a	-	125	125	250	-	-	500	250	125
<u>49b</u>	31,25	31,25	62,5	7,8	62,5	15,6	15,6	31,25	31,25
49c	500	125	125	500	-	-	500	125	125
49d	-	500	500	-	-	-	-	500	500
Amp.	10	18	>128	35	10	15			
Strep.							4		
Flu.								<8	<8

Escherichia coli ATCC 35218, Yersinia pseudotuberculosis ATCC 911, Pseudomonas aeruginosa ATCC 10145, Klebsiella pneumoniae ATCC 1388, Enterococcus faecalis ATCC 29212, Staphylococcus aureus ATCC 25923 ve Bacillus tropicalis ATCC 13803.

## 4. TARTIŞMA

### 4.1. Bileşiklerin Spektroskopik Verilerinin Değerlendirilmesi

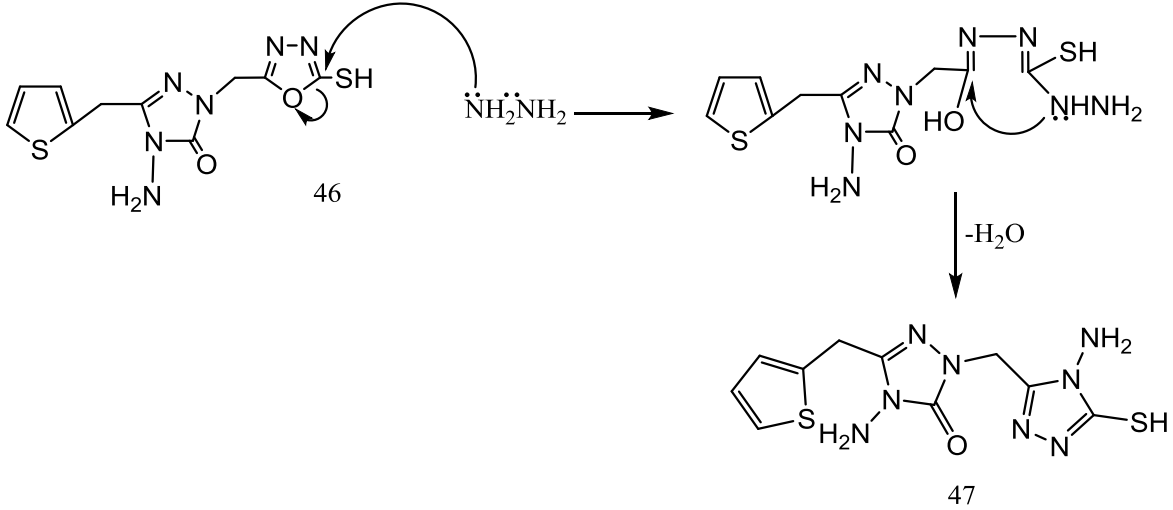
Çalışmamızda, sentez aşamasının ilk basamağı oluşturan triazol içeren hidrazit türevi bileşik (33) literatür [34]'e göre sentezlenmiş ve spektral veriler bu kaynaktan temin edilmiştir. Hidrazit türevi bileşiğin (33) CS<sub>2</sub> ve KOH ile reaksiyonu sonucu triazol içerikli 1,3,4-oksadiazol-2-tiol (46) sentezlenmiş olup reaksiyona ilişkin mekanizma aşağıda sunulmuştur.



Sentezlenen 46 nolu bileşiğin IR spektrumu (Ek Şekil 1) incelendiğinde, 33 nolu bileşikte 1716 cm<sup>-1</sup> de gözlenen triazol halkasındaki C=O piki 1667 cm<sup>-1</sup> e kaymakta ve hidrazit grubunda yer alan C=O ya ait pik ise gözlenmemektedir. 1,3,4-oksadiazol-2-tiol halkasındaki C-O-C bağı ise 1162 cm<sup>-1</sup> de ortaya çıkmaktadır. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (Ek Şekil 3) ise, 33 nolu bileşiğin hidrazit grubundaki 9.21 ppm de ortaya çıkan NH ve 4.20 ppmde gözlenen NH<sub>2</sub> pikleri ise ortadan kaybolmakta ve 1,3,4-oksadiazol-2-tiol halkasına bağlı SH 14.00 ppm de singlet ve 1 protona karşılık gelecek şekilde pik vermektedir. Aynı bileşiğin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (Ek Şekil 4) irdelendiğinde, 1,3,4-oksadiazol-2-tiol halkasına ait karbon pikleri 159.46 ve 178.47 ppm de gözlenmektedir. Kütle spektrumu

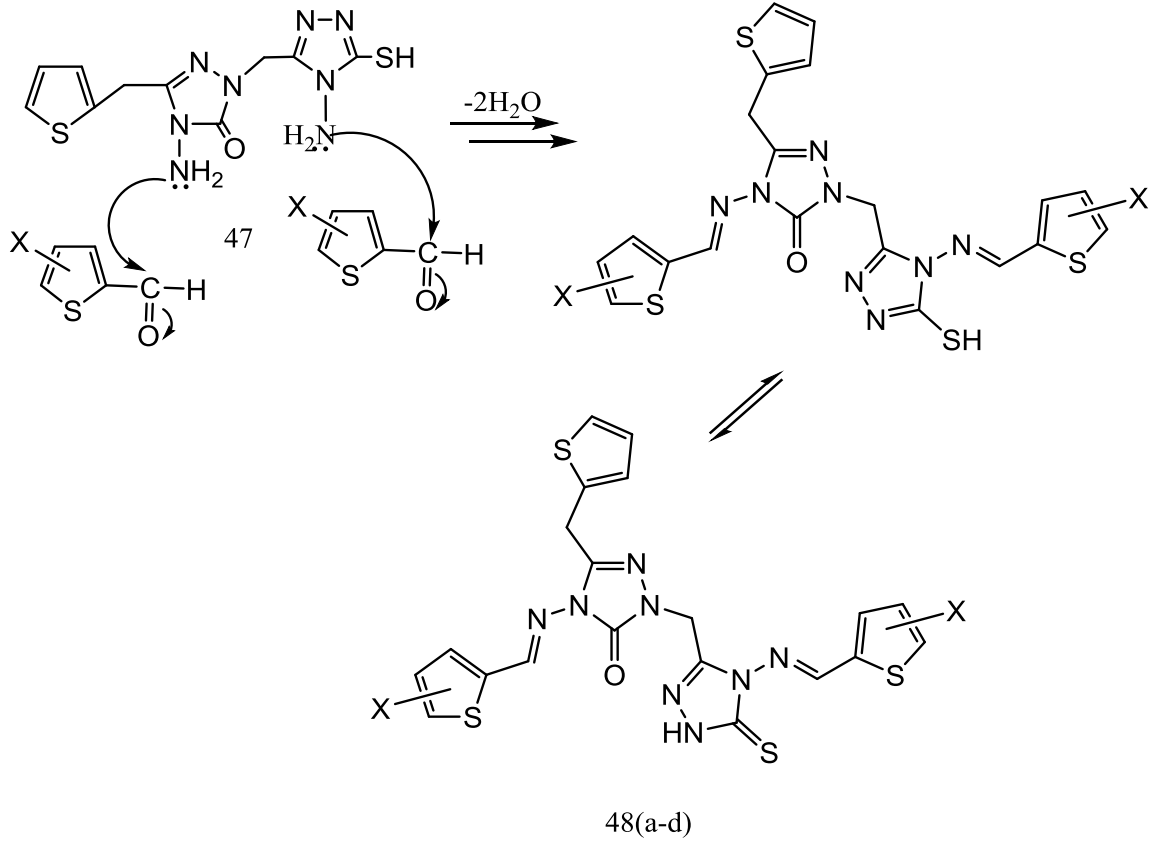
(Ek Şekil 2) ise, önerilen molekül ağırlığını ve yapısını destekler nitelikte olup 311.26 da M+1 piki kaydedilmiştir.

Çalışmamızın bu bölümünde ise, 1,3,4-oksadiazol-2-tiol türevi bileşik (46) hidrazin hidrat ile muamele edilerek amino-triazol-tiol (47) türevine dönüştürülmüş ve reaksiyon mekanizması aşağıda sunulmuştur.



Sentezlenen 47 nolu bileşiğin moleküler yapısını teyit edici en önemli <sup>1</sup>H-NMR verisi (Ek Şekil 7), triazol-5(3)on halkasına bağlı NH<sub>2</sub> ile aynı frekans da 5.39 ppm de 4 protona karşılık olarak ortaya çıkan triazol-tiola bağlı NH<sub>2</sub> pikinin varlığıdır. <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (Ek Şekil 8) ise, 46 nolu bileşiğin 1,3,4-oksadiazol-2-tiol halkasındaki oksijen atomu yerine daha az elektronegatif olan azot atomunun girmesiyle oluşan 47 nolu bileşiğin triazol-tiol halkasındaki karbonlara ait piklerin daha yukarı alanda (147.38 ve 166.84 ppm) çıkması moleküler yapıdan beklenen sonuç olup yapıyı doğrulayıcı niteliktedir. Kütle spektrumunda (Ek Şekil 6), 363.04 de gözlenen M+K piki ise 47 nolu bileşiğin önerilen molekül ağırlığını ve moleküler yapısını desteklemektedir.

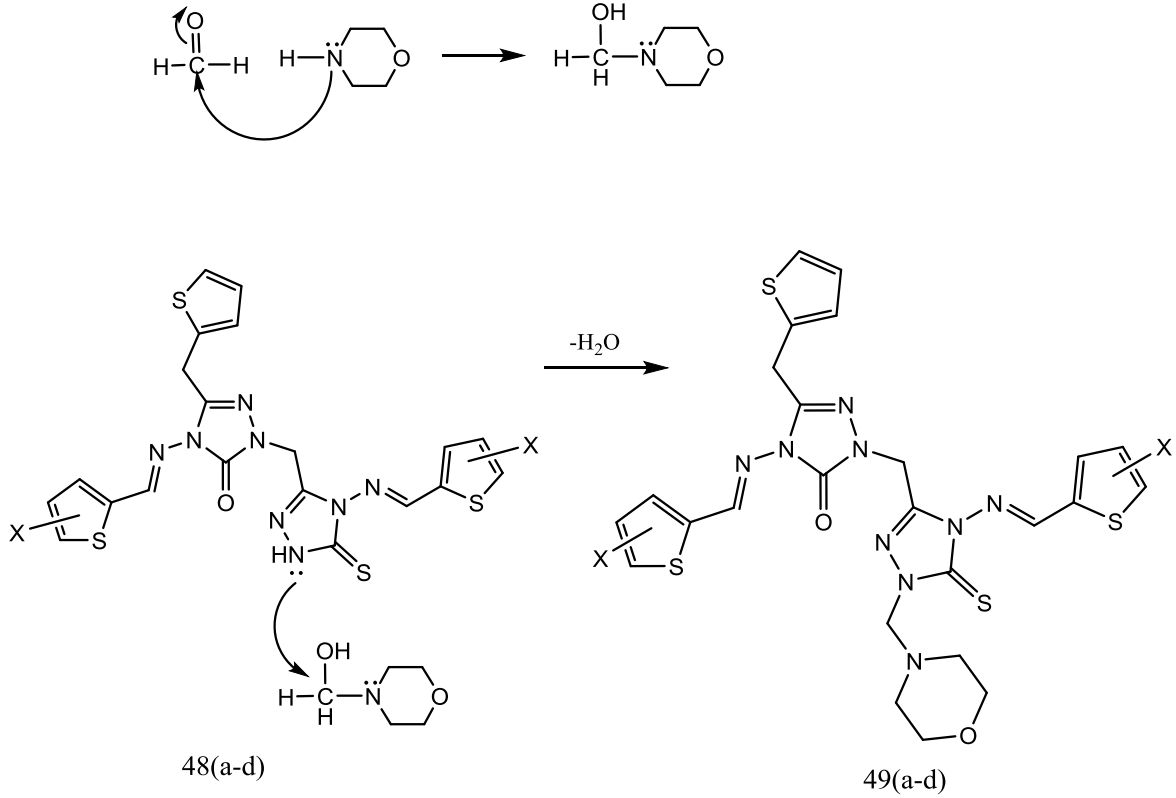
Çalışmamızın bu bölümünde schiff bazı içerikli (48(a-d) nolu) bileşiklerin sentezinin gerçekleştirildiği bu aşamada, 47 nolu triazol-tiol bileşiğinin 4 farklı tiyofen-karboksi aldehit ile reaksiyonu vukubulmaktadır ve reaksiyona ait mekanizma aşağıda gösterilmiştir. Sentezlenen 48(a-d) nolu bileşiklerde, kükürt ve azot atomlarını kapsayan triazol-tiol ve triazol-tion formlarından oluşan bir tautomerinin ortaya çıktığı belirtilmektedir. Nitekim bir sonraki sentez aşaması (49(a-d) nolu bileşikler), bu tautomer form üzerinden ilerleyen reaksiyon ürünüyle sonuçlanmaktadır.



X: Bileşik No:	-H	-NO <sub>2</sub>	-Br	-CH <sub>3</sub>
48	a	b	c	d

Sentezlenen 48(a-d) nolu bileşiklere ait IR spektrumları (Ek Şekil 9, Ek Şekil 13, Ek Şekil 17, Ek Şekil 21) incelendiğinde, 47 nolu bileşikte var olan 3301 ve 3260 cm<sup>-1</sup> de gözlenen NH<sub>2</sub> ye ait pikler ortadan kaybolmuştur. 48(a-d) nolu bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında (Ek Şekil 11, Ek Şekil 15, Ek Şekil 19, Ek Şekil 23) 5.39 ppm de 4 protona karşılık gelen NH<sub>2</sub> pikleri gözlenmemekle birlikte, oluşan imin (N=CH) gruplarına ait yeni pikler 9.82- 10.63 ppm aralığında 2 protona karşılık olarak sinyal vermektedir. Triazole ait SH(NH) proton sinyalleri ise 14.11-14.40 ppm aralığında gözlenmektedir. 48(a-d) nolu bileşiklerin <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında (Ek Şekil 12, Ek Şekil 16, Ek Şekil 20, Ek Şekil 24), İmin grubuna ait karbon pikleri 147.25-158.85 ppm aralığında gözlenmektedir. Kütleye (Ek Şekil 10, Ek Şekil 14, Ek Şekil 18, Ek Şekil 22) ait spektral veriler 48(a-d) nolu bileşiklerin önerilen molekül ağırlıklarını ve yapılarını teyit eder niteliktedir.

Çalışmamızın son sentez aşamasını, schiff bazı içerikli 48(a-d) nolu bileşiklerin formaldehit/morfolin ile olan reaksiyonu sonucu 49(a-d) nolu bileşiklerin eldesi oluşturmaktadır. Reaksiyon ilerleyişine ait mekanizma aşağıda sunulmuştur.



X:	-H	-NO <sub>2</sub>	-Br	-CH <sub>3</sub>
Bileşik No:	a	b	c	d

Sentezlenen 49 nolu bileşiklerin moleküler yapısının oluştuğuna dair en önemli veri, <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında (Ek Şekil 27, Ek Şekil 31, Ek Şekil 35, Ek Şekil 39) yaklaşık 14 ppm de ortaya çıkan SH(NH) pikinin ortadan kaybolması ve yerine morfolin halkasına ait N-CH<sub>2</sub> için 4.89-5.17 ppm ve O-CH<sub>2</sub> için 3.53-3.54 ppm de yeni piklerin ortaya çıkmasıdır. Ayrıca N-CH<sub>2</sub>-N ait <sup>1</sup>H-NMR sinyalleri 2.67-2.71 ppm aralığında gözlenmektedir.

Diğer yandan aynı bileşiklere ilişkin <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında (Ek Şekil 28, Ek Şekil 32, Ek Şekil 36, Ek Şekil 40) morfoline ait N-CH<sub>2</sub> ve O-CH<sub>2</sub>'nin sırasıyla 50.64-50.70 ve 65.36-66.52 ppm de gözlenmesi önerilen yapısal formülleri doğrulamaktadır.

## **4.2. Bileşiklerin Biyolojik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi**

### **4.2.1. Antioksidan Aktiviteler**

Çeşitli maddelerin antioksidan aktivitelerinin test edilmesinde en fazla tercih edilen yöntemler bu çalışmada da kullanılmıştır. DPPH radikali temizleme aktivitesi test çözeltisinde bulunan DPPH radikalının test edilen madde tarafından temizlenmesi (radikal olmayan forma dönüştürülmesi) ve dolayısıyla da 517 nm’de ölçülen DPPH radikaline ait absorbansın azalmasının yüzde olarak ifade edilmesi esasına dayanmaktadır.

Çalışmada kullanılan ikinci yöntem ise test ortamında bulunan demir (III) iyonunun demir (II) iyonuna indirgenmesine ve de çözeltideki TPTZ nin demir (II) ile verdiği kompleksin absorbansının ölçülmesine dayanmaktadır.

Her iki yöntem de sentetik bileşikler gibi farklı türden numunelerin antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi çalışmalarında en çok kullanılan antioksidan tayin yöntemlerindedir.

Kullanılan iki antioksidan aktivite tayin yönteminin sonuçları karşılaştırıldığında iki teste numunelerin aktiviteleri arasında bir uyum gözükse de farklılıklar da mevcuttur. Farklılıkların temelinde iki yöntemdeki reaksiyon mekanizmalarının farklılığı ve DPPH radikali temizleme testinde sterik engellemenin olabilmesi yatmaktadır. Ayrıca FRAP testindeki çözücü polaritesi de sonuçları farklılaştırabilmektedir.

Çalışmada sentezlenmiş olan tüm bileşikler her iki yöntemde de antioksidan aktivite göstermiştir. İki testte görülen ortak sonuç en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olan numunenin başlangıç maddesi olan ve yapısında azot bulunduran 47 bileşiğinin olduğu görülmüştür. Ayrıca 60 dakika boyunca her bir bileşik için yapılan kinetik çalışması da DPPH antioksidan aktivite belirleme testi ile paralel sonuçların çıktığını göstermiştir.

### **4.2.2. DPPH Radikali Temizleme Aktivitesi Tayini**

DPPH radikali temizleme aktivitesi tayininde, sentezlenen bileşiklerin yapılarındaki farklılıklara göre aktivite değerleri irdelendiğinde, yapısında farklılık olarak azot bulunduran 47 bileşiğinin, yapısında oksijen bulunduran 46 bileşiğinden 10 kattan daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Diğer yandan en yüksek antioksidan etkiye sahip olan 47 bileşiğinden sentezlenen farklı fonksiyonel gruplara sahip

48a, 48b, 48c ve 48d numaralı schiff bazlarının başlangıç maddesiyle yakın antioksidan aktiviteye sahip oldukları görülmüştür. Ayrıca elde edilen bu schiff bazlarından sentezlenen 49a, 49b, 49c ve 49d numaralı morfolinlerin antioksidan aktivitelerinin başlangıç maddelerine göre oldukça düşük olduğu görülmüştür. Literatürde morfolinlerin daha düşük antioksidan aktiviteye sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [49]. Çalışmada benzer gruplara sahip olan schiff bazlarının ve morfolinlerin yapılarındaki farklılıklara göre aktivitelerinin nasıl değiştiği incelendiğinde iki grup arasında uyumun olduğu görülmüştür.

Kinetik çalışmasında ise,  $SC_{50}$  değerleriyle paralel sonuçların çıktığı görülmüştür. En aktif bileşiklerin başlangıç maddesi olan 47 ve bu bileşikten sentezlenen 48b, 48d, 48c ve 48a schiff bazlarının olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmada aktivite gösteren bileşiklerin, DPPH radikali ile reaksiyonlarının kinetiği açısından zamanla absorbans değişimi incelendiğinde, çalışmanın sonlandırıldığı 60. dakikada reaksiyonların azalan oranla da olsa hala devam ettiği gözlenmiştir.

Sonuç olarak, Bileşiklerin DPPH radikal temizleme aktiviteleri ile bu bileşiklerle yapılan kinetik çalışmasının uyum içinde olduğu tespit edilmiştir.

#### **4.2.3. Demir (III) İndirgeme / Antioksidan Güç (FRAP) Tayini**

FRAP testinde, numunelerin antioksidan aktiviteleri birbirleriyle kıyaslama yapılırken başlangıç maddesi olan 47 bileşiğinden sentezlenen 48a+48b+48c+48d numaralı schiff bazları ve bu schiff bazlarından sentezlenen 49a+49b+49c+49d morfolinler toplam aktivite değerlerinin ortalaması alınarak sütun grafiği çizilmiş (şekil-4) ve bu şekilde yorumlanmıştır. FRAP testi için bileşiklerin antioksidan aktiviteleri incelendiğinde DPPH testinde olduğu gibi yapısında azot bulunduran 47 bileşiğinin, yapısında oksijen bulunduran 46 bileşiğinden daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Aynı şekilde 47 bileşiğinden sentezlenen ve 458  $\mu$ M TEAC değerine sahip olan schiff bazlarının (48a+48b+48c+48d), bu schiff bazlardan sentezlenen ve 309  $\mu$ M TEAC değerine sahip olan morfolinlerden (49a+49b+49c+49d) daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.

Genel olarak sonuçlar değerlendirildiğinde iki antioksidan test yönteminin birbiriyle uyumlu olduğu, ayrıca yapılan kinetik çalışmasının da DPPH antioksidan test sonuçlarını desteklediği görülmüştür.



## 5. SONUÇLAR

Bu çalışmada, orjinal nitelikte 10 adet tiyofen taşıyan schiff bazı ve morfolin halkası içeren 1,2,4-triazol türevi bileşik sentezlenmiş ve yapıları IR, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-NMR ve MS spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Ayrıca, bileşiklerin sentezine ilişkin reaksiyon yolları tartışma kısmında sunulmuştur.

Sentezlenen bileşiklerin, antimikrobiyal aktiviteleri yapılan çalışmalar kısmında sunulan literatürel yöntemlere göre, bakterilere, maya ve mantarlara karşı test ettirilmiştir. Özellikle nitro grubu taşıyan schiff bazı nitelikli 1,2,4-triazol türevi bileşik (48b) ile yine nitro grubu içeren schiff ve morfolin halkası bulunduran triazol türevinin (49b) son derece etkili antimikrobiyal özelliğe sahip olduğu, diğer bileşiklerinde orta derecede aktiviteye sahip oldukları belirtilmiştir.

Çalışmada test edilen bileşiklerin, DPPH radikal temizleme aktivitesi ve demir indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemleriyle belirlenen antioksidan aktivitelerinin her iki testte de her bir bileşiğin aktivite gösterdiği görülmüştür. Belirli yapısal farklılıklara sahip bileşiklerin, bu yapısal farklılıklardan kaynaklanan antioksidan aktivite sonuçları her iki test içinde uyum göstermiştir. İki ölçüm yöntemiyle elde edilen antioksidan aktivite sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç maddesi olan 47 bileşiğinin her iki testte de diğer bileşiklere göre daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Antioksidan testlerde yapısında azot içeren 47 bileşiğinin, yapısında oksijen bulunduran 46 bileşiğinden daha aktif olduğu, ayrıca başlangıç maddesi olan 47 bileşiğinden sentezlenen schiff bazlarının (48a, 48b, 48c ve 48d), bu schiff bazlarından sentezlenen morfolinlerden (49a, 49b, 49c ve 49d) daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir.

## 6. ÖNERİLER

Bu çalışmada, tiyofen halkası taşıyan triazol-5(3) on içeren 1,3,4-oksadiazol-2-tiol (46), triazol-tiol (47), schiff bazı içerikli triazol-tiol(48(a-d)) ve hem schiff bazı hemde morfolin ünitesi taşıyan triazol-tiol (49(a-d)) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Yapılan antimikrobiyal ve antioksidan çalışmaları neticesinde, sentezlenen bileşiklerin aktif oldukları ortaya konulmuştur. Antimikrobiyal aktivitede de özellikle nitro grubu taşıyan triazol-tiol türevlerinin biyolojik etkileri bakımından önemli sonuçlar verdikleri ortaya konulurken, antioksidan aktivite testleri sonucu, triazol-tiol türevi bileşiğin ve schiff bazı içerikli türevlerinin aktivitesinin çok iyi olduğu belirlenmiştir. Bu nedenledir ki, bu fonksiyonel yapıları taşıyan farklı türevlerdeki triazol-tiol bileşiklerinin hazırlanarak daha etkin biyolojik sonuçlar ortaya koyabileceği düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ram, V. J., Mishra, L., Pandey, N.H., Kushwaha, D. S., Pieters, L. A. A. and Vlietinck, A. J., Bis heterocycles as potential chemotherapeutic agents X, Synthesis of bis(4-arylthiosemicarbazido)-, bis(2-arylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl) and bis(4-aryl-1,2,4-triazolin-3-thione-5-yl)pentanes and related compounds, Journal of Heterocyclic Chemistry, 27 (1990) 351-355.
2. El-Khawass, S.M. and Habib, N. S., Synthesis of 1,2,4-triazole, 1,2,4-triazole[3,4-b] (1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole [3,4-b] (1,3,4)thiadiazine derivatives of benzotriazole, Journal of Heterocyclic Chemistry, 26 (1989) 177-181.
3. Muhi-Eldeen, Z., Nadir, M., Aljobory, N.R., Hussein, F. and Stohs, S.J., Synthesis and antimicrobial evaluation of 3-(4-tert-amino-2butynyl)thio and alkyl/alkenylthio-4,5-disubstituted-4H-1,2,4-triazoles, European Journal of Medicinal Chemistry, 26 (1991) 237-241.
4. Ashour, F. A. and Almazroa, S. A., Synthesis of certain thiosemicarbazide and triazole derivatives as potential antimicrobial agents, IL Farmaco, 45 (1990) 1207-1218.
5. Gursoy, A., Demirayak, S., Cesur, Z., Reisch, J. and Otuk, G., Synthesis of some new hydrazide hydrazones, thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as possible antimicrobials, Pharmazide, 45 (1990) 246-250.
6. Kritsanida, M., Mouroutsou, A., Marakos, P. and Pouli, N., Papakonstantinou-Garoufalias, S., Pannecouque, C., Witvouw, M. and De Clercq, E., Synthesis and antiviral activity evaluation of some new 6-substituted 3-(1-adamantyl)-1,2,4-triazolo[3,4-b](1,3,4)thiadiazoles, IL Farmaco, 57 (2002) 253-257.
7. Tozkoparan, B., Kupeli, E., Yesilada, E. and Ertan, M., Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazole and corresponding sulfones with antiinflammatory analgesic activity, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 15 (2007) 1808-1814.
8. Kelley, J. L., Koble, C. S., Davis, R. G., Mclean, E. W., Soroko, F. E. and Cooper, B. R., 1-(Fluorobenzyl)-4-amino-1H-1,2,3-triazole [4,5-c]pyridines: synthesis and anticonvulsant activity, Journal of Medicinal Chemistry, 38 (1995) 4131-4134.
9. Kucukguzel, I., Kucukguzel, S. G., Rollas, S. and Kiraz, M., Some 3-thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 11 (2001) 1703-177.
10. Howell, A., Cuzick, J., Baum, M., Buzdar, A., Dowsett, M., Forbes, J. F., Hochtin-Boes, G., Houghton, J., Locker, G. Y. and Tobias, J. S., ATAC Trialists Group, Result of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer, Lancet, 365 (2005) 60-62.

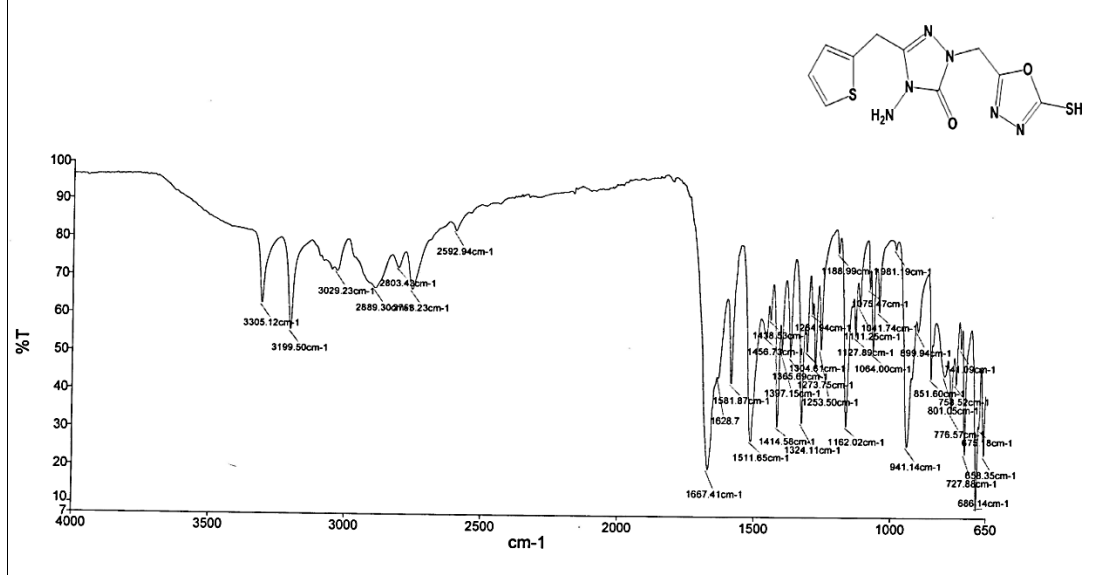
11. Turan-Zitouni, G., Kaplancikli, Z. A., Erol, K. and Kilinc, F. S., Synthesis and analgesic activity of some triazoles and triazolo thiadiazines, IL Farmaco, 54 (1999) 218-223.
12. Ghannoum, M. and Rice, L. B., Antifungal agents: mode of actions, mechanism of resistance and correlation of these mechanisms with bacterial resistance, Clinical Microbiology Reviews, 12 (1999) 501-517.
13. Mhasalkar, M. Y., Shah, M. H. and Nikam, S. T., Further studies in substituted 4H-1,2,4-triazoles for possible hypoglycemic activity, Journal of Medicinal Chemistry, 14, (1971) 260-262.
14. Delgado, J. N. and Remers, W. A., Text Book of Organic, Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, tenth ed. J. B., Lippincott Company, Philadelphia, (1998) 189.
15. Moreno-Manas, M., Arredondo, Y., Pleixats, R., Teixido, M., Haga, M. M., Palacin, C., Castello, J. M. and Oritizz, J. A., New triazole antifungal agents derived from mercaptomethylisoxazoles, Journal of Heterocyclic Chemistry, 29 (1992) 1557-1560.
16. Moulin, A., Bibian, M., Blayo, A., El Habnoui, S., Martinez, J. and Fehrentz, J. Synthesis of 3,4,5-trisubstituted-1,2,4-triazoles, Chemical Reviews, 110 (2010) 1809-1827.
17. Qin, X., Yu, H., Liu, J., Dai, H., Bing, G., Qin, Z., Zhang, X., Wang, T. and Fang, J., Synthesis and Biological Activity of Novel N-(5-((1H-1,2,4-triazole-1-yl)methyl)-4-tert-butylthiazol-2-yl)-4-carboxamide derivatives, ARKIVOC, (2009) 201-210.
18. Du, X., Hansell, E., Engel, J.C., Cafrey, C. R., Cohen, F. E. vand McKerrow, J., Aryl ureas represent a new class of anti-trypanosomal agents, Chemistry & Biology, 7 (2000) 733-742.
19. Xia, Y., Qu, F., Wu, Q. and Peng, L., Synthesis of bitriazolyl compounds via huisgen reactions, Heterocycles, 65 (2005) 345-352.
20. Holla, B. S., Poojary, N., Rao, B. S. and Shivananda, M. K., New bis-amino mercaptotriazoles and bis-triazolothiadiazoles as possible anticancer agents, European Journal of Chemistry, 10 (2002) 1-7.
21. Lesyk, R., Vladzimirska, O., Holota, S., Zaprutko, L. and Gzella, A., New 5-substituted thiazolo[3,2-b](1,2,4)-triazole-6-ones: Synthesis and antycancer evaluation, European Journal of Medicinal Chemistry, 42 (2007) 641-648.
22. Mullican, M. D., Wilson, M. W., Conner, D. T., Kostlan, C. R., Schrier, D. J. and Dyer, R. D., Desing of 5-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles as Orally-Active, Nonuleerogenic Antiinflammatory agents, Journal of Medicinal Chemistry, 36 (1939) 1090-1099.

23. Khanfar, M. A., Hill, R. A., Kaddoumi, A. and El Sayed, K. A., Discovery of novel GSK-3 $\beta$  inhibitors with potent in vitro and in vivo activities and excellent brain permeability using combined ligand- and structure-based virtual screening, Journal of Medicinal Chemistry, 53 (2010) 8534–8545.
24. Rai, G., Sayed, A. A., Lea, W. A., Luecke, H. F., Chakrapani, H., Prast-Nielsen, S., Jadhav, A., Leister, W., Shen, M., Inglese, J., Austin, C. P., Keefer, L., Arner, E. S. J., Simeonov, A., Maloney, D. J., Williams, D. L. and Thomas, C. J., Structure mechanism insights and the role of nitric oxide donation guide the development of oxadiazole-2-oxides as therapeutic agents against schistosomiasis, Journal of Medicinal Chemistry, 52 (2009) 6474–6483.
25. Rai, G., Kenyon, V., Jadhav, A., Schultz, L., Armstrong, M., Jameson, J. B., Hoobler, E., Leister, W., Simeonov, A., Holman, T. R., and Maloney, D. J., Discovery of potent and selective inhibitors of human reticulocyte 15-Lipoxygenase-1, Journal of Medicinal Chemistry, 53 (2010) 7392–7404.
26. Kamel, M. M. and Magally Abdo, N. Y., Synthesis of novel 1,2,4-triazoles, triazolothiadiazines and triazolothiadiazoles as potential anticancer agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 86 (2014) 75-80.
27. Molvi, K. I., Mansuri, M., Sudarsanam, V., Patel, M. M., Andrabi, S. M. A. and Haque, N., Synthesis anty-inflammatory, analgesic, and antioxidant activities of some tetrasubstitued thiophenes, Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 23 (2008) 829-838.
28. Kulandasamy, R., Adhikari, A. V. and Stables, J. P., A new class of anticonvulsants possessing 6 Hz activity: 3,4-Dialkyloxy thiophene bishydrazones, European Journal of Medicinal Chemistry, 44 (2009) 4376-4384.
29. Da Silva, C. M., Da Silva, D. L., Modolo, L. V., Alves, R. B., De Resende, M. A., Martins, C. V. B. and De Fatima, A., Schiff base: A short review of their antimicrobial activities, Journal of Advanced Research, 2 (2011) 1-8.
30. Moorthy, N. S. H. N., Vittal, U. B., Karthikeyan, C., Thangapandian, V., Venkadachallam, A. P. and Tirivedi, P., Arabian Journal of Chemistry, (2014) 1-6.
31. Vyas, K. M., Jadeja, R. N., Gupta, V. K. and Surati, K. R., Synthesis, characterization and crystalstructure of some bidentateheterocyclic Schiff baseligands of 4-toluoyl-pyrazolones and its mononuclear Cu(II) complex, Journal of Molecular Structure, 990 (2011) 110-120.
32. Bayrak, H., Demirbas, A., Demirbas, N. and Karaoglu, A. S., Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities, European Journal of Medicinal Chemistry, 44 (2009) 4362-4366.
33. Rollas, S., Gulerman, N. and Erdeniz, H., Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-flouorobenzoic acidhydrazide and 3-acetyl-2,5-disubstitued-1,3,4-oxadiazolines, IL Farmaco, 57 (2002) 171-174.

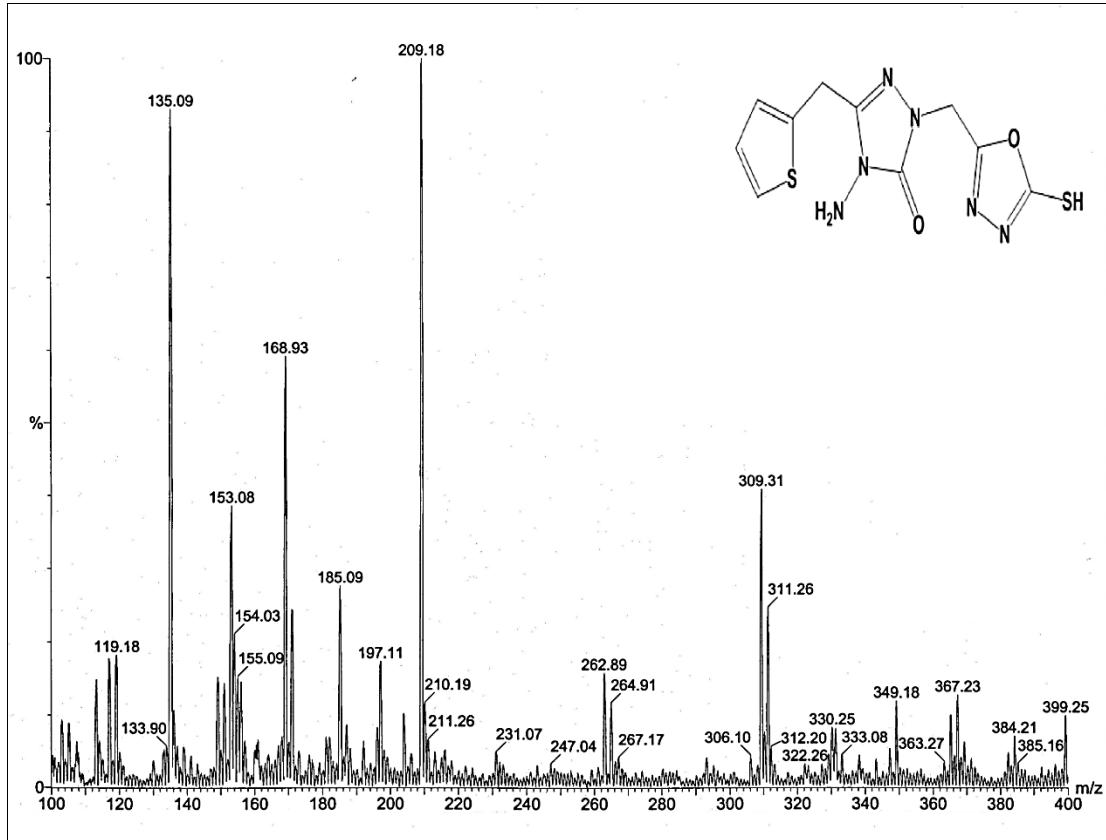
34. Ünver, Y., Sancak, K., Çelik, F., Birinci, E., Küçük, M., Soylu, S. and Burnaz, N. A., New thiophen-1,2,4-triazole-5(3)-one: Highly bioactive thiosemicarbazites, structures of Schiff bases and triazole-thiols, European Journal of Medicinal Chemistry, 84 (2014) 639-650.
35. Zhang, N., Fan, Y., Zhang, Z., Zuo, J., Zhang, P., Wang, Q., Liu, S. and Bi, C., Synthesis crystal structures and anticancer activities of three novel transition metal complexes with Schiff base derived from 2-acetylpyridine and 1-tryptophan, Inorganic Chemistry Communication, 22 (2012) 68-72.
36. Boghaei, D. M. and Mohebi, S., Non-symmetrical tetradentate vanadyl Schiff base complexes derived from 1,2-phenylene diamine and 1,3-naphthalene diamine as catalysts for the oxidation of cyclohexene, Tetrahedron, 58 (2002) 5357-5366.
37. Issaadi, S., Douadi, T., Zouaoui, A., Chafaa, S., Khan, M. A. and Bouet, G., Novel thiophene symmetrical Schiff base compounds as corrosion inhibitor for mild steel in acidic media, Corrosion Science, 53 (2011) 1484-1488.
38. Hu, G., Wang, G., Duan, N., Wen, X., Cao, T., Xie, S. and Huang, W., Design, synthesis and antitumor activities of fluoroquinolone C-3 heterocycles (IV): s-triazole Schiff–Mannich bases derived from ofloxacin, Acta Pharmaceutica Sinica B, 2 (2012) 312-317.
39. Krishna, K. M., Inturi, B., Pujar, G. V., Purohit, M. N. and Vijaykumar, G. S., Design, synthesis and 3D-QSAR studies of new diphenylamine containing 1,2,4-triazole as potential antitubercular agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 84 (2014) 516-529.
40. Holla, B. S., Veerendra, B., Shivananda, M.K. and Poojary, B., Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles, European Journal of Medicinal Chemistry, 38 (2003) 759-767.
41. Ünver, Y., Metilen Köprülü Azollerin Sentezi ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi, K. T. Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2006.
42. Parks, L.W.; Crit, Critical Reviews in Microbiology , 6 (1978) 301–341.
43. National Committee for Clinical Laboratory Standard. Methods for Determining Bactericidal Activity of Antimicrobial Agents; Approved Guideline. NCCLS, Willanova, Pa. M26-A, 1999.
44. Woods GL, Brown-Elliott BA, Desmond EP, Hall GS, Heifets L, Pfyffer GE, Ridderhof JC, Wallace RJ Jr., Warren NC, Witebsky FG: Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes; Approved Standard. NCCLS document, M24-A, 2003.
45. Ünver, Y., Sancak, K., Çelik, F., Birinci, E., Küçük, M., Soylu, S. and Burnaz, N., New thiophene-1,2,4-triazole-5(3)-ones: Highly bioactive thiosemicarbazides, structures of Schiff bases and triazole–thiols, European Journal of Medicinal Chemistry, 84, (2014) 639-650.

46. Cuendet, M., Hostettmann, P. ve Potterat, O., 1997. Iridoid Glucosides with Free Radical Scavenging Properties from *Fagraea blumei*, Helvetica Chimica Acta, 80, 1144-1152.
47. Oyaizu, M., 1986. Studies on Product of Browning Reaction Prepared from Glucose Amine, Japanese Journal of Nutrition, 44, 307-315.
48. Benzie, I.F.F. and Strain, J.J., The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of "Antioxidant Power": The FRAP Assay, Analytical Biochemistry, 239 (1996) 70.
49. Mentese, E., Ülker, S., Kahveci, B., 2014. Synthesis and study of  $\alpha$ -glucosidase inhibitory, antimicrobial and antioxidant activities of some benzimidazole derivatives containing triazole, thiadiazole, oxadiazole, and morpholine rings. Chemistry Of Heterocyclic Compounds, 50, 12.

## 8. EKLER

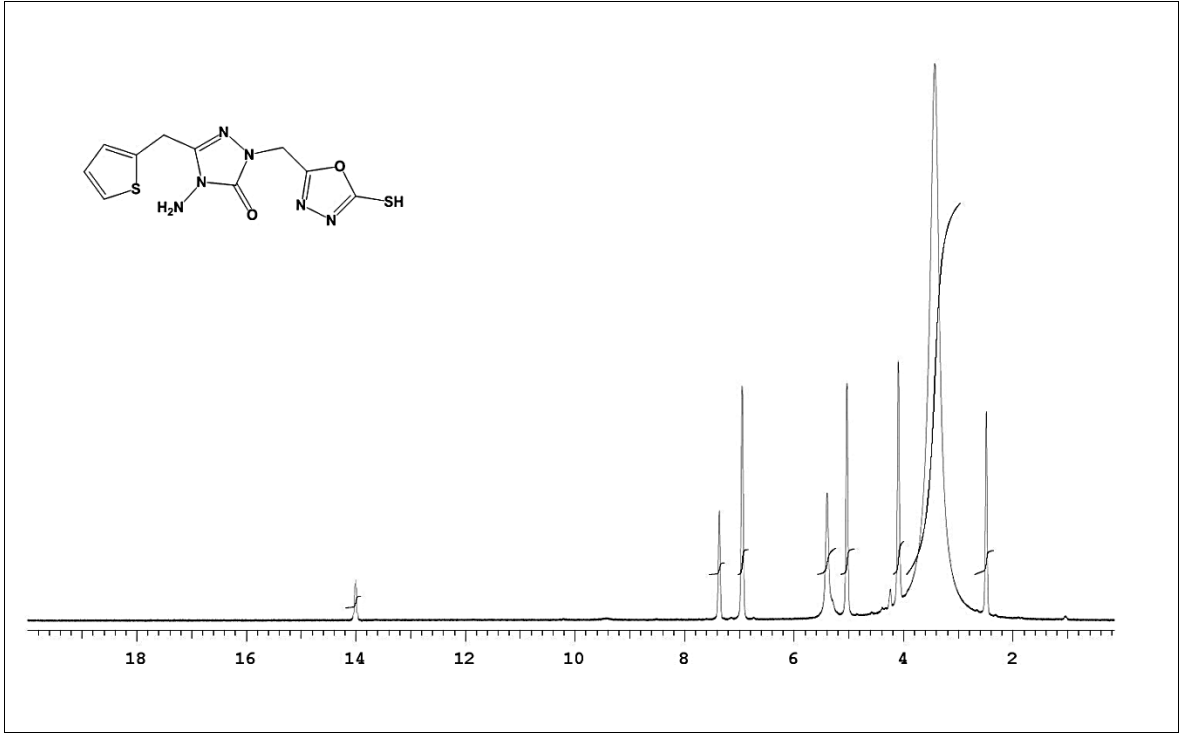


Ek Şekil 1. 46 bileşiğinin IR Spektrumu (ATR)

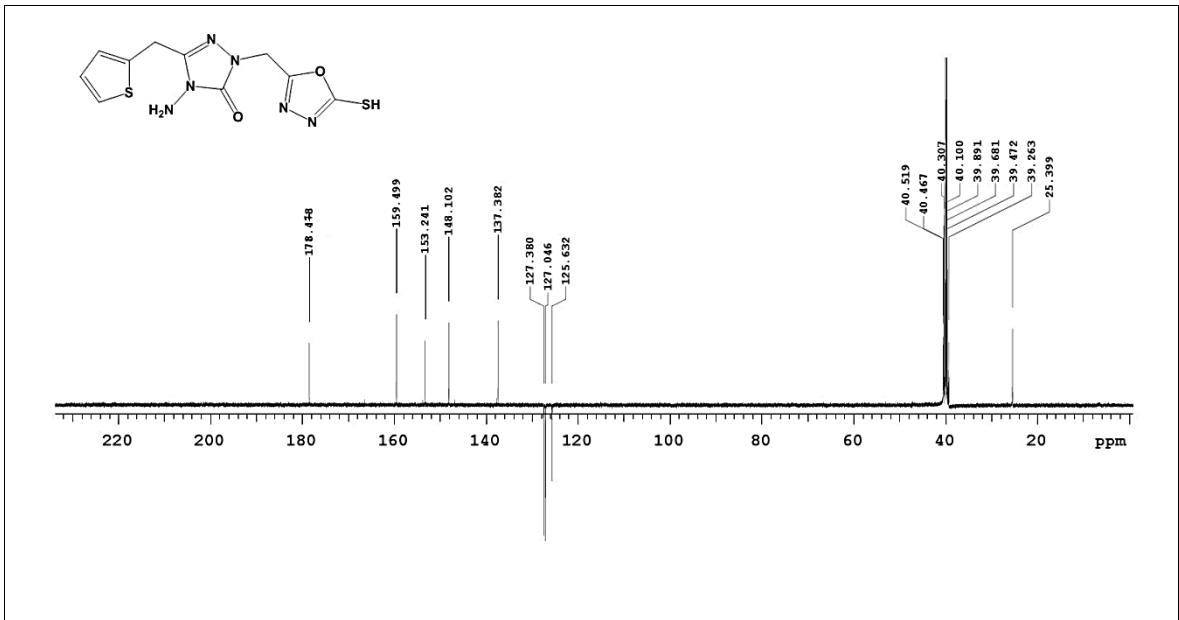


Ek Şekil 2. 46 bileşiğinin MS spektrumu

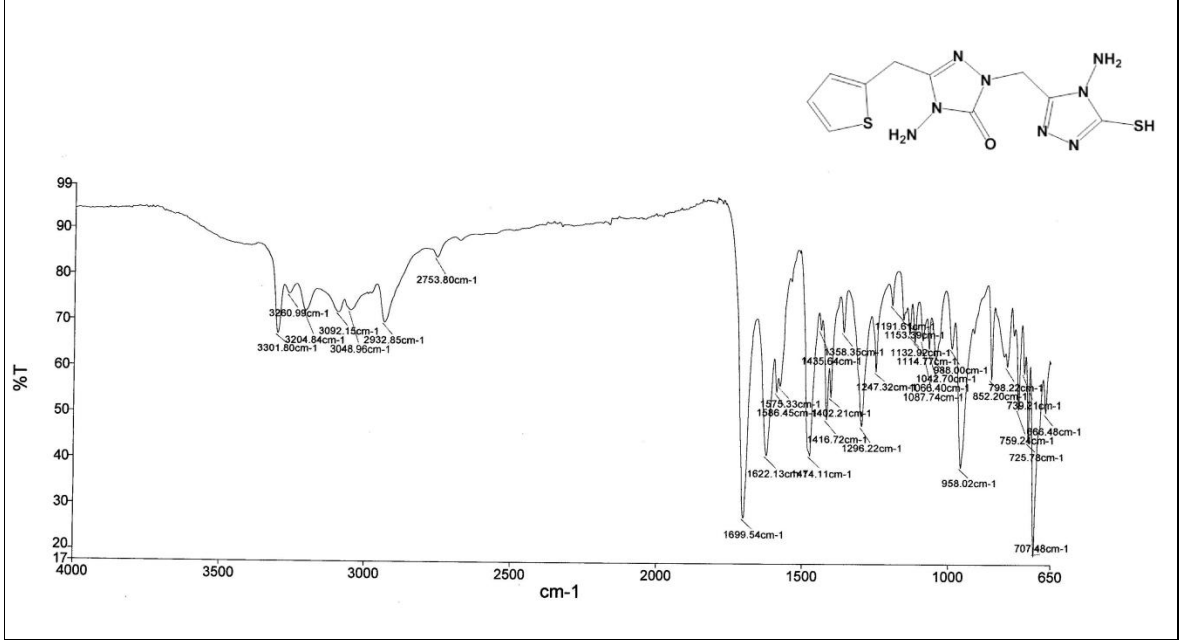




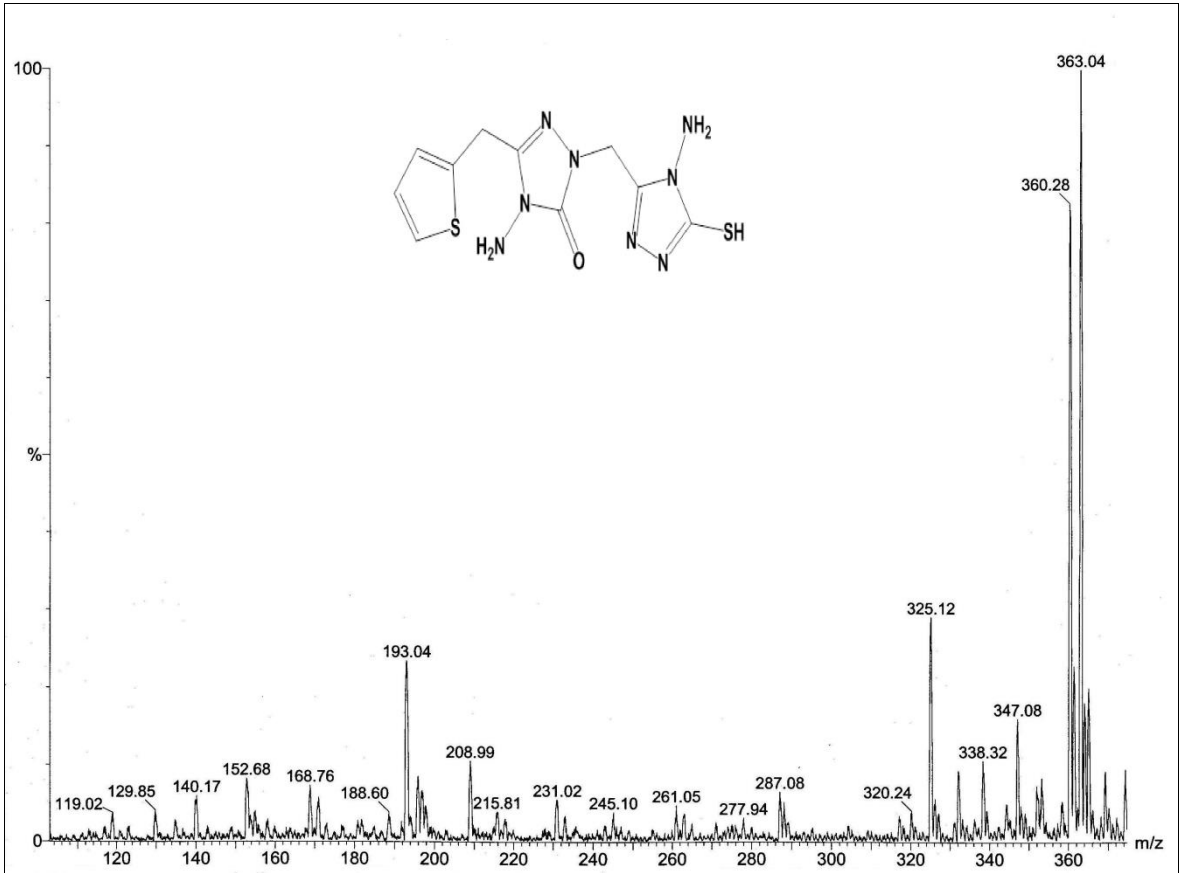
Ek Şekil 3. 46 bileşiğinin 400 MHz  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (DMSO- $\text{d}_6$ )



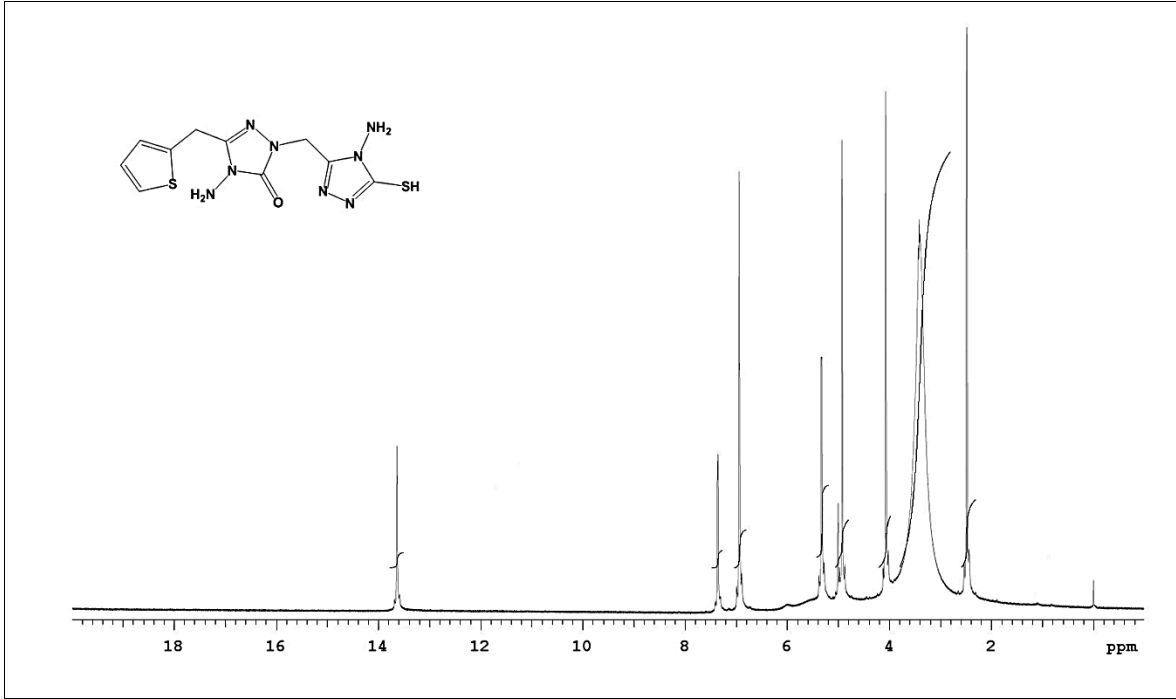
Ek Şekil 4. 46 bileşiğinin 100 MHz  $^{13}\text{C-NMR}$  (APT) spektrumu (DMSO- $\text{d}_6$ )



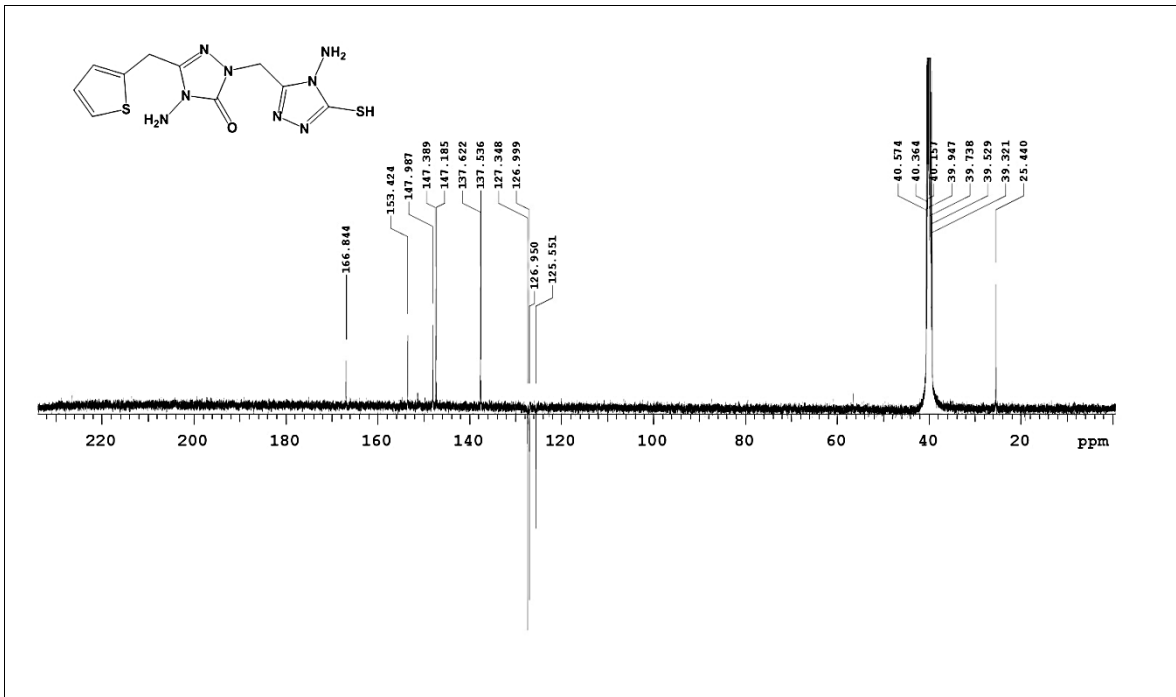
Ek Şekil 5. 47 bileşiğinin IR Spektrumu (ATR)



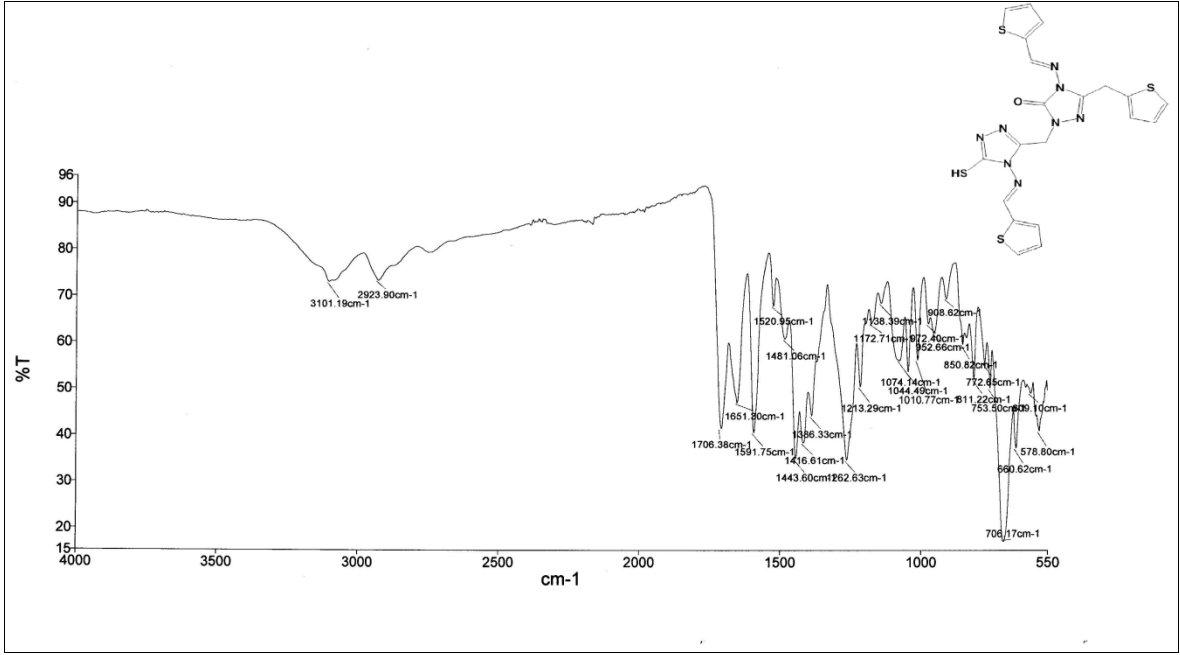
Ek Şekil 6. 47 bileşiğinin MS spektrumu



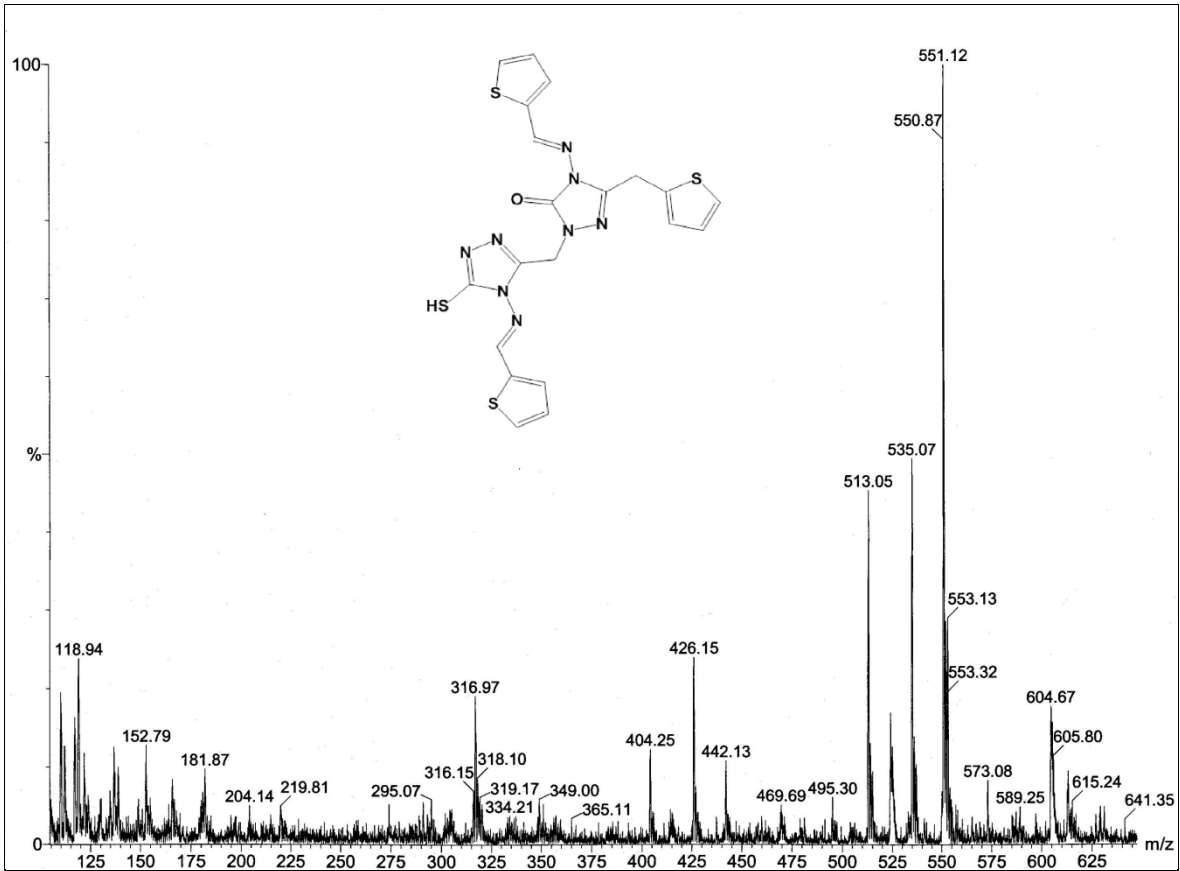
Ek Şekil 7. 47 bileşiğinin 400 MHz  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (DMSO- $d_6$ )



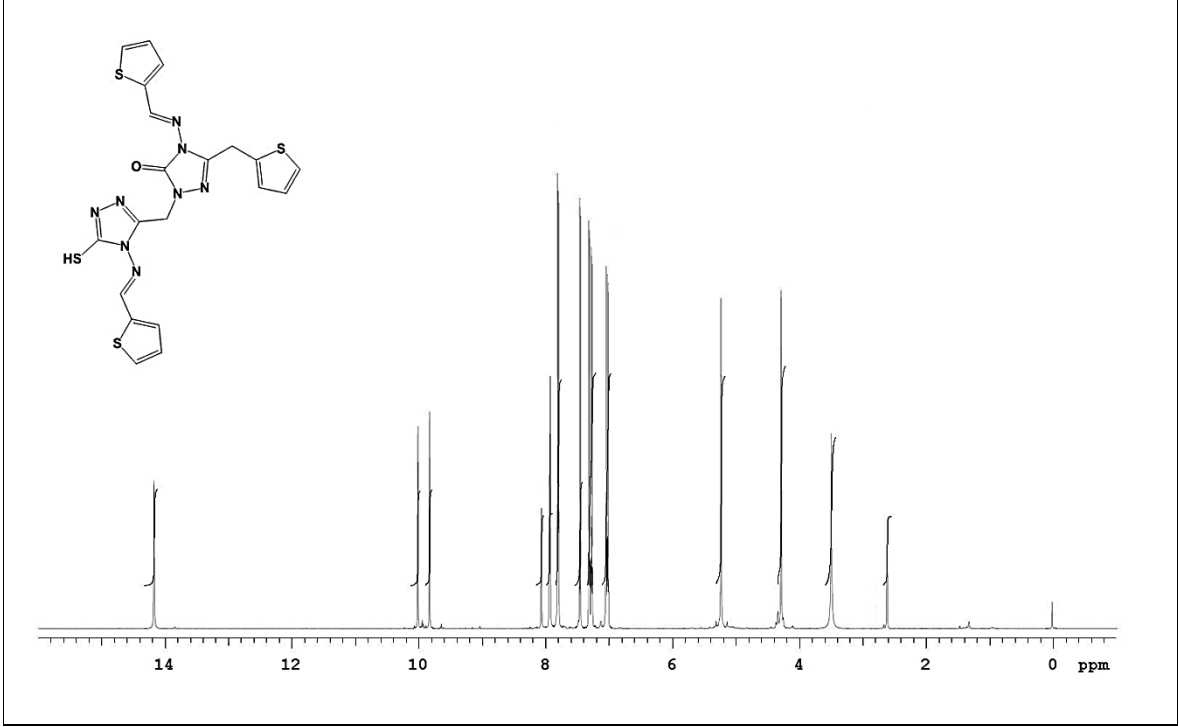
Ek Şekil 8. 47 bileşiğinin 100 MHz  $^{13}\text{C-NMR}$  (APT) spektrumu (DMSO- $d_6$ )



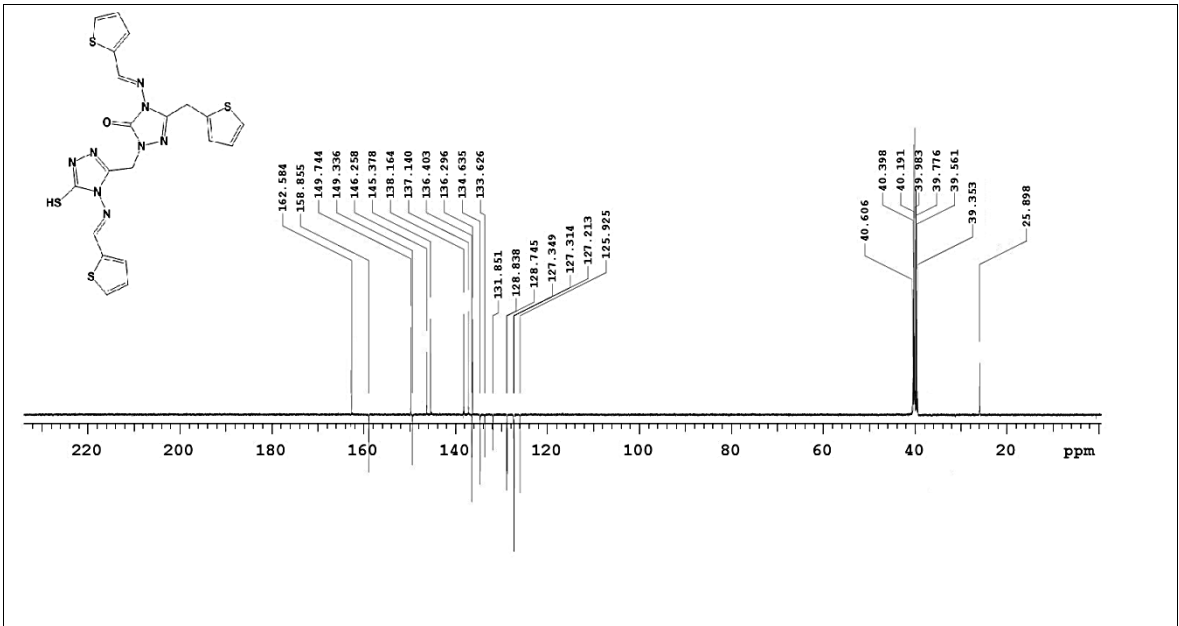
Ek Şekil 9. 48a bileşinin IR Spektrumu (ATR)



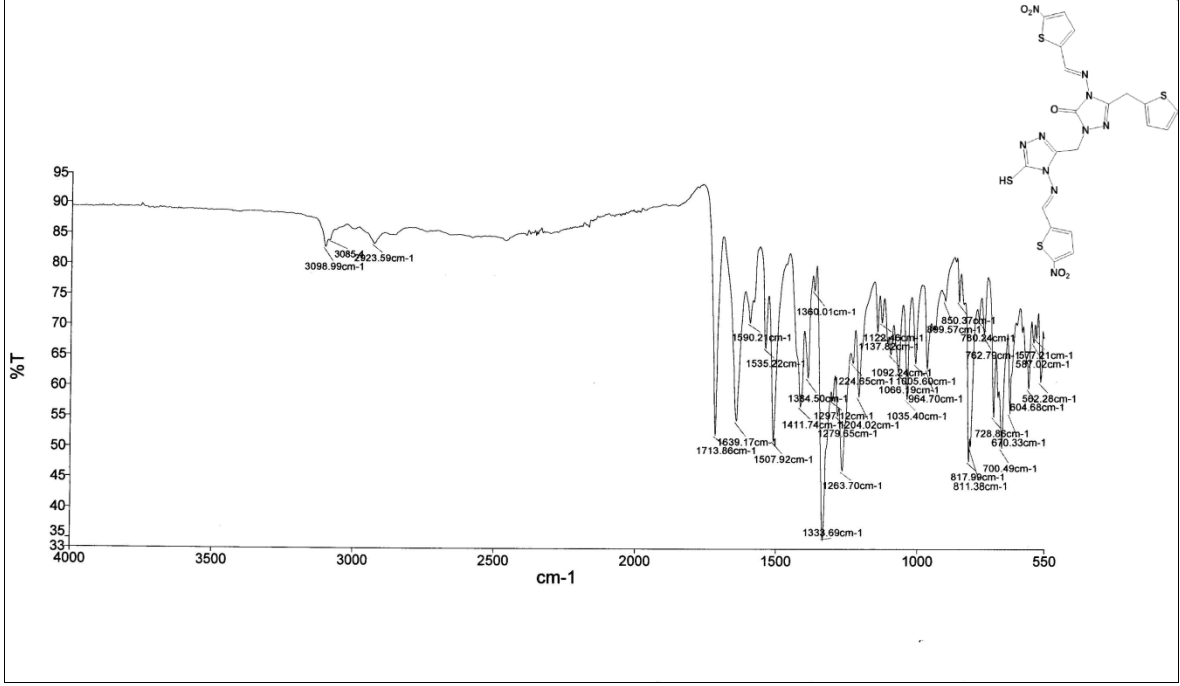
Ek Şekil 10. 48a bileşinin MS spektrumu



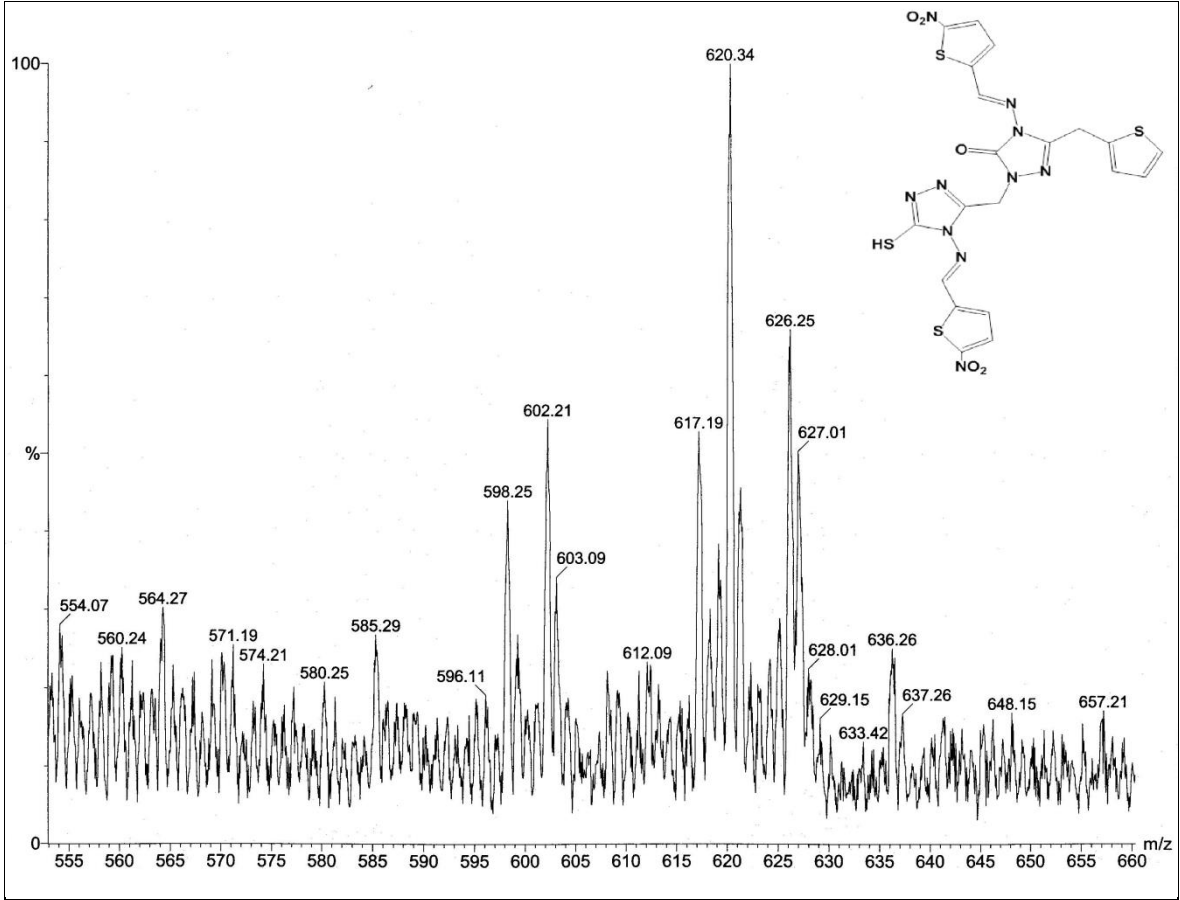
Ek Şekil 11. 48a bileşiğinin 400 MHz  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (DMSO- $d_6$ )



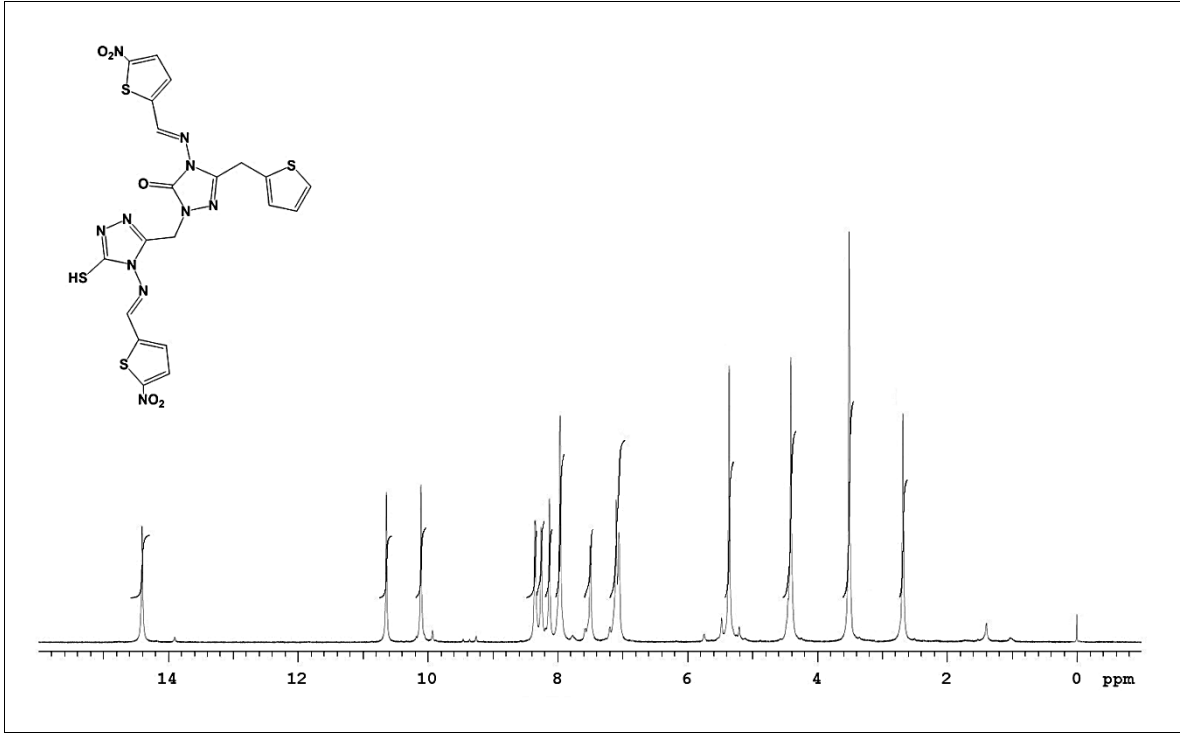
Ek Şekil 12. 48a bileşiğinin 100 MHz  $^{13}\text{C-NMR}$  (APT) spektrumu (DMSO- $d_6$ )



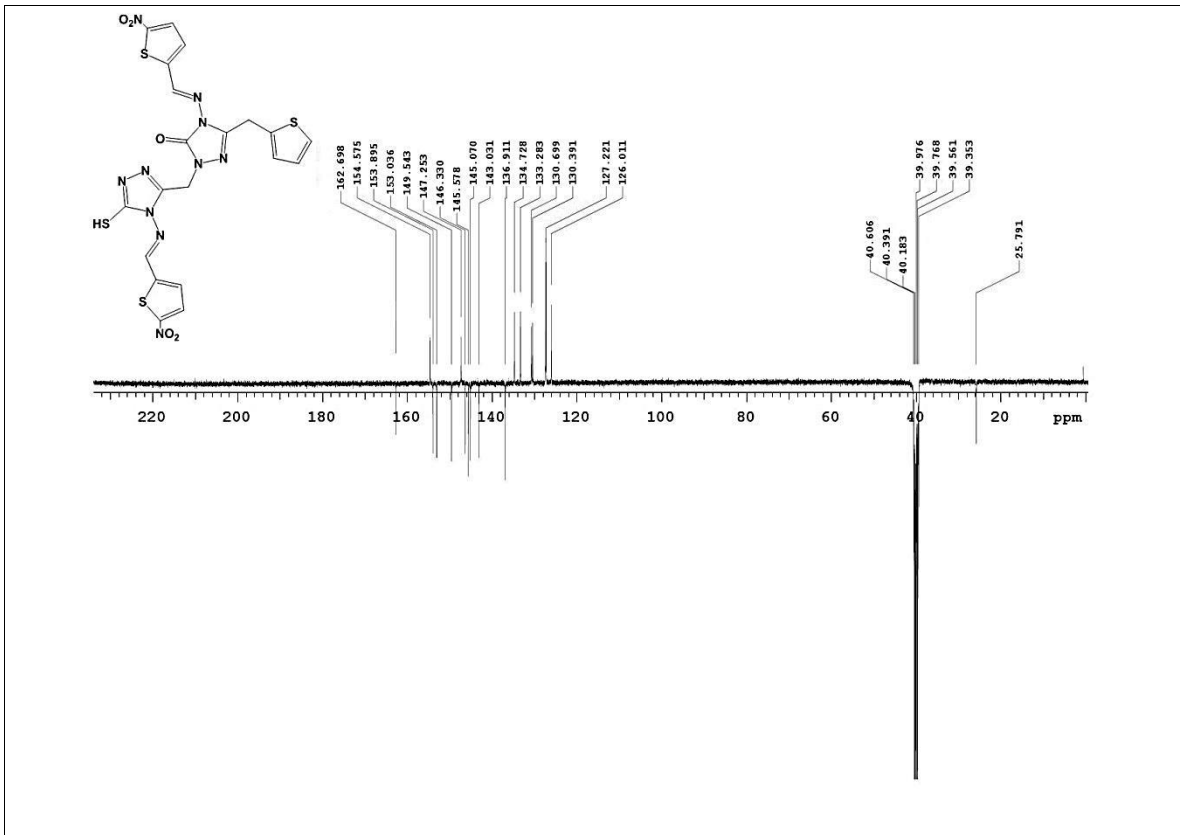
Ek Şekil 13. 48b bileşiğinin IR Spektrumu (ATR)



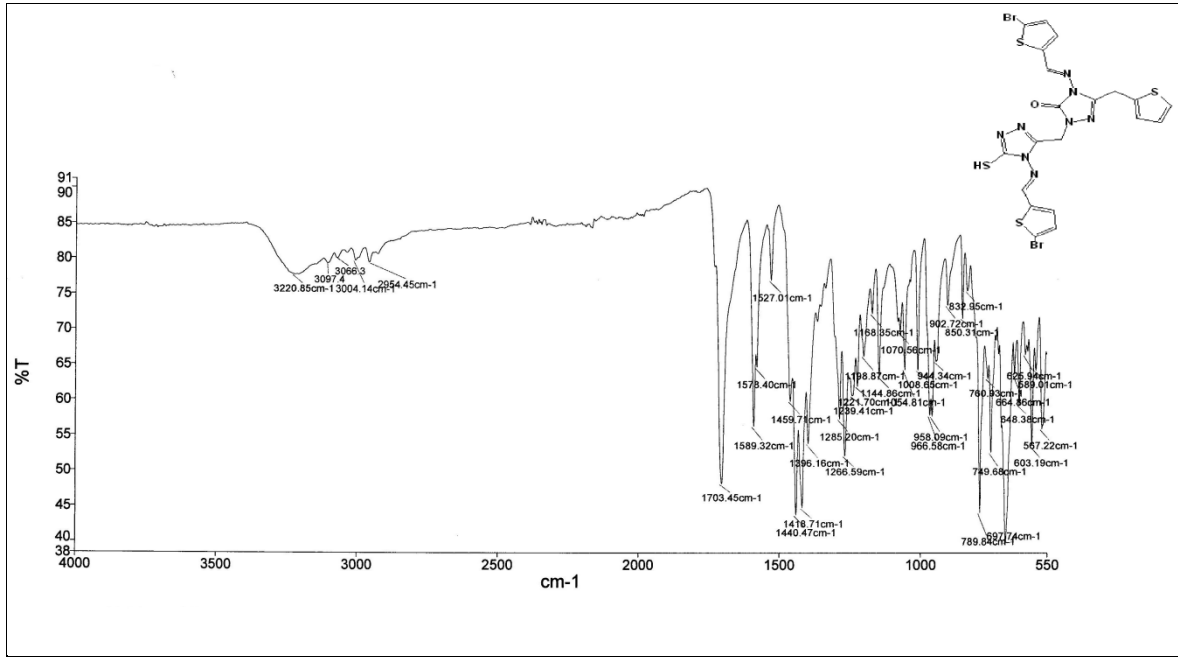
Ek Şekil 14. 48b bileşiğinin MS spektrumu



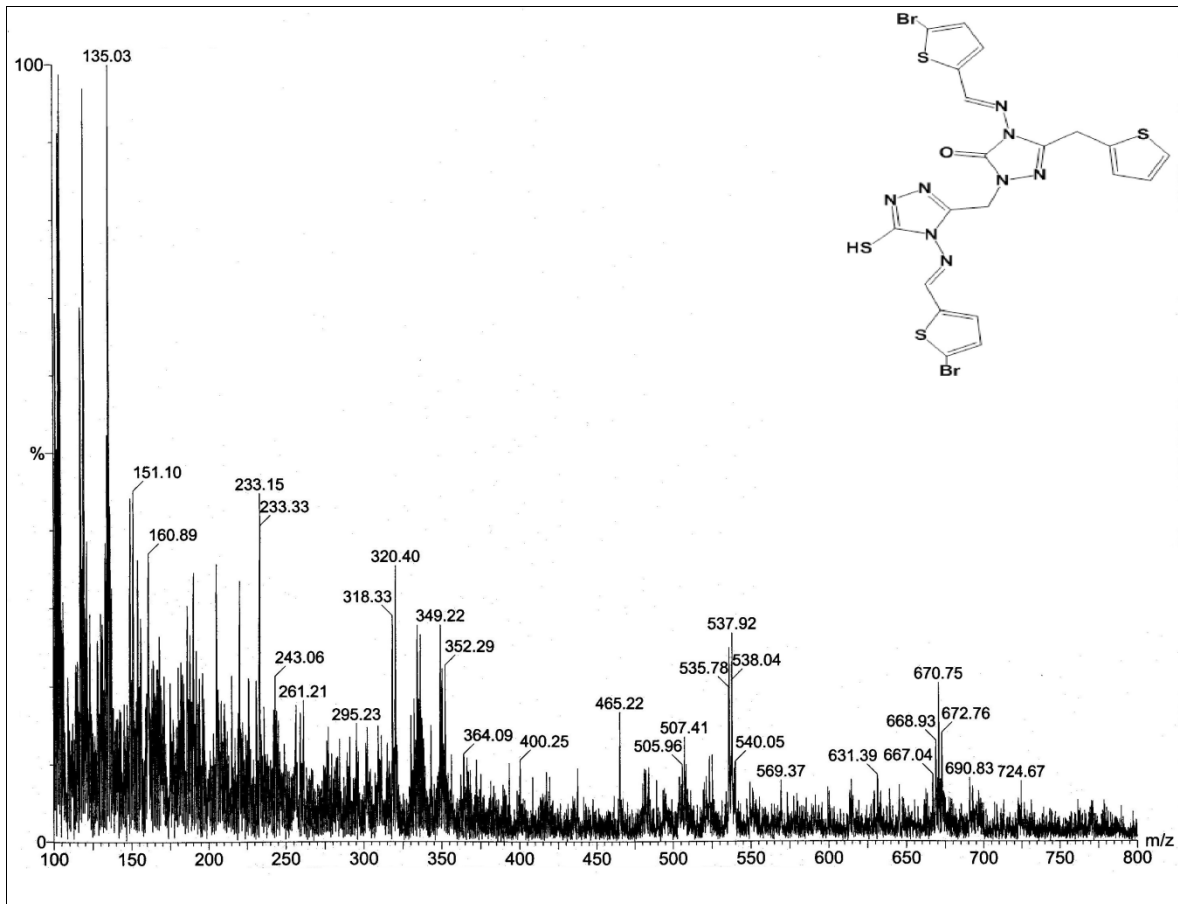
Ek Şekil 15. 48b bileşiğinin 400 MHz  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (DMSO- $d_6$ )



Ek Şekil 16. 48b bileşiğinin 100 MHz  $^{13}\text{C-NMR}$  (APT) spektrumu (DMSO- $d_6$ )

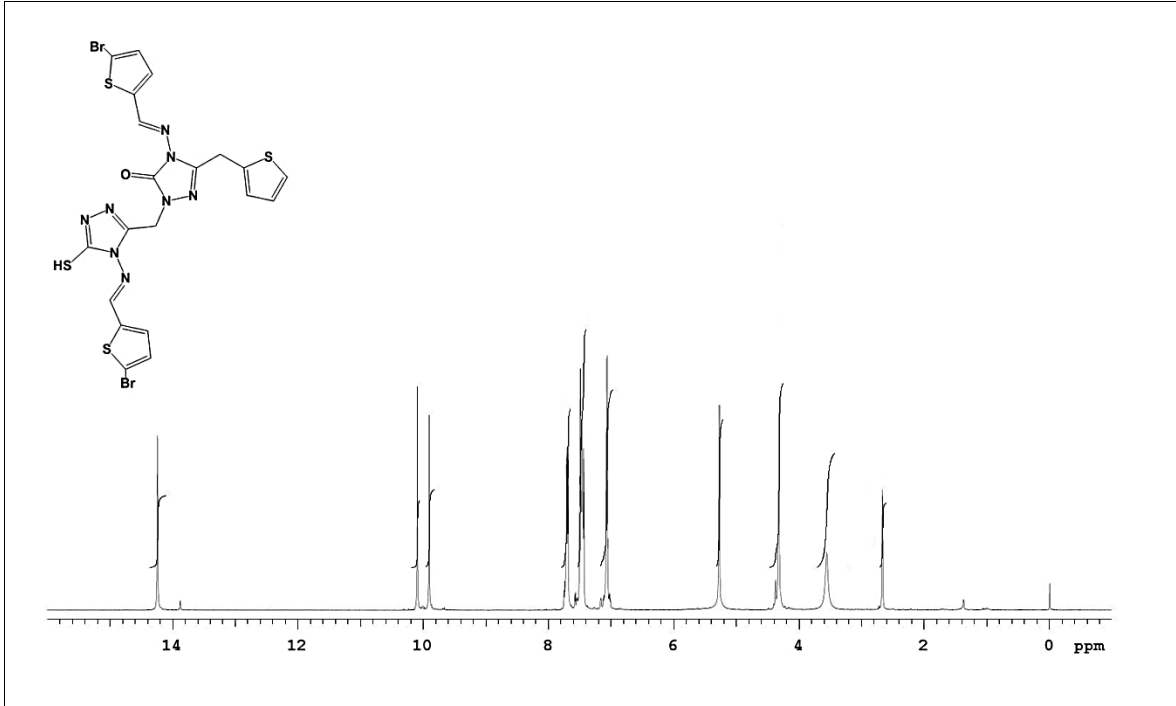


Ek Şekil 17. 48c bileşiğinin IR Spektrumu (ATR)

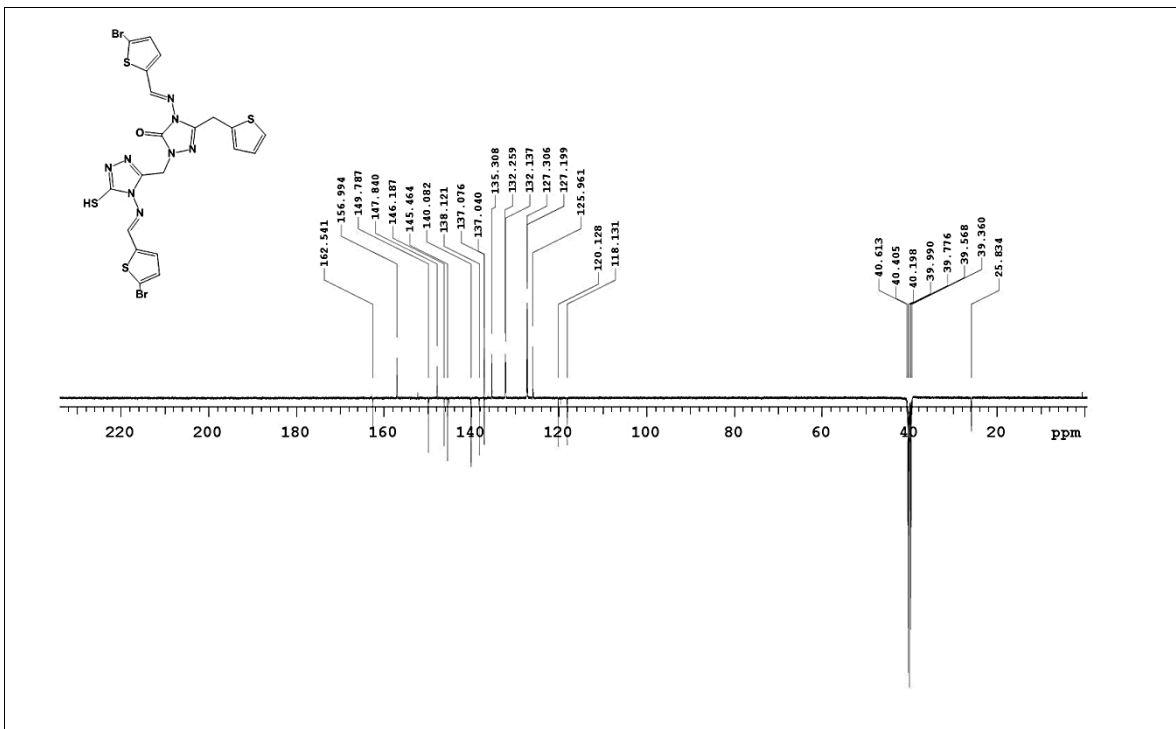


Ek Şekil 18. 48c bileşiğinin MS spektrumu

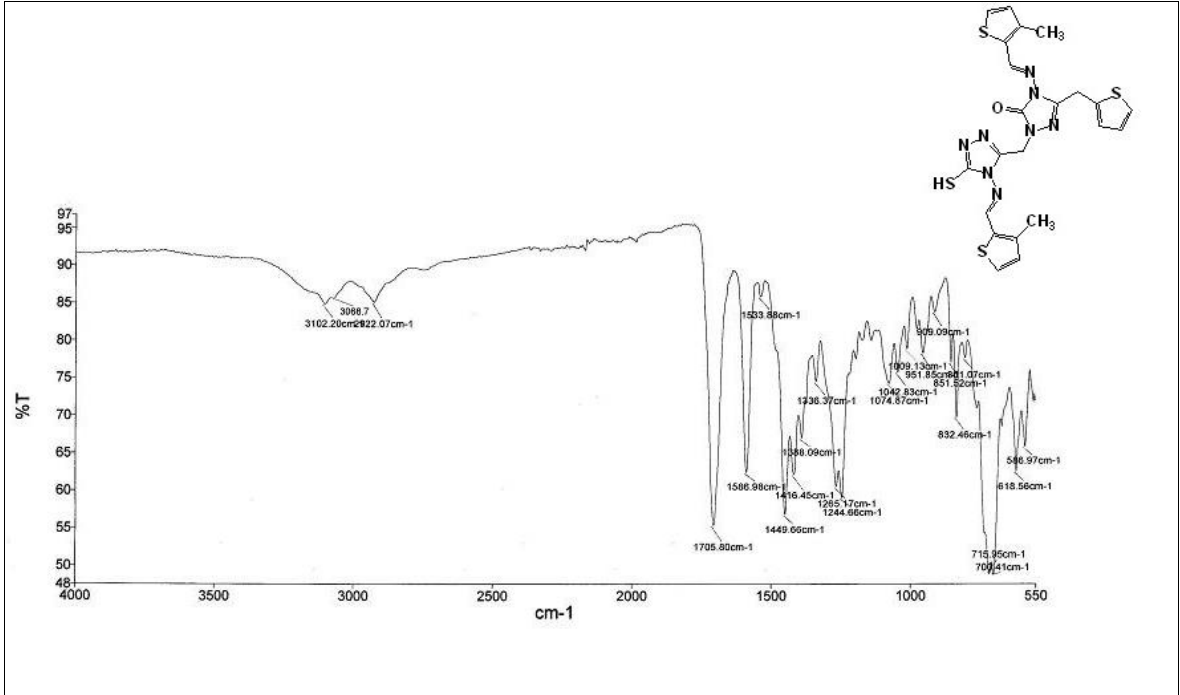




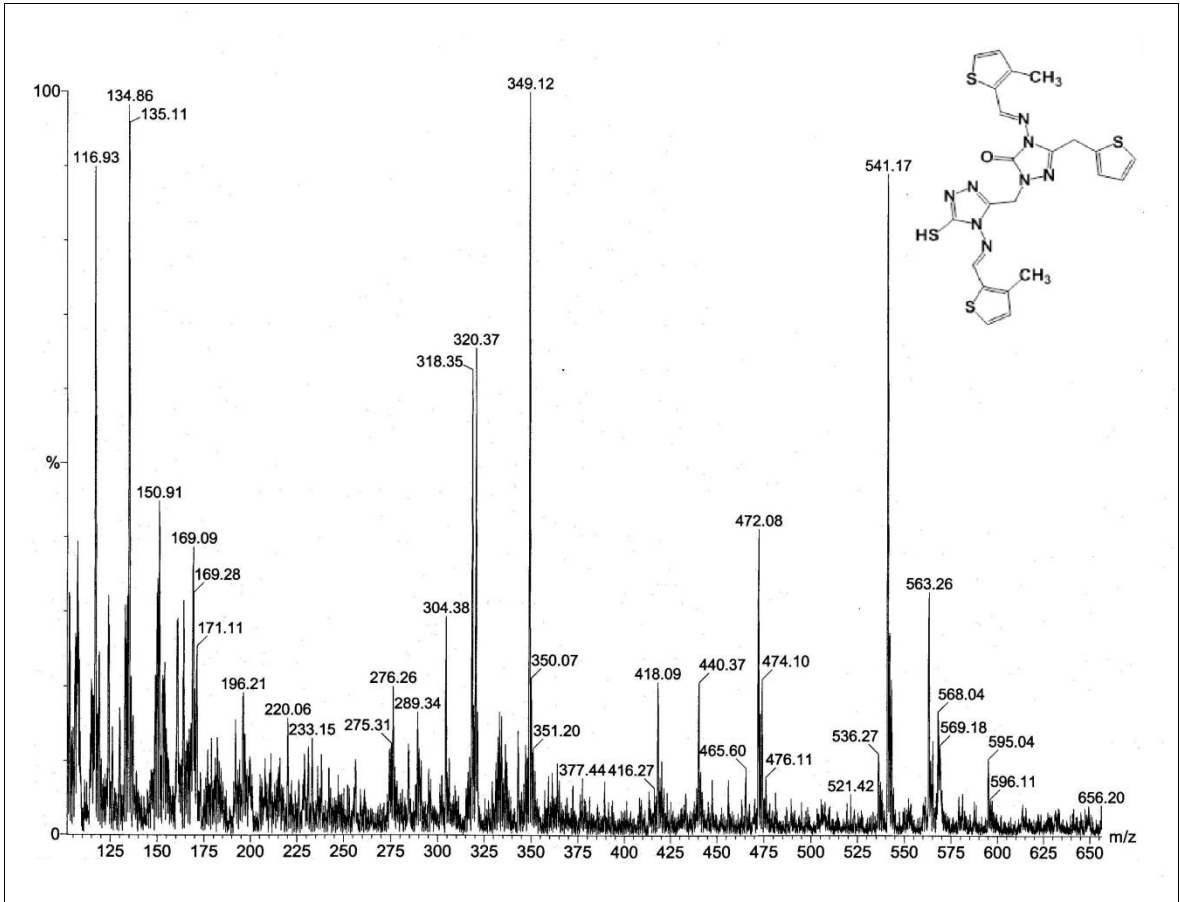
Ek Şekil 19. 48c bileşiğinin 400 MHz  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (DMSO- $d_6$ )



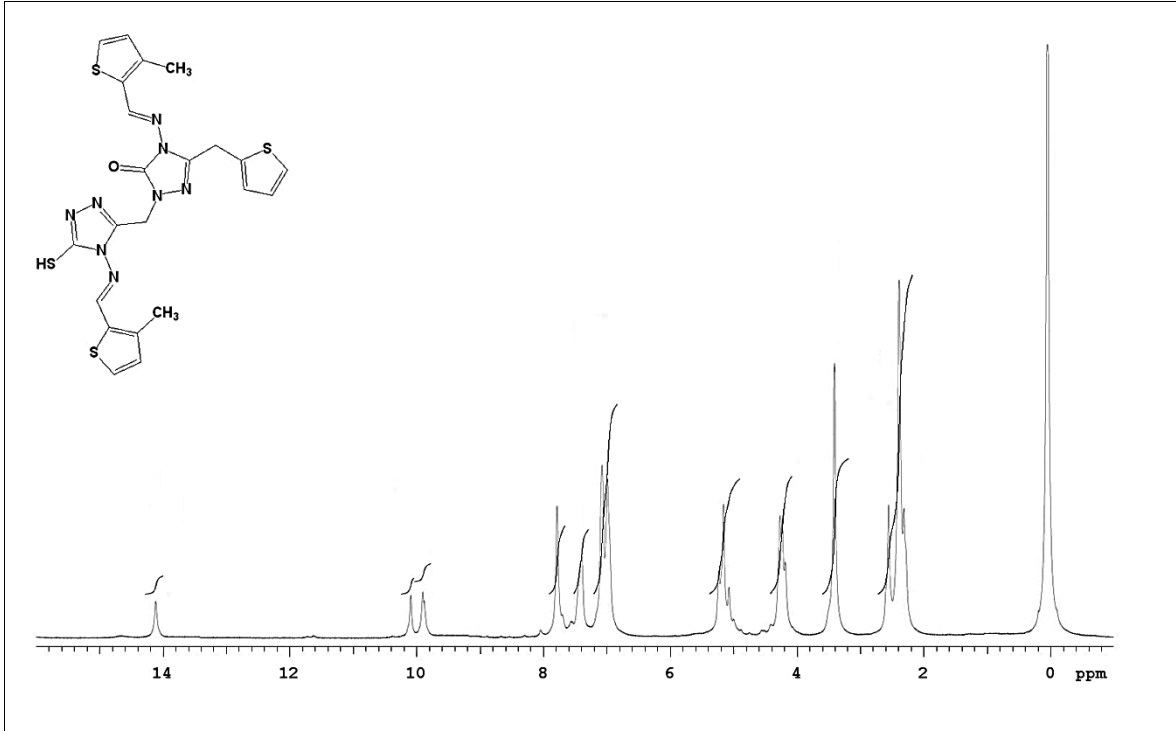
Ek Şekil 20. 48c bileşiğinin 100 MHz  $^{13}\text{C-NMR}$  (APT) spektrumu (DMSO- $d_6$ )



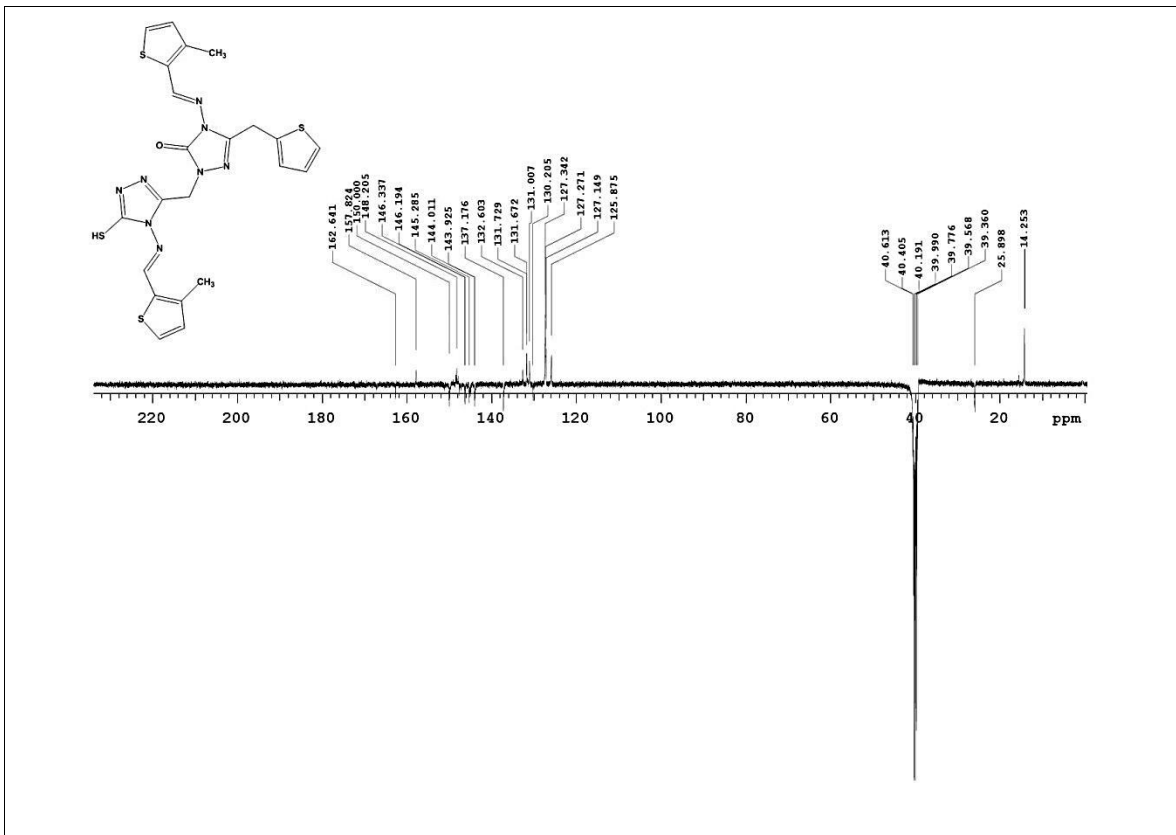
Ek Şekil 21. 48d bileşiğinin IR Spektrumu (ATR)



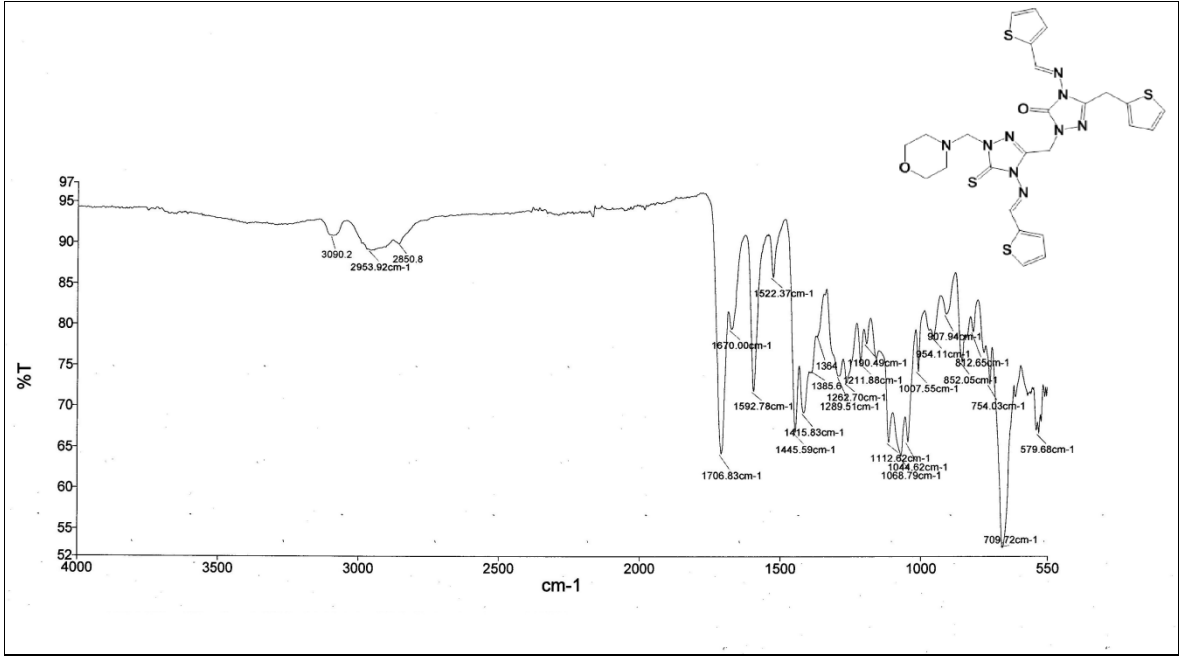
Ek Şekil 22. 48d bileşiğinin MS spektrumu



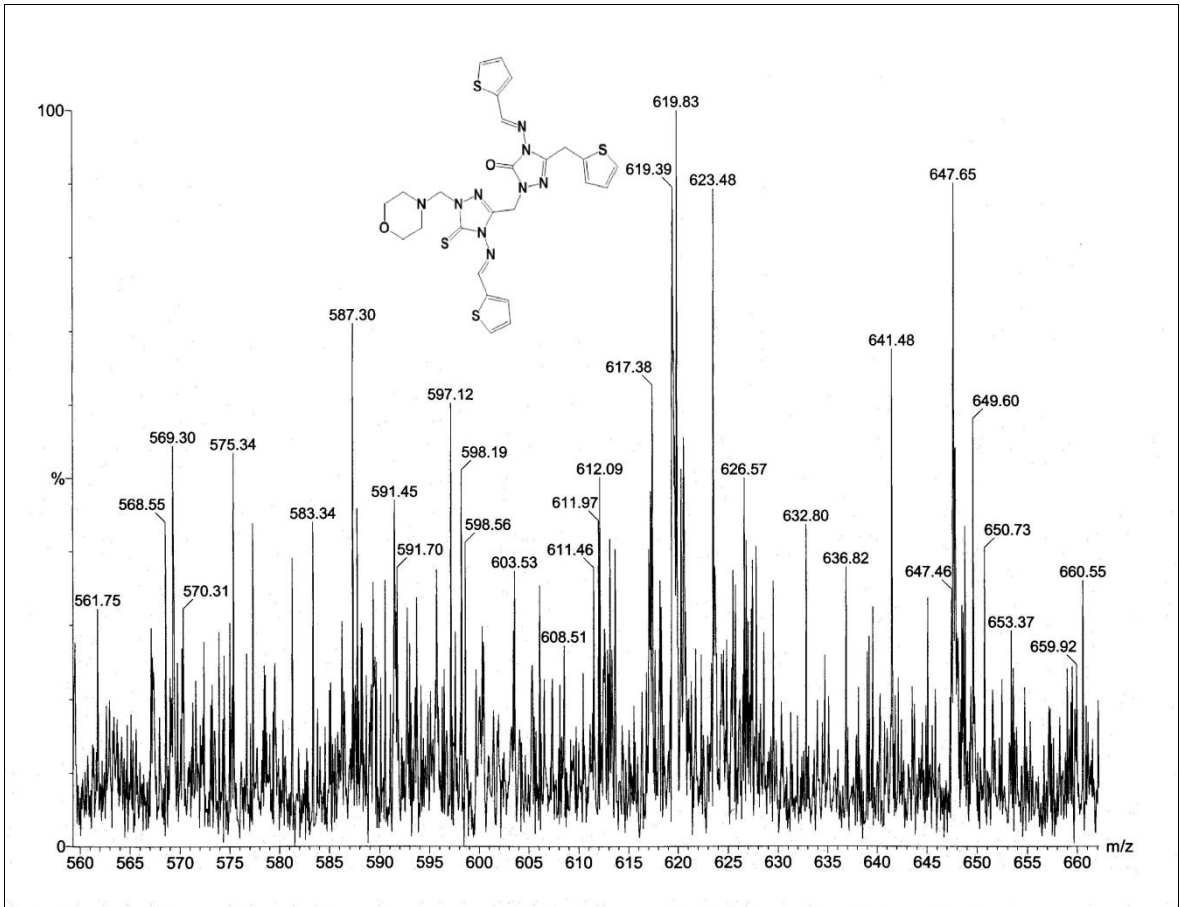
Ek Şekil 23. 48d bileşiğinin 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (DMSO- $\text{d}_6$ )



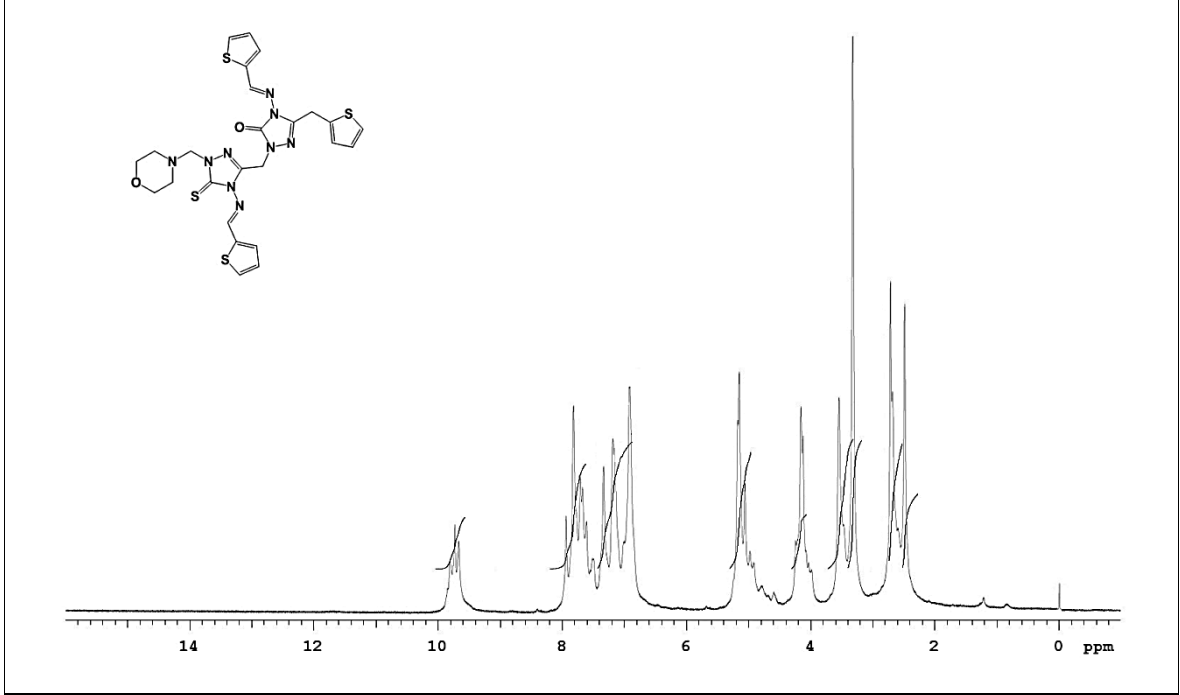
Ek Şekil 24. 48d bileşiğinin 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektrumu (DMSO- $\text{d}_6$ )



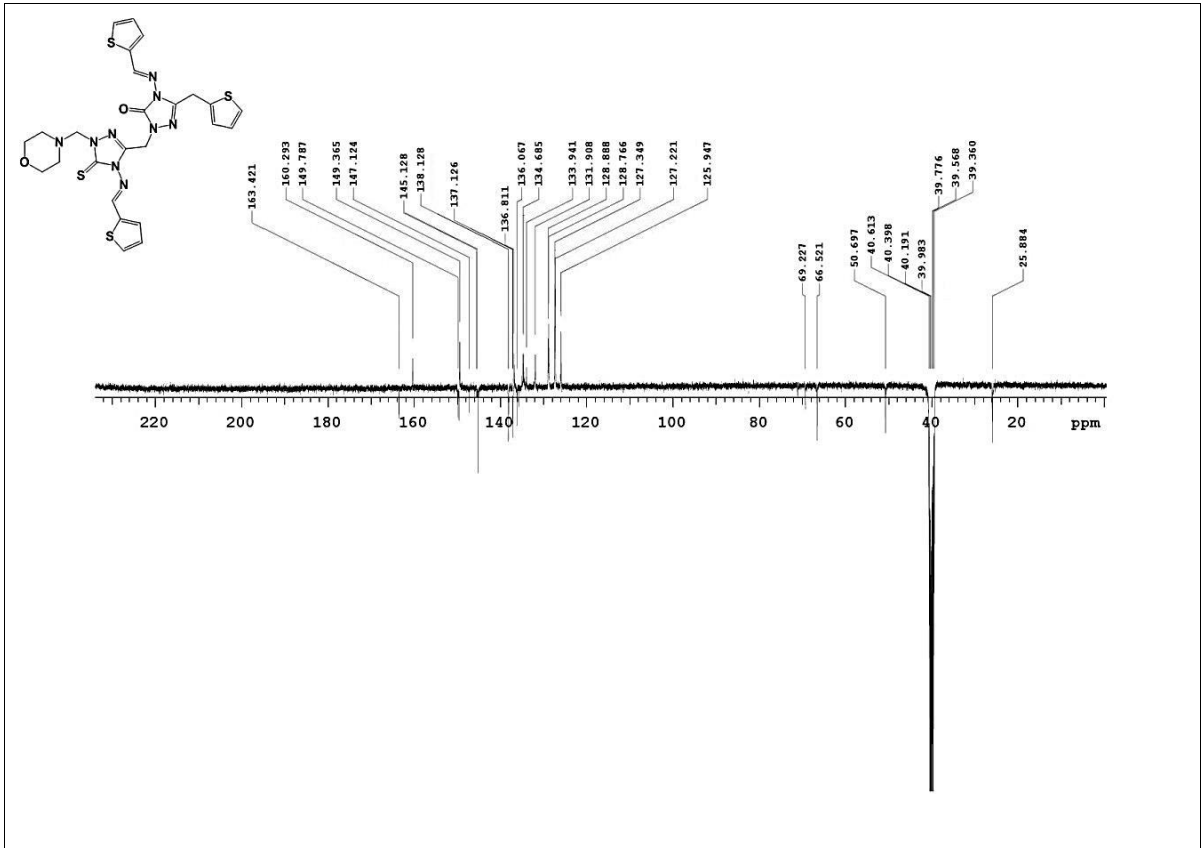
Ek Şekil 25. 49a bileşiğinin IR Spektrumu (ATR)



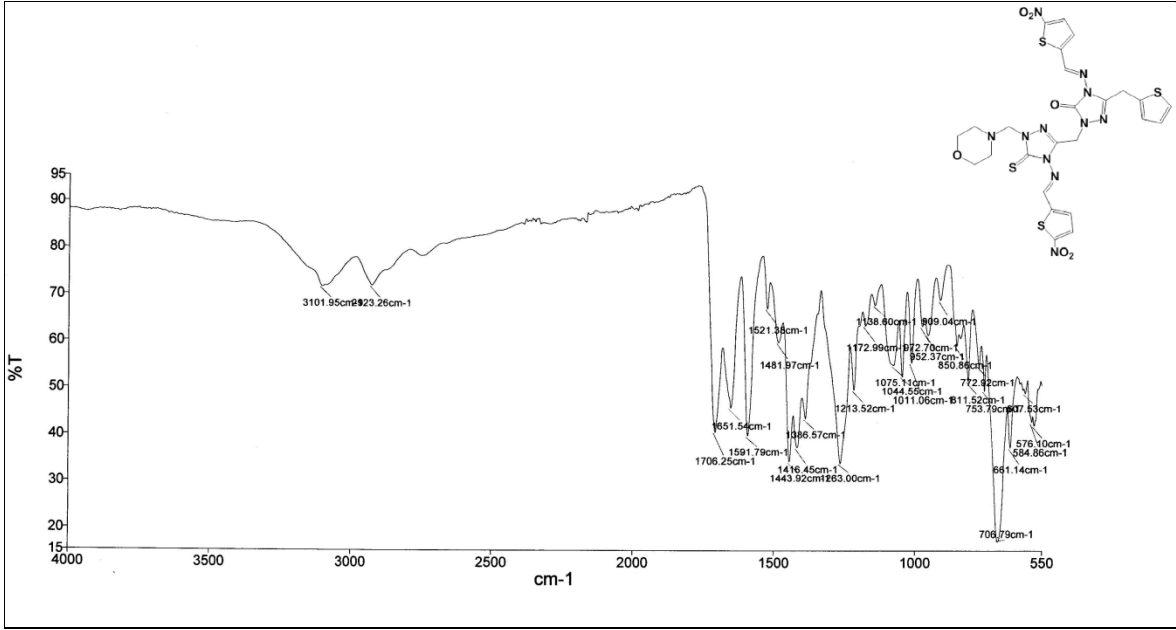
Ek Şekil 26. 49a bileşiğinin MS spektrumu



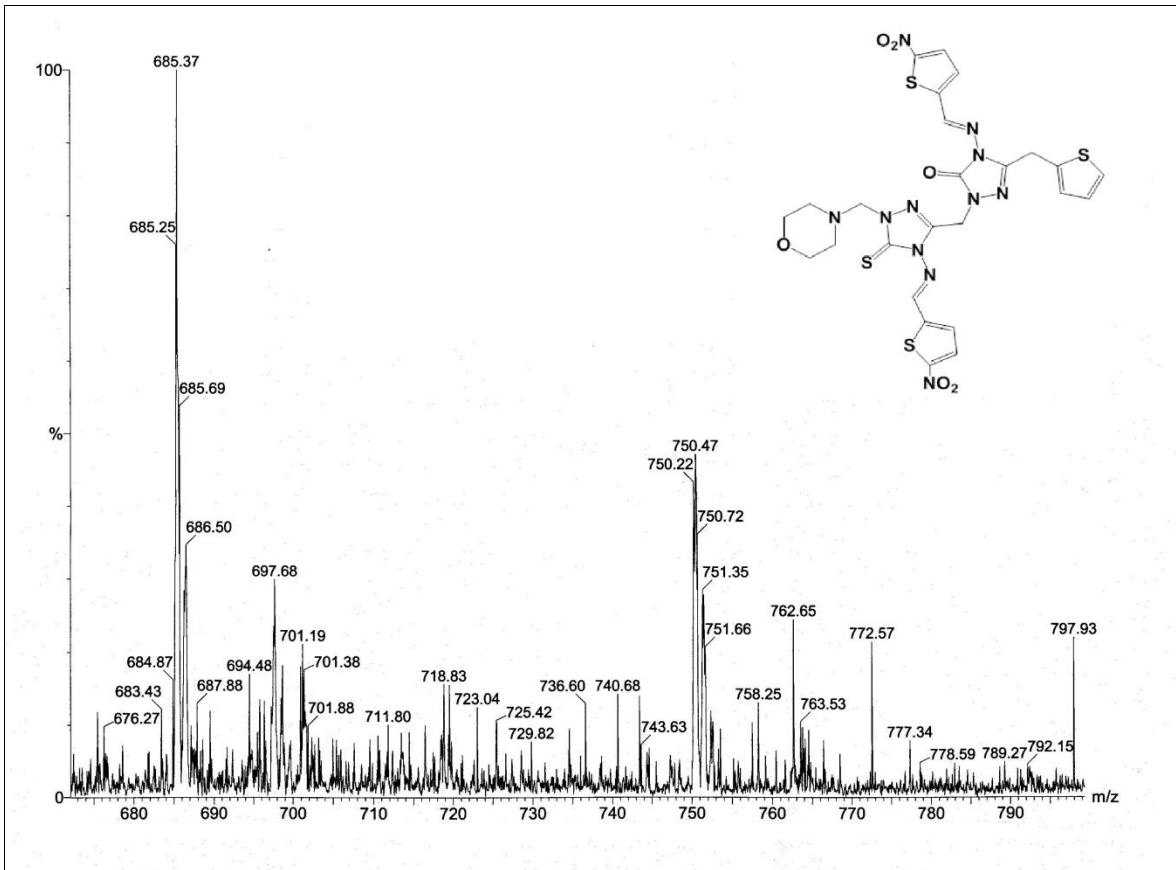
Ek Şekil 27. 49a bileşiğinin 400 MHz  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{DMSO-d}_6$ )



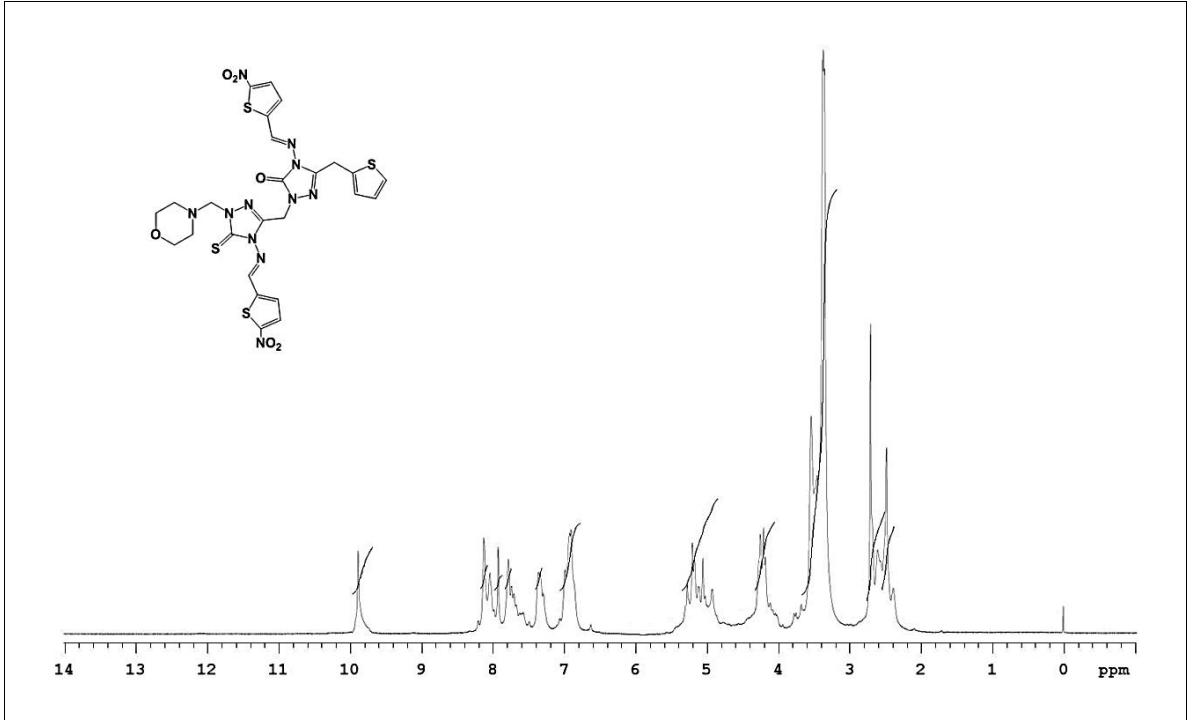
Ek Şekil 28. 49a bileşiğinin 100 MHz  $^{13}\text{C-NMR}$  (APT) spektrumu ( $\text{DMSO-d}_6$ )



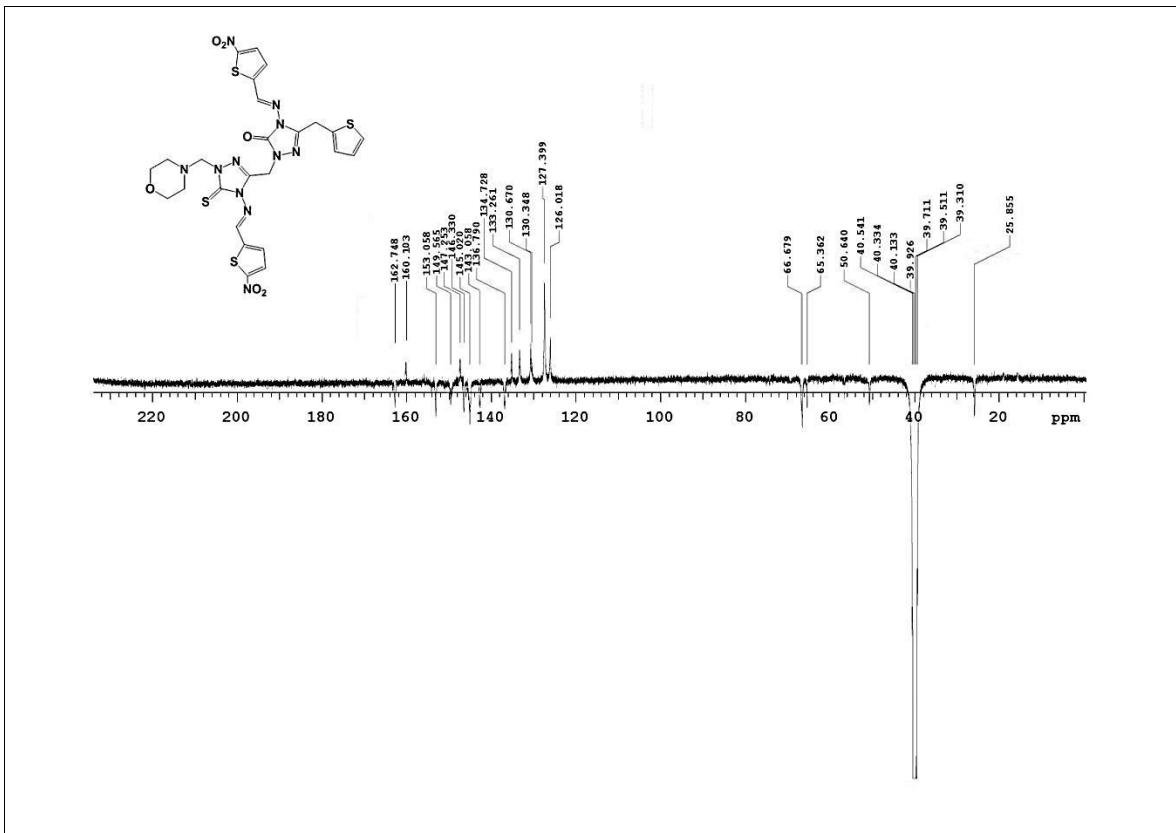
Ek Şekil 29. 49b bileşiğinin IR Spektrumu (ATR)



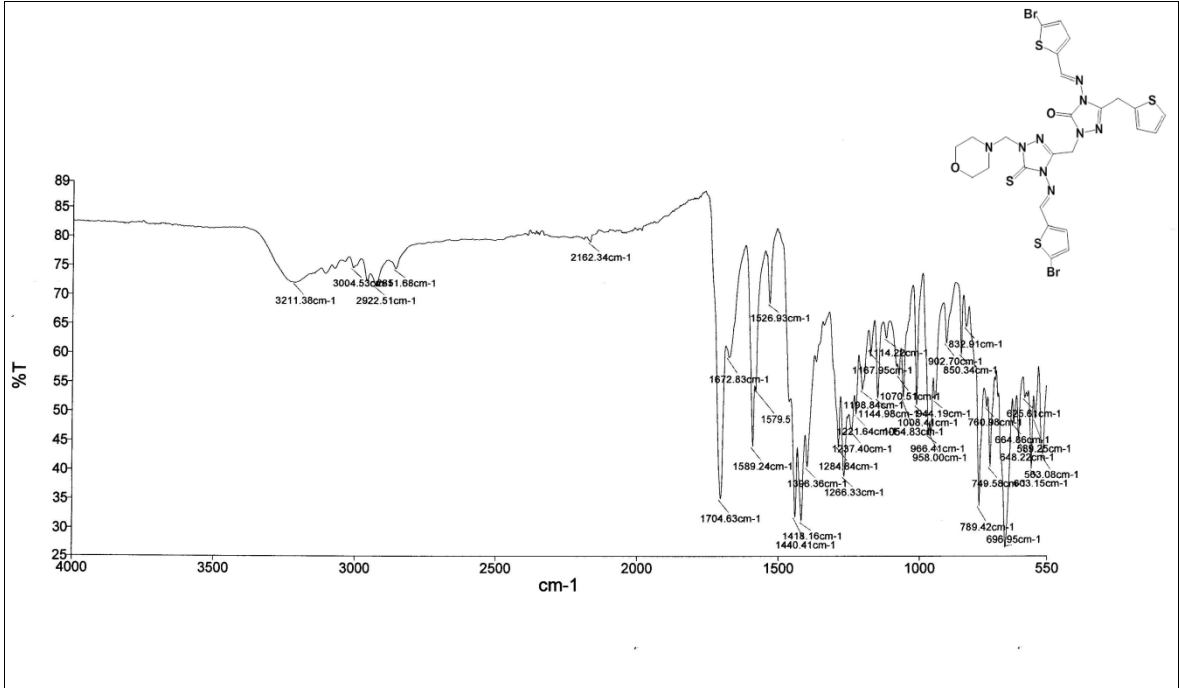
Ek Şekil 30. 49b bileşiğinin MS spektrumu



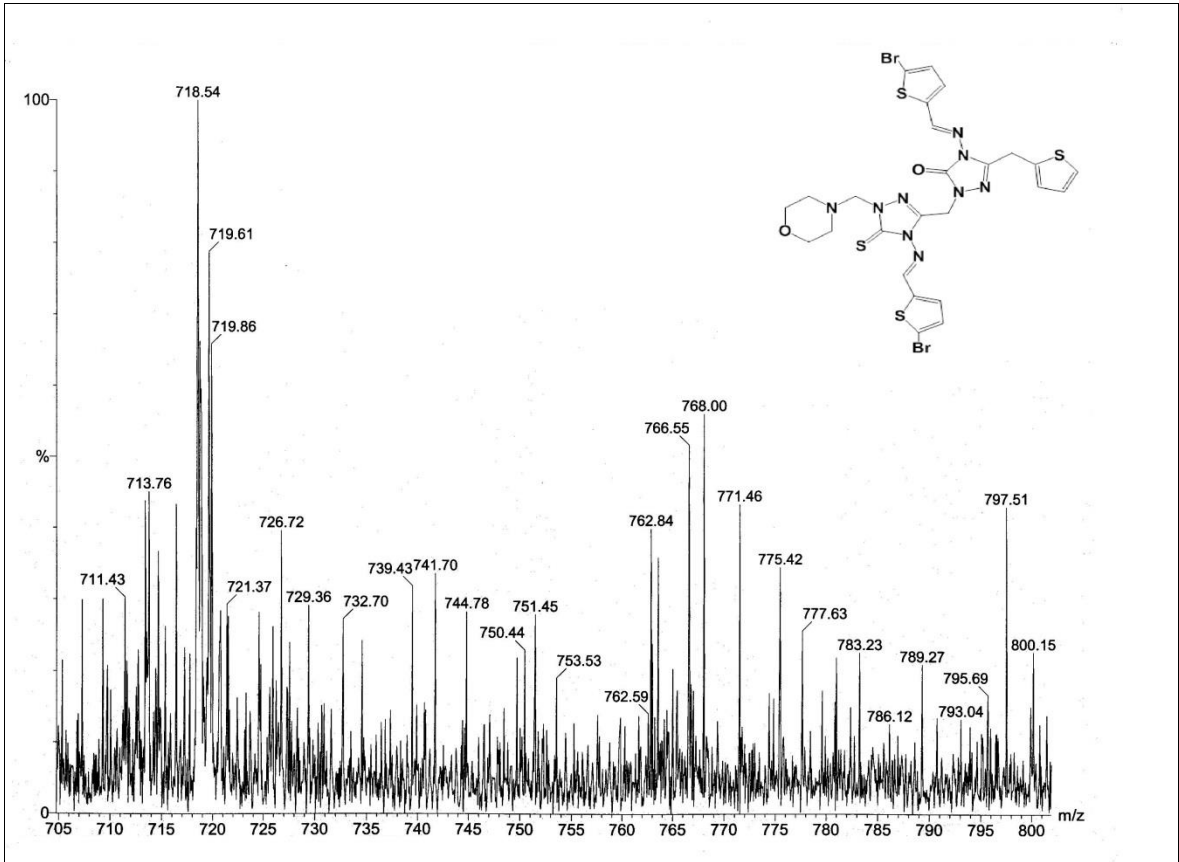
Ek Şekil 31. 49b bileşiğinin 400 MHz  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (DMSO- $d_6$ )



Ek Şekil 32. 49b bileşiğinin 100 MHz  $^{13}\text{C-NMR}$  (APT) spektrumu (DMSO- $d_6$ )

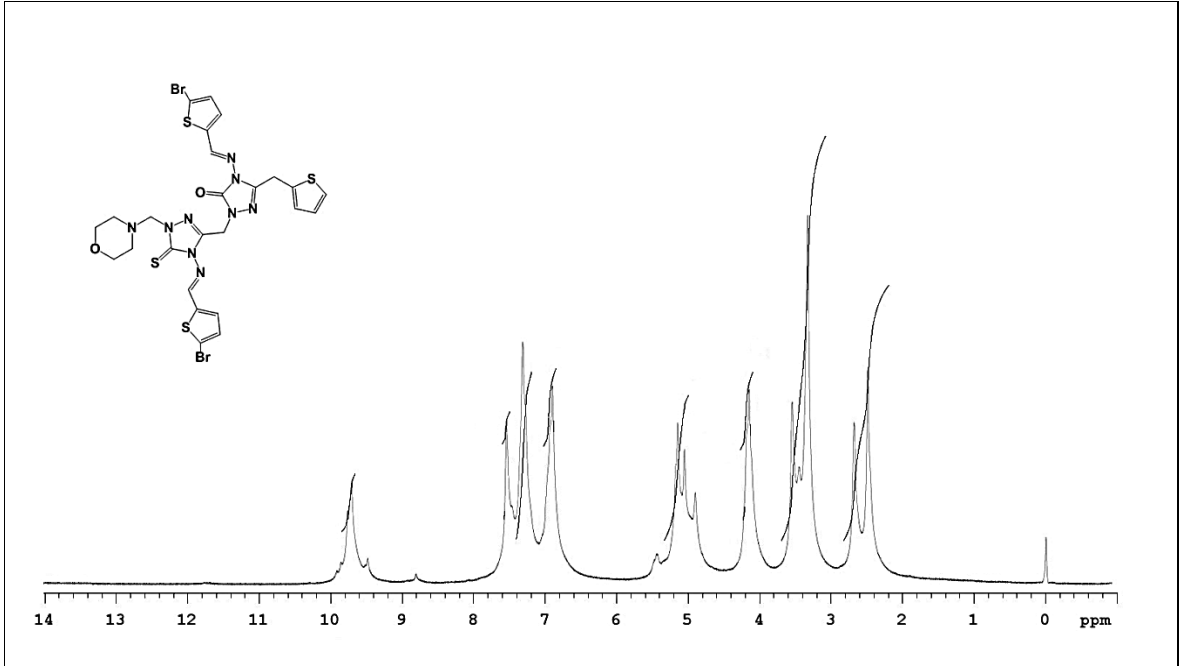


Ek Şekil 33. 49c bileşiminin IR Spektrumu (ATR)

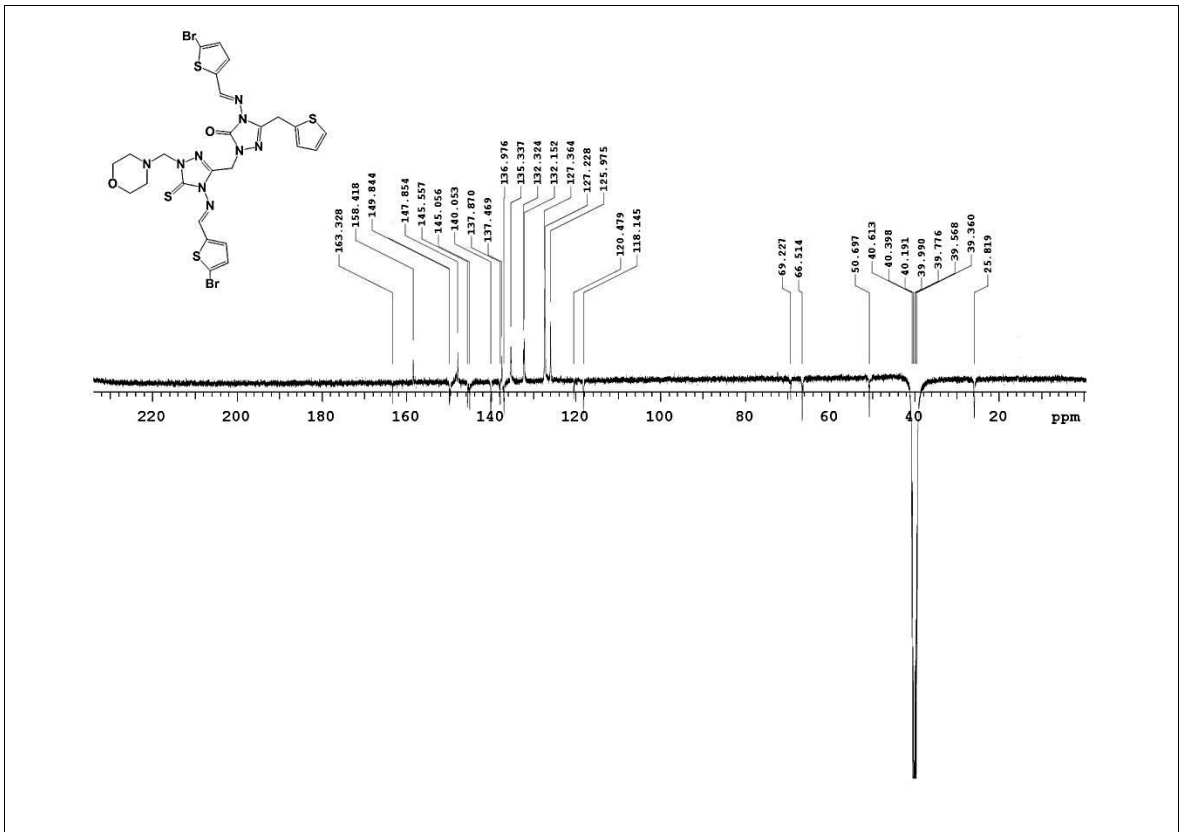


Ek Şekil 34. 49c bileşiminin MS spektrumu

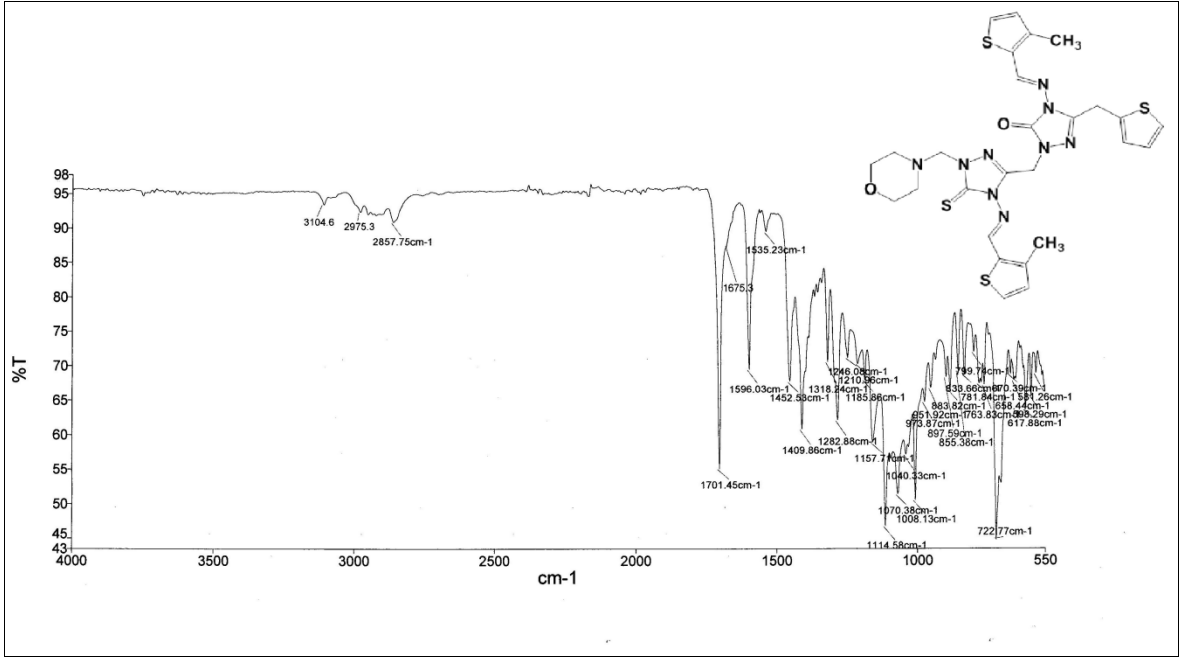




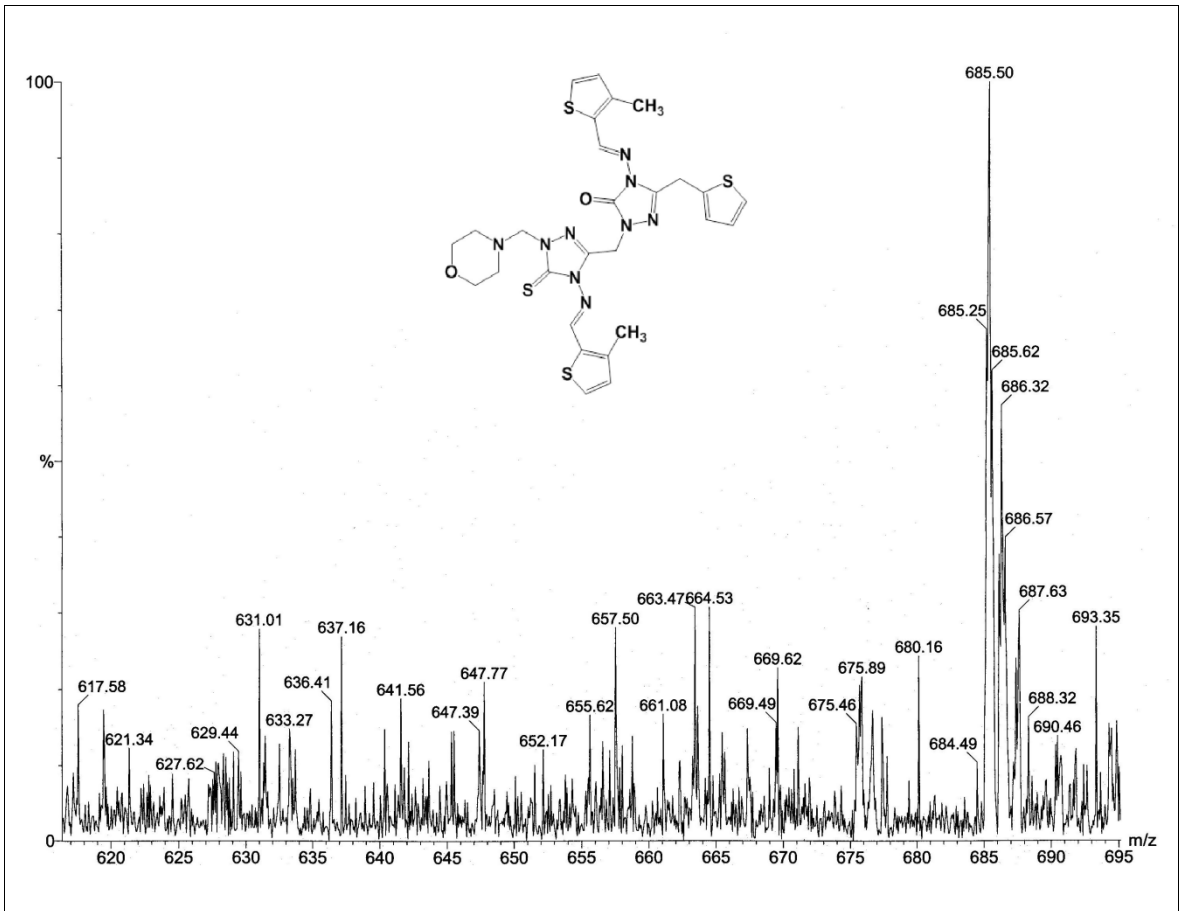
Ek Şekil 35. 49c bileşiğinin 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (DMSO- $d_6$ )



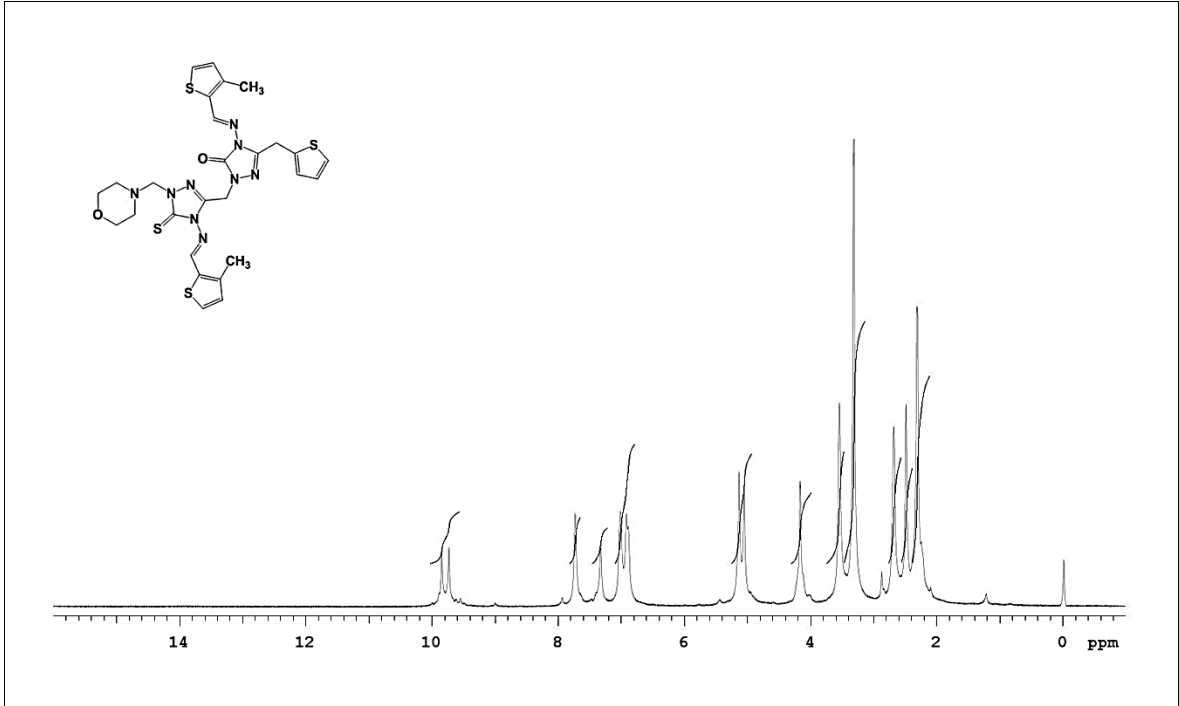
Ek Şekil 36. 49c bileşiğinin 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR (APT) spektrumu (DMSO- $d_6$ )



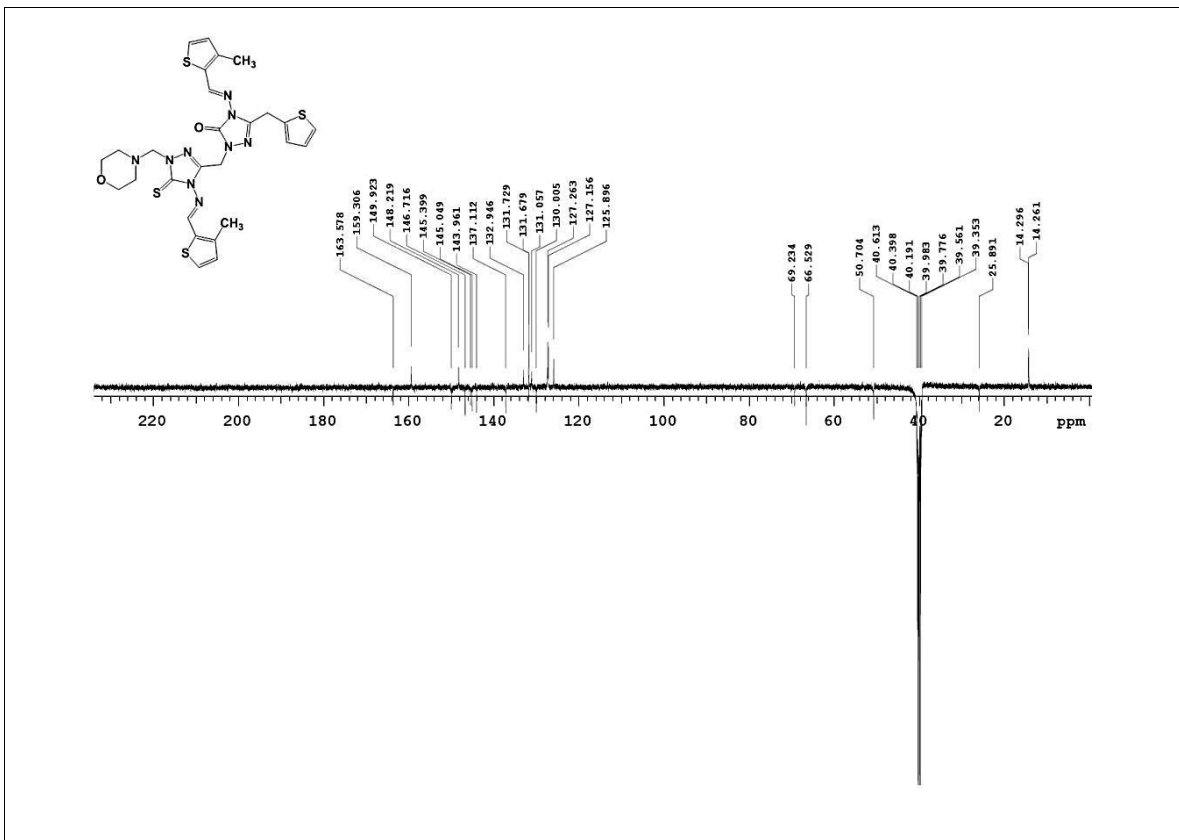
Ek Şekil 37. 49d bileşiğinin IR Spektrumu (ATR)



Ek Şekil 38. 49d bileşiğinin MS spektrumu



Ek Şekil 39. 49d bileşiğinin 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>)



Ek Şekil 40. 49d bileşiğinin 100 MHz <sup>13</sup>C-NMR (APT) spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>)

## **ÖZGEÇMİŞ**

Silivri'de (İstanbul) 1987 yılında doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Silivri'de ilgili okullarda tamamladıktan sonra, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümünü 2012 yılında tamamladı. Lisans eğitimi sonrası askerlik hizmetini tamamladı. Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim dalında 2013 yılında Yüksek lisans eğitimine başladı. Orta derecede İngilizce bilmektedir.