

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**TİYOFEN VE 1,2,4-TRİAZOL-3(5)-ON İÇERİKLİ SCHIFF BAZLARININ
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOKİMYASAL
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fatih ÇELİK

OCAK 2013

TRABZON

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**TİYOFEN VE 1,2,4-TRİAZOL-3(5)-ON İÇERİKLİ SCHIFF BAZLARININ
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOKİMYASAL
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Fatih ÇELİK

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

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 25.12.2012
Tezin Savunma Tarihi : 09.01.2013**

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Kemal SANCAK

Trabzon 2013

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Ana Bilim Dalında

Fatih ÇELİK tarafından Hazırlanan

**TİYOFEN VE 1,2,4-TRIAZOL-3(5)-ON İÇERİKLİ SCHIFF BAZLARININ
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOKİMYASAL
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**başlıklı bu çalışmada, Enstitü Yönetim Kurulunun 25/12/2012 gün ve 1487 sayılı
kararıyla oluşturulan jüri tarafından 09/01/2013 tarihinde yapılan sınavda**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

olarak kabul edilmiştir

Jüri Üyeleri

Başkan: Prof. Dr. Nurettin YAYLI

.....

Üye : Prof. Dr. Engin TIRAŞOĞLU

.....

Üye : Doç. Dr. Kemal SANCAK

.....

Prof. Dr. Sadettin KORKMAZ

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans programında hazırlanan "Tiyofen ve 1,2,4-triazol-3(5)-on İçerikli Schiff Bazlarının Sentezi, Karakterizasyonu ve Biyokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi" başlıklı tez çalışması KTÜ Fen Fakültesi, Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvar'ında gerçekleştirilmiştir.

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

İçinde bulunmaktan büyük bir onur duyduğum bu ekipte yer alan değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Yasemin ÜNVER ve Arş. Gör. Esra DÜĞDÜ'ye çalışma arkadaşlarım Dilek ÜNLÜER ve Emrah BİRİNCİ'ye yardımlarını, değerli bilgilerini ve dostluklarını benden esirgemedikleri için teşekkürlerimi sunarım.

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

Yüksek Lisans eğitimimde kullanılmak üzere verdikleri burs (2210-Yurt içi Yüksek Lisans Bursu) ile bu tezin hazırlanmasına büyük katkı sağlamış olan TÜBİTAK (Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu)' a ve tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Antioksidan tayin çalışmalarımın gerçekleştirilmesinde yardımlarını ve imkanlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Murat KÜÇÜK'e, Antimikrobial özelliklerin tayin edilmesinde emeği geçen Sayın Doç. Dr. Şengül Alpay Karaoğlu ve yine bu çalışmada sentezlenen maddelerin karakterizasyonunda kullanılan NMR spekturumlarını kaydeden Sayın Uzman Dr. Gülsev DİLBER'e ve LC/MS-MS spekturumlarını kaydeden Sayın Uzman Dr. Hakkı Türker AKÇAY'a teşekkür ederim.

Bütün hayatım boyunca destekleriyle yanımda olmaya çalışan aileme şükranlarımı sunarım.

Fatih ÇELİK
Trabzon 2013

TEZ BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Tiyofen ve 1,2,4-triazol-3(5)-on İçerikli Schiff Bazlarının Sentezi, Karakterizasyonu ve Biyokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi ” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Doç. Dr. Kemal SANCAK ‘ın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri kendim topladığımı, deneyleri ilgili laboratuarlarda yaptığımı, 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. 09/01/2013

Fatih ÇELİK

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	III
TEZ BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET	VII
SUMMARY	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ.....	X
SEMBOLLER DİZİNİ	XI
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1 . Giriş.....	1
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR	17
2.1. 47-57 Nolu Bileşiklerin Sentezi	17
2.1.1. (E/Z)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(tiyofen-2-ilmetilen)asetohidrazid (47).....	17
2.1.2. (E/Z)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(furan-2-ilmetilen)asetohidrazid (48).....	18
2.1.3. (E/Z)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(piridin-3-ilmetilen)asetohidrazid (49)	19
2.1.4. (E/Z)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-benzilidinasetohidrazid (50)	20
2.1.5. (E/Z)-N'-(4-metoksibenzilidin)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (51)	20
2.1.6. (E/Z)-2-(5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4-((E)-tiyofen-2-ilmetilenamino)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(tiyofen-2-ilmetilen)asetohidrazid (53)	21
2.1.7. (E/Z)-N'-(furan-2-ilmetilen)-2-(4-((E)-furan-2-ilmetilenamino)-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (54).....	22
2.1.8. (E/Z)-2-(5-okso-4-((E)-piridin-3-ilmetilenamino)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(piridin-3-ilmetilen)asetohidrazid (55).....	23
2.1.9. (E/Z)-N'-benzilidin-2-(4-((E)-benzilidinamino)-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (56).....	23
2.1.10. (E/Z)-N'-(4-metoksibenzilidin)-2-(4-((E)-4-metoksibenzilidinamino)-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid(57)	24

2.2.	Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Tayinleri	25
2.2.1.	Antimikrobiale Test Yöntemi	25
2.2.1.1.	Agarkuyucuk Difüzyon Metodu.....	25
2.2.2.	Uygulanan Antioksidan Tayin Yöntemleri	26
2.2.2.1.	DPPH Temizleme Aktivitesi Tayini.....	26
2.2.2.2.	Demir (III) İndirgeme / Antioksidan Güç (FRAP) Tayini	27
3.	BULGULAR	28
4.	TARTIŞMA.....	41
4.1.	46 Tipi Bileşiklerin Spektroskopik Sonuçlarının Değerlendirilmesi	41
4.2.	52 Tipi Bileşiklerin Spektroskopik Sonuçlarının Değerlendirilmesi	43
4.3.	46 ve 52 Tipi Bileşiklerin Antioksidan Sonuçlarının Değerlendirilmesi	45
4.3.1.	DPPH Radikali Temizleme Aktivitesi Tayini	46
4.3.2.	Demir (III) İndirgeme / Antioksidan Güç (FRAP) Tayini	46
5.	SONUÇLAR	47
6.	ÖNERİLER	51
7.	KAYNAKLAR.....	52
8.	EKLER	57
	ÖZGEÇMİŞ	

Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

TİYOFEN VE 1,2,4-TRİAZOL-3(5)-ON İÇERİKLİ SCHIFF BAZLARININ SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Fatih ÇELİK

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Danışmanı: Doç. Dr. Kemal SANCAK
2013, 56 Sayfa, 20 Sayfa Ek

Bu çalışmada, 2- (4-amino-5-okso-3 -(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-di hidro-1,2,4-triazol-1-il) asetohidrazid (45)' in 1 ve 2 ekivalent oranda sırasıyla tiyofen-2-karboksialdehit, furan-2-karboksialdehid, piridin-3-karboksialdehit, benzaldehid ve 4-metoksibenzaldehid ile reaksiyonundan 46 (47, 48, 49, 50 ve 51) ve 52 tipi (53, 54, 55, 56 ve 57) 10 adet orijinal nitelikte schiff bazlarının sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen 46 ve 52 tipi bileşiklerin, antioksidan ve antimikrobial aktiviteleri test ettirilmiş, 46 ve 52 tipi bileşikler de antimikrobiyal aktivite gözlenmezken, yapılan antioksidan aktivite tayininde sentezlenen bileşiklerin hepsinde orta derecede antioksidan aktivite tespit edilmiştir. Sentezlenen orijinal nitelikteki 46 ve 52 tipi 10 adet bileşiğin yapı aydınlatılması FT-IR , ¹H-NMR , ¹³C-NMR (APT) ve LC/MS-MS spektroskopi yöntemleri kullanılarak yapılmış ve sentezlere ilişkin reaksiyon mekanizmaları önerilmiştir.

Anahtar Kelimeler: 1,2,4-triazol-3(5)-on, Tiyofen, Schiff bazı, Antioksidan aktivite, Antimikrobial aktivite

Master Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS OF SCHIFF BASES POSSESING THIOPHEN AND 1,2,4-TRIAZOLE-3(5) –ONE, CHARACTERIZATION AND EXAMINE BIOCHEMICAL PROPERTIES

Fatih ÇELİK

Karadeniz Technical University
The Grade School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Graduate Program
Supervisor: Assoc. Prof. Kemal SANCAK
2013, 56 Pages, 20 Pages Appendix

In this study, 10 novel Schiff bases numbarred 46 (47,48,49,50,51) and 52 type (53,54,55,56,57) were synthesized from the reaction 2-(4-amino-5-oxo-3-(thiophen-2-ylmethyl)-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)acetohydrazide (45) with one and two equivalent rates of thiophene-2-carbaldehyde, furane-2-carbaldehyde, pyridine-3-carbaldehyde, benzaldehyde ve 4-methoxybenzaldehyde respectively. Synthesized compounds were tested for antioxidant and antimicrobial activities. While 46 and 52 type compounds did not show antimicrobial activity, compounds 46 (47,48,49,50,51) and 52 type (53,54,55,56,57) gave moderate antioxidant activity. The synthetic 10 new compounds were identified by FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR (APT) and LC/MS-MS data. Possible reaction mechanisms were proposed for the synthetic compounds.

Key Words: 1,2,4-triazole-3(5)-one, Thiophene, Schiff Base, Antimicrobial activities, Antioxidant activities.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

- Şekil 1. Sentezlenmiş bileşiklerin DPPH radikal temizleme aktivitesi yöntemiyle belirlenmiş zamana bağlı %DPPH temizleme değerleri değişimi.....38
- Şekil 2. Sentezlenmiş bileşiklerin demir (III) indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmesinde kullanılan Trolox konsantrasyonu - Absorbans (595 nm) kalibrasyon grafiği39
- Şekil 3. Sentezlenmiş bileşiklerin demir (III) indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş μM TEAC değerleri40

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. 47-51 Nolu bileşiklerin FT-IR spektral verileri (KBr, cm^{-1} , ν).....	30
Tablo 2. 47-51 Nolu bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektral verileri (DMSO- d_6/δ).....	30
Tablo 3. 47-51 Nolu bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektral verileri (DMSO- d_6/δ).....	31
Tablo 4. 47-51 Nolu bileşiklerin LC/MS-MS spektral verileri	32
Tablo 5. 53-57 Nolu bileşiklerin FT-IR spektral verileri (KBr, cm^{-1} , ν).....	33
Tablo 6. 53-57 Nolu bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektral verileri (DMSO- d_6/δ).....	34
Tablo 7. 53-57 Nolu bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektral verileri (DMSO- d_6/δ).....	35
Tablo 8. 53-57 Nolu bileşiklerin LC/MS-MS spektral Verileri	36
Tablo 9. 47-51 Nolu bileşiklerin Antimikrobial aktivite tayinleri	37
Tablo 10. 53-57 Nolu bileşiklerin Antimikrobial aktivite tayinleri	37

SEMBOLLER DİZİNİ

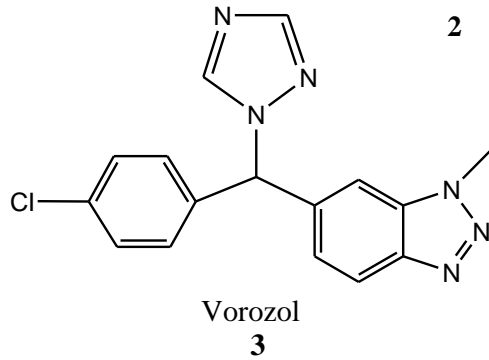
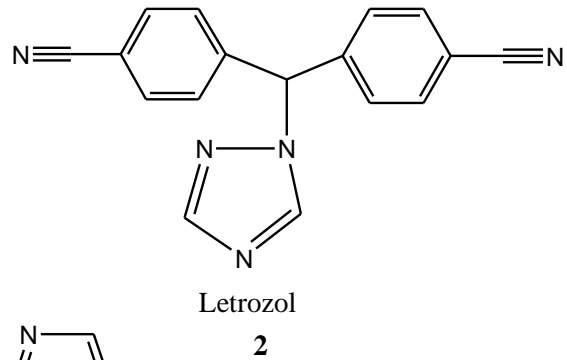
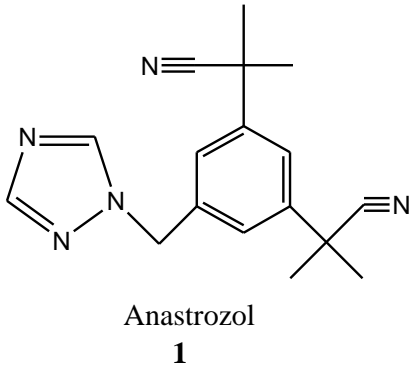
APT	: Karbon türünü belirten spektrum
d	: Dublet
DMSO	: Di-Metil Sülfoksit
DPPH	: 2,2-D- Fenil Pikril Hidrazil
E.n.	: Erime noktası
FT-IR	: Furier transfer-infraret Spektroskopisi
KBr	: Potasyum Bromür
LC/MS-MS	: Sıvı kromatografisi-kütle spektrumu
m	: Multiplet
ppm	: Milyonda bir kısım
R	: Alkil
s	: Singlet
TMS	: Tetra Metil Silan
⁰ C	: Santigrat derece
¹ H-NMR	: Proton Nükleer Mağnetik Rezonans
¹³ C-NMR	: Karbon-13 Nükleer Magnetik Rezonans

1. GENEL BİLGİLER

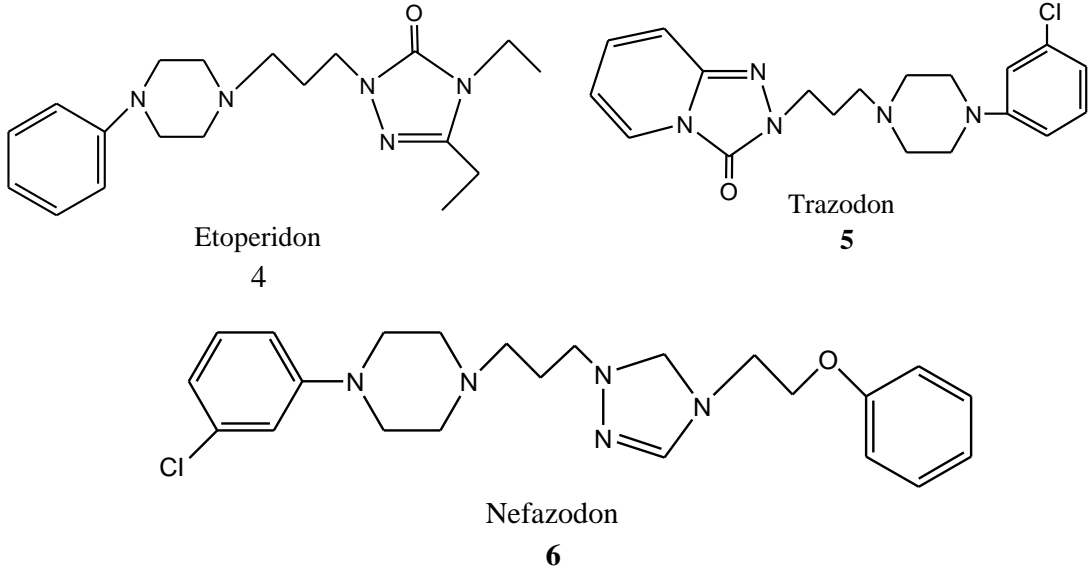
1.1.Giriş

1,2,4-triazol ve 1,2,4-triazol-3(5)-on bileşiklerinin dikkate değer biyolojik ve biyokimyasal özellikleri sebebiyle pek çok araştırma grubu tarafından çalışma alanı olarak seçilmiştir. Bu tür bileşiklerin antifungal (mantar büyümesini engelleme) [1-3], antibakterial (mikroorganizma oluşumunu engelleme) [4,5], antiviral (virüslere karşı) [6], anti-inflammatory (iltihap önleyici) [7], anticonvulsant (hastalık ve belirtilerine karşı) [8], antidepresan, antitüberkuloz [9], antitümoral [10], antihipertansiyon (yüksek tansiyon), analgesik (ağrı kesici) [11], enzim inhibitörü [12], hipoglisemi (şeker azlığı) [13], sedative (yatıştırıcı) [14], antiparazit, herbisidal ve insektisidal aktivite özellikleri, bir çok araştırma grubu tarafından ortaya konarak literatürlere geçmiştir[15].

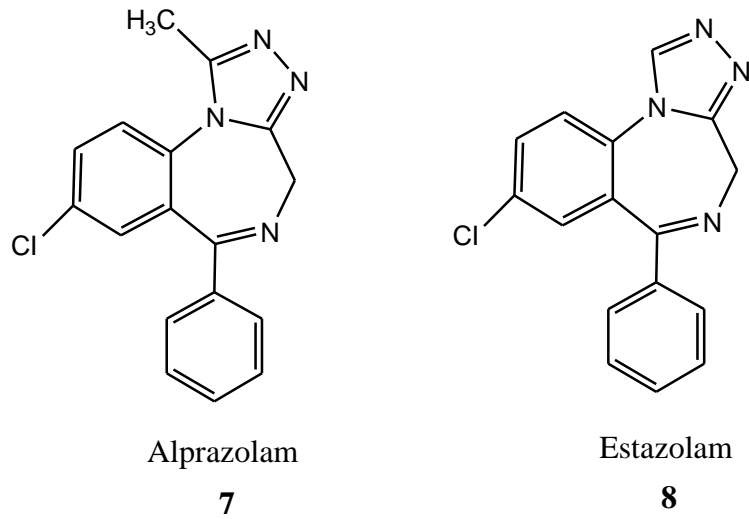
Günümüzde 1,2,4-triazol grubu içeren çeşitli ilaçlar üretilmektedir. Bunlardan en önemli grubu oluşturan ve halen antitümör ilaç olarak kullanılan Anastrozole (1), Letrozole (2) ve Vorozole (3) ' e ait formüller aşağıda verilmiştir [16].

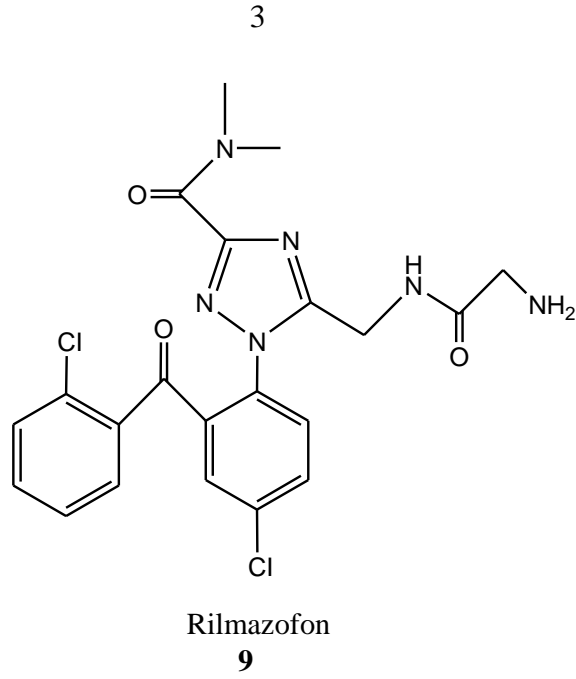


Yine günümüzde antidepresan ilaç olarak kullanılan, yapısında 1,2,4-triazol ve 1,2,4-triazol-3(5)-on grubu içeren Etoperidon (4), Trazodon (5) ve Nefazodon (6) ilaçlarına ait formüller aşağıda verilmiştir [16].

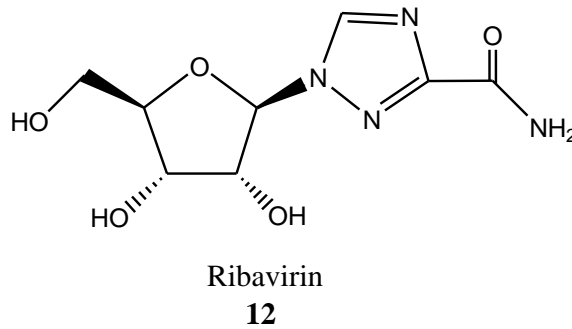
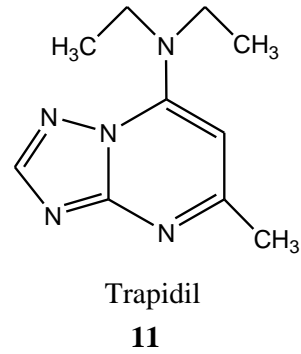
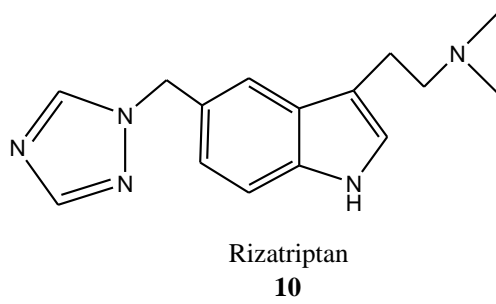


Sakinleştirici ilaç olarak kullanılan, yapısında 1,2,4-triazol grubu içeren Alprazolam (7), Estazolam (8) ve Rilmozofon (9) bileşiklerine ait formüller aşağıda verilmiştir [16].



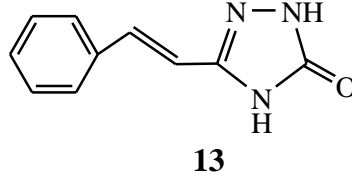


Yapılan bir çalışmada, migren tedavisinde kullanılan 1,2,4-triazol halkalı bileşiklerden Rizatriptan (10), yüksek tansiyon tedavisinde kullanılan Trapidil (11) ve antivirüs tedavisinde kullanılan Ribavirin (12) bileşiklerine ait formüller aşağıda verilmiştir [16].

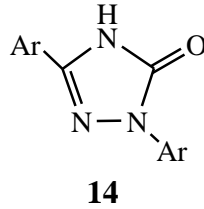


Enzim inhibisyon özelliklerin ortaya konmasını amaçlayan bir çalışmada, sentezlenen 3-stiril-1,2,4-triazol-3(5)-on bileşiğinin 5-Lipoksigenaz ve Siklooksigenaz enzimleri için inhibitör özellik gösterdiği bulunmuştur. Sentezi gerçekleştirilmiş olan 1,2,4-triazol-3(5)-

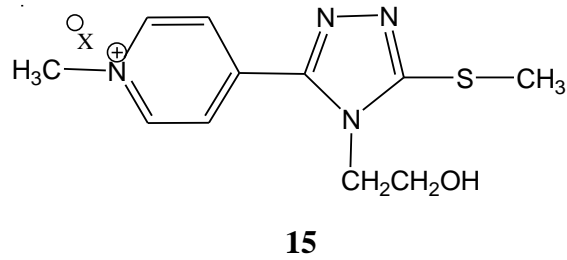
on halkasını içeren bileşiğin (13) 5-lipoksigenaz inhibitörü olduğu, siklooksigenaz enzimine karşı ise zayıf inhibe edici özelliğe sahip olduğu belirtilmiştir [17].



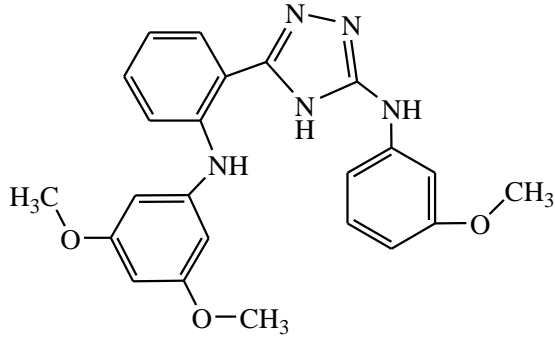
Triazol-3(5)-on halkasını içeren bileşiklerin biyolojik aktivitesinin incelendiği diğer bir çalışmada, 1,3-diaril-1,2,4-triazol-3(5)-on türevi bileşiklerinin (14) vücuttaki düz kaslarda gevşetici etkiye sahip olduğu belirlenmiştir [18].



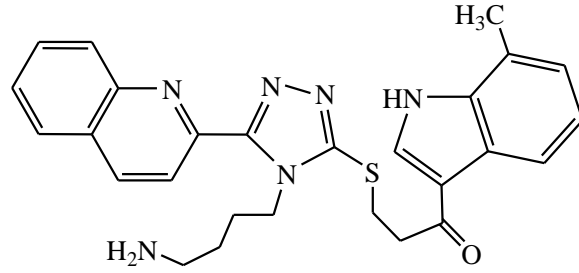
1,2,4-Triazollerin bazı piridinyum türevlerinin (15) yüksek antitüberküloz aktiviteye sahip oldukları belirtilmektedir [19].



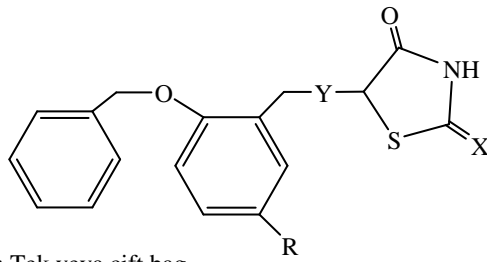
Günümüzde etkili antikanser ilaçlar olarak kullanılan bazı 1,2,4-triazol türevleri ve onların izoesterleri olarak düşünülen bazı tiyazol türevlerinin moleküler yapıları (16, 17, 18, 19) aşağıda sunulmuştur [20].



Tubulin

16

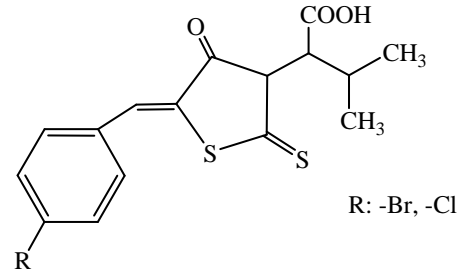
Somatostatin

17

Y: Tek veya çift bağ

R: Hal, -NO₂

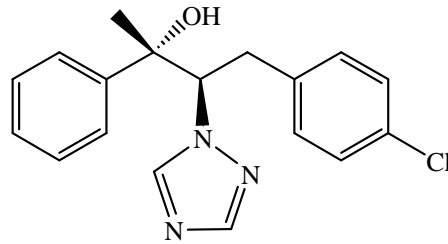
X: O, S

18

R: -Br, -Cl

19

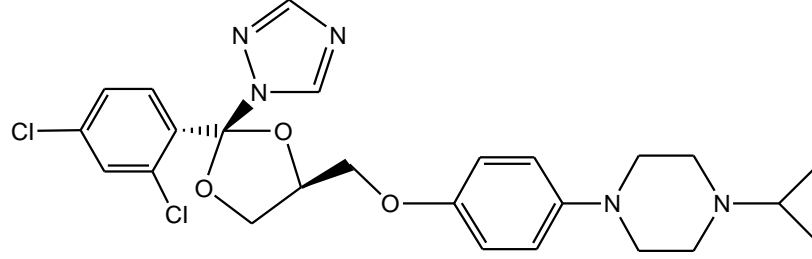
Bitkilerde büyümeden sorumlu olan brassinosteroidinbio sentezinde inhibitör olarak kullanılan birassinazol bir 1,2,4-triazol türevi olup yapısı (20) aşağıda gösterilmiştir [21].



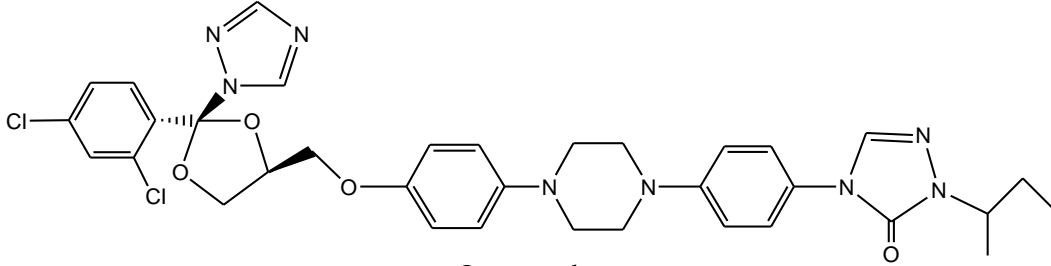
Brassinazol

20

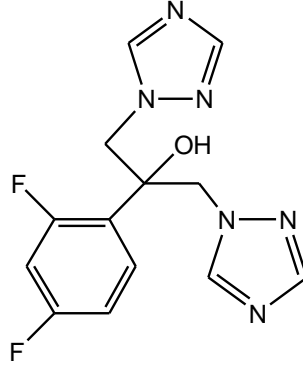
Yine günümüzde antimantar ilaç olarak kullanılan yapısında 1,2,4-triazol ve 1,2,4-triazol-3(5)-on grubu içeren Terkonazol (21), Itrakonazol (22) ve Flukanazol (23) bileşiklerine ait formüller aşağıda verilmiştir [16].



Terkonazol
21

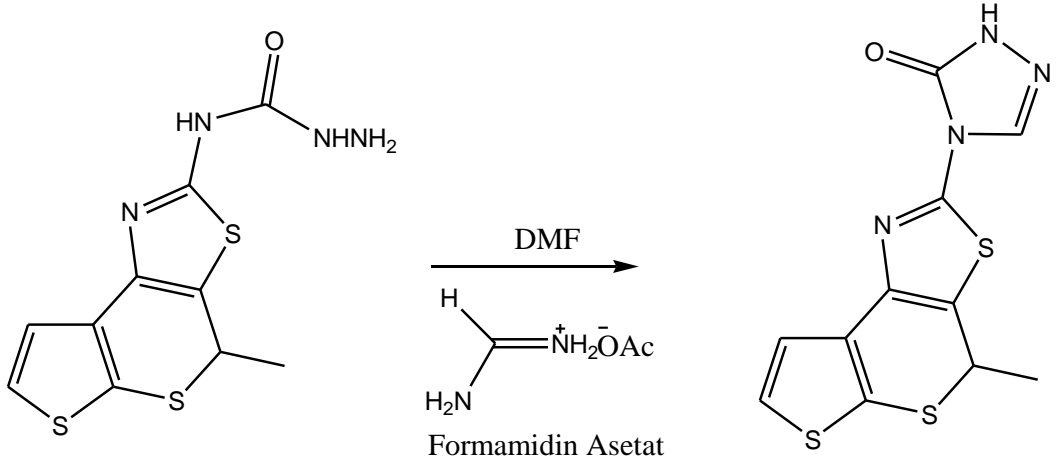


Itraconazol
22

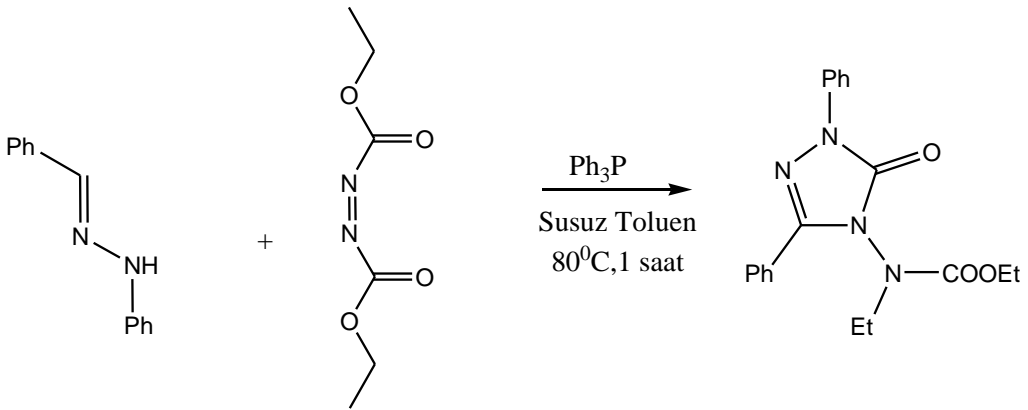
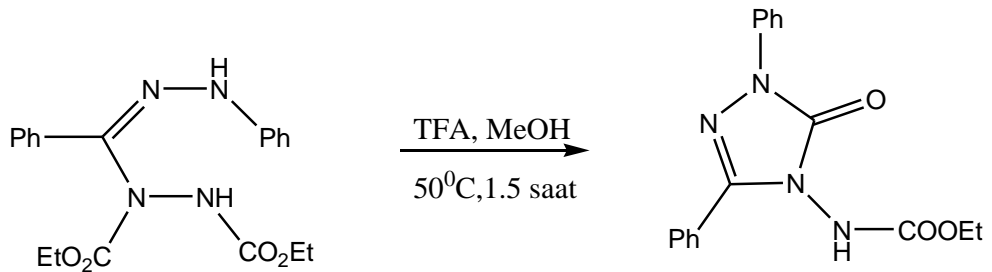


Fluconazol
23

1,2,4-Triazol halka sistemlerinin elde edilmesinde çeşitli sentez yöntemleri literatürlerde bildirilmektedir. Bunlardan birinde [22] semikarbazit türevleri ile formamidin tuzlarının reaksiyonu üzerinden 1,2,4-triazol-3(5)-on halka sistemini içeren bileşiğin sentezi aşağıda (Denklem 1) gösterilmiştir.

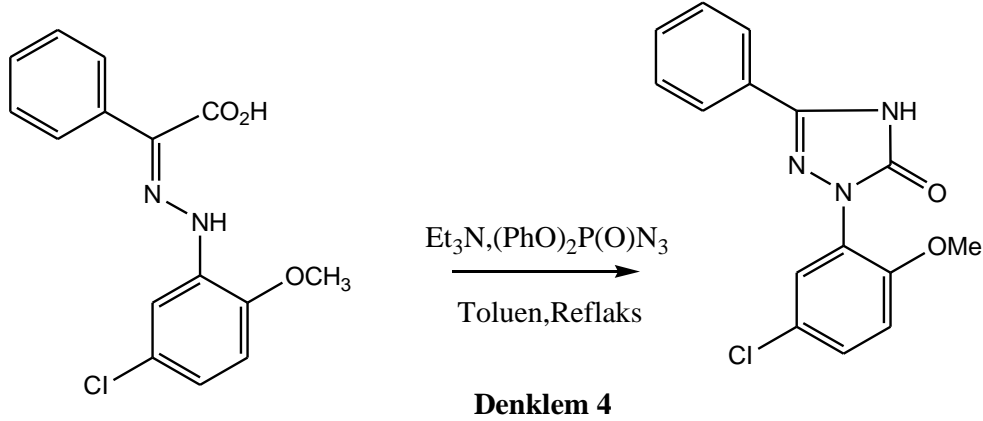
**Denklem 1**

Bir diğ er ilginç 1,2,4-triazol sentez yöntemi, hidrazin ve hidrazit ester türevleri üzerinden yapılmış olup reaksiyon yürüyüşü aşağıda (Denklem 2 ve Denklem 3) verilmiştir [23].

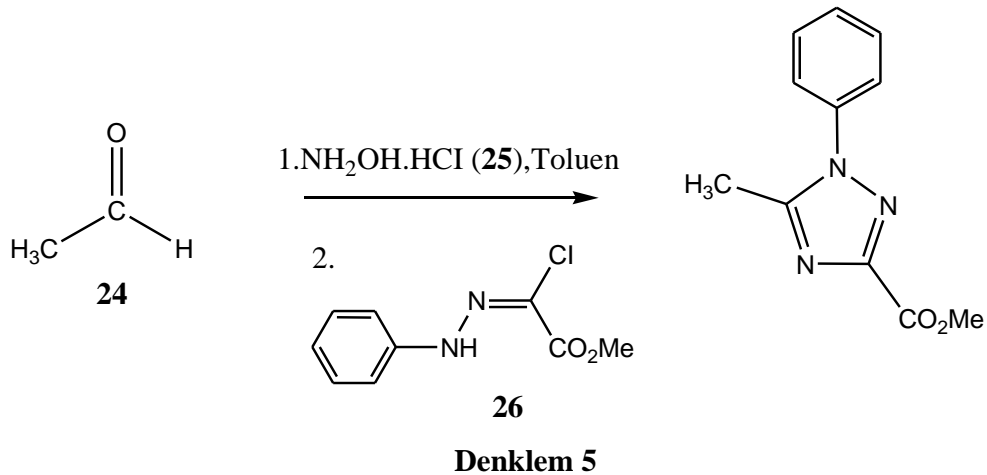
**Denklem 2****Denklem 3**

Başka bir yöntemle elde edilen 1,2,4-triazol-3(5)-on türevi, yapılan araştırmalar sonucu idrar tutamama hastalığının tedavisinde olumlu sonuçlar vermiş ve tedavi edici

bileşik olarak kullanılabilirliği ortaya konulmuştur. Elde edilen bu bileşiğe ait reaksiyon denklemi aşağıda verilmiştir (Denklem 4) [24].



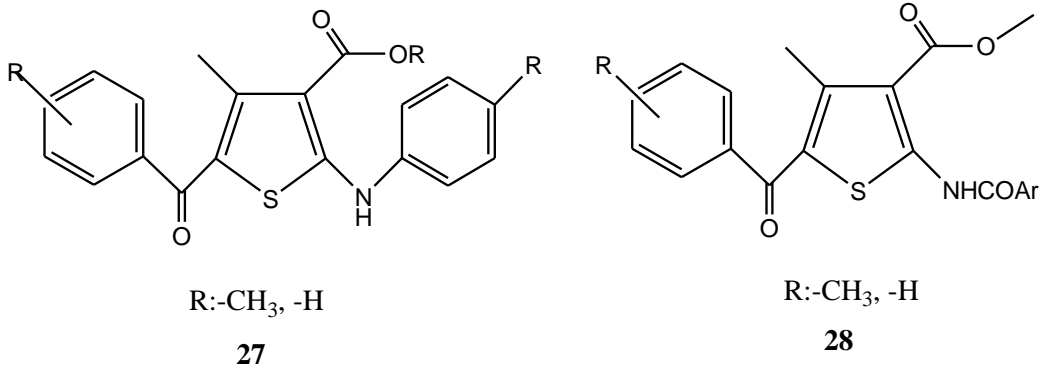
1,2,4-Triazol eldesi için yapılan bir diğer çalışmada asetaldehit (24) 'in hidroksil amin hidroklorür (25) ve Metil-2-kloro-2-(2-fenilhidrazon)asetat (26) ile muamelesinden aşağıdaki reaksiyon gereği 1,2,4 triazol türevi sentezlenmiştir (Denklem 5) [25].



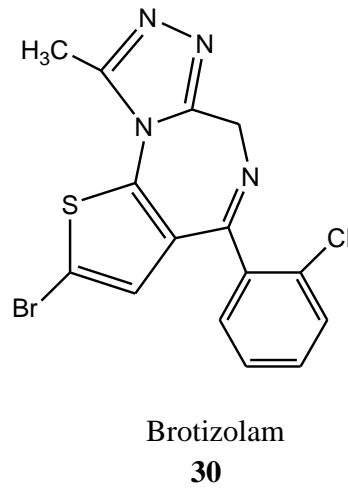
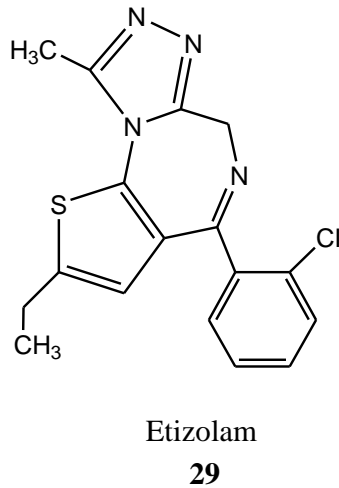
Çalışmamızda sentezlenen tüm bileşiklerde yan halka birimi olarak yer alan tiyofen halka sistemi bitkilerde tertienil bünyesinde yer alan ve vitamin B kompleksindeki (biyotin) yapısında indirgenmiş halde yer alan hetero halkadır ve canlı sistemlerde nadiren karşılaşılan bir heterosiklik sistemdir. Özellikle tiyofen'in canlı sistemlerde nadir bulunma özelliğinden yola çıkılarak bir çok araştırma grubu antimantar, antihiv ve antibakterial maddelerin sentezine ilişkin çalışmalarda hedeflenen moleküllere tiyofen halka sistemi ilave etme gereği duymuşlardır.

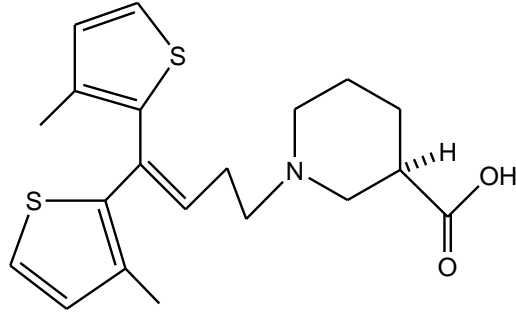
Günümüzde canlı metabolizmasında direnç kazanan çeşitli virüs ve bakterilerin etkilerini bir ölçüde azaltmak ve eğer mümkünse yok etmek için yeni ilaçlara ve bunu takiben yeni sentezlere ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan çalışmalarda kükürt içeren bileşiklerin çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu görülmüştür. Bu durum tiyofen halka sistemini içeren bileşiklerin önemini arttırmaktadır.

Yapılan bir çalışmada sentezlenen ve anti-inflammatory özelliğe sahip tiyofen içerikli bileşikler (27, 28) aşağıda gösterilmiştir [26].



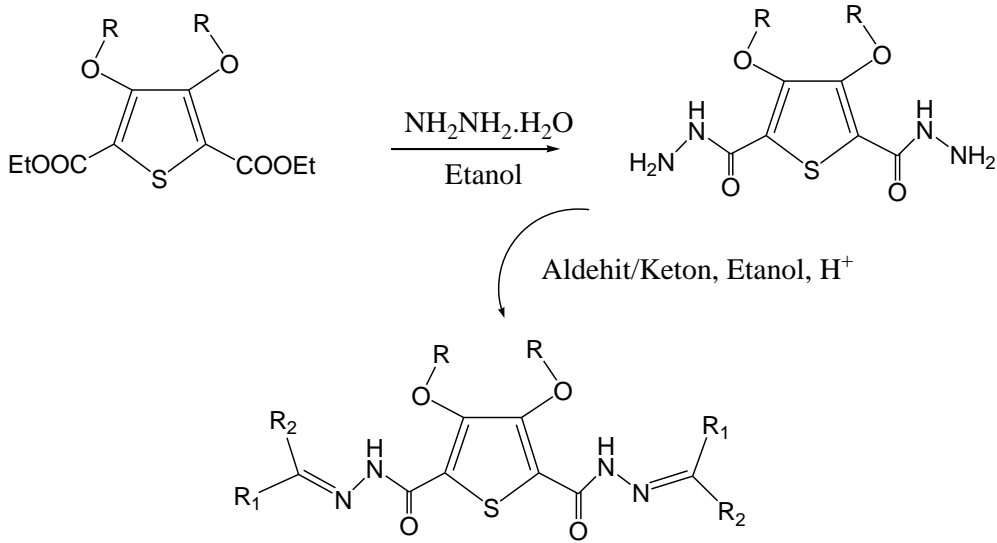
Yapılan birçok çalışmada tiyofen halka sistemini içeren bileşiklerin anti-inflammatory, analgesic, antidepresan, antimikrobial ve anticonvulsant gibi biyolojik aktivitelere sahip olduğu ortaya konulmuştur. Aşağıdaki denklemde tiyofen içerikli bir schiff bazı sentezi verilmiştir (Denklem 6). Ayrıca tiyofen içerikli bazı ilaçlar sara hastalığının tedavisinde aktif olarak kullanılmaktadır ve kullanılan bu ilaçların bazıları (29, 30, 31) aşağıda verilmiştir [27].





Tiagabine

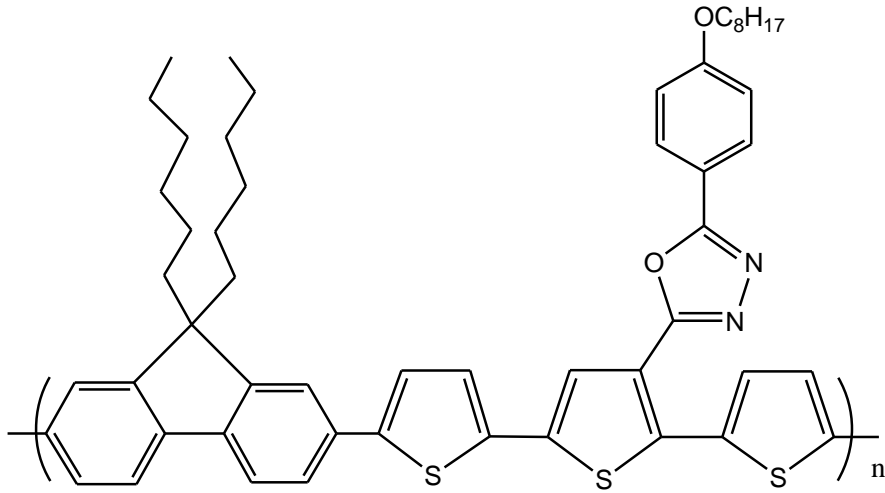
31



R_1, R_2 : Alkil, Aril, Heteroaril, R: Propil, Heptil, Benzil

Denklem 6

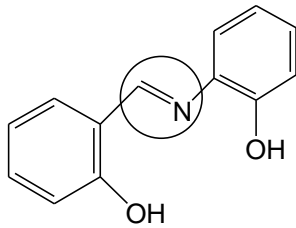
Tiyofen halka sistemlerini içeren çeşitli bileşiklerin endüstriyel uygulama alanlarında birçok amaca yönelik olarak kullanıldığı görülmektedir. Işık yayan polimer diyotlar (PLED), alan etkili polimer transistörler ve fotovoltanik hücreler (PVC) gibi alanlarda konjuge polimerler büyük öneme sahiptir. Günümüzde bu alanda yapılan çalışmalarda poli tiyofen ve bunun türevleri üzerinde durulmaktadır. Çünkü yapılan çalışmalarda poli tiyofen ve türevleri diğer konjuge polimerlerle karşılaştırıldığında yüksek yük taşıma kapasitesi ihtiva ettiklerinden dolayı PLED's ve PVC's lerin geniş uygulama alanlarında aktif materyaller oldukları ortaya konulmuştur. Bu durum baz alınarak yapılan bir çalışmada elde edilen poli tiyofen bileşiği (32) aşağıda gösterilmektedir [28].



32

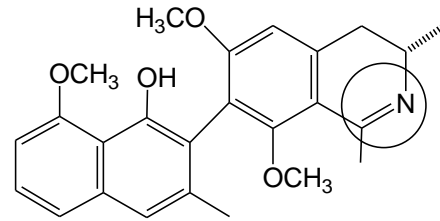
Schiff bazları, antimikrobiyal aktivitelere [29], insektisitler üzerindeki sinerjik etkilerde [30] ve bitki büyüme düzenleyicilerinde [31] oldukça etkilidir. Bu nedenle son yıllarda kükürt içeren Schiff bazlarının sentezi üzerine çalışmaların arttığı görülmektedir [32, 33].

Schiff bazı bileşikler renk ve boyalarda, katalizörlerde, organik sentezlerde ve polimer kimyası gibi alanlarda kullanılmaktadır. Ayrıca Schiff bazları antifungal, antibakterial, antimalarial, antiproliferatif, anti-inflammatör, antiviral ve antipiretik gibi birçok biyolojik aktiviteye sahiptir. Doğal ürünlerden elde edilen ve Schiff bazı grubu içeren üç bileşik (33, 34, 35) aşağıda verilmiştir [34].



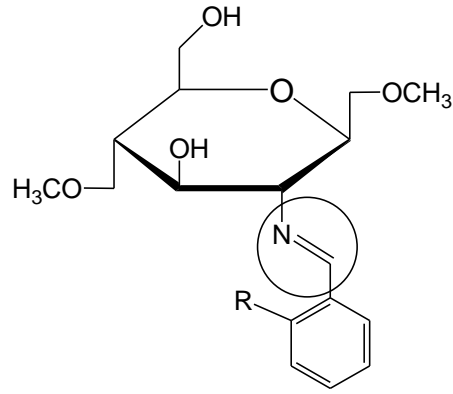
N-(Salisilidin)-2-hidroksianilin
Antibakterial Aktivite

33



Ankistrokladidin
Antimalarial Aktivite

34

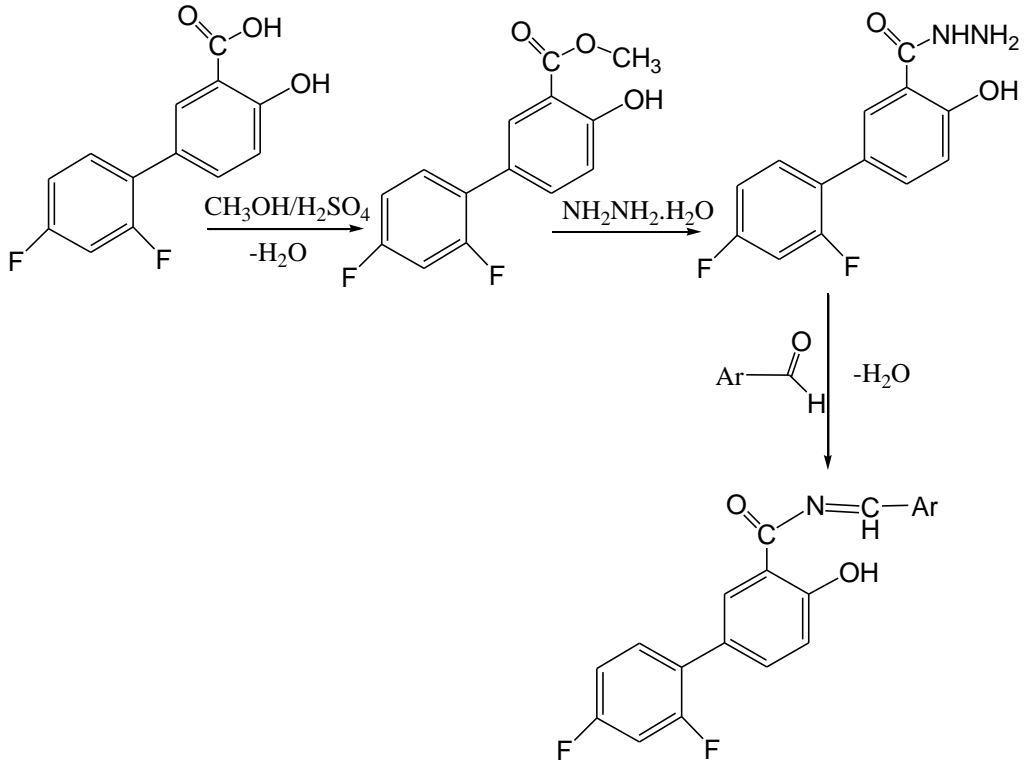


R= -H veya -OH

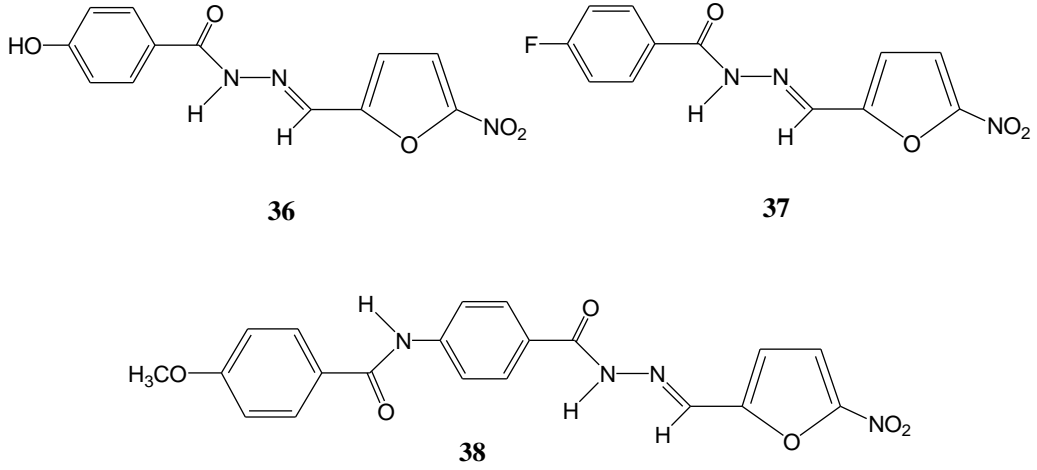
Chitosan Türevi Antifungal Aktivite

35

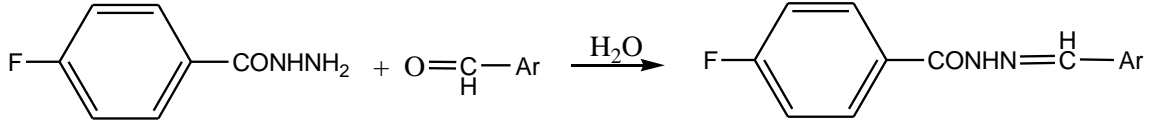
Yapılan bir çalışmada hidrazit hidrazon türevleri sentezlenmiş ve elde edilen bu bileşiklerin antibakteriyal, antikonvulsat ve antitüberkuloz aktiviteleri incelenmiştir. Bu çalışmanın reaksiyonu (Denklem 7) ve elde edilen bileşikler (36, 37, 38) aşağıda verilmiştir [35].



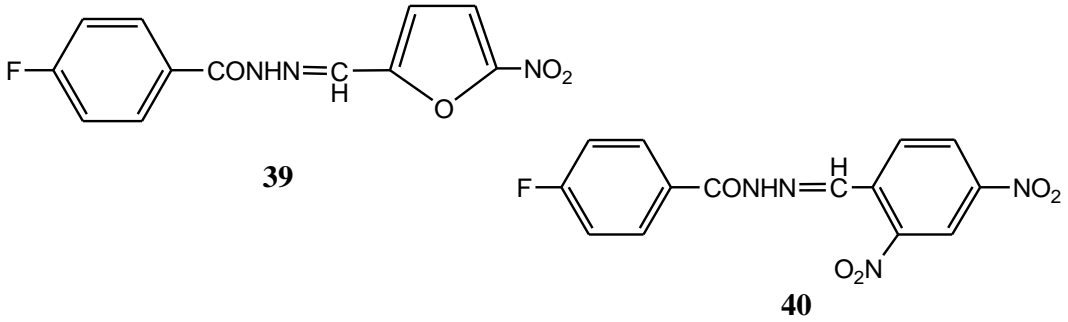
Denklem 7



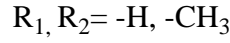
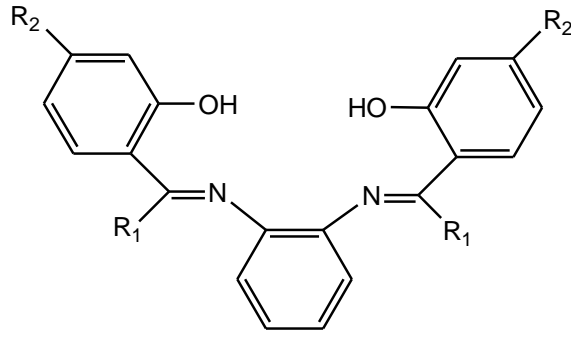
Yapılan diğer bir çalışmada flor ve nitro grubu taşıyan Schiff bazlarının sentezi gerçekleştirilip bunların bazı bakterilere karşı mikrobiyal aktiviteleri incelenmiş ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Elde edilen bu antimikrobiyal bileşikler (39, 40) ve elde edilmiş denklemi aşağıda verilmiştir (Denklem 8) [36].



Denklem 8

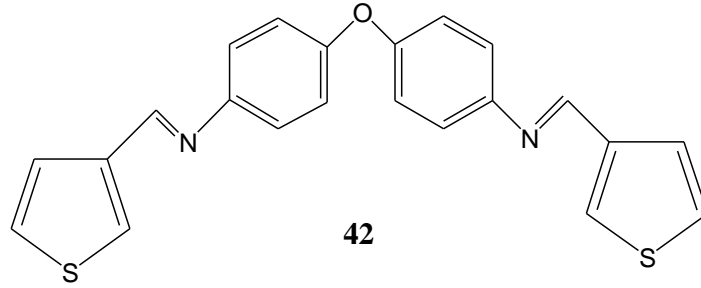


Schiff bazlarının diğer önemli bir yanı da ligant olarak kullanılabilmeleridir. Yapılan çalışmalarda özellikle Schiff bazlarıyla yapılan komplekslerin antibakteriyel, antikanser ve antiviral ajan özelliğine sahip oldukları ortaya konulmuştur. Ligant olarak kullanılacak bir Schiff bazı bileşiği (41) aşağıda verilmiştir [37, 38].

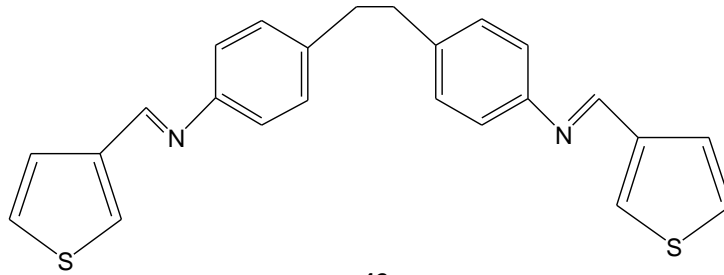


41

Yapılan çalışmalar hetero atom içeren grupların metal korozyonuna karşı inhibitör olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Bir çok heterosiklik bileşik polar grupları ve pi bağı elektronlarıyla korozyona karşı inhibitör olarak kullanılabilir. Özellikle asidik çözelti korozyonuna karşı bu tür özelliklere sahip organik bileşikler metal yüzeylere adsorplanarak metallerin korozyonunu önleyebilir. Tiyofen içerikli Schiff bazlarının bu amaçla kullanılabilirliği mümkündür. Bu amaç için sentezlenmiş tiyofen içerikli iki bileşik (42, 43) aşağıda verilmiştir [39].



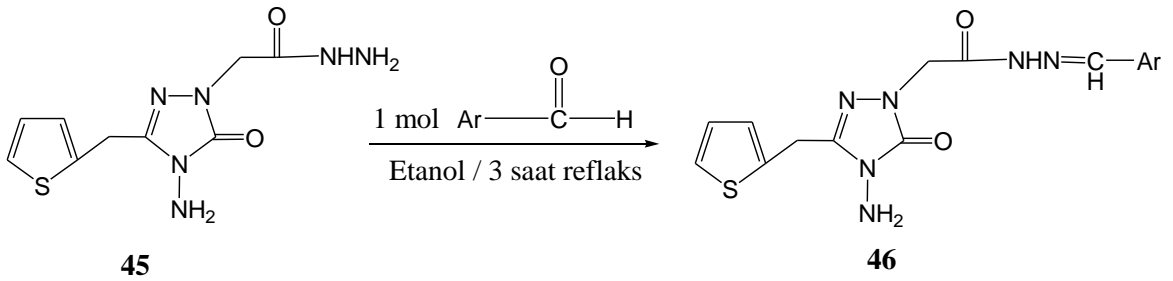
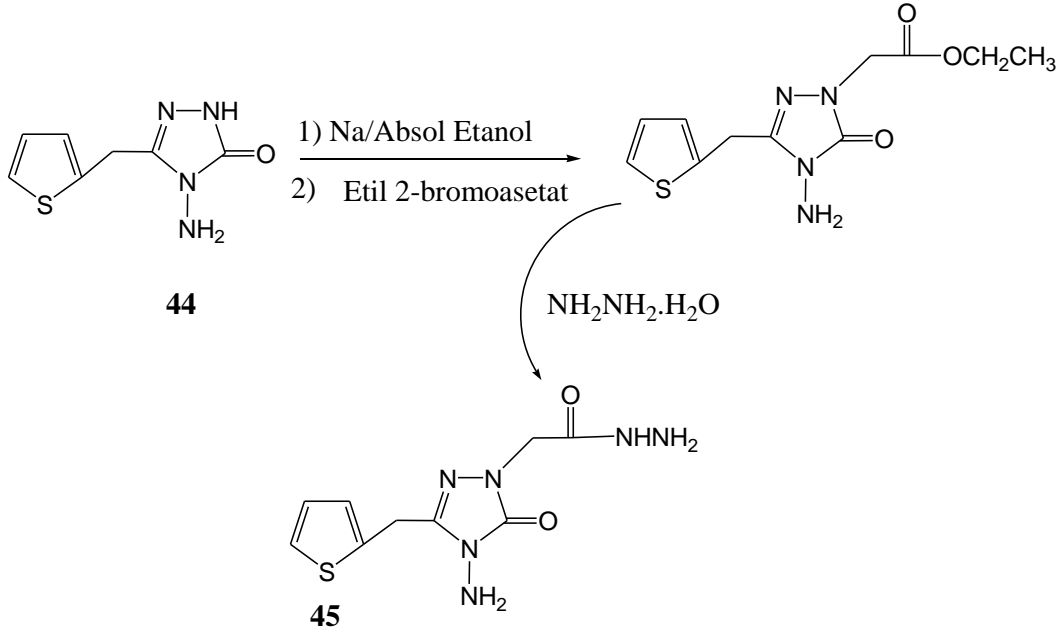
42



43

Tiyofen ve 1,2,4-triazol-3(5)-on halka sistemini içeren Schiff bazlarının sentezini amaçlayan bu çalışmada anahtar bileşik olarak düşünülen 2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (45) , 4-amino-5-(tiyofen-2-ilmetil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (44) üzerinden aşağıda denklem 9' daki gibi sentezlenmiştir. Bu

şekilde elde edilen anahtar bileşiğin (45) 1 mol'ü ile 5 adet muhtelif aromatik aldehit'in 1 mol'ü denklem 10' daki gibi reaksiyona sokularak orjinal nitelikte 5 adet 1 mollü Schiff bazı sentezlenmiştir.

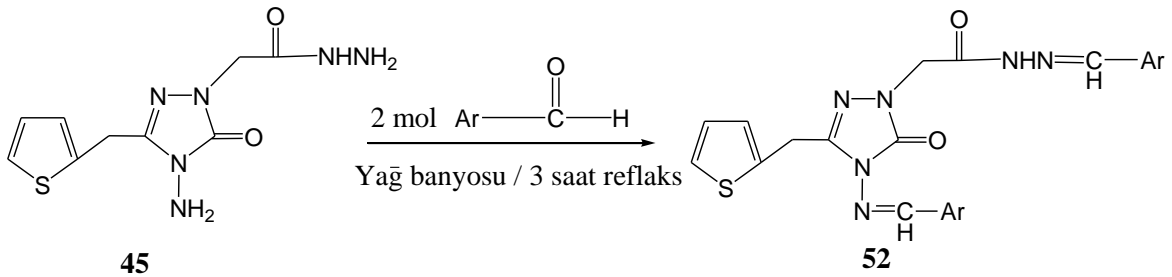


Ar					
Bileşik No	47	48	49	50	51

Denklem 10 gereği elde edilen 46 tipi bileşikler; (E/Z)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(tiyofen-2-ilmetilen) asetohidrazid (47), (E/Z)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il) -N'-(

(furan-2-ilmetlen) asetohidrazid (48) , (E/Z)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(piridin-3-ilmetlen) asetohidrazid (49), (E/Z)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil) -4,5- dihidro- 1,2,4-triazol-1 -il)-N'- benzilidin asetohidrazid (50), (E/Z)-N'-(4-metoksibenzilidin)- 2-(4-amino 5-okso- 3-(tiyofen- 2-ilmetil) -4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il) asetohidrazid (51) dir.

Çalışmamızın ikinci bölümünde bu anahtar bileşiğin (45) 1 mol'ü aynı 5 adet aromatik aldehitler'in 2 mol'ü ile denklem 11' deki gibi reaksiyona sokularak beş adet yeni 53-57 nolu bileşikler sentezlenmiştir.



Ar					
Bileşik No	53	54	55	56	57

Denklem 11 gereği elde edilen 52 tipi bileşikler; (E/Z)-2-(5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4-((E)-tiyofen-2-il metilen amino)- 4,5-dihidro- 1,2,4-triazol-1-il) -N'-(tiyofen -2-ilmetlen) asetohidrazid (53), (E/Z)-N'-(furan-2-ilmetlen)-2- (4-((E)-furan-2-ilmetlenamino)- 5-okso -3-(tiyofen-2-ilmetil) -4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il) asetohidrazid (54), (E/Z)-2-(5-okso-4-((E)-piridin-3-ilmetlenamino)-3- (tiyofen-2-ilmetil)-4,5- dihidro- 1,2,4-triazol-1-il) -N'-(piridin-3-ilmetlen) asetohidrazid (55), (E/Z)-N'-benzilidin-2-(4-((E)-benzilidinamino)-5-okso -3- (tiyofen-2-ilmetil)- 4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il) asetohidrazid (56), (E/Z)-N'-(4-metoksibenzilidin)-2-(4-((E)-4-metoksibenzilidinamino) - 5-okso- 3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il) asetohidrazid (57) dir.

Sentezlenen 47-51 ve 53-57 nolu bileşiklerin antimikrobiyal ve antioksidan özellikleri test edilmiştir.

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

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

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

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

FT-IR Spekturumları: Perkin Elmer Spectrum FT-IR spektrometresinde KBr tabletleri halinde kaydedilmiştir. ¹H-NMR, ¹³C-NMR (APT) spektrumları, Varian Mercury marka 200 MHz'lik NMR cihazında DMSO-d₆ ve döteryumlu çözücüleri ile alınmıştır. LC/MS-MS spektrumları, Micromass Quatro LC/MS-MS cihazında alınmıştır.

Antioksidan tayini için HPLC Agilent 1100, Agilent 1200 DAD (Diyot dizili dedektör) cihazında çalışılmıştır. Antimikarobial analizler Rize Üniversitesi Biyoloji Bölümünde yapılmıştır.

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

2.1. 47-57 Nolu Bileşiklerin Sentezi

2.1.1. (E/Z)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(tiyofen-2-ilmetilen) asetohidrazid (47)

50 mL'lik şilifli yuvarlak dipli balona, 2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (45) (1mol) ve tiyofen-2-karboksialdehit (1mol) konularak etanol çözücüsü içerisinde manyetik karıştırıcı yardımıyla geri soğutucu altında 3 saat reflaks edildi. Bu işlem sonunda elde edilen nihai ürün DMF-Etanol (oranı 2:1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında kurutuldu.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 47 nolu bileşik olarak tanımlandı. Sentezlenen 47 bileşiği için ;

En: 244-245 °C.

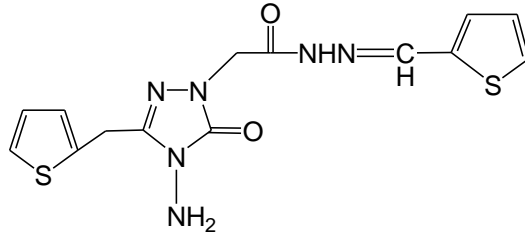
FT-IR spektrumu, (Ek Şekil 1)

LC/MS-MS spektrumu, (Ek Şekil 2)

¹H-NMR ve D₂O değişimi spektrumu, (Ek Şekil 3)

¹³C-NMR (APT) spektrumu, (Ek Şekil 4)

Sentezlenen 47 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



2.1.2. (E/Z)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(furan-2-ilmetilen) asetohidrazid (48)

50 mL'lik şilifli yuvarlak dipli balona, 2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (45) (1mol) ve furan-2-karboksialdehit (1mol) konularak etanol çözücüsü içerisinde manyetik karıştırıcı yardımıyla geri soğutucu altında 3 saat reflaks edildi. Bu işlem sonunda elde edilen nihai ürün DMF-Etanol (oranı 2:1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında kurutuldu.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 48 nolu bileşik olarak tanımlandı. Sentezlenen 48 bileşiği için ;

En: 140-141 °C.

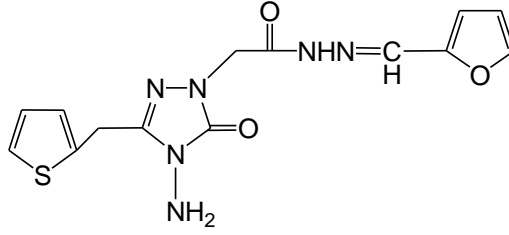
FT-IR spektrumu, (Ek Şekil 5)

LC/MS-MS spektrumu, (Ek Şekil 6)

¹H-NMR ve D₂O değişimi spektrumu, (Ek Şekil 7)

¹³C-NMR (APT) spektrumu, (Ek Şekil 8)

Sentezlenen 48 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



2.1.3. (E/Z)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(piridin-3-ilmetilen)asetohidrazid (49)

50 mL'lik şilifli yuvarlak dipli balona, 2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (45) (1mol) ve piridin-3-karboksialdehit (1mol) konularak etanol çözücüsü içerisinde manyetik karıştırıcı yardımıyla geri soğutucu altında 3 saat reflaks edildi. Bu işlem sonunda elde edilen nihai ürün DMF-Etanol (oranı 2:1) çözücü sistemiyle bir kaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında kurutuldu.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 49 nolu bileşik olarak tanımlandı. Sentezlenen 49 bileşiği için ;

En: 201-202 °C.

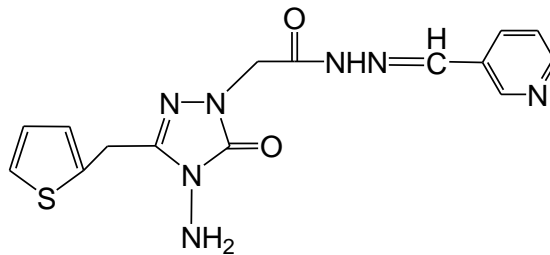
FT-IR spektrumu, (Ek Şekil 9)

LC/MS-MS spektrumu, (Ek Şekil 10)

¹H-NMR ve D₂O değişimi spektrumu, (Ek Şekil 11)

¹³C-NMR (APT) spektrumu, (Ek Şekil 12)

Sentezlenen 49 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



2.1.4. (E/Z)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)- N'-benzilidinasetohidrazid (50)

50 mL'lik şilifli yuvarlak dipli balona, 2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (45) (1mol) ve benzaldehit (1mol) konularak etanol çözücüsü içerisinde manyetik karıştırıcı yardımıyla geri soğutucu altında 3 saat reflaks edildi. Bu işlem sonunda elde edilen nihai ürün DMF-Etanol (oranı 2:1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında kurutuldu.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 50 nolu bileşik olarak tanımlandı. Sentezlenen 50 bileşiği için ;

En:246-247 °C.

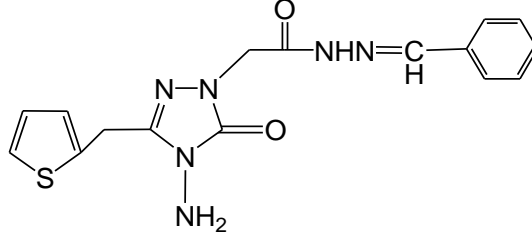
FT-IR spektrumu, (Ek Şekil 13)

LC/MS-MS spektrumu, (Ek Şekil 14)

¹H-NMR ve D₂O değişimi spektrumu, (Ek Şekil 15)

¹³C-NMR (APT) spektrumu, (Ek Şekil 16)

Sentezlenen 50 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



2.1.5. (E,Z)-N'-(4-metoksibenzilidin)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il) asetohidrazid (51)

50 mL'lik şilifli yuvarlak dipli balona, 2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid(45) (1mol) ve 4-metoksibenzaldehid (1mol) konularak etanol çözücüsü içerisinde manyetik karıştırıcı yardımıyla geri soğutucu altında 3 saat reflaks edildi. Bu işlem sonunda elde edilen nihai ürün DMF-Etanol (oranı 2:1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında kurutuldu.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 51 nolu bileşik olarak tanımlandı. Sentezlenen 51 bileşiği için;

En : 232-233 °C.

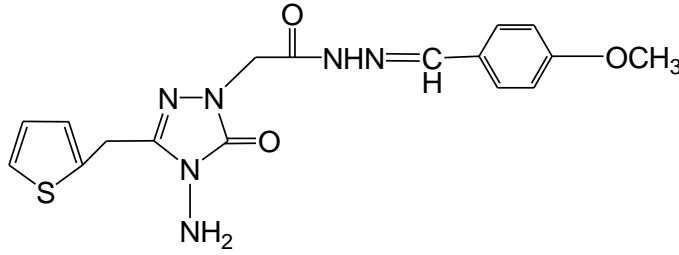
FT-IR spektrumu, (Ek Şekil 17)

LC/MS-MS spektrumu, (Ek Şekil 18)

¹H-NMR ve D₂O değişimi spektrumu, (Ek Şekil 19)

¹³C-NMR (APT) spektrumu, (Ek Şekil 20)

Sentezlenen 51 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



2.1.6. (E/Z)-2-(5 –okso -3- (tiyofen-2-ilmetil) -4 -((E)-tiyofen-2-ilmetilenamino)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(tiyofen -2-ilmetilen)asetohidrazid (53)

50 mL'lik şilifli yuvarlak dipli balona, 2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid(45) (1mol) ve tiyofen-2-karboksialdehit (2mol) , ilave edilerek manyetik karıştırıcı yardımıyla yağ banyosunda 140-160 °C'de 3 saat reflaks edilerek karıştırıldı. Bu işlem sonunda elde edilen nihai ürün DMF-Etanol (oranı 2:1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında kurutuldu.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 53 nolu bileşik olarak tanımlandı. Sentezlenen 53 bileşiği için ;

En: 228-229°C.

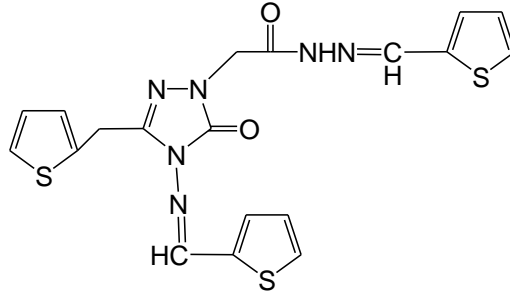
FT-IR spektrumu, (Ek Şekil 21)

LC/MS-MS spektrumu, (Ek Şekil 22)

¹H-NMR ve D₂O değişimi spektrumu, (Ek Şekil 23)

¹³C-NMR (APT) spektrumu, (Ek Şekil 24)

Sentezlenen 53 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



2.1.7. (E/Z)-N'-(furan-2-ylmethyl)-2-(4-((E)-furan-2-ylmethylamino)-5-okso-3-(tiyofen-2-ylmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il) asetohidrazid (54)

50 mL'lik şilifli yuvarlak dipli balona, 2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ylmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (45) (1mol) ve furan-2-karboksialdehit (2mol), ilave edilerek manyetik karıştırıcı yardımıyla yağ banyosunda 140-160 °C'de 3 saat reflaks edilerek karıştırıldı. Bu işlem sonunda elde edilen nihai ürün DMF-Etanol (oranı 2:1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında kurutuldu.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 54 nolu bileşik olarak tanımlandı. Sentezlenen 54 bileşiği için ;

En: 160-161⁰C.

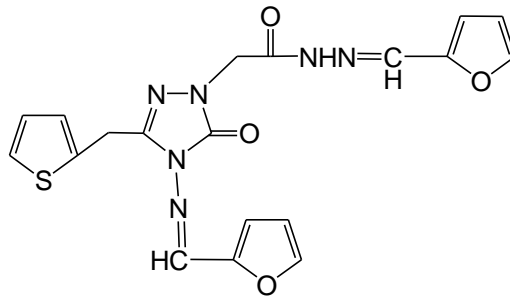
FT-IR spektrumu, (Ek Şekil 25)

LC/MS-MS spektrumu, (Ek Şekil 26)

¹H-NMR ve D₂O değişimi spektrumu, (Ek Şekil 27)

¹³C-NMR (APT) spektrumu, (Ek Şekil 28)

Sentezlenen 54 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



2.1.8. (E/Z)-2-(5-okso-4-((E)-piridin-3-ilmetlenamino)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(piridin-3-ilmetlen)asetohidrazid (55)

50 mL'lik şilifli yuvarlak dipli balona, 2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid(45) (1mol) ve pridin-3-karboksialdehit(2mol) ilave edilerek manyetik karıştırıcı yardımıyla yağ banyosunda 140-160 °C'de 3 saat reflaks edilerek karıştırıldı. Bu işlem sonunda elde edilen nihai ürün DMF-Etanol (oranı 2:1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında kurutuldu.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 55 nolu bileşik olarak tanımlandı. Sentezlenen 55 bileşiği için ;

En:215-216 °C.

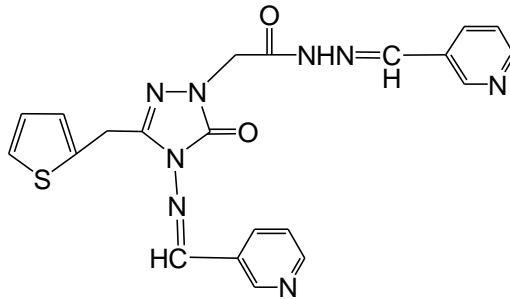
FT-IR spektrumu, (Ek Şekil 29)

LC/MS-MS spektrumu, (Ek Şekil 30)

¹H-NMR ve D₂O değişimi spektrumu, (Ek Şekil 31)

¹³C-N-MR (APT) spektrumu, (Ek Şekil 32)

Sentezlenen 55 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



2.1.9. (E,Z)-N'-benzilidin-2-(4-((E)-benzilidinamino)-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (56)

50 mL'lik şilifli yuvarlak dipli balona, 2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (45) (1mol) ve benzaldehid (2mol) ilave edilerek manyetik karıştırıcı yardımıyla yağ banyosunda 140-160 °C'de 3 saatreflaks edilerek karıştırıldı. Bu işlem sonunda elde edilen nihai ürün DMF-Etanol (oranı 2:1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında kurutuldu.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 56 nolu bileşik olarak tanımlandı. Sentezlenen 56 bileşiği için ;

En: 250-251 °C.

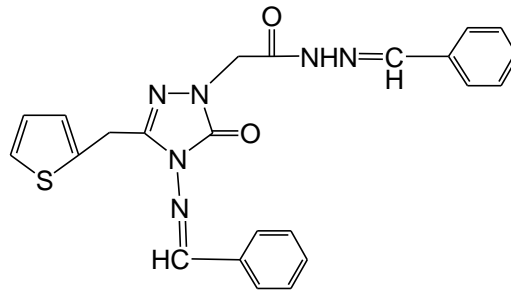
FT-IR spektrumu, (Ek Şekil 33)

LC/MS-MS spektrumu, (Ek Şekil 34)

¹H-NMR ve D₂O değişimi spektrumu, (Ek Şekil 35)

¹³C-NMR (APT) spektrumu, (Ek Şekil 36)

Sentezlenen 56 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



2.1.10. (E,Z)-N'-(4-metoksibenzilidin)-2-(4-((E)-4-metoksibenzilidinamino)-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid(57)

50 mL'lik şilifli yuvarlak dipli balona, 2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (45) (1mol) ve 4-metoksibenzaldehid (2mol) ilave edilerek manyetik karıştırıcı yardımıyla yağ banyosunda 140-160 °C'de 3 saat reflaks edilerek karıştırıldı. Bu işlem sonunda elde edilen nihai ürün DMF-Etanol (oranı 2:1) çözücü sistemiyle birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Desikatörde vakum altında kurutuldu.

Elde edilen spektral veriler yardımı ile 57 nolu bileşik olarak tanımlandı. Sentezlenen 57 bileşiği için ;

En: 260-261 °C.

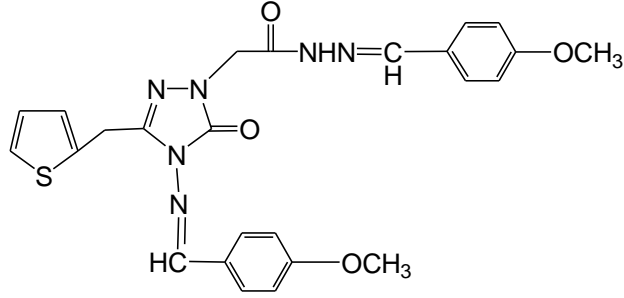
FT-IR spektrumu, (Ek Şekil 37)

LC/MS-MS spektrumu, (Ek Şekil 38)

¹H-NMR ve D₂O değişimi spektrumu, (Ek Şekil 39)

¹³C-NMR (APT) spektrumu, (Ek Şekil 40)

Sentezlenen 57 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



2.2. Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Tayinleri

Sentezlenen 46 ve 52 türü bileşiklerin biyolojik aktivite testleri ve bu testlere ilişkin materyal metot ve sonuçlar aşağıda bildirilmiştir.

2.2.1. Antimikrobiale Test Yöntemi

Bu çalışmada kullanılan ve aşağıda verilen tüm mikroorganizmalar Hifzissihha Refik Saydam Enstitüsü'nde (Ankara) elde edilmiştir. Bakteri olarak Ec: Esheriçiacoli ATCC 25922, Yp: Yersiniapseudotuberculosis ATCC 911, Pa: Pseudomonasauroginosa ATCC 10145, Sa: Staphylococcus aureus ATCC 25923, Ef: Enterococcus fecalis ATCC 29212, Li: Listeria monocytogenes ATCC 43251, Bc: Bacillus cereus 709 Roma, Ms: Mycobacterium smegmatis ATCC 607, Ca: Candida albicans ATCC 60193, Sc: Saccharomyces cerevisiae RSKK 251 bakterileri kullanılmıştır.

2.2.1.1. Agarkuyucuk Difüzyon Metodu

Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiale aktivitelerinin ölçülmesinde agarkuyucuk difüzyon metodu kullanıldı [40,41]. Test edilecek bakterilerin bir gecelik kültürlerinden beyin kalp infüzyon sıvı besiyeri içinde (BHI) (Difco, Detroit, MI), yaklaşık olarak 106 cfu/ml (koloni oluşturan birim =colonyformingunit) şeklinde dilüsyonları hazırlandı. Önceden hazırlanmış BHI agar besiyeri üzerine ekimleri yapıldı. Mayalar için maya ekstreli sıvı besiyeri (YE) (Difco, Detroit, MI) kullanılarak 107 cfu/ml dilüsyonları yapıldı ve önceden hazırlanmış Sabouraud Dextrose agar (SDA) (Difco, Detroit, MI) besiyerlerine ekildi. Ekimleri tamamlanan besiyerleri üzerinde, steril cam boru yardımıyla 2 cm

aralıklarda, 5 mm çapında kuyucuklar açıldı. Her bir kuyucuğa kimyasal stok çözeltilerden 100 mikrolitre damlatıldı. Bakteri ihtiva eden petriler 24 saat, maya ihtiva eden petriler 48 saat 35 °C'de inkübe edildiler. İnkübasyondan sonra bir cetvel yardımıyla inhibisyonzonları ölçüldü. Standard kontrol ilaç olarak bakteriler için ceftazidime (10µg), mayalar için fluconazole (5µg) ve standart çözücü kontrolü için DMSO kullanıldı.

2.2.2. Uygulanan Antioksidan Tayin Yöntemleri

Literatürde yaygın kullanılan antioksidan tayin yöntemlerinden iki tanesi bu çalışmada kullanılmıştır. Yöntem seçimi yapılırken sentetik numunelerimize uygulanabilir olmasına da dikkat edilmiştir. DPPH temizleme aktivitesinin uygulanması literatürde de en çok kullanılan yöntem olması açısından da önemlidir [42]. DPPH testi gibi yaygın kullanıma sahip olan diğer bir yöntem de demir indirgeme /antioksidan güç (FRAP) testidir [43,44]. Ancak bu yöntem suda çözünürlüğü az olan çok polar olmayan maddelerimize uygulanırken çıkabilecek çözünürlük sorunlarının önlenmesi için FRAP reaktifindeki polar ortam (normalde sulu) değiştirilerek metanol – su (3:2) karışımı kullanılmıştır. İki testin sonuçları karşılaştırmalı olarak ta değerlendirilmiştir. 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 matriks bileşenlerinden etkilenmelerinin aynı olmayışıdır.

2.2.2.1. DPPH Temizleme Aktivitesi Tayini

DPPH[•] radikali (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) kararlı bir radikaldir ve denemelerimizde satın alınan bu radikalın 100 µM'lık metanolik çözeltisi kullanılmıştır. Denemelerde Cuendet vd. (1997) tarafından geliştirilen yöntem uygulandı. Sentezlenmiş olan bileşiklerin 200 µg/mL konsantrasyonda çözeltileri etanol-DMSO çözücü karışımı kullanılarak hazırlandı. Eşit hacimde (750 µL) DPPH çözeltisi, numune çözeltileri üzerine eklenerek vortekslendi ve oda sıcaklığında 60 dakika inkübasyona bırakıldı. Her bir numune için iki paralel çalışıldı. Ayrıca numune ve reaktif körü de çalışıldı. İnkübasyon devam ederken 0, 0,5, 20, 40 ve 60. dakikalarda DPPH[•]'in maksimum absorbans verdiği

517 nm’de absorbanslar okundu. Bulunan absorbanslar ayrıca aktivite gösteren bileşiklerin %DPPH temizleme aktivitelerinin hesaplamasında kullanıldı. Başlangıçtaki absorbans değeri ve okuma zamanındaki absorbans değeri kullanılarak %DPPH temizleme değerleri aşağıdaki formülden hesaplandı.

$$\%DPPH \text{ Temizleme} = [(Abs_{\text{başlangıç}} - Abs_{\text{son}}) / Abs_{\text{başlangıç}}] \times 100$$

2.2.2.2. Demir (III) İndirgeme/Antioksidan Güç (FRAP) Tayini

İlk defa Oyaizu (1986) [43] tarafından ortaya konan ve sonraları Benzie ve Strain (1996) [44] tarafından geliştirilen yöntemle 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. Bu çalışmada orijinal yöntem değişiklik yapılarak uygulanmıştır.

Bu testte önce 200 µg/mL konsantrasyonlardaki numune çözeltileri hazırlandı. Sonra Trolox’un metanolde 5 farklı konsantrasyondaki (1000 – 500 – 250 – 125 - 62,5 µM) çözeltileri hazırlandı.

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-pyridyl)-s-triazine) (40 mM HCl’de) ve 15 mL 20 mM $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ çözeltisi karıştırıldı.

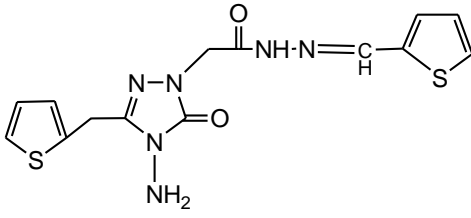
Numune ve Trolox çözeltileri kullanılarak 3 mL FRAP reaktifi ve 100 µL numune/Trolox çözeltisi karıştırıldı ve oda sıcaklığında 20 dakika inkübasyon sonrası 595 nm’de absorbans okundu. Numune körü ve reaktif körü denemeleri de yapılarak bu iki denemeden elde edilen absorbanslar numune ile elde edilen absorbans değerlerinden çıkarıldı (hepsinin absorbansı saf suya karşı okundu).

Numunelerin antioksidan değerleri, indirgeme potansiyeli yüksek ve aynı zamanda standart bir antioksidan madde olan Trolox ile karşılaştırılarak yorumlandı. Trolox için konsantrasyona karşı absorbans grafiği çizildi. Bu yöntemde, artan absorbans değeri artan indirgeme kuvvetini göstermektedir. Numune antioksidan aktiviteleri, numunelerin testte gösterdiği absorbans değerlerine Trolox için çizilen absorbans – konsantrasyon grafiğinde karşılık gelen Trolox konsantrasyonu eşdeğeri cinsinden belirlendi ve Trolox Eşdeğeri Antioksidan Kapasite (TEAC) olarak ifade edildi.

3. BULGULAR

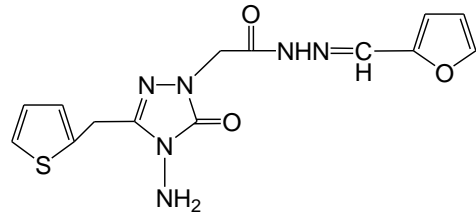
Bu çalışmada, daha önce literatürde [45] sentez yöntemi verilen 4-Amino-3-(2-tiyenilmetil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3(5)-on bileşiği temel alınarak elde edilen hidrazid (45) çeşitli aromatik aldehydlerle 1 ekivalent ve 2 ekivalent oranda reaksiyona sokularak 10 adet orijinal nitelikte 1,2,4-triazol-3(5)-on türevi Schiff bazı bileşikleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapısal analizi FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR (APT) ve LC/MS-MS spektral verileri kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen spektral veriler toplu olarak tablolar halinde aşağıda sunulmuş ve takiben verilere ilişkin değerlendirmeler tartışma bölümünde yapılmıştır. Elde edilen tüm bileşikler katı formda olup FT-IR spektrumları KBr tabletleri halinde alınmıştır.¹H-NMR spektrumları DMSO-d₆'de kaydedilmiş ve spektrumlarda bu çözücüye ilişkin metil pikleri 2.50-2.60 ppm civarında gözlenmiştir. Çözücünün içerdiği su pikleri ise 3.20-3.40 ppm aralığında ortaya çıkmıştır. Bileşiklerin aynı dötero çözücü içerisinde kaydedilen ¹³C-NMR(APT) spektrumlarında çözücüye ilişkin karbon pikleri 38-42 ppm aralığında gözlenmiştir. Spektrumlar için standart kimyasal kayma noktası olarak, çözücü ortamına ilave edilen TMS esas alınmıştır. Döteryumla yer değiştirebilir protonlar için değişme işleminde D₂O kullanılmıştır. LC/MS-MS spektrumları metanol çözücüsü ile alınmıştır.

4-Amino-3-(2-tiyenilmetil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3(5)-on bileşiğinin absol alkol ve metalik sodyumla hazırlanan sodyum etoksit ile muamelesinden oluşturulan triazol sodyum tuzunun, bromo etil asetat ile reaksiyonundan elde edilen ester türevinin, n-butanol ortamında hidrazin hidrat ile reaksiyonundan çalışmamızda anahtar bileşik olarak kullandığımız hidrazid bileşiği (45) elde edilmiştir. Anahtar bileşik (45) niteliğindeki hidrazid'in sırasıyla 1 ekivalent oranda tiyofen 2-karboksialdehid , furan-2-karboksialdehid, piridin-3-karboksialdehid,benzaldehyd ve 4-metoksi benzaldehyd ile etil alkol ortamında reaksiyona sokulması ile 46 tipi 5 adet yeni bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin (47,48,49,50 ve 51) moleküler yapıları ve isimleri aşağıda verilmiştir.



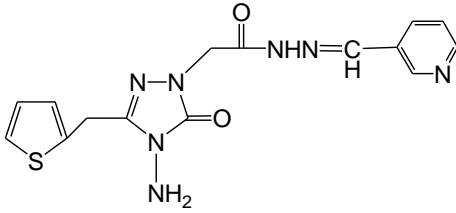
(E/Z)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-il metil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(tiyofen-2-ilmetilen)asetohidrazid

47



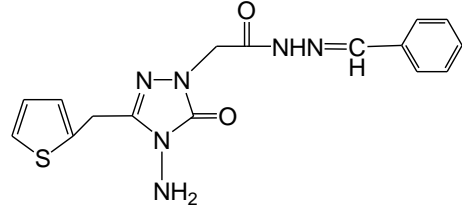
(E/Z)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(furan-2-ilmetilen)asetohidrazid

48



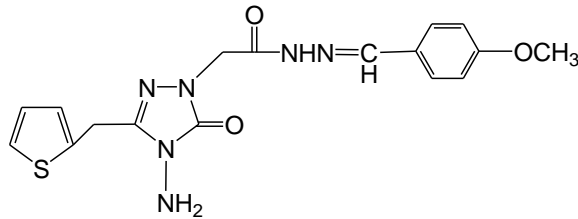
(E/Z)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(piridin-3-ilmetilen)asetohidrazid

49



(E/Z)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-benzilidenasetohidrazid

50



(E/Z)-N'-(4-metoksibenziliden)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid

51

47-51 Nolu bileşiklere ait FT-IR verileri Tablo 1'de, $^1\text{H-NMR}$ verileri Tablo 2'de, $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) verileri Tablo 3'de ve LC/MS-MS verileri ise Tablo 4'de toplu olarak sırasıyla aşağıda verilmiştir.

Tablo 1. 47-51 Nolu bileşiklerin FT-IR spektral verileri (KBr, cm^{-1} , ν)

Bileşik No	NH ₂	NH	C=O (triazol)	C=O	C=N	C=C
47	3461, 3414	3320	1719	1696	1617	1565
48	3448, 3325	3210	1720	1698	1627	1567
49	3337, 3187	3214	1721	1674	1607	1573
50	3429, 3210	3131	1719	1694	1670	1574
51	3414, 3320	3217	1709	1687	1607	1572

Tablo 2. 47-51 Nolu bileşiklerin ¹H-NMR spektral verileri (DMSO-d₆/ δ)

Bileşik No	OCH ₃	Tyf-CH ₂	N-CH ₂	NH ₂	Tyf+Arom.H	N=CH	NH
47	-----	4.09, (s), 2H	* 4.40, 4.73, (s), 2H	5.39, (s), 2H	7.64, (s), 1H 7.38-7.43, (m), 2H 7.10-7.12, (m), 1H 6.96, (bs), 2H	* 8.16, 8.39, (s), 1H	11.65, (s), 1H
48	-----	4.08, (s), 2H	* 4.40, 4.74, (s), 2H	5.35, (s), 2H	7.80, (s), 1H 7.35-7.38, (m), 1H 6.90-6.95, (m), 3H 6.60, (bs), 2H	* 7.81, 8.05, (s), 1H	11.58, (bs), 1H
49	-----	4.09, (s), 2H	* 4.44, 4.86, (s), 2H	5.38, (s), 2H	8.85, (s), 1H 8.59, (s), 1H 8.13, (d), 1H 7.39-7.44, (m), 2H 6.96, (s), 2H	* 8.02, 8.14, (s), 1H	11.81, (bs), 1H
50	-----	4.10, (s), 2H	* 4.43, 4.84, (s), 2H	5.39, (s), 2H	7.69, (bs), 2H 7.40, (bs), 4H 6.96, (s), 2H	* 7.99, 8.19, (s), 1H	11.68, (bs), 1H
51	3.79, (s), 3H	4.10, (s), 2H	* 4.40, 4.82, (s), 2H	5.38, (s), 2H	7.63, (bs), 2H 7.39, (bs), 1H 6.97, (bs), 4H	* 7.93, 8.14, (s), 1H	11.52, (bs), 1H

*:E ve Z izomerizasyonundan kaynaklanan iki ayrı singlet.

Tablo 3. 47-51 Nolu bileşiklerin ¹³C-NMR (APT) spektral verileri (DMSO-d₆/ δ)

Bileşik No	Tyf-CH ₂	N-CH ₂	OCH ₃	Tyf+Arom. (C,CH)	N= CH	C=N	C=O (Triazol)	C=O
47	25.69	* 46.92, 47.70	-----	125.81, (CH) 127.22, (CH) 127.60, (CH) 128.63, (CH) 129.38, (CH) 131.40, (CH) 137.93, (C) 139.26, (C)	* 139.91, 143.18	147.21	154.08	* 163.63, 168.28
48	27.86	* 49.10, 49.89	-----	115.03, (CH) 116.56, (CH) 116.90, (CH) 127.96, (CH) 129.37, (CH) 129.76, (CH) 140.10, (C) 149.34, (C)	* 137.04, 139.91	151.93	156.44	* 165.89, 170.65
49	25.68	* 47.27, 47.69	-----	124.65, (CH) 125.80, (CH) 127.19, (CH) 127.58, (CH) 134.24, (CH) 149.28, (CH) 151.25, (CH) 137.93, (C) 138.04, (C)	* 141.92, 145.31	147.20	154.28	* 163.98, 168.93
50	25.69	* 47.22, 47.69	-----	125.80, (CH) 127.20, (CH) 127.60, (CH) 127.81, (CH) 129.51, (2CH) 130.69, (2CH) 134.61, (C) 138.05, (C)	* 144.72, 147.97	146.91	154.29	* 163.80, 168.71
51	25.68	* 47.19, 47.68	55.97	114.96, (2CH) 125.79, (2CH) 127.18, (CH) 127.24, (CH) 129.24, (CH) 138.03, (C) 147.15, (C) 161.39, (C)	* 144.60, 147.86	146.89	154.29	* 163.52, 168.44

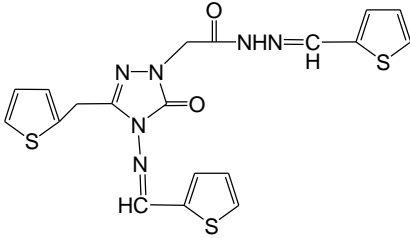
*:E ve Z izomerizasyonundan kaynaklanan durum.

Tablo 4. 47-51 Nolu bileşiklerin LC/MS-MS verileri

Bileşik No	47	48	49	50	51
Kapalı Formül	C ₁₄ H ₁₄ N ₆ O ₂ S ₂	C ₁₄ H ₁₄ N ₆ O ₃ S	C ₁₅ H ₁₅ N ₇ O ₂ S	C ₁₆ H ₁₆ N ₆ O ₂ S	C ₁₇ H ₁₈ N ₆ O ₃ S
MA (g/mol)	362.43	346.36	357.39	356.40	386.43
[M] ⁺ (m/z)	362.97 (%90)	346.99 (%100)	358.00 (%100)	357.01 (%100)	387.01 (%100)

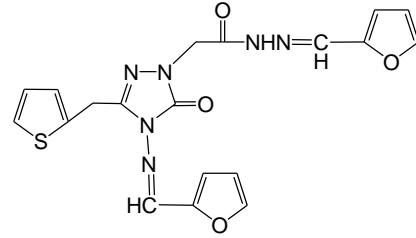
Sonuçlar % Bağıl Bolluk olarak verilmiştir.

Yine anahtar bileşik (45) niteliğindeki hidrazid'in sırasıyla 2 ekivalent oranda tiyofen 2-karboksialdehid, furan-2-karboksialdehid, piridin-3-karboksialdehid, benzaldehid ve 4-metoksi benzaldehid ile yağ banyosunda 140-160⁰C de reaksiyona sokulması ile 52 tipi 5 adet yeni bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin (53,54,55,56 ve 57) moleküler yapıları ve isimleri aşağıda verilmiştir.



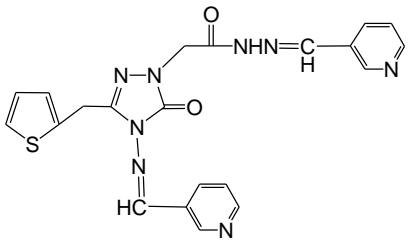
(E/Z)-2-(5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4-((E)tiyofen-2-ilmetilenamino)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(tiyofen-2-ilmetilen)asetohidrazid

53



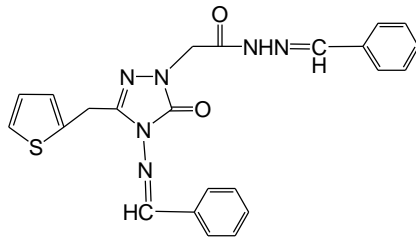
(E/Z)-N'-(furan-2-ilmetilen)-2-(4-((E)tiyofen-2-ilmetilenamino)-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid

54



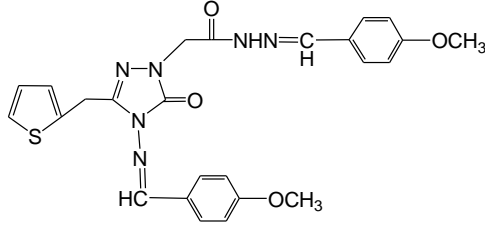
(E/Z)-2-(5-okso-4-((E)piridin-3-ilmetilenamino)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(piridin-3-ilmetilen)asetohidrazid

55



(E/Z)-N'-benziliden-2-(4-((E)benzilidenamino)-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid

56



(E/Z)-N'-(4-metoksibenziliden)-2-(4-((E)(4-metoksi benzilidenamino)-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il) asetohidrazid

57

53-57 Nolu bileşiklere ilişkin FT-IR verileri Tablo 5’de, $^1\text{H-NMR}$ verileri Tablo 6’da, $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) verileri Tablo 7’ de ve LC/MS-MS verileri ise Tablo 8’de toplu olarak sırasıyla aşağıda verilmiştir.

Tablo.5. 53-57 Nolu bileşiklerin FT-IR spektral verileri (KBr, cm^{-1} , ν)

Bileşik No	NH	C=O (triazol)	C=O	C=N	C=C
53	3467	1706	1686	1615	1525
54	3417	1708	1690	1637	1613
55	3396	1716	1703	1614	1587
56	3414	1708	1691	1637	1613
57	3198	1705	1687	1606	1587

Tablo 6. 53-57 Nolu bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektral verileri (DMSO- d_6 / δ)

Bileşik No	OCH ₃	Tyf-CH ₂	N-CH ₂	Tyf+Arom. H	N =CH	N =CH (Triazol)	NH
53	-----	4.24, (s), 2H	*4.49, 4.82, (s), 2H	7.68-7.97, (m), 5H 6.83-7.45, (m), 4H	* 8.18, 8.43, (s), 1H	9.82, (s), 1H	11.74, (bs), 1H
54	-----	4.21, (s), 2H	*4.46, 4.80, (s), 2H	7.86, (s), 1H 7.73, (bs), 1H 7.31-7.33, (m), 1H 7.16, (s), 1H 6.91-6.95, (m), 3H 6.68, (s), 1H 6.58, (bs), 1H	* 7.90, 8.03, (s), 1H	9.46, (s), 1H	11.69, (s), 1H
55	-----	4.39, (s), 2H	*4.59, 5.01, (s), 2H	8.45-9.11, (m), 4H 8.25-8.38, (m), 2H 7.45-7.62, (m), 3H 6.94-7.15, (m), 2H	* 8.03, 8.23, (s), 1H	9.79, (s), 1H	11.82, (bs), 1H
56	-----	4.33, (s), 2H	*4.52, 4.94, (s), 2H	7.87, (bs), 2H 7.70, (bs), 2H 7.41-7.54, (m), 7H 6.90-7.02, (m), 2H	* 8.00, 8.21, (s), 1H	9.70, (s), 1H	11.74, (bs), 1H
57	2.71, (s), 3H 2.86, (s), 3H	4.29, (s), 2H	*4.49, 4.89, (s), 2H	7.93, (s), 1H 7.82, (d), 2H 7.64, (d), 2H 7.35-7.38, (m), 1H 6.94-7.08, (m), 5H	* 7.93, 8.14, (s), 1H	9.59, (s), 1H	11.58, (bs), 1H

*:E ve Z izomerizasyonundan kaynaklanan iki ayrı singlet.

Tablo 7. 53-57 Nolu bileşiklerin ^{13}C -NMR (APT) spektral verileri (DMSO- d_6 / δ)

Bileşik No	Tyf-CH ₂	N-CH ₂	OCH ₃	Tyf+Arom. (C,CH)	N= CH	C=N	N= CH (Triazol)	C=O (Triazol)	C=O
53	26.20	* 46.93, 47.61	-----	126.26, (CH) 127.45, (CH) 128.61, (CH) 129.06, (CH) 129.46, (CH) 129.89, (CH) 131.51, (CH) 132.11, (CH) 135.00,(CH) 137.53, (C) 138.51, (C) 139.18, (C)	*140.19, 143.45	144.88	149.64	150.78	*163.29, 167.88
54	26.06	*46.96, 47.57	-----	112.59, (CH) 113.39, (CH) 114.54, (CH) 114.86, (CH) 118.82, (CH) 119.52, (CH) 126.19, (CH) 127.60, (CH) 128.20, (CH) 137.30, (C) 148.87, (C) 149.57, (C)	*135.13, 138.02	149.71	143.70	150.78	*163.38, 168.09
55	26.14	*47.32, 47.59	-----	124.59, (CH) 124.84, (CH) 126.21, (CH) 127.54, (CH) 127.65, (CH) 129.98, (C) 130.50, (C) 134.27, (CH) 135.09, (CH) 137.53, (C) 150.17, (CH) 151.28, (CH) 151.76, (CH) 152.80, (CH)	*142.28, 145.53	145.33	149.30	150.70	*163.68, 168.52

Tablo 7'nin devamı

56	26.20	* 47.24, 48.89	-----	125.80, (CH) 127.19, (CH) 127.65, (CH) 138.05, (C) 127.84, (2CH) 127.89, (2CH) 129.53, (4CH) 130.72, (2CH) 134.61, (C) 134.65, (C)	*145.13, 148.01	146.93	149.85	154.37	*163.35, 168.35
57	26.25	*47.22, 47.60	55.97 56.13	114.96, (2CH) 115.22, (2CH) 126.11, (CH) 126.43, (C) 127.17, (C) 127.42, (CH) 127.59, (CH) 129.29, (2CH) 130.43, (2CH) 137.82, (C) 161.41, (C) 161.61, (C)	*144.89, 148.01	145.18	154.27	150.92	*163.23, 168.08

*:E ve Z izomerizasyonundan kaynaklanan durum.

Tablo 8. 53-57 Nolu bileşiklerin LC/MS-MS verileri

Bileşik No	53	54	55	56	57
Kapalı Formül	$C_{19}H_{16}N_6O_2S_3$	$C_{19}H_{16}N_6O_4S$	$C_{21}H_{18}N_8O_2S$	$C_{23}H_{20}N_6O_2S$	$C_{25}H_{24}N_6O_4S$
MA (g/mol)	456.56	424.43	446.49	444.51	504.56
[M] ⁺ (m/z)	456.96 (% 100)	424.98 (% 100)	447.04 (% 100)	445.01 (% 100)	505.06 (% 100)

Sonuçlar % Bağlı Bolluk olarak verilmiştir.

Sentezlenen 46 ve 52 tipi 10 adet yeni bileşiğin biyokimyasal özelliklerinin belirlenmesi amacıyla anti oksidan aktiviteleri ve anti mikrobiyal özellikleri ortaya konulmuştur. Bu çerçevede tüm bileşiklerin Ec: Esherihiacoli ATCC 25922, Yp: Yersiniapseudotuberculosis ATCC 911, Pa: Pseudomonasauroginosa ATCC 10145, Sa: Staphylococcus aureus ATCC 25923, Ef: Enterococcus fecalis ATCC 29212, Li: Listeriamonocytogenes ATCC 43251, Bc: Bacillus cereus 709 Roma, Ms:

Mycobacterium smegmatis ATCC607, *Ca: Candida albicans* ATCC 60193, *Sc: Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251 gibi bakterilere karşı anti mikrobiyal özellikleri incelenmiş, elde edilen veriler 46 ve 52 tipi bileşikler için ayrı ayrı Tablo 9 ve Tablo 10'da aşağıda sunulmuştur.

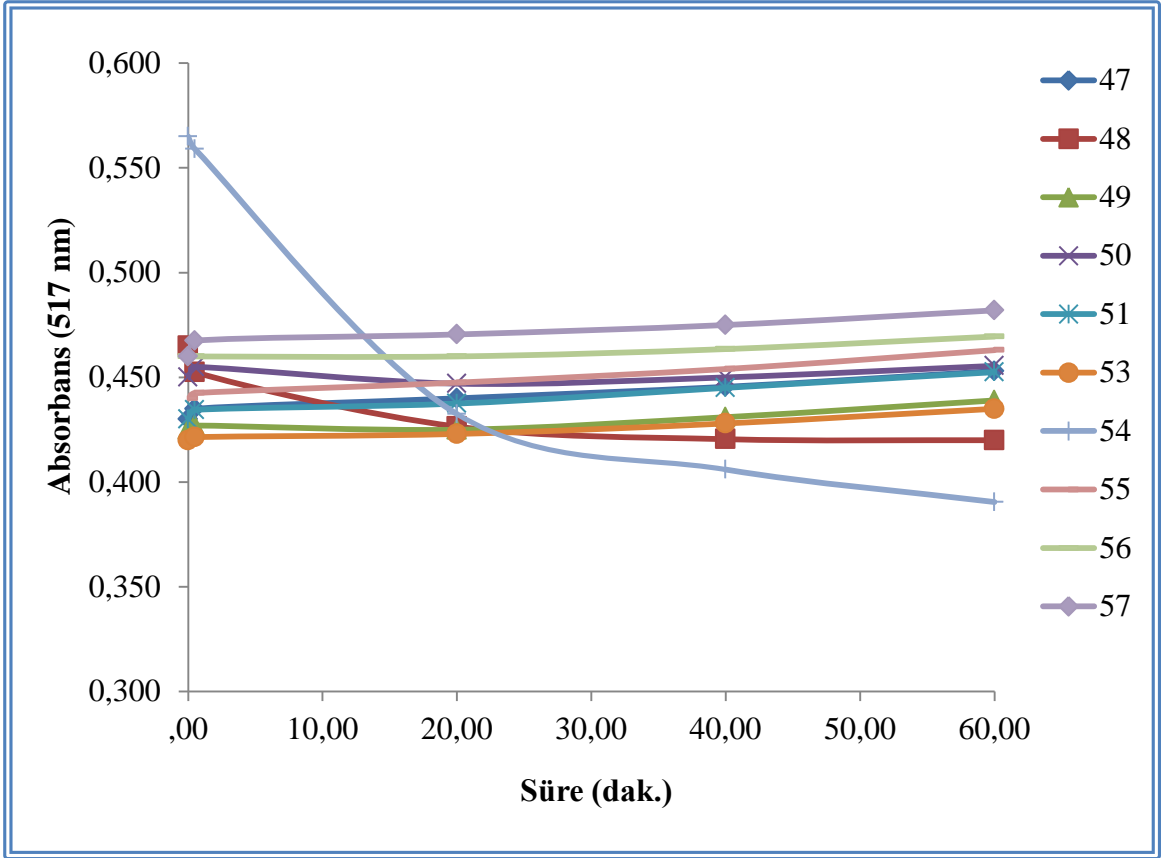
Tablo 9. 47-51 Nolu bileşiklerin Antimikrobiyal aktivite verileri (μmL)

Bileşik No	Stok. μmL	Mikroorganizmalar ve Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu									
		Ec	Yp	Pa	Sa	Ef	Li	Bc	Ms	Ca	Sc
47	23.100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48	7.800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
49	8.900	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	3.600	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
51	4.800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tablo 10. 53-57 Nolu bileşiklerin Antimikrobiyal aktivite verileri (μmL)

Bileşik No	Stok. μmL	Mikroorganizmalar ve Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu									
		Ec	Yp	Pa	Sa	Ef	Li	Bc	Ms	Ca	Sc
53	18.300	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
54	7.900	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
55	7.600	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
56	8.600	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
57	12.500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Çalışmamızda sentezlenmiş 10 bileşik antioksidan aktiviteler açısından değerlendirilmiş, bu amaçla literatürde en yaygın kullanılan iki yöntem uygulanmıştır. DPPH radikali temizleme aktivitesi sonuçları DPPH konsantrasyonunun azalmasının takip edilebildiği 517 nm'deki absorbans değeri takip edilerek 1 saat süreyle belirlenmiştir. Kinetik bir değerlendirme yapmak amacıyla zamana bağlı absorbans değerleri 10 bileşik için Şekil 1'de verilmiştir. On numuneden 48 ve 54 nolu bileşiklerin aktif oldukları görülmüştür.

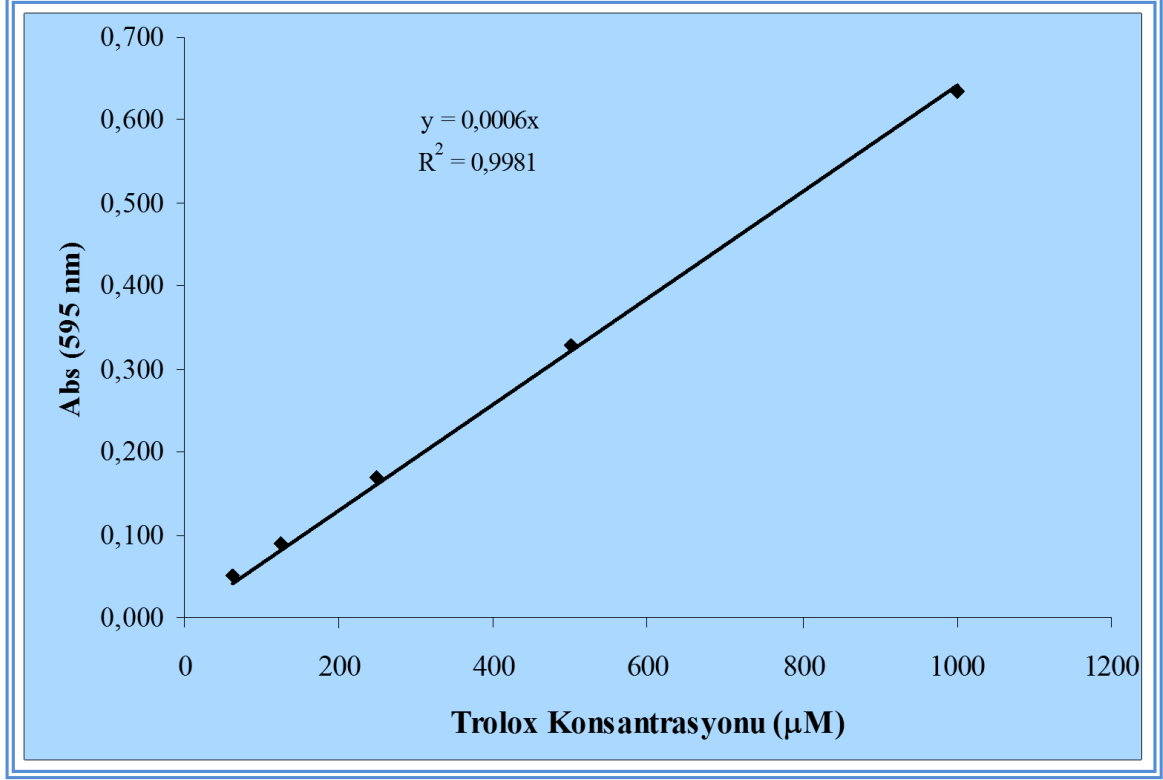


Şekil 1. Sentezlenmiş bileşiklerin DPPH radikal temizleme aktivitesi yöntemiyle belirlenmiş zamana bağlı %DPPH temizleme değerleri değişimi (aktif olan 48 ve 54 nolu bileşiklere ait eğriler koyu olarak çizilmiştir).

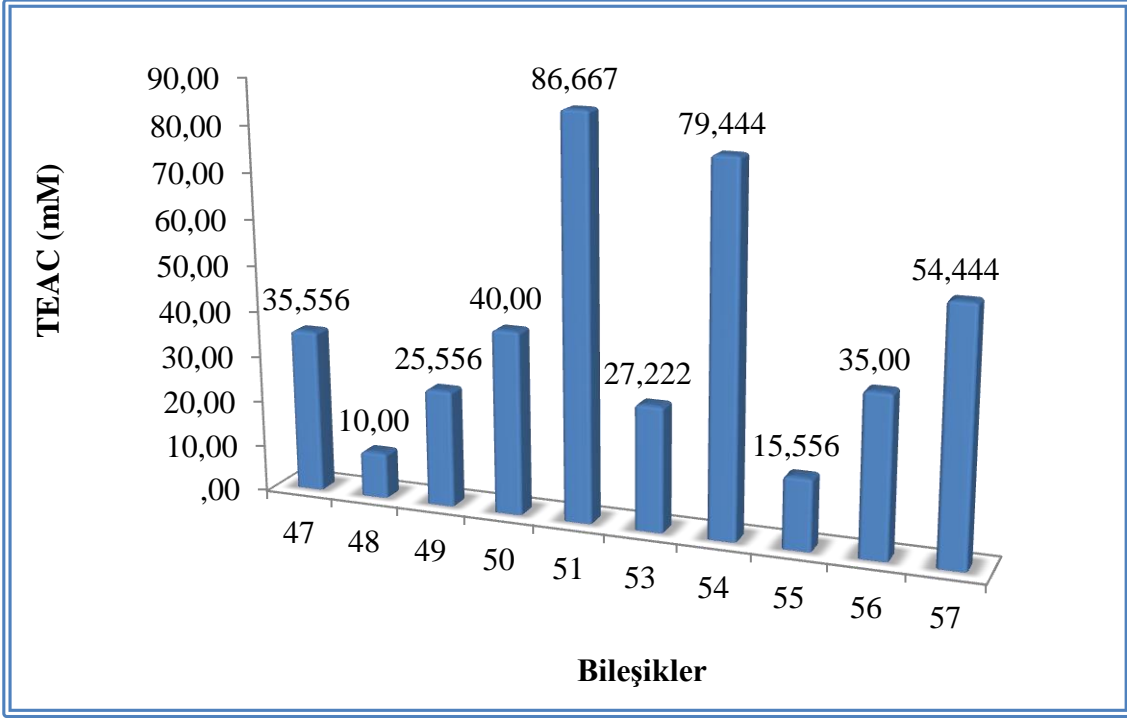
Bileşiklerin çoğunda zamana bağlı absorbansta önemli bir değişiklik olmamıştır. Sadece 48 ve 54 nolu bileşiklerde aktivite gözlenmiş, 60. dakikada yapılan değerlendireme bu iki bileşiğin sırasıyla %10 ve %31 DPPH temizleme aktivitesine sahip olduğunu göstermiştir. Absorbans takibinin sonlandırıldığı 60. dakikada her iki bileşikte de absorban azalışı devam etmektedir, ancak bu azalışın eğimi giderek azalmaktadır. Bu grafikteki eğrilerden çalışmada test edilen bileşiklerin DPPH ile olan reaksiyonlarının nispeten yavaş olduğu anlaşılmaktadır.

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 absorbansının ölçülmesi yoluyla belirlenmektedir. Ölçülen absorbanslar Trolox ile hazırlanmış kalibrasyon grafiği (Şekil 2) üzerinde değerlendirilip absorbansa karşılık gelen Trolox konsantrasyonu kullanılarak Trolox Eşdeğeri Antioksidan Kapasite (TEAC) değerleri μM

olarak belirlenmiştir. 200 µg/mL konsantrasyonda hazırlanmış olan 10 Schiff bazına ait TEAC değerleri Şekil 3'te görülmektedir.



Şekil 2. Sentezlenmiş bileşiklerin demir (III) indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmesinde kullanılan Trolox konsantrasyonu - Absorbans (595 nm) kalibrasyon grafiği (Trolox 1000-62,5 µM aralıkta beş farklı konsantrasyonda çalışıldı).



Şekil 3. Sentezlenmiş bileşiklerin demir (III) indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş μM TEAC değerleri (bileşiklerin konsantrasyonu $200 \mu\text{g}/\text{mL}$). TEAC değerleri Trolox'un beş farklı ($62,5 - 1000 \mu\text{M}$) konsantrasyonu ile elde edilen absorban - konsantrasyon grafiğinde, numune absorbanına karşılık gelen Trolox konsantrasyonunun hesaplanmasıyla elde edilmektedir.

Şekil 3'ten 51 ve 54 nolu bileşiklerin diğer 8 bileşiğe göre daha aktif oldukları görülmektedir. FRAP testinde 48 nolu bileşiğin aktivitesinin test edilen 10 bileşik arasında en düşük olduğu görülmektedir. Ancak bu düşük aktivite DPPH temizleme aktivitesi ölçümleri sonuçlarıyla örtüşmemektedir.

4. TARTIŞMA

4.1. 46 Tipi Bileşiklerin Spektroskopik Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Daha önce literatürde [45] sentez yöntemi verilen 4-amino-5-(tiyofen-2-ilmetil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on bileşiğinin, sodyum etoksitli ortamında bromo etil asetatla reaksiyonundan elde edilen ester; (etil 2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetat) % 99'luk hidrazin hidrat ile muamelesinden çalışmamızın anahtar bileşiği (45) elde edilmiştir. Elde edilen bu 2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il) asetohidrazid (45) bileşiğinin 1 ekivalent oranda aromatik aldehitlerle reaksiyonundan 5 adet 46 tipi bileşik sentezlenmiştir. Bu bileşiklere (47, 48, 49, 50, 51) ilişkin FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR (APT) ve LC/MS-MS verileri bulgular bölümünde Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3 ve Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 1 deki FT-IR verileri göz önüne alındığında 1,2,4-triazol-3(5)-on halkasına ait C=O gerilim bandının 1710-1720 cm⁻¹ civarında ortaya çıktığı, hidrazit fonksiyonuna ait C=O gerilim bandının ise 1674-1696 cm⁻¹ aralığında ortaya çıktığı görülmektedir. Bu veriler literatürde [46] belirtilen spektral değerlerle uyum içindedir. Diğer yandan 46 tipi bileşiklerde serbest amino fonksiyonunun var olduğu yaklaşık 3325-3460 cm⁻¹ aralığında ortaya çıkan ikili bandın varlığı ile ortaya konulmaktadır.. Bu bileşiklerde C=N ve C=C gerilim bantlarının sırasıyla 1617-1620 cm⁻¹ aralığında ve 1565-1675 cm⁻¹ aralığında ortaya çıktığı gözlenmiştir.

Tablo 2'deki ¹H-NMR verileri incelendiğinde başlangıç bileşiğinde (45) var olan iki serbest amino ucundan sadece birinin reaksiyona girdiğine ilişkin en önemli veri 1,2,4-triazol-3(5)-on halkasının 4-pozisyonunda bulunan amino protonlarının sentezlenen bileşiklerde (47,48,49,50,51) 5-6 ppm aralığında gözlenmesidir. 46 tipi bileşiklerin hidrazit ucunda yer alan protonlar değişik bileşiklerde farklılaşan spektral veriler oluşturmalarına karşın genellikle asidik bölge protonlarından beklenen davranış olarak 10.5 ile 12 ppm aralığında ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda da sentezlenen bileşiklerde (47,48,49,50,51) bu NH protonları 11.52 ile 11.81 ppm aralığında singlet pik olarak gözlenmiştir. Schiff bazlarında azometin grubunda E ve Z izomerizasyonunun gözlendiği sıklıkla görülmektedir [47]. Çalışmamızda da azometin (N=CH) grubuna ait 1 proton

sinyalinin birbirinden bağımsız ve integral alanları birbirinden farklı 7.81-8.39 ppm aralığında iki spektral çizgi oluşturduğu gözlenmektedir. Bu davranış 46 tipi bileşiklerin benzer davranışıyla açıklanabilir. Ancak genel olarak E izomerinin Z izomerine göre daha az sterik etki taşıması ve daha kararlı olması göz önüne alınarak yaklaşık 7.81 ile 8.39 ppm aralığında ortaya çıkan iki pikten büyük alana sahip olanın E izomerine, küçük olanın ise Z izomerine ait olduğu düşünülmektedir.

Bu kavramı teyit eder nitelikteki diğer spektral veri ise 1,2,4-triazol-3(5)-on halkasına 1- pozisyonunun dan bağlı N-CH₂ protonlarında ortaya çıkmıştır. Nitekim spektrumda E ve Z izomere ilişkin 4.40-4.86 ppm aralığında birer singlet pik'in varlığı gözlenmiştir. N-CH₂ protonlarında ortaya çıkan piklere ilişkin integrasyon alanları toplandığında, spektrumdaki tüm spektral çizgiler göz önüne alınarak 4.40-4.86 ppm'deki bu iki spektral çizginin N-CH₂ grubundaki 2 protona karşılık gelecek bir proton alan miktarına sahip olduğu görülmektedir. Bu sonuç daha önce önerdiğimiz izomerizasyon davranışını teyit eder niteliktedir. Ayrıca 46 tipi bileşiklerde dötoryumla yapılan izotop değişim işlemlerinde yaklaşık 11.52-11.81 ppm aralığında ortaya çıkan hidrazit ucundaki bir protona karşılık gelen NH proton sinyalleri ile 5-6 ppm aralığında ortaya çıkan ve 1,2,4-triazol-3(5)-on halkasının 4 -pozisyonunda bulunan 2 protona karşılık gelen amino (NH₂) protonlarının proton sinyallerinin kısmen yada tamamen kaybolduğunun gözlenmesi önerilen 46 tipi bileşik yapısıyla tamamen uyumlu bir davranıştır. 46 tipi bileşiklere ilişkin diğer ¹H-NMR verileri moleküllerin olduğunu teyit eder nitelikte olup bulgular bölümünde Tablo 2'de sunulmuştur.

46 Tipi bileşiklere ilişkin bulgular bölümünde Tablo 3'te sunulan veriler önerilen moleküler yapıları teyit eder niteliktedir. Nitekim 47,48,49,50 ve 51 bileşiklerinde 1,2,4-triazol-3(5)-on halkasına ait C=O gerilim bandı beklendiği üzere 154-156 ppm aralığında ortaya çıkmaktadır. 46 tipi bileşiklerde azometin grubu merkezli olarak ortaya çıkan E ve Z izomerizasyonunun spektral yansımasını ¹³C-NMR (APT) da da görmekteyiz. Nitekim azometin grubuna bağlı C=O grubu karbonunun spektrumda farklılaştığını görmekteyiz. Her bir izomere karşılık gelen C=O grubu karbonu 163-170 ppm aralığında ayrı birer pik oluşturmaktadır. Aynı şekilde izomerizasyonun doğrudan gerçekleştiği azometin grubu N=CH karbonları da her bir izomere karşılık gelmek üzere 139-147 ppm aralığında ayrı ayrı spektrum bandı oluşturduğu gözlenmektedir. E/Z izomerizasyonunun ortaya çıktığının bir başka moleküler pozisyonunu 1,2,4-triazol-3(5)-on halkasının 1-pozisyonuna bağlı CH₂ karbonlarında görmekteyiz. Nitekim burada da CH₂ grubu karbonları 46-49 ppm aralığında

birbirinden bağımsız birer spektral çizgi oluşturduğu gözlenmektedir. Bu davranış daha önce gözlenmiş olan spektral davranışlarla [48] uyum içindedir. Moleküllere ait diğer karbon içerikleri önerilen yapıları doğrular niteliktedir.

46 Tipi bileşiklere ilişkin LC/MS-MS verileri bulgular bölümünde Tablo 4'te verilmiştir. Burada görüldüğü gibi gözlenen moleküler iyon pikleri $[M]^+$ iyonları şeklinde olup önerilen yapıyı tamamen teyit eder niteliktedir.

4.2. 52 Tipi Bileşiklerin Spektroskopik Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Anahtar bileşik niteliğindeki (45) hidrazitin 2 ekivalent oranda daha önce belirttiğimiz aromatik aldehitlerle reaksiyonundan 5 adet 52 tipi schiff bazı türevi bileşik sentezlenmiştir. Bu bileşiklere (53,54,55,56,57) ilişkin FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) ve LC/MS-MS verileri bulgular bölümünde sırası ile Tablo 5, Tablo 6, Tablo 7 ve Tablo 8'de sunulmuştur.

53-57 Nolu bileşiklere ilişkin FT-IR verileri incelendiğinde daha önce 46 tipi bileşiklerde gözlenen $3225\text{-}3460\text{ cm}^{-1}$ deki gerilim bandının kaybolduğu gözlenmektedir. Bu bandın gözlenememiş olması önerdiğimiz moleküler yapılar için en önemli veriyi oluşturmaktadır. Yine 52 tipi bileşiklerde beklenen iki tane C=O gerilim bandı sırasıyla 1,2,4-triazol-3(5)-on halkasına ait olmak üzere $1705\text{-}1716\text{ cm}^{-1}$ de ve amidik C=O gerilim bandı ise $1686\text{-}1703\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmiştir. 52 tipi bileşikler için gözlenen diğer FT-IR verileri Tablo 5'de bulgular bölümünde toplu olarak verilmiştir.

Tablo 6'da 53-57 nolu bileşiklere ilişkin $^1\text{H-NMR}$ verilerinde, NH protonları 46 tipi bileşiklere benzer şekilde aşağı alanda $11.58\text{-}11.82$ ppm aralığında ortaya çıkmıştır. Diğer yandan 1,2,4-triazol-5-on halkasının 1-pozisyonundaki hidrazit fonksiyonundan oluşturulan schiff bazlarında E,Z izomerizasyonunun varlığı burada da kendini göstermektedir. Azometin grubu CH protonunun her bir izomere ilişkin olarak birer singlet oluşturduğu gözlenmektedir. Bu kavramı teyit eder nitelikteki diğer spektral veri ise 1,2,4-triazol-3(5)-on halkasına 1- pozisyonunun dan bağlı N-CH₂ protonlarında da her bir izomere ilişkin birer singlet pik olarak ortaya çıkmaktadır. Hem azometin CH protonlarında hem de N-CH₂ protonlarında ortaya çıkan piklere ilişkin integrasyon alanları toplandığında spektrumdaki tüm spektral çizgiler göz önüne alınarak CH grubunda 1 protona, N-CH₂ grubunda ise 2 protona karşılık gelecek bir proton alan miktarına sahip

olduğu görülmektedir. Bu sonuç daha önce önerdiğimiz izomerizasyon davranışını teyit eder niteliktedir. Ancak bu davranış 52 tipi bileşiklerde 1,2,4-triazol-3(5)-on halkasının 4-pozisyonunda oluşturulan azometin grubunda gözlenmemektedir. Nitekim molekülün bu pozisyonunda oluşturulan azometin grubuna (N=CH) ilişkin proton sinyali bir singlet pik olarak 9.46 ile 9.82 ppm aralığında ortaya çıkmaktadır. Bu sonuç molekülün bu azometin grubu etrafında iki farklı izomerizasyon göstermediğini ortaya koymaktadır. Muhtemel olarak bu durum 1,2,4-triazol-3(5)-on halkasındaki C=O grubunun ikinci izomeri oluşturmaya engel teşkil ettiği şeklinde düşünülmektedir. Baskın izomerin bu moleküler pozisyonda E izomeri olduğu düşünülmektedir [49,50]. 52 tipi bileşiklerde dötoryumla yapılan exchange işlemlerinde yaklaşık 11.58-11.82 ppm aralığında ortaya çıkan hidrazit ucundaki bir protona karşılık gelen NH proton sinyallerinin kısmen yada tamamen kaybolduğunun gözlenmesi, önerilen 52 tipi bileşik yapısıyla tamamen uyumlu bir davranıştır. 52 tipi bileşiklere ilişkin diğer ¹H-NMR verileri moleküllerin olduğunu teyit eder nitelikte olup Tablo 6'da sunulmuştur.

Elde edilen 52 tipi bileşiklere ilişkin karbon verileri bulgular bölümünde Tablo 7'de verilmiştir. Bu veriler incelendiğinde izomerizasyona ilişkin teyit edici veriler gözlenmektedir. Nitekim yukarıda bahsettiğimiz moleküler noktalarda, örneğin C=O grubu karbonları için hidrazit fonksiyonuna ilişkin C=O karbonları 163-168 ppm aralığında iki farklı spektral çizgi ve N=CH grubu karbonları ise 135-148 ppm aralığında yine N-CH₂ grubu karbonları ise 46-48 ppm aralığında iki farklı spektral çizgi gözlenmiştir. Buna karşın 1,2,4-triazol-3(5)-on halkasına 4-pozisyonundan bağlı amino ucundan oluşturulan azometin grubu karbonlarında ise benzer davranış gözlenmemektedir. Nitekim bu pozisyonda oluşturulan N=CH grubu karbonlarına ilişkin karbon sinyali 52 tipi bileşiklerde 143-154 ppm aralığında tek bir spektral çizgi olarak gözlenmektedir. Bu sonuç izomerizasyonun sadece 1,2,4-triazol-3(5)-on halkasının 1-pozisyonuna bağlı hidrazit fonksiyonunda oluşturulan azometin (N=CH) grubunda ortaya çıktığını buna karşın 1,2,4-triazol-3(5)-on halkasının 4-pozisyonunda oluşturulan N=CH grubunda böyle bir durumun olmadığını ortaya koymaktadır [49,50].

53-57 Nolu bileşiklere ilişkin LC/MS-MS verileri bulgular bölümünde Tablo 8'de sunulmuştur. 53,54,55,56 ve 57 bileşiklerine ilişkin moleküler iyon [M]⁺ pikleri hedef bileşikler teyit eder niteliktedir.

53-57 Nolu bileşiklere ilişkin tüm spektral veriler göz önüne alındığında anahtar bileşik niteliğindeki (45) hidrazitin 2 ekivalent oranda muhtelif aromatik aldehyitlerle 140-

160 °C deki reaksiyonunun molekülün iki farklı mevkiinde schiff bazı oluşumuna yol açtığını ispatlar niteliktedir.

4.3. 46 ve 52 Tipi Bileşiklerin Antioksidan Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Literatürde antioksidan test olarak en fazla tercih edilen yöntem bu çalışmada da kullanılmıştır. DPPH radikali temizleme aktivitesi test çözeltisinde bulunan DPPH radikalinin test edilen madde tarafından temizlenmesi (radikal olmayan forma dönüştürülmesi) ve dolayısıyla da 517 nm'de ölçülen DPPH radikale ait absorbansın azalmasının takip edildiği ve yüzde olarak ifade edilebilmesi esasına dayanmaktadır. Bu yöntemde test edilen bileşiğin üç boyutlu yapısı ve boyutu önemlidir. DPPH'nin radikal bölgesinin içte bulunması nedeniyle bazı bileşikler bu bölgeye sterik engellemeden dolayı ulaşamayabilmektedirler ve test sonucunda aslında aktif olan bileşikler inaktif olarak bildirilmektedir. DPPH aktivitesi düşük bildirilen bazı maddelerin başka antioksidan tayin yöntemleriyle yapılan çalışmalarda yüksek aktiviteli olabildiği görülmektedir.

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. Yöntem gıda maddeleri, biyolojik materyaller ve sentetik bileşikler gibi farklı türden numunelerin antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi çalışmalarında en çok kullanılan antioksidan tayin yöntemlerindedir.

Kullanılan iki antioksidan aktivite tayin yönteminin sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, 48 ve 54 nolu bileşiklerin her iki yöntemde de aktif olduğu görülmektedir. Ancak 48 nolu bileşik DPPH testinde aktif olan iki bileşikten biri iken FRAP testinde aktivitesi en düşük çıkan bileşik olarak görülmektedir. İki test arasındaki bir diğer fark 47, 49-53 ve 55 nolu bileşikler DPPH testinde inaktif iken, FRAP testinde düşük te olsa antioksidan aktiviteli olarak değerlendirilmişlerdir. Farklılıkların temelinde iki yöntemdeki reaksiyon mekanizmalarının farklılığı ve DPPH radikali temizleme testinde sterik engellemenin olabilmesi yatmaktadır.

Çalışmada sentezlenmiş olan tüm bileşikler FRAP testinde antioksidan aktivite göstermiştir. İki testte görülen ortak sonuç 48 ve 54 nolu bileşiklerin antioksidan aktiviteye sahip olduğudur. 49 Nolu bileşik DPPH testinde inaktiftir ve FRAP testinde de düşük aktivite göstermiştir. Benzer durum 47 ve 53 nolu bileşikler için söz konusudur.

4.3.1. DPPH Radikali Temizleme Aktivitesi Tayini

DPPH radikali temizleme aktivitesi tayininde 48 ve 54 nolu bileşikler için belirlenen %DPPH temizleme değerleri %10 - %31'dir. Diğer 8 bileşik absorbansta önemli bir değişiklik göstermemiştir. Aktivite gösteren bileşiklerin DPPH ile reaksiyonlarının kinetiği açısından zamanla absorbans değişimi incelendiğinde, çalışmanın sonlandırıldığı 60. dakikada reaksiyonların azalan oranla da olsa hala devam ettiği gözlenmiştir.

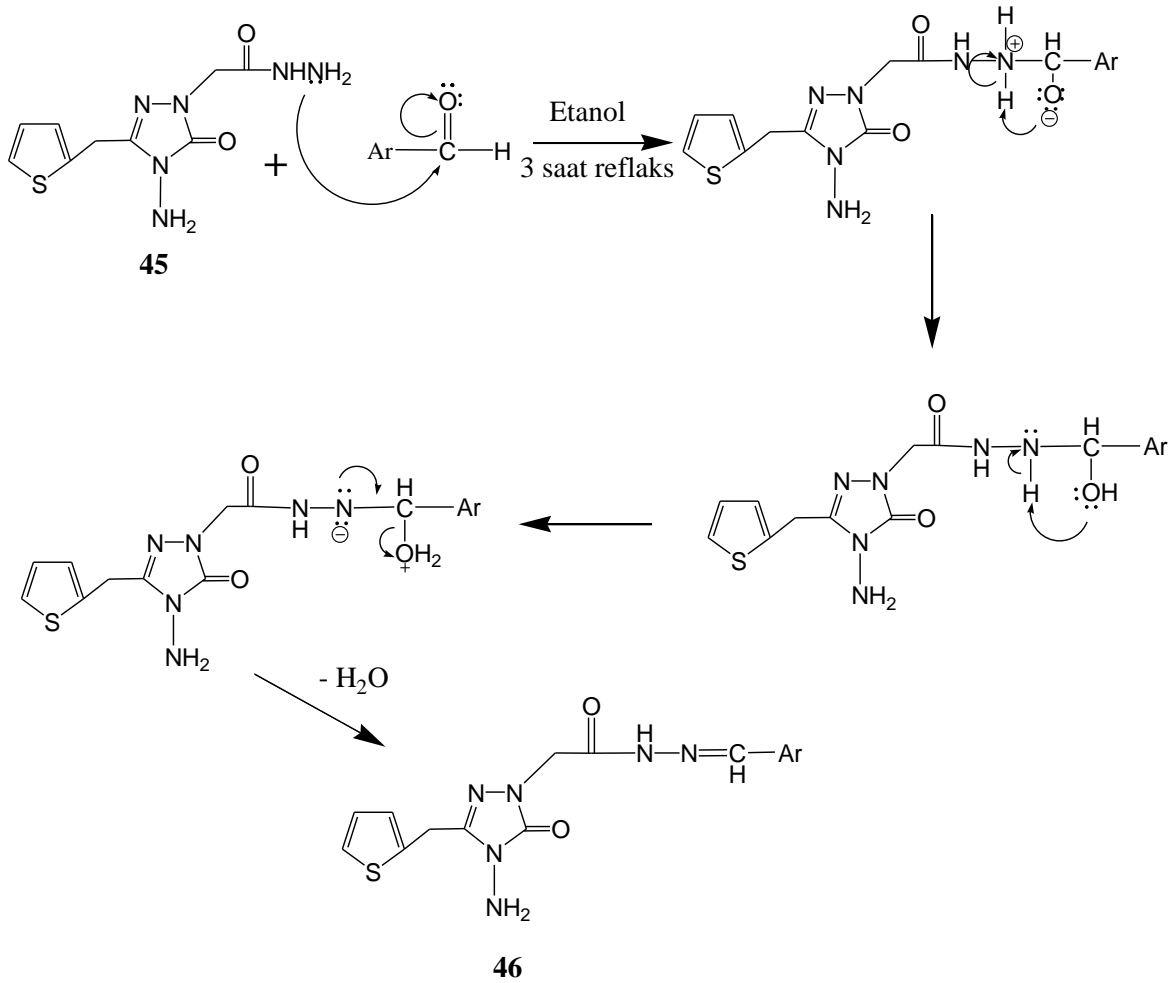
4.3.2. Demir (III) İndirgeme / Antioksidan Güç (FRAP) Tayini

FRAP tayininde bütün bileşikler antioksidan aktivite göstermiştir. Bu testte de 54 nolu bileşik yüksek aktivitelidir. DPPH testinde aktivite göstermeyen 47, 49, 53 ve 55 nolu bileşikler oldukça düşük aktivite göstermişlerdir.

FRAP testinde 50 ve 56 nolu benzen türevleri ile 51 ve 57 nolu metoksibenzen türevleri karşılaştırıldığında, metoksi substituentinin antioksidan aktiviteyi artırdığı görülmektedir. 54 nolu bileşikte furan halkasının yapıya katılmasıyla da benzen türevlerine göre daha yüksek aktivite ortaya çıkmıştır. 47 ve 53 nolu bileşiklerdeki tiyofen ve 49 ve 55 nolu bileşiklerdeki piridin halkaları ise nisbeten daha düşük antioksidan aktivitelerin görülmesine sebep olmuştur.

5. SONUÇLAR

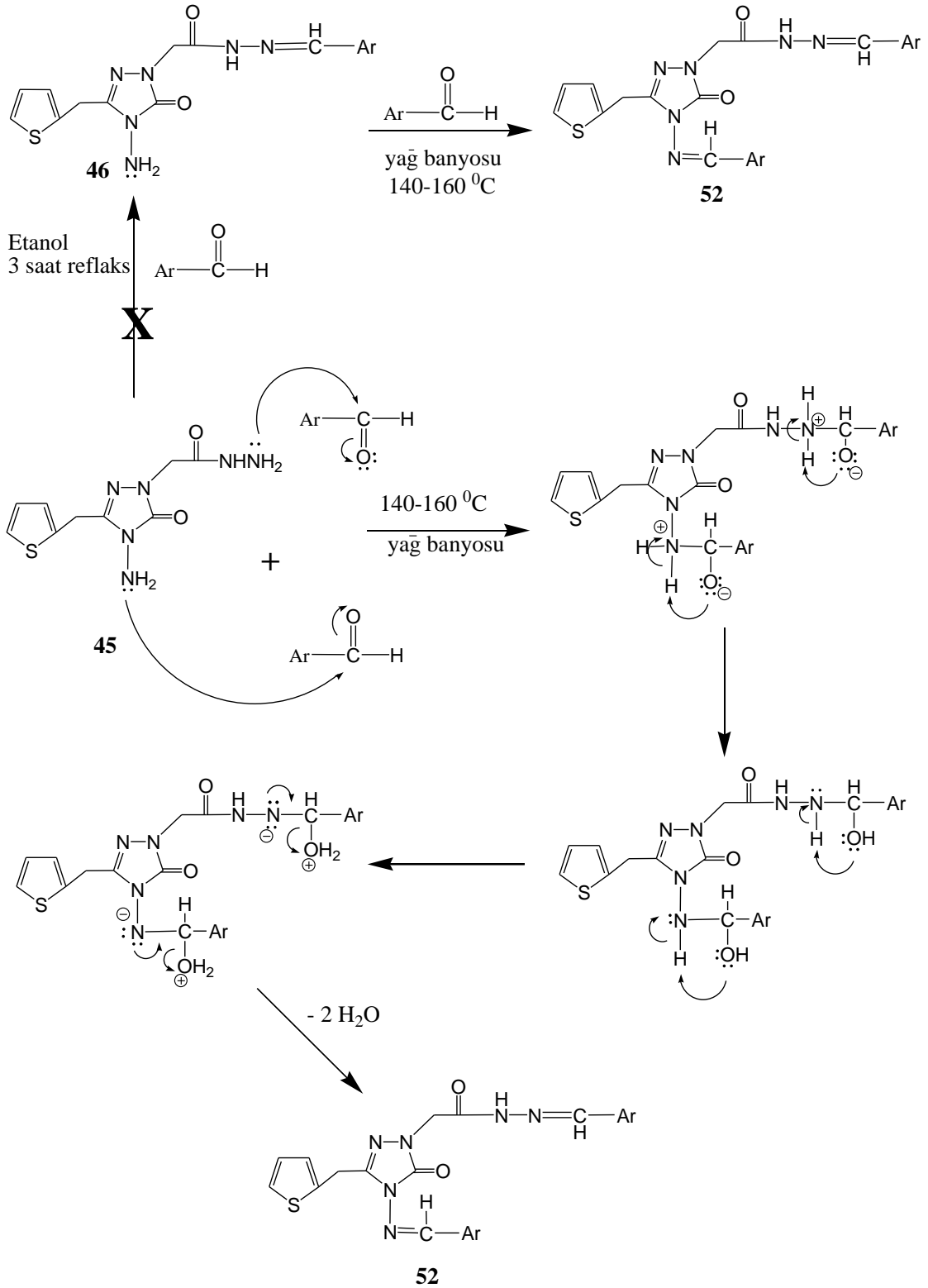
46 tipi bileşiklerin sentezi aşağıdaki reaksiyon gereği gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sonucu (E/Z)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(tiyofen-2-ilmetilen) asetohidrazid (45), (E/Z)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(furan-2-ilmetilen) asetohidrazid (48), (E/Z)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(piridin-3-ilmetilen) asetohidrazid (49), (E/Z)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-benzilidin asetohidrazid (50), (E/Z)-N'-(4-metoksibenzilidin)-2-(4-amino-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il) asetohidrazid (51) bileşikleri sentezlenmiştir.



Reaksiyon, hidrazit ucunun uğta yer alan amino fonksiyonunun aldehitteki karbonil karbonuna saldırısı üzerinden yürümekte olup su eliminasyonu ile sonuçlanmaktadır.

Çalışmamızın ikinci bölümünde yer alan 52 tipi bileşiklerinin sentezi reaksiyon sıcaklığı 140-160⁰C ye yükseltılarak ve 2 ekivalent oranda aromatik aldehit kullanılarak gerçekleştirilmiş olup (E/Z)-2-(5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4-((E)-tiyofen-2-ilmetilenamino)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(tiyofen-2-ilmetilen) asetohidrazid (53), (E/Z)-N'-(furan-2-ilmetilen)-2-(4-((E)-furan-2-ilmetilenamino)-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il) asetohidrazid (54), (E/Z)-2-(5-okso-4-((E)-piridin-3-ilmetilenamino)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(piridin-3-ilmetilen) asetohidrazid (55), (E/Z)-N'-benzilidin-2-(4-((E)-benzilidinamino)-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il) asetohidrazid (56), (E/Z)-N'-(4-metoksibenzilidin)-2-(4-((E)-4-metoksibenzilidinamino)-5-okso-3-(tiyofen-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il) asetohidrazid (57) bileşikleri sentezlenmiştir.

52 tipi bileşiklerin sentezi için bir başka alternatif yöntem olarak 46 tipi bileşiklerin kullanılması yolu denenmiştir. Ancak bu yöntemde reaksiyon verimleri oldukça düşük olup bazı reaksiyonlarda ise yüksek bozunma ürünleri ortaya çıkmıştır. Bu sebeple doğrudan 45 bileşiğinin 2 ekivalent oranda aromatik aldehit ile reaksiyona sokulması yolu tercih edilmiş olup reaksiyon yürüyüşü aşağıda gösterildiği gibidir.



Sentezlenen 46 ve 52 tipi 10 adet orijinal bileşik gram negatif ve gram pozitif bakterilere, maya ve mantarlara karşı test edilmiş olup, bu testler sonucu sentezlenen 46 ve

52 tipi 10 adet bileşimin antimikrobiyal aktiviteye sahip olmadığı gözlenmiştir. Elde edilen veriler Tablo 9 ve Tablo 10 olarak bulgular bölümünde sunulmuştur.

Çalışmada test edilen Schiff bazı bileşiklerinin, DPPH radikal temizleme aktivitesi ve demir indirgeme / antioksidan güç (FRAP) yöntemleriyle belirlenen antioksidan aktivitelerinin genel olarak düşük olduğu gözlenmiştir. Kullanılan iki ölçüm yöntemiyle elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında 54 nolu furan substituentli bileşimin her iki testte de diğerlerine kıyasla yüksek aktiviteli olduğu görülmektedir. Çalışmada kullanılan FRAP testinde, test edilen 10 bileşimin hepsi az da olsa antioksidan etki göstermiştir. FRAP testinde furan ve metoksibenzen substituentli bileşiklerin daha yüksek aktiviteli olduğu görülmektedir. DPPH testinde ise çalışılan 200 µg/mL konsantrasyonda sadece 48 ve 54 nolu bileşikler aktivite göstermiştir. Bu iki bileşimin de DPPH ile reaksiyonları yavaş seyretmektedir ve 60 dakikalık süreçte tamamlanmamıştır.

ÖNERİLER

Çalışmamızda, hidrazit ve amino fonksiyonları üzerinden ayrı ayrı schiff bazlarının oluşturulması başarılmıştır. Sentezlenen bileşiklerden furan türevi 48 ve 54 nolu bileşiklerin antioksidan özelliklere sahip olduğu gözlenmektedir. Bu özelliklerin belirlenmesinde özellikle çözünme zorlukları sebebi ile bazı biyokimyasal özelliklerinin belirlenmesinde güçlüklerle karşılaşmıştır. Bu güçlüklerin önlenmesi için bu tip bileşiklerde çözünürlüğü artıracak bazı karboksilik veya sülfü gruplarının bağlanması bir çözüm olarak görülmektedir. Diğer yandan sentezlenen iki grup bileşiklerde de özellikle furan türevi (48 ve 54) bileşiklerde ümit verici antioksidan aktiviteler gözlenmiş olması bu halkanın yer aldığı, benzer türevler eşliğinde fonksiyonlandırılarak çeşitlendirilmesi, daha ileri antioksidan aktivitelerin gözlenmesi sonucunu doğurabilir.

Ayrıca, sentezlenen bileşiklerin farmakolojik yada biyokimyasal diğer özelliklerinin incelenmesi yeni bazı özelliklerin ortaya konmasında faydalı olacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Ram, V.J., Mishra, L., Pandey, N.H., Kushwaha, D.S., Pieters, L.A.C. ve 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, J. Heterocycl. Chem., 27 (1990) 351-355.
2. El-Khawass, S.M. ve Habib, N.S., Synthesis of 1,2,4-triazole, 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole and 1,2,4-triazolo [3,4-b][1,3,4]thiadiazine derivatives of benzotriazole, J. Heterocycl. Chem., 26 (1989) 177-181.
3. Muhi-Eldeen, Z., Nadir, M., Aljobory, N.R., Hussein, F. ve Stohs, S.J., Synthesis and antimicrobial evaluation of 3-(4-tert-amino-2-butynyl)thio and alkyl/alkenylthio-4,5-disubstituted-4H-1,2,4-triazoles, Eur. J. Med. Chem., 26 (1991) 237-241.
4. Ashour, F.A. ve Almazroa, S.A., Synthesis of certain thiosemicarbazide and triazole derivatives as potential antimicrobial agents, IIFarmaco, 45 (1990)1207-1218.
5. Gürsoy, A., Demirayak, S., Cesur, Z., Reisch, J. ve Ötük, G., Synthesis of some new hydrazide hydrazones, thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as possible antimicrobials, Pharmazie, 45 (1990) 246-250.
6. Kritsanida, M., Mouroutsou, A., Marakos, P., Pouli, N., Papakonstantinou-Garoufalias, S., Pannecouque, C., Witvouw, M. ve 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, IIFarmaco, 57 (2002) 253-257.
7. Tozkoparan, B., Küpeli, E., Yeşilada, E. ve Ertan, M., Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazole and corresponding sulfones with antiinflammatory analgesic activity, Bioorg. Med. Chem., 15 (2007) 1808-1814.
8. Kelley, J.L., Koble, C.S., Davis, R.G., McLean, E.W., Soroko, F.E. ve Cooper, B.R., 1-(Fluorobenzyl)-4-amino- 1H-1,2,3-triazolo [4,5-c]pyridines: synthesis and anticonvulsant activity, J. Med. Chem., 38 (1995) 4131-4134.
9. Küçükgülzel, I., Küçükgülzel, S.G., Rollas, S. ve Kiraz, M., Some 3-thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials, Bioorg. Med. Chem. Lett., 11 (2001) 1703-1707.
10. Howell, A., Cuzick, J., Baum, M., Buzdar, A., Dowsett, M., Forbes, J.F., Hochtin-Boes, G., Houghton, J., Locker, G.Y. ve Tobias, J.S., ATAC Trialists Group, Results 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.

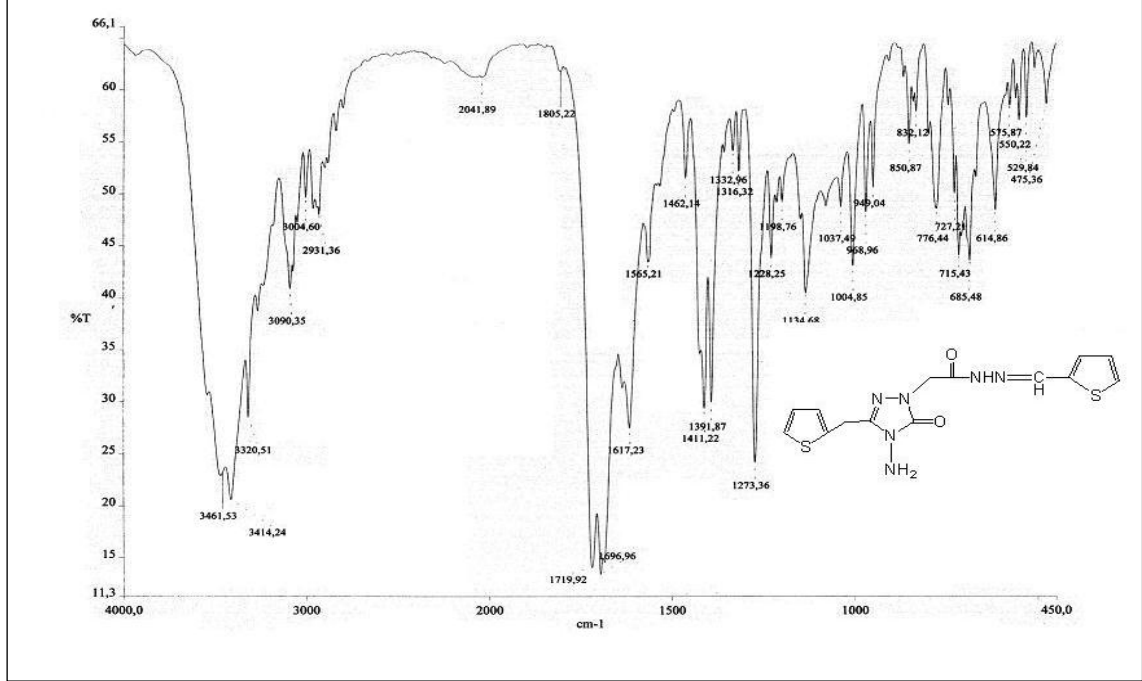
11. Turan-Zitouni, G., Kaplancikli, Z.A., Erol, K. ve Killic, F.S., Synthesis and analgesic activity of some triazoles and triazolo thiadiazines, IFarmaco, 54 (1999) 218-223.
12. Ghannoum, M. ve Rice, L.B., Antifungal agents: mode of action, mechanism of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance, Clin. Microbiol. Rev., 12 (1999) 501-517.
13. Mhasalkar, M.Y., Shah, M.H. ve Nikam, S.T., Further studies in substituted 4H-1,2,4-triazoles for possible hypoglycemic activity, J. Med. Chem., 14,3(1971) 260-262.
14. Delgado, J.N. ve 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. ve Oritz, J.A., New Triazole Antifungal Agents Derived from Mercaptomethylisoxazoles, J. Hetero. Chem., 29 (1992) 1557-1560.
16. Nasser S.A.M. Khalil., Efficient synthesis of novel 1,2,4-triazole fused acyclic and 21-28 membered macrocyclic and/or lariat macrocyclic oxazathia crown compounds with potential antimicrobial activity, European Journal of Medicinal Chemistry, 45 (2010) 5265-5277.
17. Mullican, M.D., Wilson, M.W., Conner, D.T., Kostlan, C.R., Schrier, D.J. ve Dyer, R.D., Design of 5-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles as Orally-Active, Non-nucleosidic Anti-inflammatory Agents, J. Med. Chem., 36 (1993) 1090-1099.
18. Hewawasam, P., Erway, M., Thalody, G., Weiner, H., Boissard, C. G., Gribkoff, V. K., Meanwell, N. A., Lodge, N. ve Starrett, J. E., The Synthesis and Structure-Activity Relationships of 1,3-Diaryl 1,2,4-(4H)-triazol-5-ones: A new Class of Calcium Dependent Large Conductance Potassium (Maxi-D) Channel Opener Targeted for Urge Urinary Incontinence, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 108 (2003) 701-704.
19. Foks, H., Mieczkowska, J., Janowiec, M., Zwolska, Z. ve Andrejczyk, Z., Synthesis and Tuberculostatic Activity of Methyl 3-Isonicotinoyl-Dithiocarbamate and S-S1-Dimethyl Dithiocarbonate Isonicotinoyl hydrazone and Their Reactions with Amines and Hydrazines, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 38 (2002) 809-816.
20. Lesyk, R., Vladzimirska, O., Holota, S., Zaprutko, L. ve Gzella, A., New 5-substituted thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6-ones: Synthesis and anticancer evaluation, European Journal of Medicinal Chemistry, 42 (2007) 641-648.
21. Asami, T., Ki Min, Y., Nagata, N., Yamagishi, K., Takatsuto, S., Fujioka, S., Murofushi, N., Yamaguchi I. ve Yoshida, S., Characterization of Brassinazole, a Triazole-Type Brassinosteroid Biosynthesis Inhibitor, Plant Physiol, 123 (2000) 93-100.

22. Pardeshi, S. ve Bobade, V.D., Synthesis and biological evaluation of some novel triazol-3-ones as antimicrobial agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21 (2011) 6559-6562.
23. Su, Y., Jiang, Z., Hong, D., Lu, P., Wang, Y. ve Lin, X., Cascade synthesis of substituted 4-amino-1,2,4-triazol-3-ones from aldehyde hydrazones and azodicarboxylates, Tetrahedron, 66 (2010) 2427–2432.
24. Hewawasam, P., Erway, M., Thalody, G., Weiner, H., Boissard, C.G., Gribkoff, V.K., Meanwell, N.A., Lodge, N., John E. ve Starrett, Jr., The Synthesis and Structure–Activity Relationships of 1,3-Diaryl 1,2,4-(4H)-triazol-5-ones: A New Class of Calcium-Dependent, Large Conductance, Potassium (Maxi-K) Channel Opener Targeted for Urge Urinary Incontinence, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 12 (2002) 1117–1120.
25. Tseng, W-C., Wang, L-Y., Wu, T-S. ve Wong, F-F., One-flask synthesis to 3,5-disubstituted 1,2,4-triazoles from aldehydes with hydrazonoyl hydrochlorides via 1,3-dipolar cycloaddition, Tetrahedron, 67 (2011) 5339-5345.
26. Molvi, K.I., Mansuri, M., Sudarsanam, V., Patel, M.M., Andrabi S.M.A. ve Haque, N., Synthesis, anti-inflammatory, analgesic and antioxidant activities of some tetrasubstituted thiophenes, Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 23 (2008) 829-838.
27. Kulandasamy, R., Adhikari, A.V. ve Stables, J.P., A new class of anticonvulsants possessing 6 Hz activity: 3,4-Dialkylthiophene bishydrazones, European Journal of Medicinal Chemistry, 44 (2009) 4376–4384.
28. Zhao, B., Liu, D., Peng, L., Li, H., Shen, P., Xiang, N., Liu, Y. ve Tan, S., Effect of oxadiazole side chains based on alternating fluorene–thiophene copolymers for photovoltaic cells, European Polymer Journal, 45 (2009) 2079–2086.
29. Sari, N., Arslan, S., Loğoğlu, E. ve Sakıyan, I., 2003. Antibacterial Activities of Some New Aminoacid-Schiff Bases, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Dergisi, 16 ,2 283-288.
30. Siddiqi, K.S., Kureshy, R.I., Khan, N.H., Tabassum, S. ve Zaidi, S., Characterization and toxicity of lanthanide complexes with nitrogen- and sulphur-containing Schiff bases, Inorganic Chimica Acta, 151, 2 (1988) 95-100.
31. Vyas, K.M., Jadeja, R.N., Gupta, V. K. ve Surati, K.R., Synthesis, characterization and crystal structure of some bidentate heterocyclic Schiff base ligands of 4-toluyol pyrazolones and its mononuclear Cu(II) complexes, Journal of Molecular Structure, 990 (2011) 110-120.
32. Ocak, M., Gümrükçüoğlu, N., Ocak, Ü., Buschmann, H.-J. ve Schollmeyer, E., The Synthesis of New Triazole Ligands and Determination of Complex Stability Constant with Transition Metal Cations in Aqueous Media, Journal of Solution Chemistry, 37 (2008) 1489-1497.

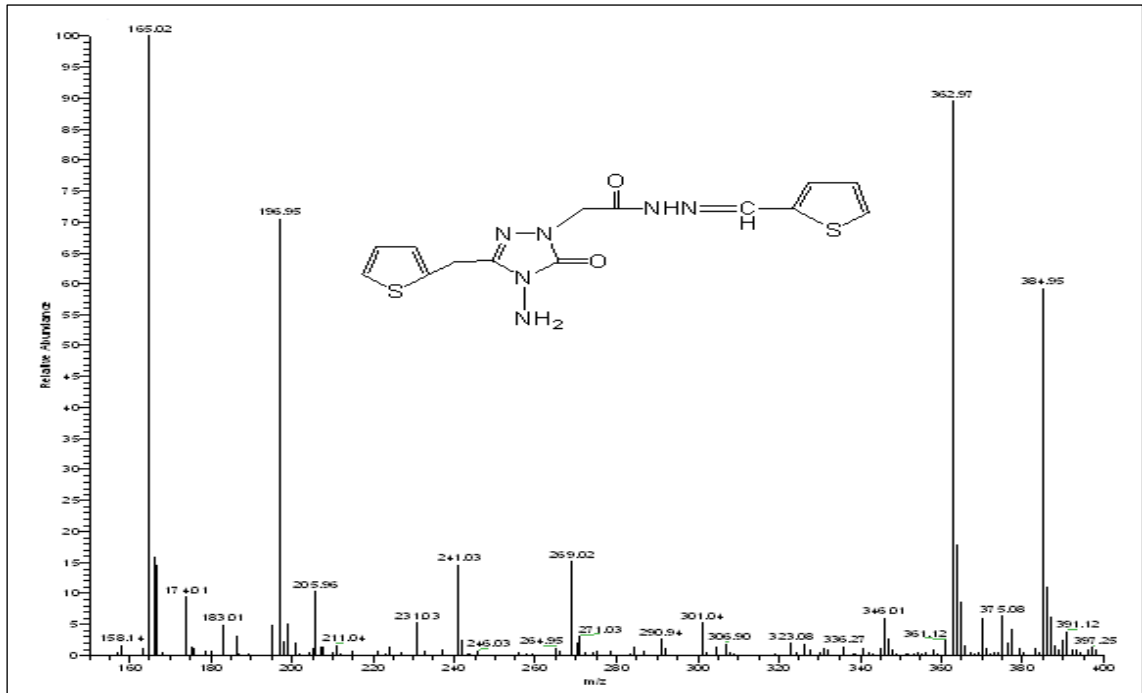
33. Jiang, J.J., Chang, T.C., Hsu, W.L., Hwang, J.M. ve Hsu, L.Y., Synthesis and biological activity of sulfur-containing aryl-aldehyde Schiff bases, Chemical Pharmaceutical Bulletin, 51 (2003) 1307-1310.
34. Da Silva, C. M., Da Silva, D. L., Modolo, L.V., Alves, R. B., De Resende, M. A., Martins, C.V.B. ve De Fatima, A., Schiff base : A short review of their antimicrobial activities, Journal of Advanced Research, 2 (2011) 1–8.
35. Küçükgül, S. G., Mazi, A., Şahin, F., Öztürk, S. ve Stables, J., Synthesis and biological activities of diflunisal hydrazide-hydrazones, European Journal of Medicinal Chemistry, 38 (2003) 1005-1013.
36. Rollas, S., Gulerman, N. ve Erdeniz, H., Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazolines II Farmaco, 57 (2002) 171–174.
37. Zhang, N., Fan, Y., Zhang, Z., Zuo, J., Zhang, P., Wang, Q., Liu, S. ve 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 Communications, 22 (2012) 68–72.
38. Daver M. Boghaei ve Sajjad Mohebi, 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.
39. Issaadi, S., Douadi, T., Zouaoui, A., Chafaa, S., Khan, M.A. ve Bouet, G., Novel thiophene symmetrical Schiff base compounds as corrosion inhibitor for mild steel in acidic media, Corrosion Science, 53 (2011) 1484–1488.
40. Ahmad, I., Mehmood, Z. ve Mohammed, F., Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties, Journal of Ethnopharmacology, 62 (1998) 183-193.
41. 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, 23 (18), 2003.
42. Cuendet, M., Hostettmann, P. ve Potterat, O., Iridoid Glucosides with Free Radical Scavenging Properties from *Fagraea blumei*, Helv. Chim. Acta, 80 (1997) 1144-1152.
43. Oyaizu, M., Studies on Product of Browning Reaction Prepared from Glucose Amine, Jap. J. Nutr., 44 (1986) 307-315.
44. Benzie, I.F.F. ve Strain, J.J., The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of Antioxidant Power: The FRAP Assay, Anal. Biochem., 239 (1996) 70-76.

45. Aylıkçı, V., E. Cengiz, E., Apaydın, G., Ünver, Ü., Sancak, K. ve Tıraşoğlu, E., Influence of functional group effect on the K-shell X-ray production cross-sections and average fluorescence yields of sulphur in 1,2,4-triazol-5-one compounds containing thiophene, Chemical Physics Letters ,461 (2008) 332–337.
46. Ünver, Y., Metilen Köprülü Azollerin Sentezi ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi, K.T.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2006.
47. Bektaş,H., Demirbaş, A., Demirbaş, N. ve Karaoğlu, Ş.A., Synthesis and biological activity studies of new hybrid molecules containing tryptamine moiety, Med.Chem.Res., 21 (2012) 212-223.
48. Bektaş, H., Demirbaş, A., Demirbaş, N. ve Karaoğlu, Ş.A., Synthesis of some new biheterocyclic triazole derivatives and evaluation of their antimicrobial activity, Turk. J. Chem., 34 (2010) 1-16.
49. Yılmaz, I., Arslan, N.B., Kazak, C., Sancak, K. ve Ünver, Y., 4-(2-Pyridylmethyleneamino)-3-(2-thienylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H) -one, Acta Crystallographica Section E , E62 (2006) 3067-3068.
50. Ustabaş, R., Çoruh, U., Sancak, K., Ünver, Y. ve Vazquez-Lopez, E.M., 1-(Benzoylmethyl) -4- [(2,4-dichlorobenzyl idene) amino]-3-(2-thienylmethyl)-4,5-dihydro -1H-1,2,4-triazol-5-one, Acta Crystallographica Section E , E63 (2007) 2982–2983.

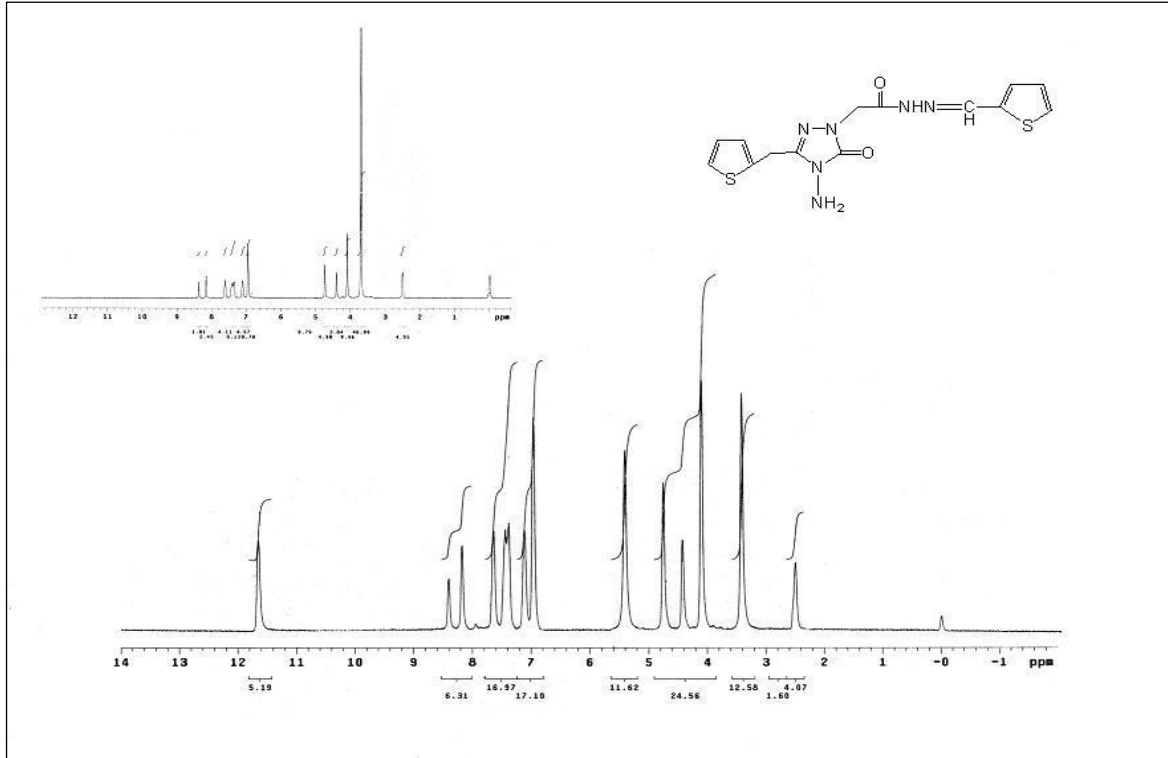
7. EKLER



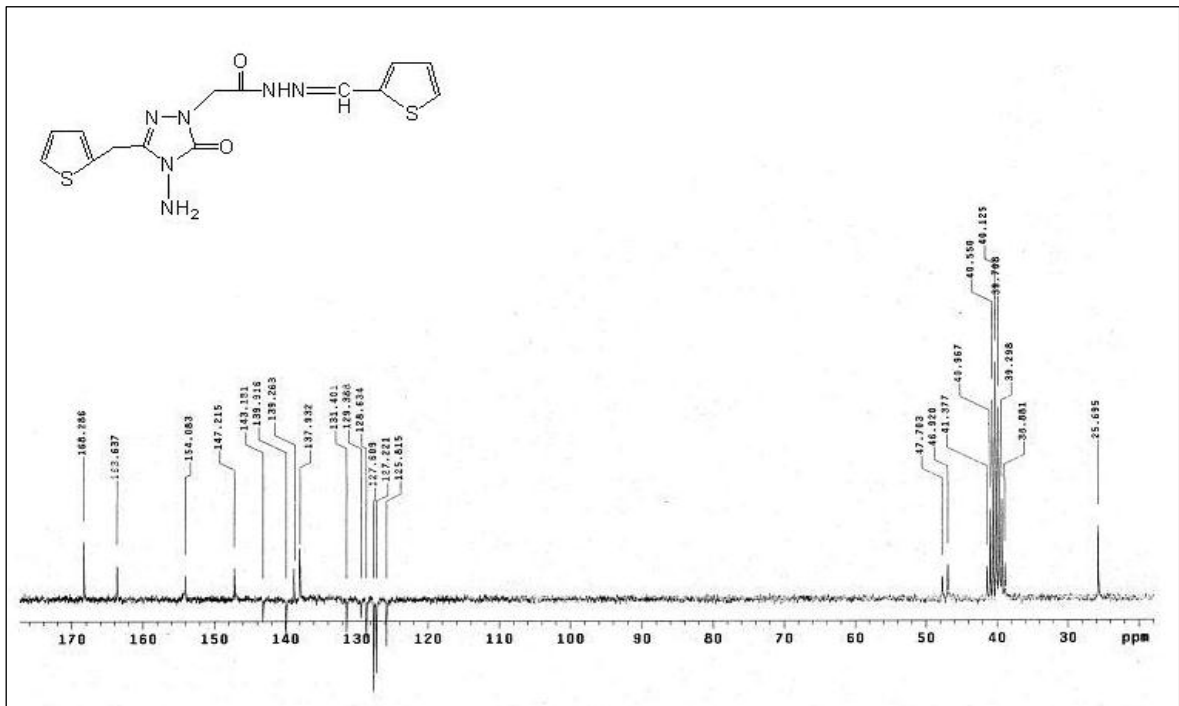
Ek Şekil 1. 47 bileşiğinin FT-IR spektrumu (KBr)



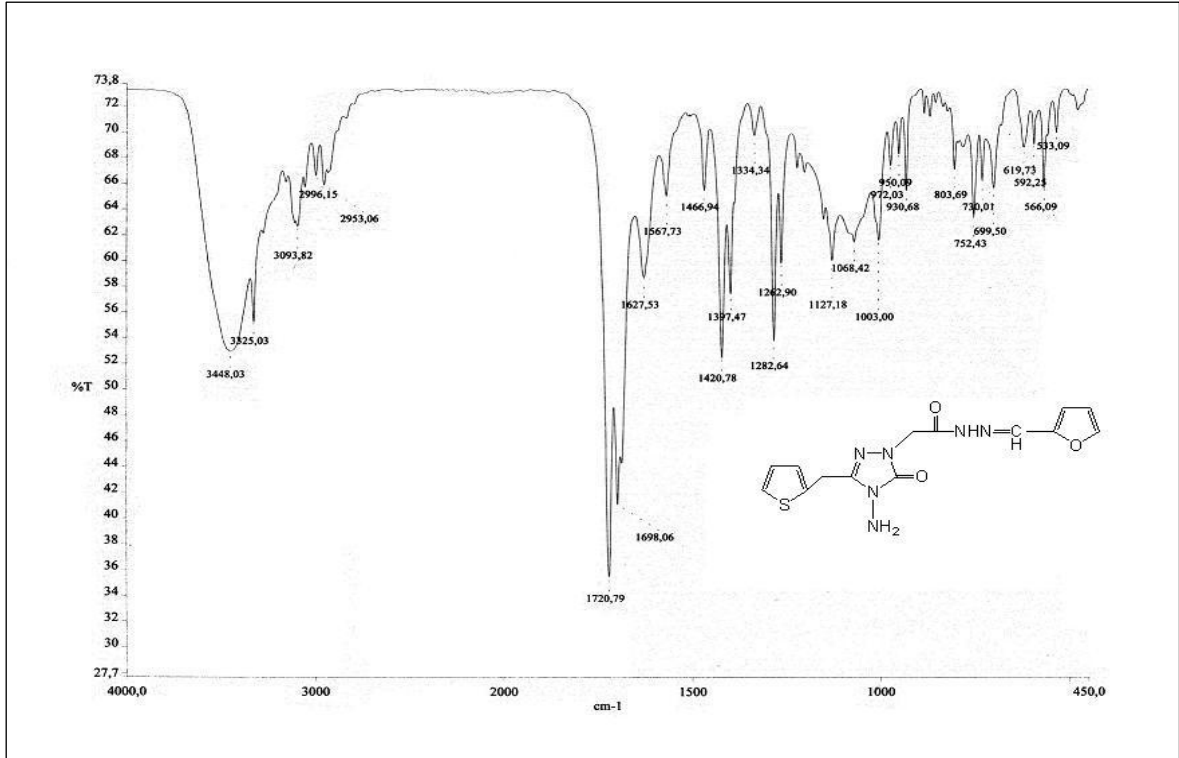
Ek Şekil 2. 47 bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



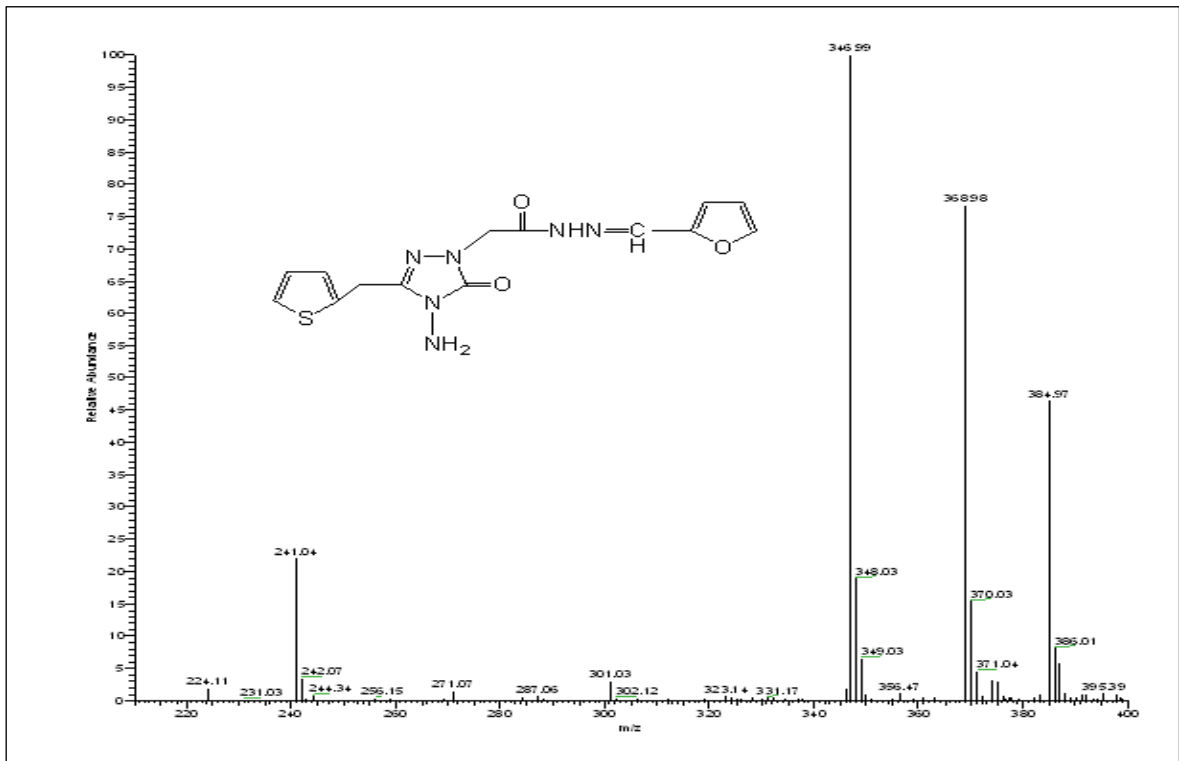
Ek Şekil 3. 47 bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR ve D₂O değişimi spektrumu (DMSO₆)



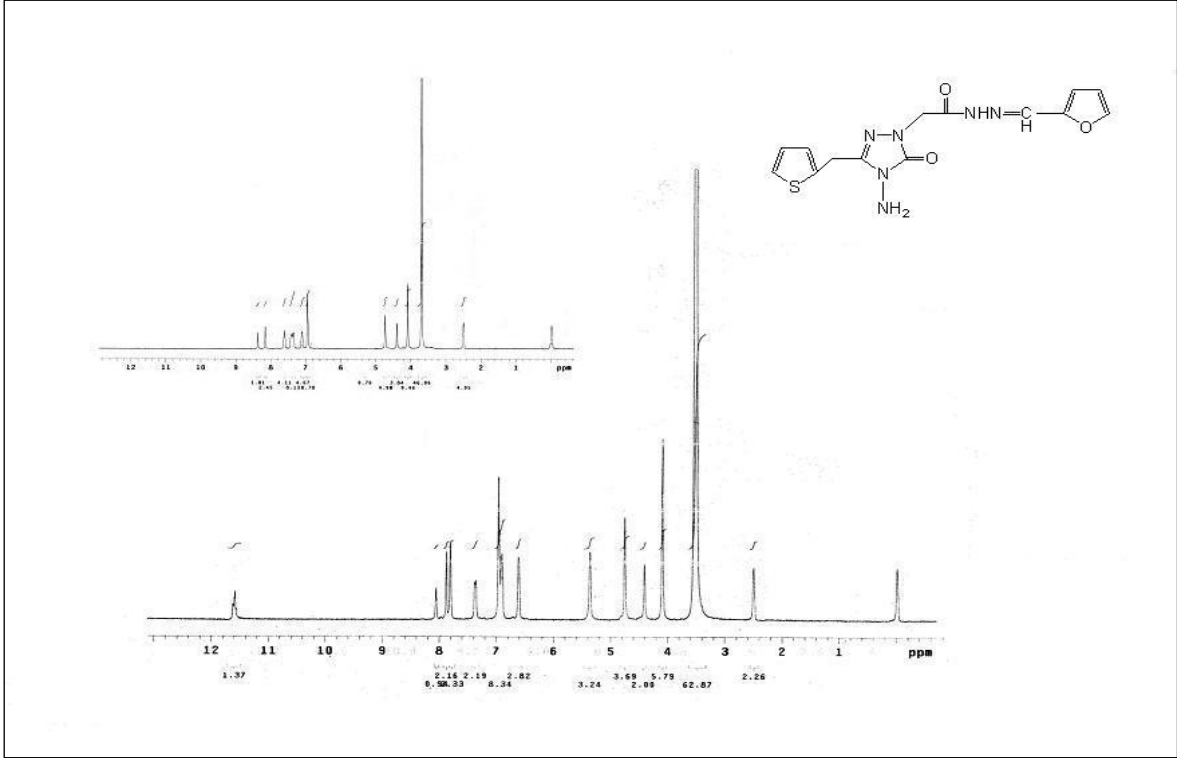
Ek Şekil 4. 47 bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR (APT) spektrumu (DMSO₆)



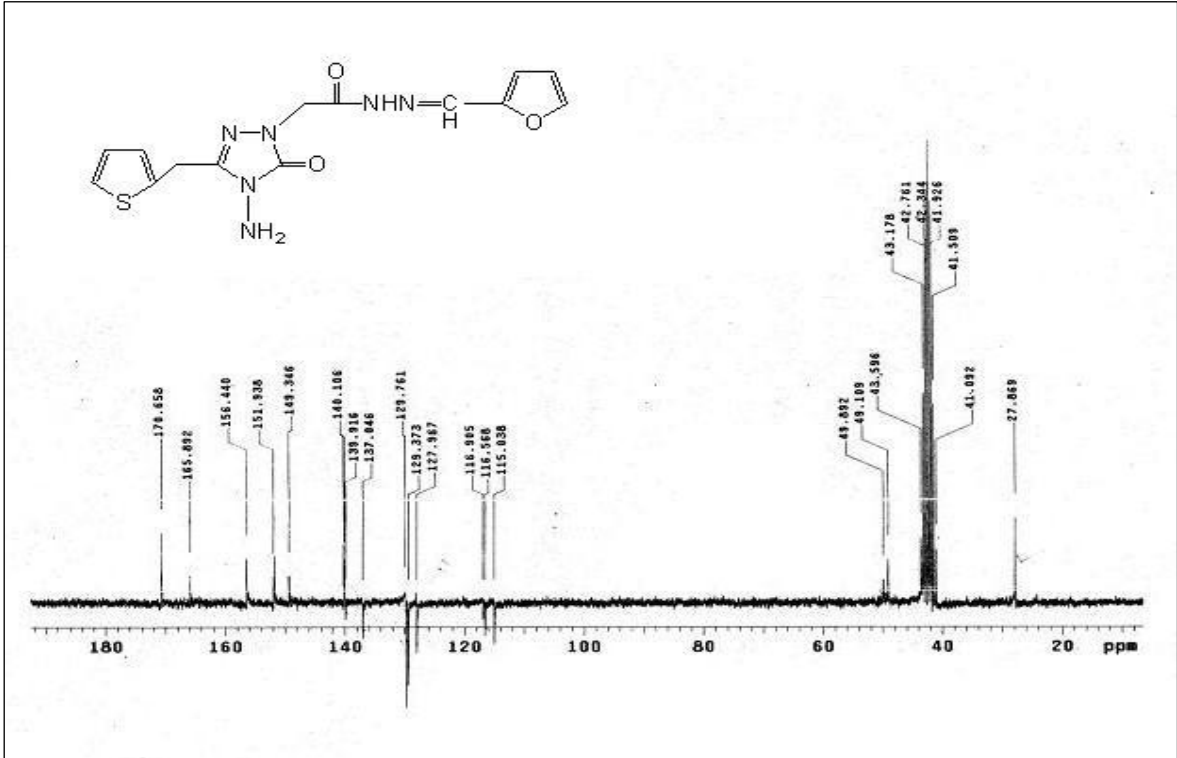
Ek Şekil 5. 48 bileşiğinin FT-IR spektrumu (KBr)



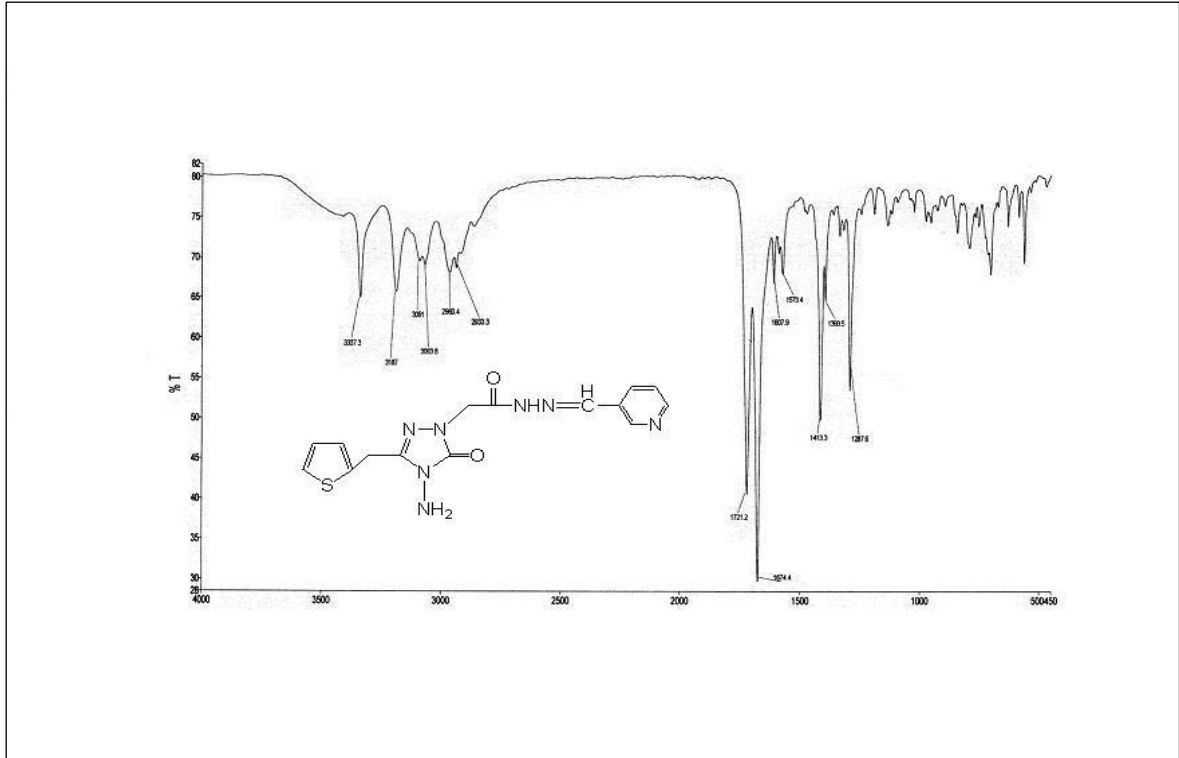
Ek Şekil 6. 48 bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



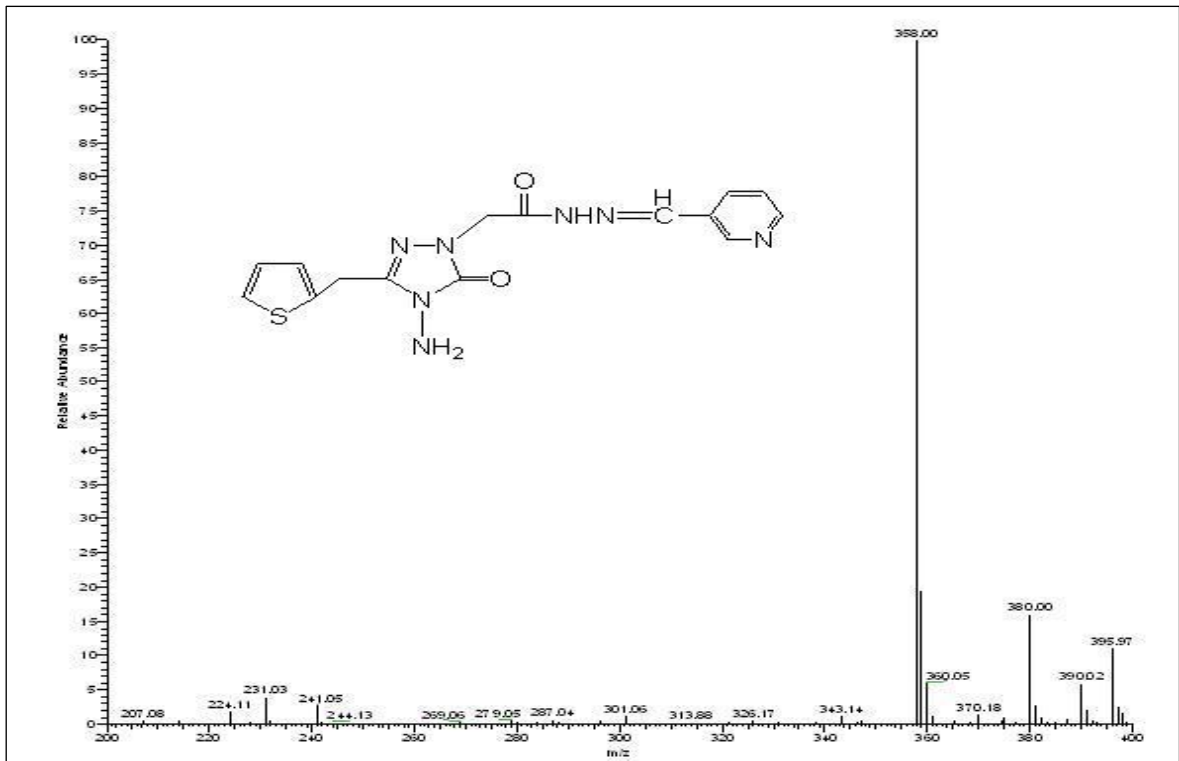
Ek Şekil 7.48 bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR ve D₂O değişimi spektrumu (DMSO₆)



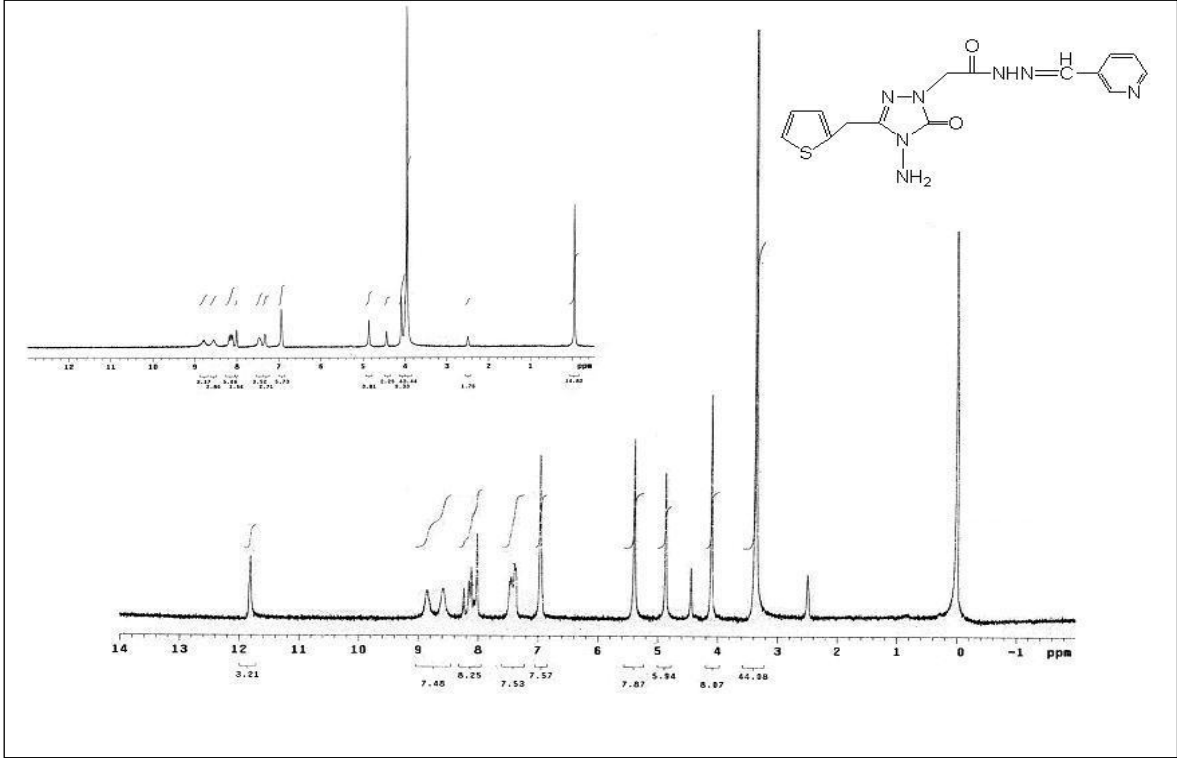
Ek Şekil 8. 48 bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR (APT) spektrumu (DMSO₆)



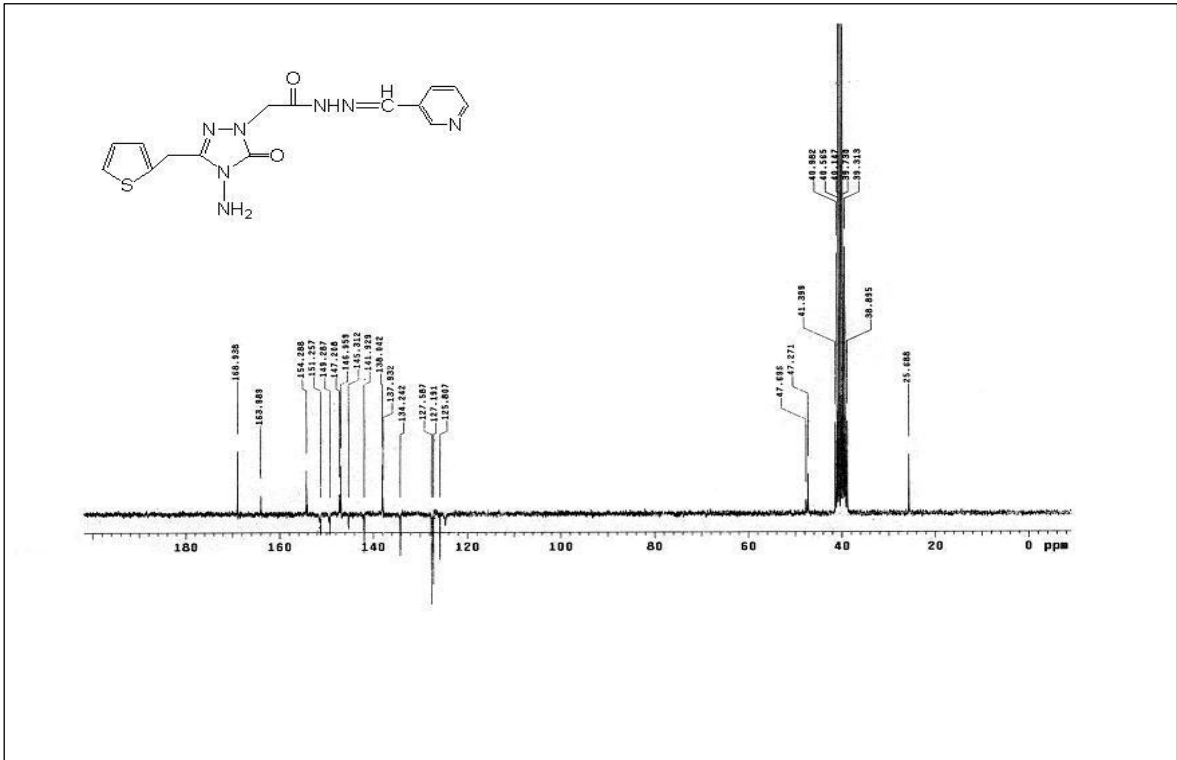
Ek Şekil 9. 49 bileşiğinin FT-IR spektrumu (KBr)



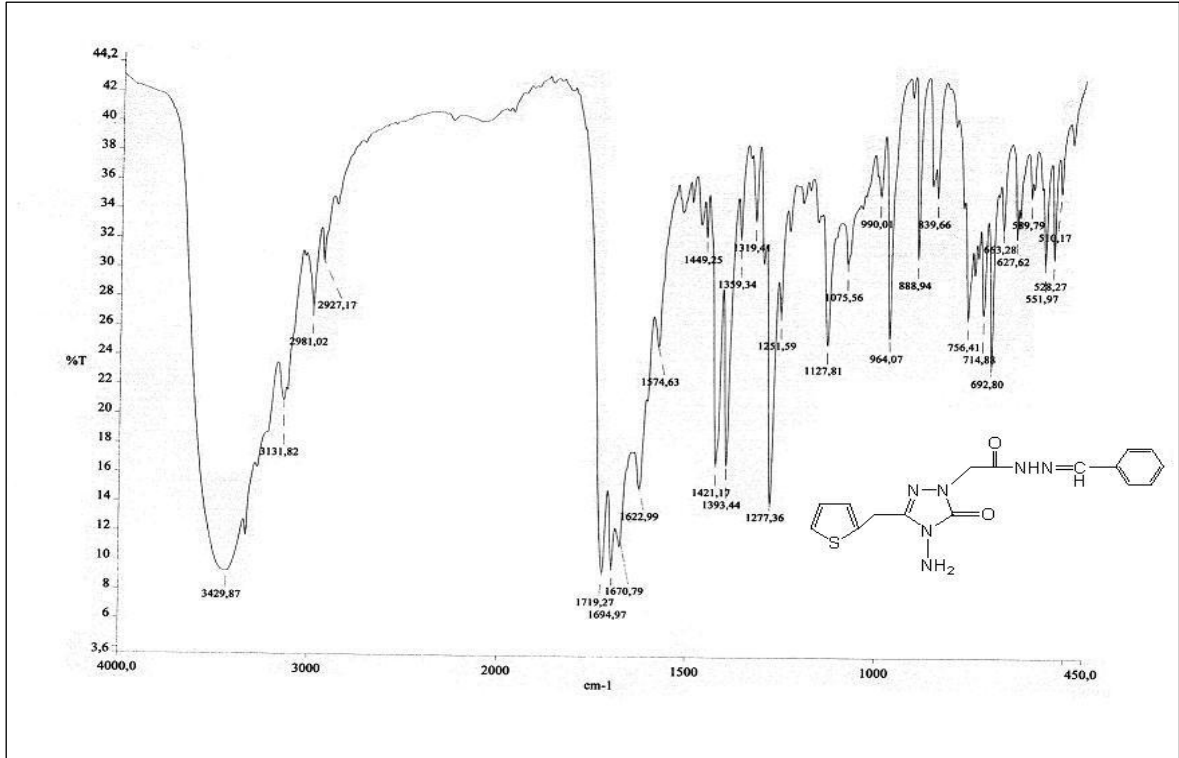
Ek Şekil 10. 49 bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



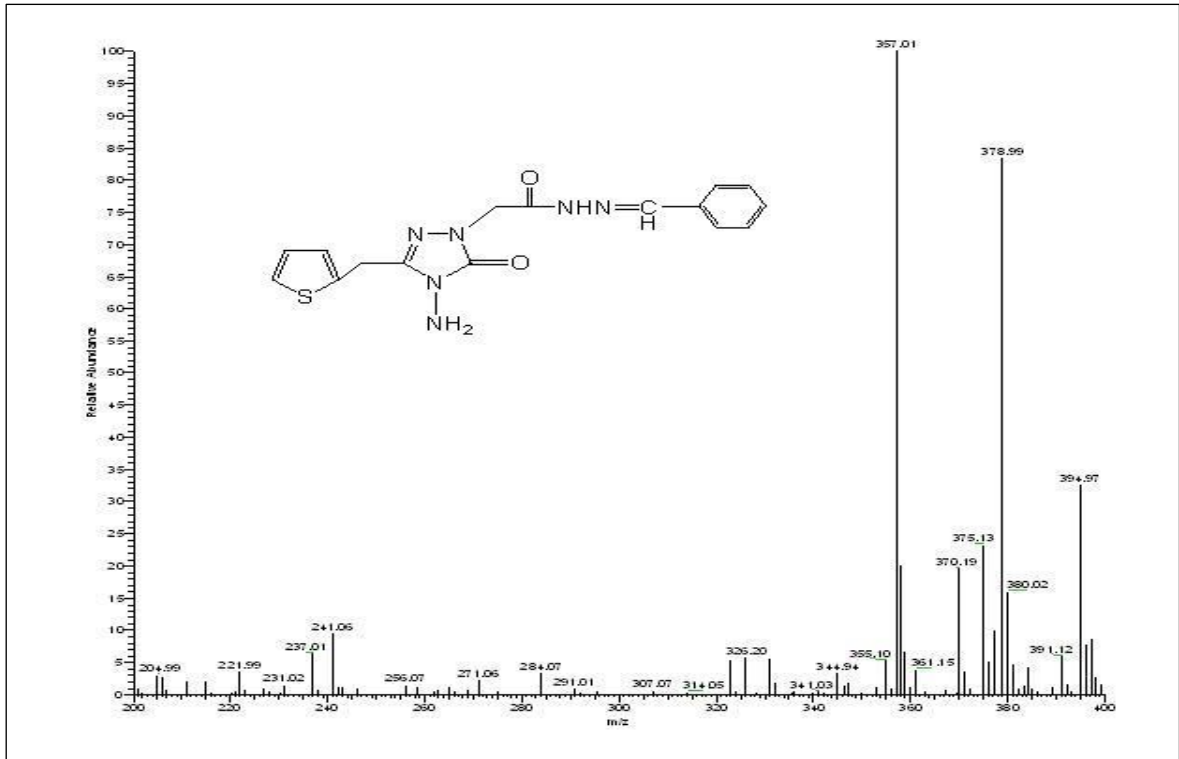
Ek Şekil 11. 49 bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR ve D₂O değişimi spektrumu (DMSO₆)



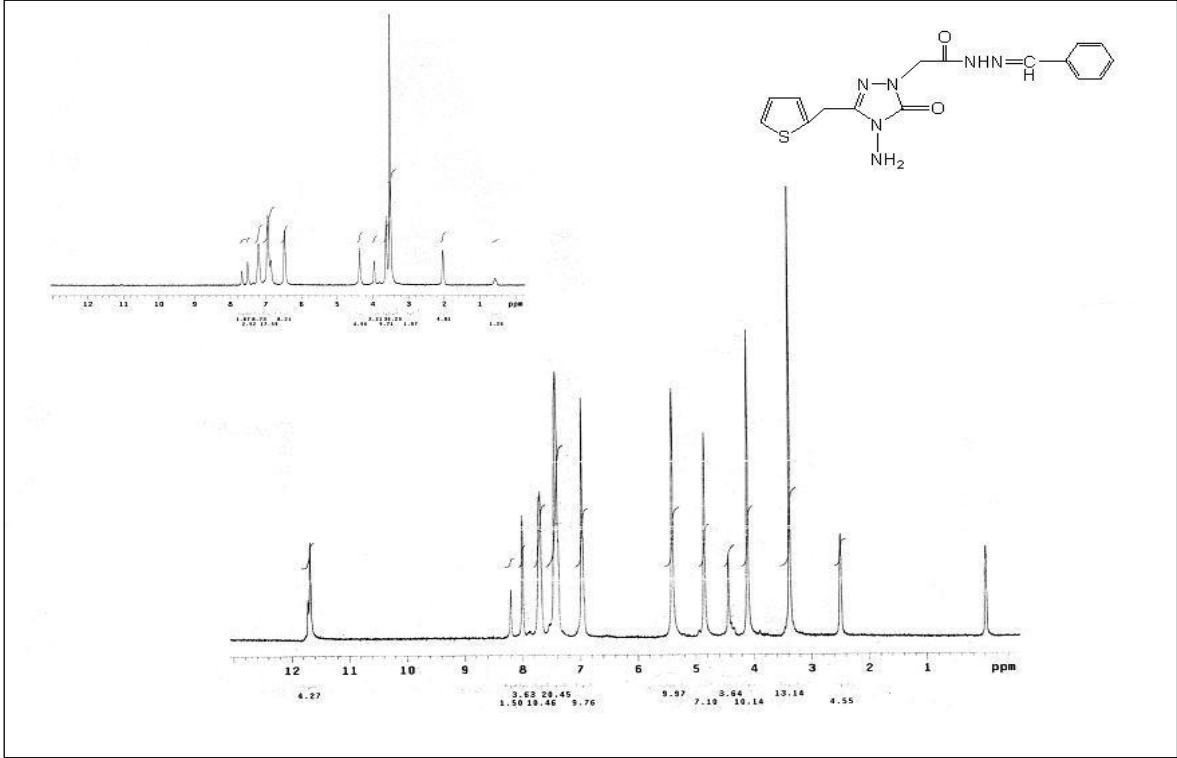
Ek Şekil 12. 49 bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR (APT) spektrumu (DMSO₆)



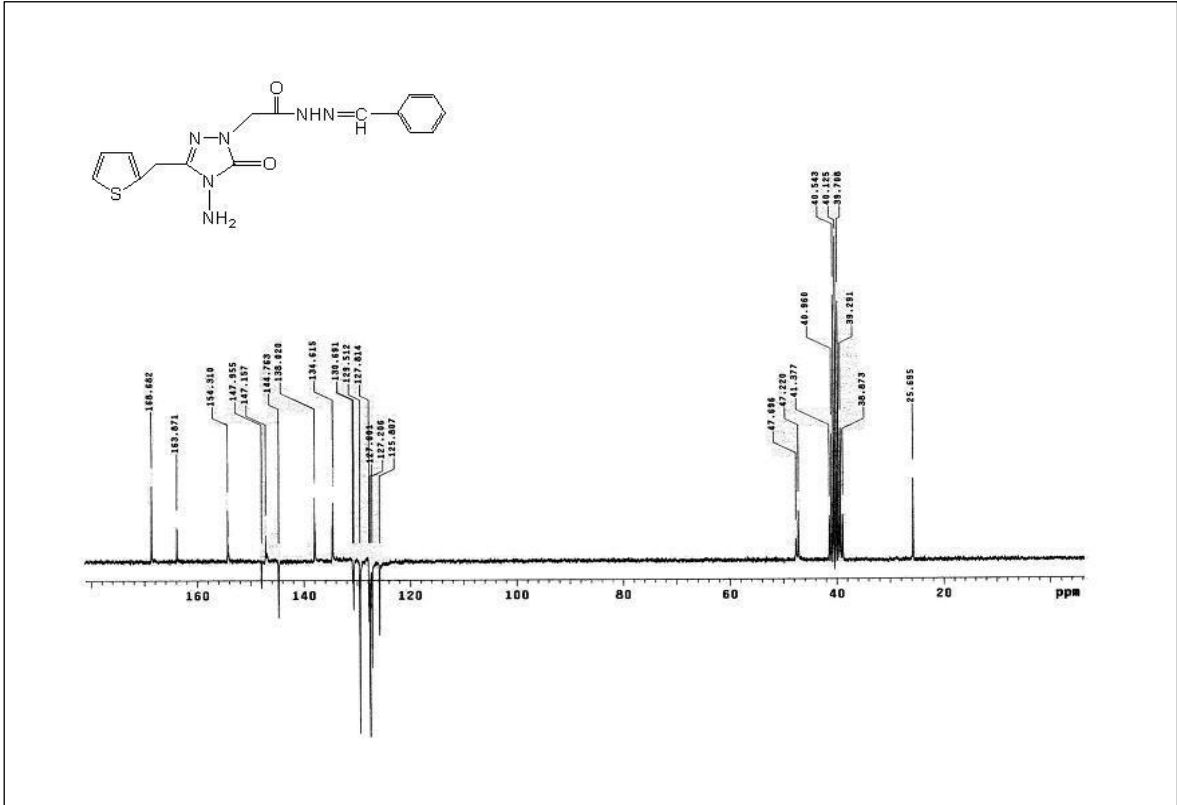
Ek Şekil 13. 50 bileşiğinin FT-IR spektrumu (KBr)



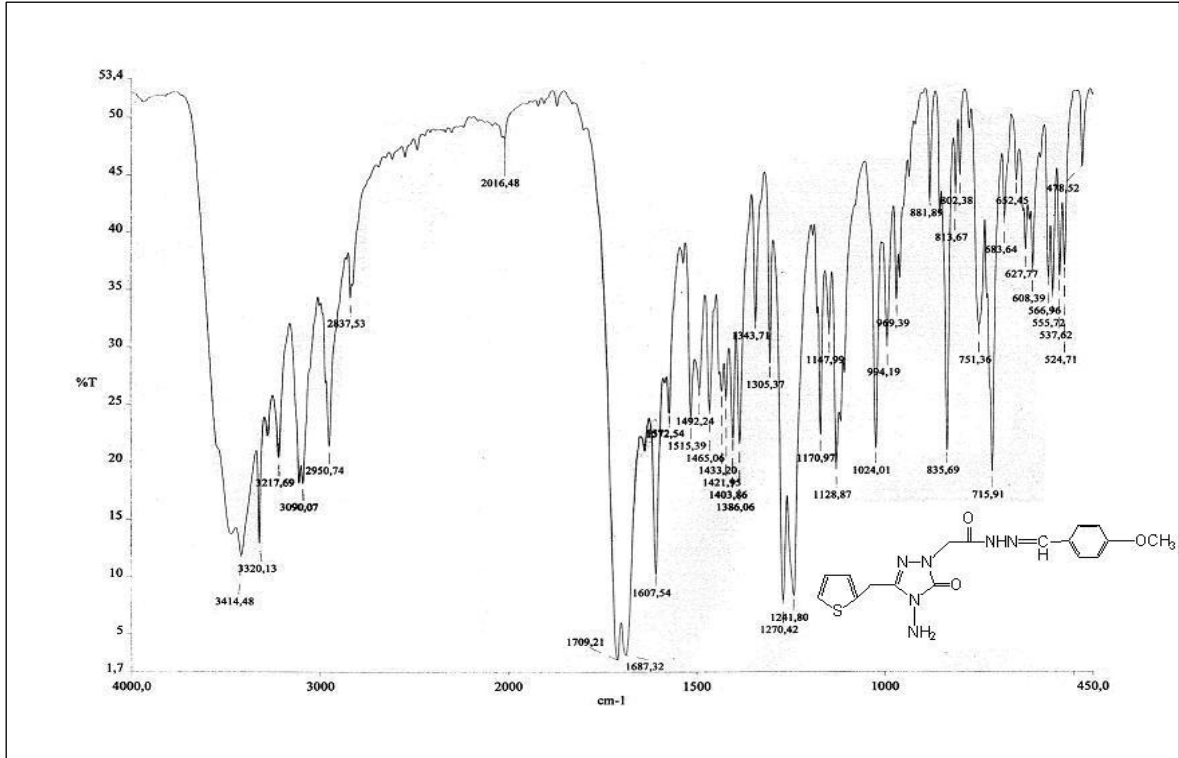
Ek Şekil 14. 50 bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



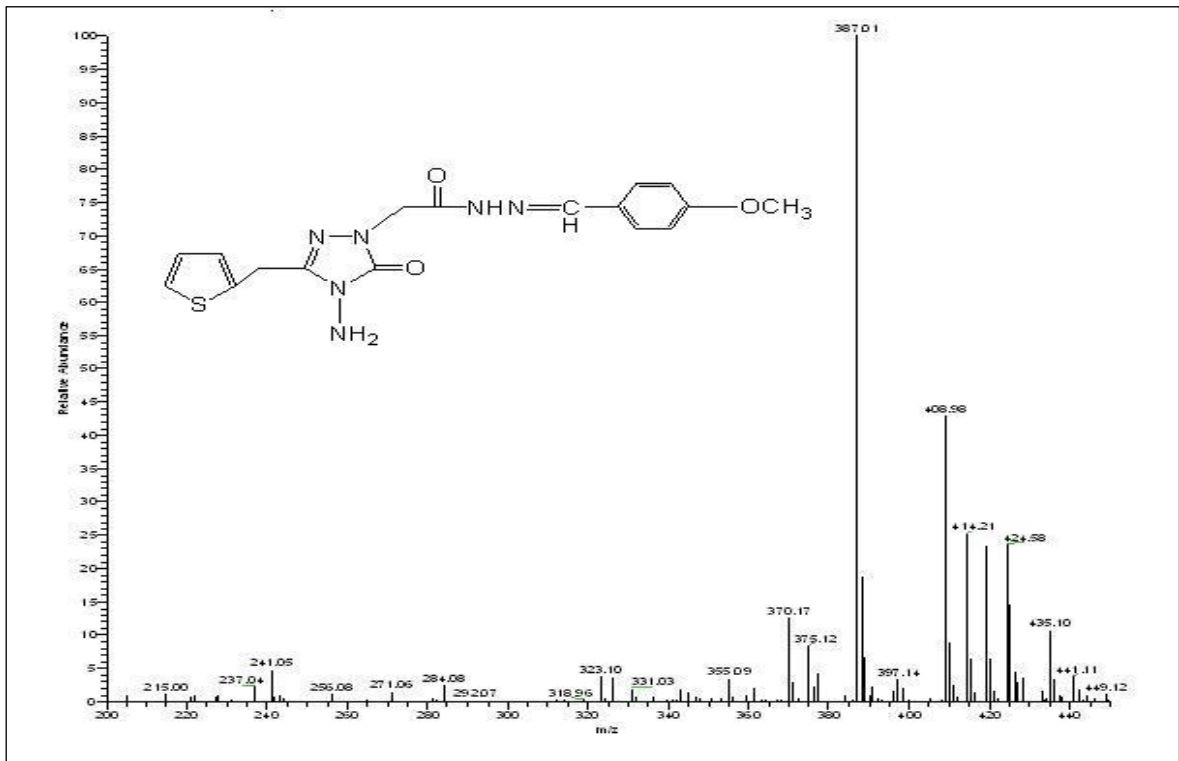
Ek Şekil 15. 50 bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR ve D₂O değişimi spektrumu (DMSO₆)



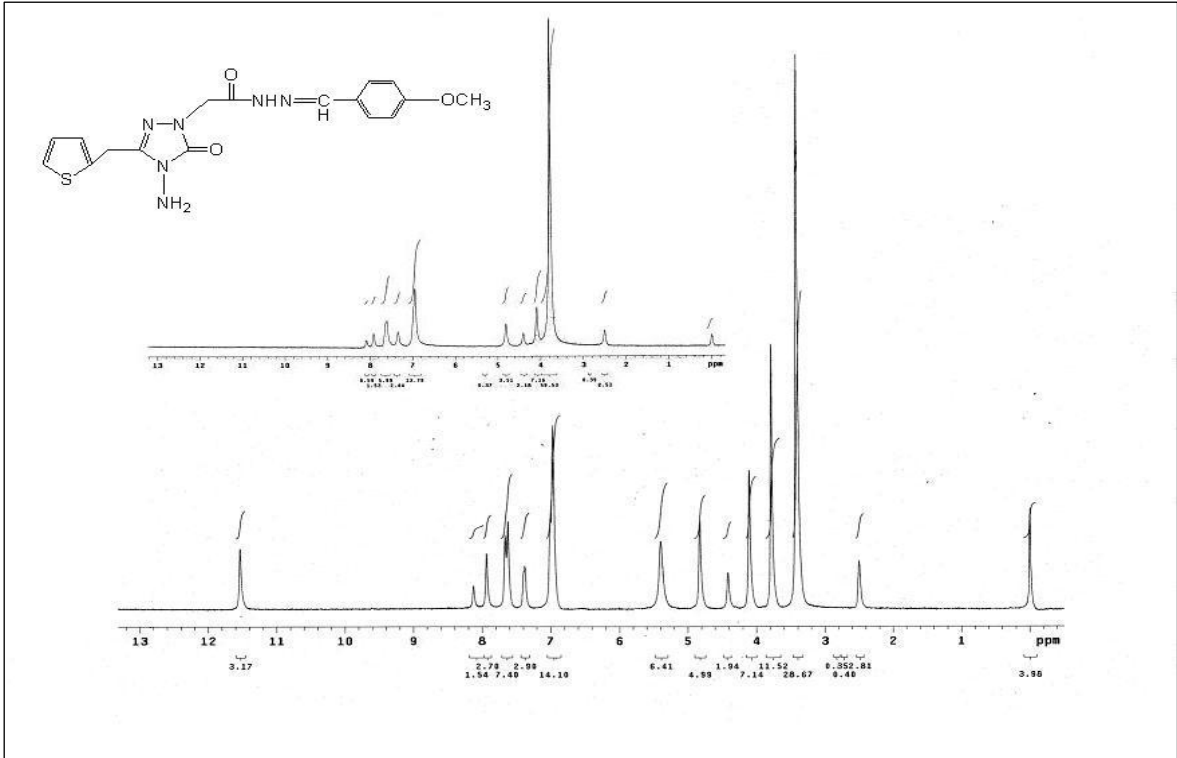
Ek Şekil 16. 50 bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR (APT) spektrumu (DMSO₆)



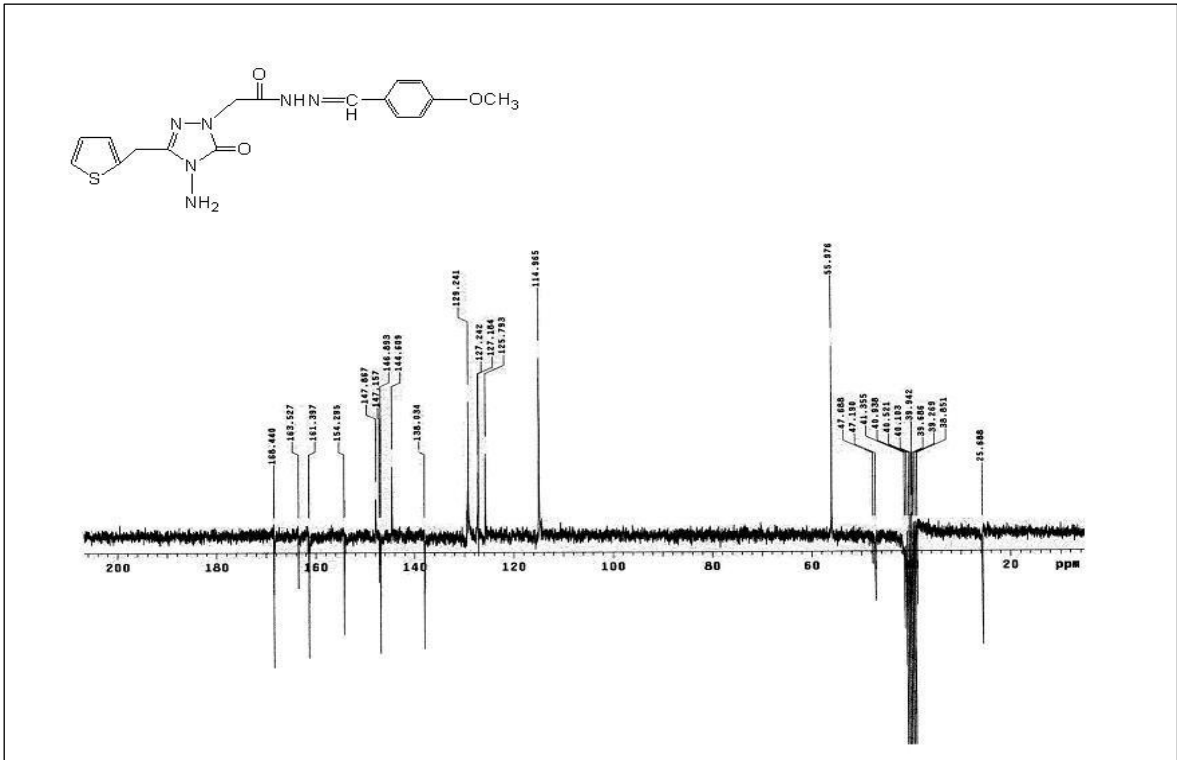
Ek Şekil 17. 51 bileşiğinin FT-IR spektrumu (KBr)



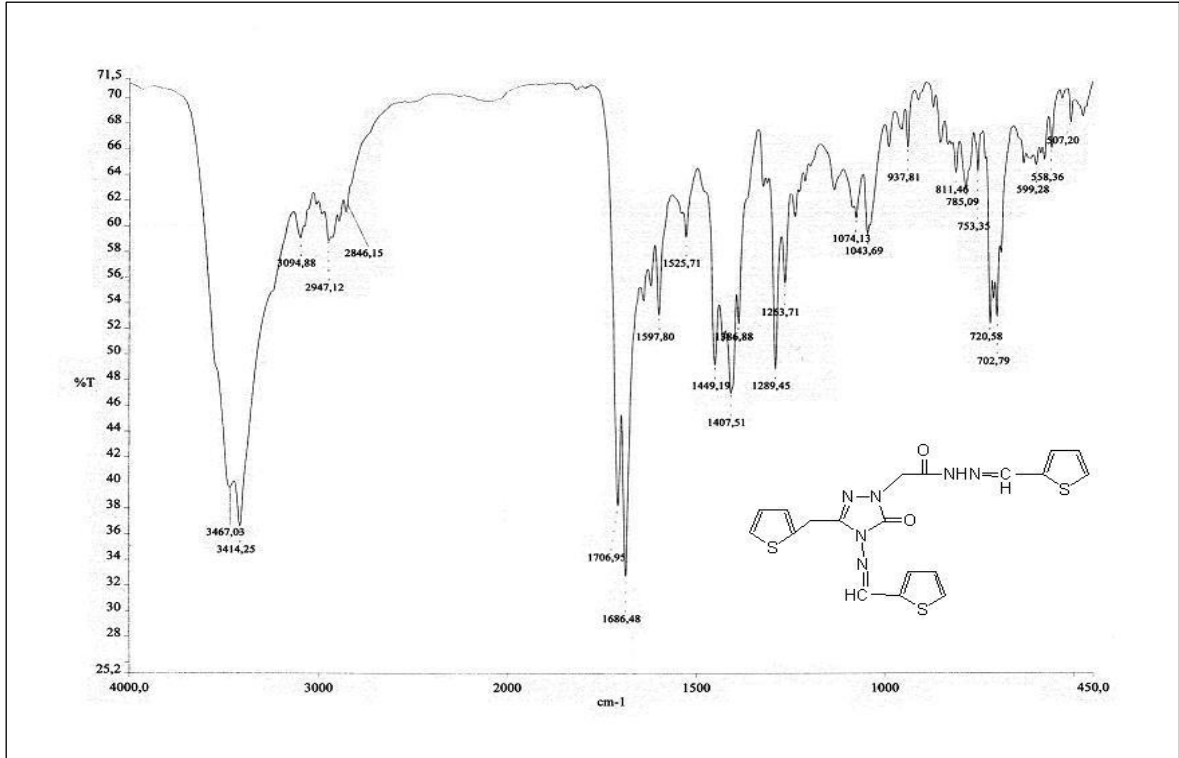
Ek Şekil 18. 51 bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



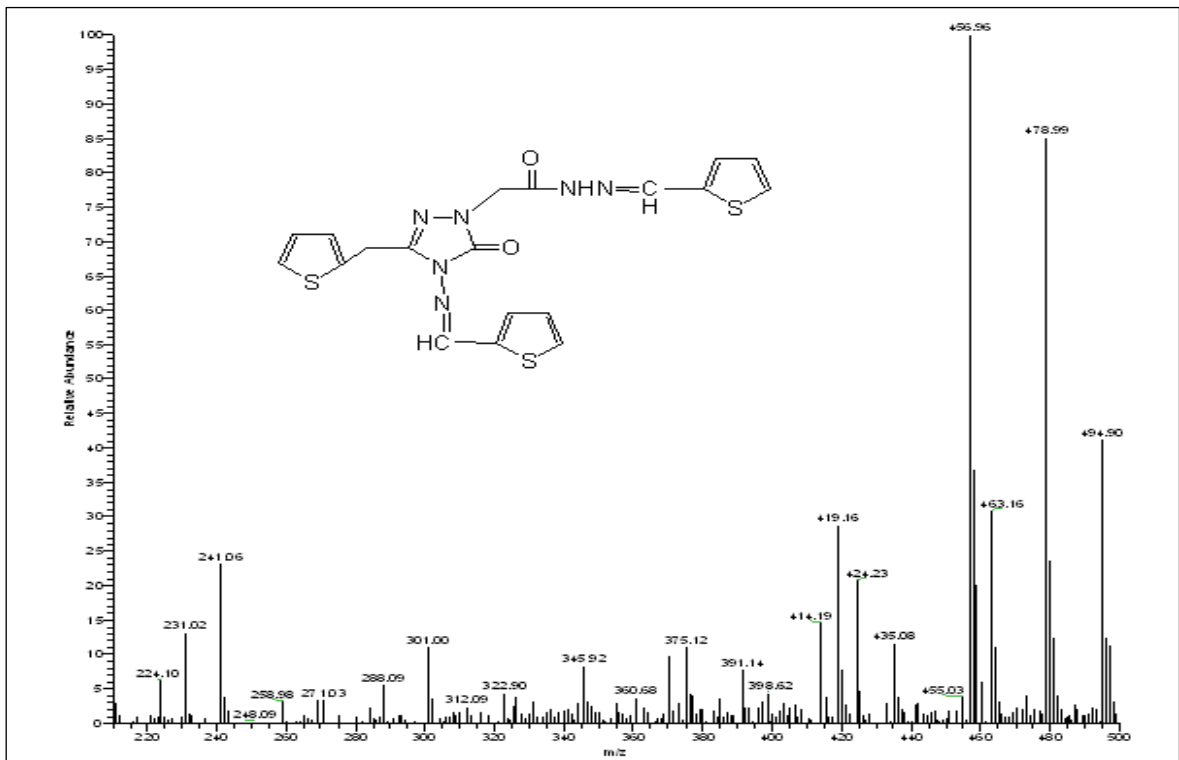
Ek Şekil 19.51 bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve D_2O değişimi spektrumu (DMSO $_6$)



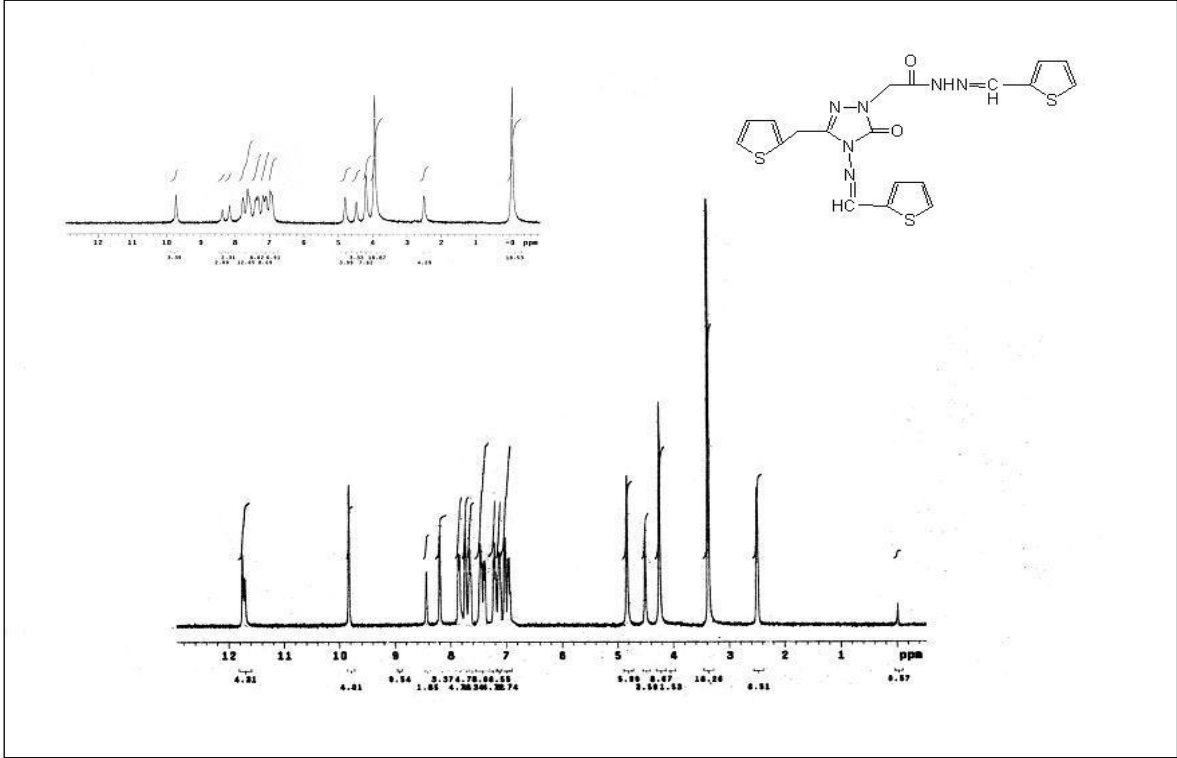
Ek Şekil 20. 51 bileşiğinin 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (DMSO $_6$)



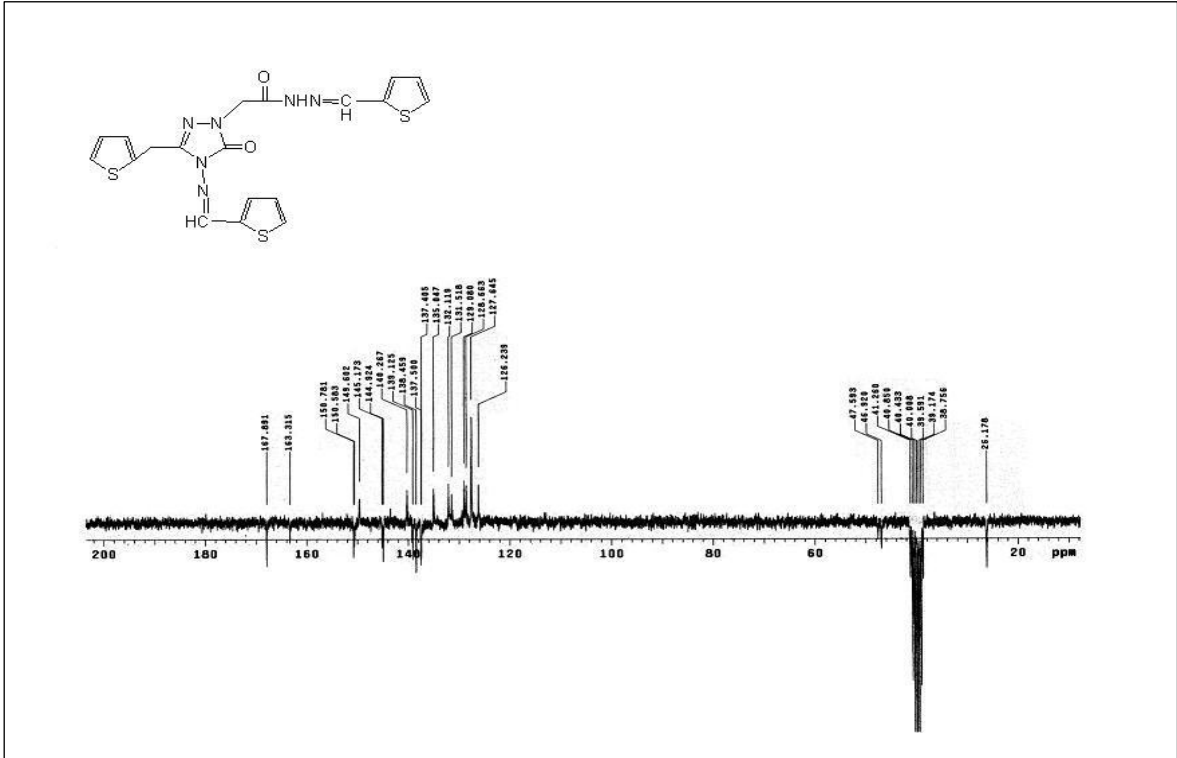
Şekil 21. 53 bileşiğinin FT-IR spektrumu (KBr)



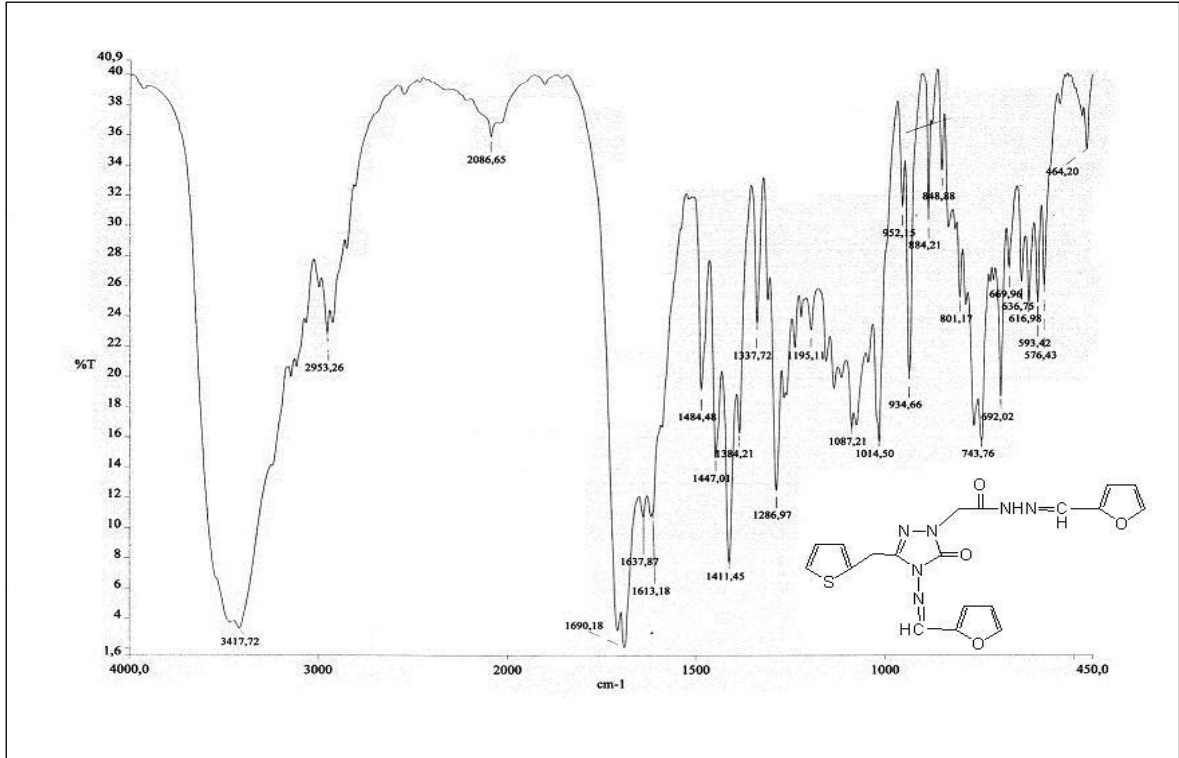
Ek Şekil 22. 53 bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



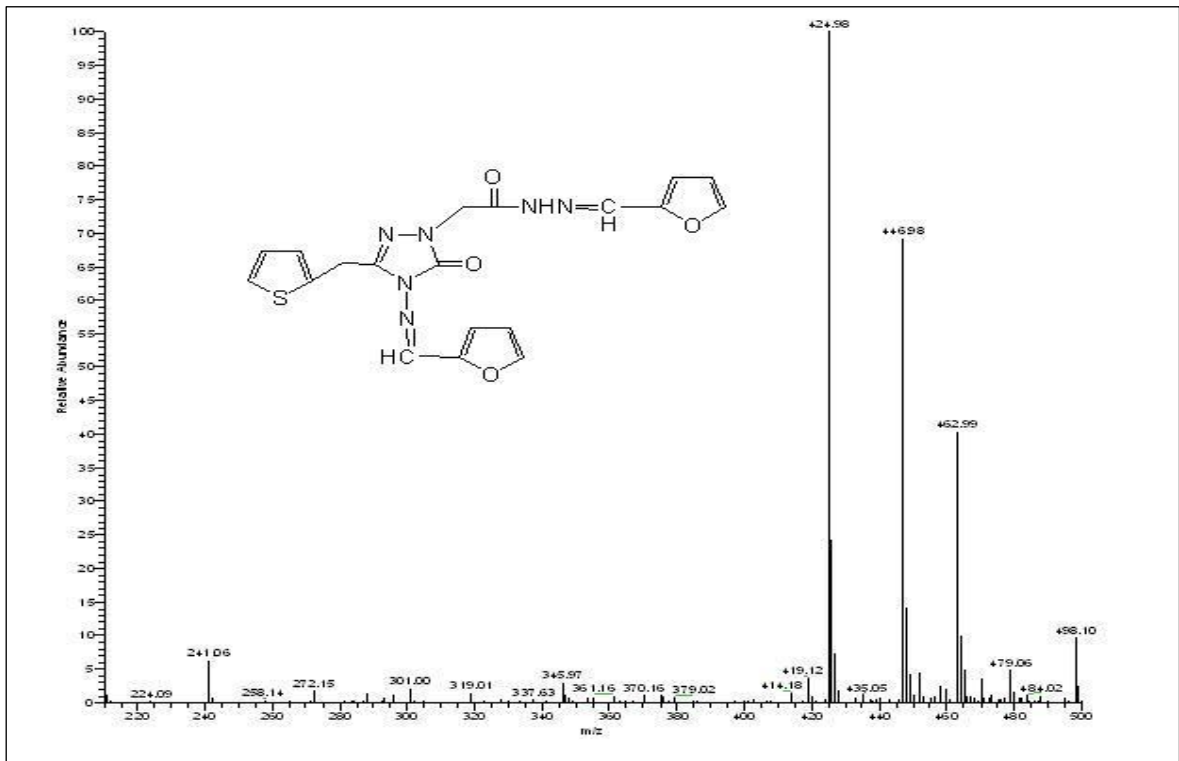
Ek Şekil 23. 53 bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR ve D₂O değişimi spektrumu (DMSOd₆)



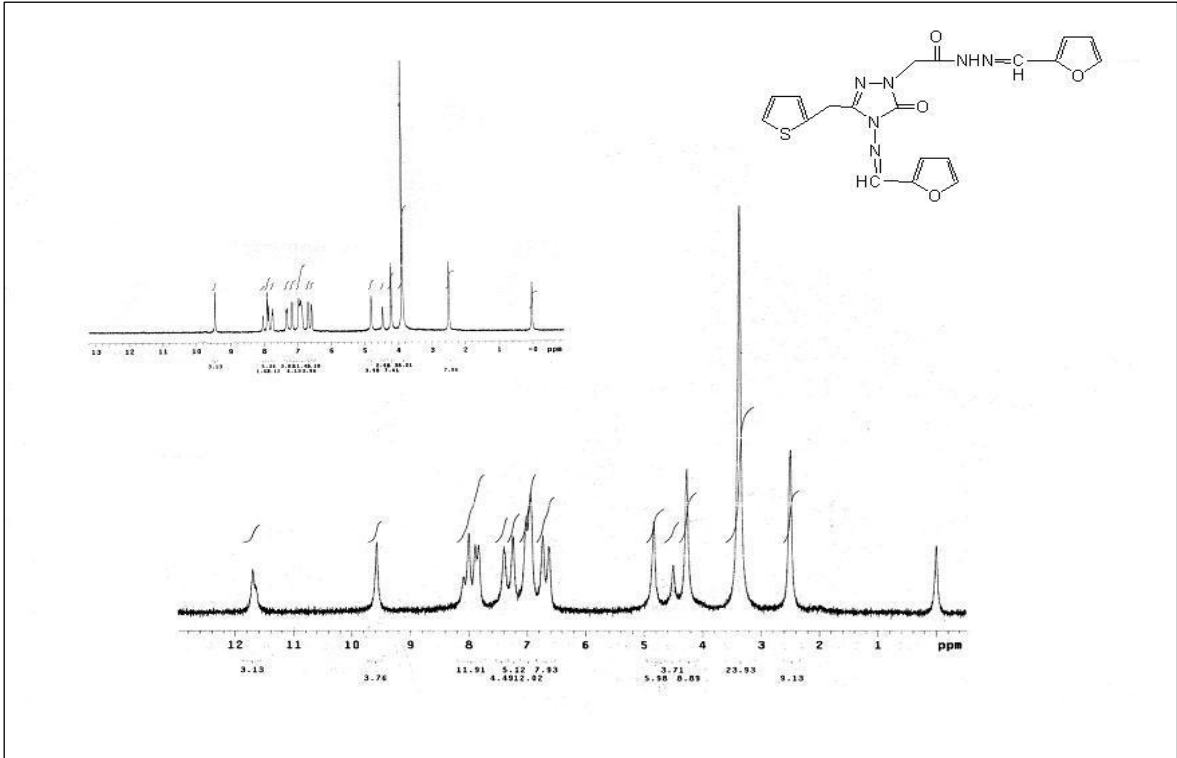
Ek Şekil 24. 53 bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR (APT) spektrumu (DMSOd₆)



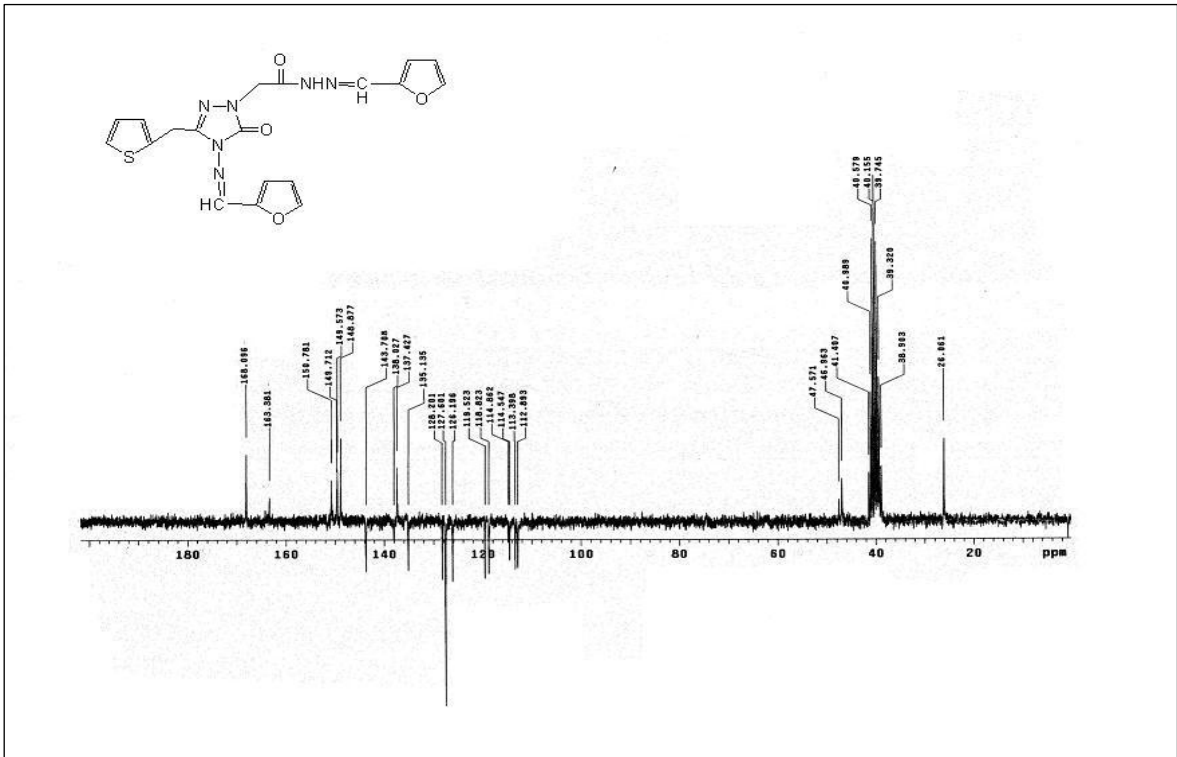
Ek Şekil 25. 54 bileşiğinin FT-IR spektrumu (KBr)



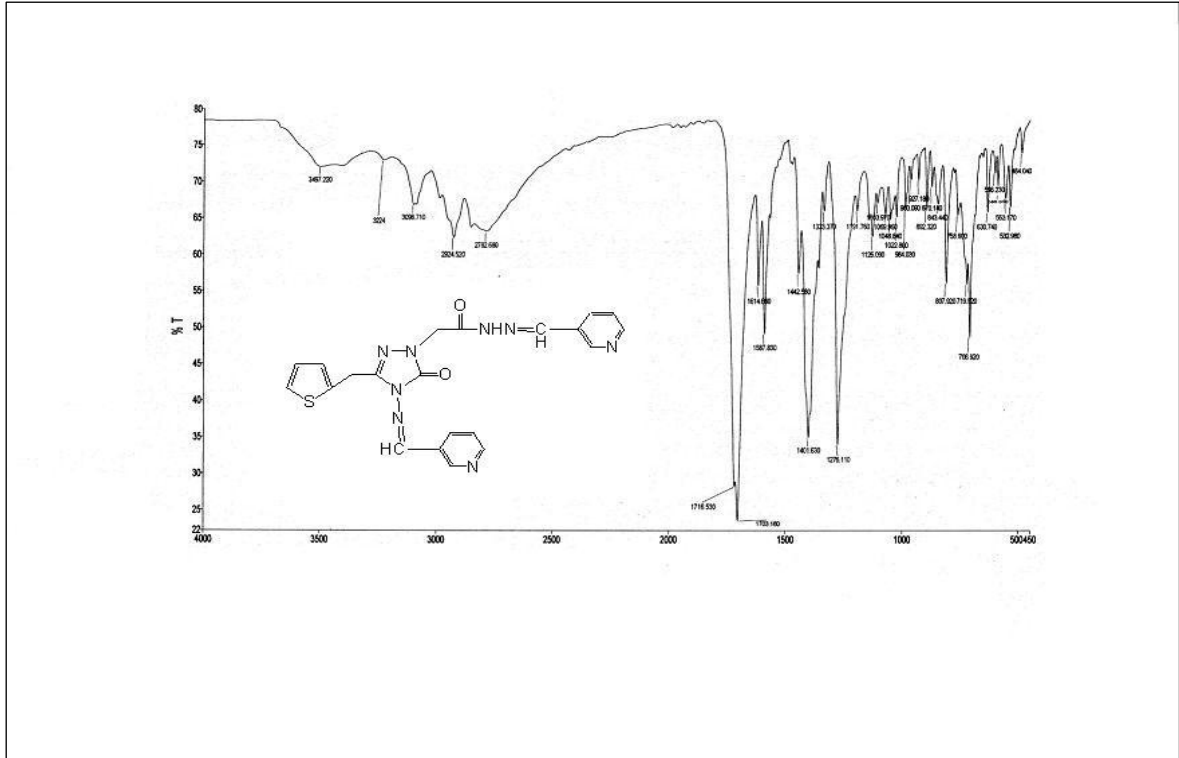
Ek Şekil 26. 54 bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



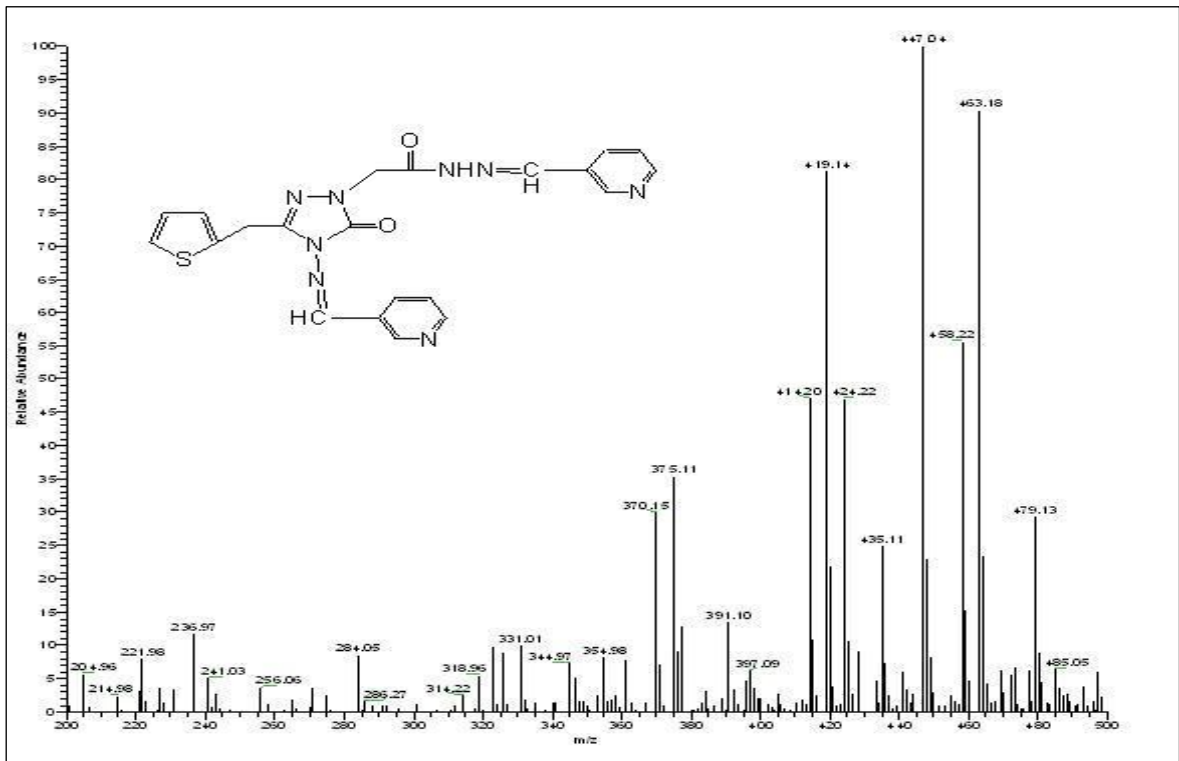
Ek Şekil 27. 54 bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR ve D₂O değişimi spektrumu (DMSO₆)



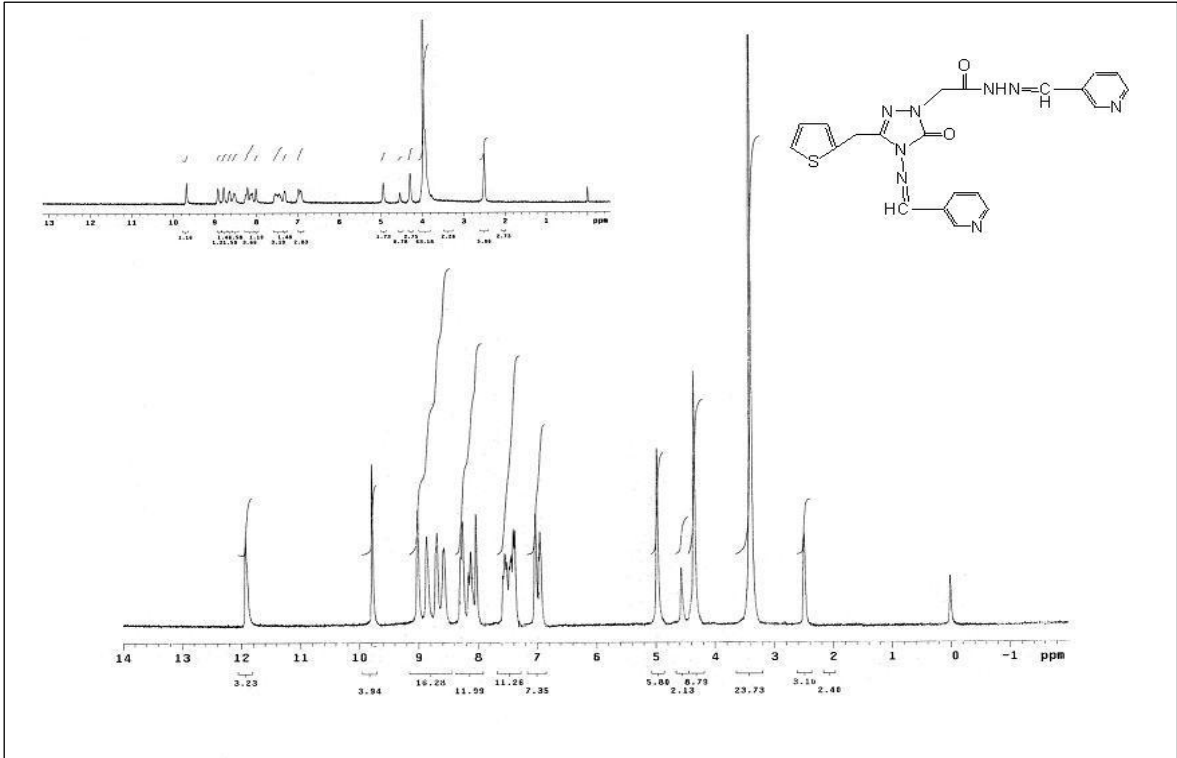
Ek Şekil 28. 54 bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR (APT) spektrumu (DMSO₆)



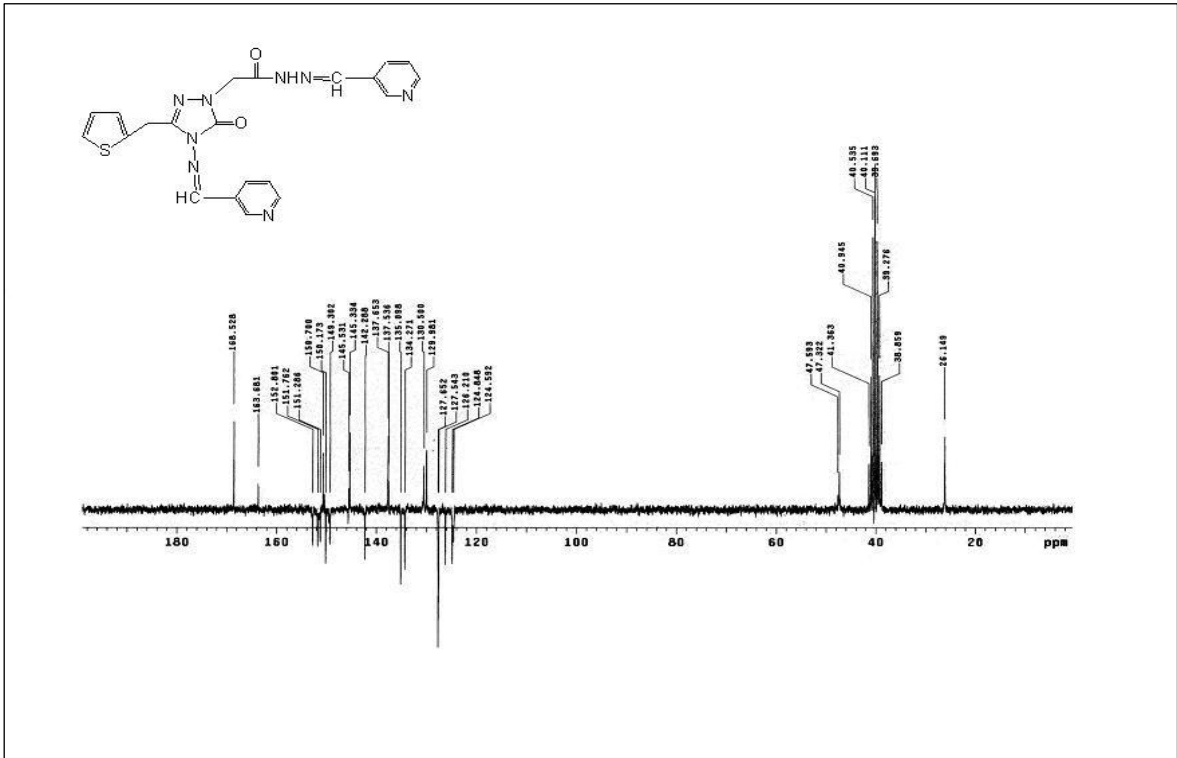
Ek Şekil 29. 55 bileşiğinin FT-IR spektrumu (KBr)



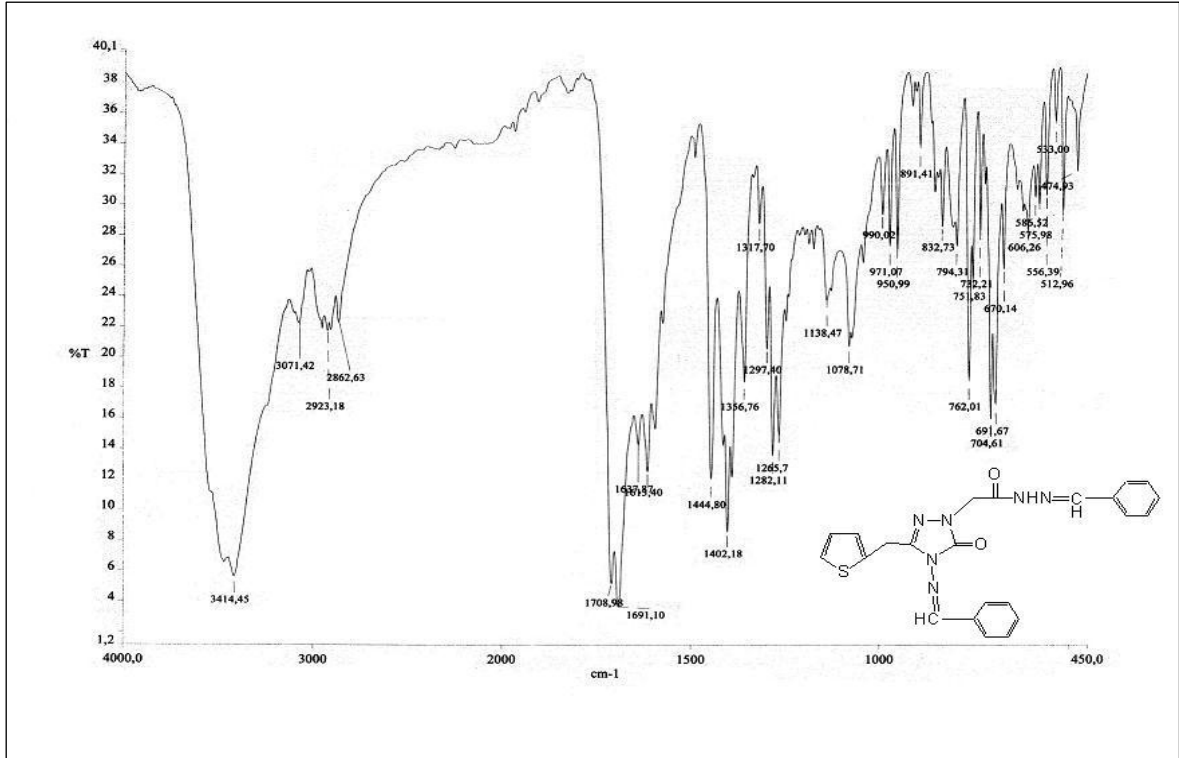
Ek Şekil 30. 55 bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



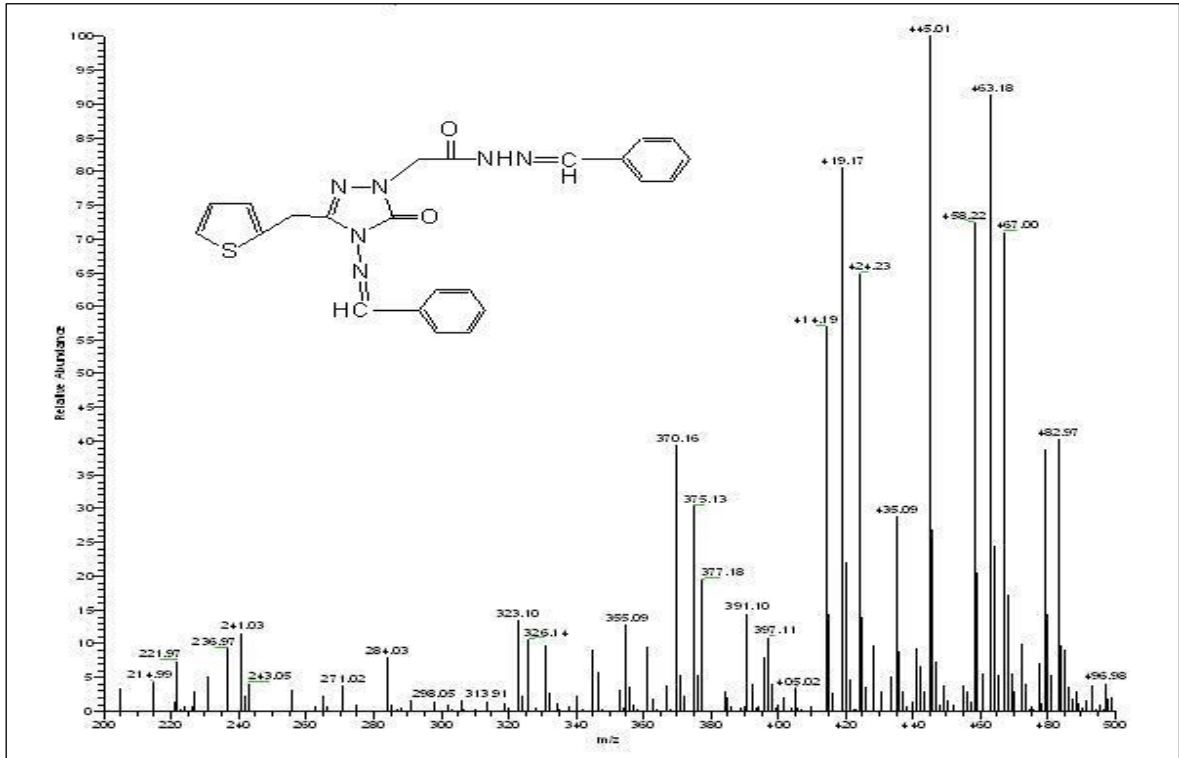
Ek Şekil 31. 55 bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR ve D₂O değişimi spektrumu (DMSO₆)



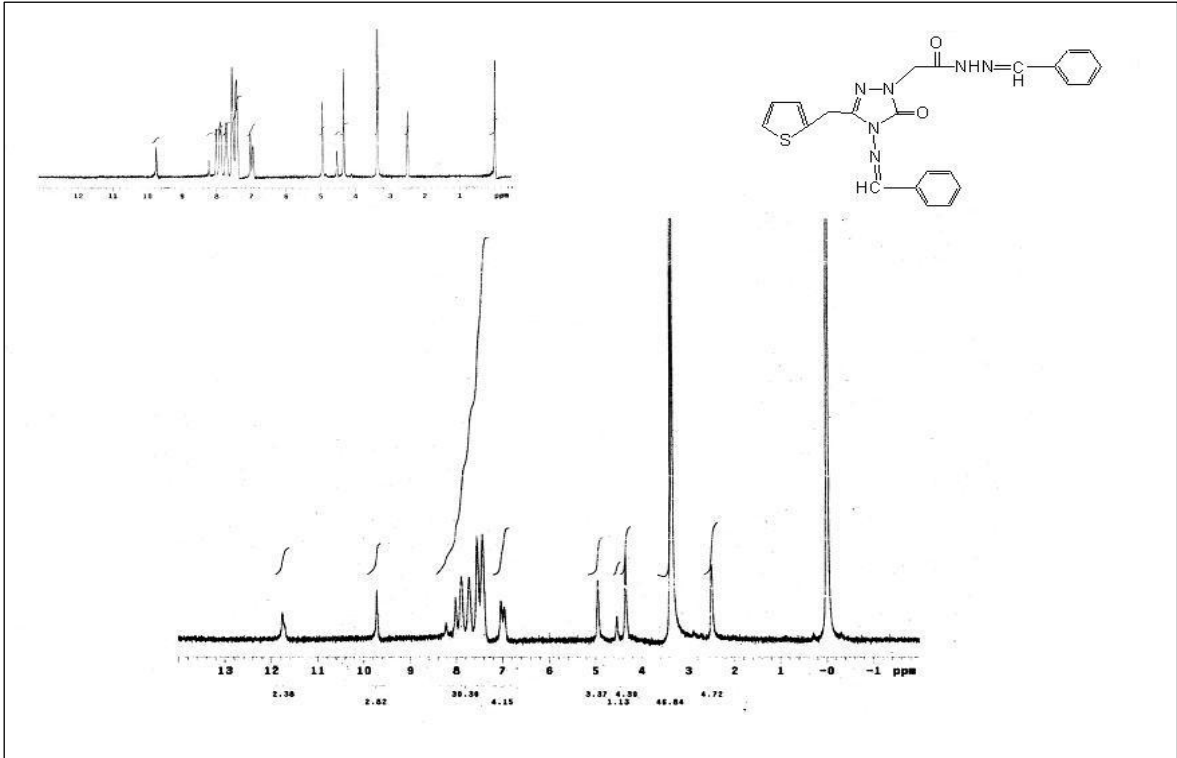
Ek Şekil 32. 55 bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR (APT) spektrumu (DMSO₆)



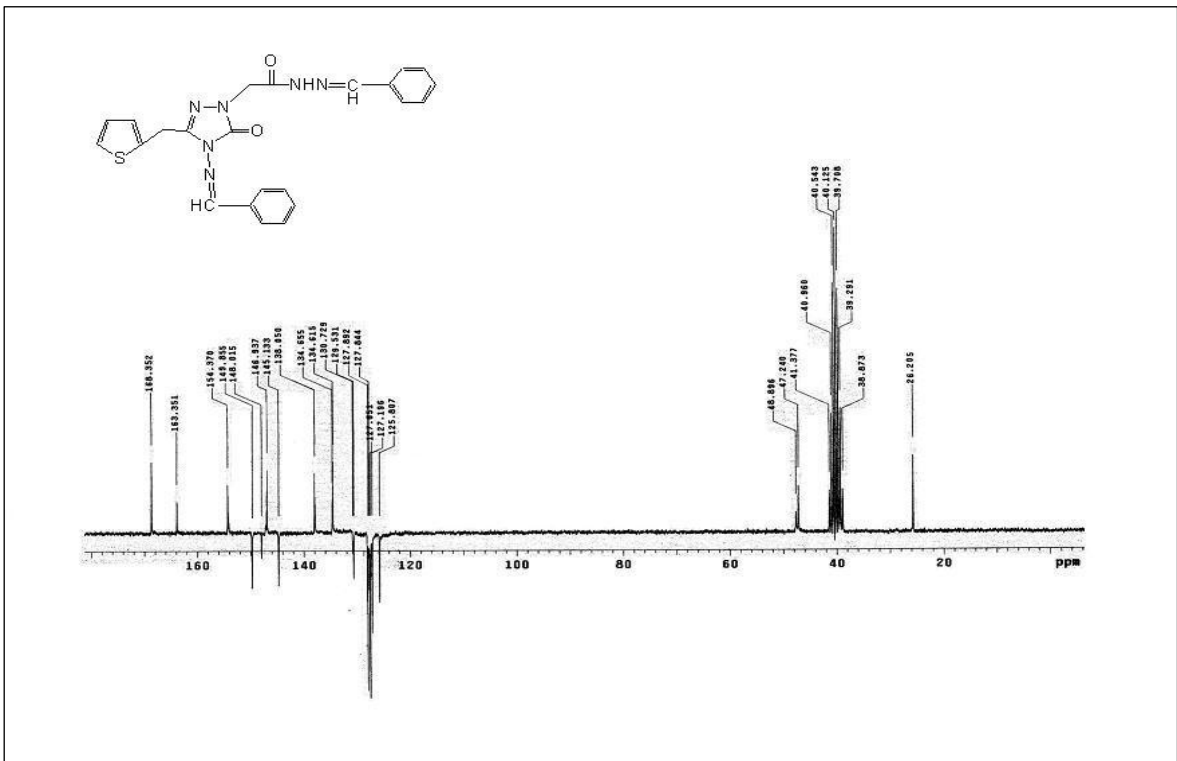
Ek Şekil 33. 56 bileşiğinin FT-IR spektrumu (KBr)



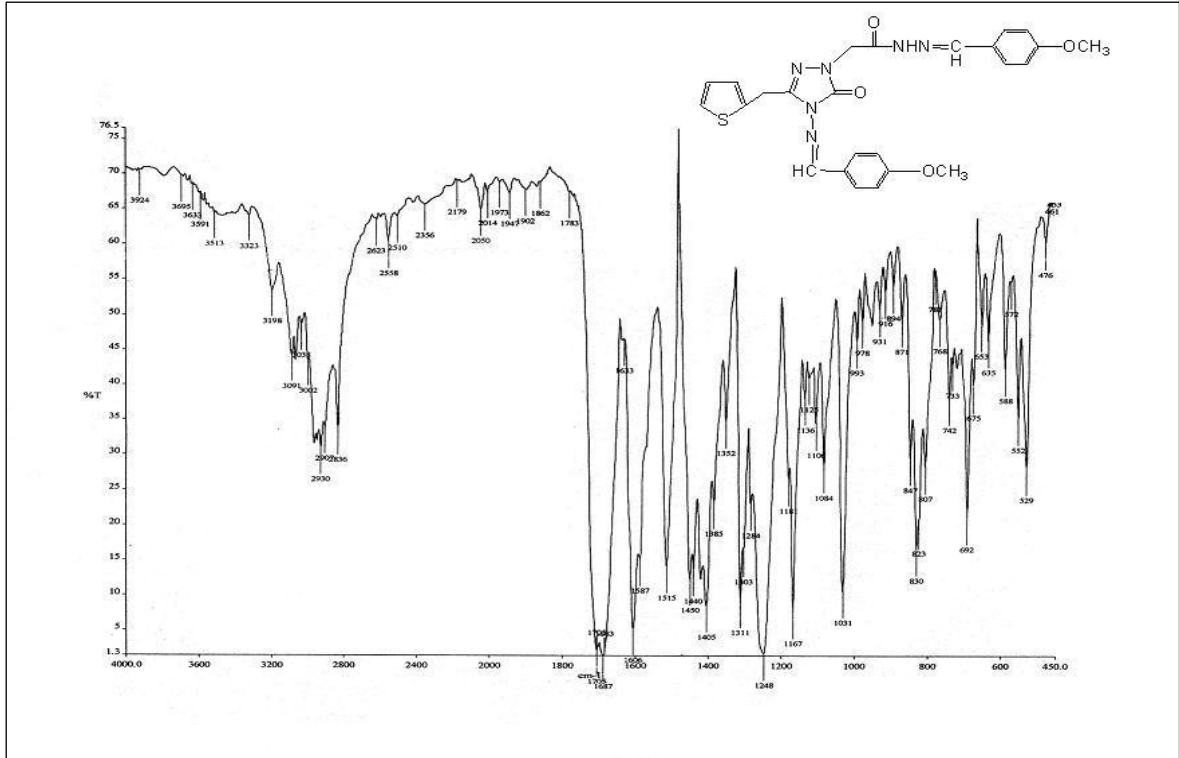
Ek Şekil 34. 56 bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



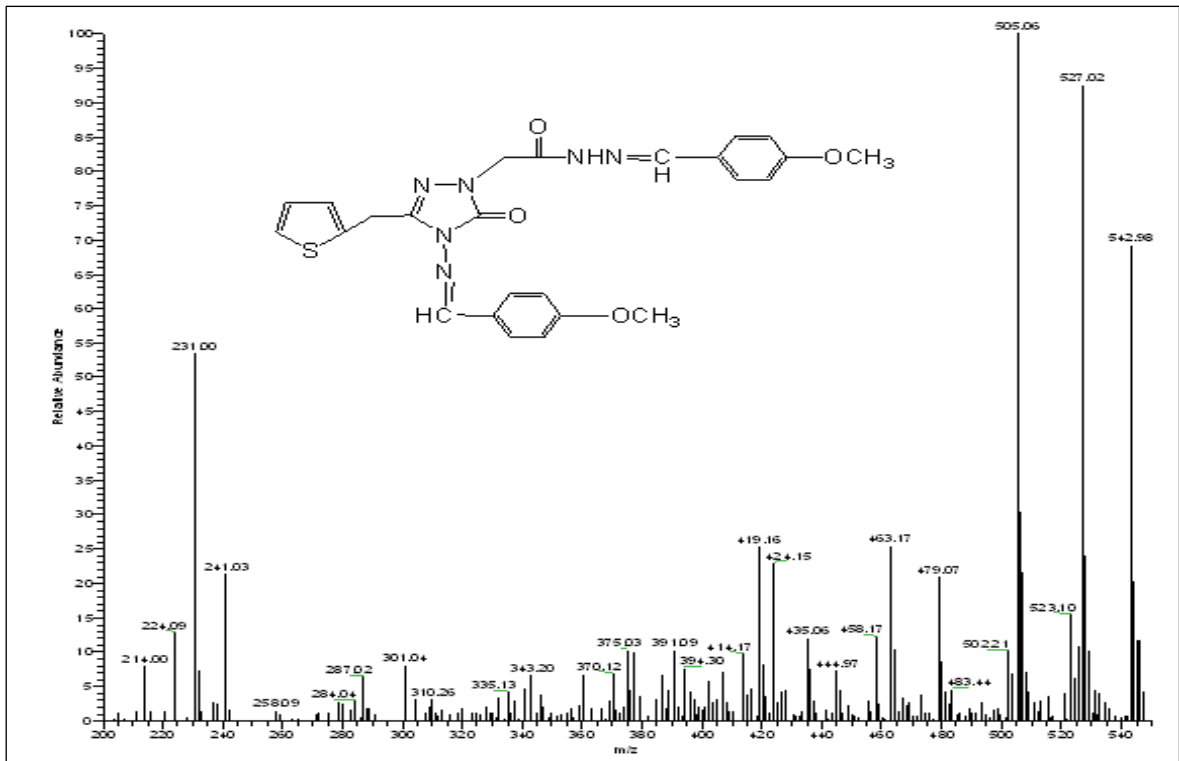
Ek Şekil 35. 56 bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve D_2O değişimi spektrumu (DMSO-d_6)



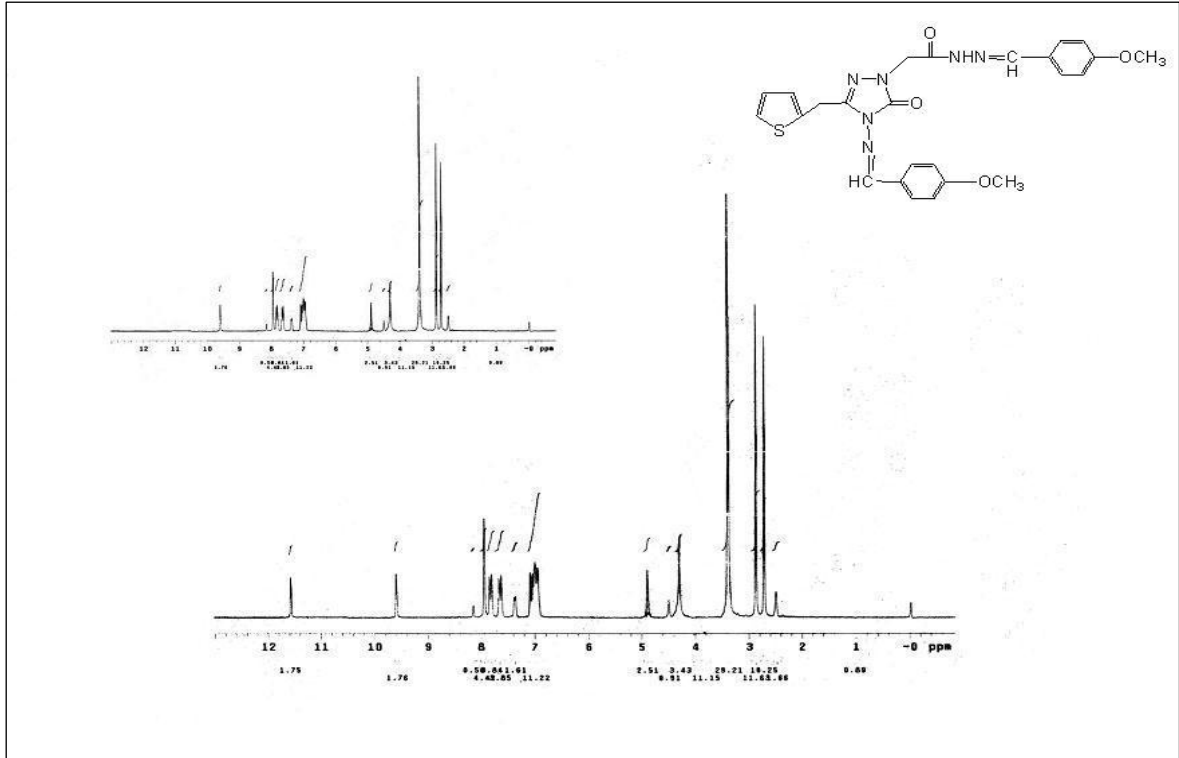
Ek Şekil 36. 56 bileşiğinin 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (DMSO-d_6)



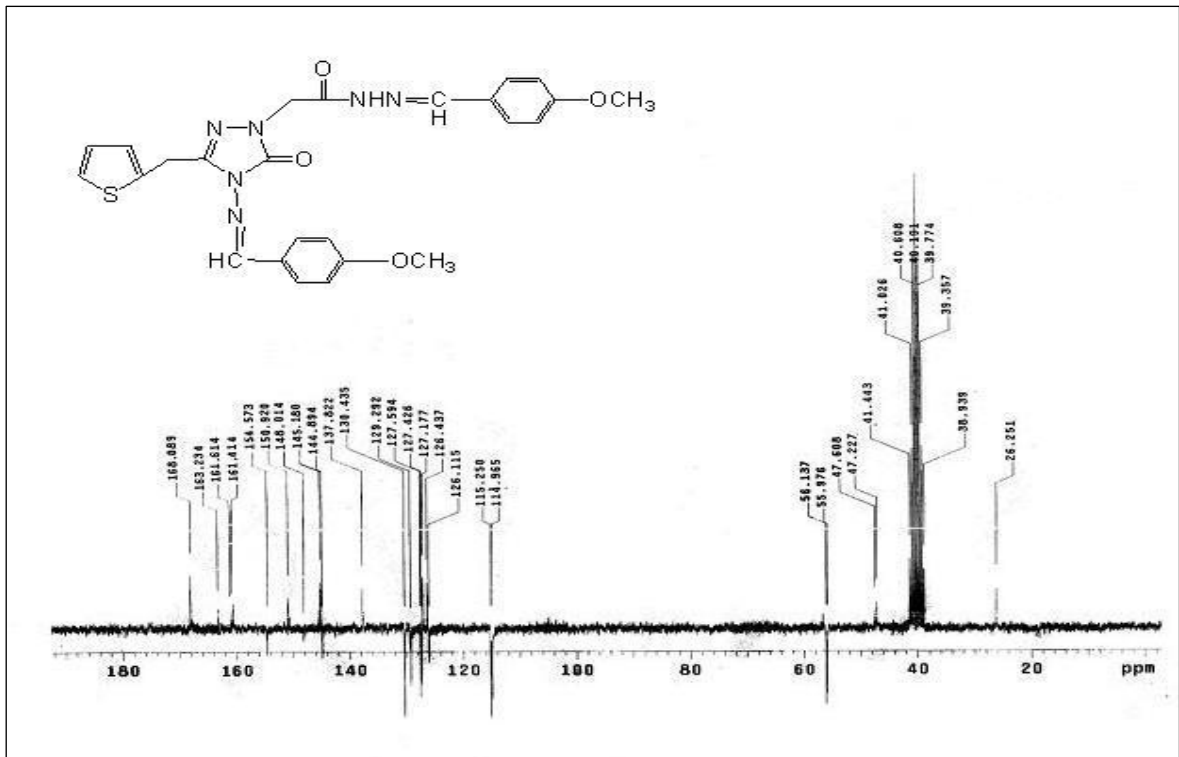
Ek Şekil 37. 57 bileşiğinin FT-IR spektrumu (KBr)



Ek Şekil 38. 57 bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



Ek Şekil 39. 57 bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR ve D₂O değişimi spektrumu (DMSOd₆)



Ek Şekil 40. 57 bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR (APT) spektrumu (DMSOd₆)

ÖZGEÇMİŞ

01.04.1987 yılında Trabzon'da doğdu. İlk öğretimi ve orta öğretimini Trabzon'da ilgili okullarda tamamladı. 2005 yılında Harran Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü kazandı. 2006 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümüne yatay geçişle gelerek 2009 yılında lisans eğitimini tamamladı. Aynı yıl K.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsünde Yüksek Lisans eğitimini kazandı. Bir yıl K.T.Ü. Yabancı Diller Yüksek Okulunda hazırlık okudu. 2011 yılında Araştırma Görevlisi olarak K.T.Ü. Fen Fakültesi Kimya Bölümüne atandı. İyi derecede İngilizce bilmektedir.