

**T.C.**  
**RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AZOL TÜREVLİ HETEROHALKA İÇEREN BAZI BİLEŞİKLERİN**  
**SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE ÇEŞİTLİ**  
**BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

**GÜVEN TACAL**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ. DR. MUSA ÖZİL**

**TEZ JÜRİLERİ**

**PROF. DR. BAHİTTİN KAHVECİ**

**DOÇ. DR. ASU USTA**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**KİMYA ANABİLİM DALI**

**RİZE-2018**

**Her Hakkı Saklıdır**

T.C.  
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AZOL TÜREVLİ HETEROHALKA İÇEREN BAZI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ,  
YAPILARININ AYDINLATILMASI VE ÇEŞİTLİ BİYOLOJİK  
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Doç. Dr. Musa ÖZİL danışmanlığında, Güven TACAL tarafından hazırlanan bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 07/08/2018 tarihinde Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS** tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Unvanı Adı Soyadı
Başkan	: Prof. Dr. Bahittin KAHVECİ
Üye	: Doç. Dr. Musa ÖZİL
Üye	: Doç. Dr. Asu USTA

İmzası



  
Doç. Dr. Ferhat KALAYCI  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

## ÖNSÖZ

Son zamanlarda heterosiklik bileşiklerin sentezlenmesinin yanında yapısında birden fazla heterosiklik yapıları içeren sistemler daha da önem kazanmıştır. Farmakolojik ve biyolojik açıdan önemli özelliklere sahip olan bu heterosiklik bileşikleri mikrodalga ışına kullanılarak tek-mod mikrodalga cihazıyla daha sağlıklı ve güvenli ortamda çok daha kısa sürede sentezlenmesini amaçlayan bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü'nde yapılarak, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı'nda "Yüksek Lisans Tezi" olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının planlanmasında, yürütülmesinde ve çalışmalarım süresince beni yönlendiren, her türlü desteği ve imkânı sağlayan, bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum, hoşgörüsünden yararlandığım, değerli danışman hocam Sayın Doç.Dr. Musa ÖZİL'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım süresince yardımlarını gördüğüm Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mustafa EMİRİK ve Sayın Doç. Dr. Emre MENTEŞE'ye, IR spektrumlarının çekilmesindeki katkılarından dolayı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatih YILMAZ'a, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları ile kütle spektrumlarının çekilmesindeki katkılarından dolayı Sayın Uzman Adem DEMİR'e, biyolojik özelliklerin incelenmesindeki katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Nimet BALTAŞ'a, laboratuvar çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Osman BODUR ve Ali BELDÜZ'e, lisans ve lisansüstü eğitimlerim süresince değerli bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde pay sahibi olan bütün hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Tezin deneysel çalışmalarına devam sürecinde gerekli kolaylığı sağlayan Güneysu İlçe Emniyet Amiri Sayın Bülent ERDOĞAN'a, ayrıca 2016 yılında atanmış olduğum Diyarbakır Terörle Mücadele Şube Müdürlüğünde görev yaptığım çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Tüm hayatım boyunca her türlü maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, büyük emek sarf eden sevgili aileme şükranlarımı tüm kalbimle sunarım.

**Güven TACAL**

## TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan “Azol Türevli Heterohalka İçeren Bazı Bileşiklerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Çeşitli Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” başlıklı bu tezin, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim. 07/08/2018



Güven TACAL

**Uyarı:** Bu tezde kullanılan özgün ve/veya başka kaynaklardan sunulan içeriğin kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

## ÖZET

# AZOL TÜREVLİ HETEROHALKA İÇEREN BAZI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE ÇEŞİTLİ BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Güven TACAL

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi  
Danışmanı: Doç. Dr. Musa ÖZİL

Heterohalkalı sistemler, birçok biyoaktif bileşiğin yapısını oluşturan temel bileşenlerdir. Bunun yanı sıra, değişik azol halkalarının birbirlerine çeşitli gruplar aracılığıyla bağlı bulunmaları ve çeşitli biyolojik aktiviteler göstermelerinden dolayı son yıllarda önem kazanmıştır. Yapılan çalışmalarda, ilk olarak literatüre kayıtlı olan 4-[1-(2-Hidrazino-2-oksoetil)-3-metil-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il] benzohidrazit bileşiği 4 farklı izotiyosiyanat türevi ile reaksiyona sokularak 4 yeni karbotiyoamid türevi bileşik sentezlenmiştir. Çalışmanın devamında sentezlenen bu bileşiklerin bazik ortamda halka kapanma reaksiyonu sonucu 3 yeni triazol türevi bileşik, asidik ortamda halka kapanma reaksiyonuyla 2 yeni tiyadiazol türevi bileşik olmak üzere toplamda 9 yeni bileşik sentezlenmiştir. Verim ve süre karşılaştırması yapmak üzere elde edilen bileşiklerin bir kısmı mikrodalga ışınma yöntemi kullanılarak da elde edilmiştir.

Ayrıca sentezlenen bu bileşiklerin antioksidan ve antiürez aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen bileşiklerin kimyasal yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve kütle spektrometre yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

2018, 112 sayfa

**Anahtar Kelimeler:** Triazol, Tiyadiazol, Karbotiyoamid, Mikrodalga, Antioksidan

## ABSTRACT

### **SYNTHESIS OF SOME COMPOUNDS CONTAINING AZOLE HETEROCYCLIC DERIVATIVES, ELUCIDATION OF THEIR STRUCTURES AND INVESTIGATION OF SOME BIOLOGICAL ACTIVITIES**

**Güven TACAL**

**Recep Tayyip Erdogan University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry  
Master Thesis  
Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Musa ÖZİL**

Heterocyclic system is main component which composed of many biological active compounds structure. In addition, in recent years synthesis of these compounds getting important due to the have various biological activities, which have different azole heterocyclic system connected to each other with different groups. In this study, 4 different isothiocyanate derivatives reacted with 4-[1-(2-hydrazino-2-oxoethyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-yl]benzohydrazide which is registered in literature for obtained 4 new carbothioamide derivatives. The next step in this study, 3 novel triazole derivatives obtained under basic conditions and 2 novel thiadiazole derivatives obtained under acidic conditions from carbothioamide derivatives with ring closure reactions, respectively. Totally 9 novel compounds were synthesized in this study. Most of reactions were utilized by both microwave-assisted and conventional methods for comparing yields and reaction time. All compounds obtained in this study were also investigated for antioxidant and anti-urease activities. All structures of the obtained compounds were characterized by using spectroscopic techniques like IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, and mass spectroscopy.

**2018, 112 pages**

**Keywords:** Triazole, Thiadiazole, Carbothioamide, Microwave, Antioxidant

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	I
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	II
ÖZET .....	III
ABSTRACT .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	XI
SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	XII
1. GENEL BİLGİLER .....	1
1.1. Giriş .....	1
1.2. Mikrodalga Teorisi .....	2
1.2.1. Mikrodalga Madde Etkileşimi .....	2
1.2.2. Mikrodalga Isıtmanın Mekanizması .....	5
1.2.3. Mikrodalga Ortamında Organik Çözücüler ve Kayıp Açılı.....	7
1.3. Reaksiyonlara Sterik Engelin Etkileri.....	9
1.4. Klasik Isıtma ve Mikrodalga Isıtmanın Karşılaştırılması.....	10
1.5. Kimyasal Sentezde Kullanılan Mikrodalga Cihazları.....	13
1.5.1. Tek-Mod Mikrodalga Cihazı .....	13
1.5.2. Çoklu-Mod Mikrodalga Cihazı .....	14
1.6. Heterosiklik Bileşikler .....	15
1.6.1. Heterosiklik Bileşiklerin Adlandırılması.....	18
1.6.2. Heteroaromatik Sistemler .....	21
1.7. Triazol Bileşikleri.....	23
1.8. Antioksidanlar .....	31
1.9. Üreaz Enzimi .....	32
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR .....	35
2.1. Materyal .....	35
2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler .....	35
2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	36
2.2. Metod .....	37
2.2.1. 4-(4-Etilbenzoat)-5-metil-3,4-dihidro-2H-1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentezlenmesi (1).....	38

2.2.2.	Etil-4-[1-(2-etoksi-2-oksoetil)-3-metil-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il] benzoat bileşiğinin sentezlenmesi (2).....	39
2.2.3.	4-[1-(2-Hidrazino-2-oksoetil)-3-metil-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il] benzohidrazit bileşiğinin sentezlenmesi (3) .....	40
2.2.4.	<i>N</i> -Etil-2-({4-[4-({2-[(etilamino)karbonotiyonil]hidrazino}karbonil)fenil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}asetil)hidrazinkarbotiyoamid bileşiğinin sentezlenmesi (4) .....	41
2.2.5.	2-[(4-Etil-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-[4-(4-etil-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentezlenmesi (4a).....	42
2.2.6.	2-{{4-(4-{{2-(Anilinokarbonotiyol)hidrazino}karbonil}fenil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}asetil}- <i>N</i> -fenilhidrazinkarbotiyoamid bileşiğinin sentezlenmesi (5) .....	43
2.2.7.	2-[(5-Merkapt-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-[4-(5-merkapt-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentezlenmesi (5a) .....	45
2.2.8.	2-[(5-Anilino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]-4-[4-(5-anilino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil]-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentezlenmesi (5b).....	46
2.2.9.	2-[(3-Metil-4-{{4-[(2-{{(4-metilfenil)amino}karbonotiyol}hidrazino)karbonil]fenil}-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}asetil)- <i>N</i> -(4-metilfenil)hidrazin karbotiyoamid bileşiğinin sentezlenmesi (6) .....	47
2.2.10.	2-{{5-Merkapt-4-(4-metilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il}metil}-4-{{4-[5-merkapt-4-(4-metilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenil}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentezlenmesi (6a).....	48
2.2.11.	5-Metil-2-({5-[(4-metilfenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-4-(4-{{5-[(4-metilfenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}fenil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentezlenmesi (6b).....	50
2.2.12.	<i>N</i> -benzil-2-({4-[4-({2-[(benzilamino)karbonotiyol]hidrazino}karbonil)fenil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}asetil)hidrazinkarbotiyoamid bileşiğinin sentezlenmesi (7) .....	51
2.2.13.	Sentezlenen Bileşiklerin Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi .....	52
2.2.14.	Sentezlenen Bileşiklerin Üreaz Aktivitesi Üzerine İnhibisyon Etkilerinin İncelenmesi .....	54
3.	BULGULAR ve TARTIŞMA.....	55
3.1.	Sentezlenen Bileşiklerin Antioksidan Aktiviteleri .....	93
3.1.1.	Bakır (II) İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite Tayini (CUPRAC) .....	93
3.1.2.	DPPH• Radikal Temizleme Yöntemi .....	94
3.1.3.	ABTS <sup>•+</sup> Radikal Temizleme Aktivitesi .....	96
3.2.	Sentezlenen Bileşiklerin Anti-Üreaz Aktivite Sonuçları.....	97
4.	SONUÇ ve ÖNERİLER .....	98
	KAYNAKLAR .....	102



ÖZGEÇMİŞ..... 112



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Elektromanyetik spektrum .....	3
Şekil 2. Elektromanyetik ışın bileşenlerinin gösterimi .....	3
Şekil 3. Mikrodalganın maddeler ile etkileşimi .....	4
Şekil 4. Değişen elektriksel alana karşı dipollerin gösterdikleri davranış .....	5
Şekil 5. Değişen elektrik alanla çözelti ortamındaki iyonların etkileşimi .....	6
Şekil 6. 150 W mikrodalgada destile su ve musluk suyunun sıcaklık artışı kıyaslanması .....	7
Şekil 7. Sterik engelli ester türevinden karboksilik asit oluşumu .....	9
Şekil 8. Klasik ve mikrodalga ısıtmanın maddelere etkimesinin kıyaslanması.....	12
Şekil 9. Atmosferik şartlar ve kapalı basınç şartlarına göre sentez amaçlı üretilen bir tek-mod mikrodalga cihazı .....	14
Şekil 10. Atmosferik şartlara göre üretilmiş çoklu-mod mikrodalga cihazı .....	15
Şekil 11. (a) İsosiklik ve (b) karboksilik bileşikler .....	16
Şekil 12. İnorganik heterosiklik bileşikler .....	16
Şekil 13. Organik heterosiklik bileşikler .....	17
Şekil 14. Heterosiklik bileşikler için örnekler .....	17
Şekil 15. Halka sisteminde N bulunduran bazı yapıların adlandırılması.....	19
Şekil 16. Halka sisteminde N ve farklı atom bulunduran bazı yapıların adlandırılması .....	20
Şekil 17. (a) 1,3,5-Triazin-2-il ve (b) 2-Furil bileşiklerin yapıları.....	21
Şekil 18. Aromatik olmayan heterosiklik bileşikler için bazı örnekler .....	22
Şekil 19. 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-triazol bileşikleri .....	23
Şekil 20. Susuz formik asit ile aseton semikarbazonun reaksiyonundan 1,2,4-Triazol bileşiğinin eldesi .....	24
Şekil 21. Karbohidrazidin Etil ortoformat ile reaksiyonundan 1,2,4-Triazol sentezi.....	24
Şekil 22. Alkil (aril) imidat hidroklorürlerin karbohidrazid ile reaksiyonu .....	25
Şekil 23. Amid etoksikarbonil hidrazonlar ile amino grubu içeren bileşiklerin reaksiyonu .....	25
Şekil 24. Ester etoksikarbonil hidrazonlar ile amino grubu içeren bileşiklerin farklı bir reaksiyonu .....	25
Şekil 25. Schotten-Bauman tipi bir sentez örneği .....	26
Şekil 26. Kanser tedavisinde kullanılan triazol türevi bileşikler .....	26
Şekil 27. Sağlık alanında kullanılan triazol türevi bileşikler.....	27
Şekil 28. Epilepsi tedavisinde kullanılan başlıca bileşiklerin temel yapıları.....	28
Şekil 29. Mantar tedavisinde kullanılan bazı bileşikler .....	28

<b>Şekil 30.</b> Antimikrobiyal özellik gösteren 1,2,4-triazol-3-on türevli bileşik .....	29
<b>Şekil 31.</b> Escherchia coli'ye karşı etkin olan 1,2,4-triazol-3-on türevli bileşik.....	29
<b>Şekil 32.</b> Antimikrobiyal özellik gösteren triazol türevli bileşik .....	30
<b>Şekil 33.</b> Etil imido asetat hidroklorür bileşiğinin sentez reaksiyonu .....	37
<b>Şekil 34.</b> Etil asetat etoksikarbonil hidrazon bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	37
<b>Şekil 35.</b> Bileşik 1'in sentez reaksiyonu .....	38
<b>Şekil 36.</b> Bileşik 2'nin sentez reaksiyonu .....	39
<b>Şekil 37.</b> Bileşik 3'ün sentez reaksiyonu .....	40
<b>Şekil 38.</b> Bileşik (4) ün sentez reaksiyonu .....	41
<b>Şekil 39.</b> Bileşik (4a) nın sentez reaksiyonu .....	42
<b>Şekil 40.</b> Bileşik (5)'in sentez reaksiyonu.....	43
<b>Şekil 41.</b> Bileşik (5a)'nın sentez reaksiyonu .....	45
<b>Şekil 42.</b> Bileşik (5b)'nin sentez reaksiyonu.....	46
<b>Şekil 43.</b> Bileşik (6)'nın sentez reaksiyonu.....	47
<b>Şekil 44.</b> Bileşik (6a)'nın sentez reaksiyonu .....	48
<b>Şekil 45.</b> Bileşik (6b)'nin sentez reaksiyonu .....	50
<b>Şekil 46.</b> Bileşik (7)'nin sentez reaksiyonu.....	51
<b>Şekil 47.</b> Bileşik 4'ün Yapısı.....	56
<b>Şekil 48.</b> Bileşik (4)'ün IR spektrumu .....	57
<b>Şekil 49.</b> Bileşik (4)'ün <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	58
<b>Şekil 50.</b> Bileşik (4)'ün <sup>13</sup> C(APT)-NMR spektrumu.....	59
<b>Şekil 51.</b> Bileşik (4)'ün kütle spektrumu .....	60
<b>Şekil 52.</b> Bileşik 4a'nın Yapısı .....	61
<b>Şekil 53.</b> Bileşik (4a)'nın IR spektrumu .....	62
<b>Şekil 54.</b> Bileşik (4a)'nın <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	63
<b>Şekil 55.</b> Bileşik (4a)'nın <sup>13</sup> C(APT)-NMR spektrumu .....	64
<b>Şekil 56.</b> Bileşik (4a)'nın kütle spektrumu.....	65
<b>Şekil 57.</b> Bileşik 5'in Yapısı.....	66
<b>Şekil 58.</b> Bileşik (5)'in IR spektrumu.....	67
<b>Şekil 59.</b> Bileşik (5)'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	68
<b>Şekil 60.</b> Bileşik (5)'in <sup>13</sup> C(APT)-NMR spektrumu.....	68
<b>Şekil 61.</b> Bileşik (5)'in kütle spektrumu .....	69
<b>Şekil 62.</b> Bileşik 5a'nın Yapısı .....	70

<b>Şekil 63.</b> Bileşik (5a)'nın IR spektrumu .....	71
<b>Şekil 64.</b> Bileşik (5a)'nın <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	72
<b>Şekil 65.</b> Bileşik (5a)'nın <sup>13</sup> C(APT)-NMR spektrumu .....	73
<b>Şekil 66.</b> Bileşik 5b'nin Yapısı .....	74
<b>Şekil 67.</b> Bileşik (5b)'nin IR spektrumu .....	75
<b>Şekil 68.</b> Bileşik (5b)'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	76
<b>Şekil 69.</b> Bileşik (5b)'nin <sup>13</sup> C(APT)-NMR spektrumu .....	76
<b>Şekil 70.</b> Bileşik 6'nin Yapısı .....	78
<b>Şekil 71.</b> Bileşik (6)'nin IR spektrumu .....	79
<b>Şekil 72.</b> Bileşik (6)'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	80
<b>Şekil 73.</b> Bileşik (6)'nin <sup>13</sup> C(APT)-NMR spektrumu .....	80
<b>Şekil 74.</b> Bileşik (6)'nin kütle spektrumu .....	81
<b>Şekil 75.</b> Bileşik 6a'nın Yapısı .....	82
<b>Şekil 76.</b> Bileşik (6a)'nın IR spektrumu .....	83
<b>Şekil 77.</b> Bileşik (6a)'nın <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	84
<b>Şekil 78.</b> Bileşik (6a)'nın <sup>13</sup> C(APT)-NMR spektrumu .....	84
<b>Şekil 79.</b> Bileşik (6a)'nin kütle spektrumu .....	85
<b>Şekil 80.</b> Bileşik 6b'nin Yapısı .....	86
<b>Şekil 81.</b> Bileşik(6b)'nin IR spektrumu .....	87
<b>Şekil 82.</b> Bileşik (6b)'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	88
<b>Şekil 83.</b> Bileşik (6b)'nin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	88
<b>Şekil 84.</b> Bileşik 7'nin Yapısı .....	90
<b>Şekil 85.</b> Bileşik (7)'nin IR spektrumu .....	91
<b>Şekil 86.</b> Bileşik (7)'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	92
<b>Şekil 87.</b> Bileşik (7)'nin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	92
<b>Şekil 88.</b> Trolox® standart grafiği .....	94

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Dielektrik sabitleri ve kayıp tanjant değerleri verilen bazı çözücüler.....	8
<b>Tablo 2.</b> Şekil 7’deki sentez için farklı süstitüentlere bağlı olarak klasik ve mikrodalga verimlerinin (%) kıyaslanması .....	10
<b>Tablo 3.</b> Kimyasal sentezlerde klasik ısıtma ve mikrodalga ısıtmanın kıyaslanması .....	11
<b>Tablo 4.</b> Tek-mod mikrodalga cihazlarının bazı avantaj ve dezavantajları (Taylor vd., 2005). .....	14
<b>Tablo 5.</b> Çok modlu bir mikrodalga cihazının avantaj ve dezavantajları (Lidström vd., 2001; Taylor vd., 2005). .....	15
<b>Tablo 6.</b> Halkaya bağlanan bazı heteroatomlara ait ön ekler ve değerlikler .....	18
<b>Tablo 7.</b> Heterosiklik bileşiklerde doymuş ve doymamış halka sistemlerinde N’un bulunma ve bulunamamasına göre adlandırmada kullanılan son ekler.....	19
<b>Tablo 8.</b> Bazı heterosiklik bileşiklerin kurallı radikal isimleri.....	20
<b>Tablo 9.</b> Bazı heterosiklik bileşiklerin kuralsız radikal isimleri.....	21
<b>Tablo 10.</b> Tez kapsamındaki bileşiklerin sentezlerinde kullanılan kimyasal maddeler .....	36
<b>Tablo 11.</b> Sentezlenen bileşiklerin CUPRAC yöntemine göre TEAC sonuçları .....	94
<b>Tablo 12.</b> Sentezlenen bileşiklerin ve standartların 60, 30, 15, 7,5 ve 3,25 µg/mL nihai konsantrasyonlarda % DPPH radikal temizleme aktiviteleri .....	95
<b>Tablo 13.</b> Sentezlenen bileşiklerin ve standartların 12, 6, 3, 1,5 ve 0,75 µg/mL nihai konsantrasyonlarda % ABTS <sup>+</sup> radikal temizleme aktiviteleri.....	96
<b>Tablo 14.</b> Sentezlenen bileşiklerden üreaz enzimi için IC <sub>50</sub> değerler hesaplananlar. ....	97
<b>Tablo 15.</b> Mikrodalga yöntem ve klasik yöntemle gerçekleştirilen reaksiyonların verimsel olarak kıyaslanması .....	99
<b>Tablo 16.</b> Mikrodalga yöntem ve klasik yöntemle gerçekleştirilen reaksiyonların süre bazı olarak kıyaslanması.....	100

## SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

E <sub>1</sub>	Dielektrik Sabiti
E <sub>11</sub>	Dielektrik Kayıp
Δ	Kayıp Açısı
°C	Santigrat Derece
W	Watt
%	Yüzde
DMF	N,N-dimetilformamit
DMSO	Dimetil Sülfoksit
G	Gram
IR	Infrared Spektrometrisi
KSCN	Potasyum Tiyosiyanat
M.D.	Mikrodalga
mM	Milimolar
MS	Kütle Spektrometrisi
Nm	Nanometre
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
Ph	Fenil
SOCl <sub>2</sub>	Tiyonil Klorür
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
TMS	Tetrametilsilan
μL	Mikrolitre

## 1. GENEL BİLGİLER

### 1.1. Giriş

Geleneksel ısıtma yöntemlerinde kimyasal reaksiyonlar çoğunlukla yağ banyosu, kum banyosu, ceketli ısıtıcı veya düz ısıtıcılarda gerçekleştirilmektedir. Bu çeşit ısıtıcılarla kimyasal reaksiyonların tamamlanması için geçen süre sentezde kullanılan kimyasalların türüne göre oldukça fazladır. Bunun en büyük etkeni reaksiyon ortamında bölgesel ısınmanın etken oluşudur. Dolayısıyla bu tip bir ortamda reaktifler kolay bir şekilde bozunabilir, sonuç olarak da sentezlenmek istenen ürünün veriminde de azalmalar olabilmektedir. Diğer taraftan mikrodalga ısıtma yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen sentezlerde bu tür bozunmaların önüne geçilerek günlerce sürecektir olan bir reaksiyon daha kısa sürelerde daha yüksek verimde ürünler elde edilerek sonuçlandırılmaktadır.

İlk olarak 1986 yılında Kanada Laurentian Üniversitesi'nde Robert Gedye tarafından mikrodalga kullanılarak gerçekleştirilen bir çalışmada bazı reaksiyonları geleneksel ısıtma yöntemlerine kıyasla binlerce kat daha hızlandırdığı tespit edilmiştir (Gedye vd., 1986). Bu tarihten itibaren günümüze kadar 4000'den fazla makale yayınlanmıştır (Kappe vd., 2009). Bu tip çalışmalar mikrodalga ısıtmanın, geleneksel ısıtma yöntemine göre hem reaksiyon süresini kısalttığını hem de ürün verimini oldukça artırdığını göstermektedir. Dolayısıyla bu teknoloji özellikle son dönemlerde, organik kimyada (Caddick, 1995; Bose vd., 1994; Strauss ve Trainor, 1995), analitik kimyada (Zlotorzynski, 1995; Jin vd., 1999), organometalik kimyada (Van ve Hubbard, 1997), tıp kimyası-ilaç araştırma (Shipe vd., 2006), polimer kimyası (Bogdal ve Prociak, 2007), materyal bilimi (Zhu vd., 2004), çok basamaklı toplu sentez (Artman vd., 2007), nanoteknoloji (Langa ve Cruz, 2007) ve biyokimyasal süreçlerde (Rejasse, 2007) önemli ölçüde kullanılmaktadır. Isı gerektiren kimyasal sentezlerin mikrodalga ısıtma kullanılarak daha kısa sürede daha yüksek verimle ve oldukça saf maddelerin elde edilmesinin kabulünden dolayı mikrodalga cihazları hemen her laboratuara girmiştir.

Mikrodalga ile sentezlenen heterosiklik bileşikler, birçok biyoaktif bileşiğin temel iskeletini oluşturan bileşenlerdir. Bu bileşiklerin sentetik yönleri, kimya sanayi ve ilaç sanayileri gibi pek çok alanda kullanılması önemini göstermektedir. Son dönemlerde

yapılan çalışmalarda Tıbbi kimya açısından bakıldığında, antimikrobiyal bileşikler içinde heterosiklik bileşikler önemli bir etkiye sahiptirler. Heterosiklik bileşikler önemli farmakolojik ve biyolojik aktivitelere sahip olmalarından dolayı sentezlenmeleri önemiyet kazanmıştır.

## **1.2. Mikrodalga Teorisi**

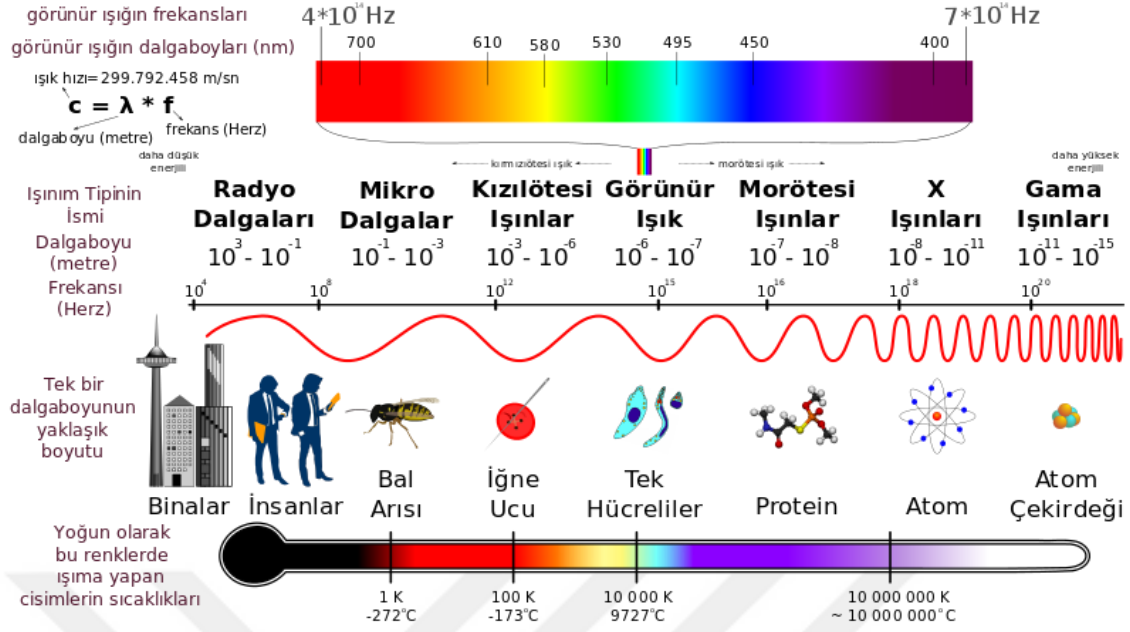
Mikrodalga ışın ile madde arasındaki etkileşimleri ilk defa 1950'li yıllarda Von Hippel formülasyonla açıklamıştır (Hippel, 1954). Mikrodalga kullanılarak gerçekleştirilen sentez çalışmalarının fiziksel ilkeleri kimyacılar tarafından tam anlamıyla anlaşılmasına rağmen mikrodalga ışımanın doğası ve madde etkileşiminin temel ilkeleri hakkında nispeten bilgi sahibi olunabilmiştir.

### **1.2.1. Mikrodalga Madde Etkileşimi**

Mikrodalgalar elektromanyetik spektrumda radyo dalgaları ve kızılötesi dalgaların arasındaki kuşakta yer almaktadır. Mikrodalgalar sistem yapısında bulunan magnetron adı verilen vakum tüpü vasıtasıyla 60 Hz'lik elektrik enerjisinin düşük düzeyde enerjiye sahip olan mikrodalgaya dönüşümü ile yayılan elektromanyetik dalgalarıdır. Bu dalgaların frekans aralığı 30 GHz ile 300 MHz arasında değişmektedir. Bu frekans aralığındaki elektromanyetik dalgaların dalga boyu 0,01 metre ile 1 metre arasında kalır. Bu bağlamda laboratuarlardaki çalışmalarda 2,45 GHz (dalga boyu olarak 12,2 cm) frekansı kullanılır (Taylor vd., 2005).

Mikrodalgalar oldukça kısa dalga boyludurlar. Büyüklük açısından değerlendirirsek dalga boyu olarak radyo dalgaları kilometrelerle, televizyon dalgaları metrelerle ve mikrodalgalar santimetrelerle ölçülmektedir.

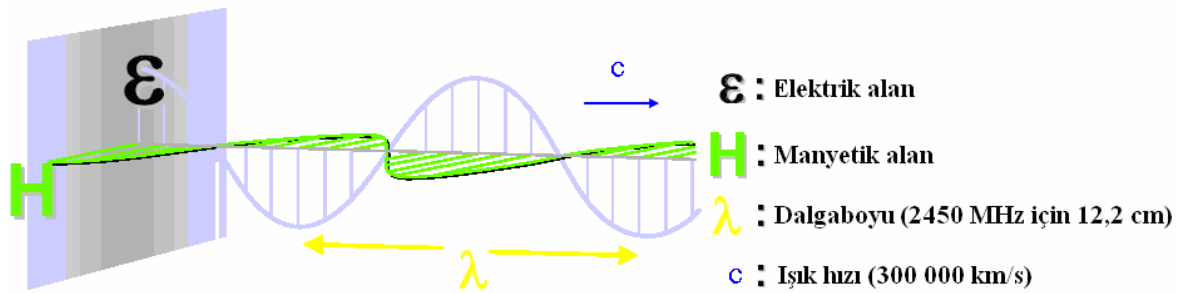




Şekil 1. Elektromanyetik spektrum

Elektromanyetik dalgalar foton diye tabir edilen enerji paketleri şeklinde emilir veya salınır. Foton parçacığının taşıdığı enerji, yayılımın frekansı ile dalga boyuna bağlıdır.

Bütün elektromanyetik ışınlar gibi mikrodalga ışımaya da manyetik alan ve elektrik alan olmak üzere birbirine 90°'lik açılarla konumlanmış iki bileşenden meydana gelmiş olup, burada manyetik alanla ilgili etkileşimler önemsiz olmasına rağmen mikrodalga ışınlarla ısıtma işlemi için gereken enerji transferini elektrik alan sağlar. (Strauss ve Trainor, 1995; Ertürk, 2003).



Şekil 2. Elektromanyetik ışın bileşenlerinin gösterimi

Mikrodalga ışımayla her maddenin etkileşimi farklı olduğundan bütün maddeler mikrodalga ısıtma için uygun değildir. Mikrodalgayla etkileşimlerine göre maddeler kabaca aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir (Taylor vd., 2005).

- Mikrodalga ışımaya karşı geçirgen olan maddeler; kâğıt, seramik, plastik, cam, kükürt, teflon örnek olarak verilebilir. Bu maddeler mikrodalga ışını geçirirler ancak ısınmazlar. Mikrodalga sistemleri için reaksiyonlarda inert olduğundan dolayı yaygın olarak kullanılan teflon oldukça geçirgen bir maddedir.
- Mikrodalga ışımayı absorbe eden maddeler; belli bir dipol momente sahip olan herhangi bir polar çözücü ve polar reaktifler.
- Mikrodalga ışımayı yansıtan maddeler; en bariz örnek mikrodalga enerjiyi yansıtan ama ısınmayan metaller verilebilir.

Genellikle kuvvetli birer iletken olan metal maddeler, mikrodalga ışımaya maruz kalsa bile mikrodalga ışının büyük bir bölümü metal yüzeyinden yansır. Bu şekilde metaller, mikrodalga tarafından etkili bir şekilde ısıtılamazlar. Mikrodalğanın elektrik alan bileşeninin etkisi ile elektronların serbest şekilde metal yüzeyindeki hareketi ileoluşan elektron akışı metali nispeten ısıtır. Diğer taraftan porselen gibi yalıtkanların kullanımında ise mikrodalga porselenden hiçbir soğurmaya ya da ısıtmaya sebep olmaksızın geçebilmektedir (Hayes, 2002).



**Şekil 3.** Mikrodalğanın maddeler ile etkileşimi

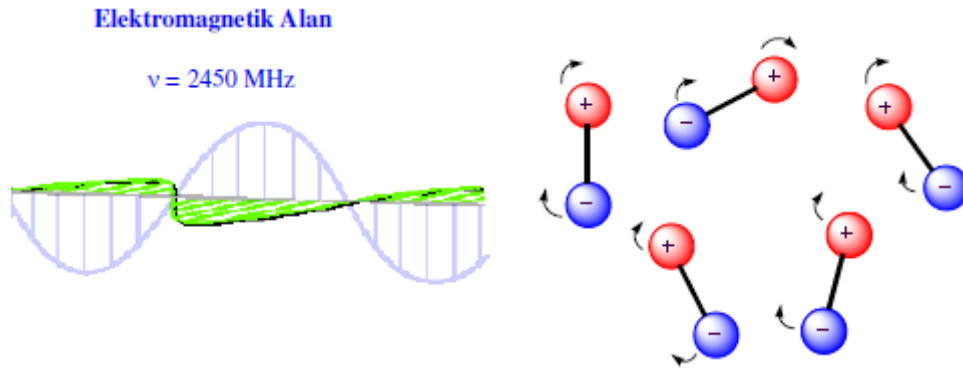
## 1.2.2. Mikrodalga Isıtmanın Mekanizması

Elektromanyetik dalganın elektrik alan bileşeni üçtür mekanizma üzerinden ısınmayı gerçekleştirebilir;

- Dipolar polarizasyon
- İyonik iletim
- Yüzeyler arası polarizasyon mekanizması

### 1.2.2.1. Dipolar Polarizasyon

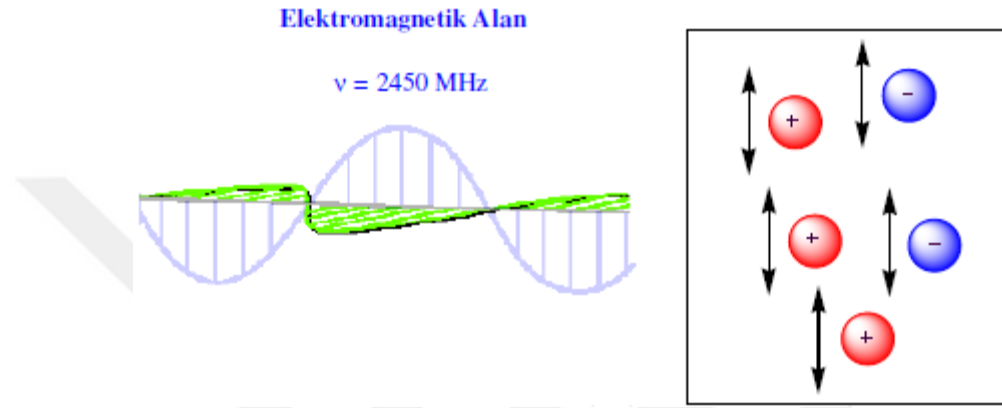
Bir dipol dış elektrik alana karşı oldukça hassastır. Bu sayede elektrik alan etkisi sonucu dönme hareketi gerçekleştirerek dipol kendiliğinden düzenlenebilmektedir. Elektrik alan bileşeni dönme için gerekli olan enerjiyi sağlamaktadır. Elektrik alan ile sıvı moleküllerinin düzenlenme özgünlüğü, sıvının viskozitesine ve frekans farklılıklarında değişiklik göstermektedir. Uygulanan elektrik alan mikrodalga radyasyon bölgesinde ise bir fiziksel alan oluşur. Mikrodalga ışıma bölgesinde uygulanan radyasyonun frekansı yeterince düşük seviyededir. Bu durumda dipollerin elektrik alanına karşı koyarak tepki vermeleri için yeterince zamanları olur ve bunun sonucunda dönme gerçekleşir ve akabinde dönme sonucunda ısı ortaya çıkar (Lidström vd., 2001).



Şekil 4. Değişen elektriksel alana karşı dipollerin gösterdikleri davranış

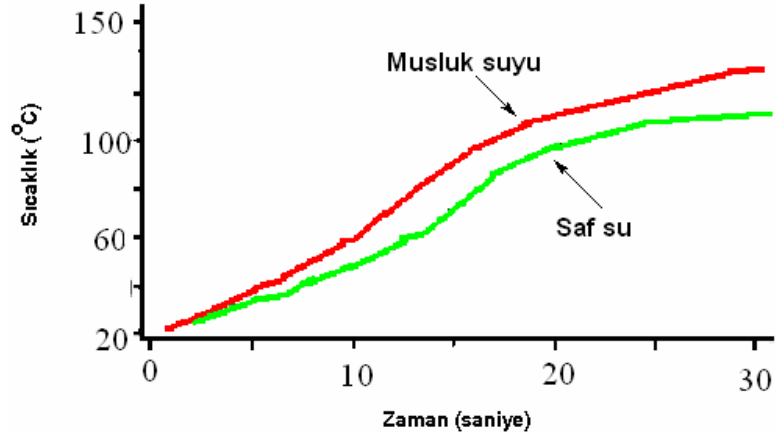
### 1.2.2.2. İyonik İletim

Madde ile mikrodalga'nın elektrik alan bileşenlerinin bir diğerk etkileşmesi iyonik iletimdir. İyoniktürler içeren bir çözeltili elektrik alanın etkisi altında olduğu zaman bu iyonlar çözeltili boyunca hareket eder. Bu esnada çarpışmaların sayısındaki artış sebebiyle enerji harcanır. Bu kinetik enerjide ısıya dönüşür.



Şekil 5. Değişen elektrik alanla çözeltili ortamındaki iyonların etkileşimi

İyonik iletim ısı oluşturma seviyesiaçısından dipolar polarizasyon mekanizmasından daha üstün bir etkileşmedir (Lidström vd., 2001; Mingos ve Baghurst, 1991; Collins, 2001). Çünkü dipolar polarizasyon mekanizması ile açığa çıkan ısı iletim mekanizmasına eklenir. Örneğin; saf su ve musluk suyu eşdeğer etkenler varlığında mikrodalga ile ısıtıldığında, musluk suyunun daha hızlı ısındığı görülmüştür. (Şekil 6). Bu olay şu şekilde açıklanabilir: İyon içeren veya hidrojen bağlı kümeyle izole edilmiş iyon içeren bir çözeltili, elektriksel alanın etkisi altında çözeltiliye doğru hareket ederek, artan çarpışma oranından dolayı enerji harcanacak ve kinetik enerji ısı enerjisine dönüştürülecektir.



Şekil 6. 150 W mikrodalgada destile su ve musluk suyunun sıcaklık artışı kıyaslanması

### 1.2.2.3. Yüzeyler Arası Polarizasyon Mekanizması

Bu mekanizma dipolar polarizasyon ve iletme mekanizmalarının bir bileşkesi olarak kabul edilmektedir. Yapısal özelliği bakımından iletkenlik göstermeyen maddelerde iletken bir sistemin bulunması çok önemlidir. Şöyle ki; Mikrodalga ışımaya karşı tepki vermeyen ve mikrodalga enerjisinin büyük bir bölümünü geri yansıtan kükürt bileşiklerinin yapısına çok az metalik bir kısım eklenerek mikrodalga absorplayıcı bir madde elde edilmiş olur. Özellikle metalik yüzeyin aksine toz şeklindeki metal daha iyi bir mikrodalga radyasyon soğurucu olduğundan radyasyonu soğurur ve dipolar polarizasyona eşdeğer bir mekanizmayla da ısınır. Toz metaller aynı zamanda polar moleküller için çözücü rolü oynamaktadırlar. Bu çözücülerdeki parçacıklar arası etkileşime eş değer güçler tarafından iyonların hareketlerini sınırlandırırken iyonların gelişi güzel hareketlerine neden olur ve sistemin ısınmasıyla sonuçlanır.

### 1.2.3. Mikrodalga Ortamında Organik Çözücüler ve Kayıp Açısı

Mikrodalga ışıma ile çözücülü ortamda yapılan reaksiyonlarda, ortamın ısınma yeteneği çözücünün dielektrik özelliğine bağlıdır. Yapılan çalışmalarda, çözücünün polaritesi arttıkça (dielektrik sabiti büyüdükçe) mikrodalga absorpsiyonunun kolaylaştığı ve yüksek sıcaklıklara ulaşıldığı gözlenmiştir (Gedye, 1988). Ancak aseton ( $\epsilon:20,6$  D) ve etanol ( $\epsilon:24,3$  D) gibi dielektrik sabitleri birbirine yakın iki çözücü, aynı ışın gücünde ve aynı zaman aralığında ısıtıldığında; son sıcaklığın asetona göre etanolde çok daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Böylece farklı çözücülerin mikrodalga ışımasıyla ısınma

yeteneklerinin karşılaştırılmasında, dielektrik sabitinin tek başına yeterli olmadığı anlaşılmıştır. Bu sebeple kayıp tanjant ( $\tan\delta$ ) olarak tanımlanan bir parametre kullanılmıştır (Liu, 2002).

Çözücünün belirli bir frekansta elektromanyetik enerjiyi ısıya dönüştürebilme yeteneği kayıp tanjant ( $\tan\delta$ ) ifadesiyle verilir. Matematiksel olarak  $\tan\delta = \epsilon_{11}/\epsilon_1$  şeklinde gösterilen ifadede  $\epsilon_{11}$  dielektrik kayıp olup elektromanyetik ışımanın ısıya dönüşüm verimini gösterirken  $\epsilon_1$  ifadesi dielektrik sabit olup, elektrik alanda molekülün polarizlenebilme yeteneğini belirtmektedir. Reaksiyon ortamı yüksek  $\tan\delta$  değerine sahipse etkili bir absorpsiyonun olduğunu gösterir buda hızlı ısınmayı sağlar. Yüksek dielektrik sabitine sahip su ( $\epsilon_1$  25°C’de 80,4) ile düşük dielektrik sabitine sahip etanol ( $\epsilon_1$  25°C’de 24,3) karşılaştırıldığında ısınmanın etanolde suya göre çok daha hızlı olduğu görülmektedir. Bunun nedeni ise yüksek kayıp tanjant değeridir ( $\tan\delta$ : etanol=0,941, su=0,123).

**Tablo 1.** Dielektrik sabitleri ve kayıp tanjant değerleri verilen bazı çözücüler

Çözücü	Dielektrik sabiti	Kayıp tanjant
Hekzan	1,9	-
Benzen	2,3	-
Kloroform	4,8	0,091
Etil asetat	6,2	0,059
Tetrahidrofuran	7,6	0,047
Aseton	20,6	0,054
Etanol	24,6	0,941
Metanol	32,7	0,659
Asetonitril	36,0	0,062
Dimetil formamit	36,7	0,161
Dimetilsülfoksit	47,0	0,825
Su	80,4	0,123

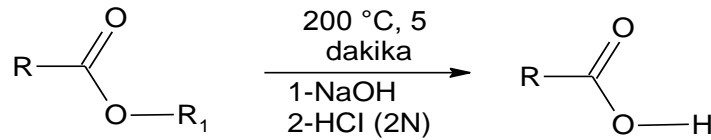
Çözücüler çoğunlukla mikrodalga ışımayı yüksek ( $\tan\delta > 0,5$ ), orta ( $\tan\delta$  0,1-0,5) ve düşük ( $\tan\delta < 0,1$ ) düzeyde absorplayan olarak sınıflandırılmaktadır. Polar olmayan çözücülerin mikrodalga ışıma ile ısıtılmadığı bilinmektedir. Fakat apolar çözücüler

içerisine yüksek kayıp tanjant değerine sahip polar çözücülerden bir miktar ilave edilerek yüksek ısınma hızlarına ulaşılabilir (Hoz vd., 2000). Ayrıca iyonik sıvıların bazı türleri apolar çözücülerde de iyi çözünbildiğinden mikrodalga absorblayıcı ajan olarak kullanılabilir (Lidström vd., 2001). Bazı yaygın organik çözücülerin kayıp tanjant değerleri ve dielektrik sabitleri Tablo 1.'de verilmiştir.

Ayrıca bu çözücülere polar katkı maddeleri (iyonik sıvılar gibi) ilave edildiğinde düşük absorpsiyon değeri oldukça artırılabilir. İyonik sıvılar genellikle organik kation ve inorganik veya organik anyon içeren oda sıcaklığında sıvı olan maddelerdir (Wasserscheid ve Welton, 2007). İyonik sıvılar, mikrodalga ışınlar ile iyonik iletim mekanizmasına göre oldukça hızlı bir şekilde etkileşirler. Bundan dolayı ısınma hızlı bir şekilde olur.

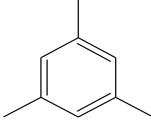
### 1.3. Reaksiyonlara Sterik Engelin Etkileri

Bazı aromatik esterlerin bazik hidrolizistik engelli olduğundan çok yavaş ilerleyen reaksiyonlar olup mikrodalga ışın etkisinin fark edilebileceği bir örnektir. Bu sentezde muhtemelen ürün yapısına benzer bir geçiş türevi mevcuttur. Metil ve oktil benzoatların hidrolizi sıcaklık artışından etkilenirken, daha sterik engelli mesitoil oktanoatın klasik şartlara göre mikrodalgada gerçekleştirilen reaksiyonunda verim artışı olduğu gözlenmiş ve buna ilişkin veriler Tablo 2.'de verilmiştir (Mavandadi ve Lidström, 2004).



**Şekil 7.** Sterik engelli ester türevinden karboksilik asit oluşumu

**Tablo 2.** Şekil 7’deki sentez için farklı sübstitüentlere bağlı olarak klasik ve mikrodalga verimlerinin (%) kıyaslanması

R	R’	Mikrodalga	Klasik
Ph	nOct	98	86
Ph	Me	92	73
	nOct	97	39

#### 1.4. Klasik Isıtma ve Mikrodalga Isıtmanın Karşılaştırılması

Isı gereken pek çok organik reaksiyon yağ banyosu, kum banyosu veya elektrikli ısıtıcılar gibi klasik ısı transfer yöntemleri kullanılarak yürütülmektedir. Bu teknikler madde içerisinde bir sıcaklık farkı oluşturmasının yanı sıra ısıtma için oldukça yavaş bir yöntemdir. Üstelik reaksiyon kabının yüzeyindeki sıcaklık reaksiyon ilerleyişi esnasında reaktiflerin ve oluşacak ürünün bozulmasına yol açacak aşırı ısınmayla sonuçlanabilir. Buna karşın enerji kaynağı olarak mikrodalgalar kullanıldığında mikrodalga ısıtma reaksiyon kabına uzaktan gönderilir ve enerji kaynağı ile reaksiyon karışımı arasında direk temas olmaz. Buradan hareketle sentezlerde kullanılmaya başlanan mikrodalgalar ile ısıtma tekniği pek çok avantaja sahiptir. Tablo 3’te iki ısıtma yönteminin karşılaştırılması verilmiştir.

Klasik yöntemle oranla daha saf ve daha yüksek verimde ürünler elde edilebilir (Tablo 3) (Crisostomo, 2008; Kappe ve Dallinger, 2008; Caddick ve Fitzmaurice, 2009). Ürünlerin saflığında artış ve yan ürün oluşumunda azalma gözlenmiştir.

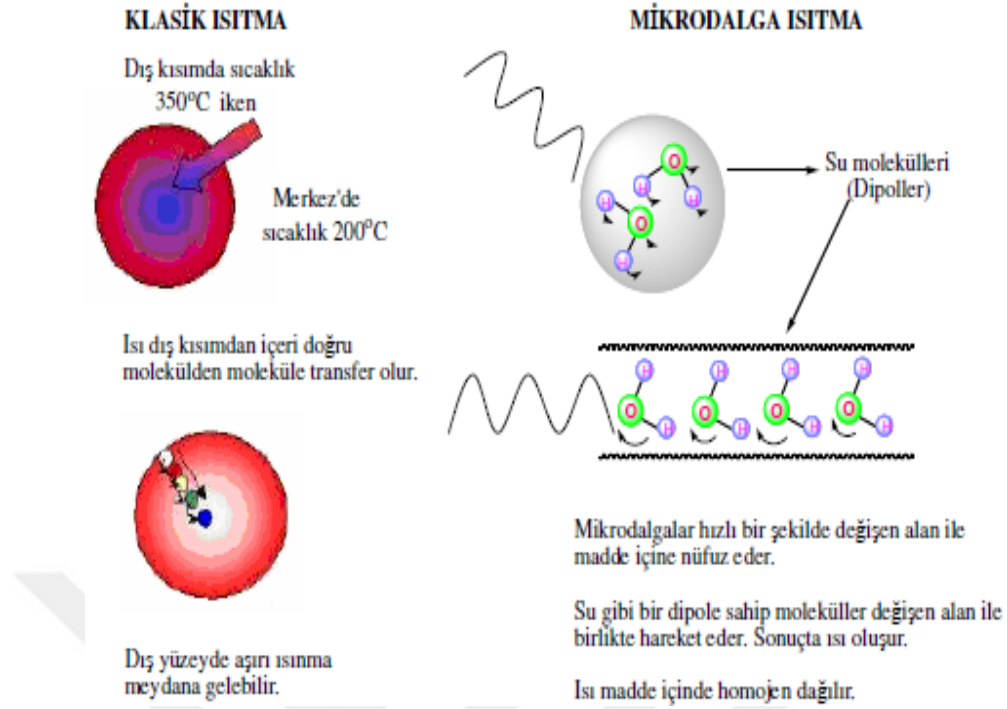


**Tablo 3.** Kimyasal sentezlerde klasik ısıtma ve mikrodalga ısıtmanın kıyaslanması

<b>Faktör</b>	<b>Klasik Isıtma</b>	<b>Mikrodalga ile Isıtma</b>
<b>Isıtma hızı</b>	Yavaş yürür	Klasığe göre 10-1000 kat daha hızlıdır
<b>Isıtılacak maddenin</b>	Termal iletkenliğine bağlıdır	Dielektrik sabitine bağlıdır
<b>Isıtma şekli</b>	Reaktiflerden önce reaksiyon kabı ısınır	Önce reaktifler sonra kap ısınır
<b>Sıcaklık</b>	Kademe kademe artar	Sentez kabının her bölgesinde bir anda artabilir
<b>Çözücü</b>	Aşırısını kullanmak gerekebilir	Çok az miktarlarda kullanılabilir
<b>Saflaştırma</b>	Maddenin bozunması ya da yan ürün oluşumu söz konusu olabilir, zaman alıcıdır.	Yan ürün ve bozunma ürünü daha az oluşur, kolayca yapılabilir
<b>Verim</b>	Her zaman yüksek olmayabilir	Genellikle klasığe göre fazladır

Klasik ısıtmada kullanılan yağ banyosu, kum banyosu veya elektrikli ısıtıcılar gibi ısı kaynakları, madde içinde bir sıcaklık farkı oluşturmalarının yanında ısıtma işleminde de oldukça yavaşlardır. Klasik yöntemlerle çok uzun süren reaksiyonlar mikrodalga yöntemiyle birkaç dakika içinde gerçekleşir (Başarı, 2006; Kharissova vd., 2011).

Klasik ısıtmada bölgesel aşırı ısınmadan dolayı oluşacak ürünün, reaktifin ve reaktantların bozunması söz konusudur. Mikrodalga dielektrik ısıtmada ise direkt reaksiyon karışımı ısıtılır ve tamamen homojen bir ısıtma sağlanarak bölgesel ısınma önlenir (Şekil 8) (Hayes, 2004; Voutchkova, 2009; Gustavo, 2010).



**Şekil 8.** Klasik ve mikrodalga ısıtmanın maddelere etkimesinin kıyaslanması

Mikrodalga cihazlarda sıcaklık ve basınç gibi reaksiyon şartları düzenli olarak takip edilebildiği için reaksiyonların tekrarlanabilirliği mümkündür.

Mikrodalgayla bileşikler doğrudan ısıtıldığından dolayı kimyasal reaksiyonlarda kullanılan çözücü miktarı azaltılabildiği gibi reaksiyonlar çözücüsüz ortamda da gerçekleştirilebilir. Bu nedenle diğer yöntemlere göre daha çevreci bir yaklaşım ortaya koyar (Başarı, 2006; Li vd., 2006; Voutchkova, 2009).

Mikrodalga koşullarda daha polar geçiş haline sahip reaksiyon daha istemlidir. Bu sebeple yarışmalı reaksiyonlar söz konusu ise seçicilikte belirgin artışlar ortaya çıkabilmektedir (Perreux ve Loupy, 2001).

Klasik ısıtma yöntemlerine göre reaksiyonların hızında 10-1000 katlara varan hız artışı sağlanabilmektedir.

Mikrodalga kullanımı, çok bileşenli sentezlerde tek basamakta birden çok ürün elde edilmesi ve reaksiyon bileşiminin değiştirilerek ürün çeşitliliğinin artırılabilmesini

sağladığı için özellikle sentetik ilaçların geliştirilmesinde oldukça büyük faydalar sağlamaktadır (Varma, 2001; Kappe, 2002).

### **1.5. Kimyasal Sentezde Kullanılan Mikrodalga Cihazları**

Mikrodalga kullanımıyla gerçekleştirilen kimyasal sentezlerde pek çok öncü deneyler evlerde kullanılan mikrodalga fırınlarda gerçekleştirilir. Bununla birlikte, mikrodalga cihaz teknolojisindeki gelişmeler ve organik reaksiyonlar için tasarlanmış cihazların kullanımıyla araştırmalar kolaylaşmıştır.

-Tek-mod mikrodalga cihazı

-Çoklu-mod mikrodalga cihazı

#### **1.5.1. Tek-Mod Mikrodalga Cihazı**

Tek-mod mikrodalga cihazının en önemli özelliği içerisinde sabit duran bir dalga deseninin oluşmasıdır. Sabit duran dalga deseni aynı genişliğe sahip farklı yönlere titreşen alanın engellenmesiyle gerçekleştirilir. Tek-mod mikrodalga cihazlarının belirli avantajları vardır. Bunlar; bir tek-mod mikrodalga cihazı homojen enerji dağılımı sağlar. Yüksek güç yoğunluğu sağlayarak hızlı ısıtmaya sebep olur. Küçük miktarlarla çalışma olanağı sağlar. Parametrelerin kontrolü ve tekrarlanabilirlik sebebiyle kimyasal sentez uygulamaları için kolaylık sağlar. Avantajlarının yanı sıra tek-mod mikrodalga cihazlarının dezavantajları da bulunmaktadır. Madde miktarı için hassastır. Küçük miktarlarla sınırlıdır. Bir defada sadece bir reaksiyon kabı ışınlara maruz bırakılabilir.



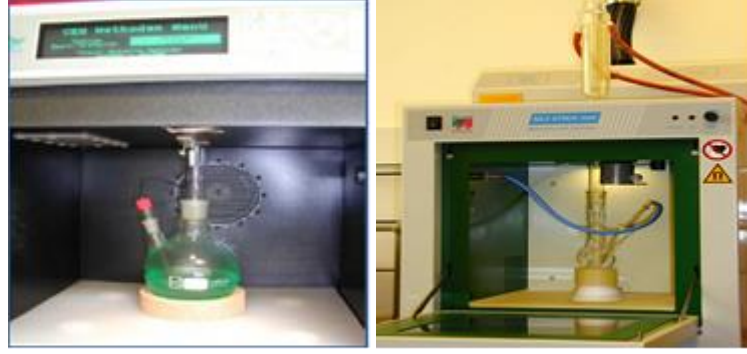
**Şekil 9.** Atmosferik şartlar ve kapalı basınç şartlarına göre sentez amaçlı üretilen bir tek-mod mikrodalga cihazı

**Tablo 4.** Tek-mod mikrodalga cihazlarının bazı avantaj ve dezavantajları (Taylor vd., 2005).

<b>Tek Modlu M.D</b>	<b>Cihazın Avantajı</b>	<b>Cihazın Dezavantajı</b>
	Homojen enerji dağılımı	Madde Miktarında Hassaslık
	Az Madde Kullanımı	Küçük Miktarlarla Çalışılması
	Parametre Kontrolü	Tek Seferde Tek bir reaksiyon
	Tekrarlanabilirlik	kabının kullanılabilmesi
	Hızlı ısıtma	

### 1.5.2. Çoklu-Mod Mikrodalga Cihazı

Alan dağılımının düzensiz olduğu mikrodalga sistemleri çoklu-mod mikrodalga cihazı olarak adlandırılır. Tek-mod mikrodalga cihazlarının aksine, çoklu-mod mikrodalga cihazları ile aynı anda birden fazla reaksiyon kabı mikrodalga ışınlarla etkileştirilebilir. Gerekliğinde çoklu-mod sistemlerinde büyük miktarlarla çalışılabilir. Bu sistemlerde ısınan madde etrafında yayılan ışımanın kontrol edilememesi, düzensiz mikrodalga alan dağılımının sonucunda sıcak ve soğuk noktaların oluşumu dezavantaj oluşturmaktadır.



**Şekil 10.** Atmosferik şartlara göre üretilmiş çoklu-mod mikrodalga cihazı

**Tablo 5.** Çok modlu bir mikrodalga cihazının avantaj ve dezavantajları (Lidström vd., 2001; Taylor vd., 2005).

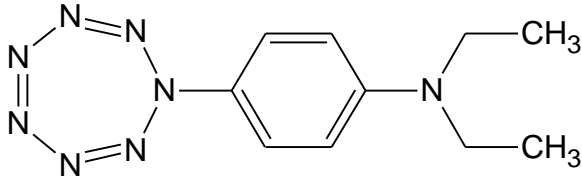
Çoklu-Mod M.D	Cihazın Avantajı	Cihazın Dezavantajı
	Birden fazla numune ile çalışabilme	Isıtma etkisi tek modluya göre daha azdır
	Açık ve kapalı kullanımına göre Litre hacmiyle çalışılabilir	Düşük miktarlardaki numunelerde çalışma için uygun değil
	-	Fırın içinde ısınmalarda bölgesellik farkı olabilir

## 1.6. Heterosiklik Bileşikler

Kimyasal bileşiklerin sınıflandırılması moleküller temel alınarak yapılır. Bu moleküller atomlara ve atom sayılarına göre değişiklik gösterirler. Yapıların genel anlamda sınıflandırılması iki çeşittir.

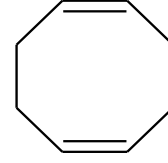
- Halkadan oluşan yapılar - siklik bileşikler
- Zincirden oluşan yapılar - alifatik (asiklik) bileşikler

Halkadan oluşan yapılara baktığımızda halka tek tür atomdan oluşuyorsa bu bileşiklere isosiklik bileşikler denir. Lakin bu atom karbon atomu ise bu bileşiklere karboksilik bileşikler denir.



N,N-dietyl-4-H-(1H-heptazepin-1-il)anilin

(a)

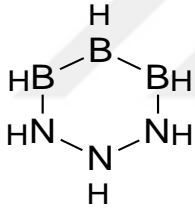


1,5-Siklooktadien

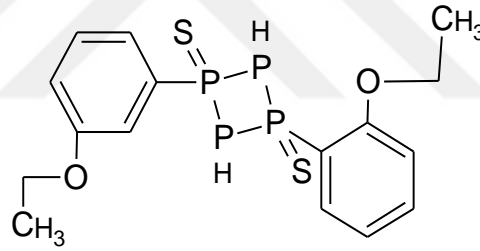
(b)

**Şekil 11.** (a) İsosiklik ve (b) karboksilik bileşikler

Halkada bulunan atomların en az bir tanesi diğerlerinden farklı ise bu bileşiklere heterosiklik bileşikler denir. Halka da heterohalka olarak adlandırılır. Şayet halkada bulunan atomlardan en az birinin diğerinden farklı olmasına karşı halkada hiç karbon atomu yok ise bu bileşiklere inorganik heterosiklik bileşikler denir.



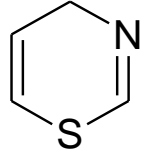
1,2,3,4,5,6-triazoboran



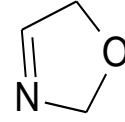
1-(2-etoksifenil)-3-(3-etoksifenil)tetrafosfoetan-1,3-disülfid

**Şekil 12.** İnorganik heterosiklik bileşikler

Eğer halkada farklı atomlar olmasının yanında bunlardan en az bir tanesi karbon atomu ise bu bileşiklere organik heterosiklik bileşikler denir.



4H-1,3-tiyazin



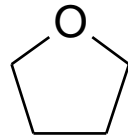
2,5-dihidro-1,3-oksazol

**Şekil 13.** Organik heterosiklik bileşikler

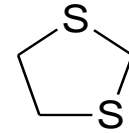
Halkada yer alan atomların sayısı halkanın büyüklüğünü belirler. Mümkün olan en küçük üyeli heterohalka üç atomdan oluşur. En önemli olanlarsa beşli ve altılı atomlara sahip heterohalkalardır. Halka üyesinin üst sınırı yoktur. Yedi üyeli, sekiz üyeli, dokuz üyeli olarak devam edebilir.

Yapısal olarak alkali metaller dışındaki tüm atomlar halkaya katılabilirler. Bu heteroatomlar arasında en yaygın olanları sırasıyla N, O, S atomlarıdır. Bunlar dışında nispeten Ge-, As-, Se-, Pb- Te-, Bi-, P-, Sb-, B-.Si-, Sn- atomları da kullanılmaktadır.

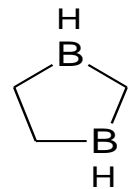
Bu açıdan halka sistemindeki metin veya metilen gruplarının yerine herhangi bir heteroatom gelirse heterosiklik bileşikleri elde edilir.



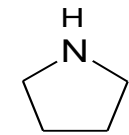
Tetrahidrofuran



1,3-ditiyolan



1,3- diboralan



Pirolidin

**Şekil 14.** Heterosiklik bileşikler için örnekler

### 1.6.1. Heterosiklik Bileşiklerin Adlandırılması

Heterosiklik bileşiklerin adlandırılması genel itibariyle çok karışık ve detaylı olmasının yanı sıra bu bileşikler için bağlanan heteroatomlar isimlerine göre farklı kısaltma ön ek olarak adlandırılırlar (Tablo 6).

**Tablo 6.** Halkaya bağlanan bazı heteroatomlara ait ön ekler ve değerlikler

Element	Değerlik	Ön Ek
Civa	II	Merkura-
Kükürt	II	Tiya-
Oksijen	II	Oksa-
Selenyum	II	Selena-
Fosfor	III	Fosfa-
Bor	III	Bora-
Azot	III	Aza-
Arsenik	III	Arsa-
Antimon	III	Stiba-
Kalay	IV	Plumba-
Silisyum	IV	Sila-

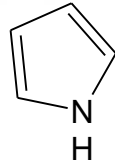
Adlandırma yapılırken en çok kullanılan oksijen, azot ve kükürt atomları verilen bu sıraya göre ve halkada buldukları konum itibariyle bir takım ön ekler olarak adlandırılırlar. Örneğin azot ve oksijenin aynı halkada bulunduğu durumlarda adlandırma oksaza- ön eki kullanılarak yapılır.



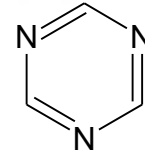
**Tablo 7.** Heterosiklik bileşiklerde doymuş ve doymamış halka sistemlerinde N'un bulunma ve bulunamamasına göre adlandırmada kullanılan son ekler

Halkadaki üye sayısı	Maksimum doymamış halka		Bir adet çifte bağ içeren halka		Doymuş halka	
	N'lu	N'suz	N'lu	N'suz	N'lu	N'suz
3	-irin	-iren	-	-	-iridin	-iran
4	-et	-et	-etin	-etan	-etidin	-etan
5	-ol	-ol	-olin	-olen	-olidin	-olan
6	-in	-in	-	-	-	-an
7	-epin	-epin	-	-	-	-epan
8	-osin	-osin	-	-	-	-osan
9	-onin	-onin	-	-	-	-onan
10	-esin	-esin	-	-	-	-esan

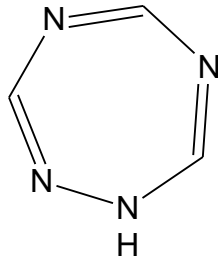
Ayrıca adlandırmada halkadaki üye sayısını ve çifte bağların yerini göstermek için son ekler kullanılır. Tablo 7 de bu son ekler verilmiştir.



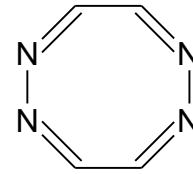
1H-pirol



1,3,5-triazin

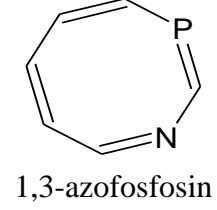
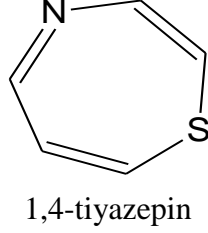
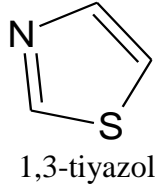
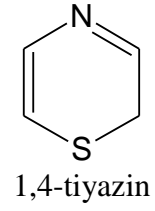
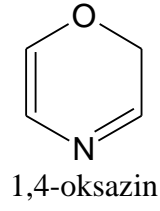
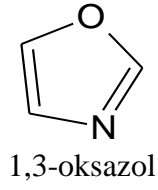


1H-1,2,4,6-tetrazepin



1,2,5,6-tetrazosin

**Şekil 15.** Halka sisteminde N bulunduran bazı yapıların adlandırılması



**Şekil 16.** Halka sisteminde N ve farklı atom bulunduran bazı yapıların adlandırılması

Bazı yapılarda heterosiklik bileşikler temel bileşikler olabilirken bazen bu bileşikler radikal olarak da yapılarda bulunabilir. Bazı heterosiklik bileşiklerden bir  $H^+$  kopmasıyla oluşan univalent radikaller temel bileşiğin isminin sonuna -il eki getirilerek adlandırılır.

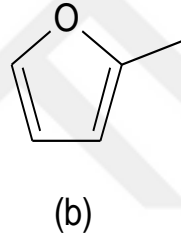
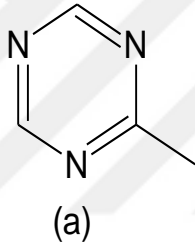
**Tablo 8.** Bazı heterosiklik bileşiklerin kurallı radikal isimleri

Temel bileşiğin ismi	Radikal bileşiğin ismi
İndol	İndolil
Pirolin	Pirolinil
Triazol	Triazolil
Triazin	Triazinil

Ancak bazı bileşikler bu kurala uymazlar. Buna ilişkin bileşiklerden bazıları aşağıda verilmiştir.

**Tablo 9.** Bazı heterosiklik bileşiklerin kuralsız radikal isimleri

Temel bileşiğin ismi	Radikal bileşiğin ismi
Furan	Furil
Piridin	Piridil
Piperidin	Piperidil
Kinolin	Kinolil
İzokinolin	İzokinolil
Tiyofen	Tiyenil



**Şekil 17.** (a) 1,3,5-Triazin-2-il ve (b) 2-Furil bileşiklerin yapıları

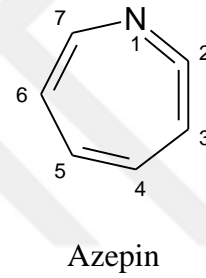
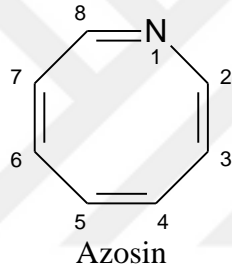
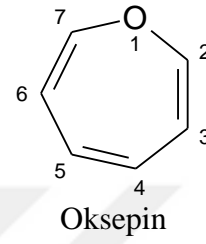
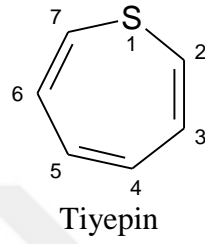
### 1.6.2. Heteroaromatik Sistemler

Heterosiklik bileşikler yapısal olarak doymuş ve doymamış şekillerde bulunabilirler. Doymuş heterosiklik bileşikler kimyasal olarak alifatik sistemlerden çok farklı bir özellik hemen hemen göstermezler. Doymamış yapılar için de Hückel Kuralı baz alınarak aromatik olup olmadıkları tespit edilebilir. Eğer aromatik oldukları anlaşılırsa bu bileşikler heteroaromatik bileşikler olarak isimlendirilirler. Hückel Kuralı şu şekilde verilebilir;

- 1- Molekül halkalı yapıda olacak,
- 2- Halka belli bir düzlemsel yapıda olacak
- 3- Sistemde Konjuge çifte bağlar bulunmalıdır.
- 4-  $(4n+2) \pi$  elektron sayısına eşitlenir.  $n=0,1,2,3,4\dots$  gibi tam sayı olmalıdır.

Heterosiklik bileşiklerin aromatikliğine bakıldığında en önemli bileşiklerin benzen türevli bileşikler olduğu görülmektedir. Benzen türevli olan piridin, pirimidin ve pirazin gibi aromatik olan heterosiklik bileşikler heteroarenler olarak adlandırılırlar.

Hückel Kuralını sağlamayanlar antiaromatik bileşikler olarak adlandırılırlar. Bu bileşiklere tiyepin, azosin, oksepin ve azepin örnek olarak verilebilir.



**Şekil 18.** Aromatik olmayan heterosiklik bileşikler için bazı örnekler

Kısaca heteroaromatik sistemler, bir heterosiklik bileşiğin aromatikliği hakkında bilgi verir. Ayrıca bu bileşiklerin kararlılığı ve reaktivitesi hakkında da bilgi verir. Bu sebeple bir reaksiyon ortamında bu bileşiklerin davranışları hakkında yorum yapılabilir.

## 1.7. Triazol Bileşikleri

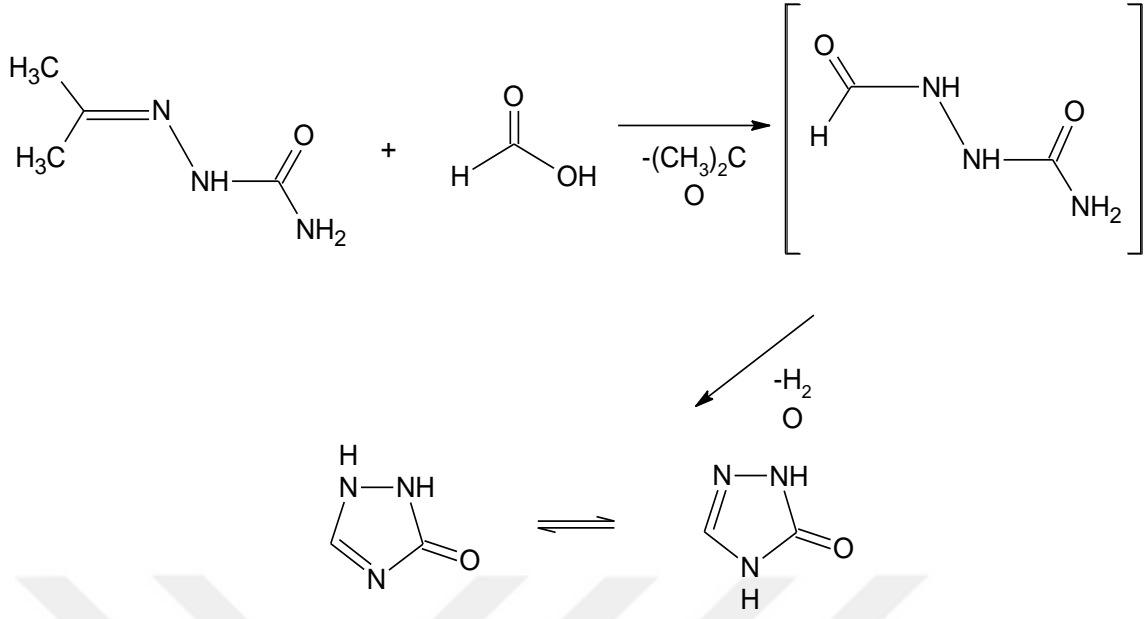
Triazoller 1880'li yıllarda Bladin ve Andreocci tarafından bilim dünyasına kazandırılmış ve bu yöndeki çalışmalar günümüze kadar yoğun bir şekilde devam etmiştir. Triazoller bitkilerin büyüme ve gelişme aşamalarında dış etkilere karşı koyma gücünü önemli derecede artırır. Bazı 1,2,4-triazol ve türevi bileşiklerin farmakolojik aktivite özelliğinin yanı sıra, herbisit ve fungusit türevli olduğu belirtilmiştir (George, 1984; Holla vd., 2001).

Beşli halkada üç azot atomu içeren bileşiklere 'triazoller' adı verilir. Azot atomlarının birbirine karşı durumuna göre 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol olmak üzere birbirinin izomeri iki triazol halkası vardır (Şekil 19).



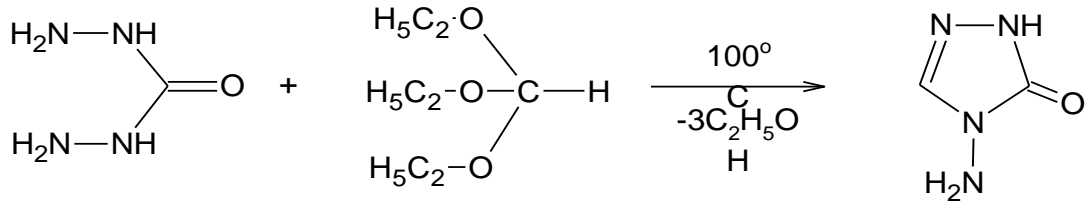
**Şekil 19.** 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-triazol bileşikleri

4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-on bileşiği ilk kez aseton semikarbazonun susuz formik asit ile formil semikarbazid oluşumu üzerinden gerçekleştirilerek elde edilmiştir (Şekil 20) (Widmann ve Cleve, 1898).



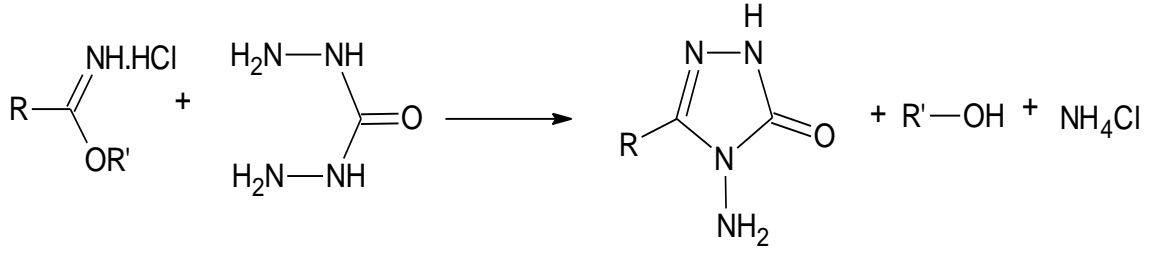
**Şekil 20.** Susuz formik asit ile aseton semikarbazonun reaksiyonundan 1,2,4-Triazol bileşiğinin eldesi

Daha sonraları karbohidrazidin etil ortoformat ile reaksiyonu sonucu yine triazol halkası içeren 4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-on bileşiği elde edilmiştir (Şekil 21) (Stolle, 1907).



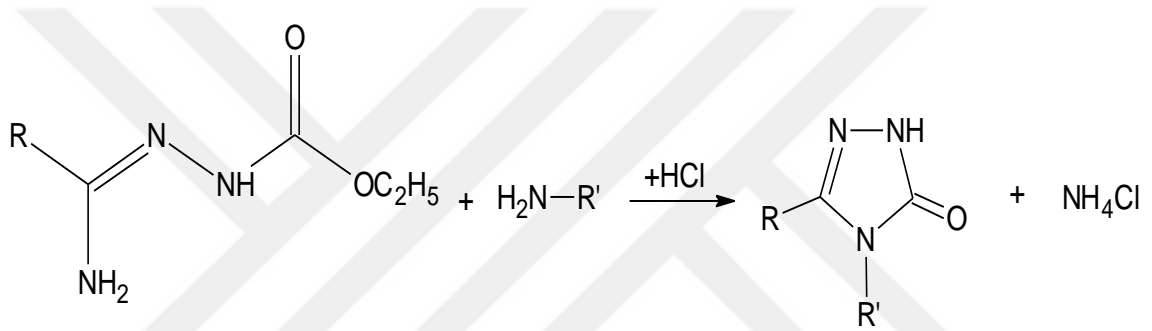
**Şekil 21.** Karbohidrazidin Etil ortoformat ile reaksiyonundan 1,2,4-Triazol sentezi

1,2,4-Triazol-3-on halkasının 3 pozisyonuna bağlı farklı yan grup içeren bileşikler sentezlemek için çeşitli yöntemler ortaya konulmuştur. Bu çalışmalardan birincisinde alkil (aril) imidat hidroklorürler karbohidrazid ile reaksiyona sokulmuş (Şekil 22) (Milcent ve Redeuilh, 1979).



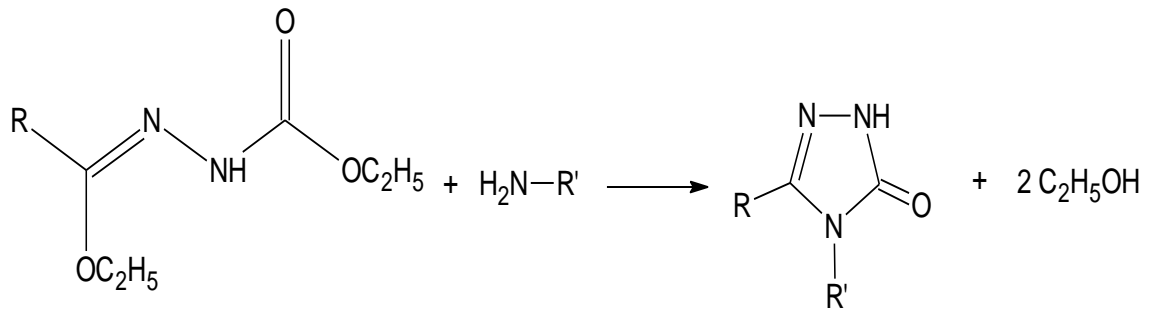
**Şekil 22.** Alkil (aril) imidat hidroklorürlerin karbohidrazid ile reaksiyonu

Bir başka yöntemde amid etoksikarbonil hidrazonlar, amino grubu içeren bileşikler ile reaksiyona sokulmuş (Şekil 23) (İkizler, 1986).



**Şekil 23.** Amid etoksikarbonil hidrazonlar ile amino grubu içeren bileşiklerin reaksiyonu

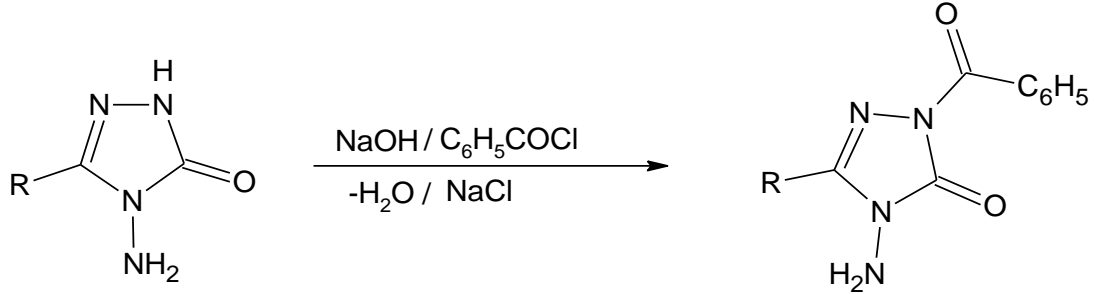
Başka bir yöntemde ise ester etoksikarbonil hidrazonlar yine amino grubu içeren bileşikler ile reaksiyona sokulmuş ve triazol bileşikleri elde edilmiştir (Şekil 24) (İkizler ve Ün, 1979).



**Şekil 24.** Ester etoksikarbonil hidrazonlar ile amino grubu içeren bileşiklerin farklı bir reaksiyonu

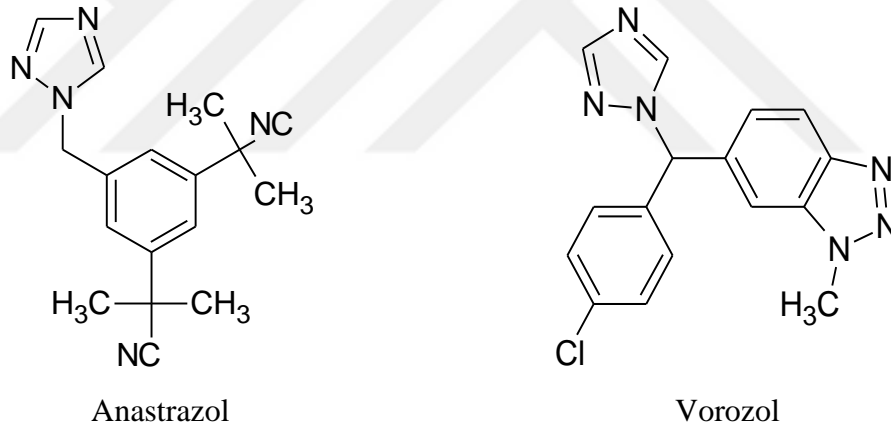
1,2,4-Triazol bileşiklerinin karbonil türevlerinden olan 1,2,4-triazol-3-on halka yapısı üzerinde de pek çok çalışma yapılmıştır. Bunlardan birisinde N-2 pozisyonunda

kısmen asidik protonun bir baz reaktifle koparılması üzerinden Schotten-Bauman tipi bir reaksiyonla benzoil türevleri elde edilmiştir (Şekil 25) (Uğurluoğlu, 2001).



Şekil 25. Schotten-Bauman tipi bir sentez örneği

Meme kanseri tedavisinde kullanılmakta olan Vorozol ve Anastrozol isimli ilaçlar yapılarında birer triazol halkası içermektedir (Şekil 26) (Demirbaş, 2004; Cottineau, 2002).

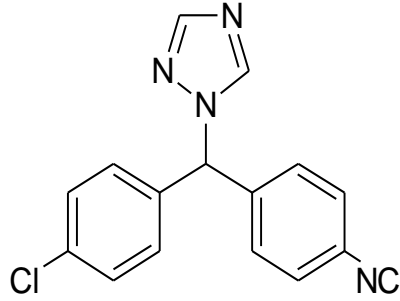


Şekil 26. Kanser tedavisinde kullanılan triazol türevi bileşikler

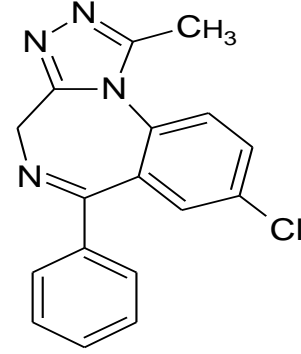
20. yüzyılın son çeyreğinden itibaren 1,2,4-triazol-3-on bileşiklerinin biyolojik ve farmakolojik özelliklerinden dolayı birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle bu bileşiklerin antimantar (Young vd., 2003; Birenda vd., 1984; Upanhayaya, 2004; Menozzi, 2001), kanser tedavisi (Smith vd., 2001), antitümör (Demirbaş vd., 2002; Al-Sound vd., 2004), antitüberküloz ve antibakterial (Ram ve Vlietinck, 1988; Malbec vd., 1984) gibi potansiyel biyolojik özellikleri tespit edilmiş olup bu alanda çalışmalar sürmektedir. Bunlardan bazıları: Ribavirin (antiviral), Rizatriptan (Antimigren), Alprazolam (psikotrop) ve Letrozol (romatizma inhibitörü ve antikanser) gibi maddelerdir (Şekil 27)



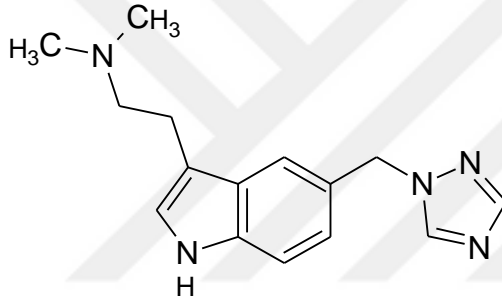
(Turan-Zitouni vd., 2001; Ashok vd., 2007; Rao vd., 2006; Hancu vd., 2007; Cai vd., 2007).



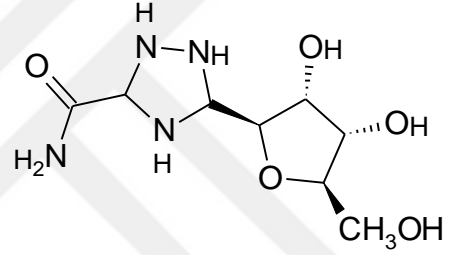
Letrozol



Alprazolam



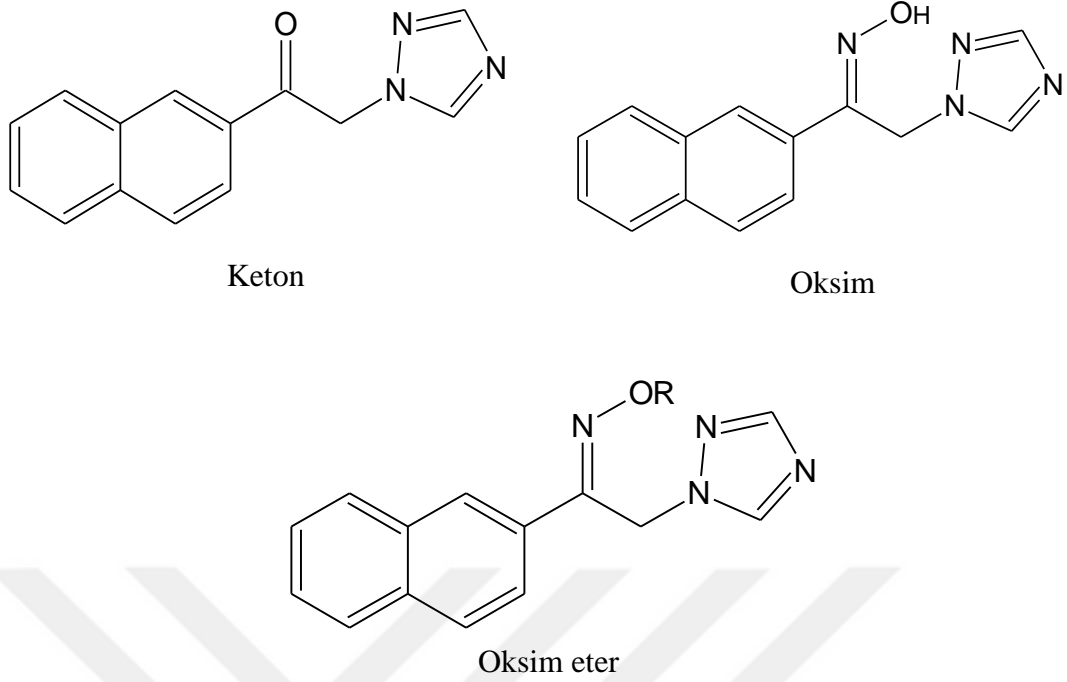
Rizatriptan



Ribavirin

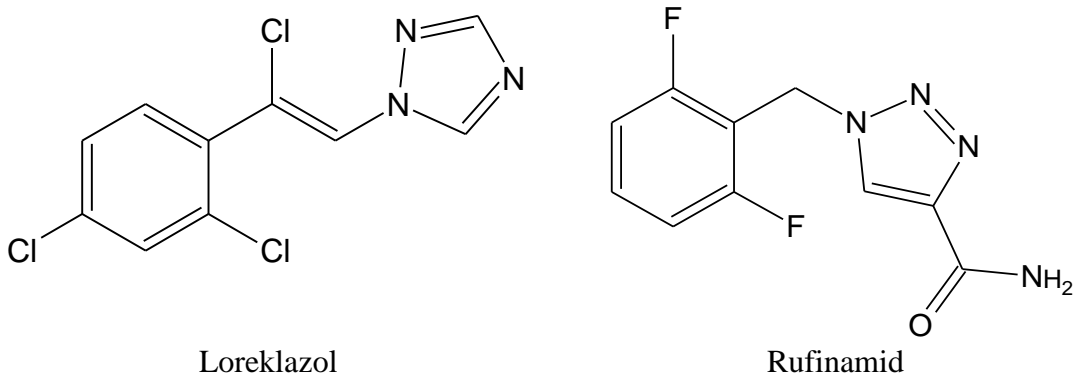
**Şekil 27.** Sağlık alanında kullanılan triazol türevi bileşikler

Gerçekleştirilen pek çok yapı etki ilişkisi çalışmalarında, yapısında triazol halkası bulunan bazı bileşiklerin kanın beyin bariyerinden geçişini sağlayan bir aromatik halka ile azol grubu arasında bir alkil köprüsü ve bu köprü üzerinde oksijenli fonksiyonel bir grubun ( alkol, ester, amid vb.) bulunmasının zorunlu olduğu ortaya konmuştur. Bu bileşiklerden triazol, pirrolidin ve amin grubu taşıyanlarda büyük ölçüde antikonvülsan etki gözlenmiştir (Şekil 28) (Calis vd., 1988).



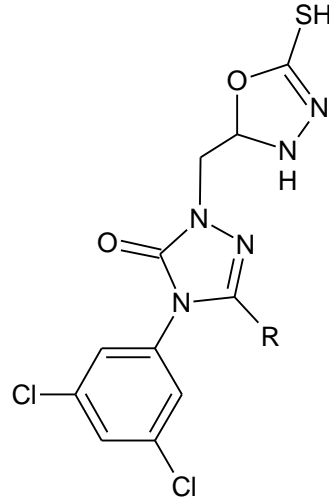
**Şekil 28.** Epilepsi tedavilerinde kullanılan başlıca bileşiklerin temel yapıları

(Arilalkil) azol türevi antikonvülsan bileşik grubunda bulunan Loreklazol (Heeres, 1985) ve antiepileptik ilaç tedavisinde kullanılan Rufinamid bileşikleri yapısında triazol halkası bulundurmaktadır (Sharvon, 2009). Bu bileşikler taşıdıkları azol halkası sebebiyle önemli derecede antifungal aktivite de göstermektedirler (Şekil 29) (Karakurt vd., 2001).



**Şekil 29.** Mantar tedavisinde kullanılan bazı bileşikler

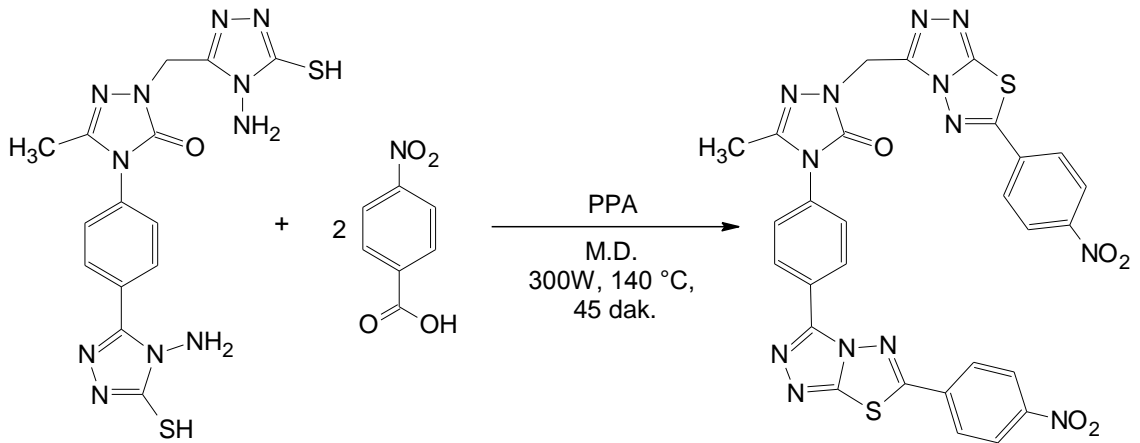
Mikrodalga ışına yöntemiyle sentezlenen, 2 ve 4 pozisyonunda farklı gruplar içeren bazı 1,2,4-triazol-3-on türevli bileşiklerin de antimikrobiyal özellik gösterdiği görülmüştür (Şekil 30) (Kahveci vd., 2012).



R= -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**Şekil 30.** Antimikrobiyal özellik gösteren 1,2,4-triazol-3-on türevli bileşik

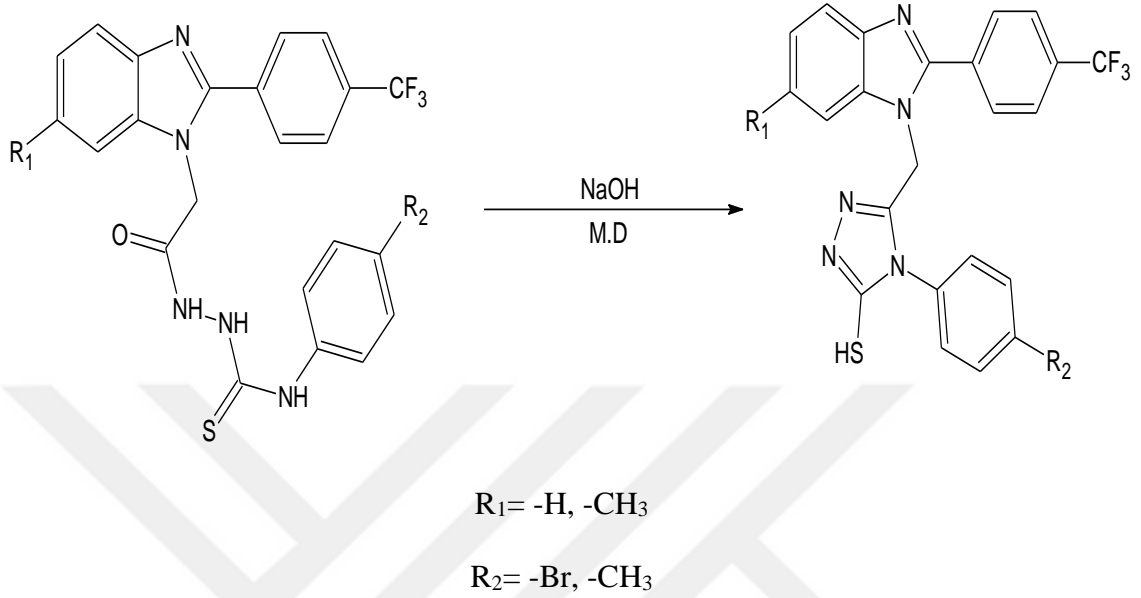
Mikrodalga ışına yöntemiyle sentezlenen, 2 ve 4 pozisyonunda farklı yan gruplar içeren 1,2,4-triazol-3-on ve heterohalkalı bileşiğin yapılan antimikrobiyal incelemesinde *Escherchia coli* mikroorganizmasına karşı standart olarak kullanılan ampisilinden daha etkin olduğu görülmüştür (Şekil 31) (Özil vd., 2015).



**Şekil 31.** *Escherchia coli*'ye karşı etkin olan 1,2,4-triazol-3-on türevli bileşik

Mikrodalga ışına yöntemiyle yapısında R1 ve R2 olmak üzere iki farklı yan grup içeren bazı bileşiklerin farklı kombinasyonlarda NaOH ile bazik halka kapama

reaksiyonuyla elde edilen triazol türevli bazı bileşiklerinin antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Şekil 32) (Menteşe vd., 2013).



**Şekil 32.** Antimikrobiyal özellik gösteren triazol türevli bileşik

Triazoller, bitkileri kimyasal ve çevresel etkenlerin maruz bıraktığı olumsuz durumlara karşı korumaktadırlar. Triazol türevli bileşikler bitkileri düşük ve yüksek sıcaklık, kuraklık, hava kirleticileri gibi çevresel etkilere karşı korumaktadır (Fletcher, 1985; Fletcher ve Hofstra, 1988).

Triazol türevli kloroplastların büyümesine ve bunun sonucunda da klorofil sentezinin artmasını sağlarlar (Gao vd., 1988). Bitki iletim demetlerini ve çapının sayısal olarak artmasına neden oldukları bildirilmiştir. Paclobutrazol'un bitkilerde gövdenin yavaş uzamasına sebep olmasına rağmen gövdelerin daha sağlıklı ve gür bir şekilde gelişmesini sağladığı bilinmektedir (Fletcher ve Hofstra, 1990). Tek yıllık bitkiler olarak bilinen türlerin boylarının hızlı büyüüp çirkin görünmelerini önlemek ya da çok yıllık süs bitkilerinin vejetatif büyümelerini ve budama sıklığını azaltmak için kullanılmaktadır (David ve Latimer, 1992).

## 1.8. Antioksidanlar

Antioksidan, bir başka molekülün oksidasyonunu yavaşlatabilen veya önleyebilen bir molekül olarak tanımlanabilir. Antioksidanlar vücutta serbest radikaller ile reaksiyona girerek oto oksidasyonu önleyen savunma mekanizmalarıdır. Yaşamsal olayların devamlılığı için gerekli olan oksijen aynı zamanda birçok hastalık ve dejeneratif gelişimin nedeni olarak görülmektedir. İnsanlarda metabolik olaylar sırasında oksijen kullanımına bağlı olarak süperoksit ( $O_2^-$ ), hidroksil ( $OH^\cdot$ ), peroksil ( $ROO^\cdot$ ), alkoksil ( $RO^\cdot$ ), semikuinon ( $Q^\cdot$ ), nitrik oksit ( $NO^\cdot$ ) 4 kökleri ile hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), peroksinitrit ( $ONOO^\cdot$ ) ve singlet oksijen ( $^1O_2$ ) gibi aktif oksijen formları meydana gelmektedir. Ayrıca radyasyon, çeşitli gazlar, ağır metaller, herbisitler, pestisitler ile tedavi amaçlı kullanılan birçok ilaç, oksidatif stres nedeni olarak gösterilen aktif oksijen oluşumuna neden olurlar. Oksidatif stres, normal metabolik faaliyetler için gerekli olan aktif oksijen-antioksidan dengesini aktif oksijen lehine bozarak; DNA, protein, karbonhidrat ve lipidlerde zararlanmaya yol açmakta ve başta koroner hastalıklar, kanser, diyabet ve karaciğer tahribatı olmak üzere birçok hastalığa neden olmaktadır (Yücel vd., 2001).

Antioksidanlar başlıca dört yolla oksidanları etkisiz hale getirirler;

1. Süpürme etkisi (Scavenging): Oksidanları daha zayıf yeni bir moleküle dönüştürerek etkisizleştirir. Antioksidan enzimler ve mikromoleküller bu yolla etki eder.
2. Söndürme etkisi (Quenching): Oksidanlara bir hidrojen aktararak inaktive etmesine denir. Vitaminler, flavanoidler, timetazidin ve mannitol bu şekilde etki eder.
3. Zincir reaksiyonlarını kırma etkisi (Chain Breaking): Hemoglobin, serüloplazmin ve ağır mineraller oksidanları kendilerine bağlar ve inaktive eder.
4. Onarma etkisi (Repair): Oksidatif hasar görmüş biyomolekülü onarırlar.

Vitamin E ve C, karotenoidler ve fenolik bileşikler antioksidan özellikleri ile dikkat çeken maddelerdir. Vitamin C, süperoksit, hidrojen peroksit, hipoklorit, hidroksil ve peroksil kökleri ile singlet oksijen formundaki aktif oksijenlerin temizlenmesinde etkili antioksidandır. Vitamin E ise hidroksil, alkoksil, peroksil kökleri ve singlet oksijen gibi aktif oksijen formlarının neden olduğu oksidasyonu önler.  $\beta$ -karoten antioksidan

özelliğini singlet oksijen aktivitesi (vücudun ışığa hassasiyet reaksiyonu) ve peroksid köklerine karşı göstermektedir (Yücel, vd.,2001).

### 1.9. Üreaz Enzimi

Üreaz (üre amidohidrolaz E.C.3.5.1.5), ürenin amonyak ve karbondioksit hidrolizini katalizleyen bir metalloenzimdir (Dixon vd., 1975). İlk kez Sumner tarafından Jack Bean (*Canavalia ensiformis*)'den kristalize edilmiştir (Sumner, 1926). Aynı zamanda sülfidril grubu içerdiği gösterilen ilk enzim olması açısından da tarihi bir öneme sahiptir (Sumner ve Myrback, 1951). İşlevsel olarak üreazlar, amidohidrolazların ve fosfotriesterazların bulunduğu gruba dahildirler (Holm ve Sander, 1997). Enzimlerin en önemli özellikleri, substratı aktive etmek ve reaksiyona su sağlamak için aktif bölgelerinde metal bulundurmalarıdır. Bu grup içindeki diğer dinükleer metalloenzimler arasında üreazlar, aktif bölgelerinde nikel bulundurmaları açısından tektirler (Krajewska, 2009).

Üreazlar, doğada yaygın halde bulunan enzimlerdir. Bitkileri, bakterileri, algleri, mantarları ve omurgasızları içeren birçok canlı grubu tarafından sentezlenmektedirler ve ayrıca toprakta da toprak enzimi olarak bulunmaktadırlar (Wang ve Köhler, 2008). Birçok bakteri, maya ve küf türünün üreaz sentezlediği belirtilmektedir. Örneğin, Uzakdoğu benekli ateşi hastalığının serolojik tanısında kullanılan *Proteus mirabilis*, insanda uygun koşulları bulunduğu enfeksiyonlara neden olur. Özellikle hastane enfeksiyonları olan idrar yolları ve yara enfeksiyonlarında rastlanır. Penis tümörü etyolojisinde rol oynayan *Mycobacterium smegmati*, laboratuvar ortamlarında, içinde kolayca ekilebilirler. Bunun yanı sıra, *M. Smegmatis* MC2155'de mikobakteriyofaj yetiştirilmesi için de kullanılır. Toprakta doğal olarak yaşayan bakteriler olan *Mycobacterium vaccae* için alerjik astım, kanser, depresyon, cüzzam, sedef, dermatit, egzama ve tüberküloz gibi alanlarda çalışmalar yapılmıştır (Rook vd., 1988). Ayrıca memelilerde öğrenme yetisinin gelişiminde rolü olduğu kanıtlanmıştır (URL-1, 2010). *Mycobacterium* cinsinde aside dirençli bir bakteri olan *Mycobacterium phlci*, enfekte hastalar genellikle anti-mikobakteriyel tedaviye iyi yanıt verir. *Mycobacterium fortisitum* ise akciğer enfeksiyonları varolmasına karşı pek bilinmez fakat daha çok yerel deri hastalığı, osteomyelit (kemik iltihabı), eklem enfeksiyonları ve travma sonrası göz enfeksiyonları

gibi hastalıklarından olabilir. Doğada, toprak ve suda yaygın olarak bulunan *Alkaligenes faecalis*, fırsatçı patojen olarak, menenjit, sistit, sepsis, göz, orta kulak, lenf bezi ve safra kesesi iltihapları gibi enfeksiyonlara neden olur. *Yersinia pestis* septisemik ve pnömonik veba türlerinin etkenidir. *Y. pestis* insanlara bit aracılığıyla bulaşır. Bit ısırığıyla, hastalık yapmaya yetecek miktarda bakteri geçişi olabilir. İnsanlarda ve özellikle fare ve sincap olmak üzere kemirgenlerde hastalık yapar. *Yersinia pseudotuberculosis*, kemiricilerde psödo tüberküloz adı verilen öldürücü hastalığa, insanda ise mezenter lenf düğümlerinin iltihaplanmasına sebep olan *Yersinia* türü bir bakteridir. *Aspergillus*, aspergilloz hastalığına neden olurlar. Belirtileri arasında ateş, öksürük, göğüs ağrısı veya nefessizlik olabilir, bunlar tanılar başka hastalıklarda da görüldüğü için tanı koymak zordur. Bağışıklık sistemi zayıflamış veya başka akciğer sorunları olan hastalar buna müsaittir. *Klebsiella* cinsi üyelerinden en sık rastlanılan türlerinden *K. pneumoniae* (Friedlander basili) insanda çeşitli akciğer iltihaplarına ve *K. rhinoscleromatis* (Frisch basili) rinoskleroma denen burun iltihabına yol açar (Sumner ve Myrback, 1951). *Clostridium perfringens*, oluşturduğu hastalık perfringens gıda zehirlenmesi olarak tanımlanır ve yaygın şekliyle karın krampları ve ishal ile görülür. *Klebsiella pneumoniae* bakterileri, üst solunum ve dışkı florasında, bulunduğu yerlerde uygun koşulların oluşması veya yer değiştirip diğer sistemlere sıçraması halinde öncelikle pnömoneye sebep olur. Bu zatürre hastalığından başka, sinüzit, menenjit, anjin gibi birçok hastalığa sebep olabilirler. *Salmonella* sp. Tifoza neden olurlar. *Staphylococcus saprophyticus*, vücudun çeşitli dokuların enfeksiyonunun bir sonucu olarak, çok sayıda hastalığın neden olabilir bakteri bir gruptur. *Ureaplasma urealyticum* genellikle cinsel yolla bulaşan, hem kadın hem de erkeklerde genital enfeksiyonlara sebep olan mikroorganizmalardır. *Yersinia enterocolitica* ağız yoluyla alındığında insanlarda bağırsak enfeksiyonuna ve sepsise yol açan psikrotrof bir bakteridir. Belirtilen bu bakterilerin üreolitik aktiviteleri insan ve hayvan hastalıklarının patojenezinde önemli rol oynamaktadır (Moblely vd., 1995). *Helicobacter pylori*, peptik ülser ve mide kanseri ile ilişkili olduğundan beri son zamanlarda en çok çalışılan bakteriyel üreazdır. Üreaz, bakteriye mide içinde düşük pH'da yaşama olanağı sağlayarak kanserle sonuçlanabilecek gastrit ve peptik ülser patojenezinde rol oynamaktadır (Moblely vd., 1995).

Hepatik ensefalopatinin insan ve hayvan patojenitesi, hepatik koma böbrek taşları, mide ve peptik ülser, piyelonefrit ve üriner kateter kalıntıları, üreaz tarafından üretilen

amonyaktan kaynaklanmaktadır (Mobley ve Hausinger, 1989; Mobley vd., 1995; Gripenberg-Lerche, Zhang vd., 2000; Li ve Mobley, 2002). Helikobakter pilori üreaz aktivitesi gastrik ve peptik ülser patogenezinde önemli bir rol oynar (Mobley vd., 1995). Bu nedenle, üreaz inhibitörleri, anti-ülser ilaç olarak kullanılmak üzere bir potansiyele sahiptirler. Bakteriyel üreazların neden olduğu enfeksiyonlara bakıldığında, daha etkili ve potansiyel özellikteki bu bileşikler için, yeni güvenlik ve spesifik özellikte olması gerektiği söylenmektedir.





## 2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

### 2.1. Materyal

#### 2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

- CEM Discover Tek Modlu(2450 MHz)mikrodalga cihazı,
- Mezürler, beherler, huniler, erlenmayerler, balonlar, bagetler, nuçe erlenleri,
- Damlalıklar, pipetler, pisetler, por-4 gooch krozeler, süzgeç kağıtları,
- Tartımlar için Radwag As 220/C/2 model terazi,
- Karıştırma ve ısıtma işlemi için Heidolph MR Hei-Standart
- Stuart CC162 model manyetik karıştırıcılar,
- Comecta N serisi model vakum pompası,
- Kurutma işlemi için JSR JSOF-100 model etüv,
- Stuart SMP30 model erime noktası tayin cihazı,
- Büchi R-200 model evaporatör,
- IR spektrumları için Perkin Elmer Spectrum 100Spektroskopisi cihazı,
- <sup>1</sup>H-NMR spektrumları için Agilent Premium 400 MHz
- <sup>13</sup>C-NMR spektrumları için Agilent Premium 400 MHz
- Kütle kromatogramları Thermo Scientific TSQ Quantum Access Max. Cihazı
- Biyolojik incelemeler Molecular Devices SpectraMax M5 model
- İnkübasyon işlemi için Thermo Shaker MS-100 Cihazı
- Molekül çizimleri ve adlandırmalar için ACD/Labs Software 6.0 ChemSketch

Yukarıda nevi ve özellikleri belirtilen cihazlar Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi bünyesinde bulunmaktadır.

## 2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

**Reaktifler:** Bu çalışmanın sentez kısmında kullanılan kimyasallar ve maddelerin temin edildikleri yerler Tablo 10'da verilmiştir. Bu maddeler saflaştırılmadan kullanılmıştır.

**Tablo 10.** Tez kapsamındaki bileşiklerin sentezlerinde kullanılan kimyasal maddeler

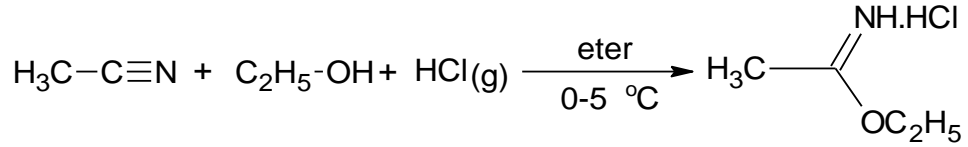
Bileşik İsmi	Ticari Firma İsmi
Amonyum klorür	Merck
Asetonitril	Merck
Etilizotiyosiyanat	Merck
Fenilizotiyosiyanat	Merck
(p)-metilizotiyosiyanat	Merck
Benzilizotiyosiyanat	Merck
Dietileter	Merck
Etanol	Merck
Etil karbazat	Sigma
Petrol Eteri	Sigma
4-Aminoetil benzoat	Sigma
Etil bromo asetat	Merck
Aseton	Merck
Metalik sodyum	Merck
Hidrazin hidrat	Merck
Potasyum hidroksit	Merck
Hidroklorik asit	Merck
Sodyum asetat	Merck
Dimetil formamit	Merck

**Çözücüler:** Metanol, aseton, etanol, dietileter, etil asetat, petrol eteri, saf su, NMR spektrumlarının alımında DMSO-d<sub>6</sub> kullanıldı.

**Kurutucular:** P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, CaCl<sub>2</sub> ve silika jel.

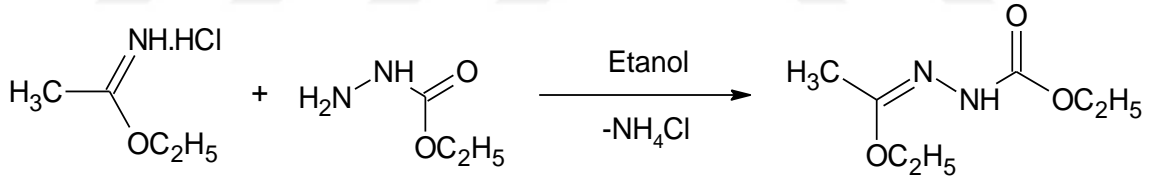
## 2.2. Metod

Çalışmanın ilk basamağında literatürde kayıtlı Pinner metodu kullanılarak aseto nitril bileşiğinden etil imido asetat hidroklorür elde edilmiştir (Pinner, 1892). Elde edilen bileşiğe ilişkin erime noktasının literatürde verilen ile uyum içerisinde olduğu görülmüştür.



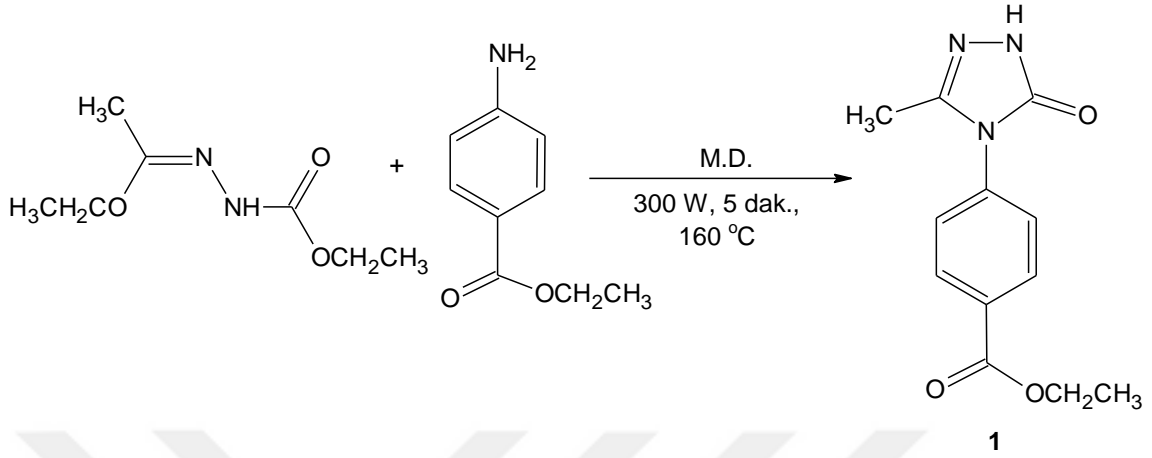
Şekil 33. Etil imido asetat hidroklorür bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yine literatürdeki kayıtlı yöntemle göre iminoester bileşiğinin etil karbazat ile etkileştirilmesinden etil asetat etoksikarbonil hidrazon bileşiği elde edilip, erime noktası literatürde verilene göre karşılaştırılarak bir sonraki aşamaya geçilmiştir (Pesson vd., 1962).



Şekil 34. Etil asetat etoksikarbonil hidrazon bileşiğinin sentez reaksiyonu

### 2.2.1. 4-(4-Etilbenzoat)-5-metil-3,4-dihidro-2H-1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentezlenmesi (1)

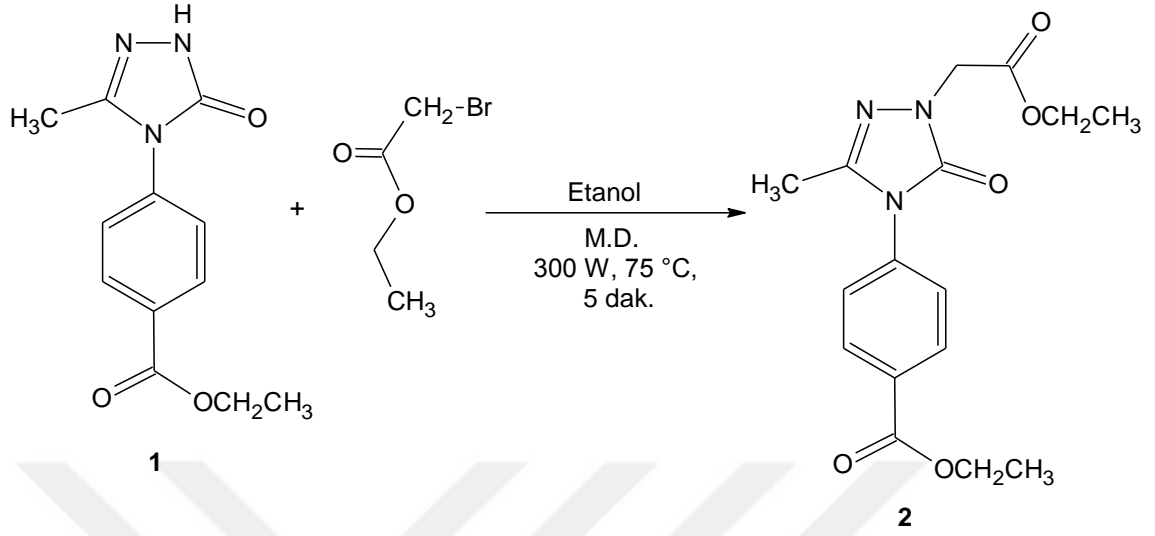


Şekil 35. Bileşik 1'in sentez reaksiyonu

Bir beher içerisinde 1,74 g (10 mmol) etil asetat etoksikarbonil hidrazon bileşiği ve 1,65 g (10 mmol) etil 4-amino benzoat bileşiği konularak spatül ile iyice ezilerek karıştırıldı. Karışım daha sonra kapalı 35 ml'lik mikrodalga tüpüne konularak basınç kontrolü altında 300 W, 160°C sıcaklıkta 5 dakika süreyle mikrodalga ışımaya maruz tutuldu. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Ele geçen ürün etil asetat ile kristallendirildi. Çöken beyaz madde süzülerek CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu. Bileşik 1 olarak tanımlandı. Erime noktası kıyaslanarak diğer aşamaya geçildi.

**Verim:**1,87 g, % 76, **E.n:**181-183°C  
(Literatür 181-183°C) (Özil vd., 2015).

### 2.2.2. Etil-4-[1-(2-etoksi-2-oksoetil)-3-metil-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il] benzoat bileşiğinin sentezlenmesi (2)



Şekil 36. Bileşik 2'nin sentez reaksiyonu

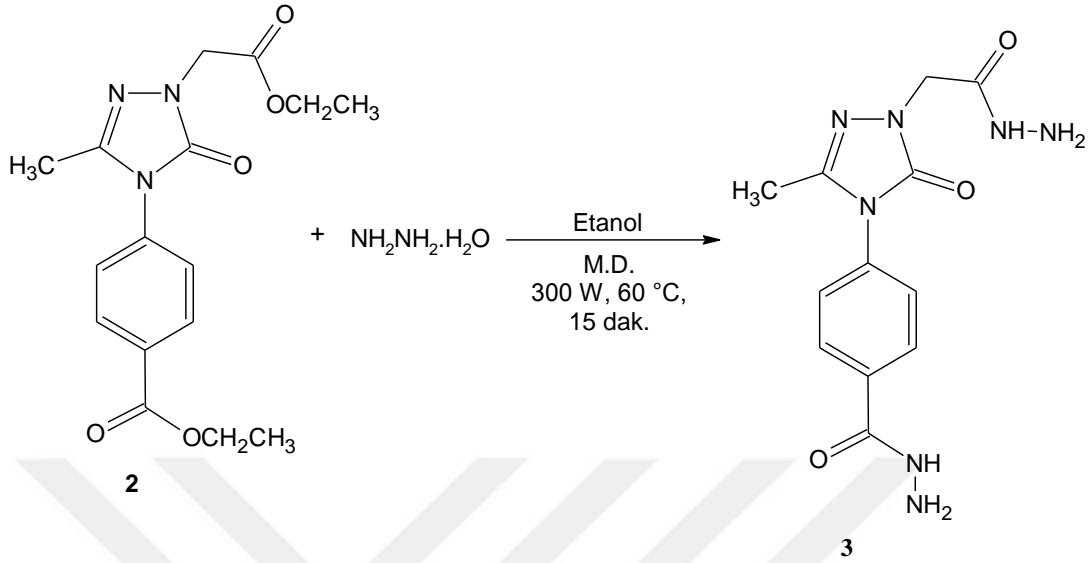
2,47 g (10 mmol) bileşik 1 bir balon içerisinde 15 ml mutlak etanol ile çözüldü. Karışıma 0,23 g (10 mmol) Na metali ilave edilerek açık sistemde 300 W, 75°C'de 3 dakika mikrodalga ışına uygulandıktan sonra karışıma 1,67 ml (15 mmol) etil bromoasetat ilave edildi ve açık sistemde 300 W, 75°C'de 5 dakika mikrodalga ışına uygulandı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım evapore edildi ve kalan kuru madde saf suda kristallendirildi. Çöken beyaz madde süzülerek CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu. Bileşik 2 olarak tanımlandı. Erime noktası kıyaslanarak diğer aşamaya geçildi.

**Verim:** 1,82 g, % 74,

**E.n:** 98-100°C

(Literatür 98-100°C) (Özil vd., 2015).

2.2.3. 4-[1-(2-Hidrazino-2-oksoetil)-3-metil-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il] benzohidrazit bileşiğinin sentezlenmesi (3)



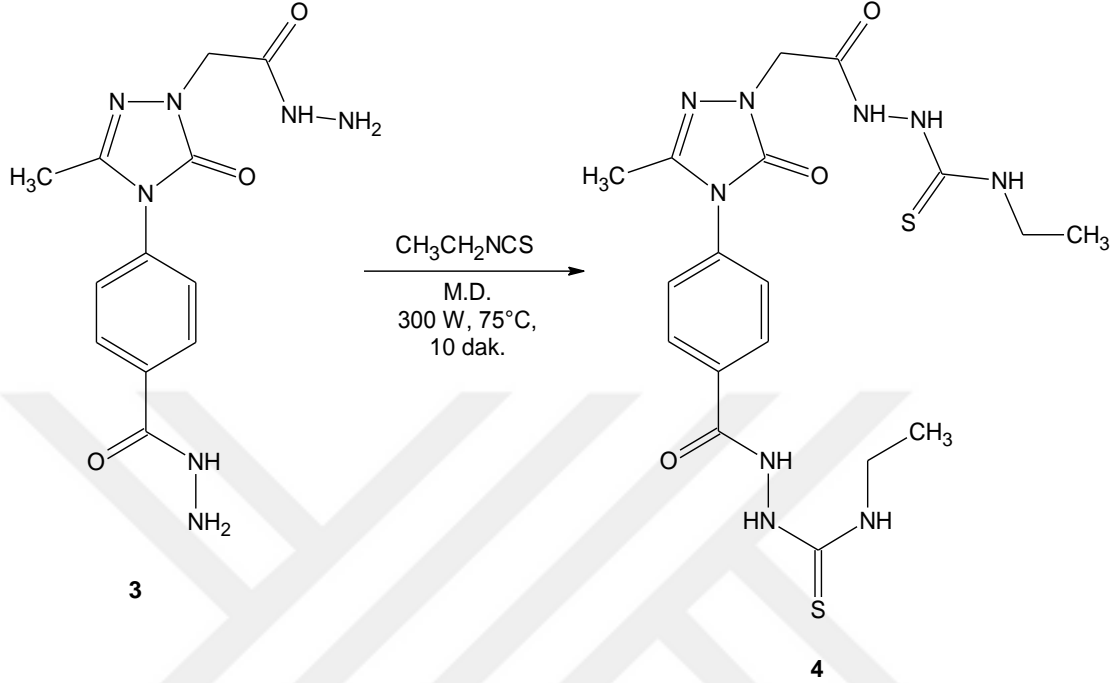
Şekil 37. Bileşik 3'ün sentez reaksiyonu

1,66 g (5 mmol) bileşik 2 bir balon içerisinde 10 ml mutlak etanol ile çözüldü. Karışıma 9,52 ml (20 mmol) hidrazin hidrat ilave edilerek açık sistemde 300 W, 60°C'de 15 dakika mikrodalga ışına uygulandı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (Metanol). Daha sonra karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Çöken beyaz madde süzülerek alındı ve etanol ile kristallendirildi. CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu. Bileşik 3 olarak tanımlandı. Erime noktası kıyaslanarak diğer aşamaya geçildi.

**Verim:** 1,26 g, % 83      **E.n:** 215-217°C

(Literatür 215-217°C) (Özil vd., 2015).

**2.2.4. N-Etil-2-({4-[4-({2-[(etilamino)karbonotiyonil]hidrazino}karbonil)fenil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}asetil)hidrazinkarbotiyoamit bileşikinin sentezlenmesi (4)**



**Şekil 38.** Bileşik (4) ün sentez reaksiyonu

**1.Yöntem:** 1,56 g (5 mmol) bileşik 3 bir balon içerisinde 50 ml etanol ile çözüldü. Daha sonra karışıma 1,62 ml (13 mmol)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NCS}$  ilave edildi. 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve çöken madde süzülerek alındı, saf su ile kristallendirildi.  $\text{CaCl}_2$  üzerinde kurutulup bileşik 4 olarak tanımlandı.

**Verim:** 1,03 g, % 66

**2.Yöntem:** 0,80 g (2,5 mmol) bileşik 3 bir balon içerisinde 15 ml etanol ile çözüldü. Daha sonra karışıma 0,75 ml (6,05 mmol)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NCS}$  ilave edildi. Karışıma çık sistemde 300 W 75 °C de 10 dakika mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve çöken madde süzülerek alındı, saf su ile kristallendirildi.  $\text{CaCl}_2$  üzerinde kurutulup bileşik 4 olarak tanımlandı.

Verim: 0,64 g, % 80,

E.n: 141-143°C

Kapalı Formülü: C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>,

Molekül Ağırlığı: 479,58 g/mol

IR Spektrumu:

Şekil 48

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:

Şekil 49

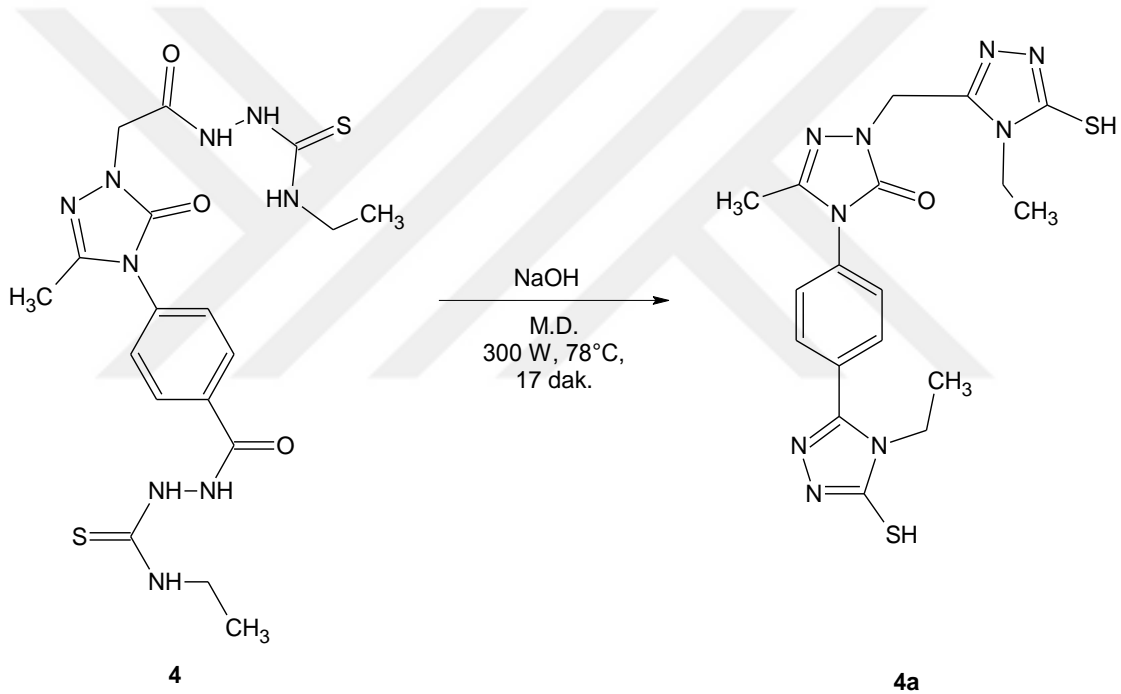
<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu:

Şekil 50

MS :

Şekil 51

2.2.5. 2-[(4-Etil-5-merkпто-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-[4-(4-etil-5-merkпто-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentezlenmesi (4a)



Şekil 39. Bileşik (4a) nın sentez reaksiyonu

**1.Yöntem:** 0,48 g (1 mmol) bileşik 4 bir balon içerisinde 40 ml mutlak etanol ile çözüldü. Karışıma 0,46 g NaOH'in 30 ml saf sudaki çözeltisi ilave edildi. 7 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve seyreltik HCl ile pH 4'e getirildi. Çökenmadde süzülerek alındı, saf su ile kristallendirildi. CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulup bileşik 4a olarak tanımlandı.

Verim: 0,31g, % 65



**2.Yöntem:** 0,24 g (0,5 mmol) bileşik 4 bir balon içerisinde 20 ml mutlak etanol ile çözüldü. Karışıma 0,23 g NaOH'in 15 ml saf sudaki çözeltisi ilave edildi. Açık sistemde 300 W, 78°C'de 17 dakika mikrodalga ışına uygulandı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Reaksiyon tamamlandıktan sonra seyreltik HCl ile pH 4'e getirilirken berrak açık yeşil renkli çözelti beyazımsı bulanık bir hal aldı. Çöken madde süzülerek alındıktan sonra saf su ile kristallendirildi, CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulup bileşik 4a olarak tanımlandı.

**Verim:** 0,18 g, % 78,

**E.n:** 296-297°C

**Kapalı Formülü:** C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>9</sub>OS<sub>2</sub>,

**Molekül Ağırlığı:** 443,55 g/mol

**IR Spektrumu:**

Şekil 53

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:**

Şekil 54

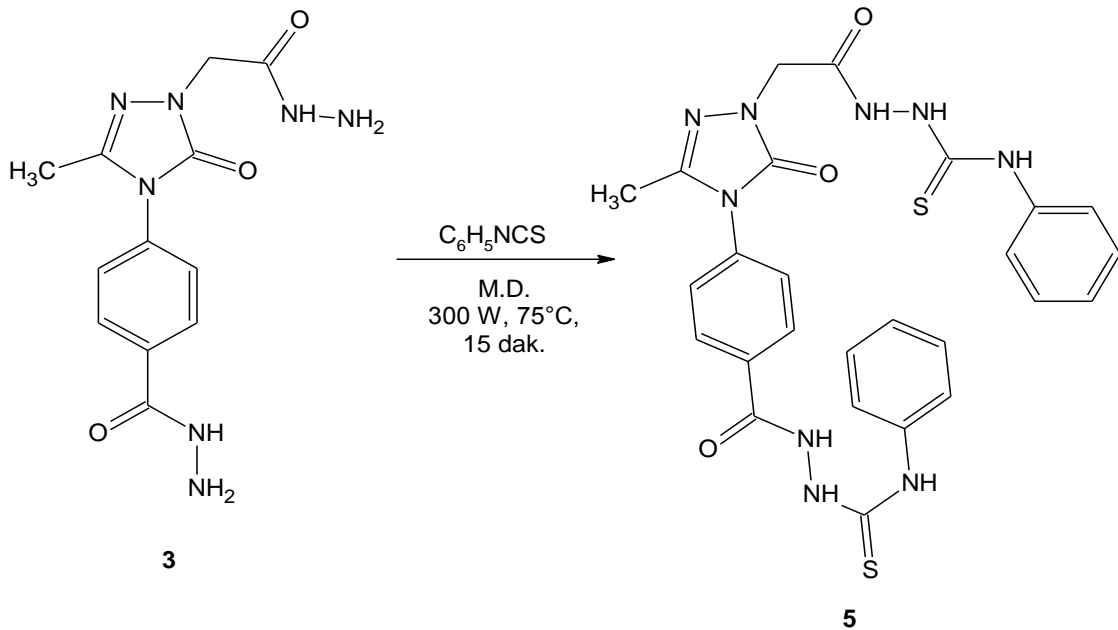
**<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu:**

Şekil 55

**MS :**

Şekil 56

**2.2.6. 2-[[4-(4-{[2-(Anilinokarbonotiyol)hidrazino]karbonil}fenil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil]-N-fenilhidrazinkarbotioamid bileşiğinin sentezlenmesi (5)**



**Şekil 40.** Bileşik (5)'in sentez reaksiyonu

**1.Yöntem:** 1,56 g (5 mmol) bileşik 3 bir balon içerisinde 50 ml etanol ile çözüldü. Daha sonra karışıma 1,45 ml (13 mmol) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NCS ilave edildi. 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve çöken madde süzülerek alındı, etanol ile kristallendirildi. CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulup bileşik 5 olarak tanımlandı.

**Verim:** 1,03 g, % 66

**2.Yöntem:** 0,31 g (1 mmol) bileşik 3 bir balon içerisinde 25 ml mutlak etanol ile çözüldü. Karışıma 0,3 ml (2,5 mmol)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NCSilave edildi. Açık sistemde 300 W, 75°C’de 15 dakika mikrodalga ışına uygulandı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve çöken madde süzülerek alındı, etanol ile kristallendirildi. CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulup bileşik 5 olarak tanımlandı.

**Verim:** 0,25 g, % 81,

**E.n:** 204-206°C

**Kapalı Formülü:** C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>,

**Molekül Ağırlığı:** 575,66 g/mol

**IR Spektrumu:**

Şekil 58

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:**

Şekil 59

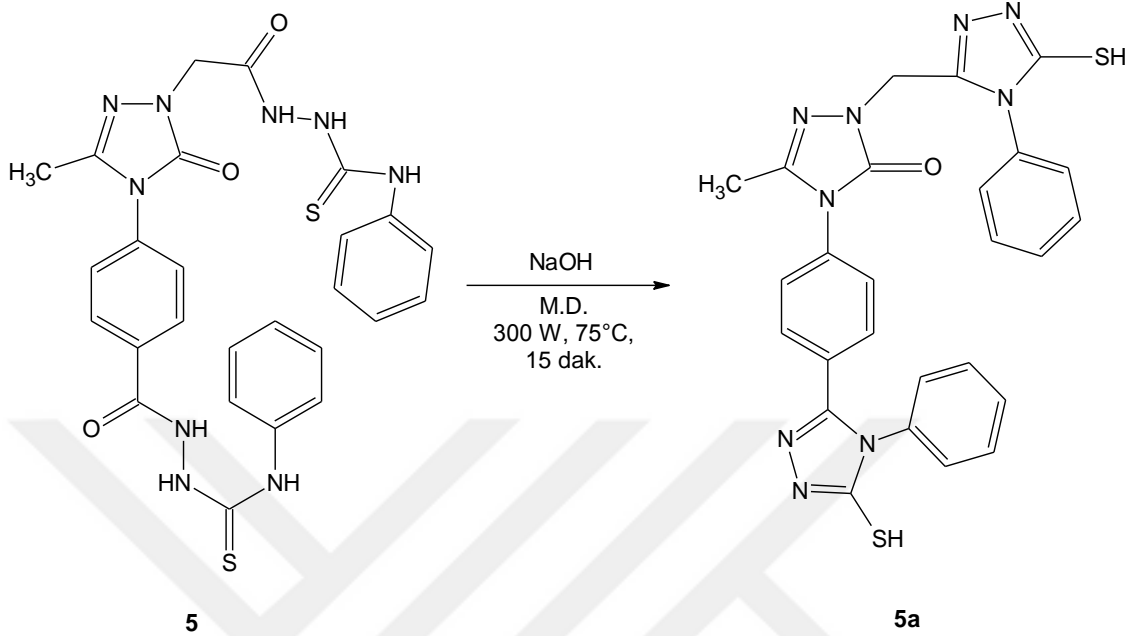
**<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu:**

Şekil 60

**MS :**

Şekil 61

**2.2.7. 2-[(5-Merkapto-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-[4-(5-merkapto-4-fenil-4H-1,2,4 triazol-3-il)fenil]-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on bileşiminin sentezlenmesi (5a)**



**Şekil 41.** Bileşik ( 5a )'nın sentez reaksiyonu

**1.Yöntem:** 0,58 g (1 mmol) bileşik 5 bir balon içerisinde 50 ml mutlak etanol ile çözüldü. Karışıma 0,50 g NaOH'in 20ml saf sudaki çözeltisi ilave edildi. Baz ilave edildikçe önce beyaz renkli olan çözeltinin rengi açılarak berraklaştı ve renksiz bir hal aldı. 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve seyreltik HCl ile pH sı 4'e getirildi. Çöken madde süzülerek alındı, saf su ile kristallendirildi. CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulup bileşik 5a olarak tanımlandı.

**Verim:** 0,43 g, % 75

**2.Yöntem:** 0,29 g (0,5 mmol) bileşik 5 bir balon içerisinde 30 ml mutlak etanol ile çözüldü. Karışıma 0,25 g NaOH'in 15 ml saf sudaki çözeltisi ilave edildi. Baz ilave edildikçe önce beyaz renkli olan çözeltinin rengi açılarak berraklaştı ve renksiz bir hal aldı. Açık sistemde 300 W, 75°C'de 15 dakika mikrodalga ışımaya uygulandı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım oda

sıcaklığına soğutuldu ve seyreltik HCl ile pH sı 4'e getirildi. Çöken madde süzülerek alındı, saf su ile kristallendirildi. CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulup bileşik 5a olarak tanımlandı.

**Verim:** 0,25 g, % 86

**E.n:** 313-315 °C

**Kapalı Formülü:** C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>9</sub>OS<sub>2</sub>,

**Molekül Ağırlığı:** 539,63g/mol

**IR Spektrumu:**

Şekil 63

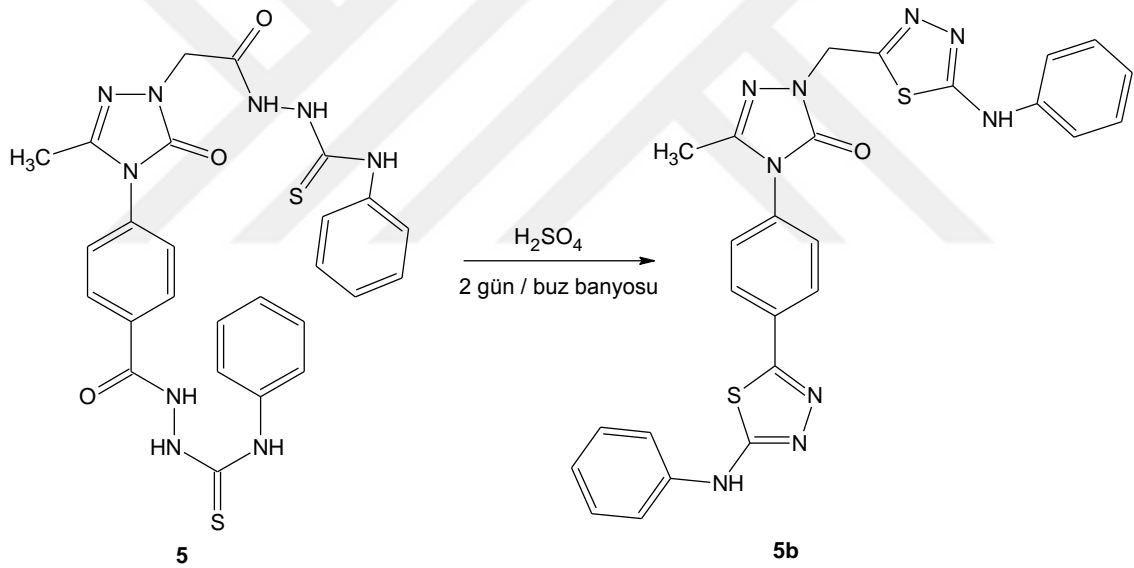
**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:**

Şekil 64

**<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu:**

Şekil 65

### 2.2.8. 2-[(5-Anilino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]-4-[4-(5-anilino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil]-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentezlenmesi (5b)



**Şekil 42.** Bileşik (5b)'nin sentez reaksiyonu

0,58 g (1 mmol) bileşik 5 bir balon içerisinde 15 ml mutlak etanol ile çözüldü. Karışıma buz banyosunun içinde iken damla damla 15 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisi ilave edildi. 2 gün boyunca reaksiyon sürdürüldü. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım oda sıcaklığına alınarak buzlu suya döküldü ve seyreltik NH<sub>3</sub> ile pH 8'e getirilerek buzdolabında 1 gün çökmesi için beklenildi. Çöken açık ten renkli madde süzülerek alındı, safsu ile kristallendirildi. CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulup bileşik 5b olarak tanımlandı.

**Verim:** 0,41 g, % 72

**E.n:** 142-143°C

**Kapalı Formülü:** C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>9</sub>OS<sub>2</sub>,

**Molekül Ağırlığı:** 539.6346 g/mol

**IR Spektrumu:**

Şekil 67

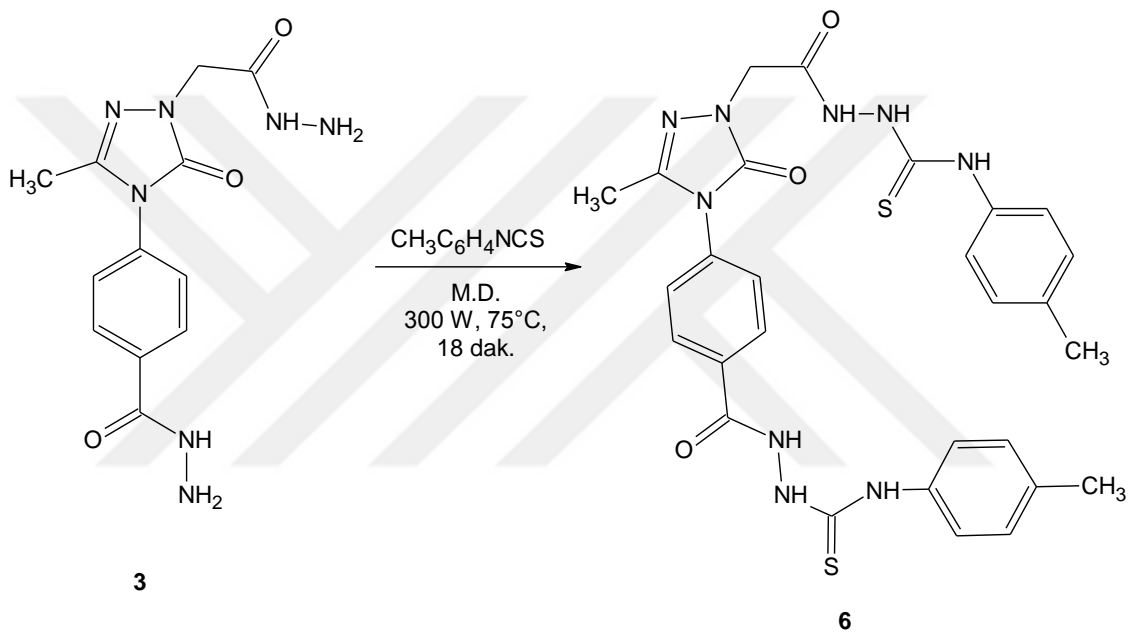
**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:**

Şekil 68

**<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu:**

Şekil 69

**2.2.9. 2-[(3-Metil-4-{4-[2-[(4-metilfenil)amino]karbonotiyol}hidrazino)karbonil]fenil}-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-N-(4-metilfenil)hidrazinokarbonotiyamid bileşiğinin sentezlenmesi (6)**



**Şekil 43.** Bileşik (6)'nın sentez reaksiyonu

**1.Yöntem:** 1,56 g (5 mmol) bileşik 3 bir balon içerisinde 50 ml etanol ile çözüldü. Daha sonra karışıma 1,2 ml (13 mmol) (-p)CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NCS ilave edildi. 24 saatgeri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve çöken madde süzülerek alındı, etanol ile kristallendirildi. CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulup bileşik 6 olarak tanımlandı.

**Verim:** 1,15 g, % 74

**2.Yöntem:** 0,31 g (1 mmol) bileşik 3 bir balon içerisinde 30 ml mutlak etanol ile çözüldü. Karışıma 0,22ml (2,5 mmol) (-p)CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NCSilave edildi. Açık sistemde 300 W, 75°C’de 18 dakika mikrodalga ışına uygulandı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve çöken madde süzülerek alındı, etanol ile kristallendirildi. CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulup bileşik 6 olarak tanımlandı.

**Verim:** 0,26 g, % 83

**E.n:** 168-170 °C

**Kapalı Formülü:** C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>,

**Molekül Ağırlığı:** 603,72 g/mol

**IR Spektrumu:**

Şekil 71

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:**

Şekil 72

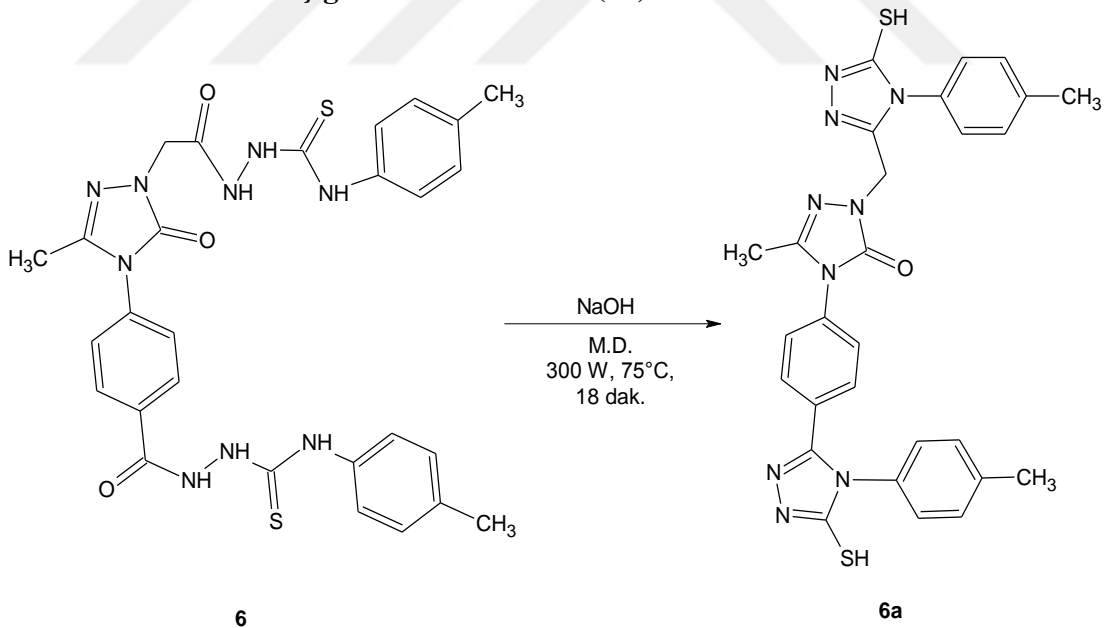
**<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu:**

Şekil 73

**MS :**

Şekil74

**2.2.10. 2-[[5-Merkapto-4-(4-metilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-4-{4-[5merkapto-4-(4-metilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenil}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentezlenmesi (6a)**



**Şekil 44.** Bileşik (6a)’nın sentez reaksiyonu

**1.Yöntem:** 0,65 g (1 mmol) bileşik 6bir balon içerisinde 20 ml mutlak etanol ile çözüldü. Karışıma 0,40 g NaOH’in 20 ml safsudaki çözeltisi ilave edildi. Baz ilave edildikçe önce beyaz renkli olan çözeltinin rengi açılarak yeşilimsi bir hal aldı. 3 saat geri

soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon boyunca renk berraklaştı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve seyreltik HCl ile pH 4'e getirildi. Çöken madde süzülerek alındı, etanol ile kristallendirildi. CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulup bileşik 6a olarak tanımlandı.

**Verim:** 0,47 g, % 73

**2.Yöntem:** 0,31 g (0,5 mmol) bileşik 6 bir balon içerisinde 10 ml mutlak etanol ile çözüldü. Karışıma 0,20 g NaOH'in 10 ml saf sudaki çözeltisi ilave edildi. Baz ilave edildikçe önce beyaz renkli olan çözeltinin rengi açılarak yeşilimsi bir hal aldı. Açık sistemde 300 W, 75°C'de 18 dakika mikrodalga ışıma uygulandı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve seyreltik HCl ile pH 4'e getirildi. Çöken madde süzülerek alındı, etanol ile kristallendirildi. CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulup bileşik 6a olarak tanımlandı.

**Verim:** 0,26 g, % 85

**E.n:** 180-182°C

**Kapalı Formülü:** C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>9</sub>OS<sub>2</sub>,

**Molekül Ağırlığı:** 567,69 g/mol

**IR Spektrumu:**

Şekil 76

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:**

Şekil 77

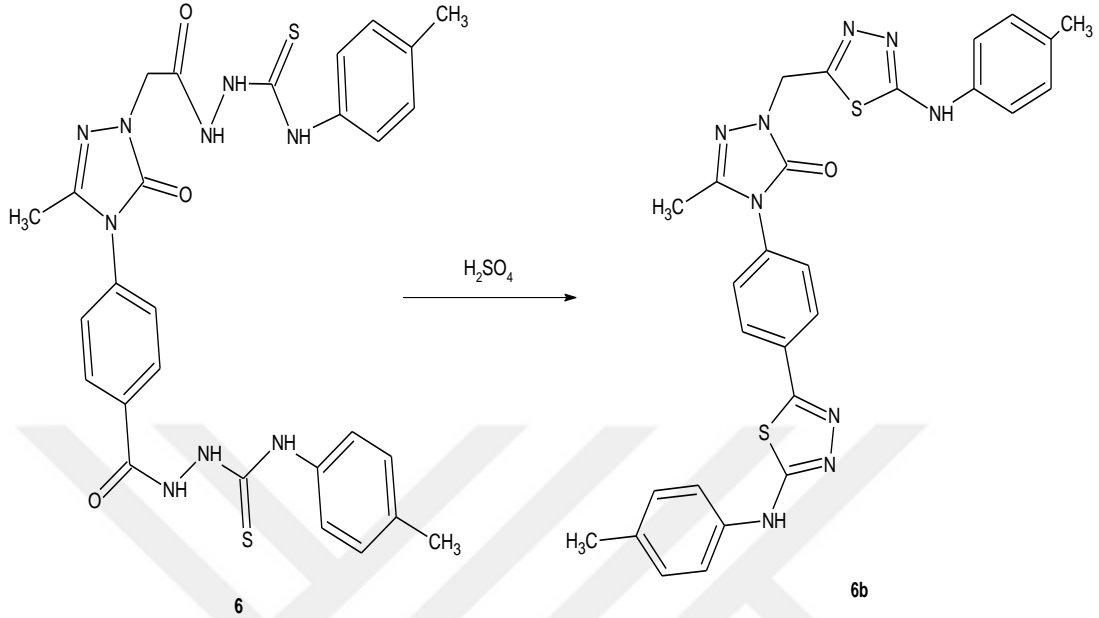
**<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu:**

Şekil 78

**MS :**

Şekil 79

**2.2.11. 5-Metil-2-({5-[(4-metilfenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-4-(4-{5-[(4-metilfenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on bileşğinin sentezlenmesi (6b)**



**Şekil 45.** Bileşik (6b)'nin sentez reaksiyonu

0,62 g (1 mmol) bileşik 6 bir balon içerisinde 10 ml mutlak etanol ile çözüldü. Karışıma buz banyosunun içinde iken damla damla 15 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisi ilave edildi. 2 gün boyunca reaksiyon sürdürüldü. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım oda sıcaklığına alınarak buzlu suya döküldü ve seyreltik NH<sub>3</sub> ile pH 8'e getirilerek buzdolabında 1 gün çökmesi için beklenildi. Çöken açık yeşil renkli madde süzülerek alındı, etanol ile kristallendirildi. CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulup bileşik 6b olarak tanımlandı.

**Verim:** 0,44 g, % 71

**E.n:** 177-179°C

**Kapalı Formülü:** C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>9</sub>OS<sub>2</sub>,

**Molekül Ağırlığı:** 567,69 g/mol

**IR Spektrumu:**

Şekil 81

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:**

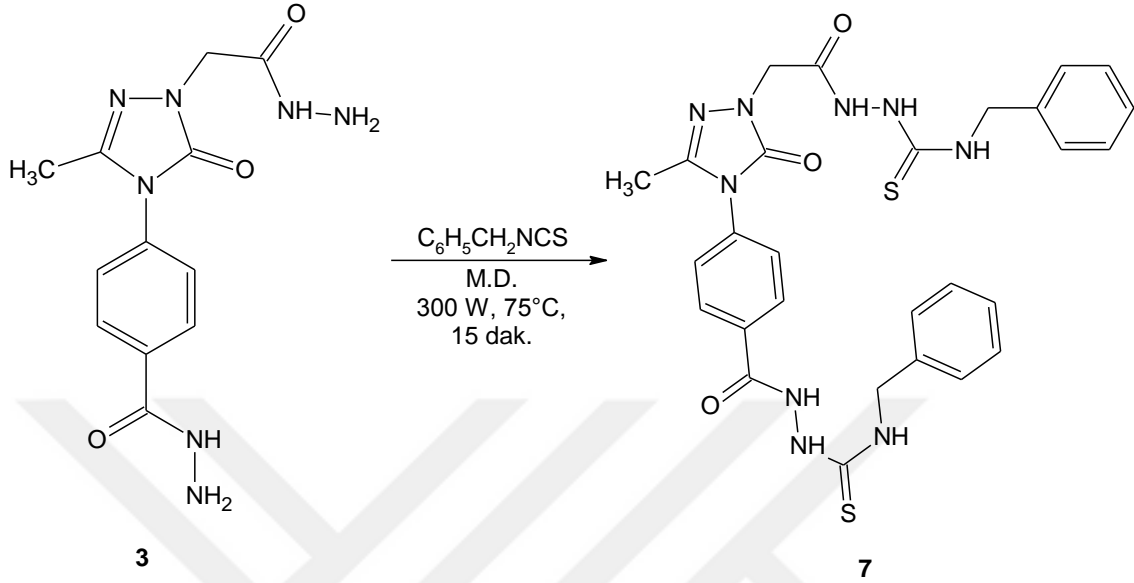
Şekil 82

**<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu:**

Şekil 83



**2.2.12. N-benzil-2-({4-[4-({2-[(benzilamino)karbonotiyol]hidrazino}karbonil)fenil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}asetil)hidrazinkarbotiyo amid bileşiğinin sentezlenmesi (7)**



**Şekil 46.** Bileşik (7)'nin sentez reaksiyonu

**1.Yöntem:** 1,56 g (5 mmol) bileşik 3 bir balon içerisinde 50 ml etanol ile çözüldü. Daha sonra karışıma 1,25 ml (13 mmol)  $C_6H_5CH_2NCS$  ilave edildi. 24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve çöken madde süzülerek alındı, DMSO ile kristallendirildi.  $CaCl_2$  üzerinde kurutulup bileşik 7 olarak tanımlandı.

**Verim:** 0,95 g, % 61

**2.Yöntem:** 0,31 g (1 mmol) bileşik 3 bir balon içerisinde 20 ml mutlak etanol ile çözüldü. Karışıma 0,25 ml (2,5 mmol)  $C_6H_5CH_2NCS$  ilave edildi. Açık sistemde 300 W, 75°C'de 15 dakika mikrodalga ışığa uygulandı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve çöken madde süzülerek alındı, DMSO ile kristallendirildi.  $CaCl_2$  üzerinde kurutulup bileşik 7 olarak tanımlandı.

**Verim:** 0,24 g, % 80

**E.n:** 242-245°C

**Kapalı Formülü:**  $C_{28}H_{29}N_9O_3S_2$ , **Molekül Ağırlığı:** 603,72g/mol

<b>IR Spektrumu:</b>	Şekil 85
<b><sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:</b>	Şekil 86
<b><sup>13</sup>C-NMR Spektrumu:</b>	Şekil 87

### **2.2.13. Sentezlenen Bileşiklerin Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi**

Sentezlenen bileşiklerin antioksidan kapasitelerini değerlendirmek amacıyla; bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite (CUPRAC) yöntemi kullanıldı. Radikal temizleme aktivitelerini incelemek amacıyla DPPH<sup>•</sup>(2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) ve ABTS<sup>•+</sup>(2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) radikal temizleme metodları kullanıldı.

#### **2.2.13.1. Bakır (II) İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite Tayini (CUPRAC)**

Metod, bakır(II)-neokuproin kompleksinin ortama antioksidan çözeltisi ilave edilmesi sonucunda bakır(I)-neokuproine indirgenmesi esasına dayanır( Apak vd., 2004). Deney tüpü içerisine, 10 mM Cu(II) klorür (Sigma Chemical Co, USA), 7,5 mM neokuproin (Sigma Chemical Co, USA), ve 1 M pH' sı 7,0 olan amonyum asetat tamponu çözeltilerinin herbirinden 1'er mL pipetlendi. Her bir maddenin çözeltisinden kendi deney tüpüne 5 µL ilave edildi ve vortekslendi. Son hacmi 4,1 mL' ye tamamlamak için 1,095 mL saf su ilave edildi ve tekrar vortekslendi. Aynı işlemler Troloks<sup>®</sup> standardı içinde gerçekleştirildi. Oda sıcaklığında ve karanlıkta 50 dakika inkübasyona bırakılan deney tüplerinin absorbansı 450 nm' de ölçüldü ve standart Troloks eğrisinden her bir madde için mg madde başına düşen mMTrolox<sup>®</sup> eşdeğeri antioksidan kapasite (mM TEAC/mg madde) hesaplandı. Aynı işlemler 0,03125-8 mg/mL aralığında değişen konsantrasyonlarda hazırlanan Trolox<sup>®</sup> standartları için de uygulandı ve standart grafik çizildi.

### 2.2.13.2.DPPH\* Radikal Temizleme Aktivitesi

DPPH\* radikali (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) ticari olarak satın alınabilen bir radikal olup Brand-Williams vd., (2002) tarafından geliştirilen metot modifiye edilerek kullanıldı ( Brand-Williams, W., vd., 1995 ). Çalışmamızda 8 mg/100 mL olacak şekilde DPPH\* radikalinin metanolik çözeltisi hazırlandı. Numuneler ve standartlar (Kateşin, Trolox® ve Askorbik asit) değişik konsantrasyonlar da hazırlandı. 300 µL değişen konsantrasyonlarda madde çözeltileri ve 1200 µL metanolik DPPH çözeltisine eklendi ve 50 dakikalık inkübasyondan sonra 517 nm'de absorbans ölçüldü. Absorbanslar konsantrasyona karşı grafiğe geçirildi ve %50 DPPH miktarını scavenge (temizleyen) eden madde miktarı (SC<sub>50</sub>) belirlendi. SC<sub>50</sub> değeri ne kadar düşük ise DPPH temizleme aktivitesi o kadar yüksektir. DPPH radikali stok çözeltisi taze ve günlük olarak hazırlandı. Çalışma her bir madde ve standart için üç tekrarlı yapıldı.

### 2.2.13.3.ABTS\*+ Katyonik Radikal Temizleme Yöntemi

Sentezlenen bileşiklerin ABTS\*+ [2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)] radikal temizleme aktivitesi literatür de bulunan metoda göre çalışıldı ( Mentеше E, vd., 2015 ), (Usta A, vd., 2015 ). ABTS nin su içerisinde 7 mM'lık çözeltisi hazırlandı ve bu çözeltinin 10 mL' si 2.45 mM 5 mL potasyum persülfat çözeltisi ile karıştırıldı ve ABTS\*+ katyonik radikalın oluşumu için 18 saat oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Oluşan radikal çözeltisi 734 nm'de 0.700± 0.020 absorbans verecek şekilde, pH'sı 7,4PBS ile seyreltildi. 200 µL sentez bileşiği 1800 µL radikal çözeltisine eklendi, vortekslendi ve 5 dakika sonra UV-Visible spektrofotometrede (1601UV-Shimadzu, Australia) 734 nm dalga boyunda absorbansları okundu. Kateşin, Trolox® ve Askorbik asit standart olarak kullanıldı. Bileşiklerin ve standartların radikali temizleme (scavenge) değeri aşağıdaki formülden hesaplandı. Çalışma her bir madde ve standart için üç tekrarlı yapıldı.

$$\% \text{ Radikal Süpürme} = \frac{[(\text{OD}_{\text{kontrol}} - \text{OD}_{\text{test}})]}{(\text{OD}_{\text{kontrol}})} \times 100$$

#### 2.2.14. Sentezlenen Bileşiklerin Üreaz Aktivitesi Üzerine İnhibisyon Etkilerinin İncelenmesi

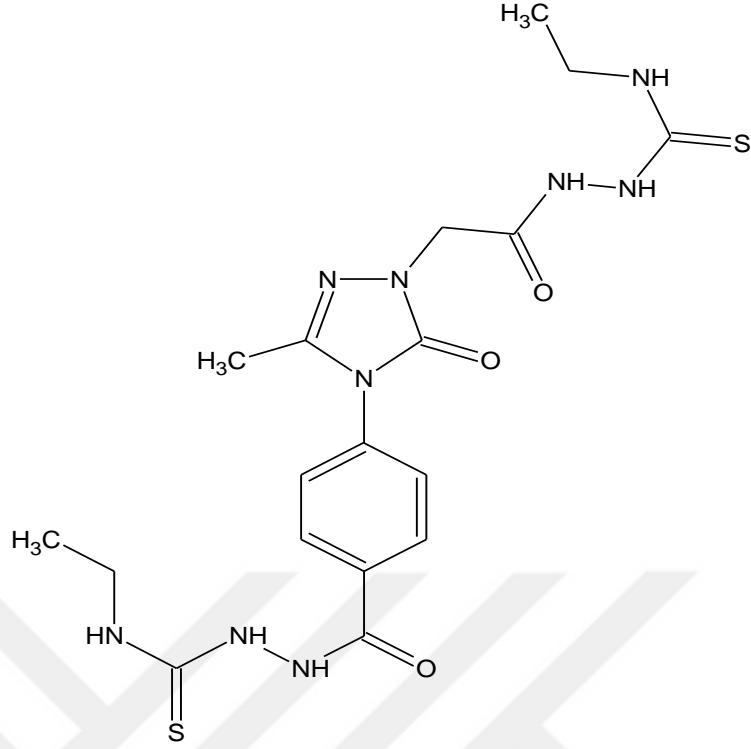
Üreaz enzimi inhibisyon çalışmaları, literatürde varolan Weatherburn (1967) tarafından geliştirilen fenol-hipoklorit metoduna göre yapıldı( Weatherburn M. W. vd., 1967 ). Enzimin substratı olan üreyi içeren, pH' sı 8,2 olan tampon ortamında enzim-substrat etkileşimi sonucu oluşan amonyum iyonu, fenol reaktifi ( %1 fenol+% 0.005 sodyum nitropürisit) ve alkali reaktif (%0,5 NaOH+%0,1 sodyum hipoklorit) ilavesiyle birlikte mavi-lacivert renk oluşmaktadır. Model enzim olarak bezelye üreazı kullanıldı. 5 U/mL üreaz enziminden 200 µL ve 400 µL tampon (100 mM üre, 0.01 M K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1 mM EDTA and 0,01 M LiCl, pH 8,2) içeren deney tüpüne 100 µL test bileşiği (etil alkol içerisinde) ilave edildi ve oda sıcaklığında 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Daha sonra herbir deney tüpüne 650 µL fenol reaktifi (1% w/v phenol ve 0,005% w/v sodium nitroprusside) ve 650 µL alkali reaktif (0,5% w/v sodium hydroxide ve 0,1 % v/v NaOCl) ilave edildi, 50 dakika karanlıkta bekletildi. Oluşan mavi-lacivert renkli karışımın spektrofotometrede (1601UV-Shimadzu, Australia) 625 nm dalga boyunda absorbans değerleri kaydedildi. Pozitif kontrol olarak üreazın bilinen inhibitörü olan tiyoüre ve asetohidroksamik asit kullanıldı. % inhibisyon değerleri aşağıdaki formülden hesaplandı.

$$\% \text{ İnhibisyon} = \frac{(\text{OD}_{\text{kontrol}} - \text{OD}_{\text{test}})}{(\text{OD}_{\text{kontrol}})} \times 100$$

### 3. BULGULAR ve TARTIŞMA

Sentezlenen bileşiklerden orijinal nitelikte olan toplam 9 bileşiğin yapı aydınlatılmaları gerçekleştirmek üzere IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve kütle spektrumları kaydedilmiştir. Spektrumlara ilişkin olarak elde edilen spektral veriler bileşiklerin kodlarının hemen altında verilmiştir. Tümü katı formda elde edilen orijinal bileşiklerin IR spektrumları ATR ile alınmıştır. Sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumları DMSO-d<sub>6</sub>'da alınmıştır. <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında DMSO-d<sub>6</sub>'dan ileri gelen metil pikleri 2,49-2,56 ppm civarında, su pikleri ise 3,34-3,39 ppm aralığında gözlenmiştir. NMR spektrumlarında standart kimyasal kayma değeri olarak dötero çözücülerde kullanılan TMS esas alınmıştır.

Deneysel çalışmaların tümü Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya Araştırma laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.



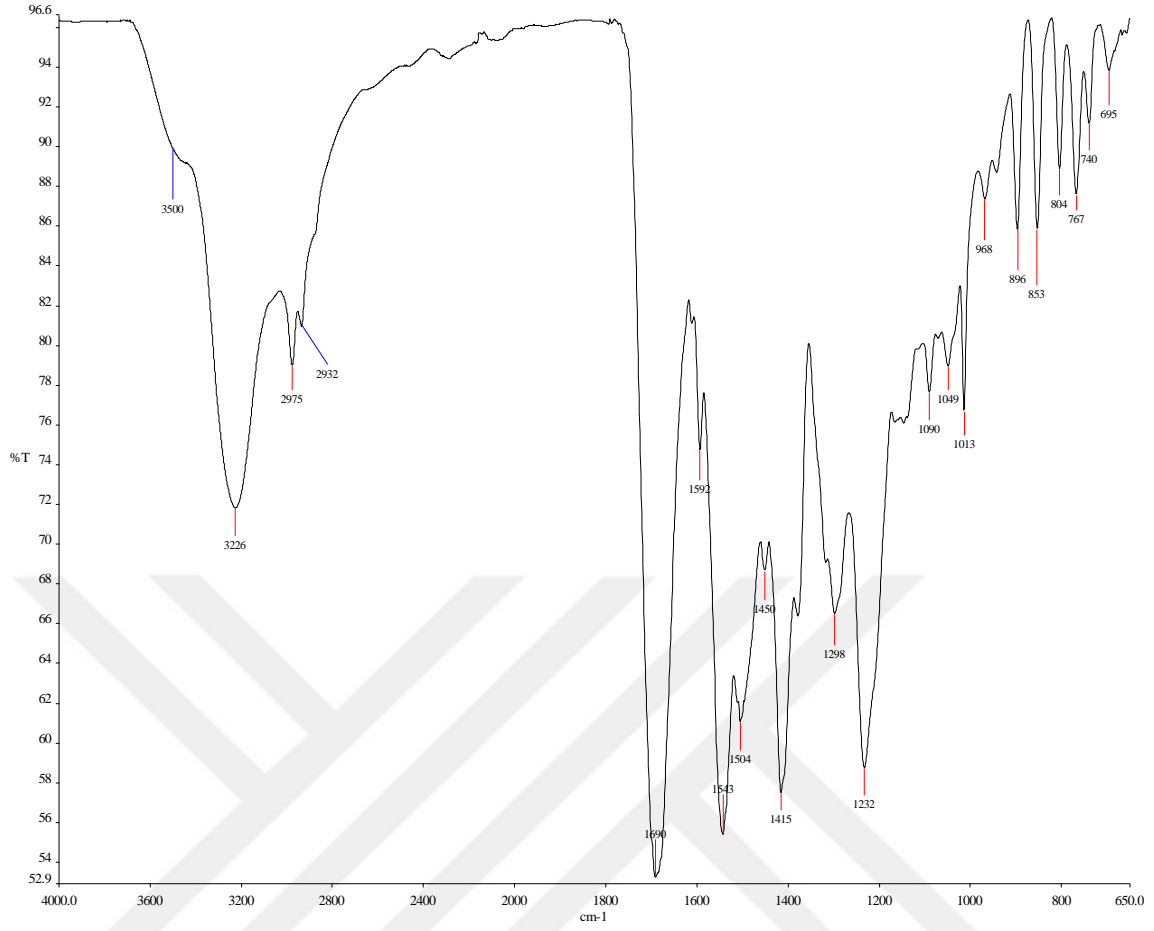
**Şekil 47.** Bileşik 4'ün Yapısı

**FTIR  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ :** 3226 (NH), 2975 (Alifatik-CH), 1690 (C=O), 1592 (C=N), 1232 (C=S).

**$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) spektrum değerleri ( $\delta$ , ppm):** 10,43 (2H, s, NH), 10,04 (2H, s, NH), 9,28 (2H, s, NH), 8,04 (2H,d,  $J=8$  Hz, Aromatik-H), 7,56 (2H, d,  $J=8$  Hz, Aromatik-H), 4,47 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3,45 (4H, k,  $\text{CH}_2$ ), 2,12 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1,04 (6H, t,  $\text{CH}_3$ ).

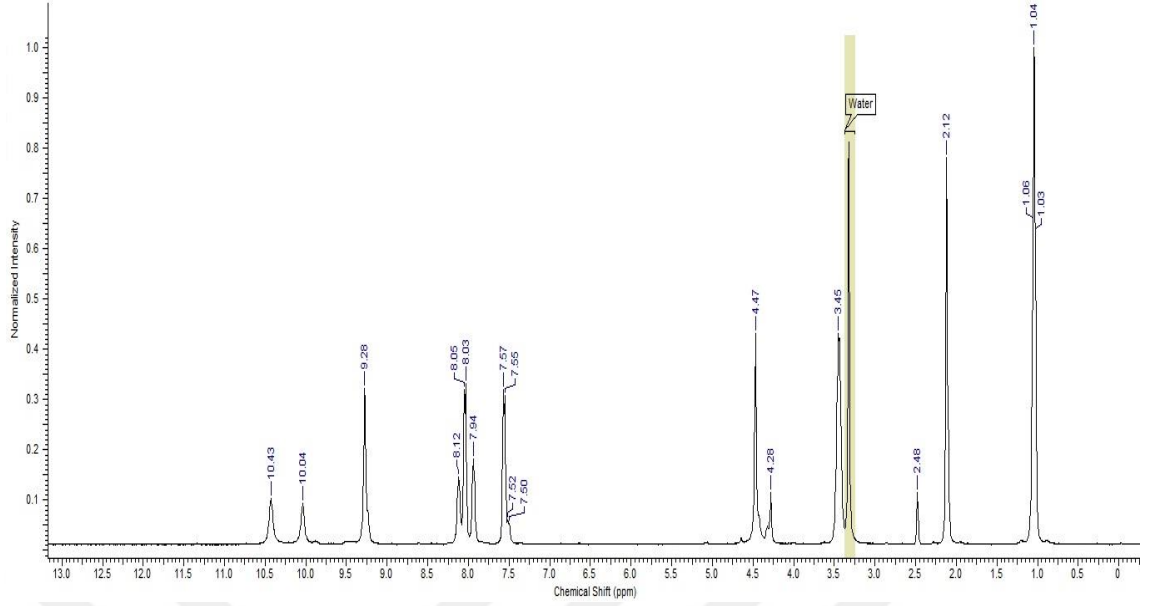
**$^{13}\text{C(APT)-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) spektrum değerleri ( $\delta$ , ppm):** 166,72, 165,49 (C=S), 153,21 (C=O), 143,27 (C=N), 136,15, 132,91, 129,44, 126,95 (Aromatik-C), 56,47, 49,93 ( $\text{CH}_2$ ), 18,99, 14,92, 12,70 ( $\text{CH}_3$ ).

**MS:** 479,95  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 502,03  $[\text{M}+\text{Na}]^+$



**Şekil 48.** Bileşik (4)'ün IR spektrumu

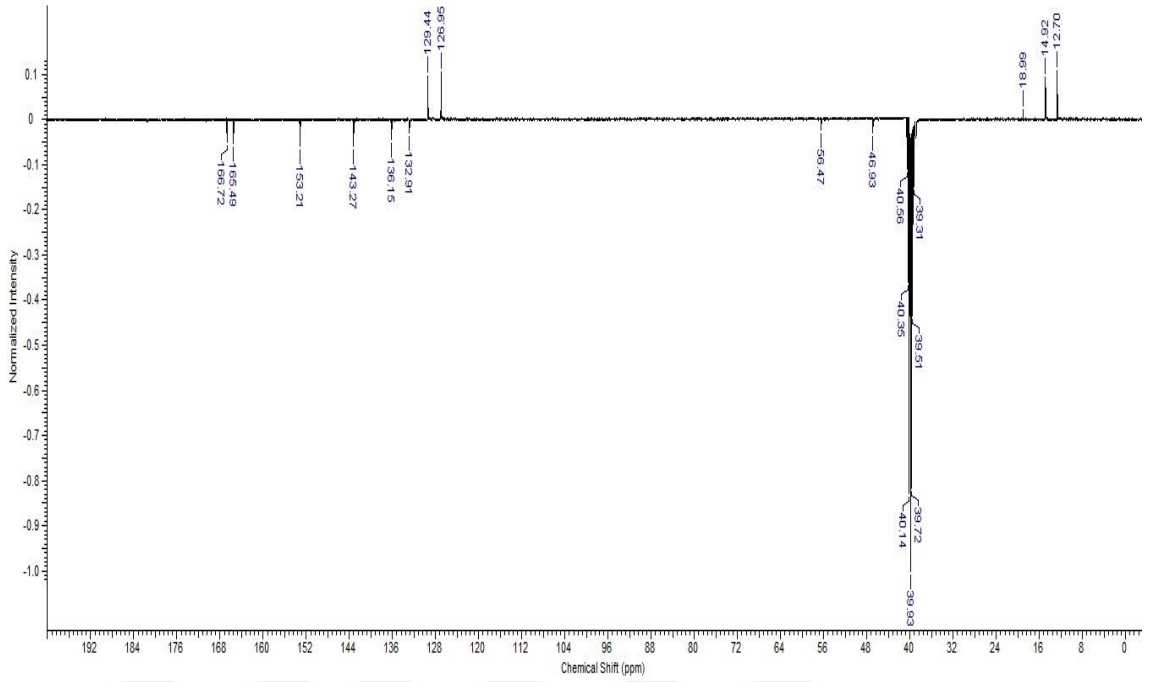
Bileşik 4'ün IR spektrumu incelendiğinde, beklenen NH grubu H'lerinin gerilme titreşimleri 3226 cm<sup>-1</sup> aralığında görülmektedir. Yapıda mevcut olan karbonil pikleri de 1690 cm<sup>-1</sup>'de blok halinde gelmiştir. Yine yapıya bakıldığında 1592 cm<sup>-1</sup>'deki pik triazol halkasındaki C=N gerilme titreşimlerine ve 1232cm<sup>-1</sup>'deki pikler C=S ye aittir.



**Şekil 49.** Bileşik (4)'ün <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

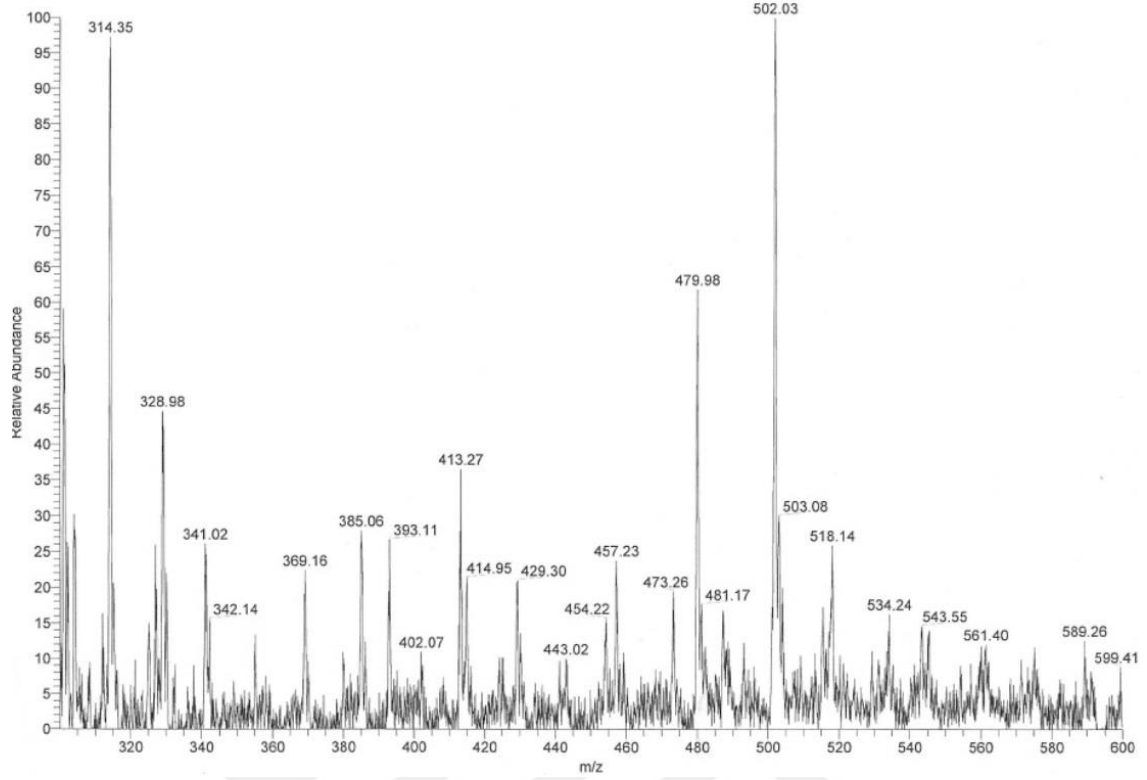
Bileşik 4'ün <sup>1</sup>H-NMR spektrum verileri incelendiğinde, 1,04 ppm'de triplet olarak gelen sinyalin yapıda uç kısımlarda bulunan metilen gruplarına bağlı CH<sub>3</sub> protonlarına ait olduğu görülmektedir. 2,12 ppm'de gelen sinyal triazol halkasına bağlı CH<sub>3</sub> protonlarına aittir. 3,45 ppm'de kuartet gelen sinyallerin metil protonuna bağlı CH<sub>2</sub> protonlarına ait olduğu görülmektedir. 4,47 ppm'de gelen sinyalin triazol halkası ve karbonil grubu arasında bulunan CH<sub>2</sub> protonlarına ait olduğu görülmektedir. 8,04 ppm ve 7,56 ppm de dublet olarak gelen sinyaller ise aromatik bölge protonlarını göstermektedir. NH grubu molekülün yapısına bakıldığında üç farklı konum ve farklı yan grupların bağlı olması sebebiyle üç farklı pik olarak 9,28 ppm, 10,04 ppm ve 10,43 ppm aralığında ortaya çıkmıştır.





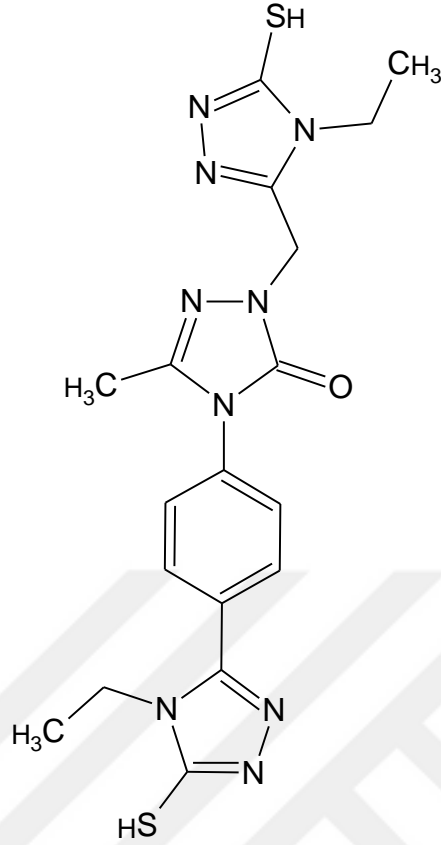
**Şekil 50.** Bileşik (4)'ün  $^{13}\text{C}$ (APT)-NMR spektrumu

Bileşik 4'ün  $^{13}\text{C}$ (APT)-NMR spektrum verileri incelendiğinde 12,70 ppm ve 14,92 ppm'de gelen sinyallerin yapının uç kısımlarında bulunan metil karbonuna, 18,99 ppm de gelen sinyalin ise triazol halkasına bağlı metil karbonuna ait olduğu söylenebilir. 46,93 ppm deki sinyalin metil gurplarına bağlı metilenlere ve 56,47 ppm deki sinyalin de triazol halkasına bağlı metilen olduğu söylenebilir. 126,95 ppm ve 136,15 ppm aralığında aromatik karbon pikleri görülmektedir. 153,21 ppm'deki sinyal karbonil karbonuna, 165,49 ppm ve 166,72 ppm'deki sinyal ise C=S' lere ait sinyallerdir.



**Şekil 51.** Bileşik (4)'ün kütle spektrumu

Ayrıca bileşik 4'ün kütle spektrumunda 479,98'de  $[M+H]^+$  ve 502,03'de  $[M+Na]^+$  piki görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik 4'ün beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.



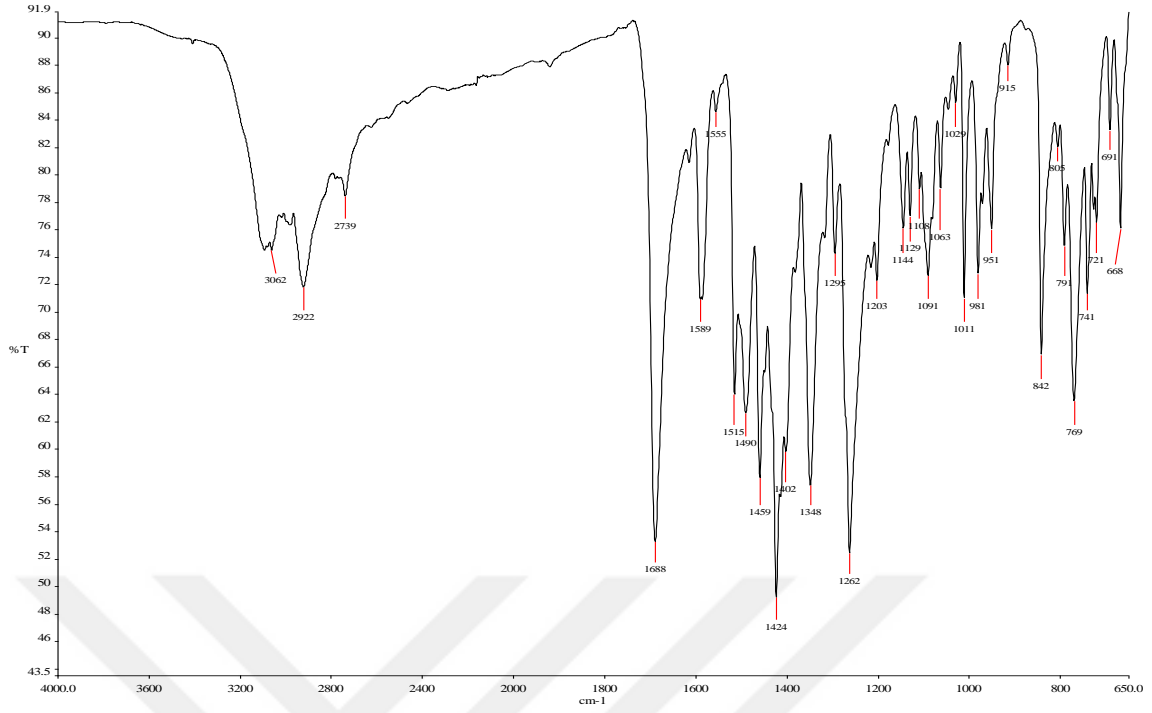
**Şekil 52.** Bileşik 4a'nın Yapısı

**FTIR  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ :** 3062 (Aromatik-CH), 2922 (Alifatik-CH), 2739 (-SH), 1688 (C=O), 1589 (C=N).

**$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) spektrum değerleri ( $\delta$ , ppm):** 13,99 (1H, s, SH), 13,76 (1H, s, SH), 10,44 (1H, s, NH), 9,29 (1H, s, NH), 8,13-7,56 (4H, m, Aromatik-H), 5,07 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4,01 (4H, t,  $\text{CH}_2$ ), 2,11 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1,11 (6H, t,  $\text{CH}_3$ ).

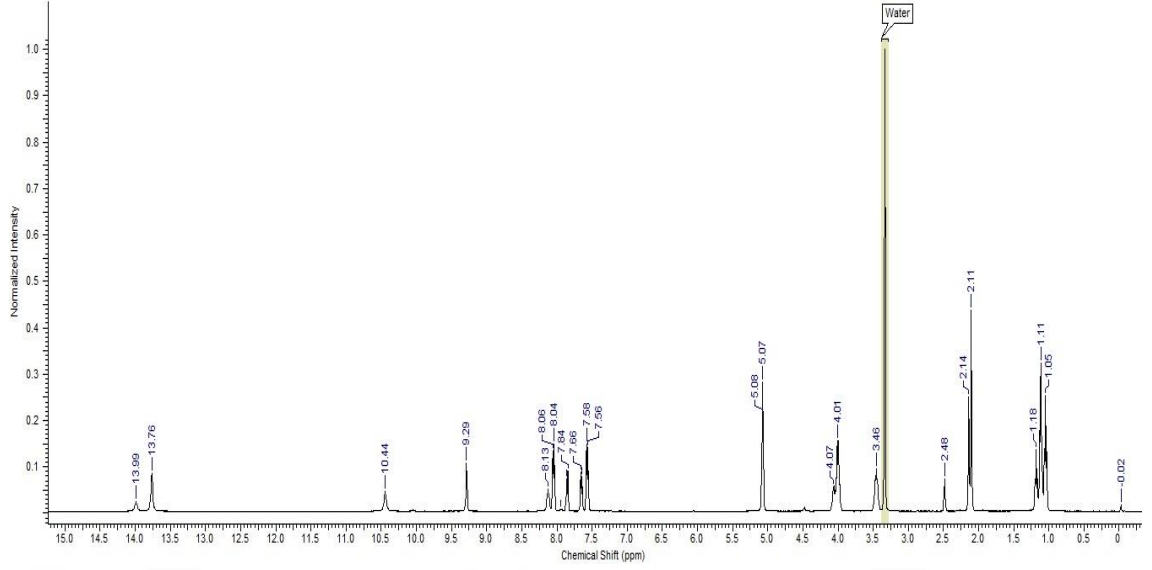
**$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) spektrum değerleri ( $\delta$ , ppm):** 165,47 (C-SH), 152,53 (C=O), 144,31 (C=N), 133,14, 130,23, 127,17, 126,82 (Aromatik-C), 14,92, 13,44, 12,06 ( $\text{CH}_3$ ).

**MS:** 444,07  $[\text{M}+\text{H}]^+$



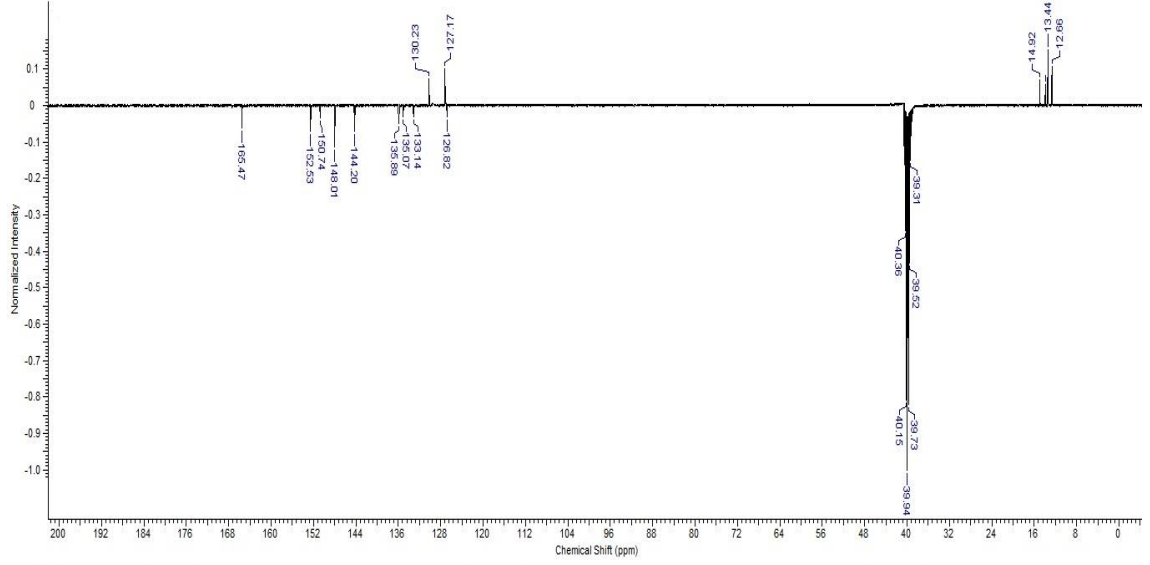
**Şekil 53.** Bileşik (4a)'nın IR spektrumu

Bileşik 4a'nın IR spektrumu, bileşik 4'ün IR spektrumu ile karşılaştırıldığında, yapıda varolan ve  $3226\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen NH grubu gerilme titreşimlerinin kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca yapıya SH bağlı olduğu  $2739\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikin varlığı ile doğrulanabilir. Yapıda mevcut olan karbonil pikleri de  $1688\text{ cm}^{-1}$ 'de gelmiştir. Yine yapıya bakıldığında  $1589\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik triazol halkasındaki C=N gerilme titreşimlerine aittir.



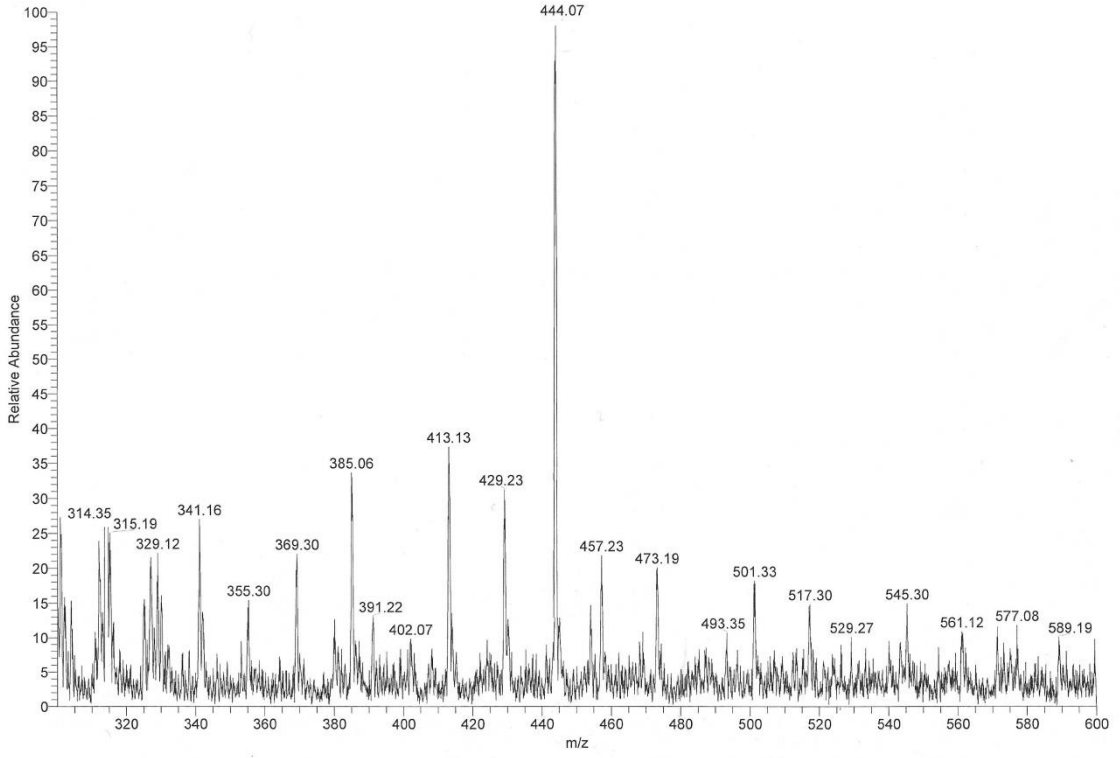
**Şekil 54.** Bileşik (4a)'nın <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Bileşik 4a'nın <sup>1</sup>H-NMR spektrum verileri incelendiğinde, 1,11 ppm'de triplet olarak gelen sinyal triazol halkasına bağlı CH<sub>3</sub> protonlarına aittir. 2,11 ppm de triplet olarak gelen sinyalin yapıda uç kısımlarda bulunan metilen gruplarına bağlı CH<sub>3</sub> protonlarına ait olduğu görülmektedir. 4,01 ppm'de kuartet olarak gelen sinyaller triazol halkaları ve CH<sub>3</sub> arasında kalan CH<sub>2</sub> protonları olarak gelmiştir. 5,07 ppm de gelen sinyalin triazol halkaları arasında bulunan CH<sub>2</sub> protonlarına ait olduğu görülmektedir. 8,05 ppm ve 7,57 ppm de dublet olarak gelen sinyaller ise aromatik bölge protonlarını göstermektedir. Ancak spektrumda 10,44 ppm ve 9,29 ppm'de iki farklı pik gelmesi sebebiyle mevcut yapıda tautomerleşmenin bir sonucu olan NH protonlarına ait piklerin geldiği görülmektedir. SH grubunun molekülün yapısına bakıldığında iki farklı konumda olması sebebiyle iki farklı pik olarak 13,76 ppm ve 13,99 ppm'de gelmiştir.



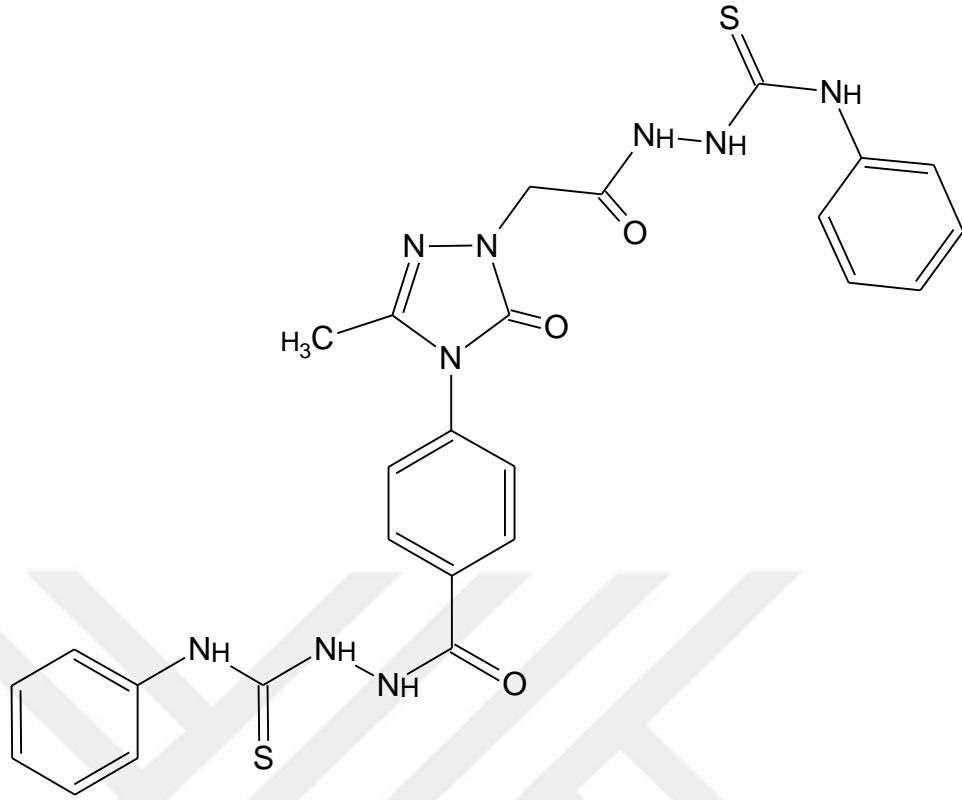
**Şekil 55.** Bileşik (4a)'nın <sup>13</sup>C(APT)-NMR spektrumu

Bileşik 4a'nın <sup>13</sup>C(APT)-NMR spektrum verileri incelendiğinde 12,66 ppm ve 13,44 ppm'de gelen sinyallerin yapının uç kısımlarında bulunan metil karbonuna, 14,92 ppm de gelen sinyalin ise triazol halkasına bağlı metil karbonuna ait olduğu söylenebilir. Yapıda bulunan metil gruplarına bağlı metilenler ve triazol halkasına bağlı metilen grubuna ait sinyalin DMSO-d<sub>6</sub> piki ile örtüşmüş olabileceği düşünülebilir. 126,82 ppm ve 135,07 ppm aralığında aromatik karbon pikleri görülmektedir. 144,31 ppm ve 148,01 ppm de gelen sinyaller yapıdaki C=N karbonuna, 152,53 ppm'deki sinyal karbonil karbonuna aittir. 165,47 ppm de SH grubunun bağlı olduğu karbone ait pikin geldiği görülmektedir.



**Şekil 56.** Bileşik (4a)'nın kütle spektrumu

Ayrıca bileşik 4a'nın kütle spektrumunda 444,07'de  $[M+H]^+$  pikleri görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler bileşik (4a)'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.



**Şekil 57.** Bileşik 5'in Yapısı

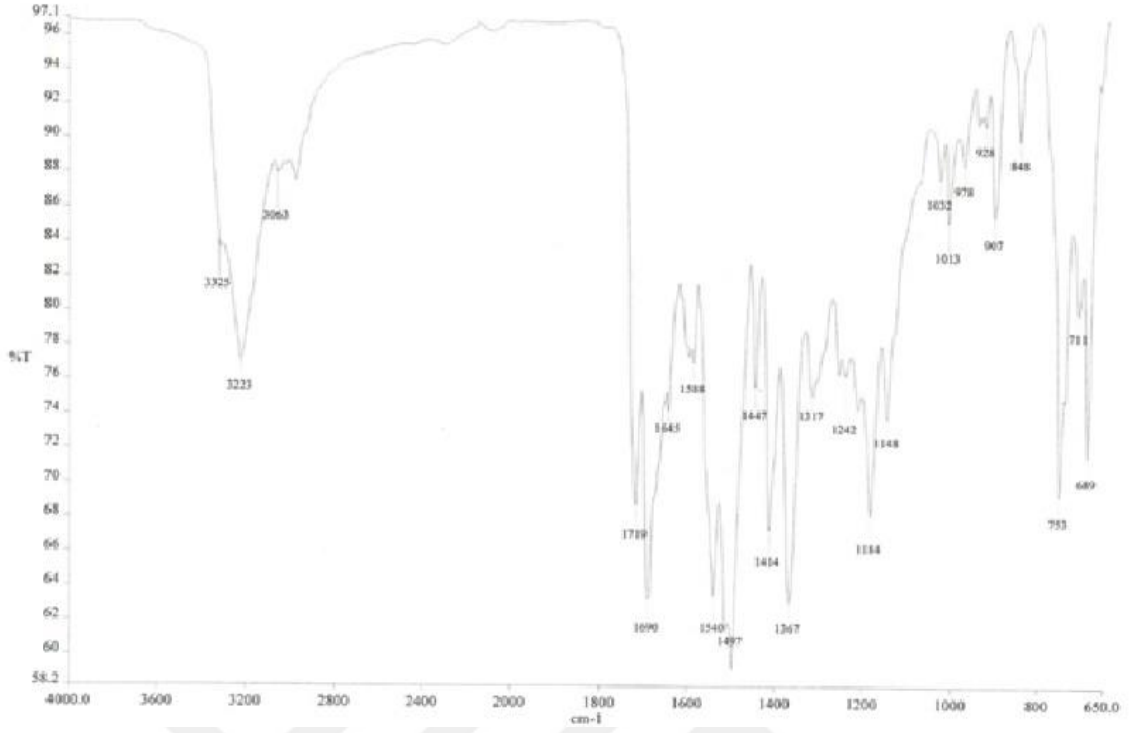
**FTIR  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ :** 3325,3223 (NH), 3063 (Aromatik-CH), 2981 (Alifatik-CH), 1719, 1690 (C=O), 1588 (C=N), 1148 (C=S).

**$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) spektrum değerleri ( $\delta$ , ppm):** 10,72 (1H, s, NH), 10,37 (1H, s, NH), 9,80 (1H, s, NH), 8,14-7,17 (14H, Aromatik-H), 4,59 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 2,18 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) spektrum değerleri ( $\delta$ , ppm):** 180,79 (C=S), 166,44, 165,17, 152,85 (C=O), 142,89, 139,21, 138,99, 135,75, 132,51, 129,11, 128,15, 126,54, 125,89, 125,32 (Aromatik-C), 46,60 (CH<sub>2</sub>), 12,29 (CH<sub>3</sub>).

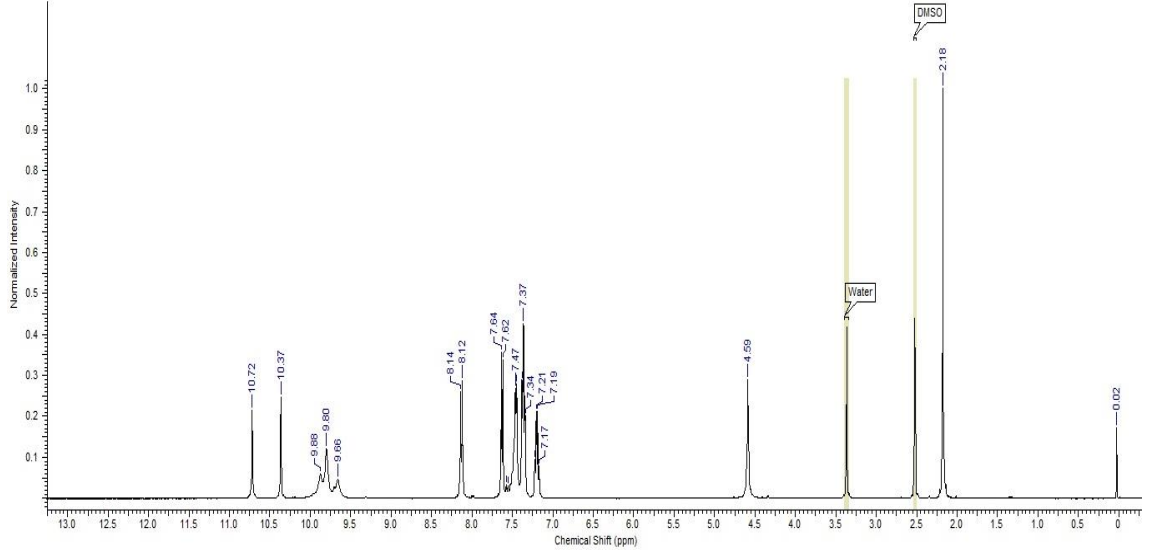
**MS:** 576,01 [M+H]<sup>+</sup>, 597,92 [M+Na]<sup>+</sup>





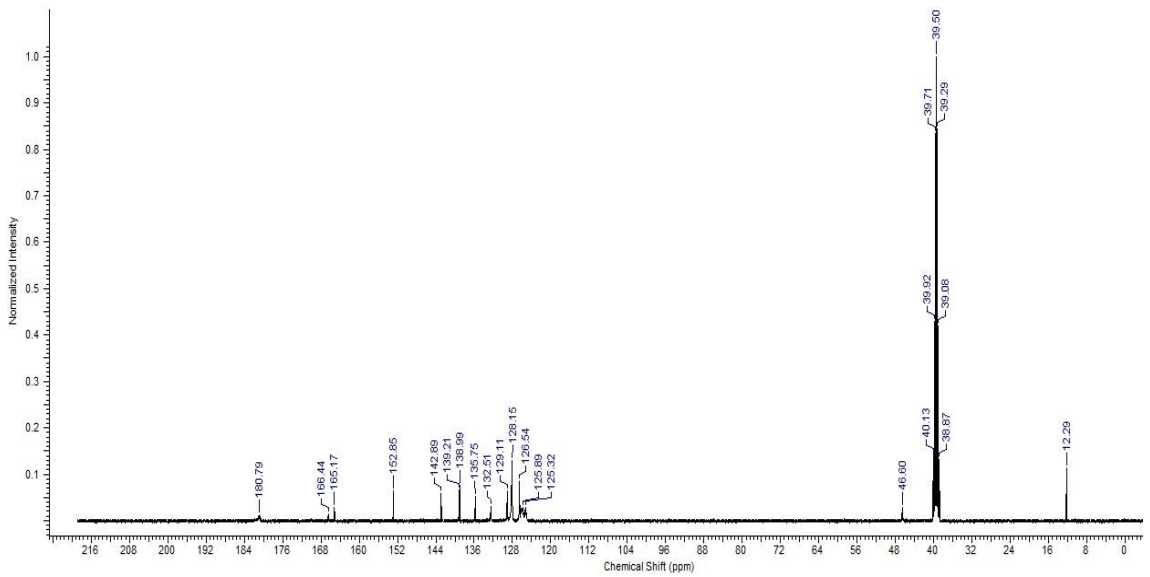
**Şekil 58.** Bileşik (5)'in IR spektrumu

Bileşik 5'in IR spektrumu incelendiğinde  $3325\text{ cm}^{-1}$  ve  $3223\text{ cm}^{-1}$ 'de NH piklerinin varlığı görülmektedir. Yapıda mevcut olan karbonil pikleri de  $1719\text{ cm}^{-1}$  ve  $1690\text{ cm}^{-1}$ 'de gelmiştir. Bakıldığında  $1719\text{ cm}^{-1}$ 'de gelen pik triazol karbonil grubuna ait olup,  $1690\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik de hidrazit grubuna aittir. Yine yapıya bakıldığında  $1588\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik triazol halkasındaki C=N gerilme titreşimlerine aittir. Bunun yanında  $1148\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikin C=S bağına ait olduğu görülmektedir.



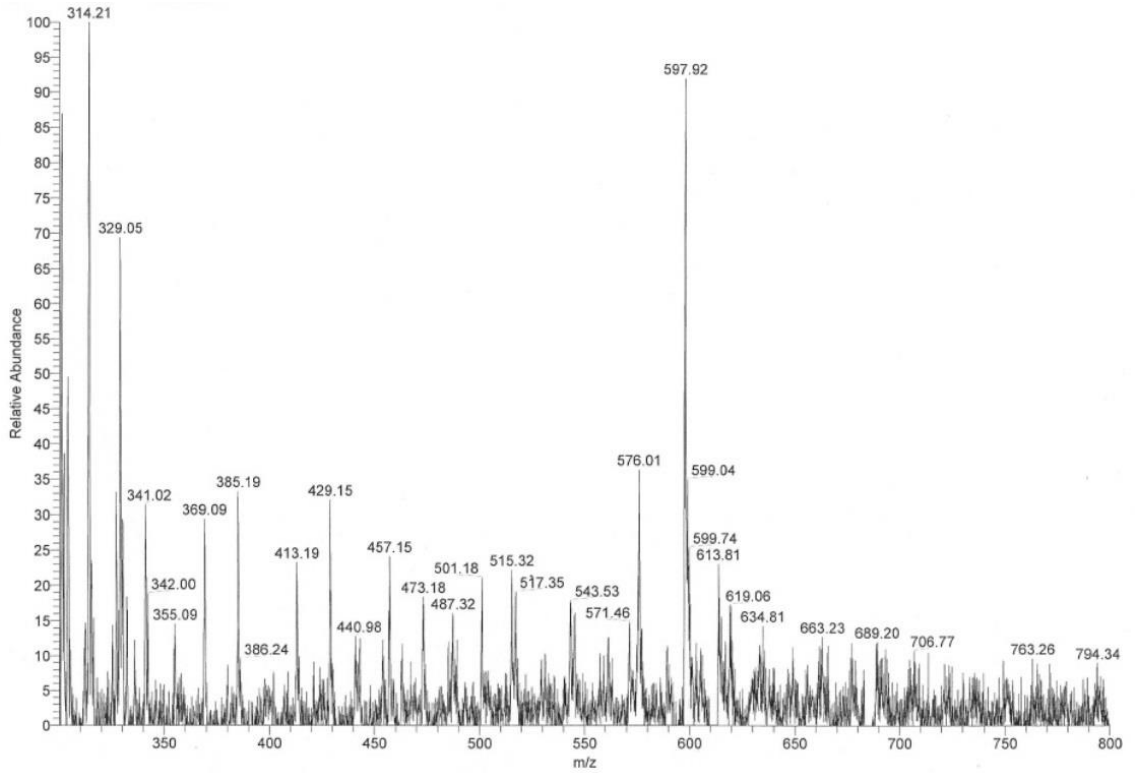
**Şekil 59.** Bileşik (5)'in  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

Bileşik 5'in  $^1\text{H}$ -NMR spektrum verileri incelendiğinde, 2,18 ppm'de gelen sinyal triazol halkasına bağlı  $\text{CH}_3$  protonlarına aittir. 4,59 ppm'de gelen sinyal triazol halkası ve karbonil grubu arasında kalan  $\text{CH}_2$  protonları olarak gelmiştir. 7,17-8,14 ppm aralığında multipler olarak gelen sinyaller ise aromatik bölge protonlarını göstermektedir. NH grubunun molekülün yapısına bakıldığında üç farklı konumda olması ve farklı yan gruplarla etkileşim halinde olmaları sebebiyle 9,80 ppm, 10,37 ppm ve 10,72 ppm'de gelmiştir.



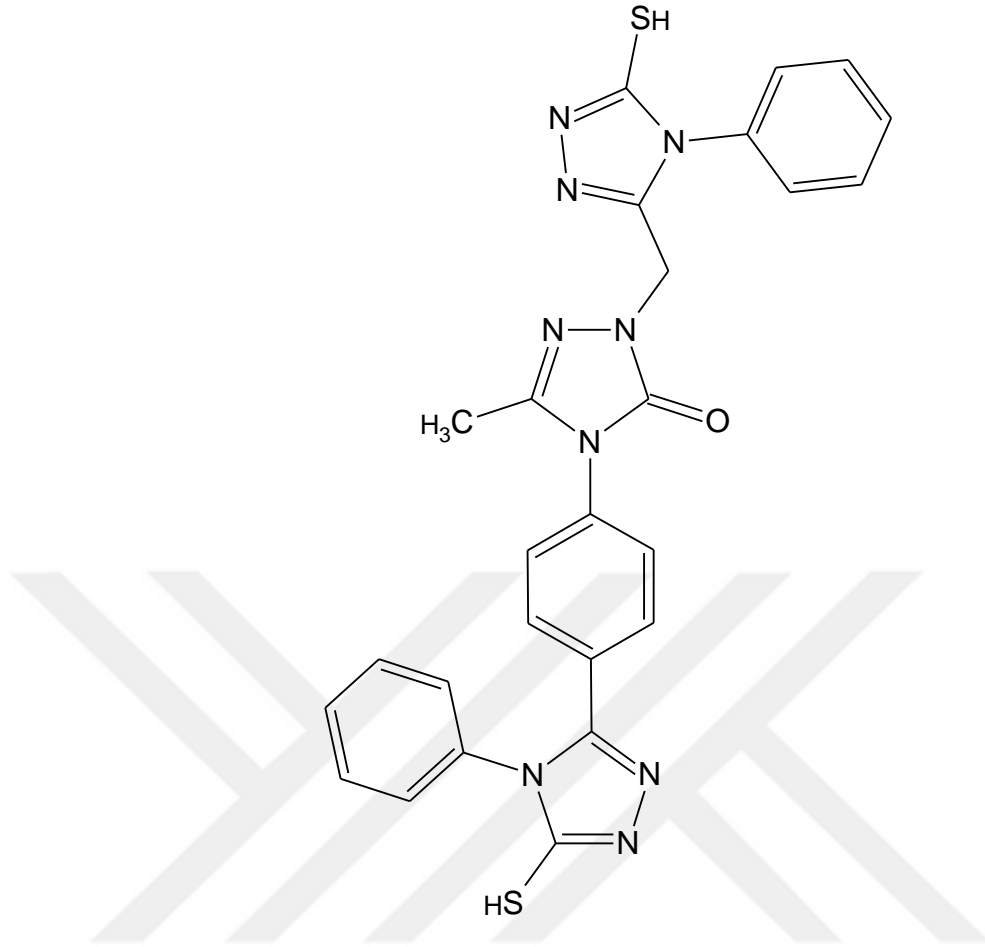
**Şekil 60.** Bileşik (5)'in  $^{13}\text{C}$ (APT)-NMR spektrumu

Bileşik 5'in  $^{13}\text{C}$ (APT)-NMR spektrum verileri incelendiğinde 12,29 ppmde gelen sinyalin triazol halkasına bağlı metil karbonuna ait olduğu söylenebilir. Yapıda bulunan triazol azotuna bağlı metilene ait sinyalin 46,60 ppm'de geldiği görülmektedir. 125,32 ppm ve 132,51 ppm aralığında aromatik karbon pikleri görülmektedir. 152,85 ppm'deki sinyal triazol halkasındaki karbonil karbonuna aittir. 165,17 ppm ve 166,44 ppm degelen sinyaller yapıdaki NH kısımlarına bağlı olan karbonileri göstermektedir.



Şekil 61. Bileşik (5)'in kütle spektrumu

Bileşik 5'in kütle spektrumunda 576,01'de  $[\text{M}+\text{H}]^+$  pikleri ve 597,92'de  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik 5'in beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

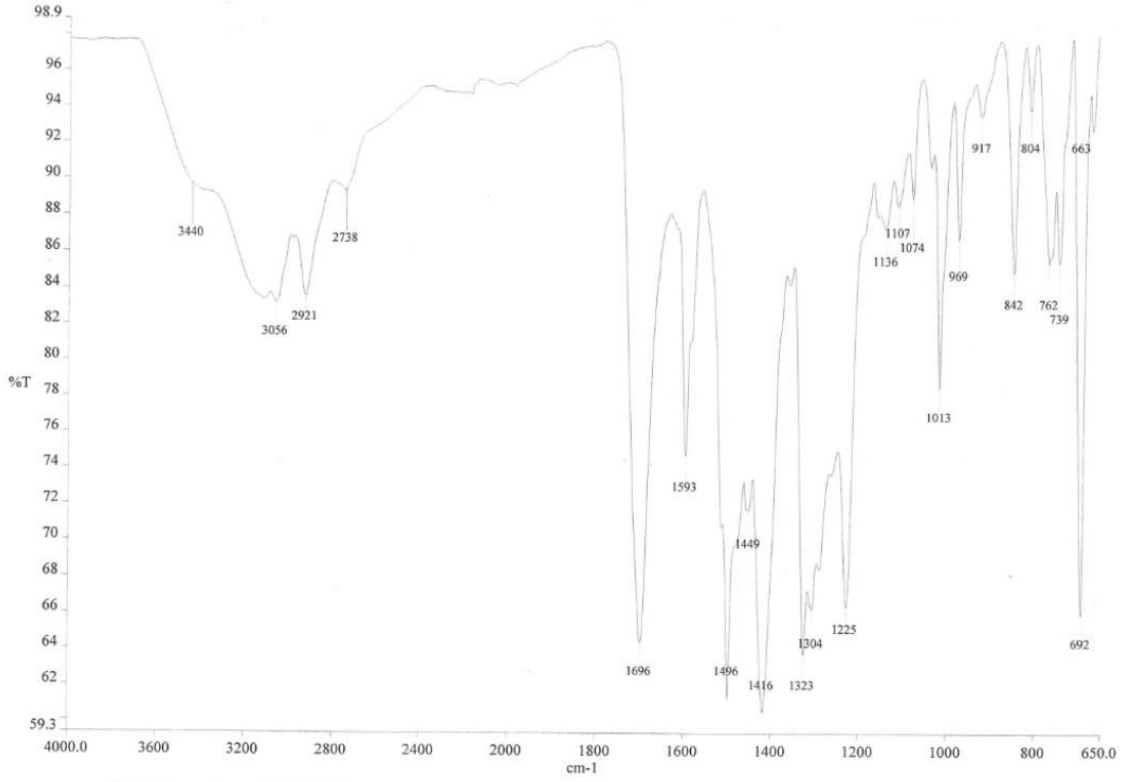


**Şekil 62.** Bileşik 5a'nın Yapısı

**FTIR  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3056 (Aromatik-CH), 2921 (Alifatik-CH), 2738 (SH), 1696 (C=O), 1593 (C=N).

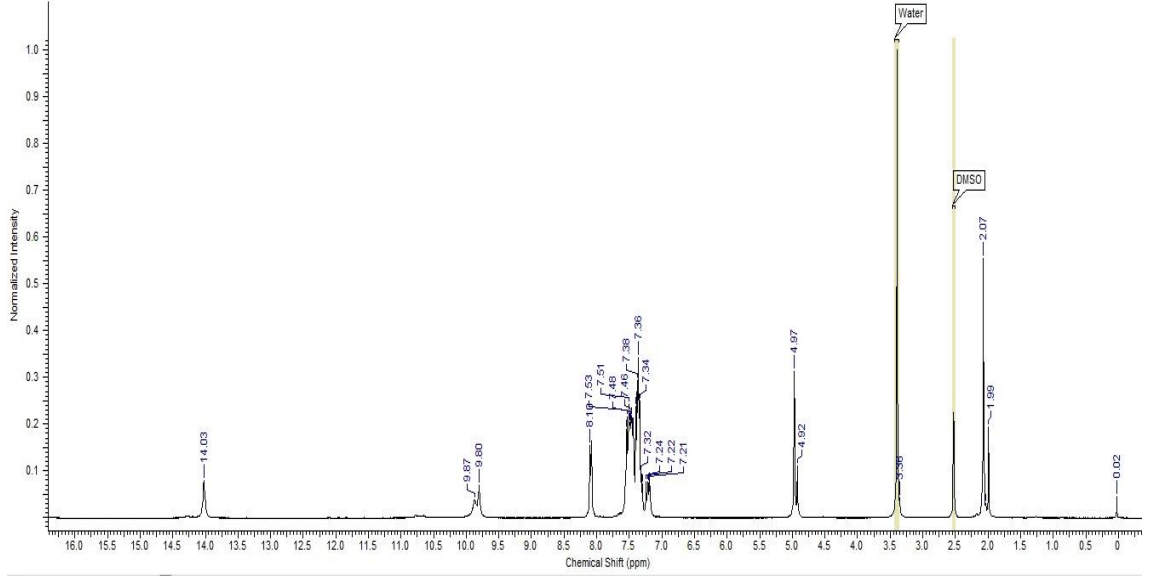
**$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) spektrum değerleri ( $\delta$ , ppm):** 14,03 (1H, s, SH), 9,87 (1H, s, NH), 9,80 (1H, s, NH), 8,10-7,21 (14H, Aromatik-H), 4,97 (2H, CH<sub>2</sub>), 2,07 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) spektrum değerleri ( $\delta$ , ppm):** 168,83, 168,66, 166,63, 165,14 (C-SH, C=S), 151,20 (C=O), 147,64, 143,22, 139,19, 135,29, 134,42, 133,01, 129,51, 129,27, 127,56, 136,59, 126,31, 125,81 (Aromatik-C), 12,09 (CH<sub>3</sub>).



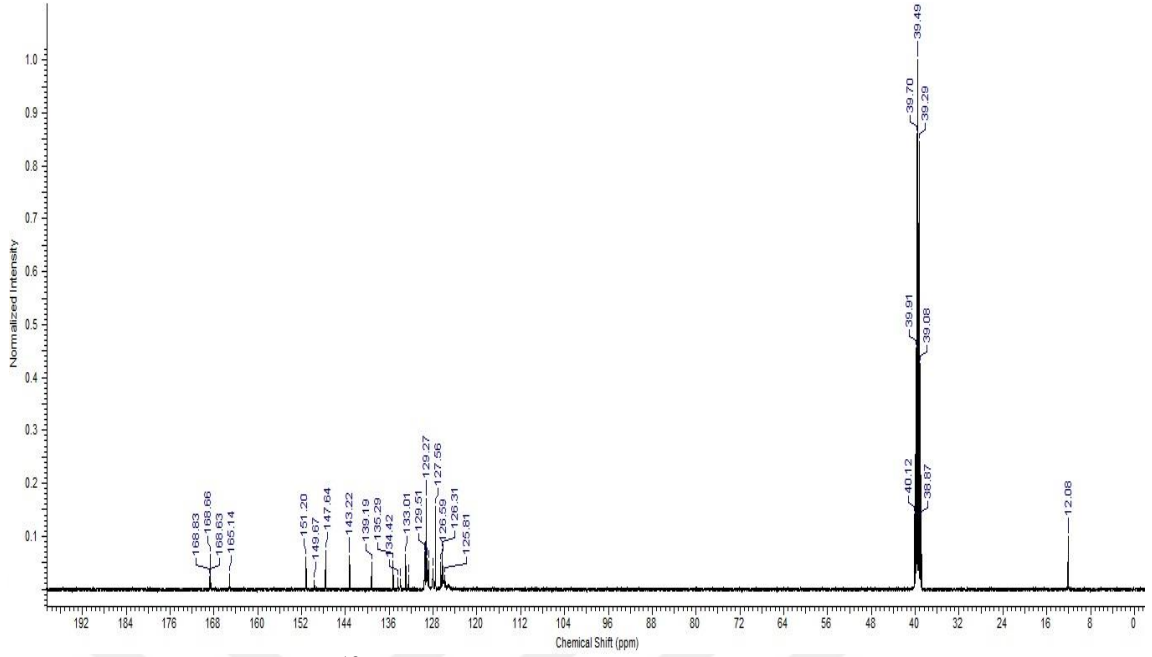
**Şekil 63.** Bileşik (5a)'nın IR spektrumu

Bileşik 5a'nın IR spektrumu incelendiğinde,  $3056\text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik sinyalleri ile  $2921\text{ cm}^{-1}$ 'de ise alifatik CH sinyallerin geldiği görülmektedir. Ayrıca  $2738\text{ cm}^{-1}$ 'de gelen SH piki görülmektedir. Yapıda mevcut olan triazol karbonil piki  $1696\text{ cm}^{-1}$ 'de geldiği görülmektedir. Yine veriler incelendiğinde  $1593\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik triazol halkasındaki C=N gerilme titreşimlerine aittir.



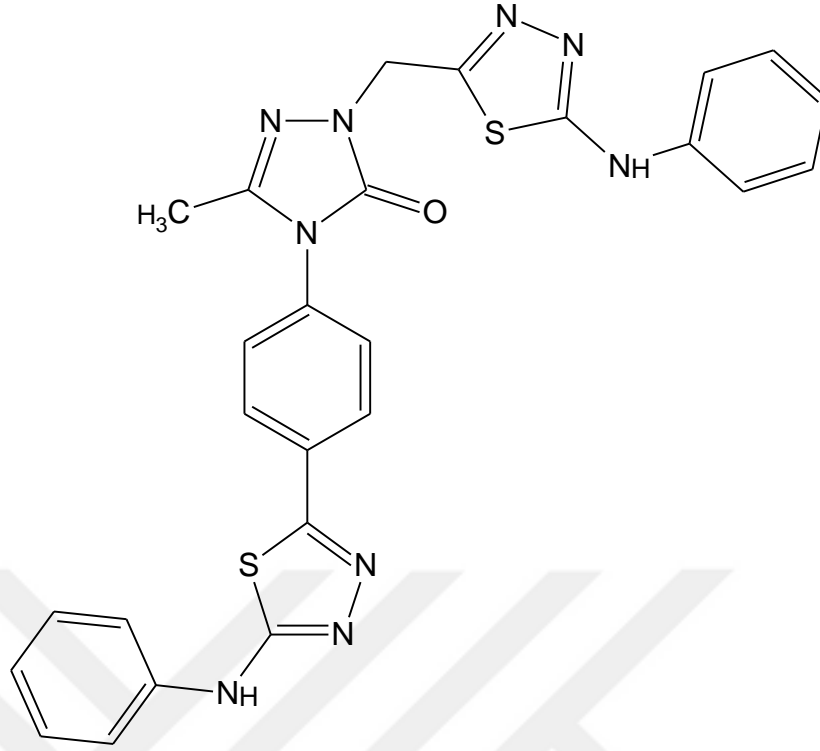
**Şekil 64.** Bileşik (5a)'nın  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

Bileşik 5a'nın  $^1\text{H-NMR}$  spektrum verileri incelendiğinde, 2,07 ppm'de gelen sinyal triazol halkasına bağlı  $\text{CH}_3$  protonlarına aittir. 4,97 ppm'de gelen sinyal triazol halkaları arasında kalan  $\text{CH}_2$  protonları olarak gelmiştir. 7,21-8,10 ppm aralığında multiplet olarak gelen sinyaller ise aromatik bölge protonlarını göstermektedir. Spektrumda 9,80 ppm, 9,87 ppm'de iki farklı pik gelmesi mevcut yapıda tautomerleşmenin bir sonucu olarak NH protonlarına ait pikler olduğu söylenebilir. SH protonlarına ait pik 14,03 ppm'de singlet olarak gelmiştir.



**Şekil 65.** Bileşik (5a)'nın  $^{13}\text{C}$ (APT)-NMR spektrumu

Bileşik 5a'nın  $^{13}\text{C}$ (APT)-NMR spektrum verileri incelendiğinde 12,08 ppm de gelen sinyalin triazol halkasına bağlı metil karbonuna ait olduğu söylenebilir. Yapıda bulunan triazol azotuna bağlı metilene ait sinyalin DMSO-d<sub>6</sub> piki ile örtüşmüş olabileceği düşünülmektedir. 125,81 ppm ve 135,29 ppm aralığında aromatik karbon pikleri görülmektedir. 151,20 ppm'deki sinyal triazol halkasındaki karbonil karbonuna aittir. 168,66 ppm ve 168,83 ppm de gelen sinyaller yapıdaki SH kısımlarına bağlı olan kuarterner karbonları göstermektedir. Bileşik 5a'nın Kütle Spektrum verilerinin çözünürlükten dolayı alınamamasına rağmen mevcut spektral analizler önerilen yapı ile örtüşmektedir.



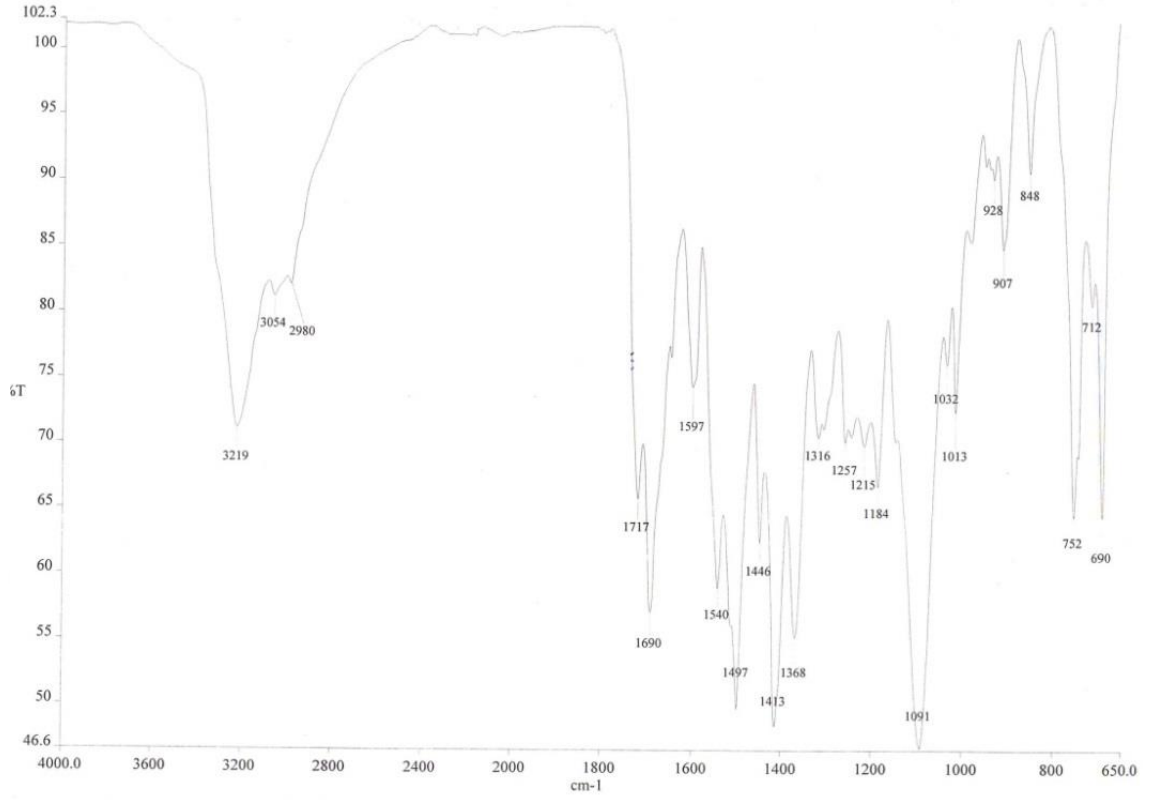
**Şekil 66.** Bileşik 5b'nin Yapısı

**FTIR  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3219 (-NH), 3054 (Aromatik-CH), 2980 (Alfatik-CH), 1690 (C=O), 1592 (C=N).

**$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) spektrum değerleri ( $\delta$ , ppm):** 10,51 (2H, s, NH), 8,08-6,99 (14H, m, Aromatik-H), 5,20 (2H, CH<sub>2</sub>), 2,14 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

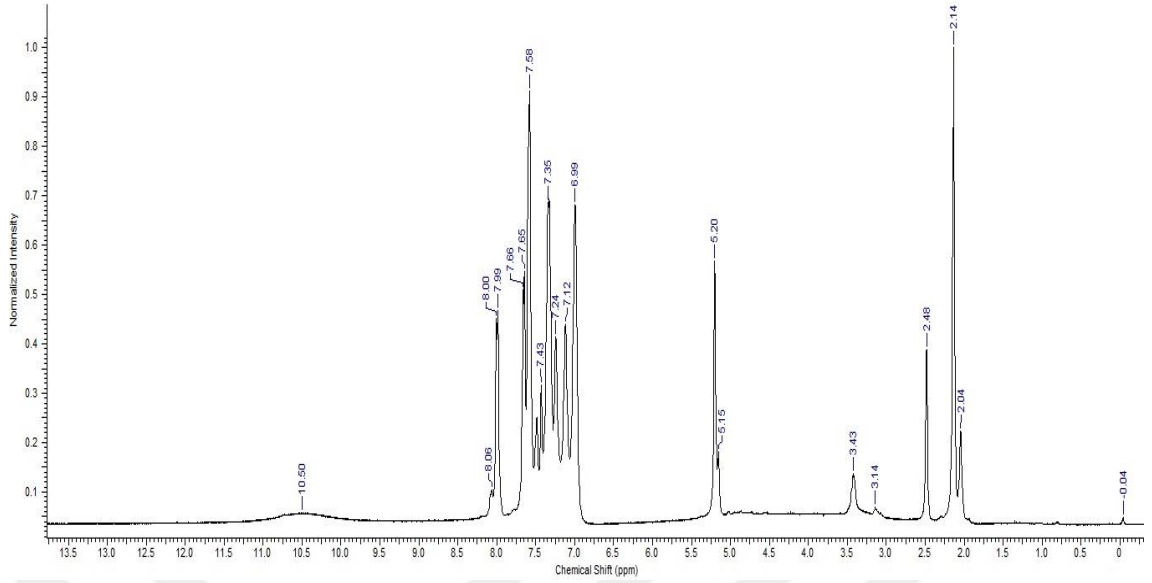
**$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) spektrum değerleri ( $\delta$ , ppm):** 168,29, 166,05 (C-S), 165,01, 56,92, 154,68 (C=N), 152,53 (C=O), 144,12, 140,85, 134,41, 130,90, 129,54, 128,16, 128,01, 122,66, 122,47, 118,06, 117,93 (Aromatik-C), 44,02 (CH<sub>2</sub>), 12,71 (CH<sub>3</sub>).





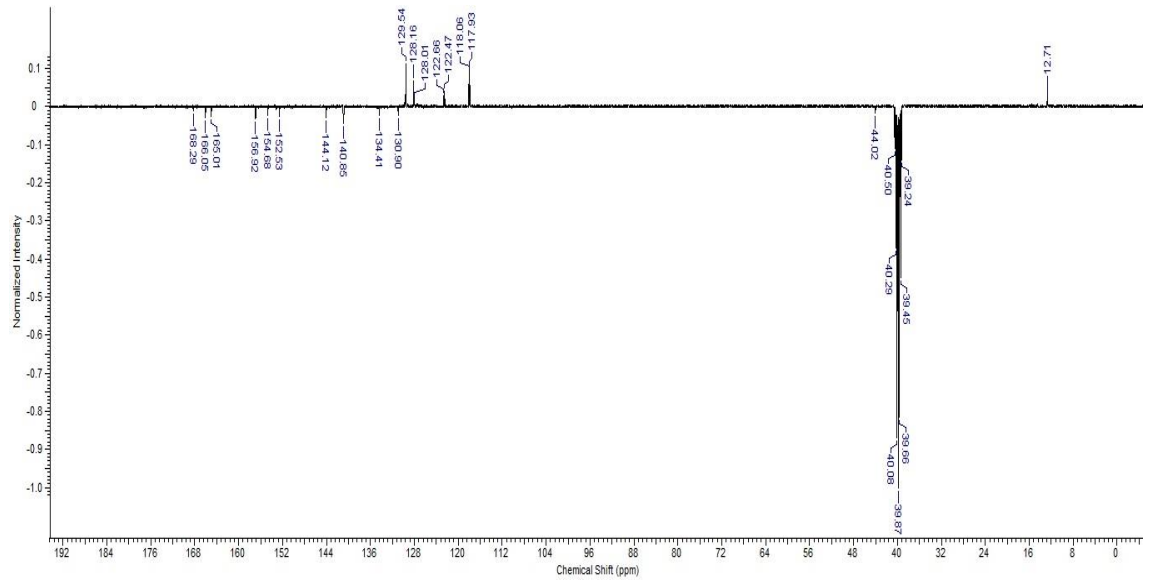
**Şekil 67.** Bileşik (5b)'nin IR spektrumu

Bileşik 5b'nin IR spektrumu incelendiğinde, NH grubu sinyallerinin  $3219\text{ cm}^{-1}$ 'de geldiği görülmektedir. Yapıda mevcut olan triazol karbonil pikinin  $1690\text{ cm}^{-1}$ 'de geldiği görülmektedir. Yine veriler incelendiğinde  $1597\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik triazol halkasındaki C=N gerilme titreşimlerine aittir.



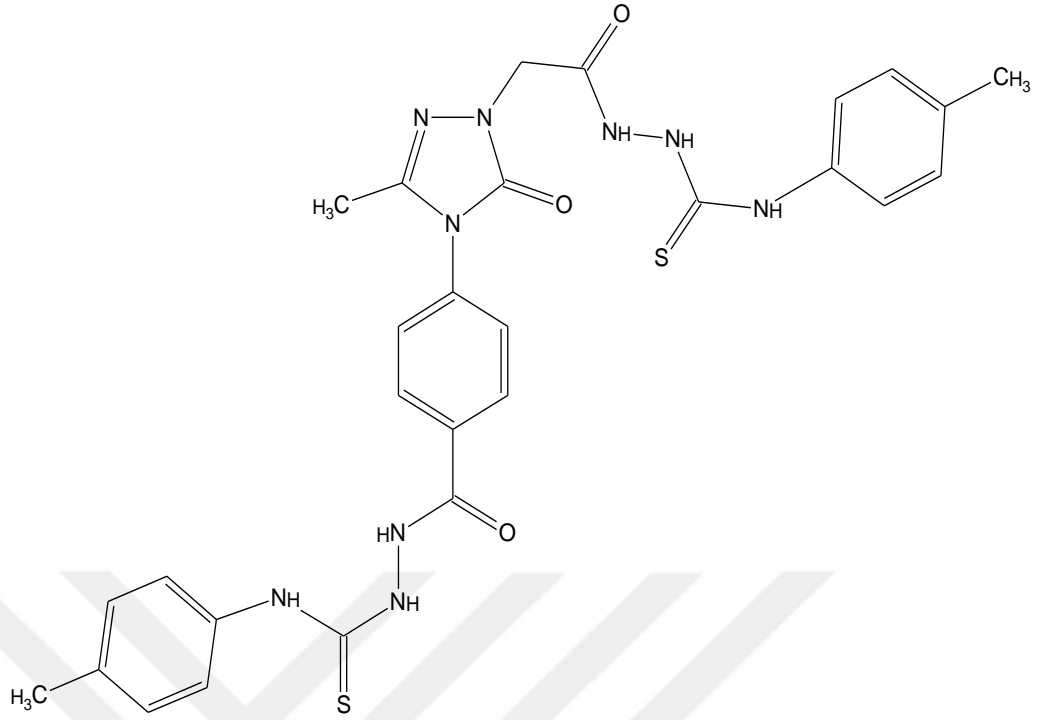
**Şekil 68.** Bileşik (5b)'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

Bileşik 5b'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrum verileri incelendiğinde, 2,14 ppm'de gelen sinyal triazol halkasına bağlı  $\text{CH}_3$  protonlarına aittir. 5,20 ppm'de gelen sinyale yine triazol halkasına bağlı  $\text{CH}_2$  protonları olarak gelmiştir. 6,99-8,08 ppm aralığında multipllet olarak gelen sinyaller ise aromatik bölge protonlarını göstermektedir. 10,50 ppm'de pikin varlığının NH protonlarını işaret ettiği söylenebilir.



**Şekil 69.** Bileşik (5b)'nin  $^{13}\text{C(APT)-NMR}$  spektrumu

Bileşik 5b'nin  $^{13}\text{C}$ (APT)-NMR spektrum verileri incelendiğinde 12,71 ppm de gelen sinyalin triazol halkasına bağlı metil karbonuna ait olduğu görülmektedir. Yapıda bulunan triazol azotuna bağlı metilene ait sinyalin ise 44,02 ppm de olduğu görülmektedir. 117,93 ppm ve 129,54 ppm aralığında aromatik karbon pikleri gelmiştir. 152,53 ppm'deki sinyal triazol halkasındaki karbonil karbonuna aittir. 154,68 ppm ve 156,92 ppm de gelen sinyaller tiyadiazol ve benzen halkası arasında bulunan NH kısımlarının bağlı olduğu karbonlar, 165,01 ppm de gelen sinyal triazol halkasındaki C=N karbonuna, 166,05 ppm ve 168,29 ppm de gelen sinyaller tiyadiazol kısımlarındaki C-Sarbonlarına ait olarak düşünülmektedir. Ayrıca bir önceki basamak olan Bileşik 5'in spektrumunda 180,79 ppm de gelen C=S karbonuna ait sinyaller görülmemektedir. Bileşik 5b'nin Kütle Spektrum verilerinin çözünürlükten dolayı alınamamasına rağmen mevcut spektral analizler önerilen yapı ile örtüşmektedir.



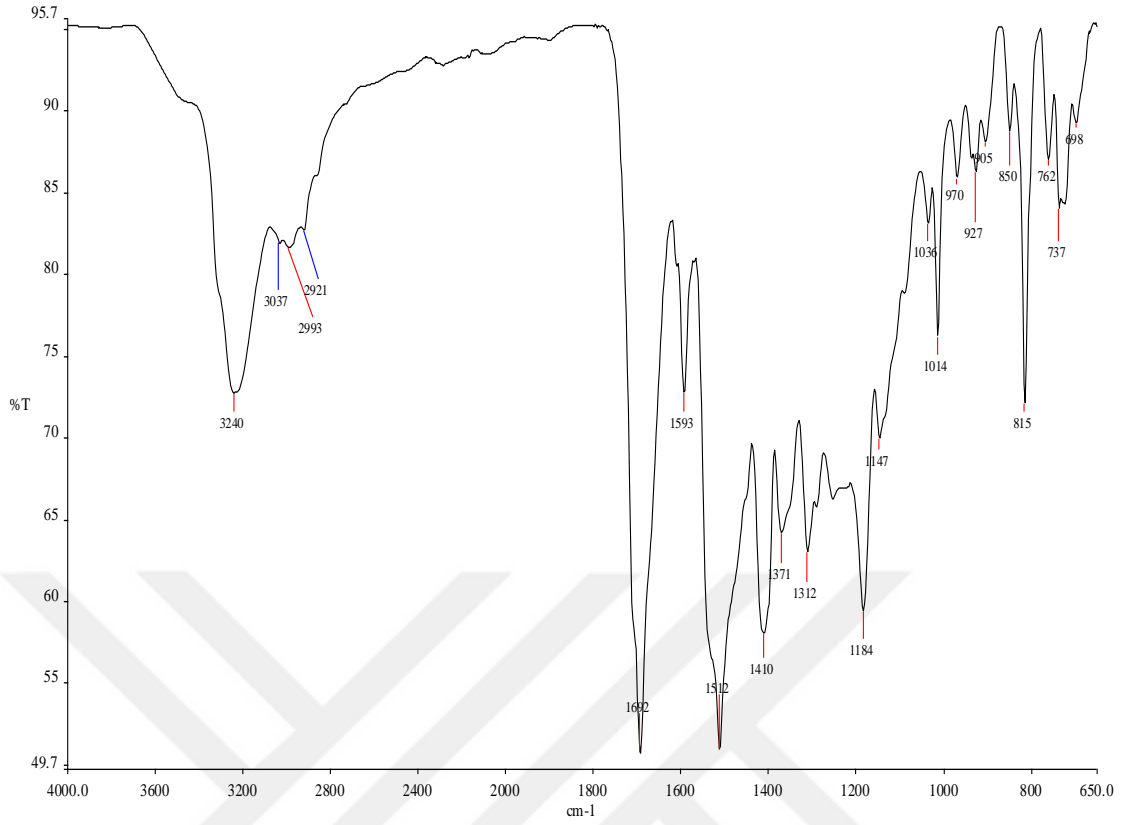
**Şekil 70.** Bileşik 6'nın Yapısı

**FTIR  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ :** 3240 (-NH), 3037 (Aromatik-CH), 2993 (Alifatik-CH), 1692 (C=O), 1593 (C=N), 1184 (C=S).

**$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) spektrum değerleri ( $\delta$ , ppm):** 10,67 (2H, s, NH), 10,31 (2H, s, NH), 9,71 (1H, s, NH), 8,11-7,12 (12H, Aromatik-H), 4,57 (2H, CH<sub>2</sub>), 2,27 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 2,14 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

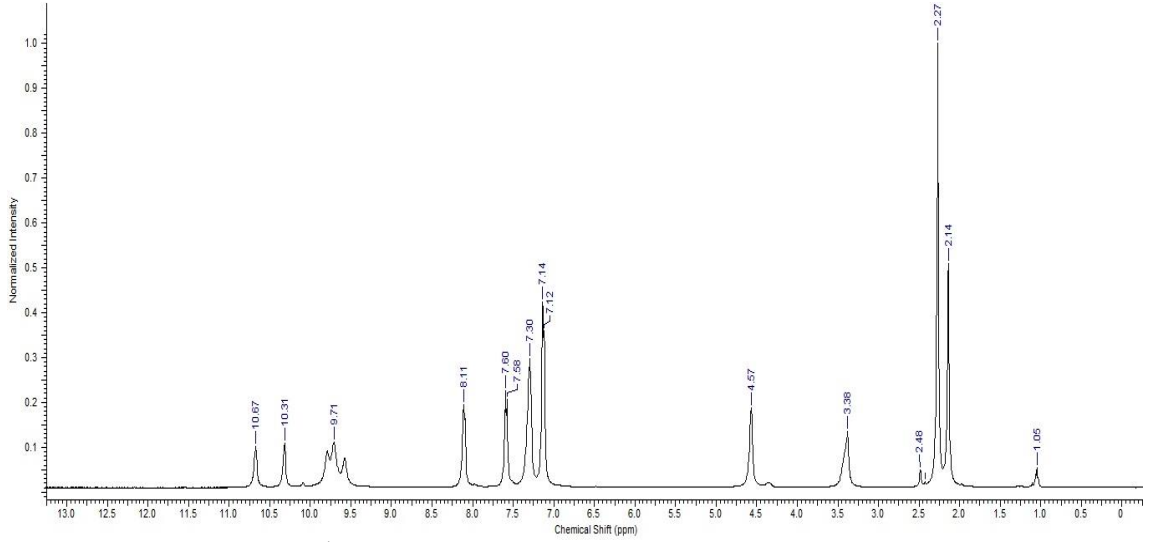
**$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) spektrum değerleri ( $\delta$ , ppm):** 181,26, 166,89 (C=S), 165,62 (C=N<sub>triazol</sub>), 153,29, 143,33 (C=O), 136,83, 136,17, 134,95, 132,97, 129,56, 129,06, 126,96 (Aromatik-C), 47,06 (CH<sub>2</sub>), 21,03, 19,02 (CH<sub>3</sub>(Benzen)), 12,73 (CH<sub>3</sub>(Triazol)).

**MS:** 603,87 [M+H]<sup>+</sup>, 626,13 [M+Na]<sup>+</sup>.



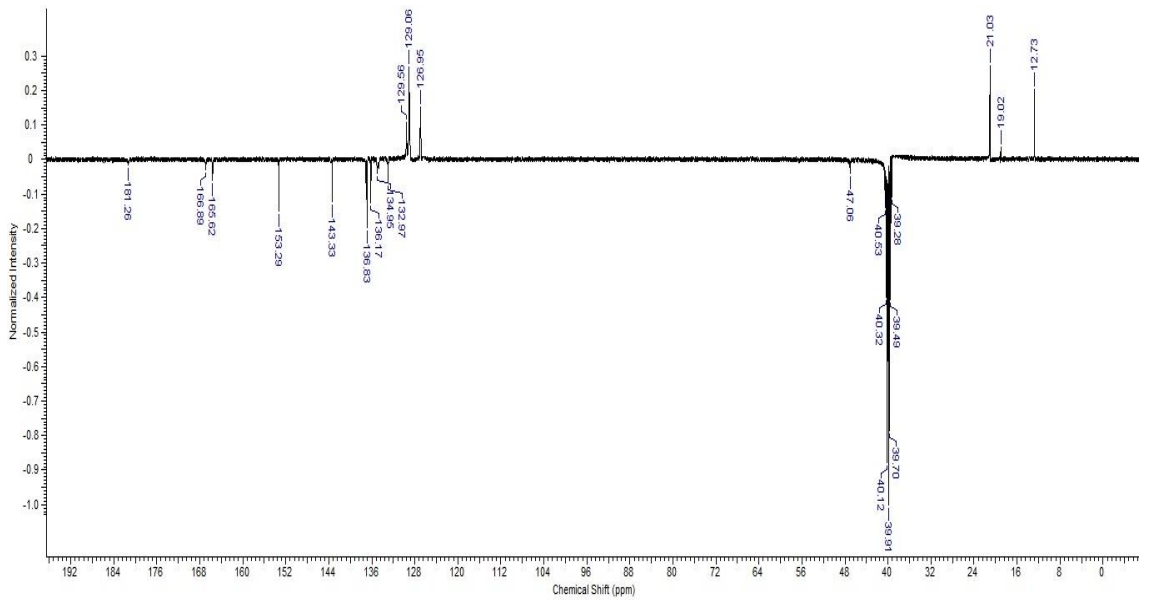
**Şekil 71.** Bileşik (6)'nın IR spektumu

Bileşik 6'nın IR spektumu incelendiğinde,  $3240\text{ cm}^{-1}$ 'de NH grubunun,  $3037\text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik CH pikleri,  $2993\text{ cm}^{-1}$ 'de alifatik CH pikleri gelmiştir. Yapıda mevcut olan karbonil piklerinin  $1692\text{ cm}^{-1}$ 'de geldiği görülmektedir. Yine veriler incelendiğinde  $1593\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik triazol halkasındaki C=N gerilme titreşimlerine aittir.  $1184\text{ cm}^{-1}$ 'de -C=S grubuna ait sinyal görülmektedir.



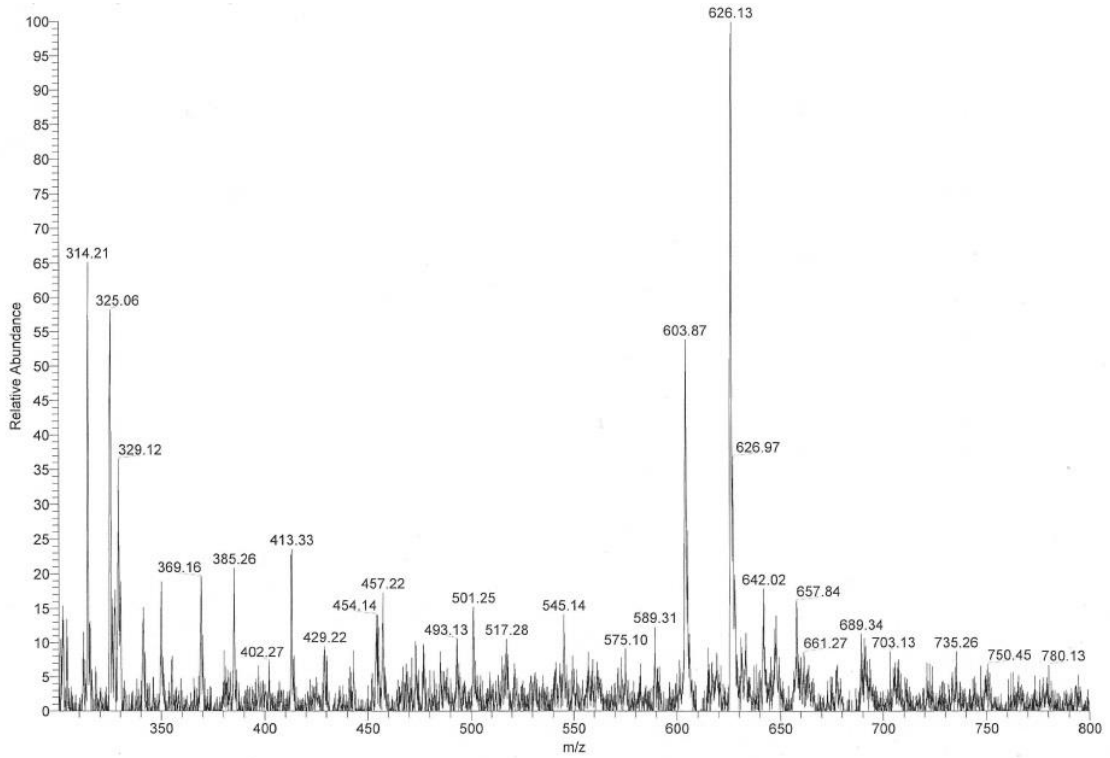
Şekil 72. Bileşik (6)'nın <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Bileşik 6'nın <sup>1</sup>H-NMR spektrum verileri incelendiğinde, 2,14 ppm de gelen sinyal triazol halkasına bağlı CH<sub>3</sub> protonlarına ve 2,27 ppm'de gelen sinyaller benzen halkalarına bağlı CH<sub>3</sub> protonlarına aittir. 4,57 ppm'de gelen sinyal triazol halkası ve karbonil grubu arasında kalan CH<sub>2</sub> protonları olarak gelmiştir. 7,12-8,11 ppm aralığında multipler olarak gelen sinyaller ise aromatik bölge protonlarını göstermektedir. NH grubunun molekülün yapısına bakıldığında üç farklı konumda olması ve farklı yan gruplarla etkileşim halinde olmaları sebebiyle üç farklı pik olarak 9,71 ppm, 10,31 ppm ve 10,67 ppm'de gelmiştir.



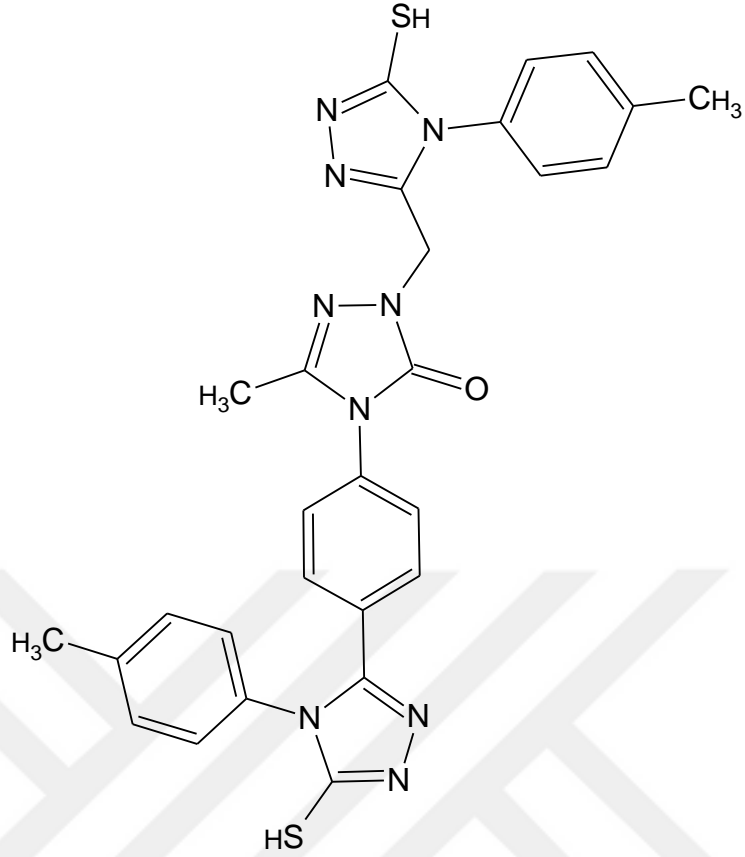
Şekil 73. Bileşik (6)'nın <sup>13</sup>C(APT)-NMR spektrumu

Bileşik 6'nın  $^{13}\text{C}$ (APT)-NMR spektrum verileri incelendiğinde 12,73 ppm de gelen sinyalin triazol halkasına bağlı metil karbonuna ait olduğu söylenebilir. 19,02 ppm ve 21,03 ppm de gelen sinyal benzen halkasına bağlı bulunan metil gruplarıdır. Yapıda bulunan triazol azotuna bağlı metilene ait sinyalin 47,06 ppm de geldiği görülmektedir. 126,95 ppm ve 129,56 ppm aralığında aromatik karbon pikleri sinyal vermektedir. 143,33 ppm'deki sinyal triazol halkasındaki karbonil karbonuna ve 153,29 ppm de gelen sinyal de -NH-NH- gruplarına bağlı karbonillere aittir. 165,62 ppm de gelen sinyal C=N karbonuna aittir.



Şekil 74. Bileşik (6)'nın kütle spektrumu

Ayrıca bileşik 6'nın kütle spektrumunda 603,87'de  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ve 626,13'de  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  sinyalleri görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler bileşik 6'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.



**Şekil 75.** Bileşik 6a'nın Yapısı

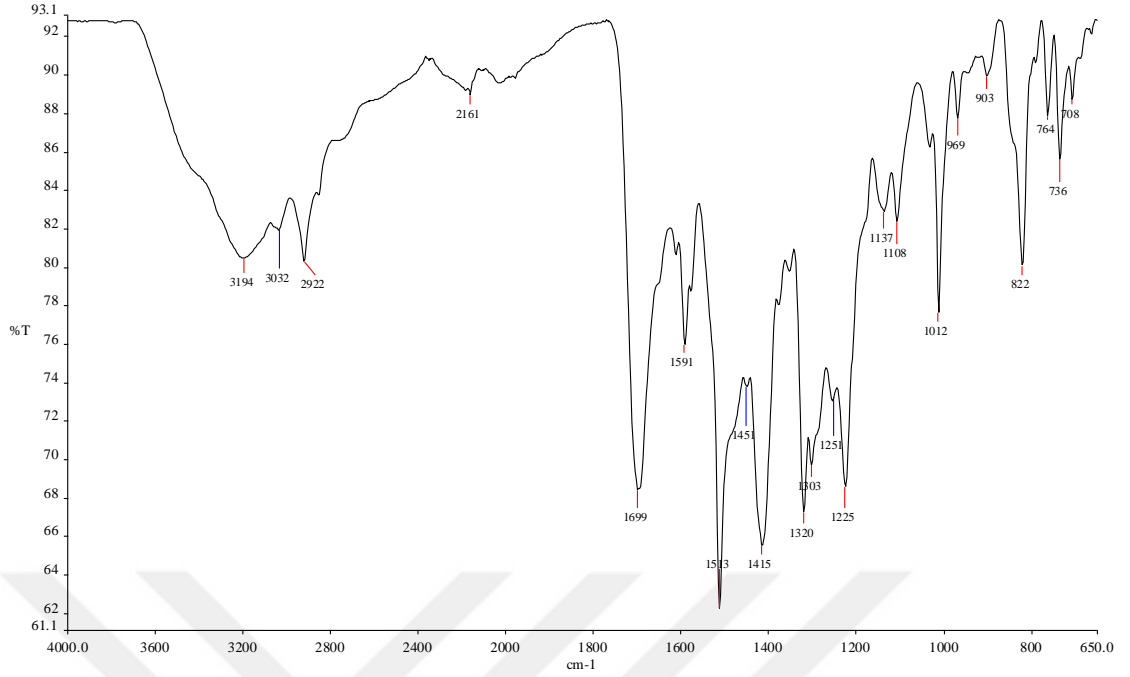
**FTIR  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ :** 3194 (-NH), 3032 (Aromatik-CH), 2920 (Alifatik-CH), 2753 (-SH), 1702 (C=O), 1592 (C=N).

**$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) spektrum değerleri ( $\delta$ , ppm):** 13,91 (1H, s, SH), 13,85 (1H, s, SH), 8,00-7,10 (12H, Aromatik-H), 4,90 (2H, CH<sub>2</sub>), 2,36 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,17 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,97 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) spektrum değerleri ( $\delta$ , ppm):** 169,12, 168,13 (C-SH), 151,51 (C=O), 150,11, 148,11, 143,60, 139,65, 139,33, 134,31, 132,32, 130,84, 130,40, 130,09, 129,46, 128,98, 127,54, 126,76, 126,20 (Aromatik-C), 45,56 (CH<sub>2</sub>), 21,25, 21,02 (CH<sub>3</sub>(Benzen)), 12,46 (CH<sub>3</sub>(Triazol)).

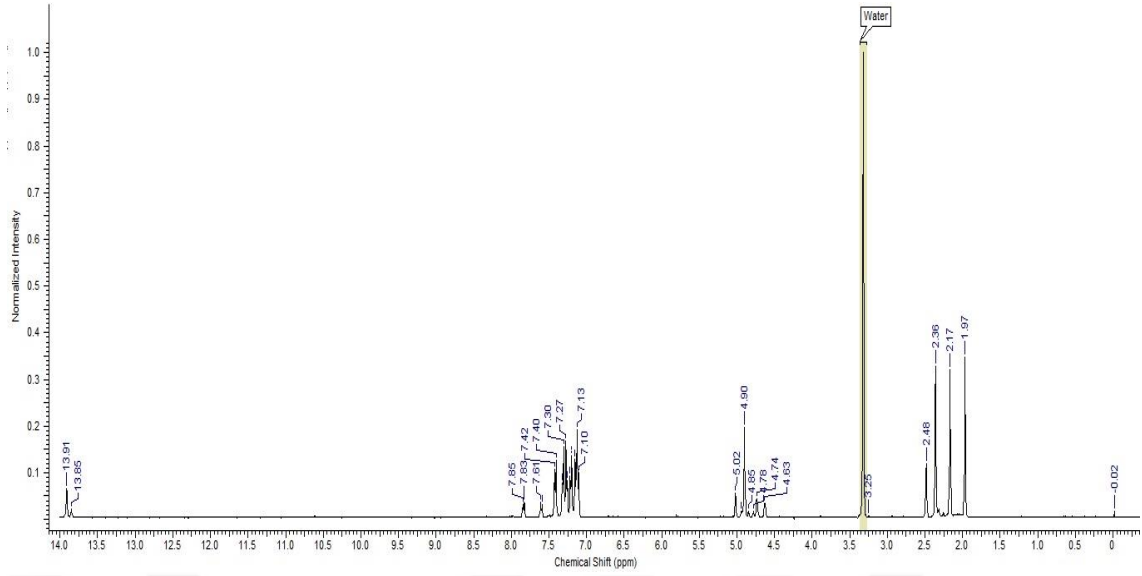
**MS:** 568,0 [M+H]<sup>+</sup>.





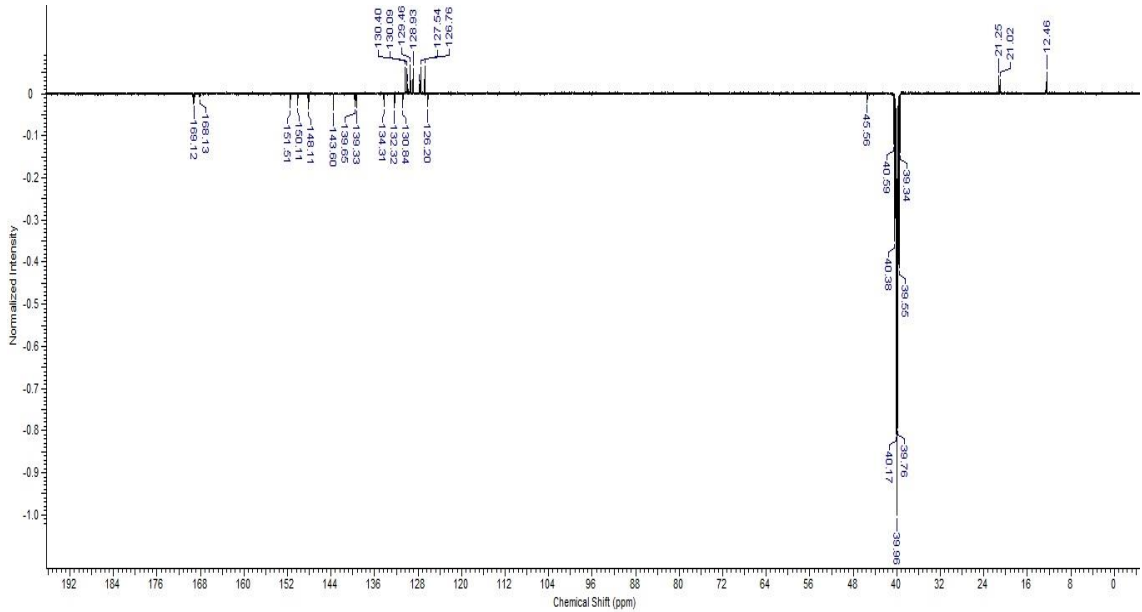
**Şekil 76.** Bileşik (6a)'nın IR spektrumu

Bileşik 6a'nın IR spektrumu incelendiğinde, Bileşik 6'nın IR spektrumunda görülen  $3240\text{ cm}^{-1}$ 'de gelen NH grubunun ve  $1147\text{ cm}^{-1}$ 'de gelen C=S grubuna ait sinyalin kaybolduğu görülmektedir. Yapıda mevcut olan triazol karbonil piki  $1699\text{ cm}^{-1}$ 'de geldiği görülmektedir. Yine veriler incelendiğinde  $1591\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik triazol halkasındaki C=N gerilme titreşimlerine aittir.



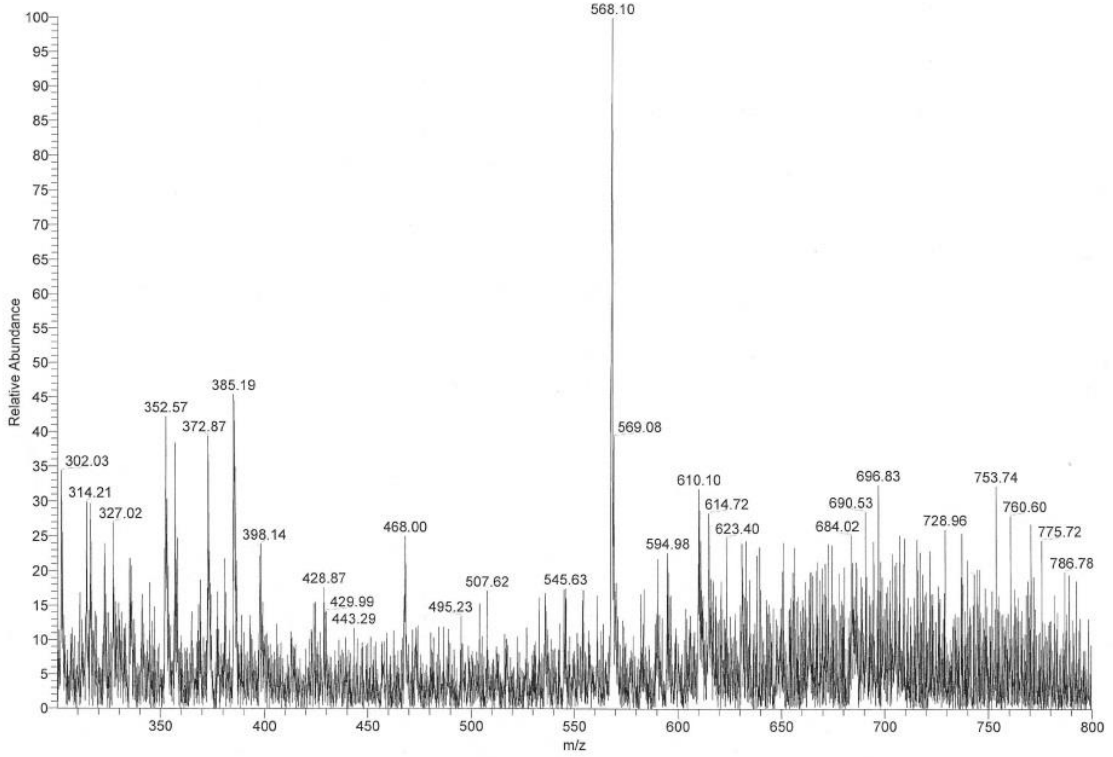
**Şekil 77.** Bileşik (6a)'nın  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

Bileşik 6a'nın  $^1\text{H}$ -NMR spektrum verileri incelendiğinde, 1,97 ppm'de görülen sinyal triazol halkasına bağlı  $\text{CH}_3$  protonlarına aittir. 2,17 ppm ve 2,36 ppm'de gelen sinyaller benzen halkalarına bağlı  $\text{CH}_3$  protonlarına aittir. 4,90 ppm'de gelen sinyal triazol halkaları arasında kalan  $\text{CH}_2$  protonları olarak gelmiştir. 7,10-7,85 ppm aralığında multipler olarak gelen sinyaller ise aromatik bölge protonlarını göstermektedir. SH grubunun protonları 13,85 ppm ve 13,91 ppm'de gelmiştir.



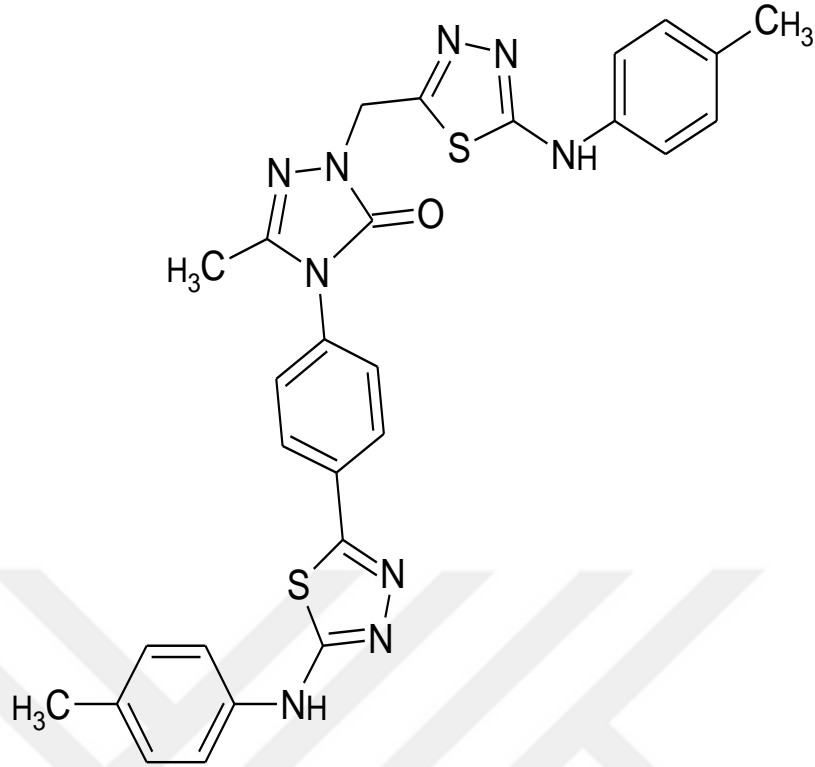
**Şekil 78.** Bileşik (6a)'nın  $^{13}\text{C}$ (APT)-NMR spektrumu

Bileşik 6a'nın  $^{13}\text{C}$ (APT)-NMR spektrum verileri incelendiğinde 12,46 ppm de gelen sinyalin triazol halkasına bağlı metil karbonuna ait olduğu söylenebilir. 21,02 ppm ve 21,25 ppm de gelen sinyalin benzen halkasına bağlı bulunan metil gruplarını göstermektedir. Yapıda bulunan triazol azotuna bağlı metilen grubuna ait sinyalin 45,56 ppm de geldiği görülmektedir. 126,76 ppm ve 130,40 ppm aralığında aromatik karbon pikleri görülmektedir. 148,11 ppm'deki sinyal triazol halkasındaki karbonil karbonuna aittir. 168,13 ppm ve 169,12 ppm de gelen sinyaller C-SH daki karbon atomlarına ait olup, 181,26 ppm deki C=S karbonlarına ait sinyallerin kaybolduğu görülmektedir.



**Şekil 79.** Bileşik (6a)'nın kütle spektrumu

Ayrıca bileşik 6a'nın kütle spektrumunda 568,10'de  $[\text{M}+\text{H}]^+$  piki görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler bileşik 6a'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

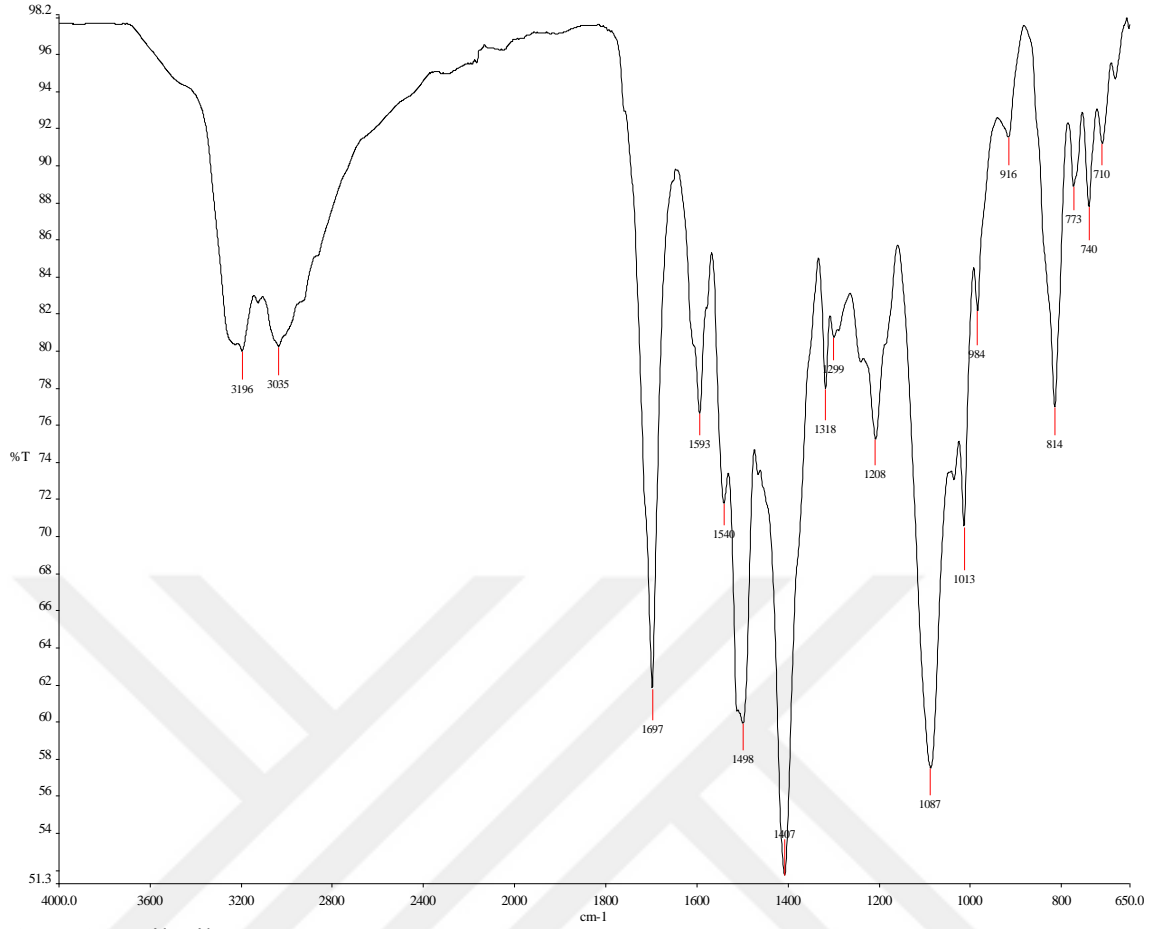


**Şekil 80.** Bileşik 6b'nin Yapısı

**FTIR  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ :** 3196 (-NH), 3035 (Aromatik-CH), 2921 (Alifatik-CH), 1697 (C=O), 1593 (C=N).

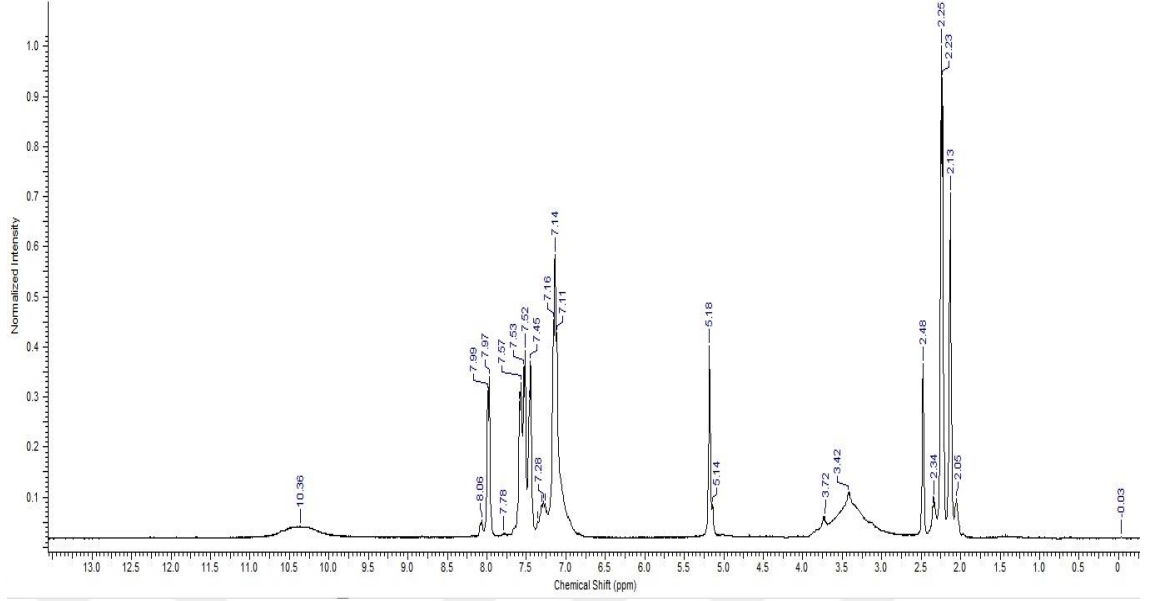
**$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) spektrum değerleri ( $\delta$ , ppm):** 10,36 (2H, s, NH), 8,06-7,11 (12H, m, Aromatik-H), 5,18 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 2,25 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,23 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,13 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) spektrum değerleri ( $\delta$ , ppm):** 168,27, 166,25 (C-S), 165,21, 156,52, 154,27 (C=N), 152,52 (C=O), 144,08, 138,49, 134,36, 131,67, 131,46, 130,97, 129,97, 128,15, 128,05, 118,20, 118,07 (Aromatik-C), 44,03 ( $\text{CH}_2$ ), 20,70, 20,19 ( $\text{CH}_3(\text{Benzen})$ ), 12,71 ( $\text{CH}_3(\text{Triazol})$ ).



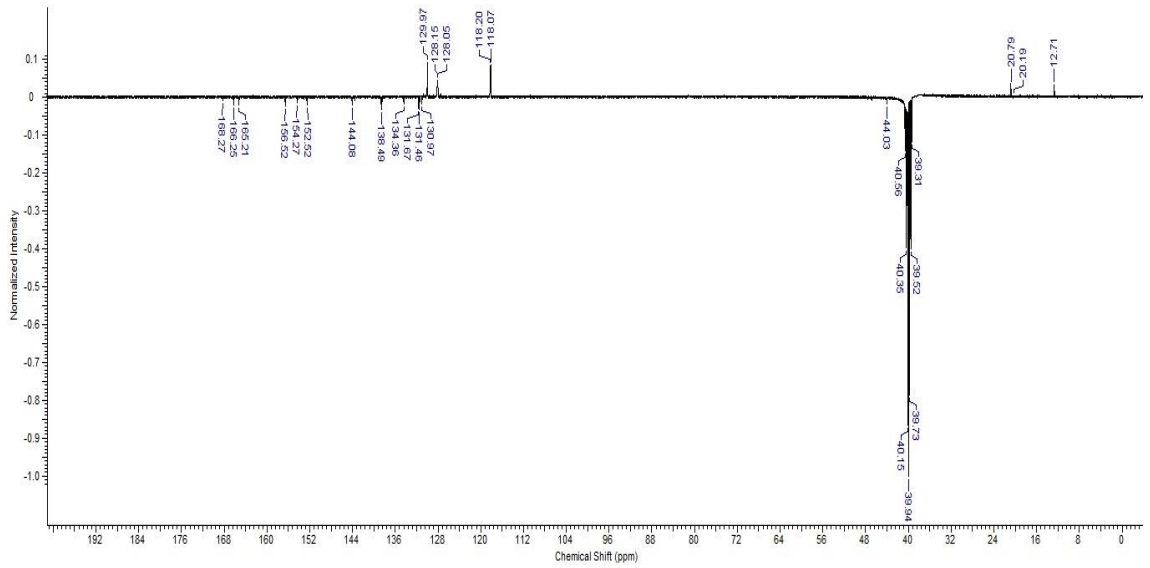
**Şekil 81.** Bileşik (6b)'nin IR spektrumu

Bileşik 6b'nin yapısına bakıldığında, 3196  $\text{cm}^{-1}$ 'de NH gelmesi yapımızı desteklemektedir. Yapıda mevcut olan triazol karbonil piki 1697  $\text{cm}^{-1}$ 'de geldiği görülmektedir. Yine veriler incelendiğinde 1593  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik triazol halkasındaki C=N gerilme titreşimlerine aittir.



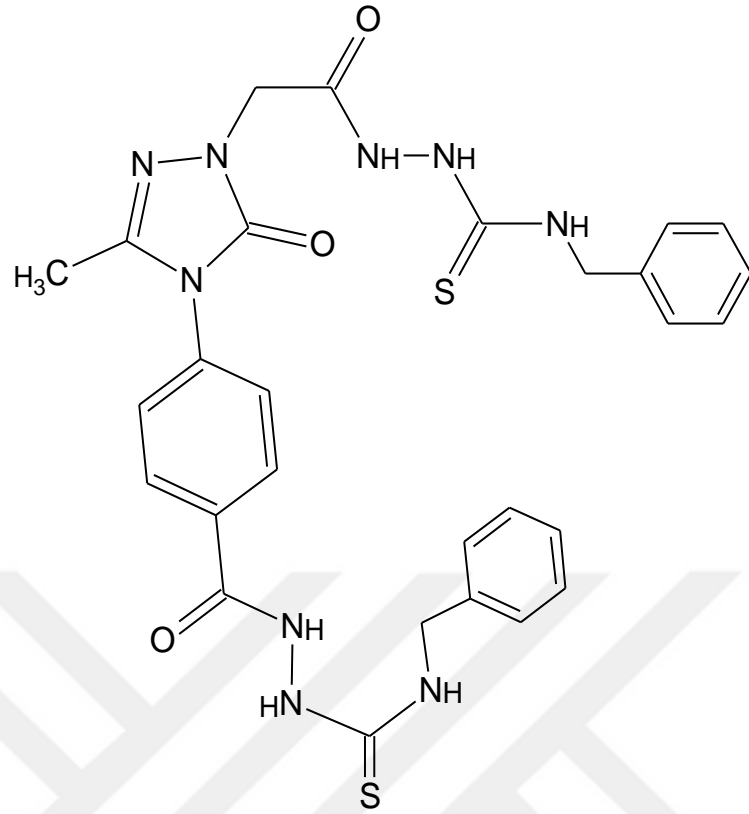
**Şekil 82.** Bileşik (6b)'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

Bileşik 6b'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrum verileri incelendiğinde, 2,13 ppm'de görülen sinyal triazol halkasına bağlı  $\text{CH}_3$  protonlarına aittir. 2,23 ppm ve 2,25 ppm'de gelen sinyaller benzen halkalarına bağlı  $\text{CH}_3$  protonlarına aittir. 5,18 ppm'de gelen sinyal triazol halkaları arasında kalan  $\text{CH}_2$  protonları olarak gelmiştir. 7,11-8,06 ppm aralığında multipler olarak gelen sinyaller ise aromatik bölge protonlarını göstermektedir. NH grubunun protonları 10,36 ppm'de gelmiştir.



**Şekil 83.** Bileşik (6b)'nin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu

Bileşik 6b'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrum verileri incelendiğinde 12,71 ppm de gelen sinyalin triazol halkasına bağlı metil karbonuna ait olduğu söylenebilir. 20,19 ppm ve 20,70 ppm de gelen sinyal benzen halkasına bağlı bulunan metil gruplarıdır. Yapıda bulunan triazol azotuna bağlı metilen karbonuna ait sinyalin 44,03 ppm olduğu ve 118,07 ppm ile 129,97 ppm aralığında aromatik karbon pikleri görülmektedir. 144,08 ppm'deki sinyal triazol halkasındaki karbonil karbonuna aittir. 154,27 ppm, 156,52 ppm ve 165,21 ppm de gelen sinyaller C=N karbonlarına, 166,25 ppm ve 168,27 ppm de gelen sinyaller C-Sdaki karbon atomlarına ait olup, bileşik 6 daki 181,26 ppm deki C=S karbonlarına ait sinyallerin kaybolduğu görülmektedir. Bileşik 6b'nin Kütle Spektrum verilerinin çözünürlükten dolayı alınamamasına rağmen mevcut spektral analizler önerilen yapı ile örtüşmektedir.



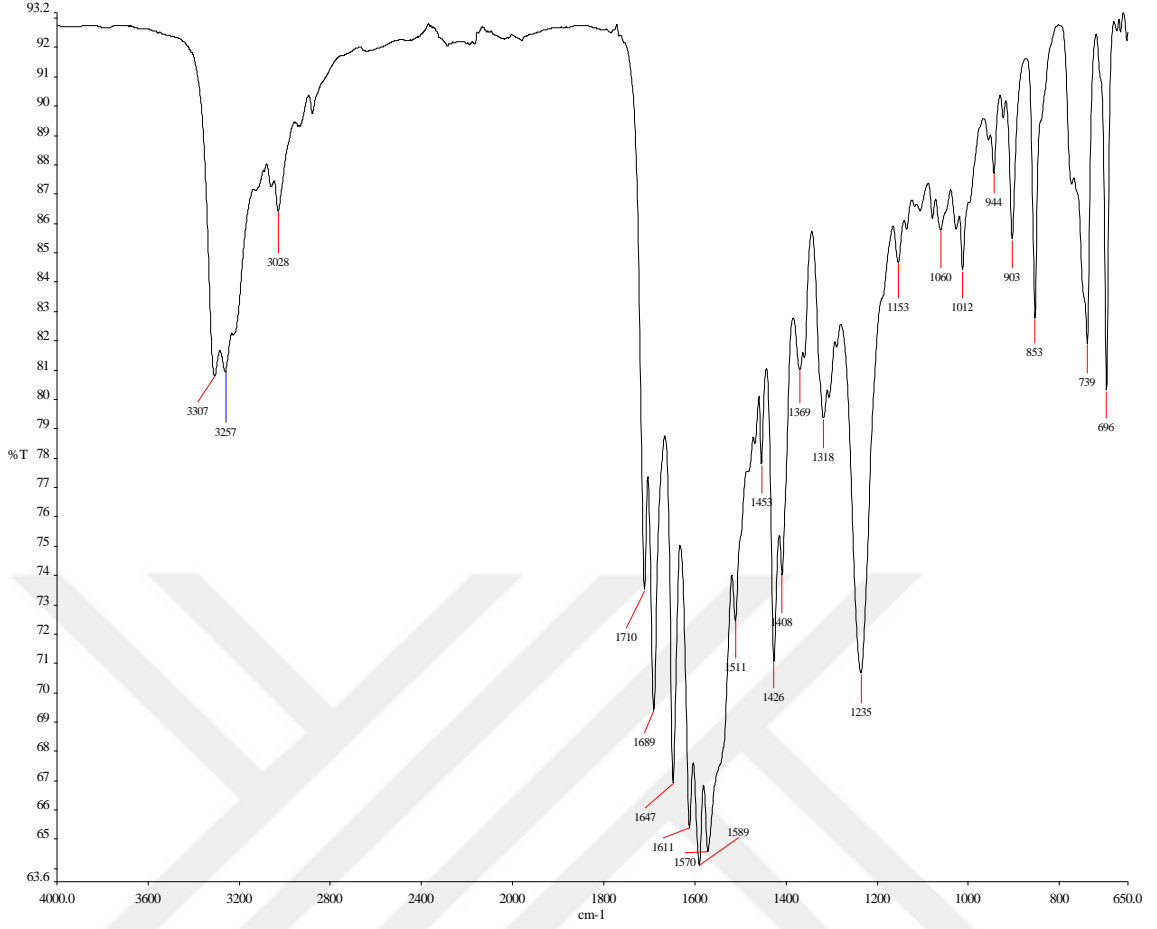
**Şekil 84.** Bileşik 7'nin Yapısı

**FTIR  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3307 (-NH), 3028 (Aromatik-CH), 2978 (Alifatik-CH), 1710-1689 (C=O), 1589 (C=N), 1235 (C=S).

**$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) spektrum değerleri ( $\delta$ , ppm):** 10,31 (2H, s, NH), 9,86 (2H, s, NH), 8,05-7,01 (14H, Aromatik-H), 4,43 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4,23 (4H, s,  $\text{CH}_2$ ), 2,10 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

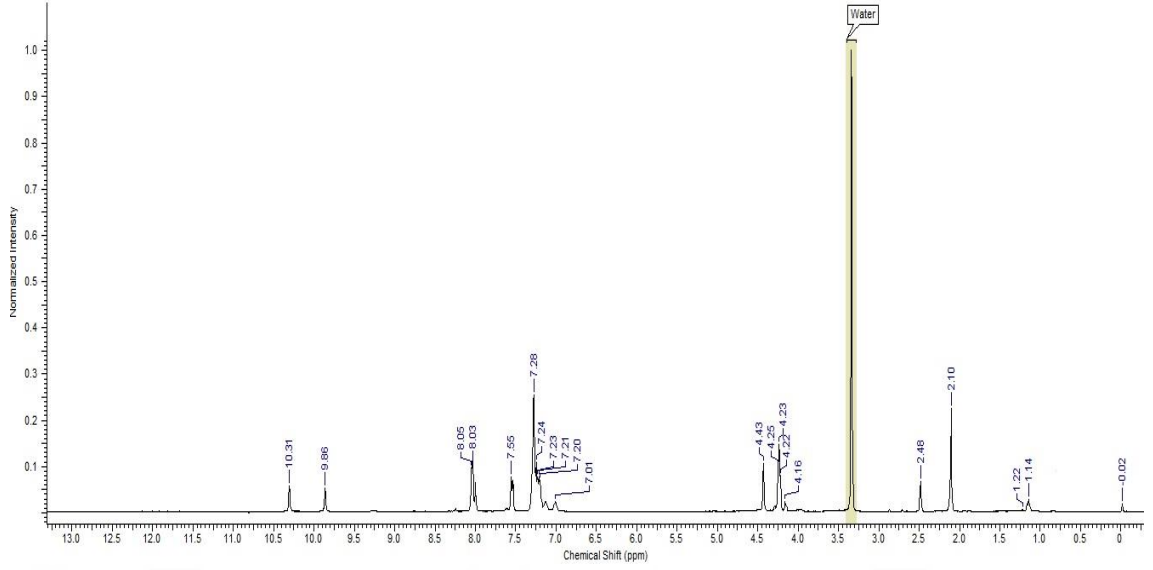
**$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) spektrum değerleri ( $\delta$ , ppm):** 167,08, 166,06 (C=S), 158,87, 158,39 (C=O), 153,16 (C=O<sub>(Triazol)</sub>), 143,21 (C=N), 141,05, 136,09, 133,11, 129,23, 128,68, 128,56, 127,36, 127,31, 126,99, 126,94 (Aromatik-C), 46,79, 43,07 ( $\text{CH}_2$ ), 12,68 ( $\text{CH}_3$ ).





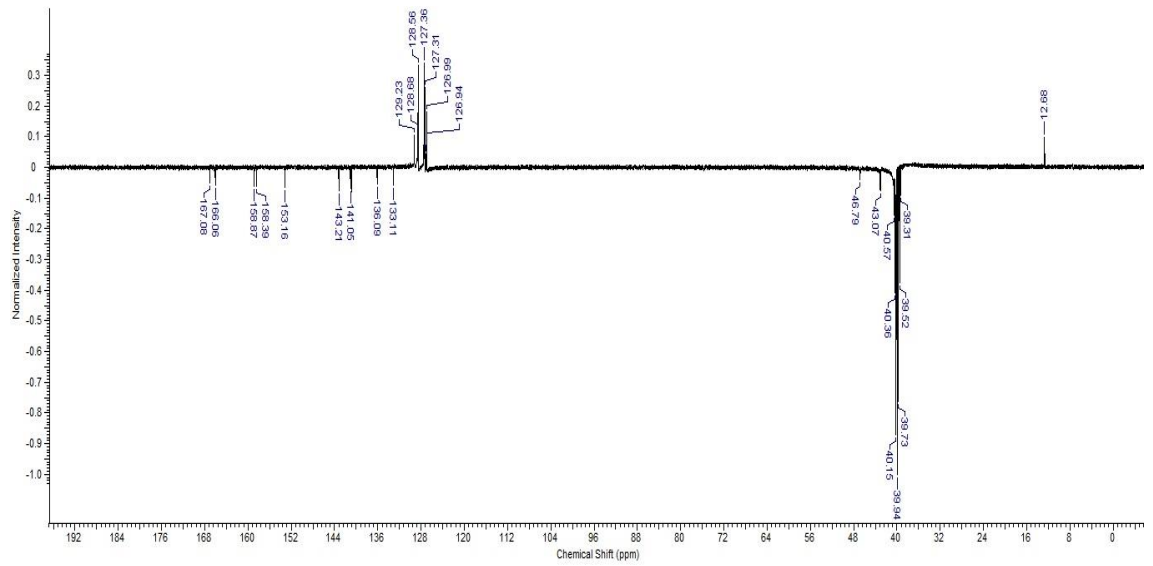
Şekil 85. Bileşik (7)'nin IR spektrumu

Bileşik 7'nin yapısına bakıldığında, 3307 cm<sup>-1</sup>'de NH grubuna ait sinyalin geldiği görülmektedir. Yapıda mevcut olan karbonil pikleri 1710 cm<sup>-1</sup>'de ve 1674 cm<sup>-1</sup>'de geldiği görülmektedir. Yine veriler incelendiğinde 1589 cm<sup>-1</sup>'deki pik triazol halkasındaki C=N gerilme titreşimlerine aittir. 1235 cm<sup>-1</sup>'de C=S pikinin geldiği görülmektedir.



**Şekil 86.** Bileşik (7)'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

Bileşik 7'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrum verileri incelendiğinde, 2,10 ppm'de görülen sinyal triazol halkasına bağlı  $\text{CH}_3$  protonlarına aittir. 4,16 ppm olarak gelen sinyal triazolhalkası ve karbonil grubu arasındaki  $\text{CH}_2$  protonlarına aittir. 4,23 ppm de gelen sinyal aromatik halkalara bağlı  $\text{CH}_2$  protonlarına ve 4,43 ppm'de gelen sinyal triazol halkasına bağlı  $\text{CH}_2$  protonlarına aittir. Ayrıca 7,01-8,05 ppm aralığında multiplet olarak gelen sinyaller ise aromatik bölge protonlarını göstermektedir. Bunun yanı sıra NH grubu protonlarının 9,86 ppm'de ve 10,31 ppm'de geldiği görülmektedir.



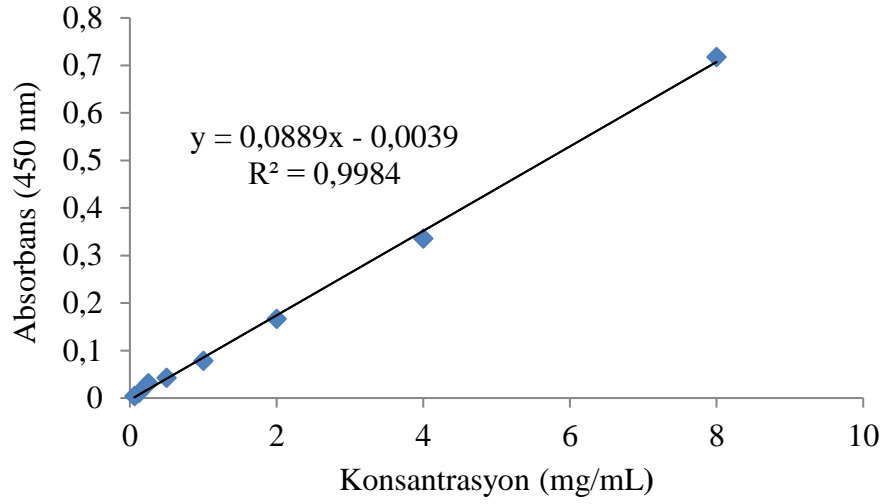
**Şekil 87.** Bileşik (7)'nin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu

Bileşik 7'nin <sup>13</sup>C-NMR spektrum verileri incelendiğinde 12,68 ppm de gelen sinyalin triazol halkasına bağlı metil karbonuna ait olduğu söylenebilir. Yapıda bulunan triazol azotuna bağlı metilene ait sinyalin 43,07 ppm de ve 46,79 ppm deki sinyalin de benzen gruplarına bağlı metilen karbonlarına ait olduğu görülmektedir. 126,94 ppm ve 129,23 ppm aralığında aromatik karbon pikleri görülmektedir. 143,21 ppm'deki sinyal triazol halkasındaki karbonil karbonuna aittir. 153,16 ppm de gelen sinyaller C=N karbonlarına, 158,39 ppm ve 158,87 ppm de gelen sinyaller NH-NH kısımlarına bağlı olan C=O'deki karbon atomlarına ait olup, 166,08 ppm ve 167,08 ppm deki sinyaller C=S karbonlarına ait olduğu görülmektedir. Bileşik 7'nin Kütle Spektrum verilerinin çözünürlükten dolayı alınamamasına rağmen mevcut spektral analizler önerilen yapı ile örtüşmektedir.

### **3.1. Sentezlenen Bileşiklerin Antioksidan Aktiviteleri**

#### **3.1.1. Bakır (II) İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite Tayini (CUPRAC)**

Yöntemin esası antioksidan bileşenle karşılaşan kuprak reaktifinin (bis(neokuproin)bakır(II) katyon[Cu(II)-Nc] oluşturduğu şelatın (Cu(I)-neokuproin (Nc) şelat) sarı-turuncu renginin 450 nm'de maksimum absorbans vermesine dayanmaktadır. CUPRAC metoduna göre standart grafikten bileşikler için TEAC değerleri (Şekil 79) hesaplandı. En yüksek TEAC değeri başlangıç maddemiz olan literatürde kayıtlı bulunan 3 nolu bileşik için 13,88 mM Troloks<sup>®</sup>/mg madde olarak bulundu. 4a, 5, 6, 6a ve 7 bileşikleri için TEAC değerleri sırasıyla 12,10, 9,38, 9,27, 8,48 ve 8,04 mM Troloks<sup>®</sup>/mg madde olarak hesaplandı (Şekil 88).



**Şekil 88.** Troloks® standart grafiği

**Tablo 11.** Sentezlenen bileşiklerin CUPRAC yöntemine göre TEAC sonuçları

Bileşikler	TEAC (mM)
1	1,25
2	1,12
3	13,88
4	7,71
4a	12,10
5	9,38
5a	4,55
5b	2,02
6	9,27
6a	8,48
6b	2,96
7	8,04

### 3.1.2. DPPH• Radikal Temizleme Yöntemi

DPPH yöntemi mor renkteki serbest radikalın renginin antioksidan bileşenle karşılaşmasıyla beraber, indirgenen radikalın zamanla renginin mordan sarıya dönmesi ve 517 nm'deki absorbans azalmasına dayanan bir metottür. 60 µg/mL nihai

konsantrasyonda en iyi radikal temizleme aktivitesini 3, 4a, 5, 6 ve 7 numaralı bileşiklerin sergilediği görülmektedir (Tablo12). Tablo 12 ye bakıldığında 60 µg/mL nihai konsantrasyonda 3, 4a, 5, 6 ve 7 numaralı bileşiklerin ortamda varolan DPPH radikalinin sırasıyla % 76,71' ini, % 74,25'ini, % 73,84'ünü, % 69,18'ini ve % 55,48'ini temizlediği gözlemlendi. 15 µg/mL nihai konsantrasyonda reaksiyon ortamında varolan radikalın en az % 50'sini süpüren bileşikler 5 ve 6 numaralı bileşiklerdir (Tablo 12).

**Tablo 12.** Sentezlenen bileşiklerin ve standartların 60, 30, 15, 7,5 ve 3,25 µg/mL nihai konsantrasyonlarda % DPPH radikal temizleme aktiviteleri

<b>Bileşikler ve Standartlar</b>	<b>60 µg/mL</b>	<b>30 µg/mL</b>	<b>15 µg/mL</b>	<b>7,50 µg/mL</b>	<b>3,25 µg/mL</b>
1	13,70	7,67	5,89	2,60	0,14
2	14,52	10,41	7,26	3,97	1,23
3	76,71	56,16	35,89	20,82	7,67
4	71,23	52,47	46,58	34,52	20,82
4a	74,25	56,30	30,55	18,77	11,37
5	73,84	56,85	53,42	50,00	23,01
5a	36,03	25,89	14,11	8,63	4,52
5b	15,07	8,90	5,62	2,33	2,05
6	69,18	54,52	54,25	53,29	42,19
6a	57,40	41,23	28,63	20,55	12,47
6b	16,30	12,47	9,18	4,25	2,74
7	55,48	48,63	47,53	39,32	25,34
Kateşin	91,10	91,10	89,04	81,92	46,99
Askorbik Asit	91,10	91,10	86,16	39,18	27,12
Troloks®	91,10	89,73	73,70	43,84	28,49

### 3.1.3. ABTS<sup>+</sup> Radikal Temizleme Aktivitesi

ABTS<sup>+</sup> katyonik radikali ABTS'nin potasyum persülfat tarafından yükseltgenmesi ile oluşur ve bu monokatyonik radikal antioksidan bileşenler tarafından indirgenir. Böylece radikalın mavi-yeşil rengi kaybolur ve 734 nm'deki absorpsiyon azalır. 12,0 µg/mL son konsantrasyonda 3, 4, 4a, 5, 6, 6a ve 7 numaralı bileşiklerin % ABTS<sup>+</sup> radikal temizleme aktivitelerinin aynı ve % 91,43 olduğu bulundu (Tablo 12, Şekil 82). 1,50 µg/mL son konsantrasyonda reaksiyon ortamındaki ABTS<sup>+</sup>radikalının % 50'inden fazlasını temizleyen bileşikler 3, 4, 4a ve 5'tir. Tablo 12'de de görüldüğü gibi en düşük bileşik konsantrasyonu olan 0,75 µg/mL'de en iyi radikal temizleme aktivitesini gösteren 5 numaralı bileşiğin ortamda varolan radikalın % 47,57'sini temizlediği bulundu (Tablo 13). Ayrıca bu sentezlenen bu bileşikler için farklı bir radikal temizleme yöntemi ile daha farklı özellikleri tespit edilebilir.

**Tablo 13.** Sentezlenen bileşiklerin ve standartların 12, 6, 3, 1,5 ve 0,75 µg/mL nihai konsantrasyonlarda % ABTS<sup>+</sup> radikal temizleme aktiviteleri

Bileşikler ve Standartlar	12,0 µg/mL	6,0 µg/mL	3,0 µg/mL	1,50 µg/mL	0,75 µg/mL
1	17,86	17,29	17,00	15,43	14,71
2	18,00	16,71	16,14	13,29	11,86
3	91,43	91,43	91,43	82,29	50,14
4	91,43	91,43	91,43	61,29	40,00
4a	91,43	91,43	91,43	74,71	45,71
5	91,43	91,43	91,43	63,57	47,57
5a	88,57	72,29	45,00	27,00	11,71
5b	34,43	29,43	21,14	19,71	15,86
6	91,43	91,43	80,29	46,29	28,43
6a	91,43	91,43	82,71	49,29	27,86
6b	39,57	28,43	20,00	19,29	12,43
7	91,43	91,43	76,43	44,14	26,14
Kateşin	91,43	91,43	84,71	46,14	21,86
Askorbik Asit	91,43	91,43	42,29	25,43	20,00
Troloks®	91,43	81,14	42,071	26,86	19,57

### 3.2. Sentezlenen Bileşiklerin Anti-Üreaz Aktivite Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* anti-üreaz aktivitesi model enzim olarak Jack Bean üreazı kullanılarak çalışıldı. Standart üreaz enzim inhibitörü olan asetohidroksamik asit ve tiyoürenin IC<sub>50</sub> değerleri, 22,45±0,78 ve 13,88±1,04 µg/mL olarak hesaplandı. 5a, 6a, 6, 5b ve 6b bileşikleri için hesaplanan IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla, 25,75±0,67, 27,56±0,47, 27,85±0,79, 29,14±0,39 ve 30,75±0,66 µg/mL olarak bulundu (Tablo 14).

Günümüzde idrar yolu enfeksiyonlarında ve özellikle *Helicobacter pylori* kaynaklı gastrik ve mide enfeksiyonlarda klinik olarak asetohidroksamik asit kullanılmaktadır. Ayrıca literatüre bakıldığında tiyoüre asetohidroksamik asite göre daha etkili bir inhibitördür, fakat klinik uygulaması yoktur. Sonuçlara bakıldığında, 5a bileşiği asetohidroksamik asite alternatif inhibitör olabilir.

**Tablo 14.** Sentezlenen bileşiklerden üreaz enzimi için IC<sub>50</sub> değerler hesaplananlar.

Bileşikler ve Standartlar	Üreaz IC <sub>50</sub> (µg/mL)
4	46,30±0,29
5a	25,75±0,67
5b	29,14±0,39
6	27,85±0,79
6a	27,56±0,47
6b	30,75±0,66
7	50,63±1,11
Tiyoüre	13,88±1,34
Asetohidroksamik Asit	20,45±0,78

#### 4. SONUÇ ve ÖNERİLER

Tez çalışmasının ilk aşamasında literatürde var olan yöntemlerle; bileşik 1, bileşik 2 ve bileşik 3 sentezlenmiştir. Elde edilen bu bileşik 4 farklı izotiyosiyanat ile reaksiyona sokularak 4 yeni karbotiyamid bileşiği sentezlendi. Çalışmanın devamında sentezlenen bu bileşiklerin bazik ortamda halka kapanma reaksiyonu sonucu 3 yeni triazol türevi bileşik, asidik ortamda halka kapanma reaksiyonuyla 2 yeni tiyadiazol türevi bileşik olmak üzere toplamda 9 yeni bileşik sentezlenmiştir.

Karbotiyamidlerden ilki olan bileşik 4'ün sentezi için bileşik 3 etilizotiyosiyanat ile etanol varlığında klasik olarak 4 saat kaynatılarak % 66 verimle, mikrodalga ile 300 W, 75°C'de 10 dakika ışıma uygulanarak % 80 verimle elde edilmiştir. Halka kapama reaksiyonu ile triazol bileşiğinin eldesi için sentezlenen bileşik 4'ün etanol varlığında belirli oranda NaOH'in saf suda çözünmesiyle beraber klasik olarak 7 saat geri soğutucu altında kaynatılması ve akabinde seyreltik HCl ile pH'sının 4'e getirilmesi ile % 65 verimle, mikrodalga ile 300 W, 78°C'de 17 dakika ışıma uygulanması ile % 78 verimle bileşik 4a sentezlenmiştir.

Karbotiyamidlerden ikincisi olan bileşik 5'in sentezi için bileşik 3'ün fenilizotiyosiyanat ile etanol varlığında klasik olarak 5 saat kaynatılarak % 66 verimle, mikrodalga ile 300 W, 75°C'de 15 dakika ışıma uygulanması sonucu % 81 verimle elde edilmiştir. Halka kapama reaksiyonu için sentezlenen bileşik 5'in etanol varlığında belirli oranda NaOH'in saf suda çözünmesiyle beraber klasik olarak 4 saat geri soğutucu altında kaynatılması ve akabinde seyreltik HCl ile pH'sının 4'e getirilmesi ile % 75 verimle, mikrodalga ile 300 W, 75°C'de 15 dakika ışıma uygulanması sonucu % 86 verimle bileşik 5a sentezlenmiştir. Halka kapama reaksiyonu ile tiyadiazol bileşiğinin eldesi için bileşik 5'e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ilavesiyle buz banyosunda etkileştirilmiş ve % 72 verimle bileşik 5b sentezlenmiştir.

Karbotiyamidlerden üçüncüsü olan bileşik 6 ise bileşik 3'ün (p)-metilfenilizotiyosiyanat ile etanol varlığında klasik olarak 24 saat geri soğutucu altında kaynatılması sonucu % 74 verimle, mikrodalga ile 300 W, 75°C'de 18 dakika ışıma uygulanması sonucu % 83 verimle elde edilmiştir. Halka kapama reaksiyonu için



sentezlenen bu bileşik 6'nın etanol varlığında belirli oranda NaOH'in saf suda çözünmesiyle beraber klasik olarak 3 saat geri soğutucu altında kaynatılması ve akabinde seyreltik HCl ile pH'sının 4' getirilmesi ile % 73 verimle, mikrodalga ile 300 W, 75°C'de 18 dakika ışıma uygulanması sonucunda % 85 verimle bileşik 6a sentezlenmiştir. Halka kapama reaksiyonu ile tiyadiazol bileşiğinin eldesi için bileşik 6'ya H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ilave edilmiş ve buz banyosunda etkileştirilerek % 71 verimle bileşik 6b sentezlenmiştir.

Son olarak bileşik 3'ün benzilizotiyosiyanat ile etanol varlığında klasik olarak 24 saat geri soğutucu altında kaynatılması ile % 61 verimle, mikrodalga ile 300 W, 75°C'de 15 dakika ışıma uygulanması sonucu % 80 verimle bileşik 7 elde edilmiştir.

Elde edilen bileşikler (4, 4a, 5, 5a, 5b, 6, 6a, 6b, 7) orijinal bileşiklerdir. Tüm bileşikler çeşitli saflaştırma yöntemleri kullanılarak saflaştırılmış, ayrıca birçok çözücü ile de yıkama yapılmıştır. Yapıları IR, MS, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektroskopileri kullanılarak aydınlatılmıştır. Elde edilen spektroskopik veriler önerilen yapılarla uyum içerisindedir.

Mikrodalga yardımcı sentez yönteminin klasik yöntemle verim olarak karşılaştırılması Tablo 15'de, süre olarak karşılaştırılması Tablo 16'da verilmiştir.

**Tablo 15.** Mikrodalga yöntem ve klasik yöntemle gerçekleştirilen reaksiyonların verimsel olarak kıyaslanması

	<b>Klasik Yöntem (% Verim)</b>	<b>Mikrodalga Yöntemi (% Verim)</b>
<b>Bileşik 4</b>	64	80
<b>Bileşik 4a</b>	65	78
<b>Bileşik 5</b>	66	81
<b>Bileşik 5a</b>	75	86
<b>Bileşik 6</b>	74	83
<b>Bileşik 6a</b>	73	85

**Tablo 16.** Mikrodalga yöntem ve klasik yöntemle gerçekleştirilen reaksiyonların süre bazlı olarak kıyaslanması

	<b>Klasik Yöntem (Saat)</b>	<b>Mikrodalga Yöntemi (Dakika)</b>
<b>Bileşik 4</b>	4 saat	10 dakika
<b>Bileşik 4a</b>	7 saat	17 dakika
<b>Bileşik 5</b>	5 saat	15 dakika
<b>Bileşik 5a</b>	4 saat	15 dakika
<b>Bileşik 6</b>	24 saat	18 dakika
<b>Bileşik 6a</b>	3 saat	18 dakika

Sentezlenen bileşiklerin üzerinde farklı yöntemler kullanılarak antioksidan aktivite ve anti üreaz aktiviteleri belirlenmesi çalışmaları gerçekleştirilmiş olup; günümüzde idrar yolu enfeksiyonlarında ve özellikle *Helicobacter pylori* kaynaklı gastrik ve mide enfeksiyonlarda klinik olarak asetohidroksamik asit kullanılmaktadır. Ayrıca literatüre bakıldığında tiyoüre asetohidroksamik asite göre daha etkili bir inhibitördür, fakat klinik uygulaması yoktur. Sonuçlara bakıldığında, 5a bileşiği asetohidroksamik asite alternatif inhibitör olabilir.

ABTS<sup>++</sup> katyonik radikali 12,0 µg/mL son konsantrasyonundaki 3, 4, 4a, 5, 6, 6a ve 7 numaralı bileşiklerin % ABTS<sup>++</sup> radikal temizleme aktivitelerinin aynı ve % 91,43 olduğu bulundu. (1,50 µg/mL son konsantrasyonda reaksiyon ortamındaki ABTS<sup>++</sup> radikalinin % 50 sinden fazlasını temizleyen bileşikler 3, 4, 4a ve 5 nolu bileşikler olduğu tespit edilmiştir.

DPPH yöntemi ile radikal temizleme işleminde 60 µg/mL nihai konsantrasyonda en iyi radikal temizleme aktivitesini 3, 4a, 5, 6 ve 7 numaralı bileşiklerin sergilediği tespit edildi. 3, 4a, 5, 6 ve 7 numaralı bileşiklerin ortamda varolan DPPH radikalinin % 76,71'ini, 74,25'ini, 73,84'ünü, 69,18'ini ve 55,48'ini temizlediği gözlemlendi. 15 µg/mL nihai konsantrasyonda reaksiyon ortamında varolan radikalini en az %50'sini süpüren bileşikler 5 ve 6 numaralı bileşikler olduğu görülmektedir.

Triazol bileşikleri, yapılan çalışmalar neticesinde çok farklı farmakolojik özelliklere sahip olmalarından dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada

sentezlenen bütün bileşikler, -SH, -NH gibi aktif gruplar içermeleri nedeniyle farklı biyoaktif moleküller için de bir geçiş ürünü olma özelliğine sahiptir. Yapıları ve literatür bilgileri göz önüne alındığında, bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin antioksidan ve antiüreas özelliklerinin dışında değişik biyolojik ve farmakolojik aktivitelerin araştırılmasına olanak sağlayacak özellikler taşıdıkları açıkça görülmektedir.



## KAYNAKLAR

- Acar, H.S., 1998.** Gıda ve Ambalaj. Gıda Mühendisliği Dergisi, 4, p:3-9.
- Aggarwal, N., Kumar, R., Dureja, P. and Khurana, J.M., 2011.** Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR analysis of novel nalidixic acid based 1,2,4-triazole derivatives. European Journal of Medicinal Chemistry, 46, 4089-4099.
- Al-Soud, Y.A., Al-Dweri, M.N. and Al-Masoudi, N.A., 2004.** Synthesis, antitumor and antiviral properties of some 1,2,4-triazole derivatives. IL Farmaco, 59, 774-783.
- Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M. and Karademir, S.E., 2004.** Novel Total Antioxidant Capacity Index for Dietary Polyphenols and Vitamins C and E, Using Their Cupric Ion Reducing Capability in the Presence of Neocuproine: CUPRAC Method. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 52, 7970-7981.
- Appendini, P. and Hotchkiss, J.H., 2002.** Review of Antimicrobial Food Packaging, Innovative Food Science & Emerging Technologies, 3, 113-126.
- Artman, D.D., Grubbs, A.W. and Williams, R.M., 2007.** Concise, Asymmetric, Stereocontrolled Total Synthesis of Stephacidins A, B and Notoamide B. Journal of the American Chemical Society, 129, 6336-6342.
- Ashok, M., Holla, B.S. and Poojary, B., 2007.** Convenient one pot synthesis and antimicrobial evaluation of some new Mannich bases carrying 4-methylthiobenzyl moiety. European Journal of Medicinal Chemistry, 42, 1095-1101.
- Başarır, M., 2006.** N-Süstitüe Pirel Türevlerinin Mikrodalga Etkisi Altında Sentezi. Yüksek Lisans Tezi. Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- Berlon, J., 1995.** Microwaves in chemistry: Another way of heating reaction mixtures. Radiation Physics and Chemistry, 45, 581-589.
- Birenda, N.G., Katakya, J.S. and Baruah, J., 1984.** Synthesis and antibacterial activity of 1-(2,4-Dichlorobenzoyl)-4- substituted thio semicarbazides, 1,2,4-triazoles and their methyl derivatives. Journal of Heterocyclic Chemistry, 21, 1225-1229.
- Bogdal, D. and Prociak, A., 2007.** Microwave-enhanced polymer chemistry and technology. Blackwell Publishing, Oxford, 1st edition, ISBN-13: 978-0-8138-2537-3.
- Bose, K., Manhas, M.J., Banik, B.K. and Robb, E.W., 1994.** Microwave-induced organic reaction enhancement (more) chemistry: Techniques for rapid, safe and inexpensive synthesis. Research on Chemical Intermediate, 20,1-11.

- Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E. and Berset, C., 1995.** Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *Lebensm. Wiss. Technology*, 28, 25–30.
- Cai, S., Li, Q.S., Borchardt, R.T., Kuczera, K. and Schowen, R.L., 2007.** The antiviral drug ribavirin is a selective inhibitor of S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase from *trypanosoma cruzi*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, 728-7287.
- Calis, U., Dalkara, S., Ertan, M. and Sunal, R., 1988.** The significance of the imidazole ring in anticonvulsant activity of (aralk) imidazoles. *Arch Pharm (Weinheim)*, 32152(12), 841-846
- Chen, L., Daniel, R. M. and Coolbear, T., 2003.** Detection and impact of protease and lipase activities in milk powders. *International Dairy Journal*, 13, 255-275.
- Collins, M. J., 2001.** Drug discovery at the speed of light. *R&D Magazine*, 57–59.
- Cottineau, B., Toto, P., Marot, C., Aline, P. and Chenault, J., 2002.** Synthesis and hypoglycemic evaluation of substituted pyrazole-4-carboxylic acids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12, 2105-2108.
- Demirbaş, A., 2004.** A convenient synthesis of 3,6-disubstituted-1,4-dihydro-[1,2,4,5] tetrazines and preparation of new acetic acid derivatives containing 5-oxo-4 phenylamino-4,5-dihydro-[1,2,4]triazole. *Turkish Journal of Chemistry*, 28, 311-323.
- Demirbaş, N., Uğurluoğlu, R. and Demirbaş, A., 2002.** Synthesis of 3-alkyl(aryl)-4-alkylideneamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazole-5-ones and 3-alkyl-4-alkylamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones as antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10, 3717-3723.
- Demirbaş, N., Demirbaş, A., Karaoğlu, S.A. and Çelik, E., 2005.** Synthesis and antimicrobial activities of some new [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles and [1,2,4]triazolo[3,4-*b*] [1,3,4]thiadiazines. *Arkivoc*, 75-91.
- Dixon, N.E., Gazzola, C., Blakeley, R.L. and Zerner, B., 1975.** Jack Bean urease (EC 3.5.1.5). A metalloenzyme. A simple biological role for nickel? *Journal of the American Chemical Society*, 97(14), 4131-4133.
- Donhowe, F. and Fennema, O., 1994.** Edible Films and Coating: Characteristics, Formation, Definition, and Testing Methods, JM. Krochta, EA Baldwin, and MO. Nisperos-Carriedo (eds.), *Edible Coatings and Films to Improve Food Quality*, Technomic Publishing Company, USA, 1-24.
- El Shehry, M.F., Abu-Hashem A.A. and El-Telbani, E.M., 2010.** Synthesis of 3-((2,4-dichlorophenoxy)methyl)-1,2,4-triazolo(thiadiazoles and thiadiazines) as anti-inflammatory and molluscicidal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 45, 1906–1911.

- Ertürk, G.A., 2003.** Organik Sentezlerde Mikrodalga Kullanımı Konulu Doktora Semineri. OMÜ, Samsun.
- Fletcher, R.A., 1985.** Plant growth regulating properties of sterol inhibiting fungicides. Botanical Survey of India Publications, 2, 103-113.
- Fletcher, R.A. and Hofstra, G., 1988.** Triazoles as potential plant protectants. In Streol Biosynthesis Inhibitors: Pharmaceutical and Agricultural Aspects. Ellis Horwood Ltd., Cambridge England, 321-331.
- Fletcher, R.A. and Hofstra, G., 1990.** Improvement of uniconazole-induced protection in wheat seedlings, I. Plant Growth Regulation, 9, 207-212.
- Gao, X.G., Cao, S.G., and Zhang, K.C., 2000.** Production, properties and application to nonaqueous enzymatic catalysis of lipase from a newly isolated *Pseudomonas* strain. Enzyme and Microbial Technology, 27, 74-82.
- Gedye, R., Smith, F., Westaway, K., Ali, H., Baldisera, L., Laberge, L. and Rousell, J., 1986.** The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. Tetrahedron Letters, 27(3), 279–282.
- Gedye, R., Smith, F.E. and Westaway, K.C., 1988.** The rapid synthesis of organic compounds in microwave ovens. Canadian Journal of Chemistry, 66, 17-26.
- Gennadios, A., McHugh, T.H., Weller, C.L. and Krochta, J.M., 1994.** “Edible Coatings and Films Based on Proteins”, JM. Krochta, EA. Baldwin, MO. Nisperos-Carriedo (eds.), Edible Coatings and Films to Improve Food Quality, Technomic Publishing Company, USA, 201-277.
- George, K., 1984.** Longevity of guard cell chloroplasts under toxic action. Current Science, 53, 149-150.
- Ghosh, P.K., Saxena, R.K., Gupta, R., Yadav, R.P. and Davidson, S., 1996.** Microbial lipases: production and applications. Science progress. 79(2), 119-157.
- Göçer, H., Tuncbilek, M. and Altanlar, N., 1998.** Synthesis of some new benzimidazole carboxamides and evaluation of their antimicrobial activity. IL Farmaco, 53, 415-420.
- Göçer, H., Tuncbilek, M., Kuş, C. and Altanlar, N., 2001.** Synthesis and antimicrobial activity of some new 2-phenyl-N-substituted carboxamido-1*H*-benzimidazole derivatives. Archiv der Pharmazie Pharmaceutical and Medicinal Chemistry., 334,148-152.
- Gripenberg-Lerche, Zhang, C.L., Ahtonen P., Toivanen, P. and Skurnik, M. 2000.** Construction of urease-negative mutants of *Yersinia enterocolitica* serotypes O:3 and O:8: role of urease in virulence and arthritogenicity. Infection and Immunity, 68(2), 942–947.

- Gustavo, A.S.G., 2010.** Microwave-assisted synthesis, characterization, and photophysical properties of new rhenium(I) pyrazolyl-triazine complexes. University of North Texas.
- Hancu, G., Gaspar, A. and Gyeresi, A., 2007.** Separation of 1,4-benzodiazepines by micellar elektrokinetic capillary chromatography, *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*, 69, 251-259.
- Harisha, R.S., Hosamani, K.M. and Keri, R.S., 2009.** Synthesis, in-vitro microbial and cytotoxic studies of new benzimidazole derivatives. *Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Sciences*, 342, 412-419.
- Hassan, A.Y., 2009.** Synthesis and reactions of new fused heterocycles derived from 5-substituted-4-amino-3-mercapto-(4*H*)-1,2,4-triazole with biological interest. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 184(11), 2759-2776.
- Hayes, L.B., 2004.** Recent advances in microwave- assisted synthesis. *Aldrichimica Acta*, 37, 66-76.
- Hayes, L.B., 2002.** Microwave synthesis chemistry at the speed of light. CEM Publishing, USA, p:1-194.
- Hippel, A.R.V., 1954.** Dielectric Materials and Applications. MIT Press, Cambridge MA, USA, ISBN: 0-89006-805-4, p:1-435.
- Holla, B.S, Soronji, B.K, Sooryanarayana, R., Akberali, P.M., Kamari, N.S and Sherty, V., 2001.** Synthesis of some halogeni containing 1,2,4-triazolo-1,3,4-thiozines and their antibacterial and anticancer sereening studies-part 1. *IL Farmaco*, 56, 565-570.
- Holm, L. and Sander, C., 1997.** Dali/FSSP classification of three-dimensional protein folds. *Nucleic Acids Research*, 25(1), 231-234.
- Hoz, A., Ortis, A.D., Moreno, A. and Langa, F., 2000.** Cycloadditions under microwave irradiation conditions: Methods and applications. *European Journal of Organic Chemistry*, 22, 3659-3673.
- İkizler, A.A., 1975.** 3-Sübstitue-4-amino-  $\Delta$ 2-1,2,4-triazolin-5on'ların ester karbetoksi hidrazonlardan elde edilmeleri ve reaksiyonlarının incelenmesi. Doçentlik Tezi, İstanbul Üniversitesi, Kimya Fakültesi, İstanbul.
- İkizler, A.A. ve Ün, R., 1979.** Reaction of ester ethoxycarbonylhydrazones with some amine type compounds. *Chimica Acta Turcica*, 7, 269-290.
- İkizler, A.A., 1986.** 1,2,4-Triazolin-5-on'lar ve hidroksamik asid türevlerinin üzerine bir çalışma. *Doğa Türk Kimya D.C.*, 10, 34-39.
- Jaeger, K.E., Ransac, S., Dijkstra, B.W., Colson, C., Heuvel, M. and Misset, O., 1994.** Bacterial lipases. *FEMS Microbiology Reviews*, 15, 29-63.

- Jensen, R.G., Dejong, F.A. and Clark, R.M., 1983.** Determination of lipase specificity. *Lipids*, 18 (3), 239-252.
- Jin, Q., Liang, F., Zhang, H., Zhao, L., Huan, Y. and Song, D., 1999.** Application of microwave techniques in analytical chemistry. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 18, 479-484.
- Kahveci, B., Yilmaz, F., Mentese, E. ve Beriş, Ş.F., 2012.** Effect of microwave irradiation on the synthesis of 1,2,4-triazol-3-one derivatives and their antimicrobial activities. *Journal of Chemical Research*, 7, 484-488.
- Kahveci, B., 2005.** Synthesis of 4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazole-5-ones and their isatin-3-imine derivatives. *Molecules*, 10, 376-382.
- Kappe, C.O., Dallinger, D. and Murphree, S., 2009.** *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*. Wiley VCH, Weinheim, ISBN: 978-3-527-32097-4, 1-299.
- Kappe, C.O. and Dallinger, D., 2008.** The impact of microwave synthesis on drugdiscovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5, 51-63
- Kappe, C.O., 2002.** High-speed combinatorial synthesis utilizing microwave. Irradiation, *Current Opinion in Chemical Biology*, 6, 314-320.
- Karakurt, A., Dalkara, S., Özalp, M., Özbey, S., Kendi, E.P. and Stables, J.P., 2001.** Synthesis of some 1-(2-naphtyl)-2-(imidazole-1-yl)ethanone oxime ether derivatives and their anticonvulsant and antimicrobial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 3653(5), 421-433.
- Kharissova, O.V., Kharisov, B.İ. and Mendez, U.O., 2011.** Microwave-assisted synthesis of coordination and organometallic compounds. *Universidad Autonoma de Nuevo Leon, Monterrey, Mexico*, 17, 345-390.
- Kılıçgil, G., Kılıçgil, A., Tunçbilek, M., Altanlar, N. and Göker, H., 1999.** Synthesis and antimicrobial activity of some new benzimidazole carboxylates and carboxamides. *IL Farmaco*, 54, 562-565.
- Kılıçgil, G., Kılıçgil, A. and Altanlar, N., 2003.** Synthesis and antimicrobial activities of some new benzimidazole derivatives. *IL Farmaco*, 58, 1345-1350.
- Klibanov, A.M., 1997.** Why are enzymes less active in organic solvents than in water? *Trends Biotechnology*, 15, 97-101.
- Krajewska, B., 2009.** Ureases I. functional, catalytic and kinetic properties: A review. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 59, 9-21.
- Kurihara, H., Asami, S., Shibata, H., Fukami H. and Tanaka, T., 2003.** Hypolipemic Effect of *Cyclocarya paliurus* (Batal) Iljinskaja in Lipid-Loaded Biological and Phamaceutical Bulletin, 26(3), 383-385.



- Langa, F. and Cruz, P., 2007.** Microwave irradiation: An important tool to functionalize fullerenes and carbon nanotubes. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 10(9), 766–782.
- Lazrak, F., Essassi, E.M., Rodi, Y., Misbahi, K. and Pierrotc, M., 2004.** Synthèse de nouveaux systèmes condensés renfermant le 1,2,4-triazole, la 1,3-thiazine, la 1,3-thiazépine et la 1,3,5,7-dithiadiazocine. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 179, 1799–1808.
- Lee, S.Y. and Rhee, J. S., 1993.** Production and partial purification of a lipase from *Pseudomonas putida* 3SK. *Enzyme and Microbial Technology*, 15, 617-623.
- Li, X. and Mobley, H.L.T. 2002.** Vaccines for *Proteus mirabilis* in urinary tract infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 19(6), 461–465.
- Li, X., M., Le, G.W., Cheng, J.X., Wang, F. and Shi, Y.H., 2006.** Optimization of microwave-assisted solid-phase oligosaccharides synthesis reaction and analysis of components and structure of synthetic product. *Carbohydrate Polymers*, 64, 408–418.
- Li, Z., Yang, Q. and Qiana, X., 2005.** Novel 2-aminothiazonaphthalimides as visible light activatable photoreactors: effects of intercalation, heterocyclic-fused area and side chains. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15, 1769–1772.
- Lidström, P., Tierney, J., Wathey, B. and Westman, J., 2001.** Microwave assisted organic synthesis. *Tetrahedron*, 57, 9225–9283.
- Liu, C., 2002.** Microwave assisted organic synthesis. Literature Seminar, Lloyd Hall.
- Malbec, F., Milcent, R., Vicart, P. and Bure, A.M., 1984.** Synthesis of new derivatives of 4-amino-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-one as potential antibacterial agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 21, 1769-1774.
- Manish, G., Neeraj, U., Soma, P., Chandra, K.T. and Amol, C., 2011.** Synthesis and antimicrobial evaluation of 3,5-pyrazolidine-dione substituted 4-quinolone derivatives. *International Journal of Drug Development & Research*, 3(2), 233-239.
- Mavandadi, F. and Lidström, P., 2004.** Microwave assisted chemistry in drug discovery. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 4, 773-792.
- Menozzi, G., Mosti, L., Fossa, P., Misiu, C., Murcioni, C. and Colla, P.L., 2001.** Synthesis and biological evaluation ofazole derivatives, analogues of bifonazole, with a phenyl isoxazoly or phenylpyrimidimyl moiety. *IL Farmako*, 56, 633-640.
- Menteşe, E., Karaali, N., Yılmaz, F., Ülker, S. and Kahveci, B., 2013.** Microwave-Assisted Synthesis and Biological Evaluation of Some Benzimidazole Derivatives Containing a 1,2,4-Triazol Ring. *Archiv der Pharmazie Chemistry Life in Science*, 346, 556-561

- Menteşe, E., Yılmaz, F., Baltaş, N., Bekircan, O. and Kahveci, B., 2015.** Journal of Enzym Inhibition Medicinal Chemistry, 30(3), 435-441.
- Milcent, R. and Redeuilh, C., 1979.** Synthese diamino-4-aryl-3-triazol-1,2,4-ones-5. Journal of Heterocyclic Chemistry, 16, 403-407.
- Mingos, D.M.P. and Baghurst, D.R., 1991.** Applications of microwave dielectric heating effects to synthetic problems in chemistry. Chemical Society Reviews, 20, 1-47.
- Mobley, H.L.T. and Hausinger, R.P., 1989.** Microbial ureases: significance, regulation, and molecular characterization. Microbiological Reviews, 53(1), 85–108.
- Mobley, H.L., Island, M.D. and Hausinger, R.P. 1995.** Molecular biology of microbial ureases. Microbiology and Molecular Biology Reviews., 59, 3451-480
- Mosslemin, M.H. and Nateghi, M.R., 2010.** Rapid and efficient synthesis of fused heterocyclic pyrimidines under ultrasonic irradiation. Ultrasonics Sonochemistry, 17, 162–167.
- Omprakash, G., Anjaneyulu, Y., Subramanian, N.S., Ramadevi, M., Gupta, V.R.M. and Vijayalakshmi, G., 2011.** Synthesis, characterization and anti-microbial screening of novel heterocyclic system containing bridgehead nitrogen atom. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, 1(2), 410-418.
- Özil, M., Bodur, O., Ülker, S. and Kahveci, B., 2015.** Microwave-Promoted Synthesis and Biological Activity of Some 2-hetarylmethyl-4-(4-hetarylphenyl)-5-methyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one Derivatives, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 5I(1), 88-96.
- Perreux, L. and Loupy, A., 2001.** A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium and mechanistic considerations. Tetrahedron, 57, 9199–9223.
- Pesson, M., Dupin, S. and Antoine, M., 1962.** Emploie de l'hyrazinocarbonate d'ethyle pour la Synthese, des Hydroxy-3 triazoles-1,2,4. Bulletin de la Societe Chimique de France, 1364-1371.
- Pinner, A., 1892.** Die imidoether und ihre Derivate, 1.Auflage, Oppenheim, Berlin.
- Ram, V.J. and Vlietinck, A.J., 1988.** Synthesis and pesticidal activities of sulphides and sulphones derived from bis[4-aryl 1,2,4-triazoline-5-thione-3-yl]alkane and 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione. Journal of Heterocyclic Chemistry, 25, 253-259.
- Ramurthy, S., Aikawa, M., Amiri, P., Costales, A., Hashash, A., Jansen, J. M., Lin, S., Ma, S., Renhowe, P.A., Shafer, C.M., Subramanian, S., Sung, L. and Verhagen, J., 2011.** Design and synthesis of 5,6-fused heterocyclic amides as Raf kinase inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21, 3286–3289.

- Rao, B.M., Sangaraju, S., Srinivasu, M.K., Madhavan, P., Devi, M.L., Kumar, P.R., Candrasekhar, P., Arpitha, C. and Balaji, T.S., 2006.** Development and validation of a specific stability indicating high performance liquid chromatographic method for rizatriptan benzoate. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41, 1146-1151.
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M. And Rice-Evans, C., 1999.** Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay *Free Radical Biology and Medicine*; 26, 1231-1237.
- Rejasse, B., Lamare, S., Legoy, M.D. and Besson, T., 2007.** Influence of microwave irradiation on enzymatic properties: Applications in enzyme chemistry. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 22(5), 519–527.
- Ridley, H.F., Spickett, R.G.W. and Timmes, G.M., 1965.** A new synthesis of benzimidazoles and aza-analogs. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2, 453-456.
- Sahar, M.I.B., and Rasha, M.B., 2011.** Synthesis of some new [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines and [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles starting from 5-nitro-2-furoic acid and evaluation of their antimicrobial activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19, 4506–4512.
- Sharma, R., Chisti, Y. and Banerjee, U.C., 2001.** Production, purification, characterization, and applications of lipases. *Biotechnology Advances*, 19, 627-662.
- Sharvon, S.D., 2009.** History of Epilepsy 1909-2009: The Ilae Century, Drug treatment of epilepsy in the century of the ILEA: The second 50 years 1959-2009. *Epilepsia*, 50(3), 93-130.
- Shen, Y., Tian, Y., Bu, X. and Gu, L., 2009.** Natural tanshinone-like heterocyclic-fused ortho-quinones from regioselective Diels–Alder reaction: Synthesis and cytotoxicity evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 3915–3921.
- Shipe, W.D., Yang, F., Zhao, Z., Wolkenberg, S.E., Nolt, M.B. and Lindsley, C.W., 2006.** Convenient and general microwave-assisted protocols for the expedient synthesis of heterocycles. *Heterocycles*, 70(1), 655–679.
- Smith, R.A., Barbosa, J., Blum, C.L., Bobko, M.A., Caringal, Y.V., Dally, R., Johnson, J.S., Katz, M.F., Kennure, N., Kinger-Wood, J., Lee, W., Lowinger, T.B., Lyons, J., Marsh, V., Rogers, D.H., Swartz, S., Walling T. and Wild, H., 2001.** Discovery of heterocyclic ureas as a new class of rafkinase inhibitors of a second generation lead by a combinatorial chemistry approach. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11, 2775-2778.
- Stolle, R., 1907.** Über führung von hydrazinabkömmlingen. *Journal für Praktische Chemie*, 2(75), 416-432.

- Strauss, C.R. and Trainor, R.W., 1995.** Developments in microwave-assisted organic chemistry. *Australian Journal of Chemistry*, 48(10), 1665-1692.
- Sugihara, A., Ueshima, M., Shimada, Y. and Tsunasawa, S., 1992.** Purification and Characterization of a Novel Thermostable Lipase from *Pseudomonas cepacia*. *Journal of Biochemistry*, 112, 598-603.
- Sumner, J.B., 1926.** The isolation and crystallization of the enzyme urease: preliminary paper. *Journal of Biological Chemistry*, 69, 435-441.
- Sumner, J.B., and Myrback, K., 1951.** *The Enzymes*. Academic Press, Inc., New York., 71(3), 246, ISBN:00010694-195103000-00017.
- Swamy, S.N., Basappa, B.S., Priya, B., Prabhuswamy, B.H., Doreswamy, J., Shashidhara, P. and Kanchugarakoppal, S., 2006.** Rangappa, Synthesis of pharmaceutically important condensed heterocyclic 4,6-disubstituted-1,2,4-triazolo-1,3,4-thiadiazole derivatives as antimicrobials. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41, 531-538.
- Taylor, M., Atri, B. and Minhas, S., 2005.** Developments in microwave chemistry. *EvaluateServe*, 1-50.
- Telefoncu, A., 1997.** Enzimoloji. Lisansüstü Yaz Okulu. 21-27 Eylül 1997. Kusadası, Aydın-Türkiye, 446.
- Turan-Zitouni, G., Sıvacı, M., Kılıç, F.S. and Erol, K., 2001.** Synthesis of some triazolylantipyrine derivatives and investigation of analgesic activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36, 685-689.
- Uğurluoğlu, R., 2001.** Bazı 3-alkil (aril)-4-akliliden (ariliden) amino ve 3-alkil (aril)-4-alkil (aril) amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- Upanhayaya, R.S., Sinha, N., Jain, S., Kishore, N., Chandra, R. and Arora, S.K., 2004.** Optically active antifungal azoles: synthesis and antifungal activity of (2*R*,3*S*)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(5-{2-[4-aryl-piperazine-1-yl]-ethyl}-tetrazol-2-yl/1-yl)-9-1-[1,2,4]-triazol-1-yl-butan-2-ol. *Biological and Medicinal Chemistry*, 12, 2225-38.
- Usta, A., Yılmaz, F., Kapucu, G., Baltaş, N. and Menteşe, E., 2015.** Synthesis of Some New Benzimidazole Derivatives with their Antioxidant Activities. *Letters in Organic Chemistry*, 12, 227-232.
- Van-Eldik, R. and Hubbard, C.D., 1997.** Coordination and organometallic chemistry under extreme or nonclassical conditions. *New Journal of Chemistry*, 21, 825-838.
- Varma, R.S., 2001.** Solvent-free Accelerated Organic Syntheses using Microwaves, *Pure and Applied Chemistry*, 73, 193-198.

- Velik, J., Baliharova, V., Frink-Gremmels, J., Bull, S., Lamka, J. and Skalova, L., 2004.** Benzimidazole drugs and modulation of biotransformation enzymes. *Research in Veterinary Science*, 76, 95-108.
- Voutchkova, A., 2009.** Novel synthetic method for N-heterocyclic carbene transition metal complexes and new green catalytic applications. Yale University.
- Wang, W., Köhler, B., Cao, F. and Liu, L., 2008.** Molecular and physiological aspects of urea transport in higher plants. *Plant Science*, 175, 467–477.
- Wasserscheid, P. and Welton, T., 2007.** Ionic liquids in synthesis. Wiley-VCH, Weinheim, 2nd edition, ISBN: 9783527312399.
- Wathey, B., Tierney, J., Lidström, P. and Westman, J., 2002.** The impact of microwave assisted organic chemistry on drug discovery. *Reviews, DDT*, 7, 373–380.
- Widmann, O. and Cleve, A., 1898.** Über das 3-Oxy-1,2,4-triazol und einige acylse-micarbazide. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 31, 378-381.
- Young, M.N., Borgle, M., Pagniez, F., Baut, G. and Pape, P., 2003.** Synthesis and antifungal activity of new 1-halogenobenzyl-3-imidazolylmethylindole derivatives. *European Journal of Organic Chemistry*, 20, 1-13.
- Zhu, Y.J., Wang, W.W., Qi, R.J. and Hu, X.L., 2004.** Microwave-assisted synthesis of single-crystalline tellurium nanorods and nanowires in ionic liquids. *Angewandte Chemie International Edition*, 43(11), 1410–1414.
- Zlotorzynski, A., 1995.** The application of microwave radiation to analytical and environmental chemistry. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 25(1), 43-76.

## ÖZGEÇMİŞ

Güven TACAL, 15/06/1990 tarihinde Giresun İli Tirebolu İlçesi'nde doğdu. İlkokulu sırasıyla Sakarya, Cumhuriyet ve Arslancık İlköğretim Okulları'nda, Liseyi Tirebolu Lisesi'nde okudu. 2008 yılında kazandığı Rize Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü'nden 2012 yılında mezun oldu. Aynı yıl Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı. Teorik dersler ve deneysel çalışmaların bir kısmını tamamlayıp, Yüksek Lisans eğitimine 9 aylık ara verdikten sonra 2014 yılı Temmuz ayında Güneysu İlçe Emniyet Amirliğine Polis Memuru Rütbesi ile atandı. 2016 yılı atama döneminde Diyarbakır İl Emniyet Müdürlüğü Terörle Mücadele Şube Müdürlüğüne ataması yapıldı. Halen Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine devam etmekte olup evli ve iki çocuk babasıdır.