

T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

4-ETİL-5-(P-TOLİL)-2,4-DİHİDRO-3H-1,2,4-TRİAZOL-3-TİYON BİLEŞİĞİNİN
ASETİL KUMARİN VE ASETİL BENZOFURAN TÜREVLERİNİN SENTEZİ,
TEORİK HESAPLAMALARI, ANTİTÜMÖR AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MEHMET AKŞİMŞEK

DANIŞMAN
DOÇ. DR. MURAT GENÇ

ADİYAMAN, 2024

Bu tez çalışması BAP Komisyonu tarafından kabul edilen FEFYL/2022-0002 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

ÖZET

4-ETİL-5-(P-TOLİL)-2,4-DİHİDRO-3H-1,2,4-TRİAZOL-3-TİYON BİLEŞİĞİNİN ASETİL KUMARİN VE ASETİL BENZOFURAN TÜREVLERİNİN SENTEZİ, TEORİK HESAPLAMALARI, ANTİTÜMÖR AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Mehmet AKŞİMŞEK

Kimya Anabilim Dalı

Adıyaman Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Ocak/2024

Danışman: Doç. Dr. Murat GENÇ

Bu tez çalışmasında, 1,2,4 triazol bileşiğinin benzofuran ve kumarin türevleri sentezlendi. Çalışmada sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR kullanılarak analiz edildi. Bileşiklerin moleküler geometrik optimizasyonları (6-311 G(d,p)) temel setinde DFT(B3LYP) metodu kullanılarak elde edildi. Deneysel spektral incelenmeler FT-IR ve $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR teknikleri kullanılarak araştırıldı. Geometrik yapı analizleri (bağ açıları, bağ uzunlukları), Proton/ Karbon NMR kimyasal kaymaları, termodinamik parametreler, HOMO-LUMO analizleri, elektronik özellikler, mulliken yükleri, başlıca molekülünün toplam enerjisi "Gaussian 09W" paket programı kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar, GaussView5.0 programında görselleştirildi. Sentezlenen bileşiklerin MTT yöntemi ile HT-29 ve HCT-116 kolon kanseri hücrelerinde ve MDA-MB-231 üçlü negatif meme kanseri hücrelerindeki etkileri araştırıldı. Sentezlenen bileşiklerden, HTC-116 kolon kanseri hücrelerine karşı en aktif bileşiğin 3'nolu bileşik olduğu ve MDA-MB-231 üçlü negatif meme kanseri hücrelerine karşı en aktif bileşiğin 1'nolu olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: 1,2,4-Triazoller; Benzofuran; Kumarin; DFT; Antitümör.

ABSTRACT

SYNTHESIS, THEORETICAL CALCULATIONS, AND INVESTIGATION OF ANTITUMOR ACTIVITIES OF ACETYL COUMARIN AND ACETYL BENZOFURANE DERIVATIVES OF 4-ETHYL-5-(P-TOLYL)-2,4-DIHYDRO-3H- 1,2,4-TRIAZOL-3-THION COMPOUND

Mehmet AKŞİMŞEK

Department of Chemistry

Adiyaman University, Graduate Education Institute, 01/2024

Supervisor: Doç. Dr. Murat GENÇ

In this thesis study, benzofuran and coumarin derivatives of the 1,2,4-triazole compounds were synthesized. The structures of the synthesized compounds were analyzed using FT-IR, ¹H-NMR, and ¹³C-NMR. Molecular geometric optimizations of the compounds were obtained using the DFT(B3LYP) method with the 6-311 G(d,p) basis set. Experimental spectral investigations were analyzed using by FT-IR and ¹H/¹³C-NMR techniques. Geometric structure analyses (bond angles, bond lengths), Proton/Carbon NMR chemical shifts, thermodynamic parameters, HOMO-LUMO analyses, electronic properties, Mulliken charges, and the total energy of the main molecule were calculated using the "Gaussian 09W" package program. The results were visualized in the GaussView 5.0 program. The effects of the synthesized compounds on HT-29 and HCT-116 colon cancer cells and MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cells were investigated using the MTT method. Among the synthesized compounds, compound 3 was found to be the most active against HCT-116 colon cancer cells, and compound 1 was determined to be the most active against MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cells.

Keywords: 1,2,4-Triazoles; Benzofuran; Coumarin; DFT; Antitumor.

TEŞEKKÜR

Ciddi bir emek ve özveri ile hazırladığım yüksek lisans tezimde eğitimim boyunca konu seçiminden araştırmanın tamamlanmasına dek bilgileriyle ılık tutan, desteğini bir an olsun esirgemeyen, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım, akademik anlamda yetişmemi sağlayan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Murat GENÇ hocama sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Teze sağladığı çok değerli bilgi aktarımları ve her koşulda desteğiyle yanımda olan sayın Prof. Dr. Zuhall KARAGÖZ GENÇ hocama teşekkür ederim.

Tezimin özellikle anti tümör aktivite bölümü için desteklerinden dolayı Doç. Dr. Esra BOZGEYİK hocama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Adıyaman Üniversitesindeki bütün hocalarıma çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca elimi bir an bile bırakmayıp koşulsuz yanımda olan, beni sevgiyle büyüten, haklarını asla ödeyemeyeceğim aileme minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

“4-Etil-5-(P-Tolil)-2,4-Dihidro-3H-1,2,4-Triazol-3-Tiyon Bileşiğinin Asetil Kumarin ve Asetil Benzofuran Türevlerinin Sentezi, Teorik Hesaplamaları, Antitümör Aktivitelerinin İncelenmesi” başlıklı tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Adıyaman Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programıyla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Mehmet AKŞİMŞEK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
BAŞLIKLAR.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. KURUMSAL TEMEL BİLGİLER.....	3
2.1. Triazoller Hakkında Genel Bilgiler.....	3
2.1.1. Triazollerin biyolojik önemi	3
2.1.2. Triazol halkasının ve türevlerinin sentezi	5
2.2. Benzofuranlar Hakkında Genel Bilgiler.....	5
2.2.1. Benzofuranların biyolojik aktiviteleri	6
2.2.2. Benzofuran ve türevlerinin sentezi.....	7
2.3. Kumarin Hakkında Genel Bilgiler	7
2.3.1. Kumarinlerin sınıflandırılması.....	8
2.3.2. Kumarinlerin farmakolojik özellikleri	9
2.3.3. Kumarin sentezinin klasik yöntemleri.....	10
2.4. Bilgisayar Destekli Teorik Hesaplama Metotları	11
2.5. Antitümör Aktivitede Kullanılan Yöntemler	12
3. MATERYAL VE METOT	14
3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	14
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	14
3.3. Saflaştırma.....	15

3.4. Spektroskopik Ölçümler	15
3.5. Tepkime Şeması	15
3.6. Deneysel Çalışmalar	16
3.6.1. 4-Etil-5-(p-tolil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin sentezi	16
3.6.2. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)- 2H-kromen-2-bir (1) bileşiğinin sentezi.....	16
3.6.3. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4- triazol-1-il)etan-1-bir (2) bileşiğinin sentezi.....	17
3.6.4. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)- 2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) bileşiğinin sentezi	17
3.6.5. Antitümör aktivite deneyleri	17
4. BULGULAR VE TARTIŞMALAR.....	19
4.1. Deneysel Bulgular	19
4.1.1. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)- 2H-kromen-2-bir (1) karakterizasyonu.....	19
4.1.2. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4- triazol-1-il)etan-1-bir (2) karakterizasyonu	22
4.1.3. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)- 2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) karakterizasyonu	25
4.2. Teorik Çalışma	28
4.2.1. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)- 2H-kromen-2-bir (1) analizi	29
4.2.2. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4- triazol-1-il)etan-1-bir (2) analizi	36
4.2.3. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)- 2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) analizi	43
4.3. Antitümör Aktivite	50
4.4. Tartışma.....	53
5. SONUÇLAR VE ÖNERİ	56
KAYNAKÇA.....	57
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 4.1. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) deneysel, teorik ¹ H-NMR verileri ve regresyon analizi	30
Tablo 4.2. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) deneysel, teorik ¹³ C-NMR verileri ve regresyon analizi...	31
Tablo 4.3. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) Mulliken ve Natural Bond Orbital verileri	32
Tablo 4.4. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) Natural Bond Orbital analizi	33
Tablo 4.5. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) hesaplanan moleküler parametreleri.....	35
Tablo 4.6. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) deneysel, teorik ¹ H-NMR verileri ve regresyon analizi ...	37
Tablo 4.7. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) deneysel, teorik ¹³ C-NMR verileri ve regresyon analizi .	38
Tablo 4.8. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) Mulliken ve Natural Bond Orbital verileri.....	39
Tablo 4.9. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) Natural Bond Orbital analizi	40
Tablo 4.10. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) hesaplanan moleküler parametreleri	42
Tablo 4.11. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) deneysel, teorik ¹ H-NMR verileri ve regresyon analizi	44

Tablo 4.12. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) deneysel, teorik ^{13}C -NMR verileri ve regresyon analizi	45
Tablo 4.13. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) Mulliken ve Natural Bond Orbital verileri	46
Tablo 4.14. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) Natural Bond Orbital analizi	47
Tablo 4.15. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) hesaplanan moleküler parametreleri.....	49
Tablo 4.16. HCT-116 kolon kanseri hücrelerinde sentezlenmiş bileşiklerin IC50 değerleri	50
Tablo 4.17. HT-29 kolon kanseri hücrelerinde sentezlenmiş bileşiklerin IC50 değerleri .	51
Tablo 4.18. MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinde sentezlenmiş bileşiklerin IC50 değerleri.....	52
Tablo 4.19. $\Delta E(\text{eV})$ değerleri.....	54
Tablo 4.20. Bileşiklerin R^2 değerleri.....	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. 1,2,4 Triazol Totomerik Şekli	3
Şekil 2.2. Farmakolojik etki gösteren bazı triazol türevleri	4
Şekil 2.3. 1,2,4-triazollerin sentezi için sentetik stratejiler	5
Şekil 2.4. Benzofuranın yapısı [9].....	6
Şekil 2.5. Benzofuran etki gösteren bazı ilaçlar [10,11]	6
Şekil 2.6. Benzofuranın ilk sentezi [9].	7
Şekil 2.7. %96 verimle benzofuran sentezi	7
Şekil 2.8. %90 verimle Benzofuran-2-karboksaldehitin sentezi	7
Şekil 2.9. Kumarin yapısı ve izomerleri [4,5]	8
Şekil 2.10. Kumarin ve Kromon bileşikleri [5].....	8
Şekil 2.11. Kumarin örnekleri	9
Şekil 2.12. Aktif olarak kullanılan bazı kumarin türevleri.....	10
Şekil 2.13. Perkin Reaksiyonu ile Kumarin Sentez mekanizması [17].....	10
Şekil 2.14. Kumarinlerin Pechmann sentez mekanizması [17].....	10
Şekil 2.15. Knoevenagel yoğunlaşması yoluyla kumarin sentez mekanizması [17].	11
Şekil 2.16. Pechmann-Duisberg reaksiyonu ile kumarin sentez mekanizması [4].	11
Şekil 2.17. Wittig kondenzasyonu ile Kumarinin sentez mekanizması [3].....	11
Şekil 2.18. MTT'nin kimyasal yapısı.....	12
Şekil 2.19. Hücre Canlılığı için MTT Tahlil Protokolü [24].....	13

Şekil 4.20.	3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1).....	19
Şekil 4.21.	3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) deneysel IR spektrumu	20
Şekil 4.22.	3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃ -d, 300 MHz).....	20
Şekil 4.23.	3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃ -d, 300 MHz)	21
Şekil 4.24.	3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) LC MS-MS spektrumu	22
Şekil 4.25.	1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) bileşiği.....	22
Şekil 4.26.	1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) deneysel IR spektrumu.....	23
Şekil 4.27.	1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃ -d, 300 MHz).....	23
Şekil 4.28.	1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃ -d, 300 MHz).....	24
Şekil 4.29.	1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) LC MS-MS spektrumu.....	24
Şekil 4.30.	3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3).....	25
Şekil 4.31.	3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) deneysel IR spektrumu	25
Şekil 4.32.	3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃ -d, 300 MHz)...	26

Şekil 4.33.	3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃ -d, 300 MHz) .	27
Şekil 4.34.	3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) LC MS-MS spektrumu	27
Şekil 4.35.	Teorik hesaplamaları yapılan bileşikler	28
Şekil 4.36.	3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) GaussView programıyla 3 boyutlu görünümü	29
Şekil 4.37.	3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) teorik IR spektrum.....	29
Şekil 4.38.	3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) teorik ¹ H-NMR spektrumu	30
Şekil 4.39.	3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) teorik ¹³ C-NMR spektrumu.....	31
Şekil 4.40.	3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) HOMO-LUMO enerji, hesapları ve düzeyleri	34
Şekil 4.41.	3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) MEP haritası	35
Şekil 4.42.	1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) GaussView programıyla 3 boyutlu görünümü	36
Şekil 4.43.	1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2)teorik IR spektrum	36
Şekil 4.44.	1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) teorik ¹ H-NMR spektrumu	37
Şekil 4.45.	1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) teorik ¹³ C-NMR spektrumu	38

Şekil 4.46.	1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) HOMO-LUMO enerji, hesapları ve düzeyleri	41
Şekil 2.47.	1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) MEP haritası.....	42
Şekil 4.48.	3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) GaussView programıyla 3 boyutlu görünümü	43
Şekil 4.49.	3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) teorik IR spektrumu.....	43
Şekil 4.50.	3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) teorik ¹ H-NMR spektrumu	44
Şekil 4.51.	3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) teorik ¹³ C-NMR spektrumu.....	45
Şekil 4.52.	3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) HOMO-LUMO enerji, hesapları ve düzeyleri	48
Şekil 4.53.	3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) MEP haritası	49
Şekil 4.54.	HCT-116 hücrelerinde sentezlenen bileşiklerin sitotoksisiteleri	50
Şekil 4.55.	HT-29 hücrelerinde sentezlenen bileşiklerin sitotoksisiteleri	51
Şekil 4.56.	MDA-MB-231 hücrelerinde sentezlenen bileşiklerin sitotoksisiteleri	52
Şekil 4.57.	Teorik ve deneysel hesaplamaları yapılan maddelerin molekülleri	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

ATCC	: American Type Culture Collection
BEND	: Eğilme Titreşimi
B3LYP	: 3 Parametrelili Becke Karma Metodu (DFT metodunun türevidir)
°C	: Santigrat derece
CDCl ₃	: Dötero Kloroform
DFT	: Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
E	: Sistemin Enerjisi
EN	: Erime Noktası
ΔE	: Enerjideki değişim
χ	: Elektronegatiflik
eV	: Elektron volt
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
g	: Gram
HOMO	: En Yüksek Dolu Moleküler Orbital
Hz	: Hertz
J	: Etkileşme sabiti
¹³ C-NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LUMO	: En Düşük Boş Moleküler Orbital

MEP	: Moleküler Elektrostatik Potansiyel
MHz	: Megahertz
ml	: Mililitre
mmol	: Milimol
MTT	: 3-[4,5-dimetiltiyazol-2-il]-2,5-difenil-tetrazolyum bromür
NBO	: (Natural Bond Orbital) Doğal Bağ Düzeni
nm	: Nanometre
NRU	: Nötral kırmızısı alımı
pH	: Hidrojen potansiyeli
Pi	: Kimyasal potansiyel
¹ H-NMR	: Proton Nükleer Magnetik Rezonans Spektrumu
R ²	: Regresyon katsayısı
TEA	: Trietilamin
THF	: Tetrahidrofuran

1. GİRİŞ

Heterosiklik kimya, organik kimyanın hızla gelişen bir dalıdır [1]. Literatürde kükürt, oksijen, azot ve aromatik halkalar içeren heterosiklik yapılar yaygın olarak kullanılmaktadır [1].

Endüstriyel uygulamalarda kullanılan farmasötiklerin, biyolojik olarak aktif tarım kimyasallarının ve gıda katkı maddelerinin büyük bir çoğunluğunun heterosiklik bir yapıya sahip olduğu görülmektedir. Aynı zamanda heterosiklik halka içeren birçok bileşiğin farklı biyolojik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir [2].

Heterosiklik bileşikler arasında özellikle triazol halkası içeren yapılar hücrelerin ve metabolizmanın temel bileşenlerinden biri olmalarının yanı sıra, dikkate değer farmakolojik aktivite sergileyen en önemli heterosiklik bileşiklerden biridir [2]. 1,2,4-triazoller N-Heterosiklik bileşenlerin en belirgin sınıflarından birini temsil etmeleri sebebiyle farmakolojide ilaç geliştirme çalışmalarında da sıklıkla kullanılmaktadır [2].

Benzofuranlar ise bir benzen halkası ve bir veya daha fazla bağlı heterosiklik furan halkasını birleştiren moleküllerdir [1,3].

Kumarinler ise; ikincil metabolitlerin ve doğal olarak oluşan benzopiron türevlerinin bir sınıfıdır [4,5]. Kumarin çoğunlukla bir koku bileşeni olarak kullanılır, burada bir koku, bir koku arttırıcı veya bir stabilizatör olarak işlev görür. Kumarin, yüksek proteinli lenfödem tedavisi ve gelişmiş venöz dolaşım bozukluğunda farmasötik ajan olarak kullanılır ve klinik çalışmalarda anantineoplastik özellik gösterdiği de belirlenmiştir.

Teorik kimya, maddedeki kimyasal olayları yöneten yasaların sistematik bir açıklamasını sağlar. Atomların ve moleküllerin yapısını ve etkileşimini, maddenin temel birimlerini tanımlamak için fizik ve matematiği uygular.

Teorik hesaplamalar ile madde sentezi yapmadan öncesinde bilgisayar ortamında çeşitli programlar kullanılarak olası teorik sonuçları tahmin etmek mümkün olmaktadır.

Yaş, milliyet, etnik köken, cinsiyet farketmeksizin herkesi etkileyen bir hastalık olan kanser, bir organ veya dokudaki anormal hücrelerin kontrolsüz ve hızlı çoğalmasıyla meydana gelen ölümcül hastalıkların tamamına verilen isimdir. Kontrolsüz şekilde bölünen bu hücreler malign tümörler meydana getirebildikleri gibi farklı organ veya dokulara da yayılabilirler (metastaz). Son yirmi beş yılda tedavi yaklaşımlarında kaydedilen çok önemli gelişmelere rağmen, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nın 2022 yılı raporuna göre kanser, dünya çapındaki ölüm istatistiklerinde kardiyovasküler hastalıkları geçerek, birinci sıraya oturmuştur [6].

Tez çalışmasında 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1), 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2), 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) nolu bileşikler 1,2,4-triazol'un benzofuran ve kumarinin kondenzasyonu sonucunda elde edildi. Bileşiklerin moleküler geometrik optimizasyonları (6-311 G(d,p)) temel setinde DFT(B3LYP) metodu kullanılarak elde edildi. Deneysel spektral incelenmeler FT-IR değerleri ve $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR kimyasal kaymaları kullanılarak gerçekleştirildi. Geometrik yapı analizleri (bağ açıları, bağ uzunlukları), Proton/ Karbon NMR kimyasal kaymaları, termodinamik parametreler, HOMO-LUMO analizleri, elektronik özellikler, mulliken yükleri, titreşimsel dalgalanmalar, dipol moment, başlıca molekülünün toplam enerjisi "Gaussian 09W" paket programı kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar, GaussView5.0 programında görselleştirildi. Proton Nükleer Manyetik Rezonans (^1H -NMR) ve Karbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans (^{13}C -NMR) spektral değerleri, gaz fazında ve DMSO çözücüsünde GIAO yöntemine göre hesaplandı. Bu değerler deneysel proton/karbon NMR verileriyle karşılaştırılarak sonuçlara göre regresyon analizi yapıldı. Ayrıca farklı yöntemlerle elde edilen ve fonksiyonel olan teorik sonuçlar da birbiriyle karşılaştırıldı.

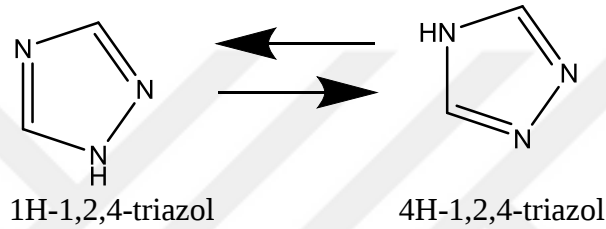
Sentezlenen bileşiklerin MTT yöntemi ile HT-29 ve HCT-116 kolon kanseri hücrelerinde ve MDA-MB-231 üçlü negatif meme kanseri hücrelerindeki etkileri araştırıldı.

2. KURUMSAL TEMEL BİLGİLER

2.1. Triazoller Hakkında Genel Bilgiler

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin ana iskeleti olan triazoller ilk kez 1978’de Ficsher tarafından sentezlenmiştir. Triazoller moleküler formülleri $C_2H_3N_3$ olan 5 üyeli bir halkaya sahip amfoterik ve heterosiklik bileşik sınıfında yer almaktadırlar [2].

Şekil 2.1’ de 1,2,4-Triazol, 1H-1,2,4-triazolün 4H-1,2,4-triazolden daha stabil olduğu iki tautomerik form halinde bulunur [7] ve hızlı interkonversiyonları nedeniyle bunları ayırmak çok zordur [8].



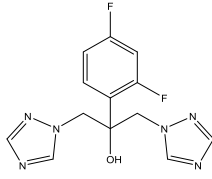
Şekil 2.1. 1,2,4 Triazol Totomerik Şekli

Çeşitli azaheterosiklik sistemler arasında yer alan azoller ve özel olarak 1,2,4-triazoller molekülerinin hibridizasyon yaklaşımına dayalı olarak sentezlenen türevleri önemli farmakolojik özellikler göstermesi sebebiyle organik kimya ve farmakolojide yenilenen ilginin odak noktasıdır. Azoller arasında ise triazoller en kararlı bileşikler olup, parçalanmaları zordur. $C_2H_3N_3$ moleküler formülüne sahip 1,2,4-Triazol, amid, ester ve karboksilik asit gruplarını içerir [7].

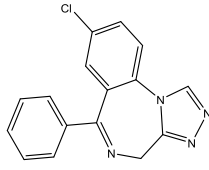
2.1.1. Triazollerin biyolojik önemi

1,2,4-Triazoller, dipol karakterleri, hidrojen bağlama kapasiteleri, rijitlikleri ve çözünürlükleri nedeniyle biyolojik reseptörlerle yüksek afinite ile etkileşerek farmakofor görevi görürler [7].

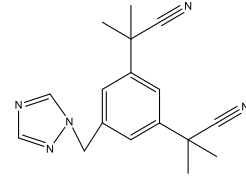
Triazol türevleri; Antioksidan, Antimalaryal, Anti-üreaz, Antiviral, Antikonvülsan, Antifungal, Anksiyolitik, antikonvülsan, Kas gevşetici, Antimigran, Antidepresant, Antikanser, Aromataz inhibitörü, Kannabinoid CB1 reseptör antagonistleri ve PDE4A inhibitörleri gibi çok çeşitli biyoaktivitelere sahiptir. Ayrıca triazol türevlerinin iyonik sıvılar, korozyon önleyiciler, zirai kimyasallar, polimerler, supramoleküler ve malzeme bilimde uygulamaları vardır [7]. Farmakolojik etki gösteren bazı triazol türevleri (Şekil 2.2) [7].



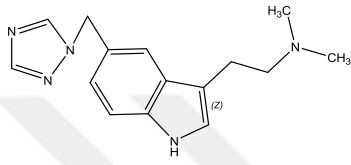
Flukonazol
(Antifungal)



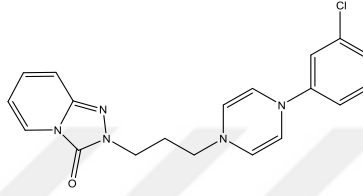
Estazolam
(Anksiyolitik)



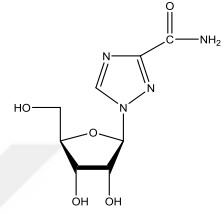
Anastrozol
(Antikanser)



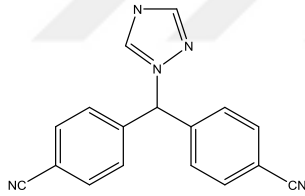
Rizapritan
(Antimigran)



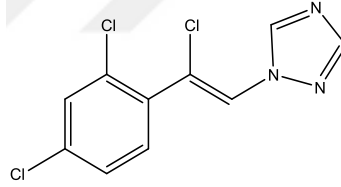
Trazodon
(Antidepresan)



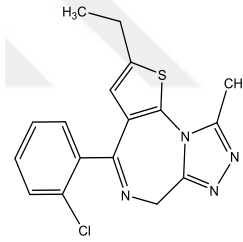
Ribavirin
(Antiviral)



Letrozol
(Aromataz İnhibitörü)



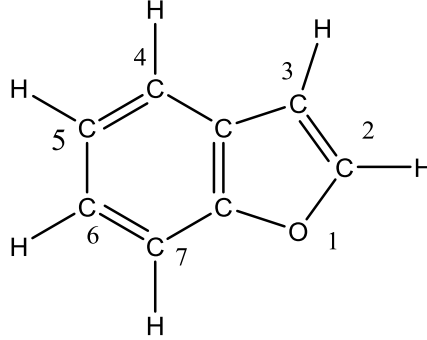
Loreklezol
(Antikonvüsal)



Etizolam
(Hiptonik)

Şekil 2.2. Farmakolojik etki gösteren bazı triazol türevleri

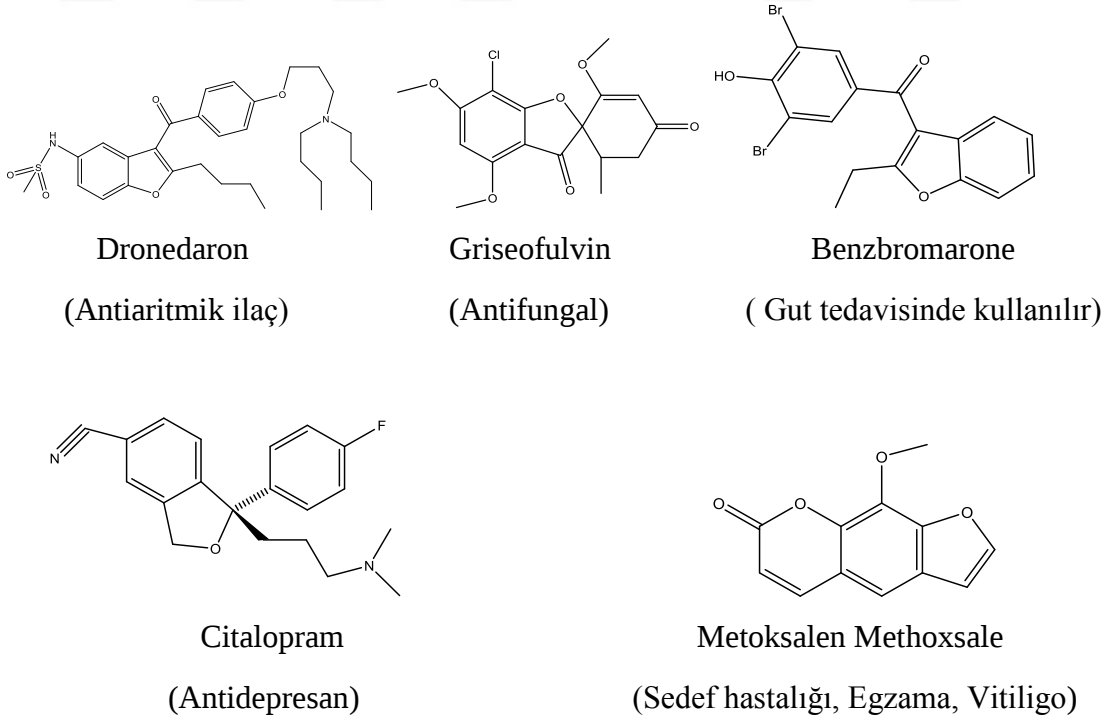
Yapılan araştırmada kireç ile beraber kumarik asidin kumarin formunda kalsine edilmesi neticesinde benzofuran oluşturulmuştur. K.N 170-172 oC arasında değişen benzofuranın yapısı renksiz ve sıvı haldedir. Kapalı formülü C₈H₆O şeklinde [9].



şekil 2.4. Benzofuranın yapısı [9]

2.2.1. Benzofuranların biyolojik aktiviteleri

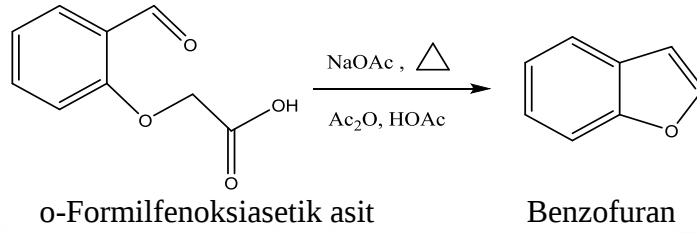
İlaç kimyasında etkin olan benzofuranlar kuvvetli biyolojik aktivitelere sahiptir. Benzofuranların biyolojik aktivite araştırmalarında antifungal, antitümör, antibakteriyel, antimikrobiyal ve antiinflamatuvar gibi birçok biyolojik özelliklere sahip oldukları görölmüştür [10,11]. Benzofuran halkası içeren klinik olarak onaylanmış bazı ilaçlar şekil 2.5.'de belirtilmiştir.



şekil 2.5. Benzofuran etki gösteren bazı ilaçlar [10,11]

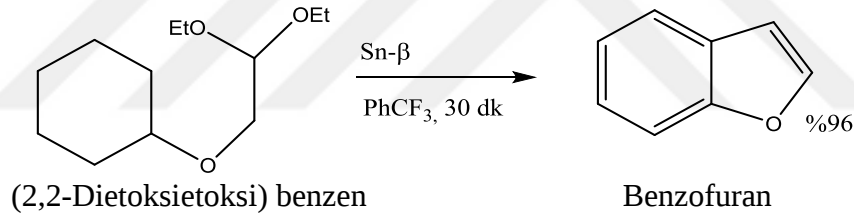
2.2.2. Benzofuran ve türevlerinin sentezi

Literatürde Benzofuran ilk sentezi şekil 2.6.'da gösterildiği şekildedir. Bu sentezde o-formilfenoksiasetik asitin yüksek sıcaklıkta sodyum asetat (NaOAc) ile susuz asetik asit (HOAc) ve asetik anhidrit (AC₂O) ile reaksiyona girmesi neticesinde benzofuran sentezlenmiştir [9].



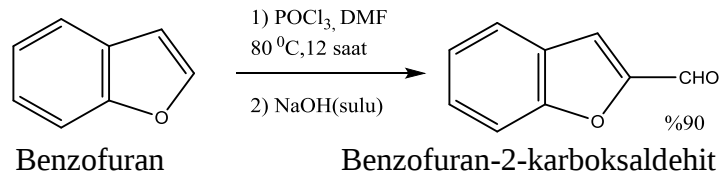
Şekil 2.6. Benzofuranın ilk sentezi [9].

Şekil 2.7'de sentez reaksiyonunda ise kalay zeolit katalizörlüğünde (Sn- β) ile 2,2-dietoksietoksi benzen reaksiyonundan benzofuran %96 verimle elde edilmiştir [9].



Şekil 2.7. %96 verimle benzofuran sentezi

Şekil 2.8'de benzofurandan %90 verimle benzofuran-2-karboksaldehit sentezlenmesi gösterilmiştir [9].

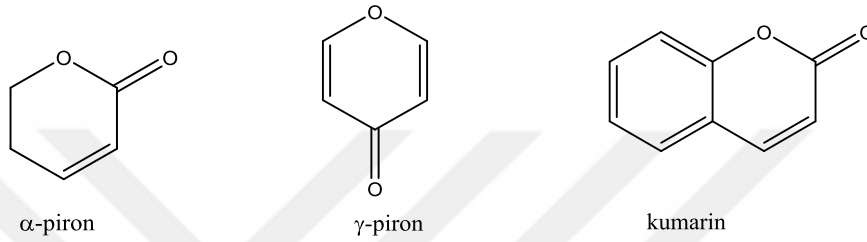


Şekil 2.8. %90 verimle Benzofuran-2-karboksaldehitin sentezi

2.3. Kumarin Hakkında Genel Bilgiler

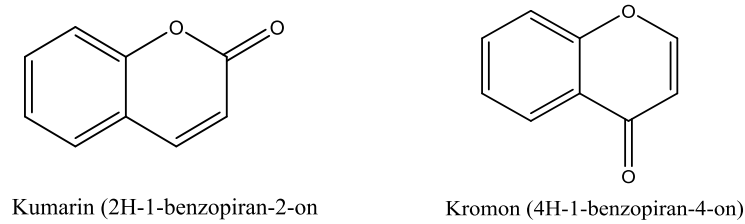
Kumarin, vanilya kokusuna benzeyen tatlı bir koku ve acı bir tada sahip renksiz, kristal katıdır. Kumarinler (2 H-1-benzopiran-2-on), formülü C₉H₆O₂ olan aromatik organik kimyasal bileşiktir. Yırtıcı hayvanlara karşı kimyasal bir savunma görevi de

gördüğü için birçok bitkide bulunmaktadır. Amazon dilindeki adı “Cumarü” olan kumarin ilk olarak 1820’de Vogel tarafından Tonka fasulyesi (*Dipteryx odorata*) bitkisinden elde edilmiştir [4,12]. Warfarin, tonka fasulyesi, yonca yaprağı gibi bitki türlerinde bulunan kumarinler çeşitli farmakolojik özelliklere sahiptir. Farmakolojik özellikler aynı zamanda bitkilerde ikincil metabolit olarak bulunmasından kaynaklanmakta bu özellikleri sebebiyle tıp, kozmetik, gıda ve odyoloji alanlarında kullanılmaktadır [13]. Kumarin benzen ve piron halkasının kondenzasyonu sonucu oluşan bir benzopiron heterosiklik bileşiğidir[4,5].



Şekil 2.9. *Kumarin yapısı ve izomerleri [4,5]*

Karbonil grubunun halkadaki pozisyonuna göre iki tip benzopiron bileşiği vardır. Benzen halkası ve A-piron halkası kondanse olması ile oluşan bileşik kumarin (2H-1-benzopiran-2-on) adındadır, g-piron halkasının benzen halkasıyla kondanse olması ile oluşan bileşik ise kromon (4H-1-benzopiran-4-on) adını almaktadır. Kumarin bileşikleri ve türevleri doğadaki bitkilerden elde edilebileceği gibi sentetik olarak da elde edilmektedir [5].

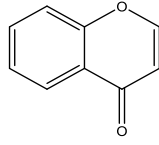


Şekil 2.10. *Kumarin ve Kromon bileşikleri [5]*

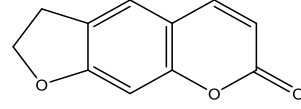
2.3.1. Kumarinlerin sınıflandırılması

Kumarin ve türevleri, dünyanın her yerinde doğada bulunmaları nedeniyle doğal kimyasallar sınıfında yer almaktadırlar [14]. Doğal kumarinler, bileşiklerin kimyasal yapısına göre temel olarak altı tipte sınıflandırılmaktadırlar (Şekil 2.11.) [12,15].

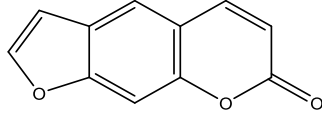
a. Basit kumarinler



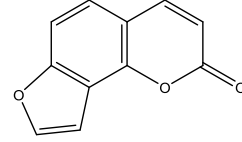
b. Dihidrofrano kumarinler



c. Frano kumarinler iki tiptir

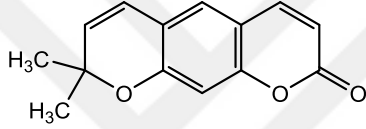


Doğrusal tip

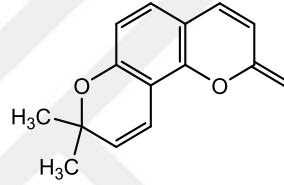


Açısal tip

d. Pyrano kumarinler iki tiptir

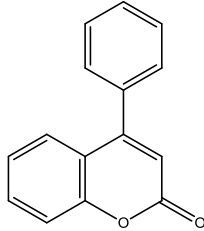


Doğrusal tip

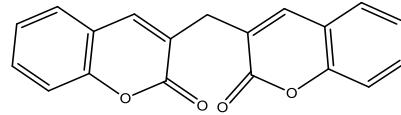


Açısal tip

e. Fenil kumarinler



f. Bikumarinler

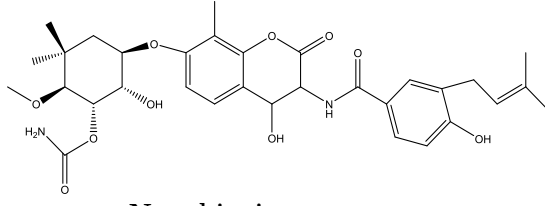


Şekil 2.11. Kumarin örnekleri

2.3.2. Kumarinlerin farmakolojik özellikleri

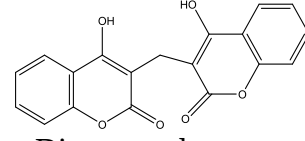
Kumarin türevleri, farklı farmakolojik aktivitelerinden dolayı tıp alanında yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar. İzole edilen bileşiklerin çoğunluğunun biyolojik olarak aktif olduğu tespit edilmiştir. Özellikle antikanser, antikoagülan, vazodilatör, antibakteriyel, bronkodilatör, anti-inflamatuar, anti-HIV, anti-osteoporoz, antiamibik, antimikrobiyal, antioksidan ve antifungal gibi özellikler bunlar arasında yer almaktadır. [4,5,15,16].

Şekil 2.12’de Ticari olarak temin edilebilen, farmakolojide ilaç bileşiği olarak kullanılan bazı kumarin türevleri gösterilmiştir [5,16].



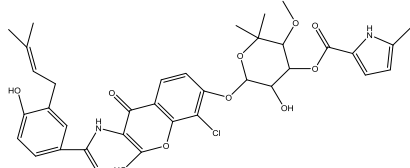
Novobiocin

Antibiyotik



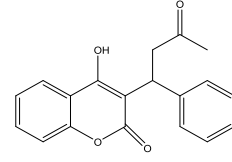
Dicoumarol

Antikoagulan



Chlorobiotic

Antibiyotik



Warfarin
anti-coagulant

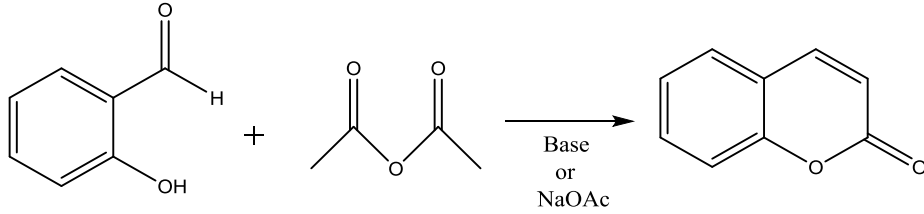
Varfarin

Antikoagulan

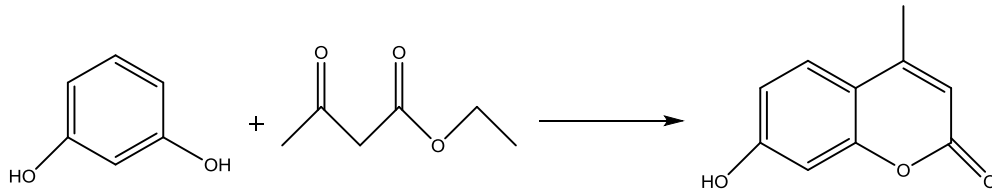
Şekil 2.12. Aktif olarak kullanılan bazı kumarin türevleri

2.3.3. Kumarin sentezinin klasik yöntemleri

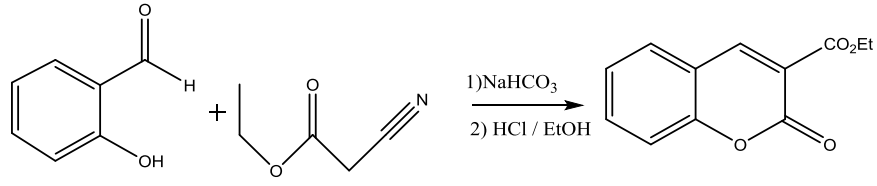
Literatürde Kumarin sentezi için Perkin, Pechmann, Knoevenage, ve Wittig reaksiyonu dahil olmak üzere farklı sentetik sentez yöntemleri önerilmiştir.



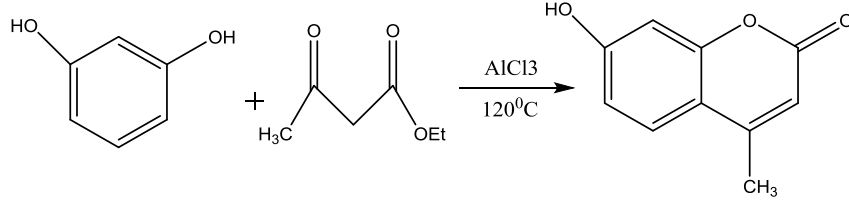
Şekil 2.13. Perkin Reaksiyonu ile Kumarin Sentez mekanizması [17].



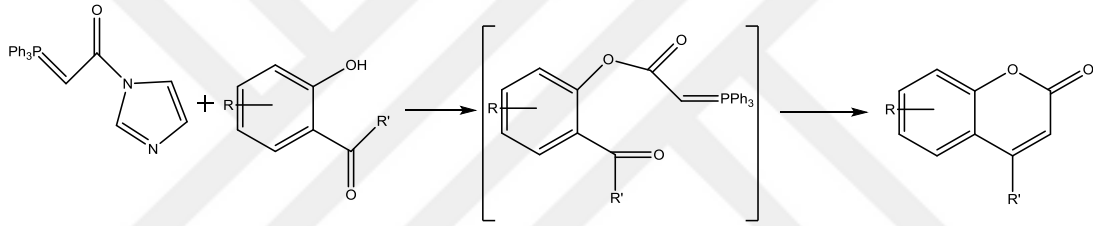
Şekil 2.14. Kumarinlerin Pechmann sentez mekanizması [17].



Şekil 2.15. Knoevenagel yoğunlaşması yoluyla kumarin sentez mekanizması [17].



Şekil 2.16. Pechmann-Duisberg reaksiyonu ile kumarin sentez mekanizması [4].



Şekil 2.17. Wittig kondenzasyonu ile Kumarinin sentez mekanizması [3]

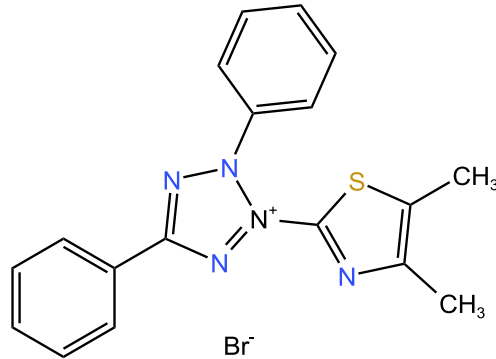
2.4. Bilgisayar Destekli Teorik Hesaplama Metotları

Teorik destekli kimya, kimyayı matematiksel yöntemlerle tanımlayarak, kimyasal olayları temel fizik yasalarına bağlı olarak açıklamaya çalışmaktadır. Teorik hesaplama yöntemleri; iyonlaşma potansiyeli, oluşum ısısı, dipol moment, moleküler yapı, elektron yükleri, elektron yoğunlukları bağ uzunlukları vb birçok bilgiyi verir. Bilgisayarla yapılan hesaplamalarda istenilen sonuçları, deneysel çalışmalara göre daha kısa sürede almak mümkün olsa da, deneysel çalışmaların yerini alması mümkün değildir. Burada önemli olan sonuçların güncel yaşamda kullanılabilirliği olduğundan araştırmacılar gerçek ve güvenilir sonuçlar için deneysel verilere ihtiyaç duyacaktır. Teorik veriler, deneysel çalışmayı yönlendirici ve açıklayıcı olmakla birlikte, literatürde genellikle teorik çalışma ile deneysel çalışmalar kıyaslamalı olarak kullanılırlar. Gaussian 09 ve GaussView 5.0 programları sayesinde kimyasal reaksiyon hesaplamalarını görselleştirme çalışmaları da yapılabilmektedir (18). Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) yöntemi ile optimize edilmiş molekül yapıları, elektron yoğunluğu belirlenmesi ve moleküler sistemlerinin isleyişi için kullanılmaktadır (19).

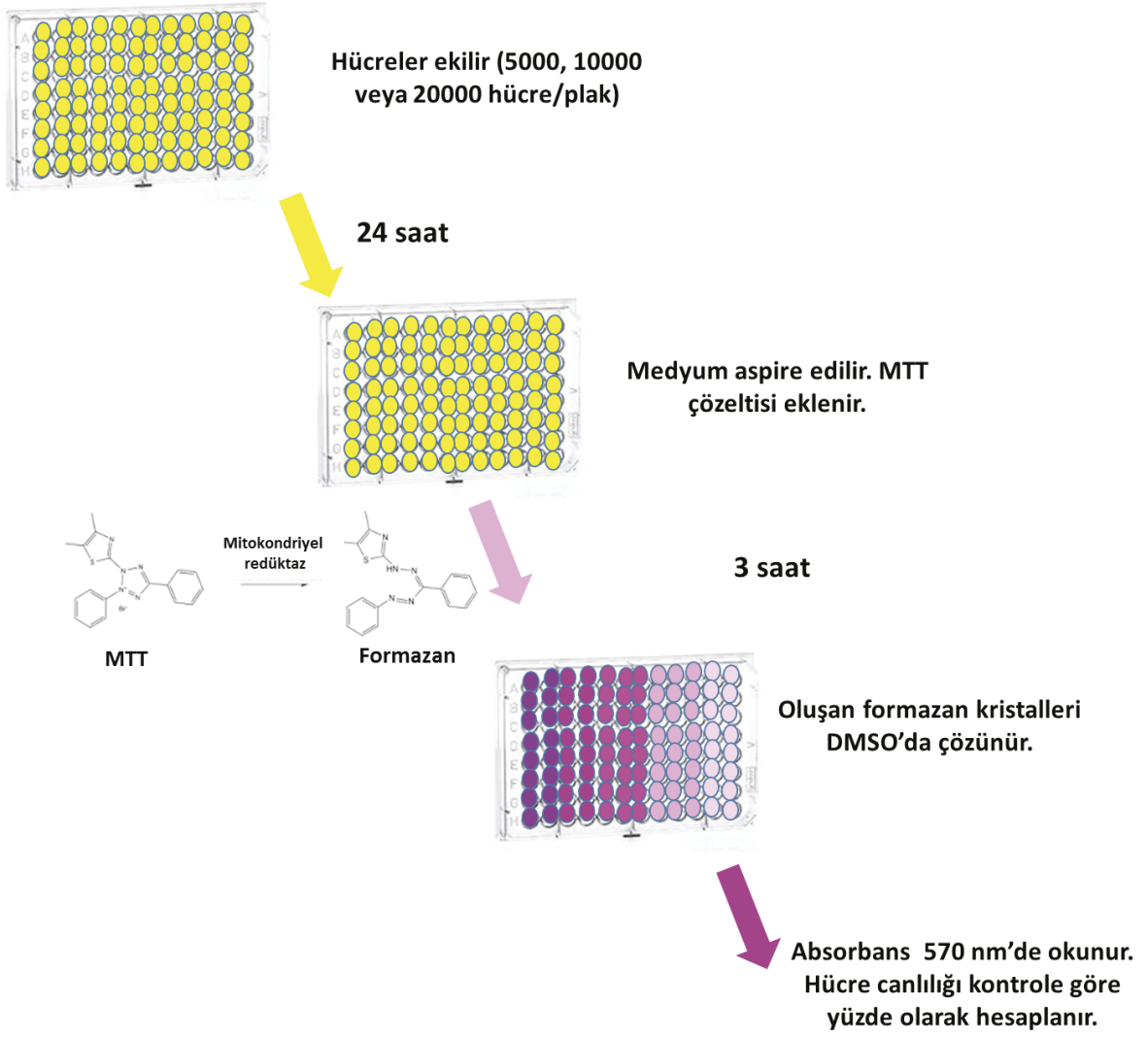
2.5. Antitümör Aktivitede Kullanılan Yöntemler

Hücrenin ölüm tipinin belirlenmesinde ilk olarak hücrenin morfolojisinden faydalanılır. Bu yöntemde genel olarak hücrelerde meydana gelen değişiklikler (örneğin bütünlüğünün bozulması, hücre çekirdeğinin yoğunlaşması hücre zarında kabarcık benzeri organellerin şişmesi çıkıntılanmalar olması (blebbing) gibi) incelenerek, hücre zarının veya organellerin verdiği farklı kontrastlar, faz kontrast mikroskopu ile tespit edilebilir, dolayısıyla hücrenin ölüm şekli belirlenebilir.

Kolorimetrik, Boyama ve florometrik gibi farklı güncel yöntemler kullanılarak kimyasal bileşiklerin antikanser aktiviteleri test edilebilmektedir. Bu kolorimetrik yöntemler farklı boyalar kullanılarak gerçekleştirilen kristal viyole testi, nötral kırmızısı alımı (NRU) testi, suda çözünen formazan 1 (WST-1) testi, suda çözünen formazan 8 (WST-8), XTT testi, sulforhodamin B (SRB) testi, laktat dehidrogenaz (LDH) testi ve 3-[4,5-dimetiltiyazol-2-il]-2,5-difenil-tetrazolyum bromür (MTT) (Şekil 2.18) testlerinden oluşmaktadır. Eozin, Tripan mavisi, eritrosin B ve Kongo kırmızısı testlerini bulunduran boyama yöntemleri ile canlı hücreler eklenen boyaları dışarıda bırakır; ölü hücreler ise bu boyaları hücre içine alırlar. Florometrik yöntemlerde ise; CFDAAM ve Alamar Blue testi kullanılmaktadır [20,21]. MTT (3-[4,5-dimetiltiyazol-2-il]-2,5-difenil-tetrazolyum bromür) yöntemi ise hızlı, tekrarlanabilir ve güvenilir olması nedeniyle yaygın kullanılan antitümör testlelerinden biridir. Tim Mosmann ve arkadaşları tarafından MTT yöntemini literatürde ilk kez uygulamışlardır [22]. Bu test hücre canlılığının ölçülebilmesi için sarı renkteki tetrazolyum tuzunun aktif hücreler tarafından mor formazan kristallerine indirgenmesi esasına dayanır [23]. Çözeltinin rengi ne kadar koyu olursa canlı hücrelerin sayısı o kadar fazla olur; renk açıldıkça canlı hücrelerin sayısı da azalır.



Şekil 2.18. MTT'nin kimyasal yapısı



Şekil 2.19. Hücre Canlılığı için MTT Protokolü [24]

3. MATERİYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

Deney düzenekleri; beherler, geri soğutucu, deney balonları, huniler ve süzgeç kâğıtları, destek ve kısıkaç, mezür, pipetler, pisetler, spatül, bagetler, döner buharlaştırıcı, soğutucu, etüv, çeker ocak, saat camı, küçük numune şişeler, deney tüpleri, damlalıklar, manyetik balıklar, antitümör aktiviteyi tespit ederken 96 kuyucuklu plakalar kullanıldı. Bununla beraber;

Tartım için; Adventurer Pro AV264C model terazi

Erime noktası tayini belirlemek için; STUART SMP30 model cihazı

Karıştırma ve ısıtma kontrol işlemleri gerçekleştirmek için; termostatl ve düz tablalı magnetik ısıtıcı

GAUSS VIEW05 ve GAUSSIAN09 paket programları

¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumu için; BRUKER 300 MHz, (İnönü Üniversitesi, Malatya) Spektrum cihazı

FT-IR spektrumları analizi için PERKIN ELMER Spektrum 100 spektroskopi cihazı

LCMS-MS spektrumları için SHIMADZU – 8040 cihazı

Antitümör aktivite analizi için Varioscan mikropate okuyucu (Thermo-Fisher Scientific, ABD)

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

2-(Bromoasetil)benzofuran, 3 (bromoasetil)kumarin reaktifleri Sigma-Aldrich'den alındı. 2-(Bromoasetil)benzofuran, 3 (bromoasetil)kumarin ve 4-Etil-5-(p-tolil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşikleri saflaştırma yapılmadan kullanıldı.

Çözücü olarak; aseton, tetrahidrofuran (THF), trietilamin (TEA) ve metanol, saflaştırma yapılmadan kullanıldı.

Antitümör aktivite için HT-29, HCT-116 kolon kanseri hücresi, MDA-MB-231 triple negatif meme kanseri hücresi American Type Culture Collection (ATCC)'den temin edildi. Fetal Bovine serum, penisilin ve MTT Tripsin-EDTA Gibco, Thermo-Fisher Scientific, ABD'den kullanıldı.

3.3. Saflaştırma

Saflaştırma, kristallendirme yöntemi ile yapıldı.

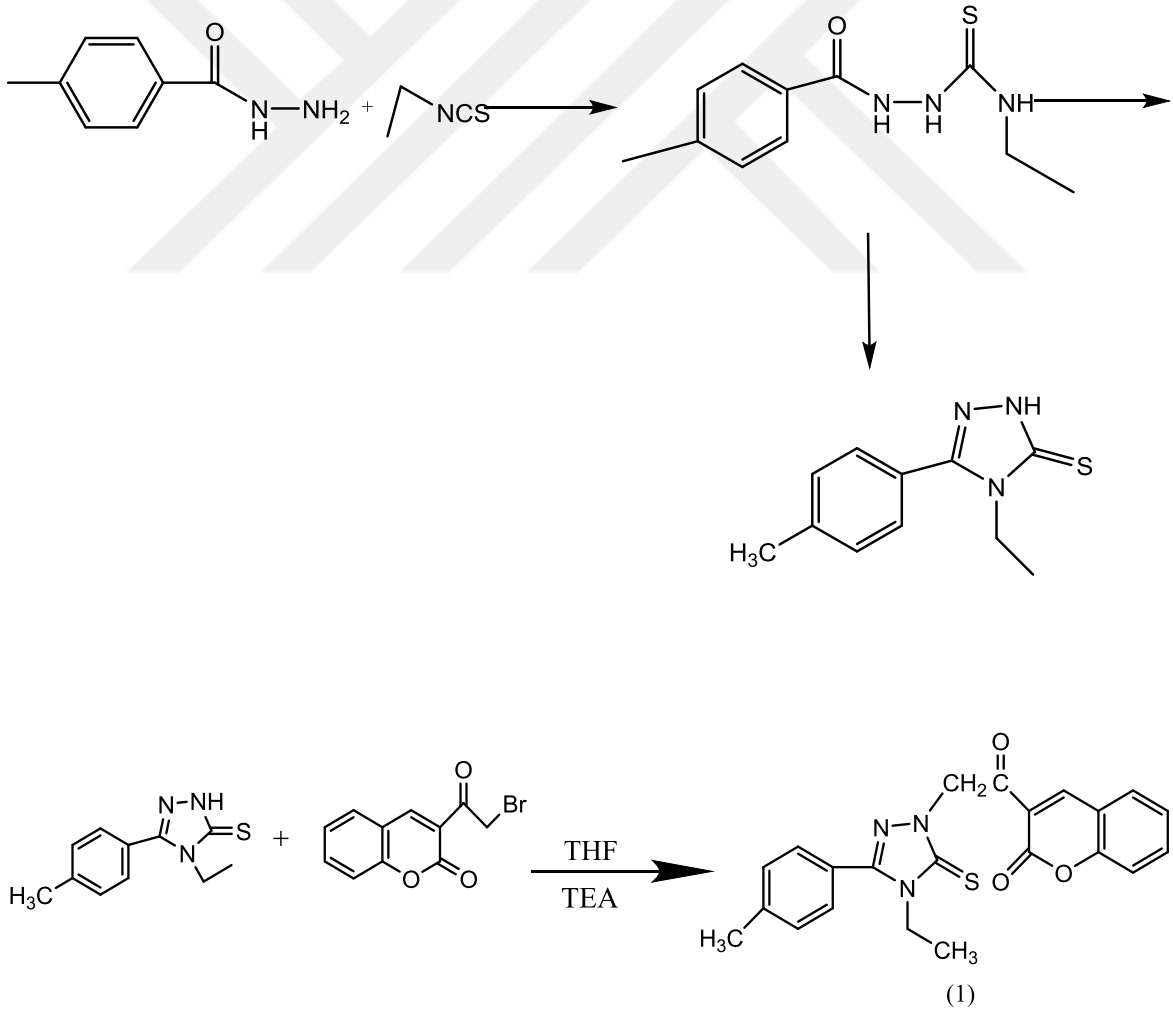
3.4. Spektroskopik Ölçümler

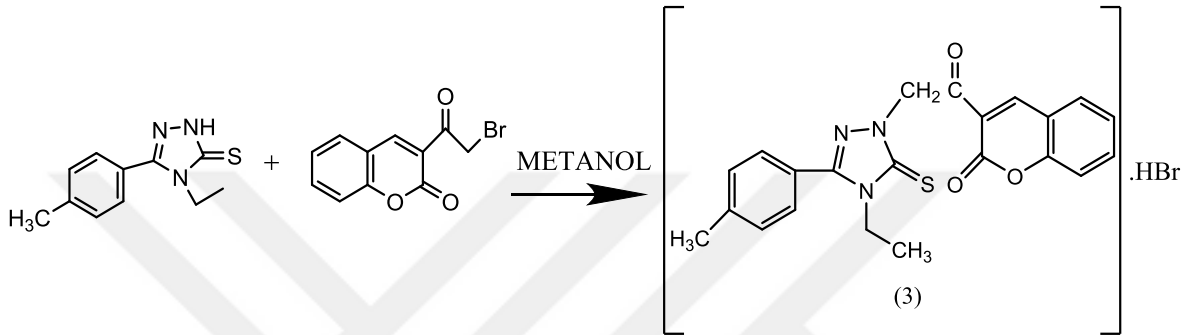
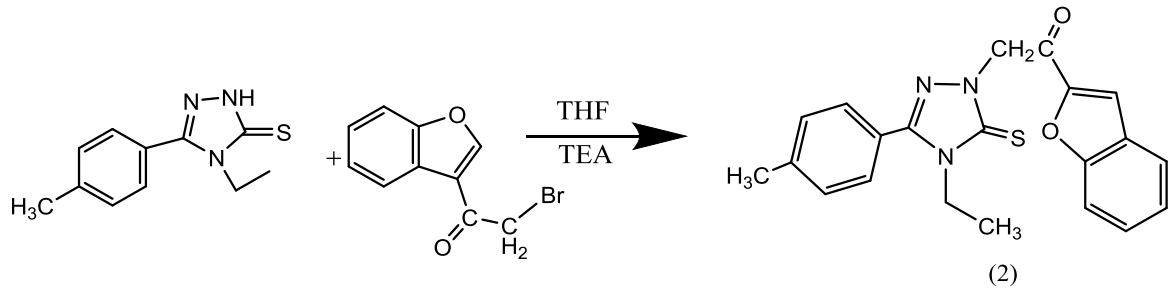
Sentezlenen kimyasal bileşiklerin NMR karakterizasyonları; ¹H-NMR ve ¹³C-NMR'ları BRUKER 300 MHz, (İnönü Üniversitesi, Malatya)

FT-IR spektrumları için PERKIN ELMER Spektrum 100 spektroskopisi (Adıyaman üniversitesi, Adıyaman)

LCMS-MS spektrumları için SHIMADZU – 8040 (Adıyaman üniversitesi, Adıyaman)

3.5. Tepkime Şeması





3.6. Deneysel Çalışmalar

3.6.1. 4-Etil-5-(p-tolil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin sentezi

P-tollil hidrazit ve etil iztiyosiyanat THF (30 ml)' de çözüldü. Reaksiyon karışımı 4 saat 80°C'de kaynatıldı. Elde edilen tiyosemikarbazit bileşiği soğuk THF ile yıkandı. Tiyosemikarbazit bileşiğine 10 mL 4N NaOH çözeltisi eklendi ve reaksiyona 5 saat kaynama sıcaklığında devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımının pH'ı %37 lik HCl ile pH 3-5 aralığına ayarlandı ve ürün süzülerek ayrılıp etil alkolde kristallendirildi (25,26,27).

3.6.2. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) bileşiğinin sentezi

Reaksiyon düzeneğine (40 ml) THF (Tetrahidrofuran) ve 1,1mmol TEA (Trietilamin) ilave edilerek 30 dk karıştırıldı. Oluşan karışıma 1mmol 4-etil-5-(p-tolil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 60 dk daha karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon ortamına 1 mmol (0,28 g) 3-(bromoasetil)kumarin ilave edilerek 24 saat geri soğutucu altında karışım kaynama sıcaklığında reflux edildi, elde edilen ürün süzme işlemi ile reaksiyon ortamından alındı. Vakum altında bulunan sıvı

kısım buharlaştırılarak uzaklaştırıldı. Elde edilen sarı renkli çökelti etil alkol ve suda kristallendirildi.

3.6.3. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) bileşiğinin sentezi

Manyetik karıştırıcıda bulunan 50 ml deney balonuna (40 ml) THF (Tetrahidrofuran) ve 1 mmol TEA (Trietilamin) ilave edilerek 30 dk karıştırıldı. Oluşan karışıma 1 mmol 4-etil-5-(p-tolil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon ilave edilerek oda sıcaklığında 60 dk karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon ortamına 1mmol 2-(bromoasetil)benzofuran ilave edilerek 24 saat geri soğutucu altında kaynama sıcaklığında reflux edildi ve ürün süzülerek reaksiyon ortamından alındı. Vakum altında bulunan sıvı kısım buharlaştırılarak uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün etil alkolde ve suda kristallendirilerek saflaştırıldı.

3.6.4. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) bileşiğinin sentezi

100 ml deney balonuna 50 ml metanol, 1mmol 4-etil-5-(p-tolil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 1 mmol 3-(bromoasetil)kumarin ilave edildi. Geri soğutucu altında sıcaklık kontrollü artırılarak, manyetik karıştırıcıda 24 saat reflux edildi ve ürün süzülerek reaksiyon ortamından alındı. Vakum altında bulunan sıvı kısım buharlaştırılarak uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün etil alkolde ve suda kristallendirilerek saflaştırıldı.

3.6.5. Antitümör aktivite deneyleri

Sentezlenen kimyasal bileşiklerin Antitümör aktivitesini belirleyebilmek için MTT yöntemi kullanıldı. Bu çalışmada kullanılan HT-29, HCT-116 kolon kanseri hücresi, MDA-MB-231 triple negatif meme kanseri hücresi American Type Culture Collection (ATCC)'den temin edildi. Hücreler %10 Fetal Bovine serum (Gibco, Thermo-Fisher Scientific, ABD) ve 100 µg/mL streptomisin/100IU/mL penisilin eklenmiş Dulbecco's Modified Eagle Medium (Gibco, Thermo-Fisher Scientific, ABD) içerisinde 37 °C'de %5 karbon dioksit (CO₂) içeren ortamda kültür edildi. Kültür edilen hücreler yeterli sayıya ulaştığında Tripsin-EDTA ile kaldırıldı ve 96 kuyulu plakalara 1x10⁴ hücre/plaka olacak şekilde ekim yapıldı ve 24 saat inkübatörde bekletildi. İnkübasyon sonrasında hücreler farklı konsantrasyonlarda hazırlanan 4-Etil-5-(p-tolil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon, 1-(Benzofuran-3-il)-2-Bromoethan-1-Bir, 3 - (2 -(4 -Etil - 5 - tiokso- 3(p -tolil)-4, 5-

dihidro- 1H-1,2,4-triazol-1 -il) asetil) -2H- kromen-2 -bir, 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir ve 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid serum içermeyen besiyeri içerisinde maruz bırakıldı ve 24 saat inkübe edildi. Kontrol olarak cis-platin kullanıldı. Sonrasında süpernatant uzaklaştırıldı ve 1:1 oranında hazırlanmış MTT hücrelere verildi ve 45-60 dk 37 °C’de inkübe edildi. Kuyuculardaki boyalar aspire edildi ve dimetilsülfoksit (DMSO) ile boya çözdürüldü. Her bir kuyu Varioscan mikropate okuyucuda (Thermo-Fisher Scientific, ABD) 550 nm dalga boyunda kolorimetrik olarak ölçüldü. Tüm deneyler üç kez tekrar edildi.

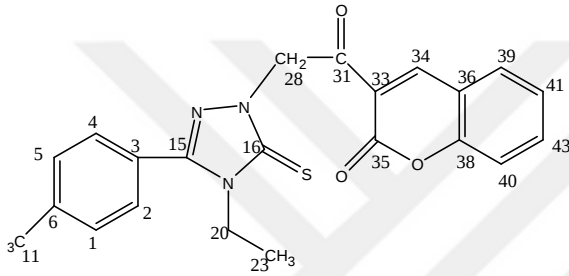


4. BULGULAR VE TARTIŞMALAR

4.1. Deneyisel Bulgular

Bu bölümde sentezlenen bileşikler üzerindeki numaralandırma ¹H ve ¹³C NMR analizleri yapılırken proton ve karbon sayılarının ve yerlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Numaralandırma IUPAC kuralları esas alınmamıştır, yazar tarafından maddelerin karakterizasyonu için hidrojen ve karbon atomlarının yeri belirlenmesi amaçlanmıştır.

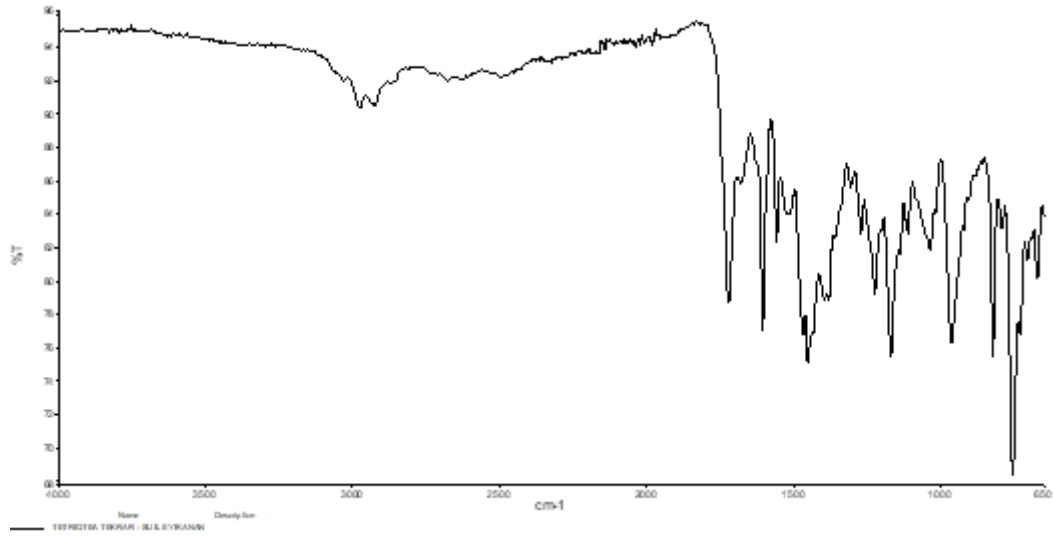
4.1.1. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) karakterizasyonu



Erime Noktası.	: 96°C
% Verim	: 99.3
Kimyasal Formülü	: C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₃ S
Molekül Ağırlığı	: 405,47
Renk.	: Sarı

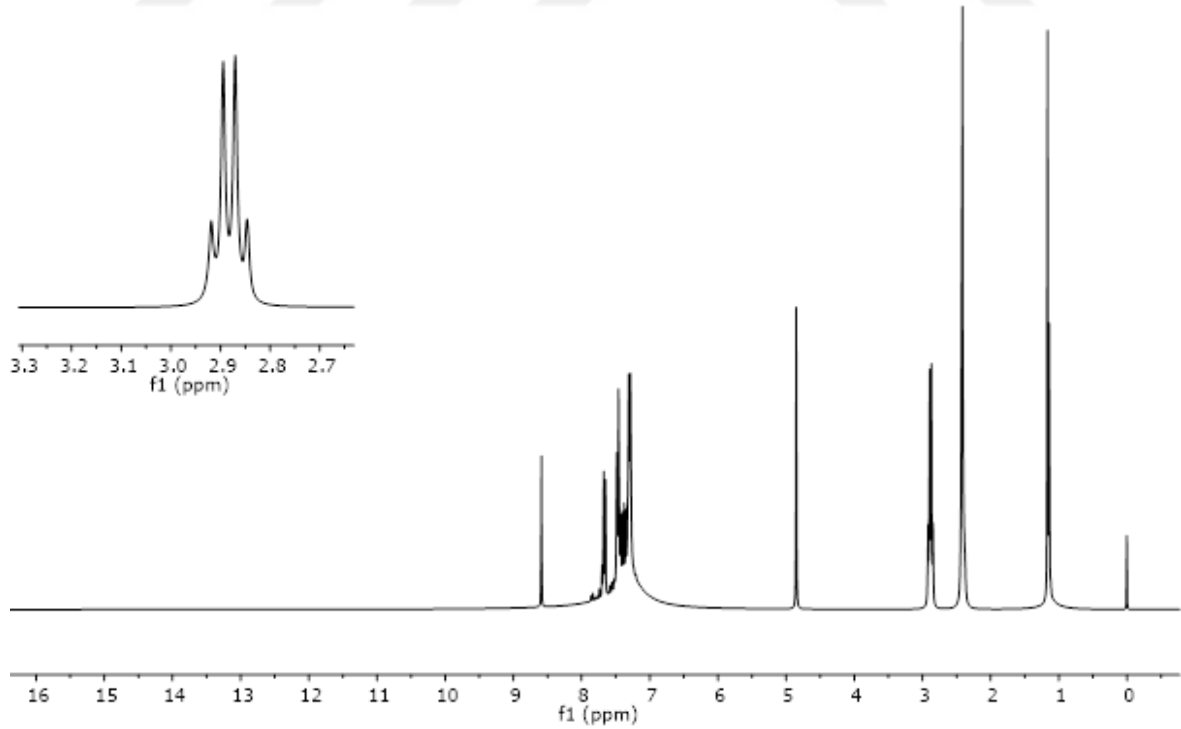
Şekil 4.20. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1)

IR (ATR, cm⁻¹): 3057-3030 (Aromatik C-H gerilme titreşimi), 2977-2924 (Alifatik C-H gerilme titreşimi), 1721 (C=O gerilme titreşimi KUMARİN), 1680 (C=O gerilme titreşimi ASETİL GRUBU), 1606 (Aromatik C=C gerilme titreşimi), 1559 (C=N gerilme titreşimi), 1290 (C=S gerilme titreşimi), 1223 veya 1170 (C-O gerilme titreşimi)



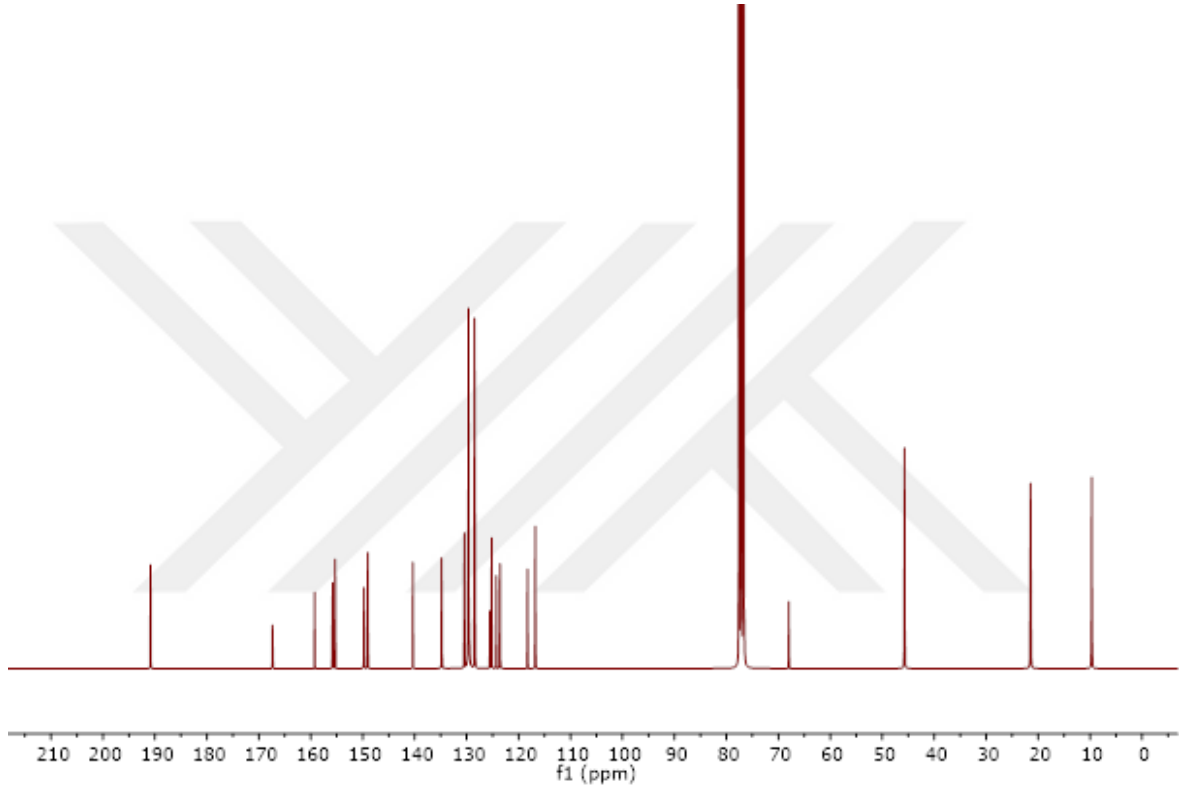
Şekil 4.21. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) deneysel IR spektrumu

¹H-NMR (300 MHz,ppm): (300 MHz, CHCl₃-d) 8.60 (H₃₇, 1H), 7.70-7.30 (Ar-H, H_{9,46,42,8,10,7,45,44}, 8H), 4.84 (H_{29,30} , 2H), 2.88 (H_{21,22} , 2H), 2.40 (H_{13,12,25}, 3H), 1.17 (H_{14,26,24}, 3H)

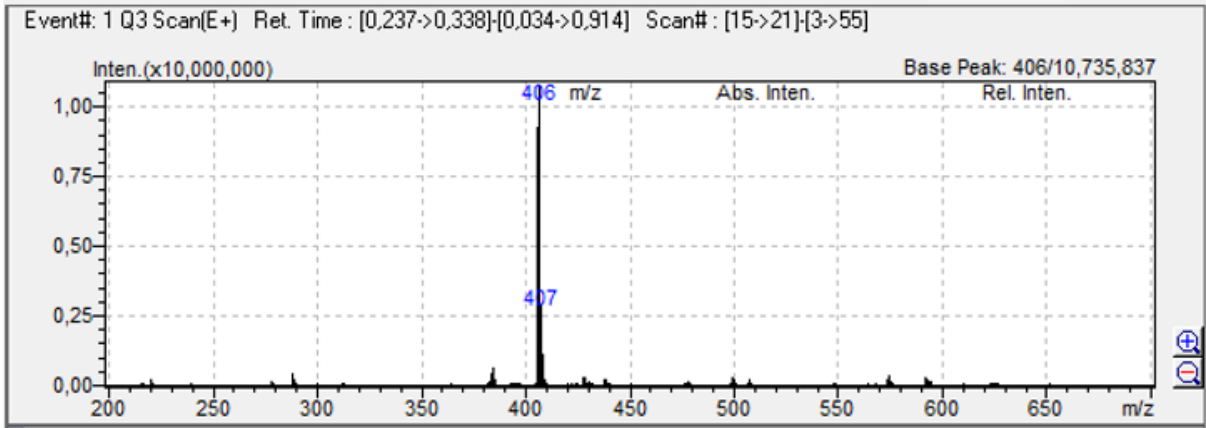


Şekil 4.22. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃-d, 300 MHz)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 190.84 (C31 , 1C), 167.36 (C16 , 1C), 159.25 (C38 , 1C), 155.78 (C35 , 1C), 149.76 (C15 , 1C), 140.33 (C34 , 1C), 134.81 (C6 , 1C), 130.45 (C43 , 1C), 129.73 (C4 , 1C), 129.63 (C5 , 1C), 128.46 (C39 , 1C), 128.38 (C1 , 1C), 125.52 (C2 , 1C), 125.18 (C33 , 1C), 124.26 (C41 , 1C), 123.56 (C3 , 1C), 118.26 (C36 , 1C), 116 (C40 , 1C), 67.97 (C28 , 1C), 45.72 (C20 , 1C), 21.44 (C11 , 1C), 9,67 (C23 , 1C).

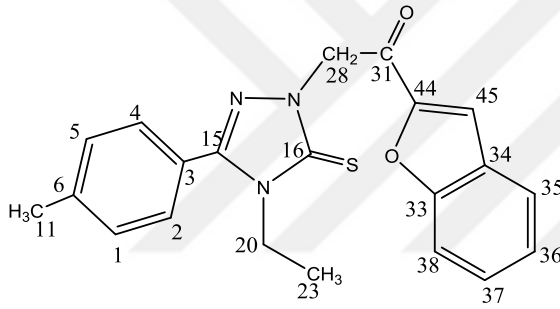


Şekil 4.23. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-d}$, 300 MHz)



Şekil 4.24. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) LC MS-MS spektrumu

4.1.2. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) karakterizasyonu



Erime Noktası : 103 °C

% Verim : 99.1

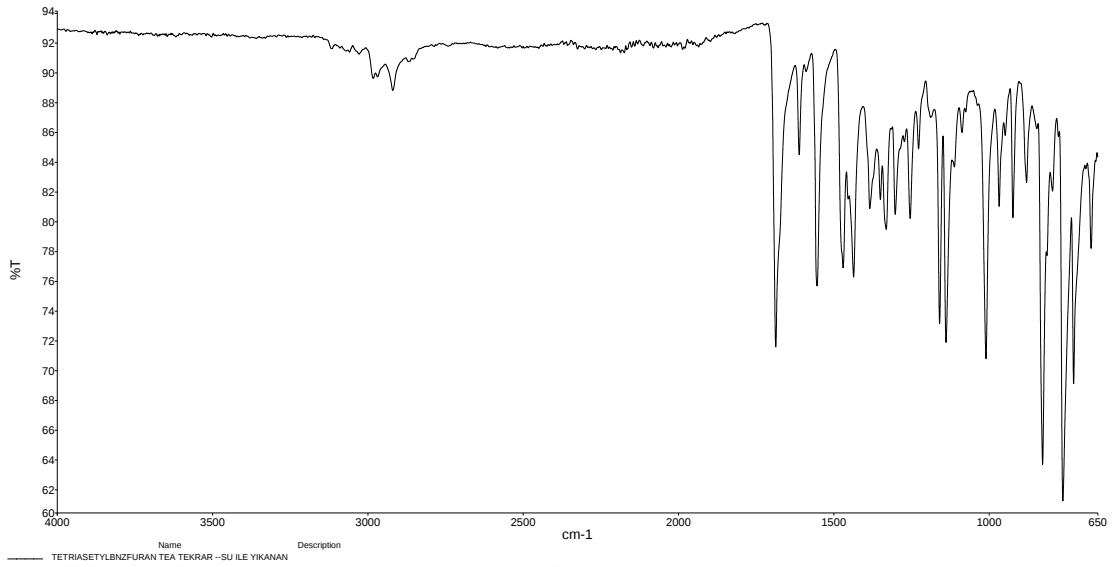
Kimyasal Formülü : C₂₁H₁₉N₃O₂S

Molekül Ağırlığı : 377,46

Renk : Kahverengi

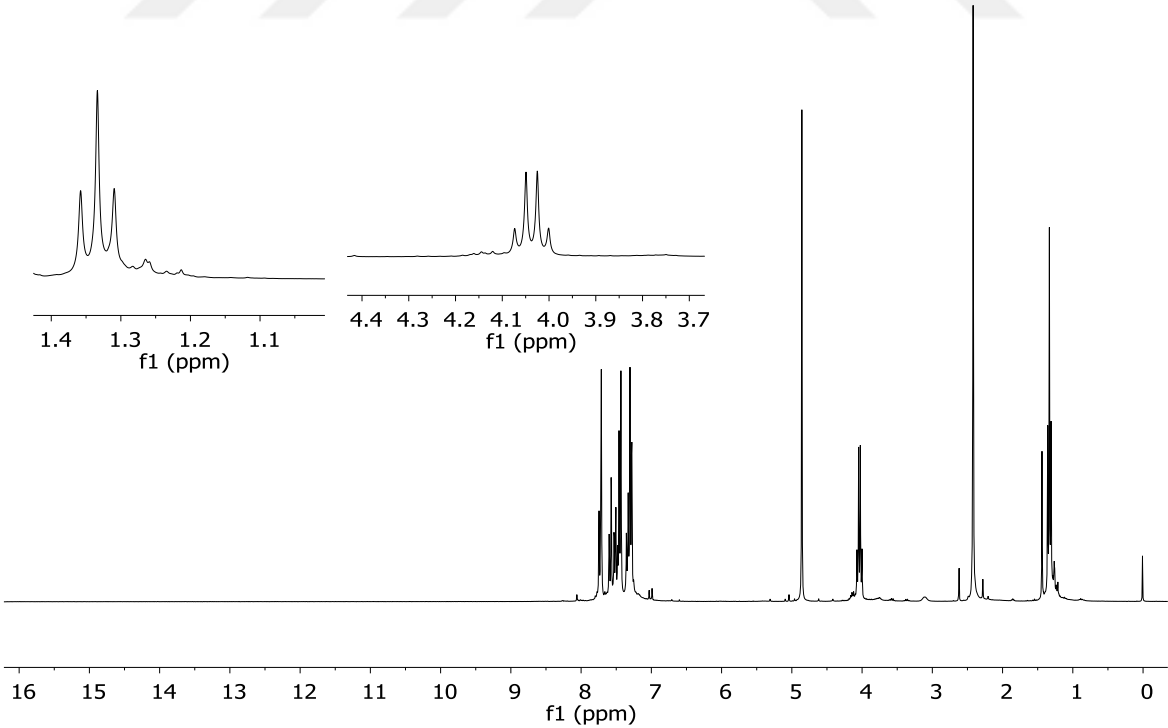
Şekil 4.25. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) bileşiği

IR (ATR, cm⁻¹): 3116-3030 (Aromatik C-H gerilme titreşimi), 2983-2851 (Alifatik C-H gerilme titreşimi), 1688 (C=O gerilme titreşimi), 1612 (Aromatik C=C gerilme titreşimi), 1553 (C=N gerilme titreşimi), 1280 (C=S gerilme titreşimi), 1255 veya 1166 (C-O gerilme titreşimi)



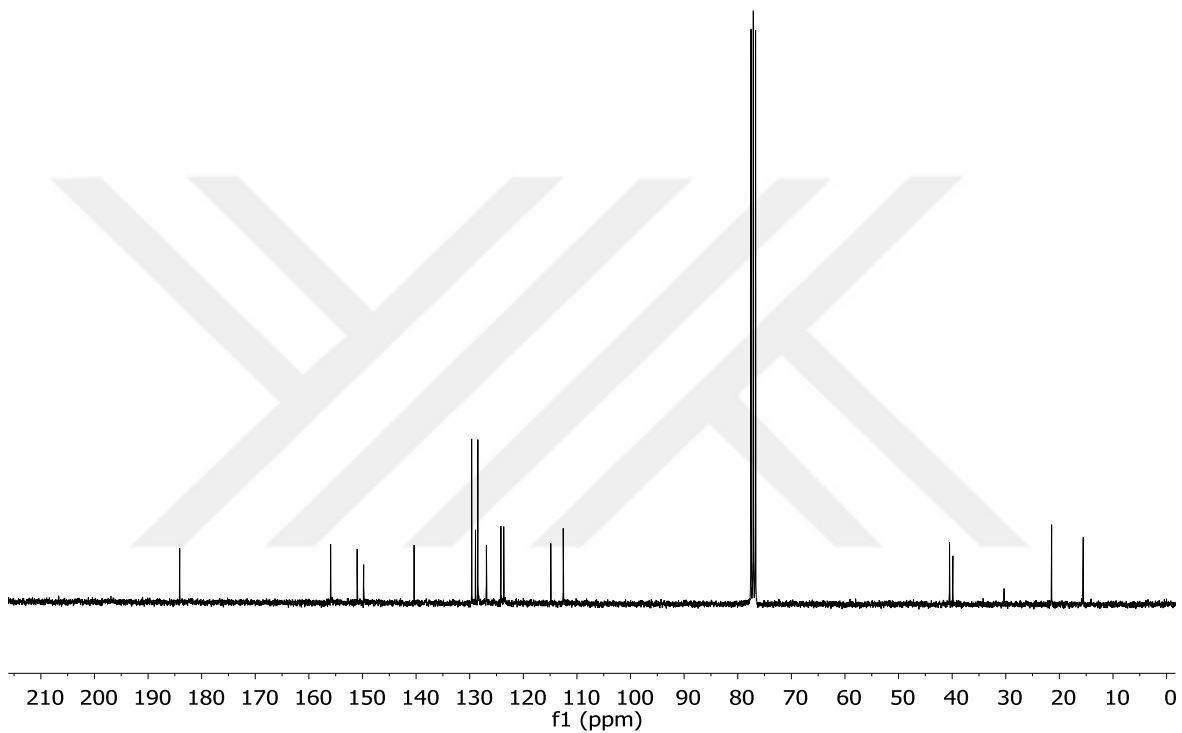
Şekil 4.26. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) deneysel IR spektrumu

¹H-NMR (300 MHz, ppm): (300 MHz, CHCl₃-d) 7.80-7.20 (Ar-H , H_{8,9,46,39,41,40,42,10,7}, 9H), 4.8 (H_{22,29,21}, 3H), 4.1 (H₃₀ , 1H), 2.40 (H_{14,12,13} , 3H), 1.3 (H_{24,25,26} , 3H)

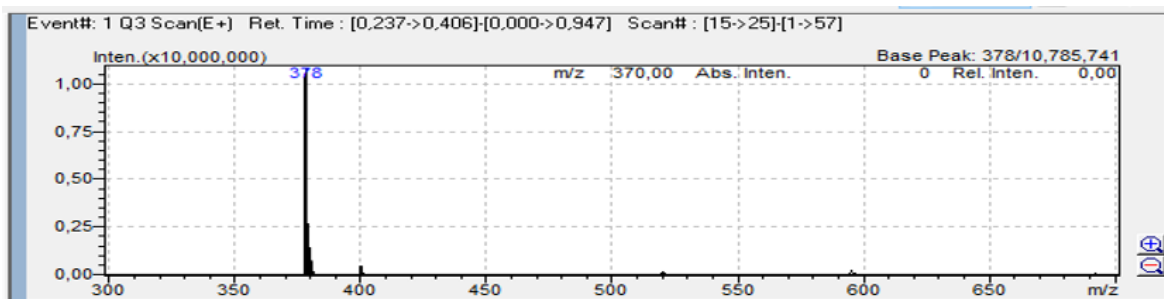


Şekil 4.27. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃-d, 300 MHz)

^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ; 184.00 (C16 , 1C), 155.77 (C31 , 1C), 151.10 (C44 , 1C), 149.82 (C15 , 1C), 140.41 (C33 , 1C), 129.66 (C6 , 1C), 128.93 (C37,5 , 2C), 128.50 (C3,45 , 2C), 126.90 (C34,36 , 2C), 124.23 (C1,2 , 1C), 123.72 (C4 , 1C), 114.86 (C35 , 1C), 112.55 (C38 , 1C), 40.50 (C28 , 1C), 39.83 (C20 , 1C), 21.39 (C11 , 1C), 15.64 (C23 , 1C)

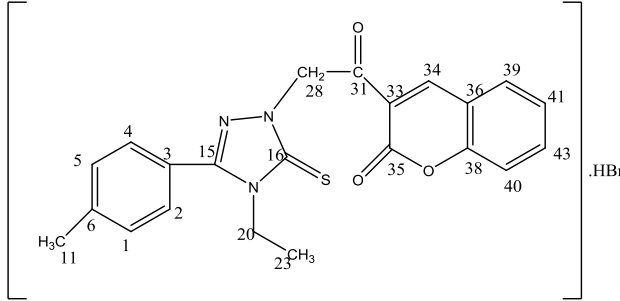


Şekil 4.28. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 -d, 300 MHz)



Şekil 4.29. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) LC MS-MS spektrumu

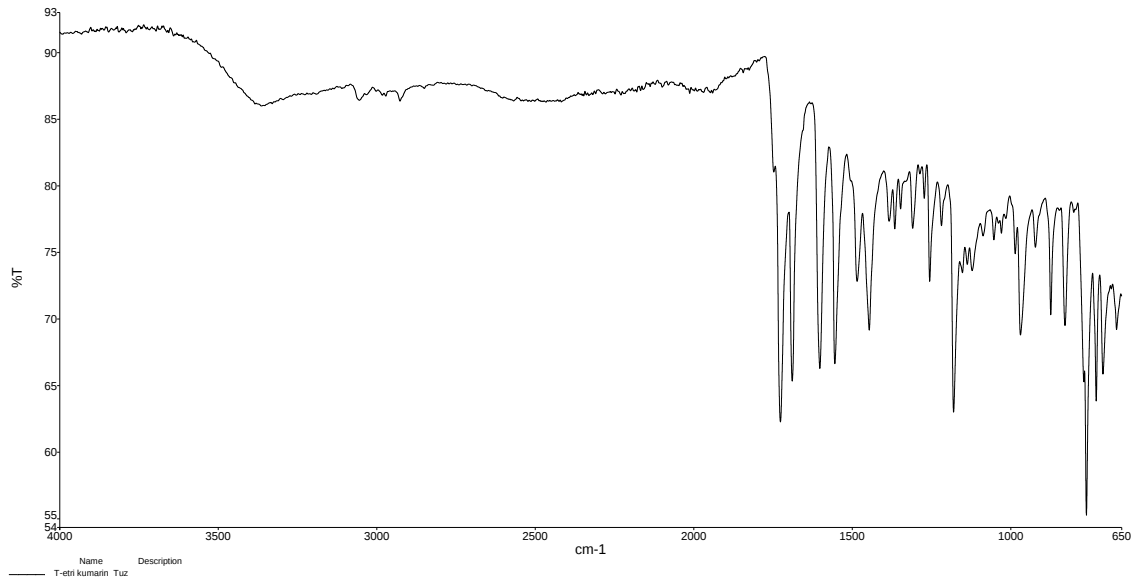
4.1.3. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) karakterizasyonu



Erime Noktası : 145 °C
% Verim : 98.1
Kimyasal Formülü : C₂₂H₂₀BrN₃O₃S
Molekül Ağırlığı : 485
Renk : Sarı

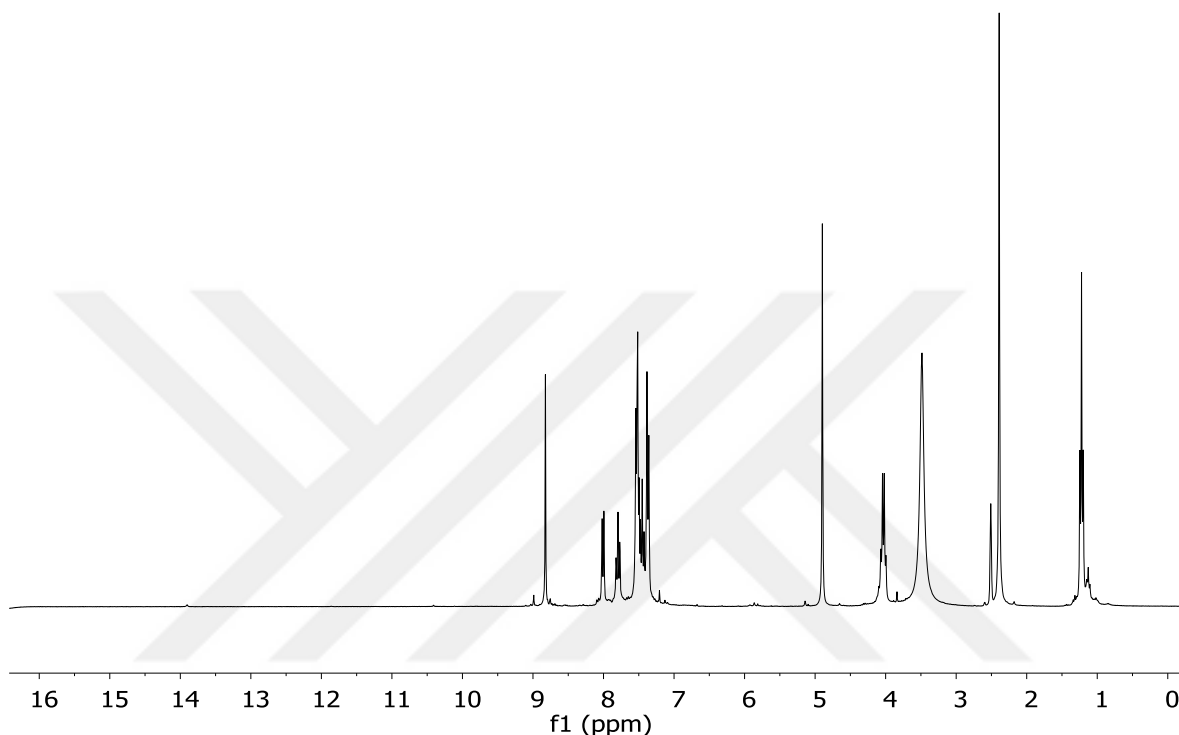
Şekil 4.30. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3)

IR (ATR, cm⁻¹): 3055-3023 (Aromatik C-H gerilme titreşimi), 2983-2923 (Alifatik C-H gerilme titreşimi), 1724 (C=O gerilme titreşimi KUMARİN), 1687 (C=O gerilme titreşimi ASETİL GRUBU), 1604 (Aromatik C=C gerilme titreşimi), 1557 (C=N gerilme titreşimi), 1275 (C=S gerilme titreşimi), 1181 (C-O gerilme titreşimi)



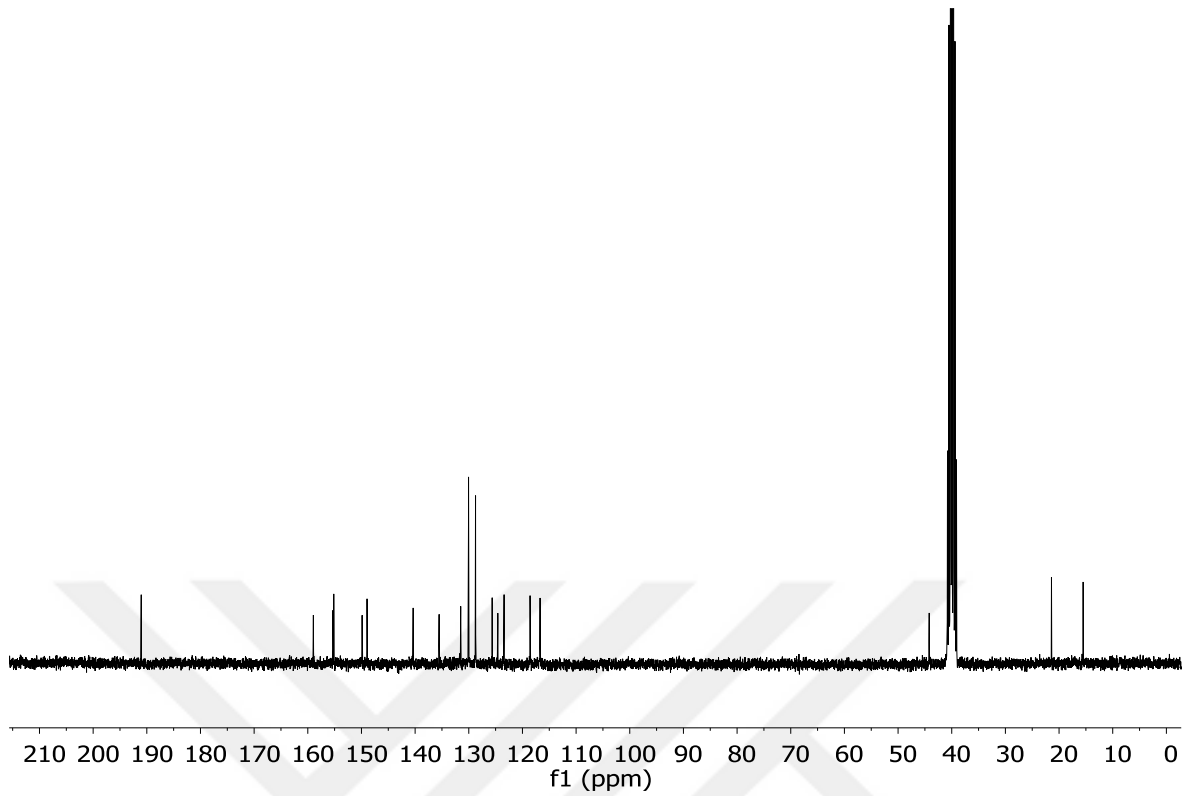
Şekil 4.31. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) deneysel IR spektrumu

¹H-NMR (300 MHz,ppm): (300 MHz, CHCl₃-d) 8.70 (, H_{30,50,29,8,37,9} , 6H), 7.90-7.20 (Ar-H , H_{46,42,10,7,44,45}, 6H), 4,9 (H₂₂ , 1H), 4.1 (H₂₁ , 2H),3.5 (H₁₃, 1H), 2,3 (H_{12,14}, 2H), 1.2 (H_{24,25,26}, 3H)

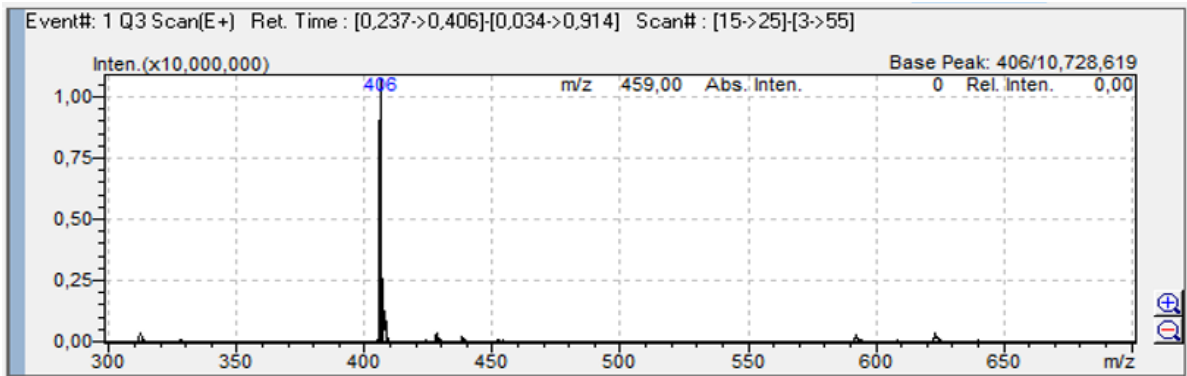


Şekil 4.32. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) 1H-NMR spektrumu (CDCl₃-d, 300 MHz)

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ191.18 (C16, 1C), 158.58 (C35 , 1C), 155.32 (C31 , 1C), 155.25 (C15 , 1C), 149.90 (C38 , 1C), 148.95 (C6 , 1C), 140.37 (C34 , 1C), 135.53 (C33 , 1C), 131.55 (C3,43 , 2C), 130.10 (C5,1 , 2C), 128.76 (C2 , 1C), 125.65 (C39 , 1C), 124.56 (C4 , 1C), 123.36 (C41 , 1C), 118.59 (C36 , 1C), 116.67 (C40 , 1C), 44.18 (C28,20 , 2C), 21.49 (C11 , 1C), 15.51 (C23 , 1C)



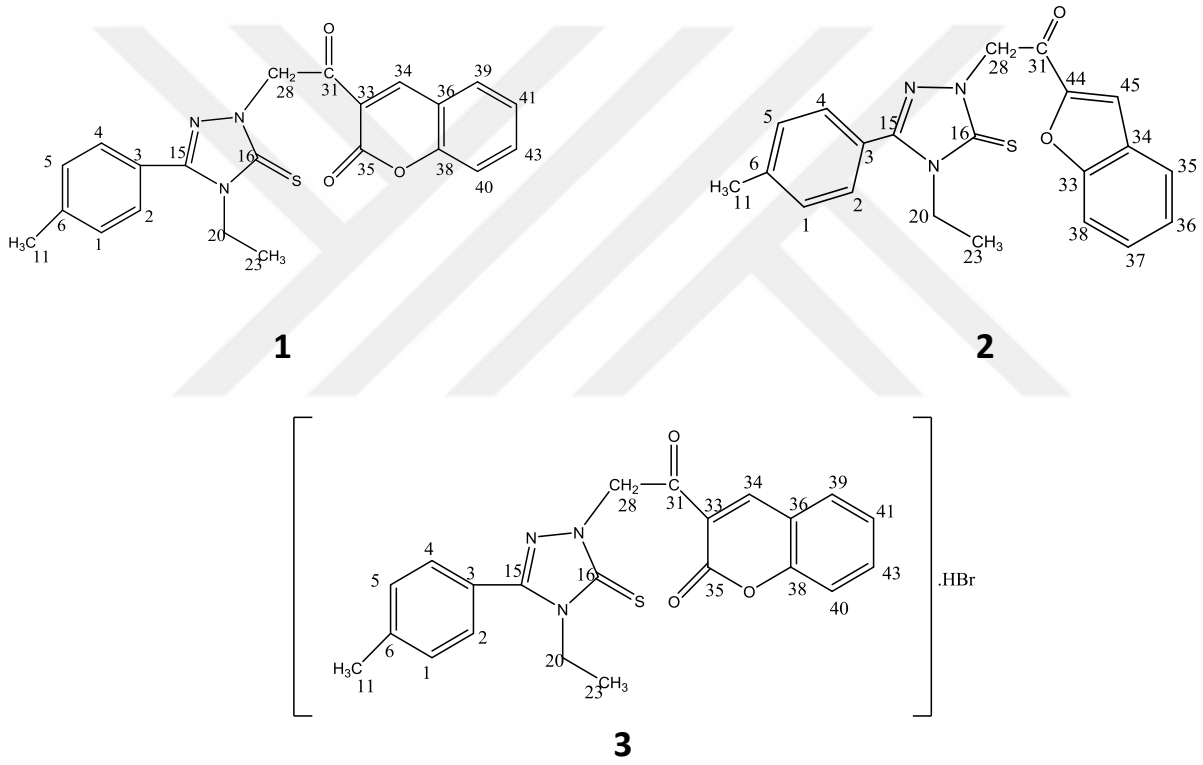
Şekil 4.33. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-d}$, 300 MHz)



Şekil 4.34. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) LC MS-MS spektrumu

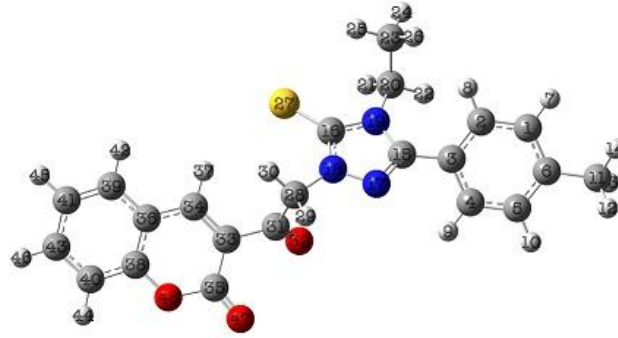
4.2. Teorik Çalışma

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin Crystal Explorer 3.1 yazılımında GAUSSIAN 09 paket programının DFT metodu ile teorik hesaplamaları yapıldı. Elde edilen bileşiklerin optimizasyonu B3LYP/6-311+G(d,p) metodu ile gerçekleştirildi. Gauss View 5.0 ile görselleştirilen bileşiklerin numaralandırılmış ve optimize edilmiş üç boyutlu görünümü, NBO analizi sonuçları, teorik IR, teorik NMR spektrumları, molekül orbital gösterimleri ve HOMO-LUMO enerji yüzeyleri ve MEP haritaları tez çalışması kapsamında hesaplandı.

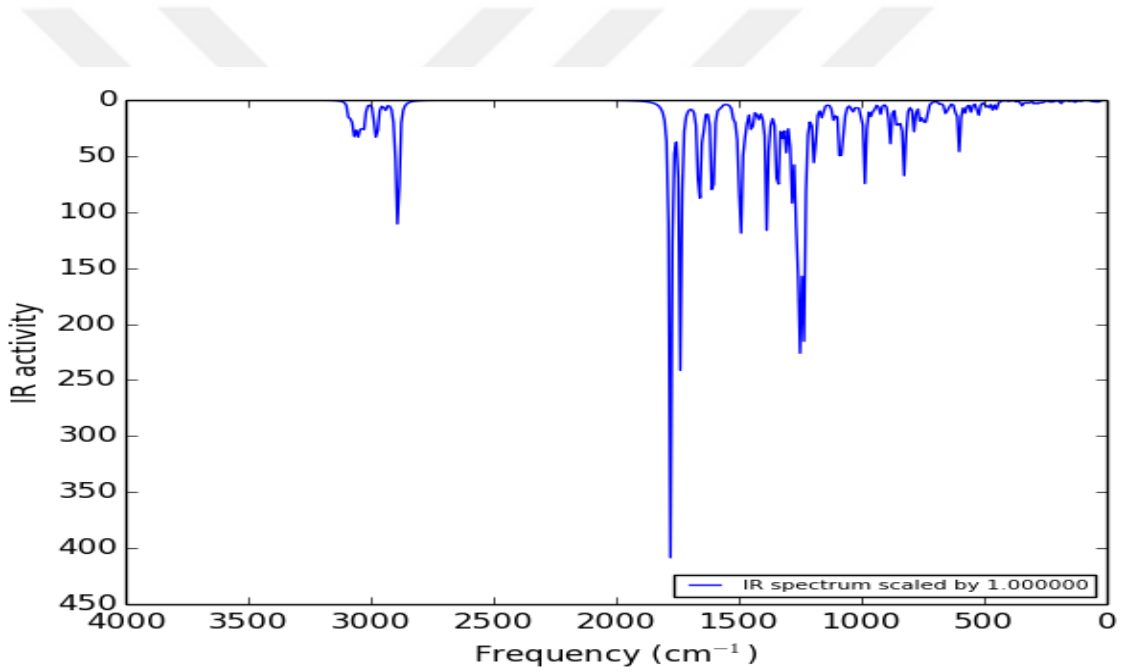


Şekil 4.35. Teorik hesaplamaları yapılan bileşikler

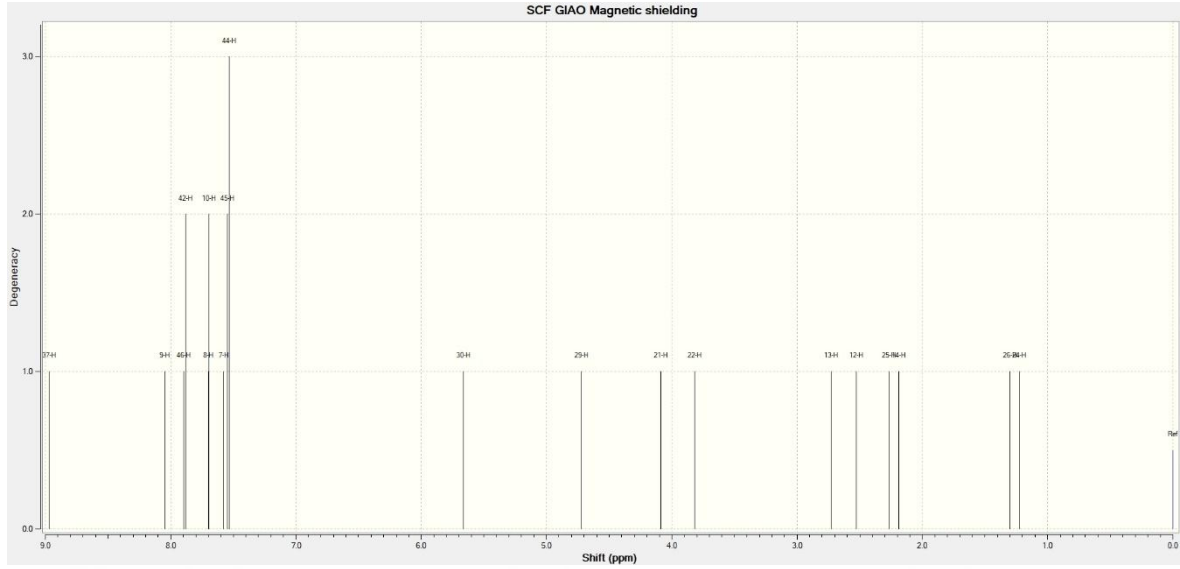
4.2.1. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) analizi



Şekil 4.36. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) GaussView programıyla 3 boyutlu görünümü



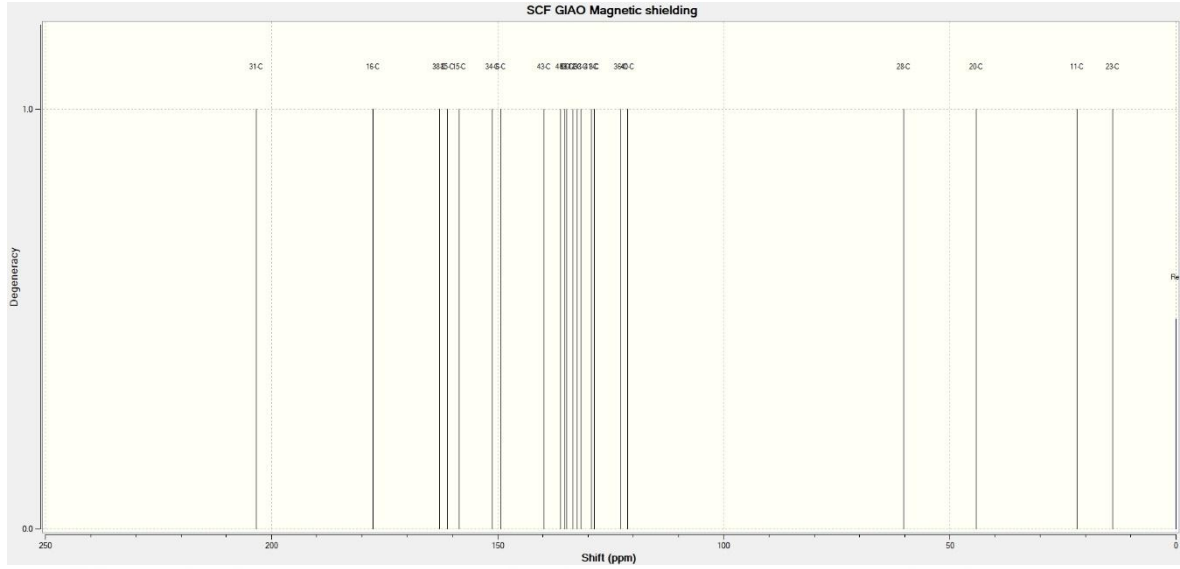
Şekil 4.37. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) teorik IR spektrum



Şekil 4.38. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) teorik 1H-NMR spektrumu

Tablo 4.1. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) deneysel, teorik 1H-NMR verileri ve regresyon analizi

Atom No	Deneysel	Teorik	Regresyon grafiği ve R2 değeri
37	8,6	8,97	
9	7,7	8,05	
46	7,7	7,93	
42	7,7	7,88	
8	7,7	7,7	
10	7,3	7,67	
7	7,3	7,58	
45	7,3	7,55	
44	7,3	7,53	
30	4,84	5,66	
29	4,84	4,72	
21	2,88	4,09	
22	2,88	3,82	
13	2,4	2,73	
12	2,4	2,58	
25	2,4	2,27	
14	1,7	2,19	
26	1,7	1,3	
24	1,17	1,23	



Şekil 4.39. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) teorik ^{13}C -NMR spektrumu

Tablo 4.2. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) deneysel, teorik ^{13}C -NMR verileri ve regresyon analizi

Atom No	Deneysel	Teorik	Regresyon grafiği ve R2 değeri
31	190,84	203,36	
16	167,36	177,58	
38	159,25	162,88	
35	155,78	161,16	
15	149,76	158,47	
34	140,33	151,21	
6	134,81	149,3	
43	130,45	139,79	
4	129,73	136,14	
5	129,63	135,17	
39	128,46	134,75	
1	128,38	133,4	
2	125,52	132,46	
33	125,18	131,63	
41	124,26	129,25	
3	123,56	128,66	
36	118,26	122,82	
40	116	121,33	
28	67,97	60,26	
20	45,72	44,21	
11	21,44	21,95	
23	9,67	14,02	

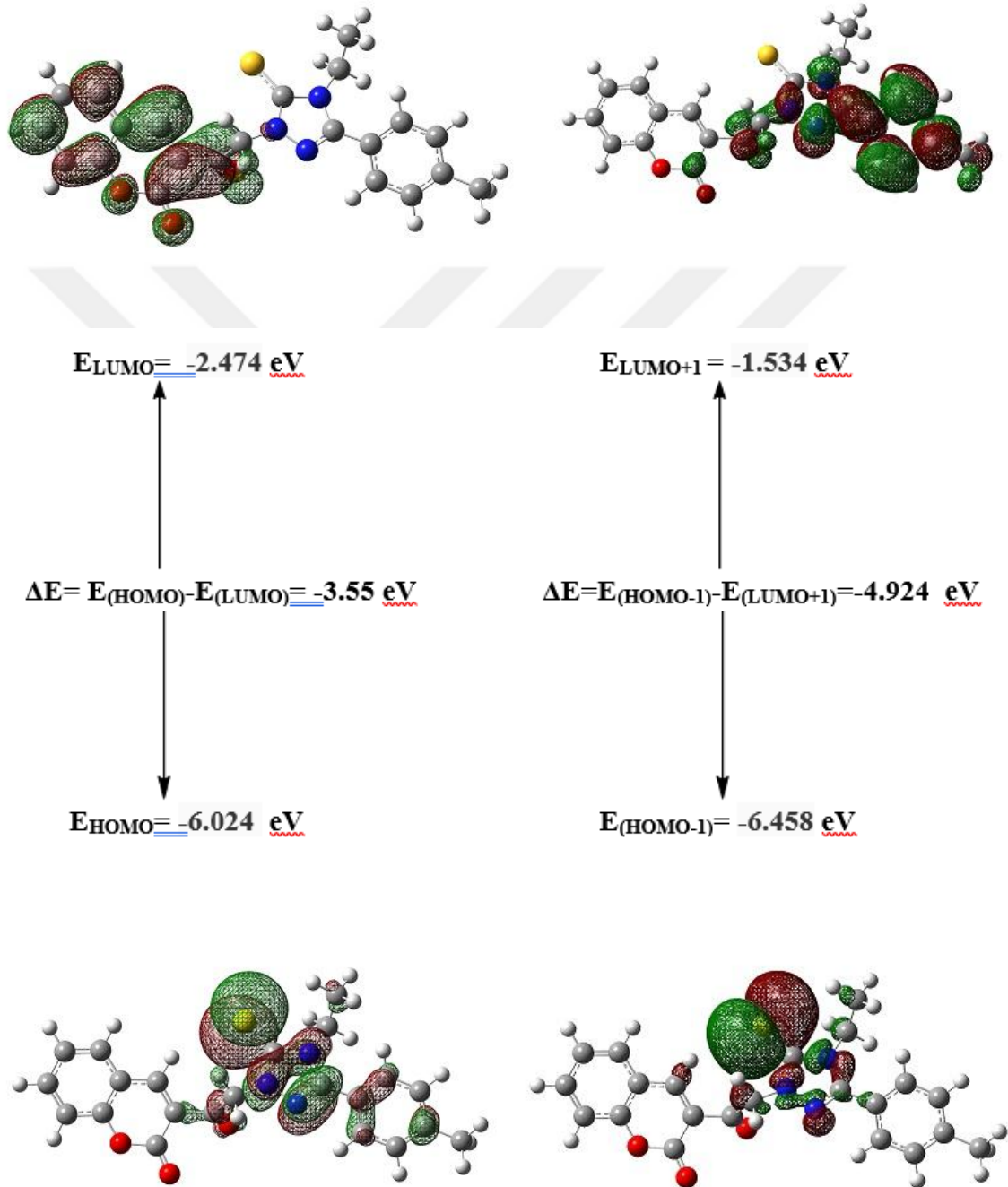
Tablo 4.3. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H kromen-2-bir (1) Mulliken ve Natural Bond Orbital verileri

ATOM NO	Mulliken B3LYP/6-311+G(d,p)	NBO B3LYP/6-311+G(d,p)
1 C	-0.708673	-0.20667
2 C	-0.132660	-0.15790
3 C	0.530330	-0.13069
4 C	-0.098801	-0.13591
5 C	-0.622049	-0.20482
6 C	0.674586	-0.01720
7 H	0.119654	0.20993
8 H	0.121861	0.20558
9 H	0.155807	0.22917
10 H	0.128260	0.21239
11 C	-0.519914	-0.59409
12 H	0.150579	0.21248
13 H	0.172313	0.21846
14 H	0.141556	0.21099
15 C	-0.193375	0.40381
16 C	0.116777	0.24358
17 N	0.085021	-0.27477
18 N	0.340080	-0.26864
19 N	0.145425	-0.46315
20 C	-0.303298	-0.18792
21 H	0.193124	0.23464
22 H	0.169751	0.21418
23 C	-0.391587	-0.58050
24 H	0.148461	0.21094
25 H	0.178532	0.22076
26 H	0.130985	0.18718
27 S	-0.719260	-0.23095
28 C	-0.597332	-0.26027
29 H	0.210990	0.26094
30 H	0.207231	0.23312
31 C	0.019166	0.54510
32 O	-0.159877	-0.48945
33 C	0.411813	-0.14334
34 C	0.368572	-0.12665
35 C	-0.042660	0.73456
36 C	1.315829	-0.15592
37 H	0.184464	0.25287
38 C	-1.464279	0.34953
39 C	-0.127950	-0.15353
40 C	-0.179730	-0.23445
41 C	-0.139551	-0.22113
42 H	0.139725	0.21943
43 C	-0.208082	-0.17076
44 H	0.141121	0.23103
45 H	0.134790	0.21376
46 H	0.139652	0.21389
47 O	-0.253284	-0.56027
48 O	-0.114096	-0.49252

Tablo 4.4. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) Natural Bond Orbital analizi

Donor NBO	Acceptor NBO	E (2) kcal/mol
BD (2) C ₃₃ – C ₃₄	RY* (17) C ₃₈	222.77
BD (2) C ₃₃ – C ₃₄	RY* (4) C ₄₀	178.66
BD (2) C ₃₃ – C ₃₄	BD*(2) C ₃₅ – O ₄₇	31.35
BD (2) C ₃₅ – O ₄₇	RY*(11) C ₃₆	23.66
BD (2) C ₃₅ – O ₄₇	RY*(17) C ₃₈	574.50
BD (2) C ₃₅ – O ₄₇	RY*(4) C ₄₀	507.56
BD (2) C ₃₅ – O ₄₇	RY*(9) O ₄₈	23.65
BD (2) C ₃₆ – C ₃₉	RY*(17) C ₃₈	124.95
BD (2) C ₃₆ – C ₃₉	RY*(4) C ₄₀	90.77
BD (2) C ₃₈ – C ₄₀	RY*(17) C ₃₈	794.14
BD (2) C ₃₈ – C ₄₀	RY*(4) C ₄₀	646.15
BD (2) C ₃₈ – C ₄₀	BD*(2) C ₃₆ – C ₃₉	24.53
BD (2) C ₄₁ – C ₄₃	BD*(2) C ₃₆ – C ₃₉	23.28
BD (2) C ₄₁ – C ₄₃	BD*(2) C ₃₈ – C ₄₀	17.17
LP (1) N ₁₈	LP*(1) C ₁₆	122.27
LP (1) N ₁₉	LP*(1) C ₁₆	118.07
LP (3) S ₂₇	LP*(1) C ₁₆	330.25
LP (2) O ₄₈	RY*(10) C ₃₆	50.84
LP (2) O ₄₈	RY*(14) C ₃₆	32.69
LP (2) O ₄₈	RY*(17) C ₃₈	1615.95
LP (2) O ₄₈	RY*(4) C ₄₀	1349.71
LP (2) O ₄₈	RY*(9) O ₄₈	54.98
LP (2) O ₄₈	BD*(2) C ₃₅ – O ₄₇	47.71
LP (2) O ₄₈	BD*(2) C ₃₃ – C ₃₄	32.99
LP (2) O ₄₈	BD*(1) C ₃₉ – H ₄₂	156.63
BD*(2) C ₁ – C ₂	BD*(2) C ₅ – C ₆	268.94
BD*(2) C ₃₅ – O ₄₇	BD*(2) C ₃₃ – C ₃₄	40.71
BD*(2) C ₃₆ – C ₃₉	BD*(2) C ₃₃ – C ₃₄	56.96
BD*(2) C ₃₆ – C ₃₉	BD*(2) C ₃₈ – C ₄₀	196.13

Şekil 37’de görüldüğü üzere, 1’nolu bileşiğin elektron yoğunluğu HOMO ve HOMO-1 orbitallerinde triazol halkası ve kükürt üzerinde, LUMO ve LUMO+1 orbitalleri ise kumarin halkası üzerinde yoğunlaşmıştır. Burada elektron yük akışının triazol halkasından kumarin halkasına doğru olduğu söylenebilir.

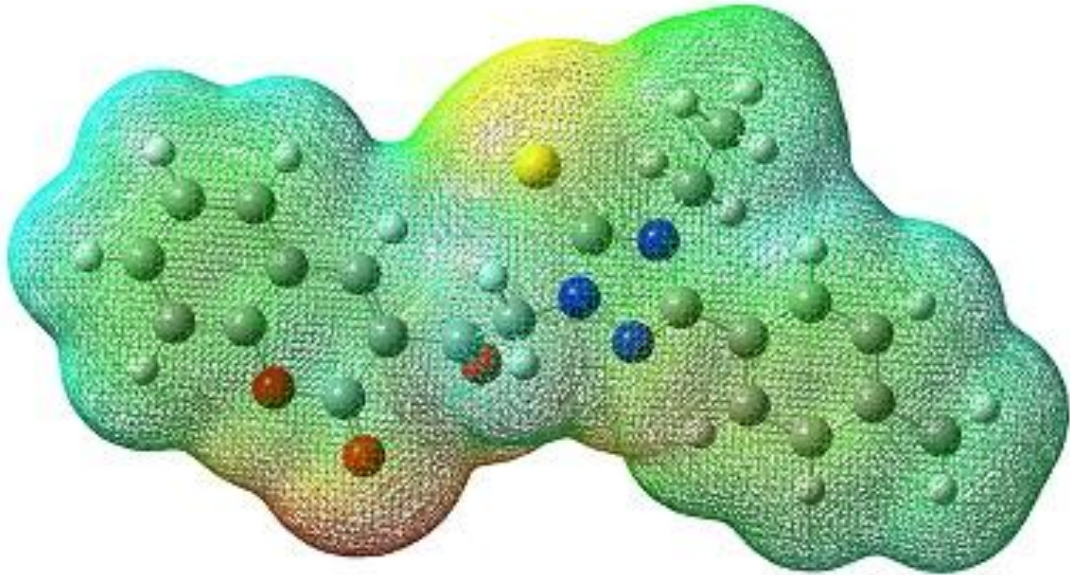


Şekil 4.40. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) HOMO-LUMO enerji, hesapları ve düzeyleri

Tablo 4.5. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) hesaplanan moleküler parametreleri

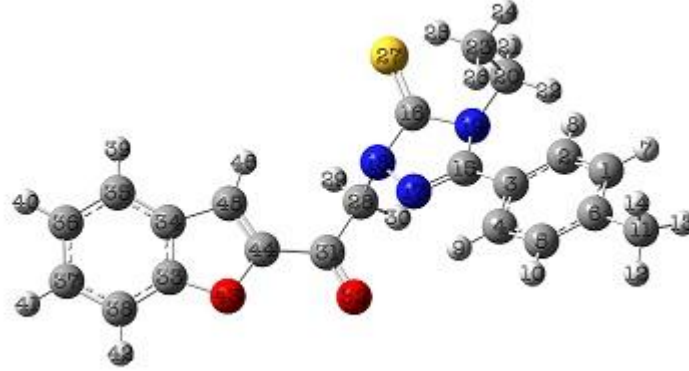
LUMO	-0,09093
LUMO+1	-0,05639
HOMO	-0,22136
HOMO-1	-0,23731
$\Delta E_{(HOMO-1-LUMO+1)}$	-0,18092
$\Delta E_{(HOMO-LUMO)}$	-0,13043
Elektronik Kimyasal Potansiyel (Pi)	-0,15615
Kimyasal Sertlik	0,065215
Elektronegatiflik (χ)	0,156145
Elektronik Yük (ΔN_{max})	2,394311
Global Yumuşaklık (S)	15,3339
Global Elektrofillik (ω)	0,37386

1'olu bileşiğin MEP haritasına göre; elektron yoğunluğunun fazla olduğu negatif bölgelerin (kırmızı renk) kumarin halkasının oksijen atomlarına ve negatif bölgelerin (sarı renk) triazol halkasındaki kükürt atomunun bulunduğu yerlere ait olduğu görülmektedir. Elektron yoğunluğunun az olduğu pozitif bölgelerin (yeşil renk) ise benzen halkasına bağlı hidrojenlerin olduğu yerler olarak belirlenmiştir (Şekil 38).

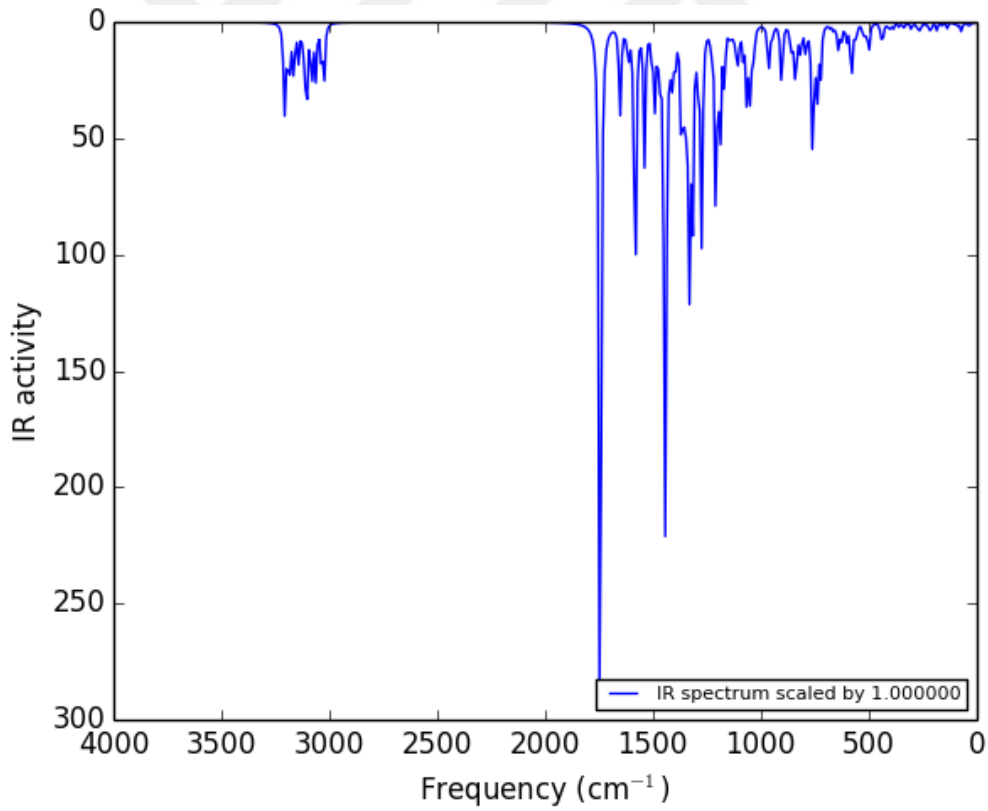


Şekil 4.41. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir (1) MEP haritası

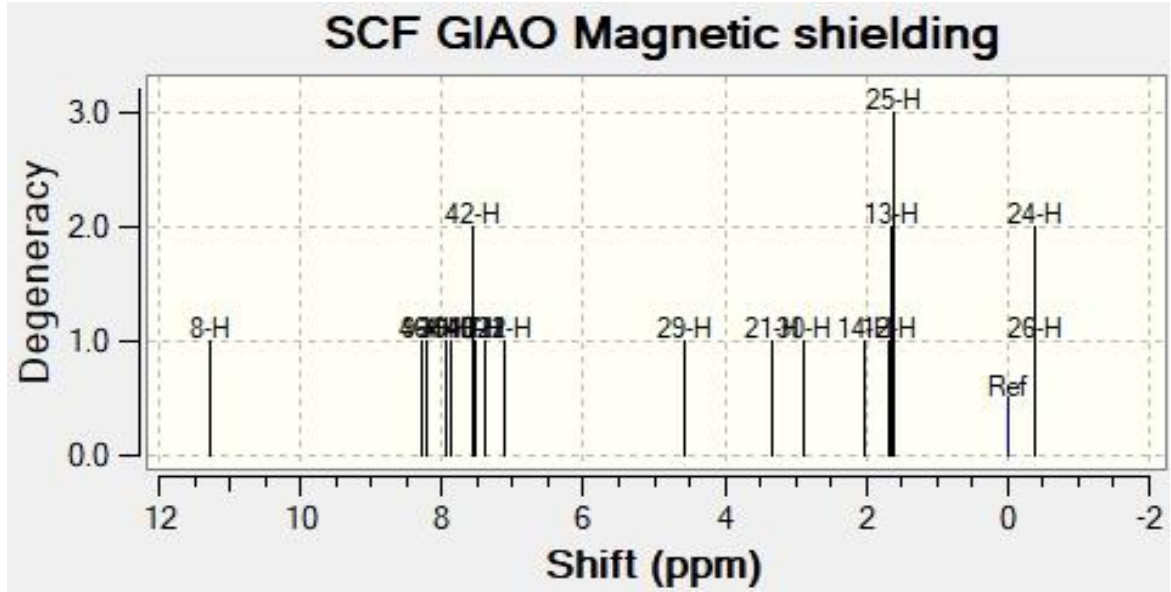
4.2.2. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) analizi



Şekil 4.42. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) GaussView programıyla 3 boyutlu görünümü



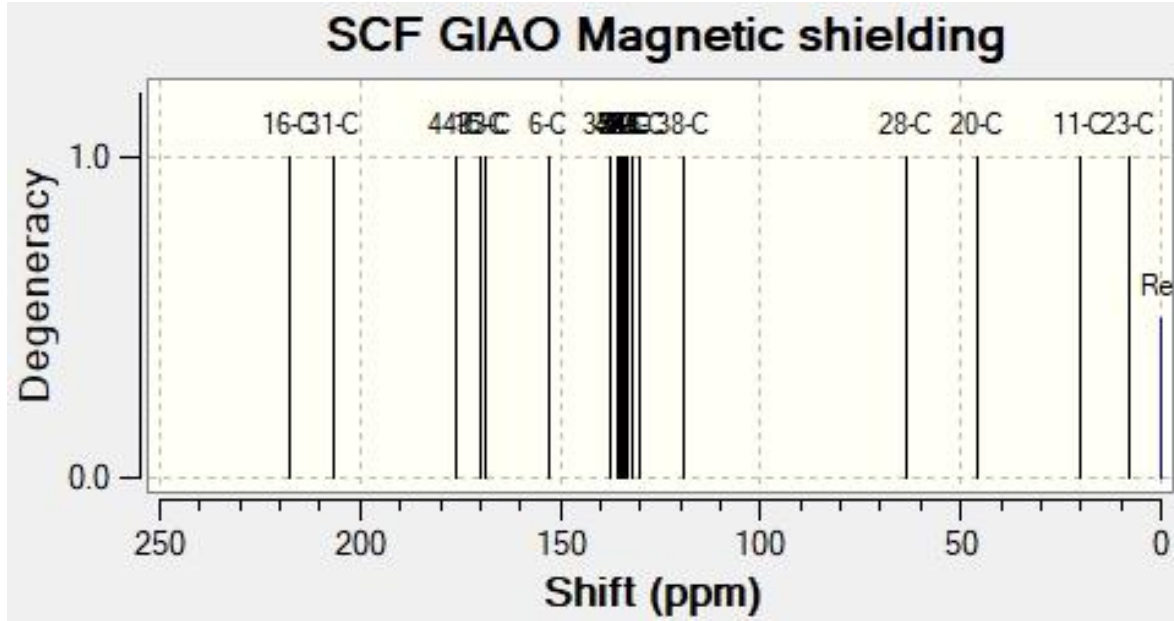
Şekil 4.43. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) teorik IR spektrum



Şekil 4.44. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) teorik ^1H -NMR spektrumu

Tablo 4.6. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) deneysel, teorik ^1H -NMR verileri ve regresyon analizi

Atom No	Deneysel	Teorik	Regresyon grafiği ve R2 değeri
8	7,8	11,26	
9	7,8	8,27	
46	7,8	7,94	
39	7,8	7,88	
41	7,2	7,57	
40	7,2	7,57	
42	7,2	7,57	
10	7,2	7,51	
7	7,2	7,38	
22	4,8	7,16	
29	4,8	4,58	
21	4,8	3,32	
30	4,1	2,88	
14	2,4	2,02	
12	2,4	1,67	
13	2,4	1,64	
25	1,3	1,61	
26	1,3	-0,38	
24	1,3	-0,39	



Şekil 4.45. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) teorik ^{13}C -NMR spektrumu

Tablo 4.7. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) deneysel, teorik ^{13}C -NMR verileri ve regresyon analizi

Atom No	Deneysel	Teorik	Regresyon grafiği ve R2 değeri
16	184	217,56	
31	155,77	206,51	
44	151,1	176,03	
15	149,82	169,96	
33	140,41	168,44	
6	129,66	153,08	
37	128,93	137,23	
5	128,93	135,48	
3	128,5	134,8	
45	128,5	134,38	
34	126,9	133,91	
36	126,9	133,84	
1	124,23	133,63	
2	124,23	133,48	
4	123,72	132,24	
35	114,86	130,14	
38	112,93	119,04	
28	40,5	63,48	
20	39,82	45,61	
11	21,39	20,12	
23	15,64	8,17	

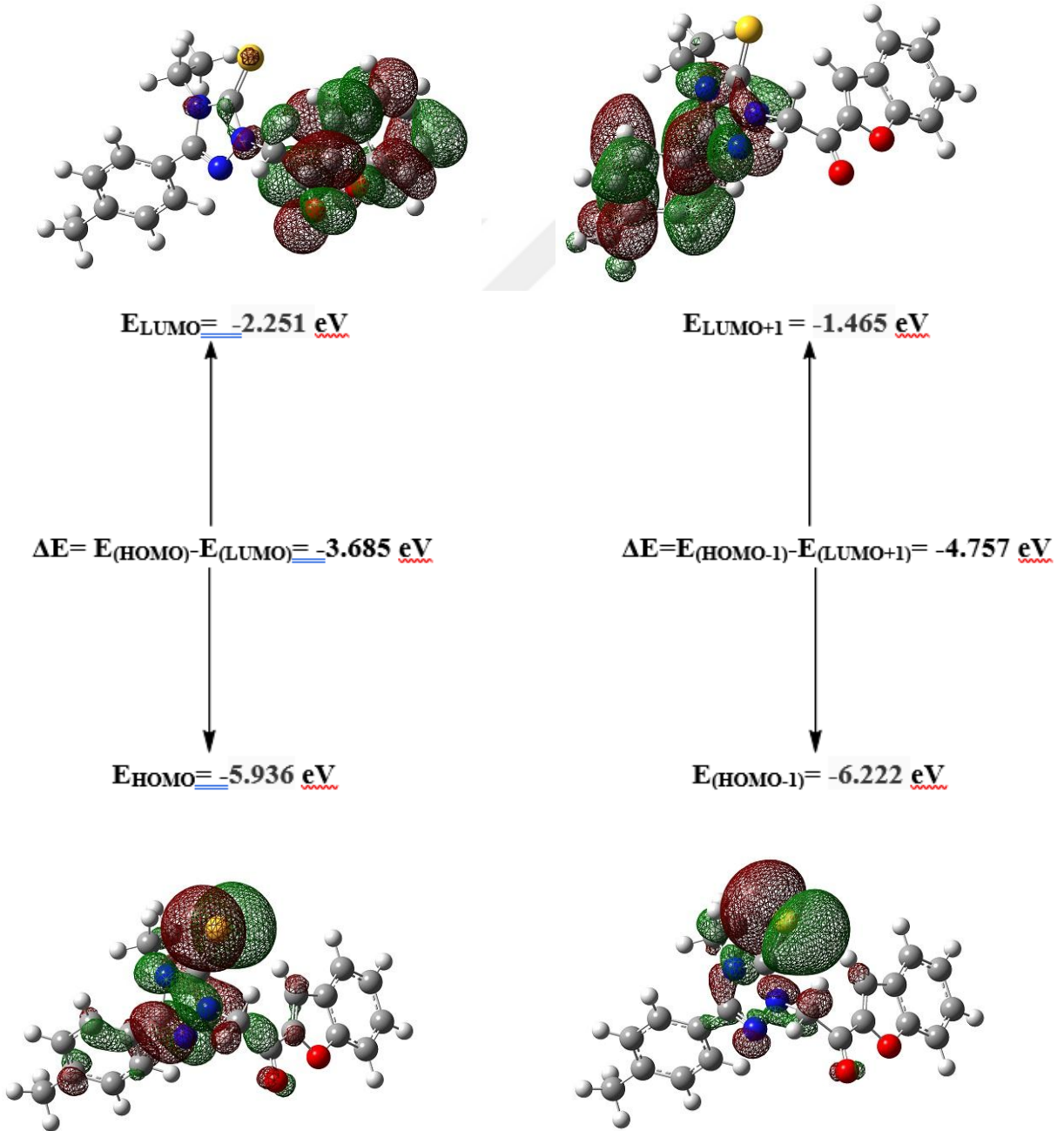
Tablo 4.8. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) Mulliken ve Natural Bond Orbital verileri

ATOM NO	Mulliken B3LYP/6-311+G(d,p)	NBO B3LYP/6-311+G(d,p)
1 C	-0.671442	-0.18932
2 C	-0.142555	-0.17275
3 C	0.383845	-0.11341
4 C	-0.001164	-0.14874
5 C	-0.736917	-0.18710
6 C	0.671955	-0.02851
7 H	0.124494	0.20685
8 H	0.127202	0.20836
9 H	0.151530	0.22226
10 H	0.127292	0.20811
11 C	-0.497514	-0.59351
12 H	0.148259	0.21226
13 H	0.145149	0.21057
14 H	0.173984	0.21737
15 C	-0.163469	0.39835
16 C	0.097436	0.25977
17 N	0.028467	-0.27956
18 N	0.306500	-0.27168
19 N	0.190345	-0.45473
20 C	-0.121078	-0.18036
21 H	0.194291	0.23331
22 H	0.135902	0.20596
23 C	-0.542372	-0.58598
24 H	0.149747	0.20953
25 H	0.171796	0.21696
26 H	0.147377	0.20335
27 S	-0.720514	-0.26716
28 C	0.073247	-0.25288
29 H	0.208979	0.25431
30 H	0.190744	0.23414
31 C	-0.508427	0.50328
32 O	-0.205885	-0.51422
33 C	-0.389585	0.32912
34 C	0.854980	-0.12820
35 C	-0.444904	-0.17389
36 C	-0.089566	-0.21800
37 C	-0.205498	-0.18570
38 C	-0.391145	-0.24008
39 H	0.131040	0.21462
40 H	0.130347	0.20970
41 H	0.133750	0.20959
42 H	0.132836	0.22631
43 O	-0.010381	-0.45041
44 C	0.219050	0.20456
45 C	0.159644	-0.21180
46 H	0.132228	0.24947

Tablo 4.9. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) Natural Bond Orbital analizi

Donor NBO	Acceptor NBO	E (2) kcal/mol
BD (1) C ₂₀ – H ₂₁	RY*(5) C ₁₁	6475.37
BD (1) C ₂₀ – H ₂₁	RY*(13) C ₃₃	6095.61
BD (1) C ₂₀ – H ₂₁	RY*(1) C ₃₄	27171.78
BD (1) C ₃₄ – C ₄₅	BD*(1) C ₃₄ – C ₄₅	8842.33
BD (1) C ₃₄ – C ₄₅	BD*(2) C ₃₅ – C ₃₆	3930.95
BD (1) C ₄₄ – C ₄₅	RY*(8) C ₁₁	2977.71
BD (2) C ₄₄ – C ₄₅	RY*(8) C ₁₁	6599.75
BD (2) C ₄₄ – C ₄₅	BD*(2) C ₃₅ – C ₃₆	11110.51
CR (2) S ₂₇	RY*(1) C ₄₅	3878.59
CR (1) C ₄₅	RY*(1) C ₄₅	9147.84
CR (1) C ₄₅	RY*(1) H ₄₆	14707.63
CR (1) C ₄₅	BD*(1) C ₃₈ – H ₄₂	10076.70
LP (1) N ₁₇	RY*(8) C ₁₁	10694.52
BD*(2) C ₃₁ – O ₃₂	RY*(1) C ₄₅	24095.89
BD*(2) C ₃₁ – O ₃₂	RY*(8) C ₄₅	4741.34
BD*(2) C ₃₁ – O ₃₂	RY*(13) C ₄₅	3021.64
BD*(2) C ₃₁ – O ₃₂	BD*(2) C ₃₃ – C ₃₄	14575.35
BD*(2) C ₃₁ – O ₃₂	BD*(1) C ₃₅ – C ₃₆	2829.05
BD*(2) C ₃₁ – O ₃₂	BD*(1) C ₃₈ – H ₄₂	15802.36
BD*(2) C ₃₃ – C ₃₄	RY*(8) C ₄₅	78887.15
BD*(2) C ₃₃ – C ₃₄	RY*(13) C ₄₅	23865.73
BD*(2) C ₃₃ – C ₃₄	BD*(1) C ₃₅ – C ₃₆	22617.96
BD*(2) C ₃₇ – C ₃₈	BD*(1) N ₁₈ – C ₂₈	9898.06
BD*(2) C ₄₄ – C ₄₅	RY*(4) C ₁₁	19482.84
BD*(2) C ₄₄ – C ₄₅	RY*(8) C ₄₅	4805.45
BD*(2) C ₄₄ – C ₄₅	RY*(13) C ₄₅	3953.83
BD*(2) C ₄₄ – C ₄₅	RY*(1) H ₄₆	7532.36
BD*(2) C ₄₄ – C ₄₅	BD*(2) C ₃₁ – O ₃₂	8744.98
BD*(2) C ₄₄ – C ₄₅	BD*(2) C ₃₃ – C ₃₄	9706.04

Şekil 4.43'te görüldüğü üzere, 2'nolu bileşiğin elektron yoğunluğu HOMO ve HOMO-1 orbitallerinde triazol halkası ve kükürt üzerinde, LUMO ve LUMO+1 orbitallerinde benzofuran halkasında yoğunlaşmıştır. Burada elektron yük akışının triazol halkasından benzofuran halkasına doğru olduğu söylenebilir.

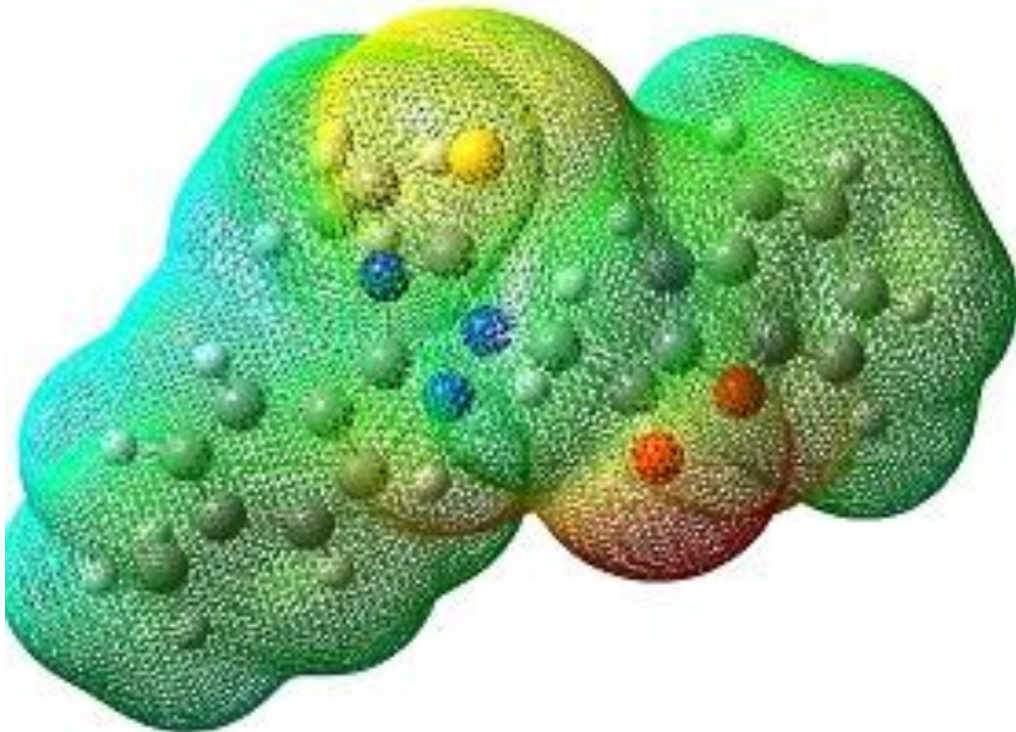


Şekil 4.46. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) HOMO-LUMO enerji, hesapları ve düzeyleri

Tablo 4.10. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) hesaplanan moleküler parametreleri

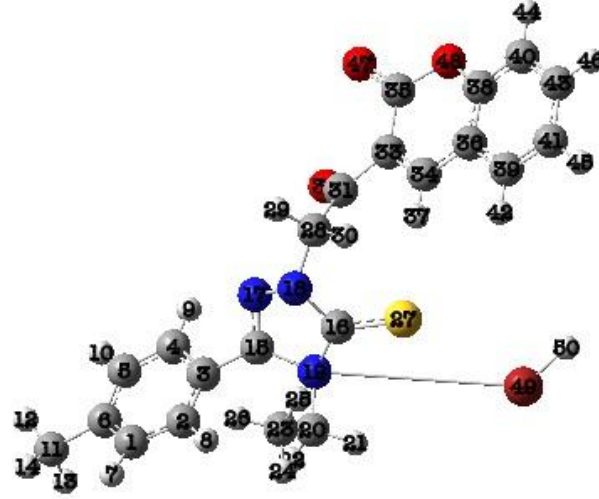
LUMO	-0,08272
LUMO+1	-0,05384
HOMO	-0,21816
HOMO-1	-0,22865
$\Delta E_{(HOMO-1-LUMO+1)}$	-0,17481
$\Delta E_{(HOMO-1-LUMO+1)}$	-0,17481
Elektronik Kimyasal Potansiyel (Pi)	-0,15044
Kimyasal Sertlik	0,06772
Elektronegatiflik (χ)	0,15044
Elektronik Yük (ΔN_{max})	2,2215
Global Yumuşaklık (S)	14,76669
Global Elektrofillik (ω)	0,334203

2'nolu bileşiğin MEP haritasına göre; elektron yoğunluğunun fazla olduğu negatif bölgenin (kırmızı renk) oksijen atomuna ve negatif bölgelerin (sarı renk) triazol halkasındaki kükürt atomunun bulunduğu yerlere ait olduğu tespit edildi. Elektron yoğunluğunun az olduğu pozitif bölgelerin (yeşil renk) ise benzen halkasına bağlı hidrojenlerin olduğu yerlere ait olduğu belirlendi (şekil 2.44).

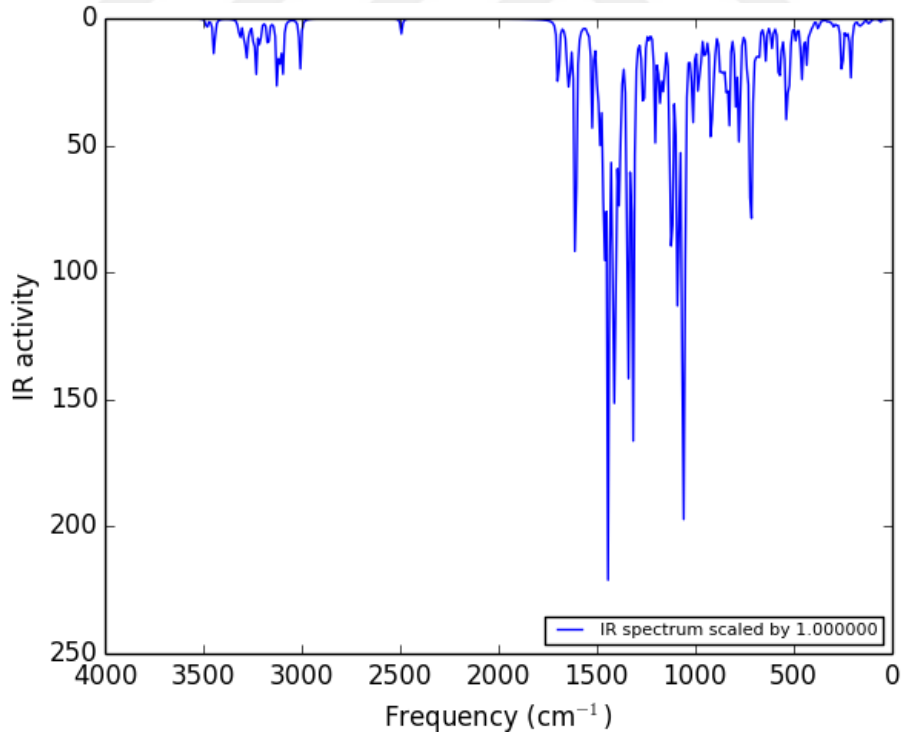


Şekil 2.47. 1-(Benzofuran-2-il)-2-(4-etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-bir (2) MEP haritası

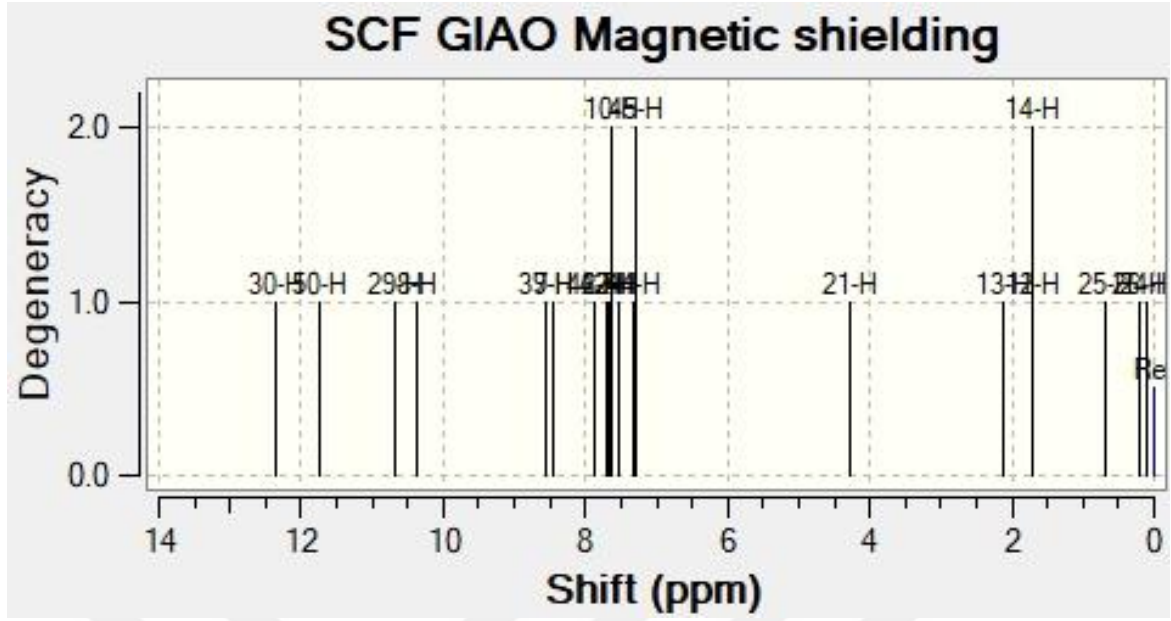
4.2.3. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) analizi



Şekil 4.48. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) GaussView programıyla 3 boyutlu görünümü



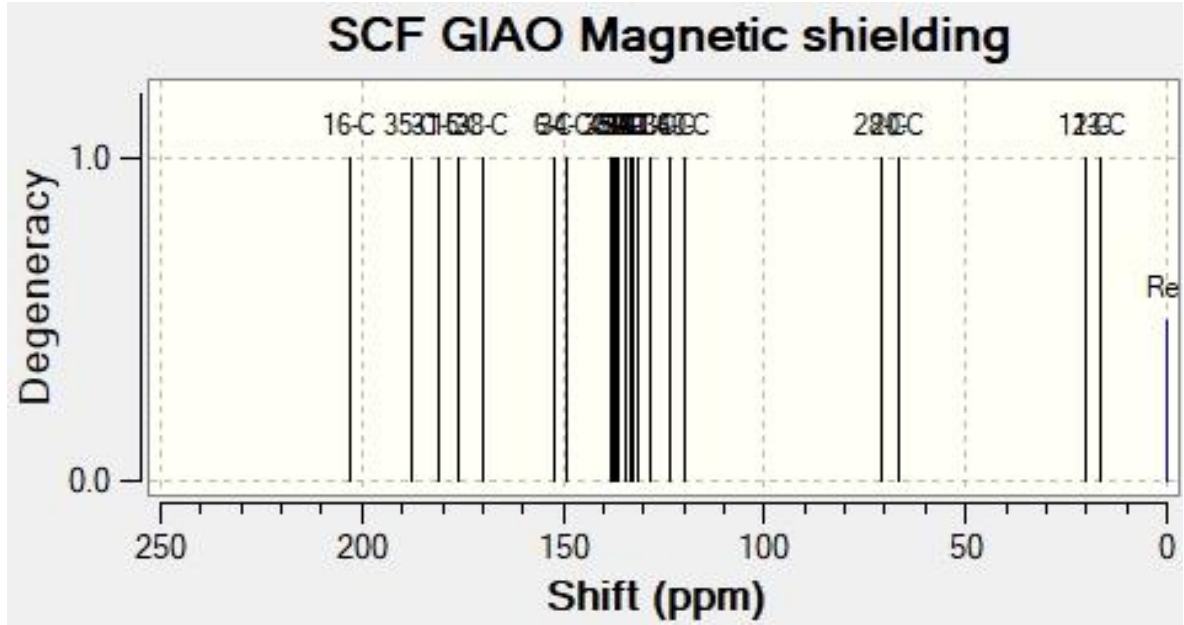
Şekil 4.49. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) teorik IR spektrumu



Şekil 4.50. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) teorik ^1H -NMR spektrumu

Tablo 4.11. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) deneysel, teorik ^1H -NMR verileri ve regresyon analizi

Atom No	Deneysel	Teorik	Regresyon grafiği ve R2 değeri
30	8,7	12,35	
50	8,7	11,72	
29	8,7	10,67	
8	8,7	10,38	
37	8,7	8,56	
9	8,7	8,41	
46	7,9	7,88	
42	7,9	7,71	
22	4,9	7,65	
10	7,2	7,63	
7	7,2	7,54	
44	7,2	7,31	
45	7,2	7,28	
21	4,1	4,27	
13	3,5	2,14	
12	2,3	1,73	
14	2,3	1,71	
25	1,2	0,7	
26	1,2	0,21	
24	1,2	0,09	



Şekil 4.51. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) teorik ^{13}C -NMR spektrumu

Tablo 4.12. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) deneysel, teorik ^{13}C -NMR verileri ve regresyon analizi

Atom No	Deneysel	Teorik	Regresyon grafiği ve R2 değeri
16	191,18	202,84	
35	158,58	187,55	
31	155,32	180,93	
15	155,25	176,16	
38	149,9	169,72	
6	148,95	152,38	
34	140,37	149,05	
33	135,53	138,35	
3	131,55	137,29	
43	131,55	137	
5	130,1	136,14	
1	130,1	134,26	
2	128,76	133,27	
39	125,65	132,77	
4	124,56	131,25	
41	123,36	128,39	
36	118,59	123,35	
40	116,67	120,08	
28	44,18	70,71	
20	44,18	66,76	
11	21,49	20,13	
23	15,51	16,48	

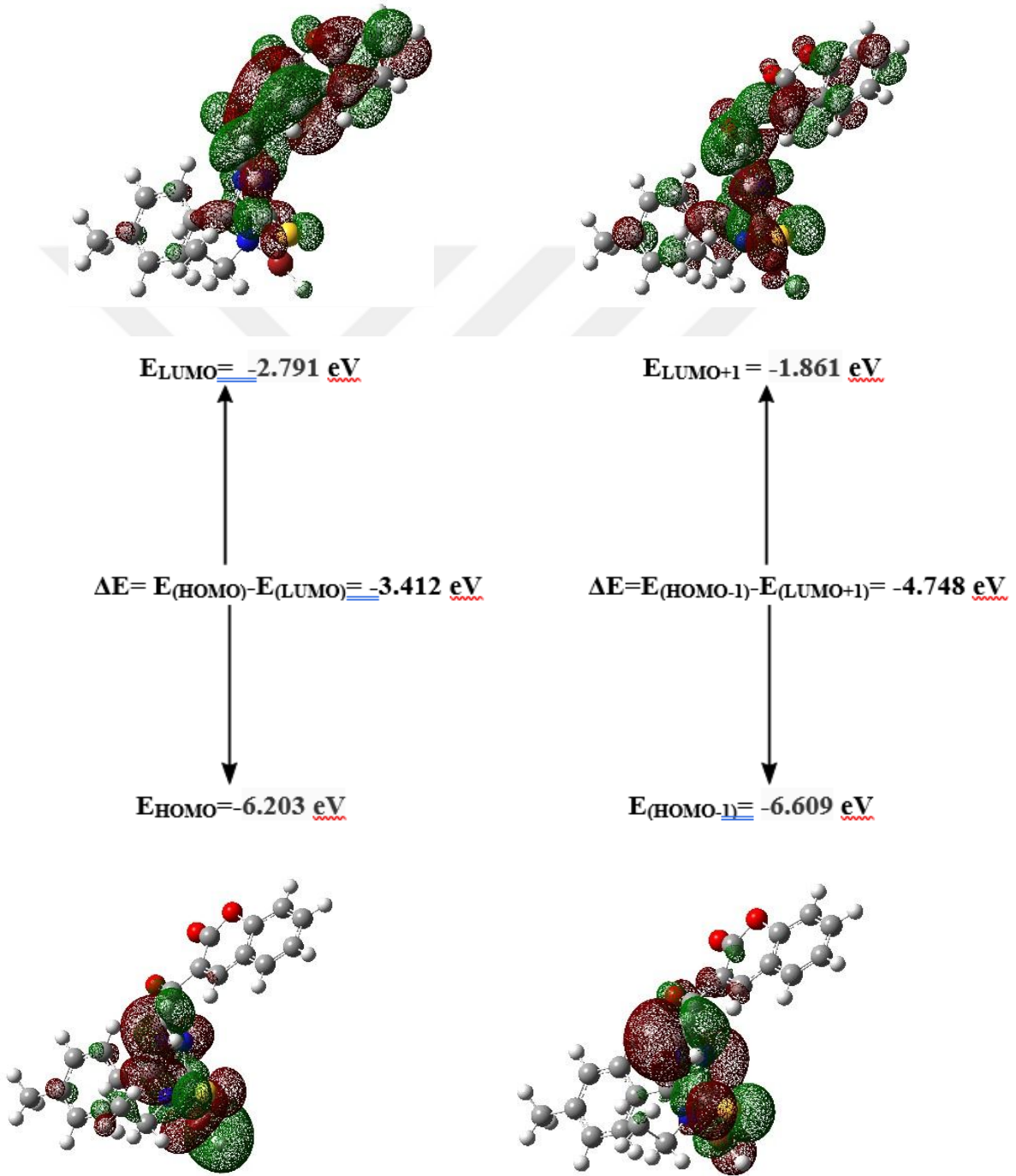
Tablo 4.13. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) Mulliken ve Natural Bond Orbital verileri

ATOM NO	Mulliken B3LYP/6-311+G(d,p)	NBO B3LYP/6-311+G(d,p)
C 1	-0.106022	-0.20116
C 2	-0.238392	-0.16493
C 3	0.248242	-0.11896
C 4	-0.344482	-0.14699
C 5	-0.585646	-0.19417
C 6	0.419284	-0.00329
H 7	0.116591	0.20545
H 8	0.117353	0.17097
H 9	0.183904	0.24159
H 10	0.129226	0.21046
C 11	-0.423273	-0.58288
H 12	0.144872	0.20739
H 13	0.173300	0.21337
H 14	0.142343	0.20481
C 15	-0.108463	0.39511
C 16	0.273038	0.19617
N 17	-0.302865	-0.30728
N 18	0.914234	-0.32053
N 19	-0.178773	-0.63565
C 20	-0.202937	-0.15939
H 21	0.231741	0.22181
H 22	0.178330	0.18651
C 23	-0.441700	-0.57897
H 24	0.144857	0.20369
H 25	0.169255	0.22325
H 26	0.185966	0.21900
S 27	-0.602826	-0.08206
C 28	-0.434975	-0.84090
H 29	0.215380	0.38817
H 30	0.099952	0.38204
C 31	-0.723779	0.58083
O 32	-0.026066	-0.42468
C 33	0.639949	-0.18639
C 34	0.367972	-0.10131
C 35	-0.088216	0.77580
C 36	1.243907	-0.14893
H 37	0.135628	0.21236
C 38	-1.409739	0.35970
C 39	-0.001225	-0.15064
C 40	-0.265386	-0.23380
C 41	-0.184363	-0.20362
H 42	0.132985	0.21234
C 43	-0.228708	-0.16296
H 44	0.143270	0.22842
H 45	0.131796	0.21006
H 46	0.137935	0.21225
O 47	-0.228415	-0.52360
O 48	-0.090424	-0.51026
Br 49	0.057802	0.10986
H 50	0.137564	0.21193

Tablo 4.14. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) Natural Bond Orbital analizi

Donor NBO	Acceptor NBO	E (2) kcal/mol
BD (2) C ₃₃ – C ₃₄	BD*(2) C ₃₁ – O ₃₂	16.55
BD (2) C ₃₃ – C ₃₄	BD*(2) C ₃₅ – O ₄₇	16.80
BD (2) C ₃₃ – C ₃₄	BD*(2) C ₃₆ – C ₃₈	14.00
BD (2) C ₃₆ – C ₃₈	BD*(2) C ₃₃ – C ₃₄	17.18
BD (2) C ₃₆ – C ₃₈	BD*(2) C ₃₉ – C ₄₁	17.82
BD (2) C ₃₆ – C ₃₈	BD*(2) C ₄₀ – C ₄₃	16.13
BD (2) C ₃₉ – C ₄₁	BD*(2) C ₃₆ – C ₃₈	18.31
BD (2) C ₃₉ – C ₄₁	BD*(2) C ₄₀ – C ₄₃	19.26
BD (2) C ₄₀ – C ₄₃	BD*(2) C ₃₆ – C ₃₈	20.58
BD (2) C ₄₀ – C ₄₃	BD*(2) C ₃₉ – C ₄₁	16.52
LP (1) N ₁₉	BD*(2) C ₁₅ – N ₁₇	17.88
LP (2) S ₂₇	BD*(1) C ₁₆ – N ₁₈	15.77
LP (2) S ₂₇	BD*(1) C ₁₆ – N ₁₉	19.31
LP (1) O ₃₂	RY*(1) C ₃₁	15.09
LP (2) O ₃₂	BD*(1) C ₂₈ – C ₃₁	22.02
LP (2) O ₃₂	BD*(1) C ₃₁ – C ₃₃	15.20
LP (1) O ₄₇	RY*(1) C ₃₅	13.88
LP (2) O ₄₇	BD*(1) C ₃₅ – O ₄₈	31.48
LP (2) O ₄₈	BD*(2) C ₃₅ – O ₄₇	27.78
LP (2) O ₄₈	BD*(1) C ₃₆ – C ₃₈	20.18
BD*(2) C ₁ – C ₂	BD*(1) C ₅ – C ₆	214.97
BD*(2) C ₁₆ – S ₂₇	BD*(1) C ₁₆ – S ₂₇	28.24
BD*(1) C ₂₈ – C ₃₁	BD*(1) C ₂₈ – H ₃₀	32.08
BD*(1) C ₂₈ – C ₃₁	BD*(1) C ₃₃ – C ₃₅	12.24
BD*(2) C ₃₁ – O ₃₂	BD*(2) C ₃₃ – C ₃₄	48.99
BD*(2) C ₃₅ – O ₄₇	BD*(2) C ₃₃ – C ₃₄	33.77
BD*(2) C ₃₆ – C ₃₈	BD*(2) C ₃₃ – C ₃₄	127.26
BD*(2) C ₃₆ – C ₃₈	BD*(2) C ₃₉ – C ₄₁	121.13
BD*(2) C ₃₆ – C ₃₈	BD*(2) C ₄₀ – C ₄₃	139.65

Şekil 4.49’da görüldüğü üzere, 3’nolu bileşiğin elektron yoğunluğu HOMO ve HOMO-1 orbitallerinde triazol halkası ve kükürt üzerinde, LUMO ve LUMO+1 orbitallerinde triazol ve kumarin halkasında yoğunlaşmıştır. Burada elektron yük akışının triazol halkasından kumarin halkasına doğru olduğu söylenebilir.

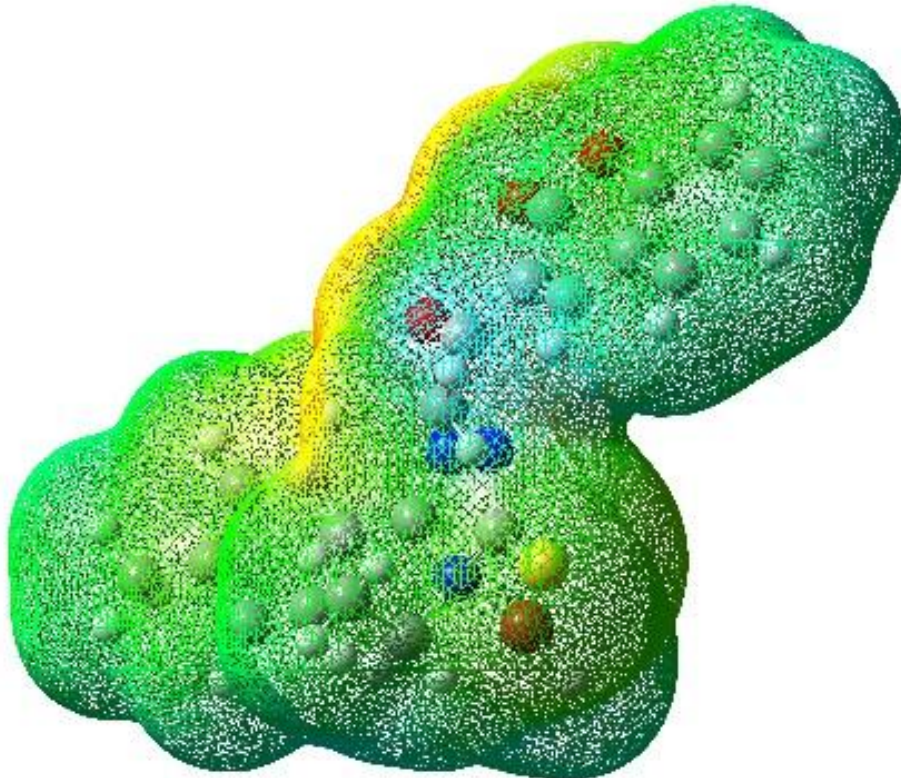


Şekil 4.52. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) HOMO-LUMO enerjisi, hesapları ve düzeyleri

Tablo 4.15. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) hesaplanan moleküler parametreleri

LUMO	-0,06839
LUMO+1	-0,10258
HOMO	-0,22796
HOMO-1	-0,24287
$\Delta E_{(HOMO-1-LUMO+1)}$	-0,14029
$\Delta E_{(HOMO-LUMO)}$	-0,15957
Elektronik Kimyasal Potansiyel (Pi)	-0,14818
Kimyasal Sertlik	0,079785
Elektronegatiflik (χ)	0,148175
Elektronik Yük (ΔN_{max})	1,857179
Global Yumuşaklık (S)	12,53368
Global Elektrofillik (ω)	0,275187

3'nolu bileşiğin MEP haritasına göre; tüm molekülde ılıman yani yeşil renkli olduğu görüldü, oksijen atomlarının negatif bölgede yük yoğunluğunu oluşturduğu belirlendi (şekil 4.50).



Şekil 4.53. 3-(2-(4-Etil-5-tiokso-3-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil)-2H-kromen-2-bir-hidroiyodid (3) MEP haritası

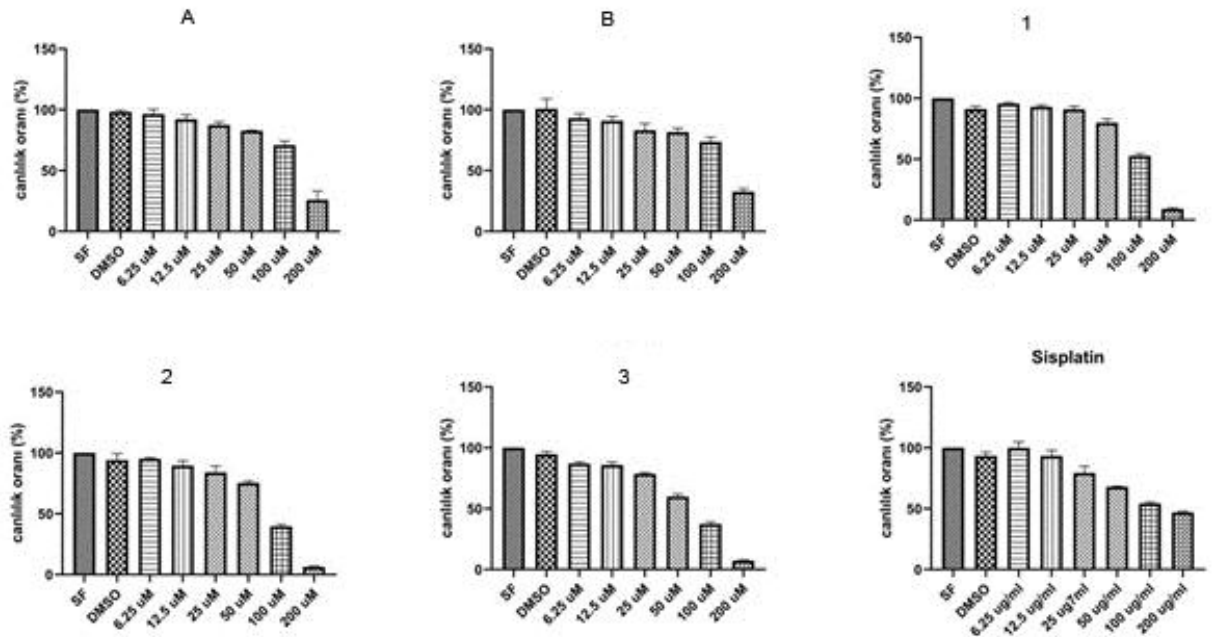
4.3. Antitümör Aktivite

HT-29, HCT-116 kolon kanseri hücrelerinde, MDA-MB-231 3'lü negatif meme kanseri hücrelerinde sentezlenen bileşiklerin antitümör aktivitesini belirlemek için MTT yöntemi kullanıldı.

HCT-116 hücrelerinde bu tez çalışmasında sentezlenmiş bileşiklerin IC₅₀ değerleri Tablo 4.16'da verilmiştir. Cisplatine kıyasla sentezlenen üç bileşiğinde daha aktif olduğu, özellikle ise 3'üncü bileşiğin HCT-116 hücreleri üzerinde en aktif bileşik olduğu görüldü. (Şekil 4.51).

Tablo 4.16. HCT-116 kolon kanseri hücrelerinde sentezlenmiş bileşiklerin IC₅₀ değerleri

Bileşik No	IC ₅₀ (µM)	% 95 CI	p değeri
A	131,2	115,1 – 151,1	0,0037
B	149,2	122,2 – 196,7	0,0388
1	95,44	86,02 – 105,6	0,0126
2	77,33	68,58 – 86,88	0,0225
3	60,59	53,01 – 69,16	0,0212
Cisplatin	140,5	115,2 – 179,1	0,0065

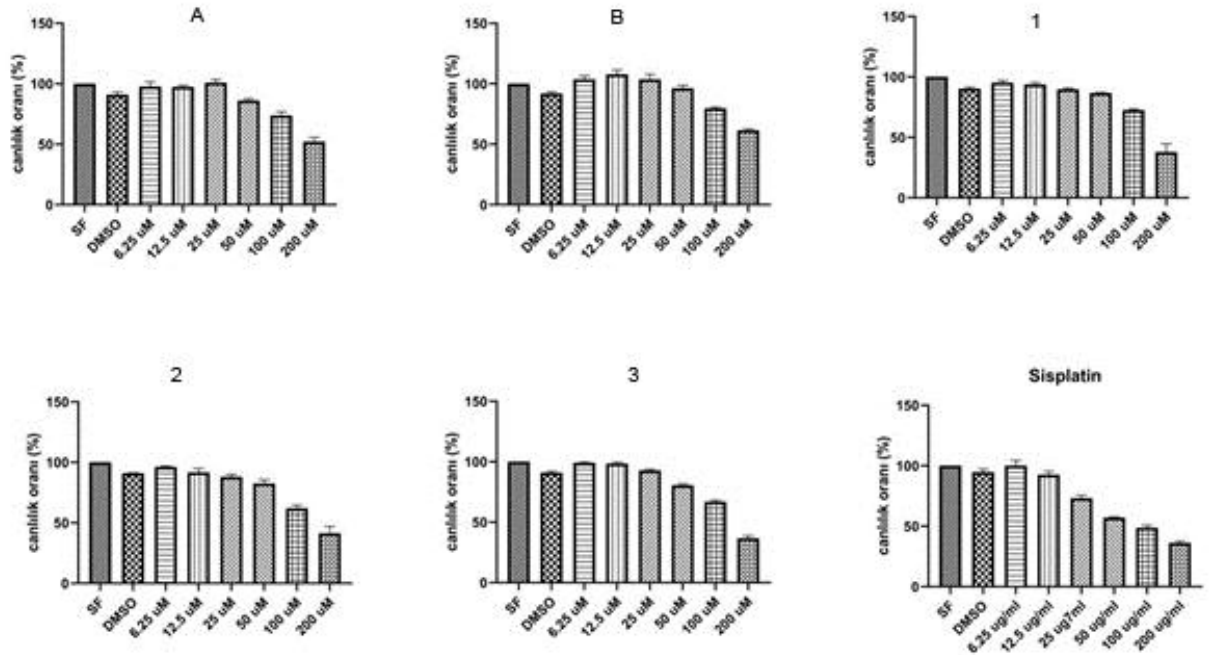


Şekil 4.54. HCT-116 hücreleri üzerinde sentezlenen bileşiklerin sitotoksiteleri

HT-29 hücrelerinde bu tez çalışmasında sentezlenen bileşiklerin IC50 değerleri Tablo 4.17’de verilmiştir. Cisplatin’in HT-29 hücreleri üzerinde sentezlenen üç bileşikten daha aktif olduğu tespit edildi. (Şekil 4.52).

Tablo 4.17. HT-29 kolon kanseri hücrelerinde sentezlenmiş bileşiklerin IC₅₀ değerleri

Bileşik No	IC50 (μM)	% 95 CI	p değeri
A	215	186,8 – 258,9	0,0039
B	251	211,9 – 326,1	0,0035
1	159,6	139,8 – 188,6	<0,0001
2	153,8	133,9 – 181,7	0,0025
3	145,6	132,3 – 161,8	0,0019
Cisplatin	90,64	76,28 – 109,8	0,0225

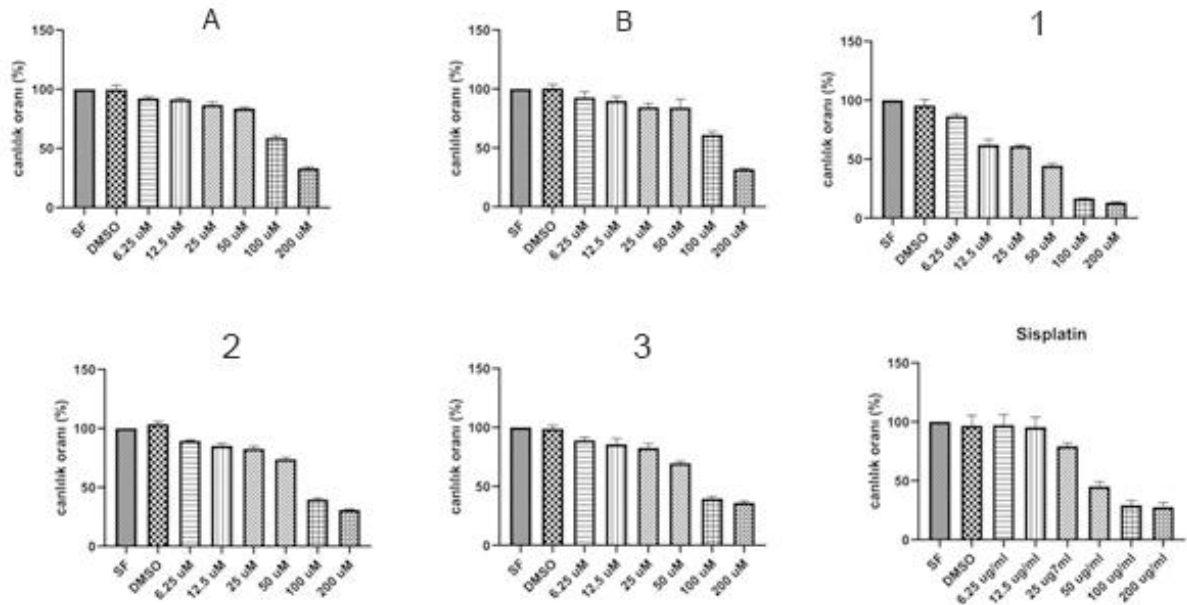


Şekil 4.55. HT-29 hücrelerinde sentezlenen bileşiklerin sitotoksiteleri

Üçlü negatif meme kanseri hücresi MDA-MB-231 hücreleri üzerinde sentezlenen bileşiklerin antitümör aktiviteleri değerlendirildi. Meme kanseri hücresi MDA-MB-231 hücrelerinde bileşiklerin ve cisplatine ait IC50 değerleri Tablo 4.18’de verildi. Cisplatine kıyasla sentezlenen 1’ nolu bileşiğin daha aktif olduğu belirlendi (Şekil 4.53).

Tablo 4.18. MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinde sentezlenmiş bileşiklerin IC₅₀ değerleri

Bileşik Adı	IC ₅₀ (μM)	% 95 CI	p değeri
A	129,0	116,3 – 144,6	0,0012
B	129,8	112,5 – 153,4	0,0277
1	31,27	26,46 – 36,86	0,0506
2	90,17	78,04 – 105,5	0,0076
3	93,46	79,93 – 111,3	0,0182
Cisplatin	57,86	47,58 – 71,26	0,0056

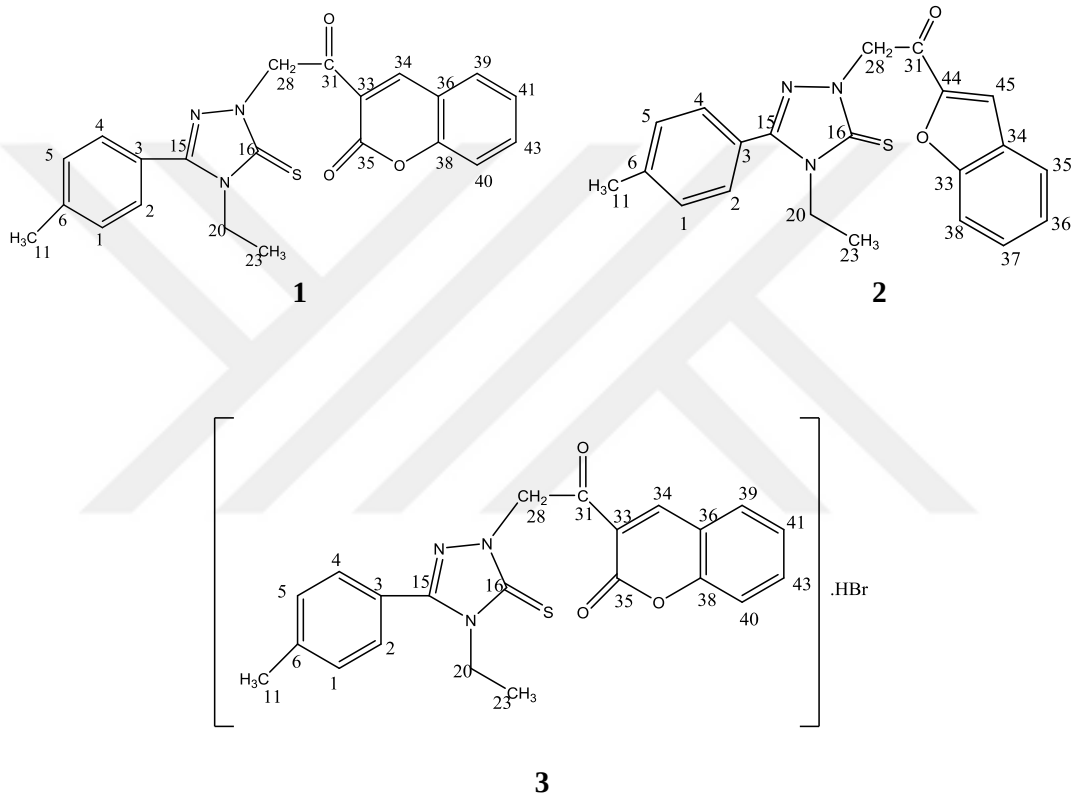


Şekil 4.56. MDA-MB-231 hücreleri üzerinde sentezlenen bileşiklerin sitotoksiteleri

HT-29, HCT-116 ve MDA-MB-231 kanser hücrelerinde yapılan sitotoksite çalışmalarında sentezlenen bileşikler arasında cis-platine kıyasla 1' nolu bileşiğin daha aktif olduğu belirlendi. Elde edilen bulgular, yeni sentezlenmiş bu bileşiklerin meme kanseri ve kolon kanserinin tedavisinde kullanılabilecek bir anti-kanser ajan olma potansiyelini desteklemektedir.

4.4. Tartışma

Bu çalışmada Şekil 4.54' de sentezlenen kimyasal bileşiklerin teorik hesaplamaları 6-311 G(d,p)) temel setinde DFT(B3LYP) metodu kullanılarak elde edildi. Deneysel veriler FT-IR, NMR (¹H ve ¹³C), LCMS-MS ve elementel analiz teknikleri kullanılarak aydınlatıldı.



Şekil 4.57. Teorik ve deneysel hesaplamaları yapılan bileşikler

Sentezlenen kimyasal bileşiklerin; ¹³C-NMR, ¹H-NMR, FT-IR analizleri yapıldı ve erime noktaları belirlendi. FT-IR spektrumunda genel olarak, 3000-3116 değer aralıklarında aromatik C-H, 2900-2990 değer aralıklarında alifatik C-H, 1687-1725 değer aralıklarında C=O, 1604-1612 değer aralıklarında C=C, 1553-1559 değer aralıklarında C-N, 1275-1290 değer aralıklarında C=S, 1165-1182 değer aralıklarında C-O gerilmeleri belirlendi. ¹H-NMR verilerine göre 7.80-7.20 değer aralıklarında aromatik halka hidrojenleri, 4.9-1.2 değer aralıklarında aromatik olmayan C-H hidrojenleri olarak tespit edildi. ¹³C-NMR verilerine göre ise yaklaşık olarak 190 ppm değerinde oksijen atomuna bağlı karbon atomu, yaklaşık 160 ppm değerlerinde kükürt atomuna bağlı karbon atomu,

yaklaşık 158-112 ppm değer aralıklarında aromatik halka karbon atomları, yaklaşık 67-69 ppm değer aralıklarında azot atomuna bağlı aromatik olmayan karbonlar ve aromatik halkaya bağlı karbona ait pikler gözlemlendi.

Ayrıca sentez sonunda oluşan kimyasal bileşiklerin teorik olan hesaplamaları için Gaussian 09 paket programı 6-311 G(d,p) temel setinde DFT(B3LYP) metodu kullanıldı. Bu programda elde edilen veriler ve analizlere bulgular başlığında detaylı bir şekilde yer verilmiştir.

Elde edilen bileşiklerin üç boyutlu moleküler yapıları, teorik ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları analiz edildi, HOMO-LUMO orbitalleri ve enerji yüzeyleri karşılaştırıldı, MEP haritaları oluşturuldu ve olası yük dağılımları belirlendi.

ΔE değerleri, moleküllerin kimyasal kararlılığı ve stabilitesi hakkında bilgi vermektedir. Molekölün kararlı olabilmesi için, ΔE değerinin olabildiğince küçük olması beklenir. Elde edilen bileşiklerin ΔE değerlerinin düşük olması, moleküllerin kararlılıklarının yüksek olduğunu gösterdi.

Tablo 4.19. $\Delta E(\text{eV})$ değerleri

Birleşik No	$\Delta E = E_{(\text{HOMO})} - E_{(\text{LUMO})}$	$\Delta E = E_{(\text{HOMO}-1)} - E_{(\text{LUMO}+1)}$
1	-3.55	-4.924
2	-3.685	-4.475
3	-3.412	-4.748

Tablo 4.19' daki sonuçlara göre, sentezlenen bileşiklerde genel olarak HOMO-LUMO orbitallerinin arasında enerji farklarının düşük olduğu belirlendi. Özellikle, en düşük enerji farkına sahip olan kimyasal bileşiğin ise 2 nolu bileşik olduğu tespit edildi.

Regresyon analizinde;

Deneyssel ve teorik NMR sonuçlarından ortaya çıkan veriler teorik sinyallerin ve deneyssel sinyallerin (ppm) ardışık iki serisinde Tablo 4.20. oluşturuldu. Bu serilerden biri, deneyssel veriler içeren X bağımsız değişkenleri, diğeri ise teorik veriler içeren Y bağımlı değişkenler serisi oluşturulacak şekilde yapıldı. Ardından belirtilen X ve Y ardışık ikili serisinin lineer regresyon analizleri yapıldı ve R^2 değerleri ile doğru ilişkisi değerlendirildi.

Tablo 4.20. *Bileşiklerin R2 değerleri*

Bileşik No R2değeri	1H-NMR R2 değeri	13C-NMR
1	0,9801	0,9801
2	0,9042	0,9595
3	0,9111	0,9592

Tablo 4.20.'deki R2 sonuçlarına göre teorik ve deneysel verilerin birbirleri ile uyumlu olduğu 1H-NMR ve 13C-NMR en yakın değerin 1 nolu bileşiğe ait olduğu tespit edildi.

MTT yöntemi ile HT-29 ve HCT-116 kolon kanseri hücreleri ve MDA-MB-231 3'lü negatif meme kanseri hücrelerinde sentezlenen bileşiklerin antitümör özellikleri incelenerek, kanser tedavisinde hala yaygın olarak kullanılmakta olan cis-platine karşı etkinlikleri belirlendi.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİ

1,2,4-Triazol ve türevlerinin gösterdikleri farmakolojik özellikleri sebebiyle literatürde oldukça önemli bir yere sahiptir. Tez kapsamında 3 farklı yeni triazol türevi sentezlendi, elde edilen bileşiklerin teorik ve deneysel analiz metotlarıyla yapı analizleri ve molekül kararlılıkları belirlendi.

Tezde yapılan çalışmalarda; sentezlenen üç bileşiğin FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR deneysel verileri ve erime noktaları belirlendi. Gaussian 09 paket programı ve 6-311 G(d,p) temel setinde DFT(B3LYP) metodu kullanılarak sentezlenen tüm bileşiklerin teorik FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektrumları, HOMO ve LOMO enerji düzeyleri ve MEP haritaları oluşturuldu. Tez kapsamında sentezlenen tüm bileşiklerin deneysel ve teorik verileri tüm bileşikler için ayrı ayrı hesaplanarak molekül kararlılıkları ve enerjileri belirlendi.

MTT yöntemi ile HT-29 ve HCT-116 kolon kanseri hücreleri ve MDA-MB-231 3'lü negatif meme kanseri hücrelerinde sentezlenen bileşiklerin antitümör özellikleri incelendi. HTC-116 kolon kanseri hücrelerine karşı en aktif bileşiğin 3'nolu bileşik olduğu ve MDA-MB-231 üçlü negatif meme kanseri hücrelerine karşı en aktif bileşiğin 1'nolu olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; sentezlenen yeni 1,2,4-triazol türevi bileşiklerin uzun yıllardır farklı kanser türlerinde aktif olarak kullanılan cis-platine kıyasla anlamlı sonuçlar vermesi çalışmaların bir sonraki basamağı olan in vivo çalışmalar için umut vericidir. Aynı zamanda elde edilen antitümör sonuçları gelecekte yapılması olası türevlerin biyolojik aktivite çalışmalarında da yol gösterici olacaktır.

KAYNAKÇA

- [1] Sathisha K.R., Gopala S., and Rangappa K. S., (2016). “Biological activities of synthetic pyrimidine derivatives”. World Journal of Pharmaceutical Research, 5 (2), 1467-1491.
- [2] S. Maddila, R. Pagadala and Sreekanth B. Jonnalagadda,(2013). “1,2,4-Triazoles: A Review of Synthetic Approaches and the Biological Activit”. Letters in Organic Chemistry, 10(10), 693- 714.
- [3] Barım E., & Değirmenci, M. (2016). “Studies on Methacrylamide Polymers Having Pendant Benzofurane Moieties: Synthesis, Characterization, Monomer Reactivity Ratios and Thermal Properties”. Adıyaman Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 6(1), 13-30.
- [4] Bouali W. 2021. Kumarin İçeren Floresan Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi ve Çeşitli Anyonlarla Etkileşimlerinin Spektroskopik Yöntemlerle Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [5] Zengin Kurt B. (2015). Yeni Kumarin ve Benzofuran Türevlerinin Sentezi ve Kolinesteraz İzoenzimleri Üzerine Etkileri. Doktora Tezi. Sakarya: Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [6] Bekaoğlu M.G. (2023). Kanser Tedavisinde Hedefli İlaç Taşınımı İçin Nano- ve Mikro-Parçacıkların Hazırlanması ve Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. İstanbul Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.
- [7] Aggarwal, R., & Sumran, G. (2020). “An Insight on Medicinal Attributes Of 1, 2, 4-Triazoles”. European Journal of Medicinal Chemistry, 205, 112652.
- [8] “ Triazoles“ , sciencedirect.com, <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/1-2-4-triazole> (Erişim tarihi: 08- OCAK- 2024)
- [9] Karadeniz C. (2019) Yeni İmidazol, Tiyazol ve Benzofuran Türevlerinin Sentezleri ve Teorik Olarak İncelenmeleri. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
- [10] Nevagi R. J., Dighe S. N., & Dighe, S. N. (2015). “Biological And Medicinal Significance of Benzofuran”. European Journal of Medicinal Chemistry, 97, 561-581.
- [11] Bozca, O. (2021). Rap-Stoermer Reaksiyonu: Bazı Sübstitüe Benzofuranların Sentezinin Optimizasyonu. Yüksek Lisans Tezi. Adıyaman. Adıyaman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
- [12] Lončarić M., Gašo-Sokač D., Jokić S. & Molnar M. (2020). “Recent Advances In The Synthesis of Coumarin Derivatives rom Different Starting Materials”. Biomolecules, 10(1), 151.
- [13] Abliatipova, A. (2022). 7-Oksi-3-(4-Metoksibenzoil)-Kumarin İçeren Alfa, Beta ve Okta Çinko Ftalosiyanın Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Bazı

Özelliklerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

[14] Azzaman M. (2022). Synthesis of Coumarin-Schiff Base Derivatives and Investigation Photochemical Properties. Yüksek Lisans Tezi. Adana. Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

[15] Venugopala K. N., Rashmi V. & Odhav B. (2013). Review On Natural Coumarin Lead Compounds for Their Pharmacological Activity. BioMed Research International, 2013.

[16] Zeydi M. M., Kalantarian S. J., & Kazeminejad Z. (2020). “Overview on Developed Synthesis Procedures of Coumarin Heterocycles”. Journal of The Iranian Chemical Society, 17(12), 3031-3094.

[17] Akman, B. (2021). Synthesis of Novel Coumarin-1, 2, 3-Triazole Hybrids as Potential Anticancer Agents. Yüksek Lisans Tezi. İzmir: İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü

[18] Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Li, X., Caricato, M., Marenich, A., Bloino, J., Janesko, B.G., Gomperts, R., Mennucci, B., Hratchian, H.P., Ortiz, J.V., Fox, D.J. (2009). Gaussian 09. Revision C.01, Gaussian, Inc.

[19] Becke, A. D. (1992). “Density- functional thermochemistry. I. The Effect of The Exchange- Only Gradient Correction.”, Journal of Chemical Physics, 96 (3), 2155–2160.

[20] Stoddart, M. (2011). “Cell Viability Assays: Introduction.”, Methods Mol Biol, 740, 1-6.

[21] Riss, T. L., Moravec, R. A., Niles, A. L., Duellman, S., Benink, H. A., Worzella, T. J., & Minor, L. (2013). Cell Viability Assays. In S. Markossian (Eds.) et. al., Assay Guidance Manual. Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences.

[22] Mosmann, T. R. (1983). “Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays.”, Journal of Immunological Methods, 65 (1–2), 55–63.

[23] Visticai, V.T., Skehan, P., Scudiero, D., Monks, A., Pittman, A., Boyd, M.R. (1991). “Tetrazolium-based assays for cellular viability: a critical examination of selected parameters affecting formazan production.”, Cancer Res 51(10), :2515-20.

[24] Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi Cilt 41 / Sayı 1 / Ocak 2021 / s. 45-63

[25] Genç, M., Genç, Z.K., Tekin, S., Sandal, S., Sirajuddin, M., Hadda, T.B., Şekerci, M. (2016). “Design Synthesis in vitro Antiproliferative Activity Binding Modeling of 1 2 4 Triazoles as New Anti Breast Cancer Agents”. Acta Chimica Slovenica, 63(4), 726-737

[26] Guelerman, N., Rollas, S., & Ulgen, M. (1998). “Synthesis and in vitro microsomal metabolism of 4-ethyl-5-(4-fluorophenyl)-2, 4-dihydro-3H-1, 2, 4-triazole-3-thione and its potential metabolites”. *Bollettino Chimico Farmaceutico*, 137(5), 140-143.

[27][https://www.sigmaaldrich.com/TR/en/product/aldrich/tmt00339#product-documentation998;137\(5\):140-3](https://www.sigmaaldrich.com/TR/en/product/aldrich/tmt00339#product-documentation998;137(5):140-3). (Erişim tarihi: 10-ŞUBAT- 2024)

