



**T.C.
AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**AMİNO GRUBU İÇEREN BEŞ ÜYELİ HETERO HALKALI BAZI
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Pelin KOPARIR

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Muhsin KARAARSLAN

Doç. Dr. Mustafa KARATEPE

AKSARAY, 2012

T.C.
AKSARAY ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KABUL VE ONAY BELGESİ

Pelin KOPARIR'ın AMİNO GRUBU İÇEREN BEŞ ÜYELİ HETERO HALKALI BAZI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI başlıklı Doktora tez çalışması, Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 13.06.2012 tarih ve 2012/22-05 sayılı kararı ile oluşturulan aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalında **DOKTORA** Tezi olarak **Oy Birliği** ile kabul edilmiştir.

İmza

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Muhsin KARAARSLAN (Aksaray Ün.)

Danışman : Doç. Dr. Mustafa KARATEPE (Fırat Ün.)

1. Jüri : Prof. Dr. Ahmet CANSIZ (Fırat Ün.)
2. Jüri : Doç. Dr. Mustafa KARATEPE (Fırat Ün.)
3. Jüri : Doç. Dr. Ahmet ÇETİN (Bingöl Ün.)
4. Jüri : Yrd. Doç. Dr. Muhsin KARAARSLAN (Aksaray Ün.)
5. Jüri : Yrd. Doç. Dr. Mehmet ODABAŞI (Aksaray Ün.)

Tezin Savunulduğu Tarih: 27.06.2012

ONAY

Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nuntarih vesayılı kararı ile Pelin KOPARIR'ın Kimya Anabilim Dalında **Doktora** derecesi alması onaylanmıştır.

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Doç. Dr.Selçuk REİS

ÖNSÖZ

Amino grubu içeren siklobütan türevleri tıpta geniş olarak kullanılmaktadırlar. Örneğin; fenilsiklobütan karboksilik asit esteri prostaglandinlerin çıkış maddelerinden biridir. Yine literatüre göre Roger ve arkadaşları yaptığı çalışmalarda, yapısında siklobütan bulunduran naftalin ve türevleri bileşiklerinin biyolojik aktif bileşikler olduğunu bulmuşlardır. Aynı zamanda bu tür bileşikler ilaç olarak da kullanılabilirler. Alman kimyager tarafından sentezlenen siklobütan içeren bileşiklerin farmakolojik etkileri incelenmiştir. Bu bileşikler nörolojik hastalıklara karşı kullanılmıştır. Ayrıca geniş olarak kullanılan reserpin ilacı yerine kullanılmaya başlanmıştır. Siklobütan karboksilik asit türevlerinin antidepresant ve sakinleştirici özellik gösterdikleri iyi bilinmektedir (Roger vd., 1977). Ayrıca siklobütan halkasının biyolojik aktivite gösteren başka diğer bileşiklerle olan türevlerinin antiviral, antineoplastik, antiproliferatif etkileri ve siklobütan grubunun bu özelliklerin zenginleşmesindeki katkıları açıklanmaya çalışılmaktadır (Blanco vd., 1999; Cristophe vd., 2000).

Son yıllarda 1,2,4-triazol kimyası ve onların heterosiklik türevlerinin etkili biyolojik öneminden dolayı 1,2,4-triazolun sentezi oldukça dikkat çekmiştir. Örneğin 1,2,4-triazol halkası içeren çoğu bileşik; uyarıcı, yatıştırıcı, rahatlatıcı, antimikrobiyal (Heindel vd., 1980; Holla vd., 1994) etki ve fulukonazol, intrakonazol, vorikonazol gibi antimikotik (Merck Index, 1996; Haber vd., 2001) özellik gösteren ilaçların çoğuna tedavi edici olarak dahil edilmiştir. Ayrıca, Triazolom bileşikleri Brucato vd.,(1978), Alprazolam bileşikleri Coffen vd., (1974), Etizolam bileşikleri Shiroki vd., (1975) ve Furasilin bileşikleri Povelitsa vd., (1973) v.b. ilaçların 1,2,4-triazol içerdiği bilinmektedir.

Bunun yanında sülfür içeren heterosiklik bileşiklerinin de uygulama alanları oldukça geniştir. Bu heterosiklikler arasında tiyol / tiyon-süstitüe 1,2,4-triazol halkalı sistemlerin sentezi, antibakteriyel (Burch vd., 1996; Foroumadi vd., 2003; Ram vd., 1990), antifungal (Ergenc vd., 1992; Kalyoncuoğlu vd., 1992), antitüberküler Rollas vd., (1993), antimikobakteriyel Mir vd., (1970), antikanser (Rudnicka vd., 1986; Holla vd., 2003), diuretik (Yale vd., 1996; Duran vd., 2002) ve hipoglisemik (Shah vd., 1969; Koparir vd., 2005) özellikleri gibi biyolojik aktiviteleri üzerinde çalışmalar rapor edilmiştir.

Triazoller heterosiklik bileşiklerin önemli sınıflarından biridir. Kemoterapik çalışmalarda kullanılmasından dolayı son beş yıldır triazoller ve türevlerine ilgi giderek artmıştır.

YENİLİK BEYANI

“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği biçimde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

Pelin KOPARIR

TEŞEKKÜR

Hayata ve bilime olan sevgisiyle bana örnek olan, çalışmalarımın her aşamasında sahip olduğu bilgi ve tecrübe ile bana yol gösteren çok değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Muhsin KARAASLAN'na ve Doç. Dr. Mustafa KARATEPE'ye, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan hocalarım Sayın Prof. Dr. Ahmet CANSIZ, Doç. Dr. Aydın DEMİRCAN, Doç. Dr. Ahmet ÇETİN, Yrd. Doç. Dr. Mehmet ODABAŞI, Doç. Dr. Ayfer MENTEŞ ve Prof. Dr. Yaşar Kemal YILDIZ'a, birlikte çalışmaktan ve birlikte olmaktan mutluluk duyduğum Aksaray Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü personeli'ne, bütün hayatım boyunca sevgi ve anlayışlarıyla her zaman yanımda olan ve bana her konuda destek olan babaanneme, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Pelin KOPARIR

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

SAYFA NO

ÖNSÖZ.....	iii
YENİLİK BEYANI.....	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xv
SİMGELER DİZİNİ.....	xvi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xvii
1. GİRİŞ	1
1.1. Tiyazoller	2
1.1.1. Tiyazollerin reaksiyonları	3
1.1.2. Tiyazollerin elde edilmesi	5
1.2. 1,2,4-Triazoller	5
1.2.1. 1,2,4-Triazol-5-tiyonların elde edilişleri.....	6
1.2.1.1. Tiyosemikarbazit ve türevlerinden.....	6
1.2.1.2. Ditiyokarbazik asit tuzlarından	8
1.2.1.3. Diğer yöntemler	9
1.2.2. Kimyasal özellikler	11
1.3. 1,3,4-Tiyadiazoller.....	13
1.3.1. Elde edilişleri	15
1.3.1.1. Açilhidrazinlerden	15
1.3.1.2. Tiyosemikarbazit ve Türevlerinden	15
1.3.1.3. Ditiyokarbazik asit tuzları ve esterlerinden	16
1.3.1.4. Diğer yöntemler	16
2. KAYNAK ÖZETLERİ	17
3. MALZEME VE YÖNTEM	25
3.1. Malzeme	25
3.1.1. Kullanılan araç ve gereçler	25
3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler	26

3.1.2.1. Reaktifler	26
3.1.2.2. Çözücüler	26
3.1.2.3. Kurutucular	26
3.2. Saflaştırma	26
3.2.1. Etil Alkol	27
3.2.2. Metanol	27
3.2.3. Dietileter	27
3.2.4. Kloroform	27
3.2.5. Aseton	28
3.2.6. Hekzan ve Benzen	28
3.2.7. Asetonitril	28
3.2.8. Dioksan	28
3.3. Yöntem	28
3.3.1. Kimyasal yöntemler	28
3.1.1.1. 4-[1-Metil-1-(fenil)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1a'nın sentezi	28
3.1.1.2. 4-[1-Metil-1-(mezitil)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1b'nin sentezi	29
3.1.1.3. 4-[1-Metil-1-(tetralino)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1c'nin sentezi	29
3.1.1.4. 4-[1-Metil-1-(tiyofen)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1d'nin sentezi	30
3.1.1.5. 4-amino-5-(2-hidroksifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon 2a'nın sentezi	30
3.1.1.6. 4-amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon 2b'nin sentezi	31
3.1.1.7. 4-amino-5-(benzil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon 2c'nin sentezi	31
3.1.1.8. 4-amino-5-(2-furil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2d'nin sentezi	32
3.1.1.9. 4-amino-5-(2-tiyofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2e'nin sentezi	32
3.1.1.10. 4-amino-5-(2-klorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2f'nin sentezi	33
3.1.1.11. 4-amino-5-(2-florofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2g'nin sentezi	33
3.1.1.12. 4-amino-5-(3-hidroksinaftalen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2h'nin sentezi	34
3.1.1.13. 2-(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenol 3a'nın sentezi	34

3.1.1.14. 5-(piridin-4-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin 3b'nin sentezi	35
3.1.1.15. 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin 3c'nin sentezi	35
3.4. Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi	36
3.4.1. Antimikrobiyal özelliklerin incelenmesi	36
3.4.1.1. Deneyin yapılışı	36
3.4.2. Antitümör özelliklerin incelenmesi	37
3.4.2.1. Uygulamalarda kullanılan hücreler	37
3.4.2.2. L 1210 Hücrelerinin çözündürülmesi, flasklara ekimi, beslenmesi ve bölünmesi	37
3.4.2.3. Kullanılacak hücre sayısı ve madde dozlarının belirlenmesi	38
3.4.3. Antioksidan özelliklerin incelenmesi	39
3.4.3.1. <i>Saccharomyces cerevisiae</i> örneklerindeki ölçüm	39
3.4.3.2. MDA analizi	39
3.4.3.3. C vitamini analizi	39
3.4.3.4. DPPH radikal indirgeme metodu ile ölçüm	40
3.4.3.5. Deoksiriboz degradasyonu ile hidroksil radikali yakalama aktivitesi	40
3.4.4. İstatistiksel değerlendirme	40
4. BULGULAR	41
4.1. 4-[1-Metil-1-(fenil)-Siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1a'nın Karakterizasyonu	41
4.2. 4-[1-Metil-1-(2,4,5-trimetilfenil)-Siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1b'nin Karakterizasyonu	43
4.3. 4-[1-Metil-1-(2-tetralino)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1c'nin Karakterizasyonu	45
4.4. 4-[1-Metil-1-(2-tiyofen)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1d'nin Karakterizasyonu	47
4.5. 4-amino-5-(2-hidroksifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon 2a'nın Karakterizasyonu	49
4.6. 4-amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon 2b'nin Karakterizasyonu	51
4.7. 4-amino-5-(benzil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon 2c'nin Karakterizasyonu	53

4.8. 4-amino-5-(2-furil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol 2d'nin Karakterizasyonu	56
4.9. 4-amino-5-(2-tiyofenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol 2e'nin Karakterizasyonu	58
4.10. 4-amino-5-(2-klorofenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol 2f'nin Karakterizasyonu	60
4.11. 4-amino-5-(2-florofenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol 2g'nin Karakterizasyonu	63
4.12. 4-amino-5-(3-hidroksinaftalen-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol 2h'nin Karakterizasyonu	67
4.13. 2-(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenol 3a'nın Karakterizasyonu	69
4.14. 5-(piridin-4-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin 3b'nin Karakterizasyonu	71
4.15. 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin 3c'nin Karakterizasyonu	73
4.16. Sentezlenen Bileşiklerin <i>in vitro</i> Antimikrobiyal Aktiviteleri	74
4.17. Sentezlenen Bileşiklerin <i>in vitro</i> Antitümör Aktivitesi	75
4.18. Sentezlenen Bileşiklerin <i>in vitro</i> Antioksidan Aktivitesi.....	76
4.18.1. Deoksiriboz degradasyonu ile hidroksil radikali yakalama aktivitesi	76
4.18.2. Sentezlenen bileşiklerin DPPH radikali indirgeme aktivitesi	77
4.18.3. Sentezlenen Bileşikler ile muamele edilmiş <i>Saccharomyces cerevisiae</i> örneklerine ait MDA düzeyleri	78
4.18.4. . Sentezlenen Bileşiklerin C Vitamini Düzeyleri	78
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	79
5.1. Bileşiklerin Sentez ve Karakterizasyonun Değerlendirilmesi.....	79
5.2. Sentezlenen Bileşiklerin <i>in vitro</i> Antimikrobiyal Aktivitelerinin Değerlendirmesi	84
5.3. Sentezlenen Bileşiklerin <i>in vitro</i> Antitümör Aktivitesi Değerlendirilmesi	85
5.4. Sentezlenen Bileşiklerin <i>in vitro</i> Antioksidan Aktivitesi Değerlendirilmesi ...	86
KAYNAKLAR	87
ÖZGEÇMİŞ	

ÖZET

Doktora Tezi

Amino Grubu İçeren Beş Üyeli Hetero Halkalı Bazı Bileşiklerin Sentezi Ve Biyolojik Etkilerinin Araştırılması

Pelin KOPARIR

T.C

Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Muhsin KARAARSLAN

İkinci Danışman: Doç. Dr. Mustafa KARATEPE

Bu çalışmanın ilk aşamasında 1-metil-1-(fenil/mezitol/tetralino/tiyofen)-3-(2-klor-1-oksietyl) siklobütan klor keton bileşikler ile etanol içinde tiyoüre ile siklohalkalaşma ürünü olan 4-[1-Metil-1-(fenil/mezitol/tetralino/tiyofen)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol bileşikler sentezlendi **1a-d**. İkinci aşamasında bazı hidrazit türevlerinin karbondisülfür ve hidrazin ile reaksiyonundan oluşan 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazitlerin halkalaşması sonucu 5-süstitüe-4-amino-1,2,4-triazol-3-tiyol/tiyon **2a-h** ve 1,3,4-tiyadiazol **3a-c** halkası ihtiva eden çeşitli bileşiklerin sentezi yapılmıştır. Üçüncü aşamada sentezlenen bütün bileşiklerin *in vitro* ortamda antimikrobiyal, antitümör ve antioksidan özellikleri incelendi.

2012,113 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Siklobütan, 1,2,4-triazol, Tiyadiazol, Antimikrobiyal, Antioksidan, Antitümör.

ABSTRACT

PhD. Thesis

Synthesis Of Some Amino Group Containing Five Membered Hetero Ring Compounds
And Investigations Of Biological Effect

Pelin KOPARIR

T.R

Aksaray University Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Muhsin KARAARSLAN

Co-Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mustafa KARATEPE

In this study, firstly, cyclocondensation of 1-methyl-1-(phenyl/mesityl/tetralino/thiophene)-3-(2-chloro-1-oxyethyl) cyclobutane with thiourea in ethanol resulted in 4-[1-Methyl-1-(phenyl/mesityl/tetralino/thiophene)-cyclobutane-3-yl]-2-aminothioazole **1a-d**. In the second step various compounds including ring 5-substituted-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol/thione **2a-h** and 1,3,4-thiadiazole **3a-c** were synthesized by cyclization of corresponding 1,4-disubstituted tiyosemicarbazides from the reaction of some hydrazide compounds with carbon disulfide and hydrazine. The properties of antimicrobial, antitumor, and antioxidant were determined *in vitro* media, for all compounds synthesized in third step.

2012,113 Pages

Keywords: Cyclobutane, 1,2,4-triazole, Tiyadiazol, Antimicrobial, Antioxidant, Antitumor

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 4.1.1. 4-[1-Metil-1-(fenil)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1a'nın IR spektrumu.....	41
Şekil 4.1.2. 4-[1-Metil-1-(fenil)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1a'nın ¹ H-NMR spektrumu.....	42
Şekil 4.1.3. 4-[1-Metil-1-(fenil)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1a'nın ¹³ C-NMR spektrumu.....	42
Şekil 4.2.1. 4-[1-Metil-1-(2,4,5-trimetilfenil)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1b'nin IR spektrumu.....	43
Şekil 4.2.2. 4-[1-Metil-1-(2,4,5-trimetilfenil)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1b'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	44
Şekil 4.2.3. 4-[1-Metil-1-(2,4,5-trimetilfenil)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1b'nin ¹³ C-NMR spektrumu.....	44
Şekil 4.3.1. 4-[1-Metil-1-(2-tetralino)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1c'nin IR spektrumu.....	45
Şekil 4.3.2. 4-[1-Metil-1-(2-tetralino)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1c'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	46
Şekil 4.3.3. 4-[1-Metil-1-(2-tetralino)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1c'nin ¹³ C-NMR spektrumu.....	47
Şekil 4.4.1. 4-[1-Metil-1-(2-tiyofen)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1d'nin IR spektrumu.....	48
Şekil 4.4.2. 4-[1-Metil-1-(2-tiyofen)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1d'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	48
Şekil 4.4.3. 4-[1-Metil-1-(2-tiyofen)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1d'nin ¹³ C-NMR spektrumu.....	49
Şekil 4.5.1. 4-amino-5-(2-hidroksifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon 2a'nın IR spektrumu.....	50
Şekil 4.5.2. 4-amino-5-(2-hidroksifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon 2a'nın ¹ H-NMR spektrumu.....	50
Şekil 4.5.3. 4-amino-5-(2-hidroksifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon 2a'nın ¹³ C-NMR spektrumu.....	51

Şekil 4.6.1. 4-amino-5-(piridin-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon 2b'nin IR	
spektrumu.....	52
Şekil 4.6.2. 4-amino-5-(piridin-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon 2b'nin ¹ H-NMR	
spektrumu.....	52
Şekil 4.6.3. 4-amino-5-(piridin-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon 2b'nin ¹³ C-NMR	
spektrumu.....	53
Şekil 4.7.1. 4-amino-5-(benzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon 2c'nin IR spektrumu.....	54
Şekil 4.7.2. 4-amino-5-(benzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon 2c'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	54
Şekil 4.7.3. 4-amino-5-(benzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon 2c'nin ¹³ C-NMR spektrumu.....	55
Şekil 4.8.1. 4-amino-5-(2-furil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol 2d'nin IR spektrumu.....	56
Şekil 4.8.2. 4-amino-5-(2-furil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol 2d'nin ¹ H-NMR	
spektrumu.....	57
Şekil 4.8.3. 4-amino-5-(2-furil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol 2d'nin ¹³ C-NMR spektru.....	58
Şekil 4.9.1. 4-amino-5-(2-tiyofenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol 2e'nin IR spektrum.....	59
Şekil 4.9.2. 4-amino-5-(2-tiyofenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol 2e'nin ¹ H-NMR	
spektrumu.....	59
Şekil 4.9.3. 4-amino-5-(2-tiyofenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol 2e'nin ¹³ C-NMR	
spektrumu.....	60
Şekil 4.10.1. 4-amino-5-(2-klorofenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol 2f'nin IR	
spektrumu.....	61
Şekil 4.10.2. 4-amino-5-(2-klorofenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol 2f'nin ¹ H-NMR	
spektrumu.....	62
Şekil 4.10.3. 4-amino-5-(2-klorofenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol 2f'nin ¹³ C-NMR	
spektrumu.....	63
Şekil 4.11.1. 4-amino-5-(2-florofenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol 2g'nin IR spektrum.....	64
Şekil 4.11.2. 4-amino-5-(2-florofenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol 2g'nin ¹ H-NMR	
spektrumu.....	65
Şekil 4.11.3. 4-amino-5-(2-florofenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol 2g'nin ¹³ C-NMR	
spektrumu.....	66
Şekil 4.12.1. 4-amino-5-(3-hidroksinaftalen-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol 2h'nin IR	
spektrumu.....	67

Şekil 4.12.2. 4-amino-5-(3-hidroksinaftalen-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol 2h'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	68
Şekil 4.12.2. 4-amino-5-(3-hidroksinaftalen-2-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol 2h'nin ¹³ C-NMR spektrumu.....	69
Şekil 4.12.1. 2-(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenol 3a'nın IR spektrumu.....	70
Şekil 4.13.1. 2-(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenol 3a'nın ¹ H-NMR spektrumu.....	71
Şekil 4.14.1. 5-(piridin-4-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin 3b'nin IR spektrumu.....	72
Şekil 4.14.2. 5-(piridin-4-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin 3b'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	72
Şekil 4.15.1. 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin 3c'nin IR spektrumu.....	73
Şekil 4.15.2. 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin 3c'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	73
Şekil 5.1. Genel reaksiyon şeması.....	79
Şekil 5.2. 1a-d'nin oluşum reaksiyon mekanizması.....	80
Şekil 5.3. 2a-h'ın oluşum reaksiyon mekanizması.....	81
Şekil 5.4. 3a-c' nin oluşumreaksiyon mekanizması.....	83

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 4.1. Test Bileşiklerinin Minimum İnhibisyon Konsantrasyon Değerleri.....	74
Çizelge 4.2. Test Bileşiklerinin <i>in vitro</i> Antitümör Aktivitesi (24 saat)	75
Çizelge 4.3. Test Bileşiklerinin <i>in vitro</i> Antitümör Aktivitesi (48 saat)	76
Çizelge 4.4. Sentezlenen maddelerin OH radikali yok etme aktiviteleri (%).....	77
Çizelge 4.5. Sentezlenen maddelerin DPPH radikali yok etme aktiviteleri (%).....	77
Çizelge 4.6. Sentezlenen maddeler ile muamele edilmiş <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Örneklerine ait MDA düzeyleri.....	78

SİMGELER DİZİNİ

Å	Angstrom
cm	Santimetre
dk	Dakika
k	Kilo
L	Litre
m	Mili
mM	Milimolar
M	Molarite
µm	Mikrometre
nm	Nanometre
ppm	mg Çözünen/L
°C	Santigrat Derece
w/v	Hacimde Ağırlıkça Yüzde

KISALTMALAR DİZİNİ

CAR	Karoten
CDKs	Siklin Bağımlı Kinaz
DDP	Diamin dikloroplatin
DNA	Deoksiribonükleik asit
DMF	Dimetil Formamid
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DPPH	2-2 difenil-1-pikrilhidrazil radikali
DC ₅	Fetal Bovin serum, L-Glutamin, Penisilin, Streptomisin ve insülin karışımı
DTA	Differansiyel Termal Analiz
ESR	Elektron Spin Rezonans
HClO ₄	Perklorik asit
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
MDA	Malondialdehit
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
RNA	Ribonükleik asit
SOD	Süperoksit dismutaz
TGA	Termogravimetrik Analiz

1. GİRİŞ

Günümüzde; organik sentezlerde geniş antimikrobiyal ve biyolojik aktiviteye sahip polifonksiyonel ve heteroatom ihtiva eden halkalı bileşiklerin sentezi önemli alan oluşturmaktadır.

Amino grubu içeren siklobütan türevleri tıpta geniş olarak kullanılmaktadırlar. Örneğin; fenilsiklobütan karboksilik asit esteri prostaglandinlerin çıkış maddelerinden biridir. Yine literatüre göre Roger vd., (1977), yaptığı çalışmalarda, yapısında siklobütan bulunduran naftalin ve türevleri bileşiklerinin biyolojik aktif bileşikler olduğunu bulmuşlardır. Aynı zamanda bu tür bileşikler ilaç olarak da kullanılabilirler. Yine Alman kimyager tarafından sentezlenen siklobütanlı bir bileşik olan (Cl-fenilsiklobütil) alkilaminin (veya tuzlarının) farmakolojik etkileri incelenmiştir. Bu bileşikler nörolojik hastalıklara karşı kullanılmıştır. Daha sonraları ise geniş olarak kullanılan reserpin ilacı yerine kullanılmaya başlanmıştır. 3-süstitüe siklobütan karboksilik asit türevlerinin antidepresant ve sakinleştirici özellik gösterdikleri iyi bilinmektedir (Roger vd., 1977). Ayrıca siklobütan halkasının biyolojik aktivite gösteren başka diğer bileşiklerle olan türevlerinin antiviral, antineoplastik, antiproliferatif etkileri ve siklobütan grubunun bu özelliklerin zenginleşmesindeki katkıları açıklanmaya çalışılmaktadır (Blanco vd., 1999; Cristophe vd., 2000). Bu amaçla yapılan bir çalışmada, cis-diamin-1,1-siklobütan dikarboksil platin (II) komplekslerinin, cis-diamin dikloroplatin (II) (cis-DDP) kompleksine benzer etkilere sahip olabileceği ve bu kompleksin hayvan ve insanlarda cis-DDP'den daha az nefrotoksik etki gösterdiği rapor edilmiştir (Potdevin vd., 1998).

Son 50 yıldır, 1,2,4-triazol kimyası ve onların heterosiklik türevlerinin etkili biyolojik öneminden dolayı 1,2,4-triazolun sentezi oldukça dikkat çekmiştir. Örneğin 1,2,4-triazol halkası içeren çoğu bileşik; uyarıcı, yatıştırıcı, rahatlatıcı, antimikrobiyal (Heindel vd., 1980; Holla vd., 1994) etki ve fulukonazol, intrakonazol, vorikonazol gibi antimikotik (Merck Index, 1996; Haber vd., 2001) özellik gösteren ilaçların çoğuna tedavi edici olarak dahil edilmiştir. Ayrıca, Triazolom bileşikleri Brucato vd.,(1978), Alprazolam bileşikleri Coffen vd., (1974), Etizolam bileşikleri Shiroki vd., (1975) ve Furasilin bileşikleri Povelitsa vd., (1973) v.b. ilaçların 1,2,4-triazol içerdiği bilinmektedir.

Diğer taraftan sülfür içeren heterosiklik bileşiklerinin de uygulama alanları oldukça geniştir. Bu heterosiklikler arasında merkapt / tiyon-süstitüe 1,2,4-triazol halkalı sistemlerin sentezi, antibakteriyel (Burch vd., 1996; Foroumadi vd., 2003; Ram vd., 1990),

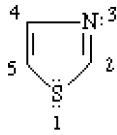
antifungal (Ergenc vd., 1992; Kalyoncuoğlu vd., 1992), antitüberküler Rollas vd., (1993), antimikobakteriyel Mir vd., (1970), antikanser (Rudnicka vd., 1986; Holla vd., 2003), diuretik (Yale vd., 1996; Duran vd., 2002) ve hipoglisemik (Shah vd., 1969; Koparir vd., 2005) özellikleri gibi biyolojik aktiviteleri üzerinde çalışmalar rapor edilmiştir.

1.1. Tiyazoller

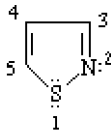
Tiyazol , 1,3-azollerden biridir, piridin kokusunda k.n.: 117°C olan bir sıvıdır. Molekülü oldukça kararlıdır, bazlığı çok zayıftır. Doğal bir halkadır, tiyamininin (B₁ vitamini) fonksiyonlu kısmını oluşturur. Penisilinde tiyazolidin (yani indirgenmiş tiyazol) halkası bulunur.



Beşli halkada bir kükürt ve bir azot atomu 1,3 yerlerinde içeren bileşik "tiyazol" 1,2 yerlerinde içeren bileşik ise izotiyazol adını alır.



Tiyazol



izotiyazol

Aromatik karakterdeki bu bileşiklerin elektronik yapıları sp^2 hibridize oksijen atomu yerine sp^2 bihidrize kükürt atomu alınmak üzere oksazol ve izokzol halkalarının elektronik yapısı ile aynıdır. Tiyazol ve izotiyazoldeki azot atomu bir ortaklanmamış elektron çifti içerir. Dihidrotiyazollere "Tiyazolinler" ve tetrahidrotiyazollere ise "Tiyazolidinler" adı verilir.



Δ^2 - Tiyazolin



Δ^3 - Tiyazolin



Tiyazolidin

1.1.1. Tiyazollerin reaksiyonları

Tiyazol, kimyasal reaksiyonlara karşı çok ilgisiz bir bileşiktir: Nitrolama ve sülfolama reaksiyonlarını bilinen koşullarda vermez, dumanlı sülfürik asitle ancak 350 °C'de sülfolanabilir. Brom ile 300 °C gibi yüksek bir sıcaklıkta ancak düşük verimle 2-bromtiyazol verir. Alkil tiyazoller biraz daha ılıman koşullarda reaksiyon verebilirler.

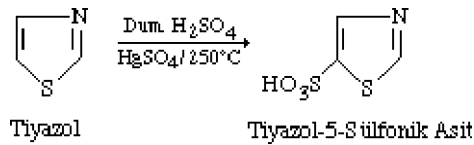
Alkillenmesi: Tiyazol alkil iyodür ile N-metiltiyazolonyum iyodür verir.

Yükseltgenmesi: Zayıf ve orta yüksetgenler etkilemez; güçlü yüksetgenlerle halka parçalanır.

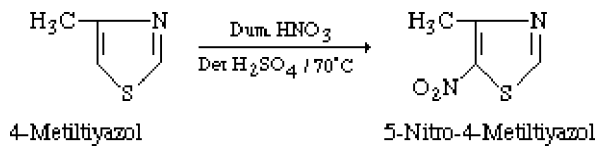
İngirgenmesi: Kimyasal indirgenler etkilemez, katalitik hidrojenleme ile halka parçalanır. Tiyazol halkasının indirgenmiş şekilleri tiyazolin ve tiyazolidindir. Tiyazolin ve tiyazolidin türevleri halka oluşturma senteziyle elde edilebilirler.

Tiyazol, imidazol ve piridinden çok daha zayıf bazik özellik gösteren bir bileşiktir. Ancak tiyazolün bazikliği oksazol ve izooksazolden biraz daha kuvvetlidir.

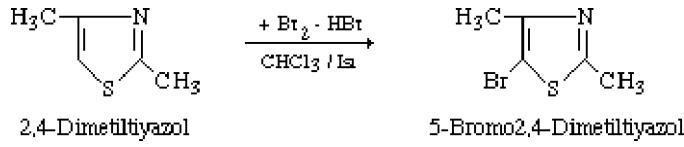
Tiyazoller elektrofil süstitüsyona karşı biraz düşük reaktivite gösteren bileşiklerdir. Nitekim bu reaktivite piridini elektrofil süstitüsyona karşı reaktivitesinden fazla, fakat benzen, furan, tiyofen ve pirolin reaktivitelerinden daha düşüktür. Tiyazolün halka karbon atomlarında açillendirilmesi reaksiyonu bilinmemektedir. Tiyazolün kuvvetli koşullarda sülfolandırılması ise tiyazol-5-sülfonik asit oluşumu ile sonuçlanır ki bu reaksiyon aşağıda gösterilmiştir.



Tiyazolün elektrofil süstitüsyona karşı düşük reaktivitesi nitrolama reaksiyonunda görülür. Nitekim nitrolama karışımı ile 160 °C'de bile, tiyazol nitrolanmamıştır. Ancak, 4-metil tiyazol daha ılımlı koşullarda 5-nitro türevi oluşturur.

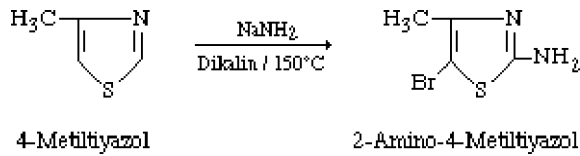


Tiyazollerin elektrofil sübstitüsyon ile halojenlendirilmelerine örnek olarak, 2,4-dimetiltiyazolün CHCl_3 'ün içinde bromlandırılması verilebilir.



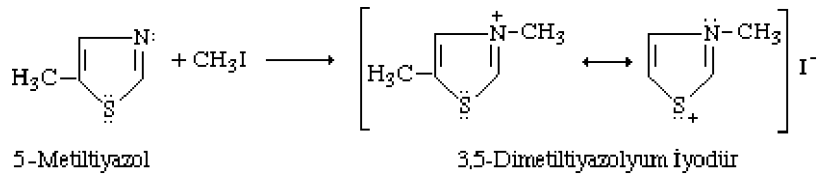
Tiyazol, benzer koşullarda bir bromo türevi oluşturmaz. Ancak 250-400 °C'de serbest radikal mekanizmasına göre 2-Bromotiyazol oluşturur.

Tiyazollerin diğer 1,3-azoller olan oksazol ve imidazollerden farklı olarak C-2'de vuku bulan birkaç nükleofil sübstitüsyon reaksiyonu bilinmektedir. Örneğin tiyazollerin aminasyonları olanaklıdır.



Oksazol ve imidazoller gibi tiyazoller de kuvvetli alkali hidroksitlere karşı dayanıklı bileşiklerdir. Bununla birlikte tiyazollerin çok kuvvetli bazlarla örneğin, n-bütillityum ile C-2'de ve C-5'de de protonasyonları olasılığı vardır.

Tiyazollerde, oksazol ve imidazoller gibi kuaterner tuzlarını oluşturabilirler.

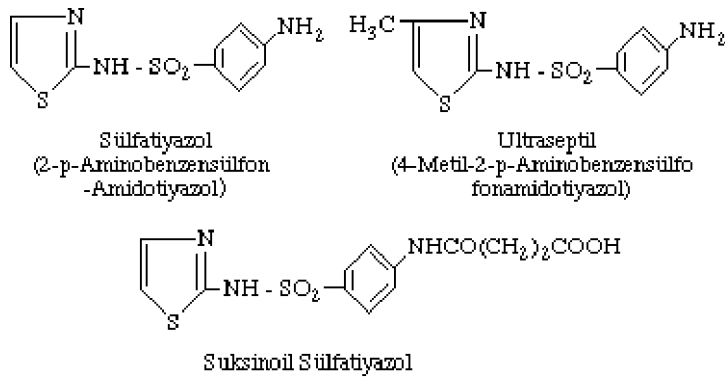


Tiyazoller ılımlı oksidasyonlara karşı dayanıklı bileşiklerdir. Ancak çok kuvvetli oksidanlarla bozunurlar. Tiyazoller indirgenlerin birçoğuna karşı da dayanıklıdırlar.

1.1.2. Tiyazollerin elde edilmesi

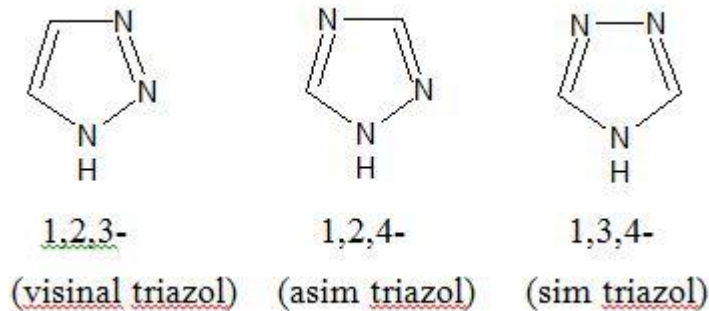
Tiyazol sentezlerinde oksazol sentezleriyle koşutluklar vardır. Şöyle ki, oksijenli substratlar yerine kükürtlü karıştları alındığında tiyazol türevleri meydana gelir.

Tiyazol halkası B₁ vitamini (Tiamin) bileşiminde mevcuttur. Antibakteriyel etkileri olan önemli bazı sülf ilaçlarında tiyazol halkası içerirler. Örneğin, sülf ilaçları da tiyazol halkası içerirler. Örneğin, sülfatiyazol, süksinoil sülfatiyazol ve ultra septil gibi.



1.2. 1,2,4-Triazoller

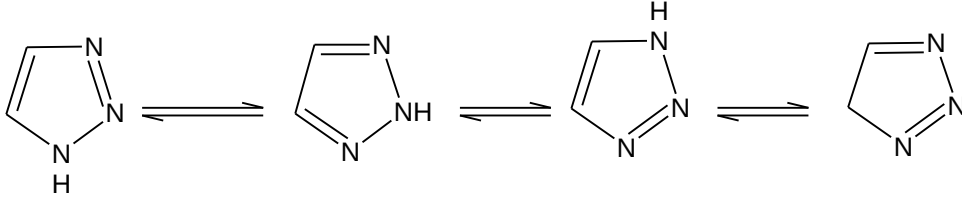
Beş üyeli bir halkada üç azot atomu içeren sistem “triasiklopentadien” veya kısaca triazol olarak bilinir. Heteroatomların halkadaki durumlarına göre 1,2,3- (visinal triazol) 1,2,4- (asimetrik, asim-triazol) ve 1,3,4 (simetrik, sim-triazol) olmak üzere birbirine izomer üç triazol halkası vardır (Shawmi ve Parhangi, 1980).



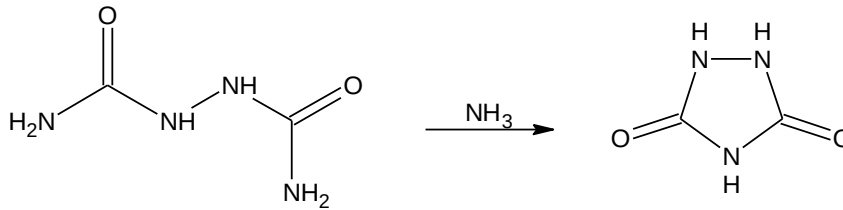
Aromatik karakterde olan bu halkalarda hidrojen taşıyan azot atomlarının elektronik durumu, piroldeki azot atomunun elektronik durumunun aynısıdır. Diğer azot atomlarının

elektronik durumu ise diazollerdeki hidrojen taşımayan azot atomlarının durumu gibidir (Fesseden, 1992).

1,2,3-Triazol k.n. 206 °C, e.n. 23 °C olan bir bileşiktir. 1,2,3-Triazoller elektrofilik süstitüsyon reaksiyonlarını verebilen bileşiklerdir. 1,2,3-triazol halkası için aşağıdaki tautomerik şekiller mümkündür.



1,2,4-Triazolün önemli bir türevi "urazol"dür. Urazol, N,N'-dikarbonil hidrazinden elde edilir (İkizler, 1996).

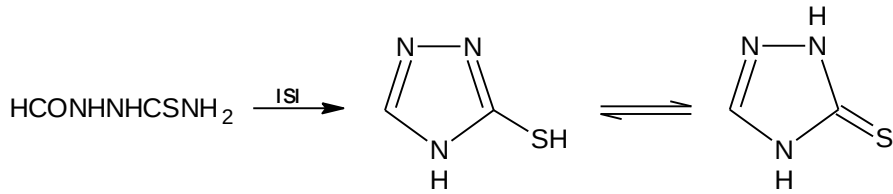


1,2,4-triazolün önemli bir türevi, nitratının güç çözünmesinden faydalanılarak nitrat tayininde kullanılan nitrondur. Nitron, trifenilaminoguanidinin formik asit ile ısıtılması suretiyle elde edilir. Kimyasal adı kısaca 1,4-difenil-dianilo-dihidro-triazol'dür. 189 °C'de eriyen sarı levhacıklar halinde kristallenir. Nitrat tayini asetik asitli çözeltide yapılır (Moderhack, 1996).

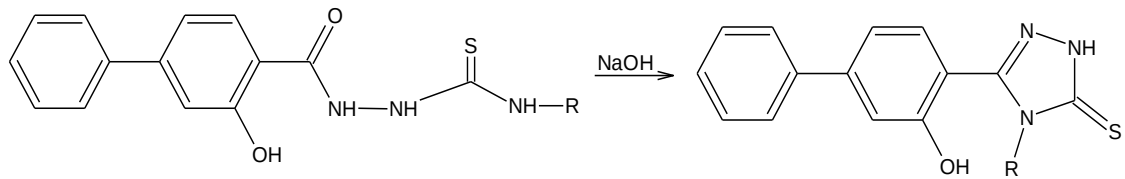
1.2.1. 1,2,4-Triazol-5-tiyonların elde edilişleri

1.2.1.1. Tiyosemikarbazit ve türevlerinden

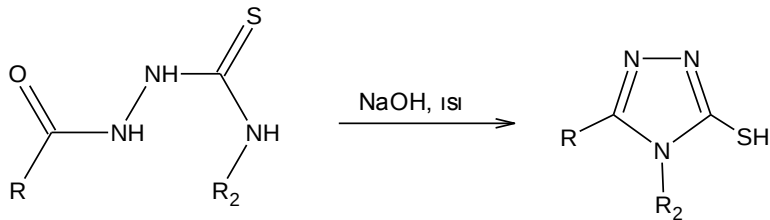
1,2,4-Triazol-5-tiyon ilk kez 1-formil-3-tiyosemikarbazidin 190 °C'de kuru kuruya ısıtılmasıyla elde edilmiştir (Vicentini vd., 1998).



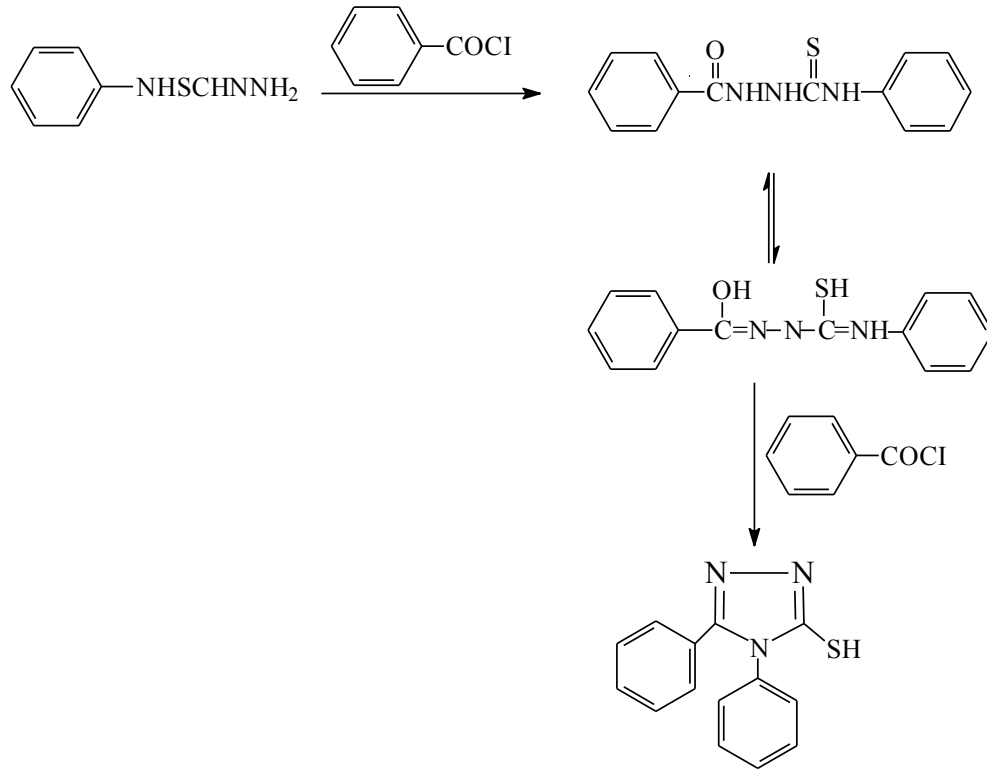
Biyolojik aktivite göstermesiyle ilginç bir bileşik sınıfını teşkil eden 1-aroil-4-süstitüe tiyosemikarbazit, bazik ortamdaki halka kapanmasıyla 3-süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevini verir (Doğan vd., 1998; Vicentini vd., 1998; Habib vd., 1997).



1,2,4-Triazol-5-tiyonların sentezi için en yaygın kullanılan yöntemlerin başında açilhidrazinlerin, süstitüe izosiyanatlar ile verdiği 1-açil-4-süstitüe-3-tiyosemikarbazitlerin alkali ortamda halkalaşması gelir (Palaska vd., 2002; Cansız vd., 2004).



4-Süstitüe-3-tiyosemikarbazit türevleri karboksilli asit klorürleri ile açillenmesi sonucu 3,4-disüstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonlar elde edilir (Marcwald ve Bott, 1896; Mullican vd., 1993).

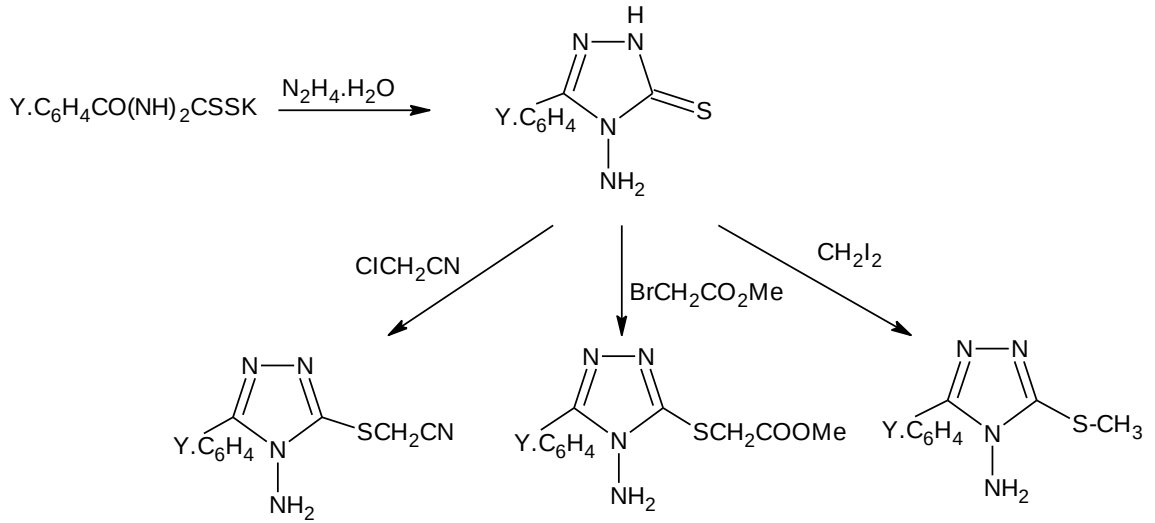


1.2.1.2. Ditiyokarbazik asit tuzlarından

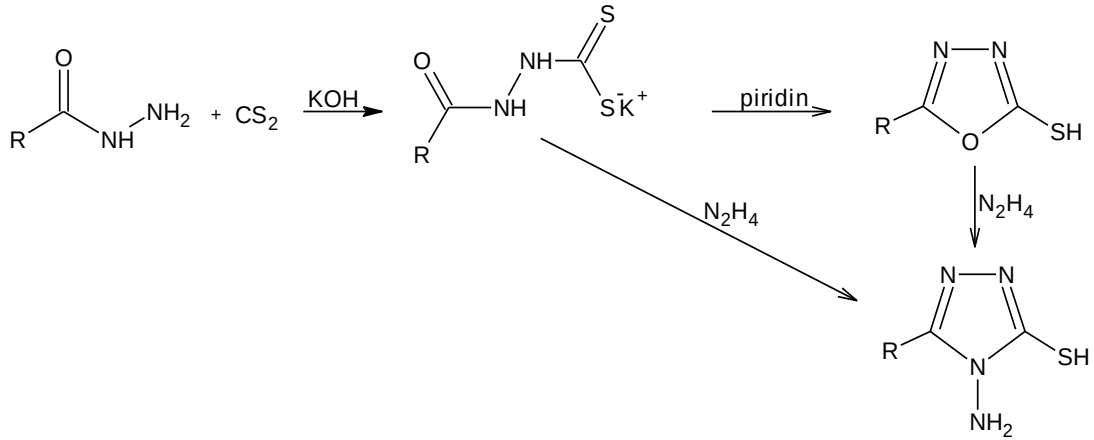
Açilhidrazinlerin oda sıcaklığında, bazik ortamda alkol içerisinde karbon sülfür ile etkileşmesinden oluşan ditiyokarbazat tuzunun hidrazinle reaksiyonu sonucu 4-amino-3-alkil-1,2,4-triazol-5-tiyon sentezlenmiştir (Mullican vd., 1993).



Ewiss vd., (1986), yaptığı bir çalışmada, ditiyokarbazat tuzunu hidrazin hidrat ile etkileştirip 4-amino-3-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-5-tiyon elde etmiş, bunu metil bromasetat ile reaksiyona sokarak metil [(4-amino-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetat türevlerini %60-70 verimle sentezlemiştir (Holla ve Kalluraya, 1998; Habib vd., 1997).

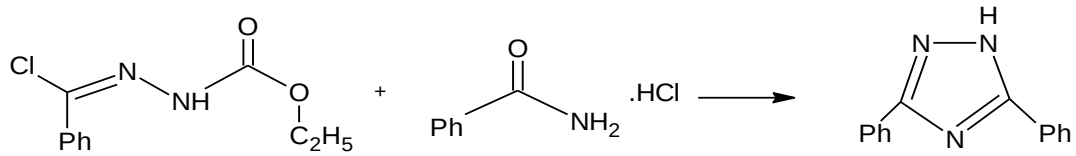


Karboksilik asit hidrazitler, etanolik KOH içerisinde CS_2 ile reaksiyona girerek iyi verimle potasyum 3-aroilditiyokarbazat tuzlarını verirler. Oluşan bu tuz, piridin veya susuz NaCl beraberinde halka kapanması gerçekleştirilerek 5-aril-2-merkaptotriazol bileşiğini oluşturur. Oluşan bileşik aşırı NH_2NH_2 ile etkileştirilerek 5-R-4-amino-3-merkaptotriazol elde edilmiştir (Reid ve Heindel, 1976).

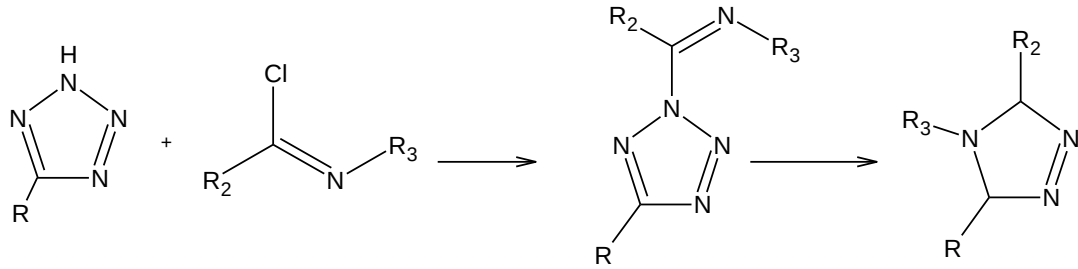


1.2.1.3. Diğer yöntemler

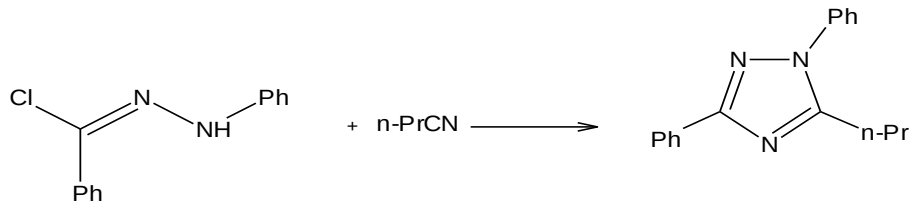
N-Etoksikarbonilbenzhidrazidoilklorürün, benzamid hidroklorür ile NaOH yanında reaksiyonu 3,5-difenil-1,2,4-triazolü verir (Fusco ve Musantane, 1938).



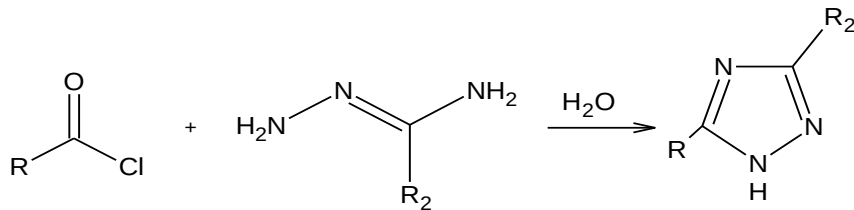
İmidol klorür türevlerinin 5-süstitüe tetrazollerle reaksiyonundan 3,4,5-trialkil-1,2,4-triazol oluşur (Scott vd., 1972).



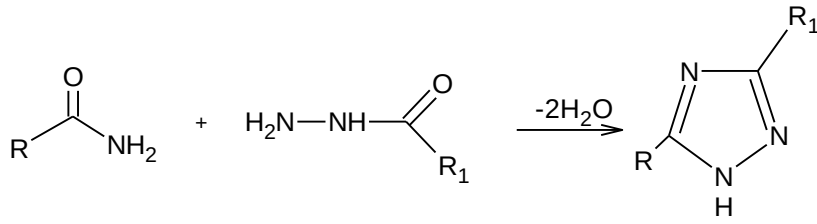
N-Fenil benzhidrazidoil klorür ve n-bütiro nitrilin, kuru o-diklorbenzen ve alüminyum klorür ortamındaki reaksiyonundan 1,3-difenil-5-n-propil-1H-1,2,4-triazol elde edilir (Conde vd., 1974).



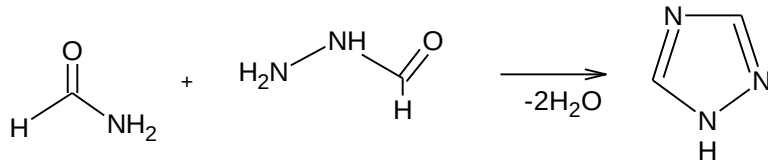
Amidrazonlardan; Amidhidrazon (amidrazon)'ların karboksilli asit klorürleri ya da anhidritleri ile reaksiyonundan 1,2,4-triazoller elde edilir (Singh vd., 1979).



Açılhidrazinler ile Amitlerden: Açılhidrazinler ile amitlerin ısıtılması bir halka kapanması ve bir 1,2,4-triazol oluşumu ile sonuçlanır.



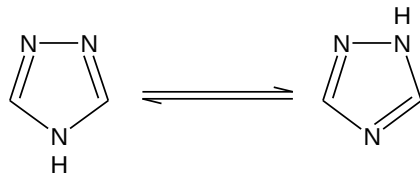
Pellizzari reaksiyonu olarak bilinen bu yöntemde formamit ($\text{R} = \text{H}$) ve formilhidrazin ($\text{R}_1 = \text{H}$) kullanılması halinde 1,2,4-triazol elde edilir (Goswami vd., 1986; Fülöp vd., 1990).



1.2.2. Kimyasal özellikler

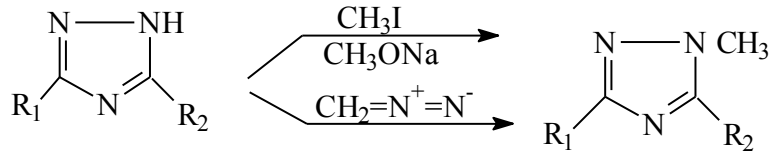
Simetrik triazol olarak da bilinen 1,2,4-triazol; renksiz, kokusuz, kristalli bir bileşiktir. 120 °C'de erir ve 260 °C'de kaynar.

Triazoller, zayıf bazik karakter gösteren bileşiklerdir. 1,2,4-triazoller, aromatik özelliklerinde, bazlıklarında ve stabilliklerinde 1,2,3-triazollere benzerler. Oksitleyiciler yan zinciri oksitler, halkayı parçalayamazlar. Triazoller, KMnO_4 , CrO_3 , vs. gibi oksidanlara karşı genellikle dayanıklı bileşiklerdir, ancak redükleyicilere karşı hassastır. Azot atomundaki hidrojen metaller ile yer değiştirir. 1,2,4-Triazol halkası için aşağıdaki tautomer şekilleri gösterilebilir (İkizler, 1996).

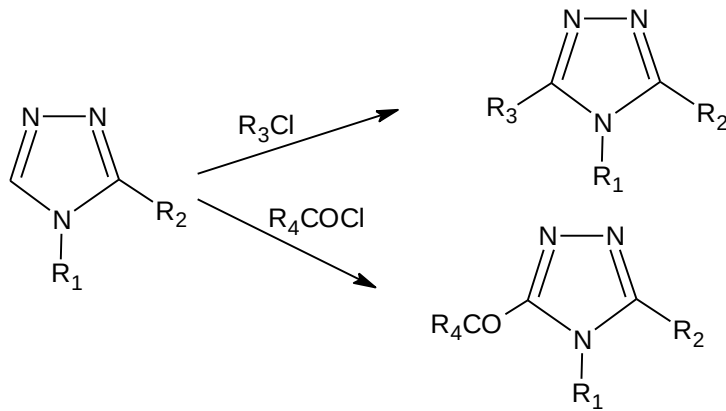


Aromatik karakterdeki 1,2,4-triazol halkasında hidrojen taşıyan azot atomunun elektronik durumu pirol halkasının azot durumuyla aynıdır. Halkadaki diğer azot atomlarının elektronik durumu ise diazollerdeki hidrojen taşımayan azot atomuna benzer (Fessenden, 1992).

1 numaralı konumda hidrojen taşıyan triazoller, alkali ortamda alkil halojenürler veya diazometan ile alkillenirler.



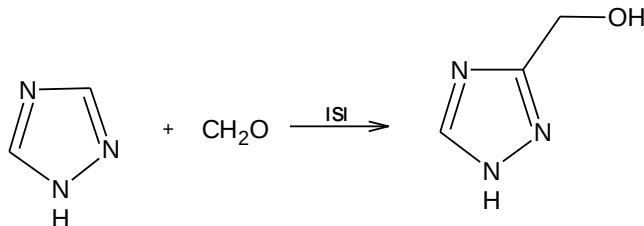
Diğer taraftan 3,4-disübstitüe-1,2,4-triazoller alkil halojenürlerle beş numaralı konumlarından alkillenirken, açıl klorürle açillenirler.



3- ve 5-Sübstitüe türevlerinin hazırlanması halkanın bu konumlarından süstitüsyon ile de mümkündür.

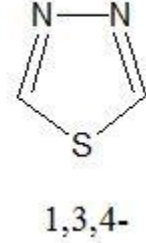
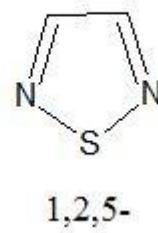
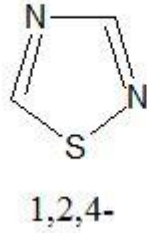
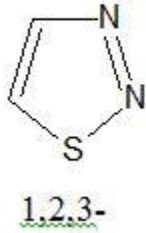
Triazoller kolaylıkla halojenlenebilirler, Halojenlenmiş ürünlerden N-klor, N-brom ve N-iyot-1,2,4-triazol türevleri ilginçtir. Çünkü azot ile halojen arasındaki bağ kolaylıkla koparılabilir ve yer değiştirme reaksiyonu verebilir.

1,2,4-triazoller, nitrolama, sülfolama ve Friedel-Crafts alkillendirme ve açillendirmesi gibi asidik koşulları gerektiren elektrofilik süstitüsyon reaksiyonlarını vermezler. Ancak formaldehit ile 130 °C'de 3-hidroksimetil-1,2,4-triazoller oluştururlar.

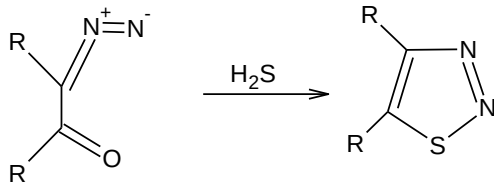


1.3. 1,3,4-Tiyadiazoller

Bir kükürt ve iki azot atomu içeren beş üyeli heterosiklik halkalar “tiyadiazol” olarak tanımlanırlar. Tiyadiazollerin, oksadiazollerde olduğu gibi 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, 1,3,4-tiyadiazol yapısında olmak üzere dört izomer şekli mevcuttur.



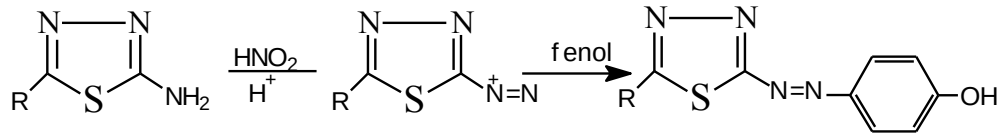
1,2,3-tiyadiazollerin sentezinde en çok kullanılan yöntem diazoketonların hidrojen sülfür ile reaksiyonudur.



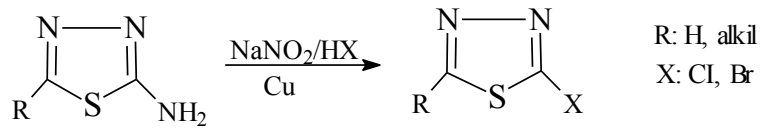
1,3,4-Tiyadiazol, aromatik karakterde, renksiz, erime noktası 45 °C, kaynama noktası 203 °C olan bir bileşiktir. Seyreltik alkali çinko, %30'luk hidrojen peroksit ile parçalanabilir. Asitlere karşı oldukça dayanıklıdır.

2-Amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin diazonyum tuzları yüksek kenetleme yeteneğine sahiptir ve nükleofillerle kolaylıkla yer değiştirebilirler.

2-Amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri diazolandıktan sonra fenollerle 2-(4-dihidroksifenilaza)-1,3,4-tiyadiazollere dönüşürler. Bu kenetlenme ürünü azo boyarmadde olarak kullanılabilir.

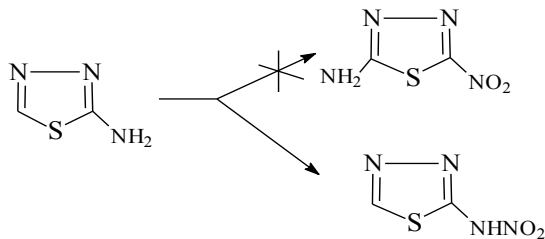


2-Amino-1,3,4-tiyadiazolün diazonyum tuzları bakır tuzları katalizörlüğünde Sandmeyer reaksiyonuna girerek 2-halojen-1,3,4-tiyadiazol türevlerini vermektedir.



1,3,4-Tiyadiazol halkasındaki iki azot atomundan dolayı karbon atomlarında elektron yoğunluğu düşüktür. Bu nedenle 2-halojen-1,3,4-tiyadiazollerin nükleofilik gruplarla reaksiyona girme etkinliği artacağından 2-halojen -1,3,4-tiyadiazoller yeni türevlerin sentezinde önemli ara ürün olarak kullanılırlar.

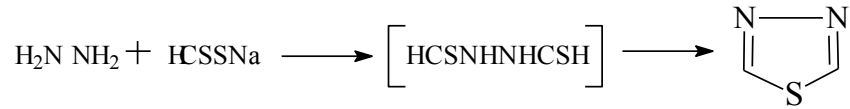
1,3,4-Tiyadiazol halkasının nitrolanması başılamamıştır. Diğer taraftan 2-amino-1,3,4-tiyadiazolün dumanlı nitrik asit ile 40 °C’de reaksiyonu ile 2-amino-5-nitro-1,3,4-tiyadiazol elde edildiği bildirilmekle beraber, elde edilen bileşiğin erime derecesi Konaka tarafından benzer şekilde elde edilmiş olan 2-nitroamino-1,3,4-tiyadiazolün erime noktası ile aynı olduğu saptanmıştır.



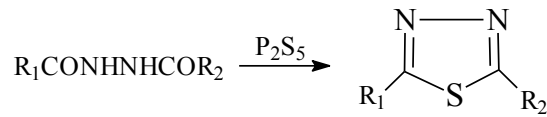
1.3.1. Elde edilişleri

1.3.1.1. Ailhidrazinlerden

Hidrazinin sodyum ditiyoformat ile reaksiyonu sonucu 1,3,4-tiyadiazol elde edildiği bilinmektedir.

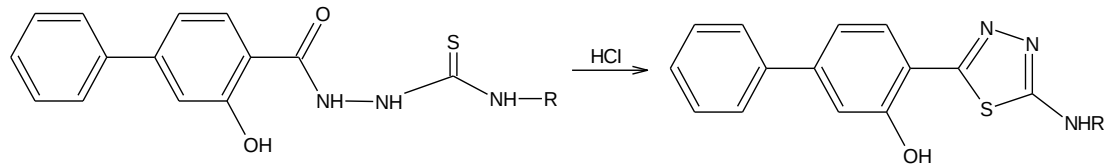


Diailhidrazinlerin dioksan içerisinde fosfor pentaslfrle reaksiyonu sonucu 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazoller elde edilir (Shafiee vd., 1995; Sawhney ve Gupta, 1991).

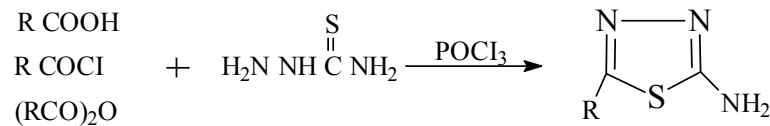


1.3.1.2. Tiyosemikarbazit ve Türevlerinden

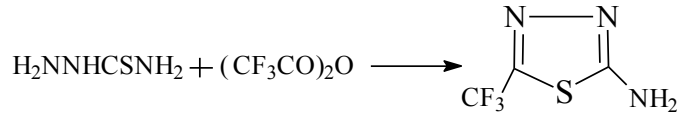
Biyolojik aktivite göstermesiyle ilginç bir bileşik sınıfını teşkil eden 1-aroil-4-sübstitüe tiyosemikarbazit, asitli ortamdaki halka kapanmasıyla tiyadiazol türevini verir (Dogan vd., 1998; Kress ve Costantino, 1980).



Karboksilik asit ve türevlerinin, tiyosemikarbazit ile reaksiyonu ile 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazoller elde edilir (Dogan vd., 1998; Rollas vd., 1996; Holla vd., 1998; Holla vd., 1998).

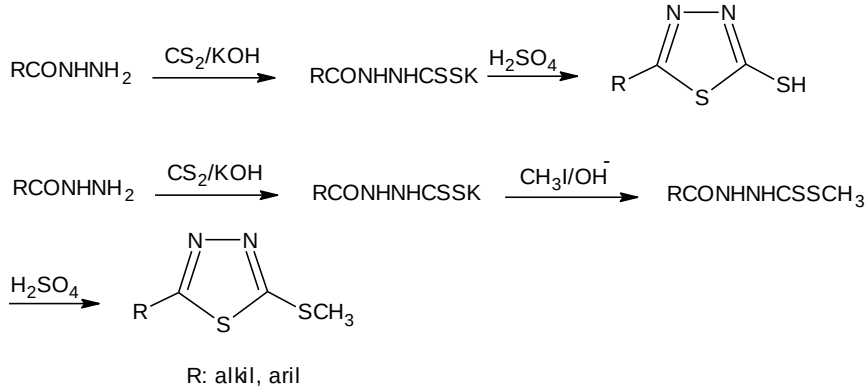


Bunun yanında, tiyosemikarbazit ve trifluorasetik asit anhidridinin soğukta reaksiyonu ile 2-amino-5-trifluormetil-1,3,4-tiyadiazol bileşiğini elde etmişlerdir.



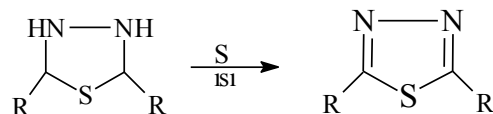
1.3.1.3. Ditiyokarbazik asit tuzları ve esterlerinden

2-Merkapto/alkil merkapt-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazoller ditiyokarbazik asit tuzları ve esterlerinden hareketle elde edilirler. Açılıhidrazinlerin metanol içerisinde karbon sülfür ve potasyum hidroksit ile verdikleri 3-açılditiyokarbazit türevleri veya bu bileşiğin alkali ortamda metil iyodürle reaksiyonundan elde edilen esterlerin oda sıcaklığında sülfürik asitle reaksiyonu sonucu 2-merkapt-alkil merkapt-5-aril-1,3,4-tiyadiazol türevleri elde edilmiştir (Ambrogi vd., 1972).



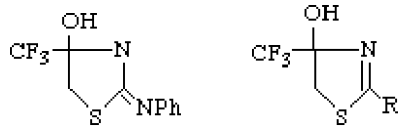
1.3.1.4. Diğer yöntemler

Tiyobenzoil klorür ve diazometanın reaksiyonu ile 2-fenil-1,3,4-tiyadiazol elde edilmiştir. Ayrıca 2,5-dialkil-1,3,4-tiyadiazolidinlerin kükürt varlığında piperidin içerisinde ısıtılmasıyla 2,5-dialkil-1,3,4-tiyadiazoller elde edilmiştir.

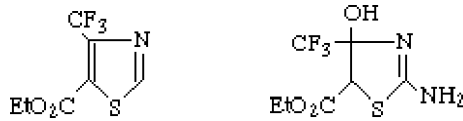


2. LİTERATÜR ÖZETLERİ

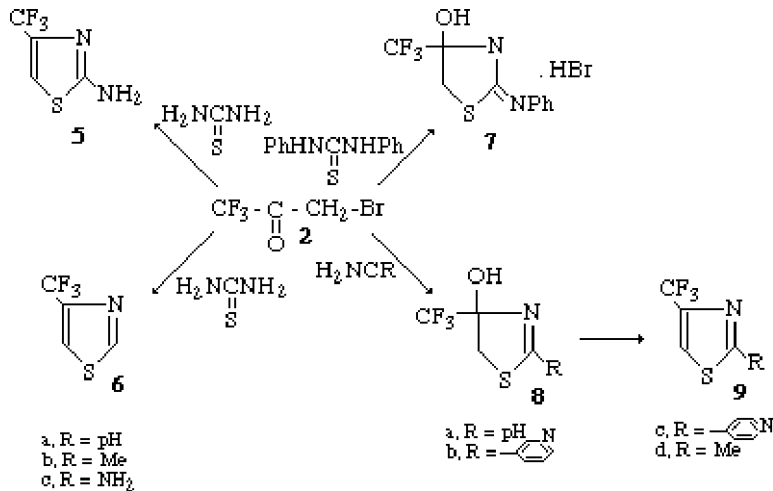
3-bromo1,1,1-trifloro-2-propanon ($\text{CF}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{Br}$) ile 2,1-tiyoüre ve N-monosubstitue tiyo ürelerle tepkimeye girerek uygun 4-trifloro metil tiyazollerini verir. N,N'-difenile tiyoüre ile reaksiyonlarında ve tiyo amitile 4-hidroksi-4-trifloro tiazol türevlerini (7, 8) oluştururlar (Tanaka vd., 1991).

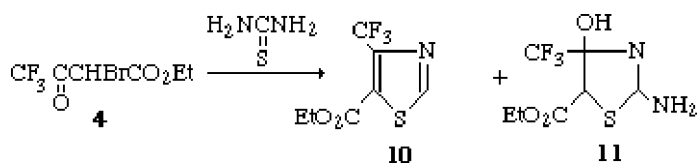


Etil-2-bromo-4,4,4-triflor-3-oxabutanon ($\text{CF}_3\text{CCHBrCO}_2\text{Et}$) (4) tiyoüreyle uygun şartlar altında çift tiyazol 5-karboksilata ve 4-hidroksi tiyazolunu verir.

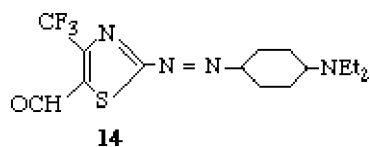
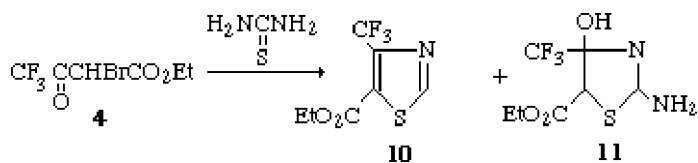


reaksiyon (10, 11)'de verilmiştir ve bunlardan sonra azodie sentezi ve bunların maksimum emilimde tiyazoller bulunur ve reaksiyonlara α -haloketonlarla tiyoürelerin (Hantzsch sentezlerini içeren) bileşiklerle reaksiyon yapılan sentezlerle değişik çeşitli 2-amino tiyazoller meydana çıkardığı bilinmektedir (Tanaka vd., 1991).

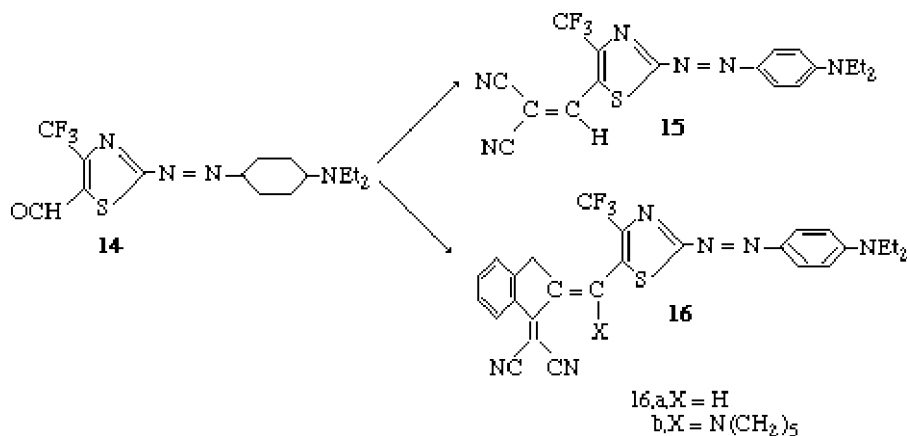




elde edilen 2-amino tiyazolin (10) nitro sülfürik asit tarafından diazonyum tuzunu oluşturmak için diozotize edilmiştir ve N,N'-dietil anilinle reaksiyon edildiğinde (Tanaka vd., 1991).

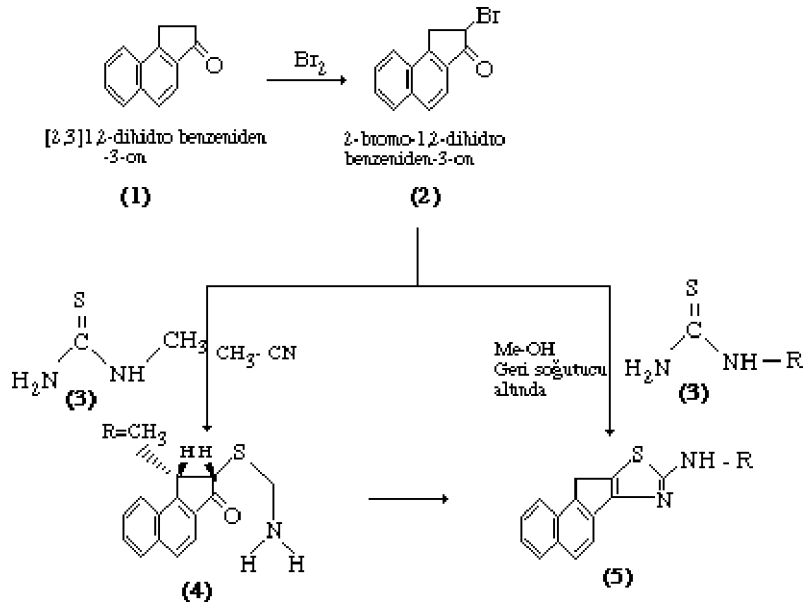


Lityum alüminyum hidrit ve ester grubu aktifleşmiş manganez dioksitle birlikte oksidasyonu takip eder (Tanaka vd., 1991).

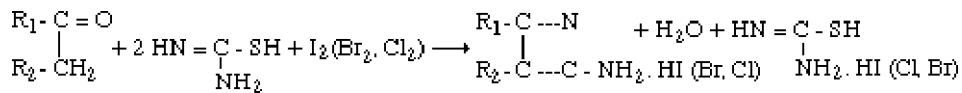


Sah vd., (1996), yaptıkları çalışmada 2-substitüe amino tiyazol (5, 4) benzeliden türevlerini sentezlemişlerdir. Bunların alkilasyonu uygun glisin analoglara dönüştürülebilen exo - açıldırılmış türevlerini oluşturmuşlardır. Bu çalışmada 1,2-dihidro benzeniden yüksek verimle elde ederek antiülseranik benzenidenon türevlerini oluşturmuşlardır.

Heterosiklik streoid analoglar (benzer) yeni bir tip sentez yoluyla 2-bromo-1,2-dihidro benzeniden olarak bilinen bileşiğin basit bir brominasyon yoluyla üretmeye çalışmışlardır.



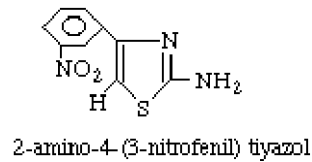
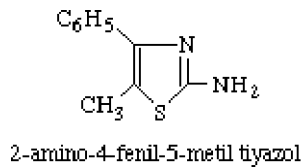
Dodson ve King, (1994), tarafından yapılan bir çalışmada, aktifleşmemiş hidrojen atomları ve halojenleri içeren bileşiklerin reaksiyonlarının üzerindeki çalışmalarında ketonların bir halojen ve tiyoüre ile reaksiyonu sonucunda sübstitüe 2-amino tiazollerin oluştuğunu gözlemişlerdir. Bu çalışmanın reaksiyonları aşağıdadır.



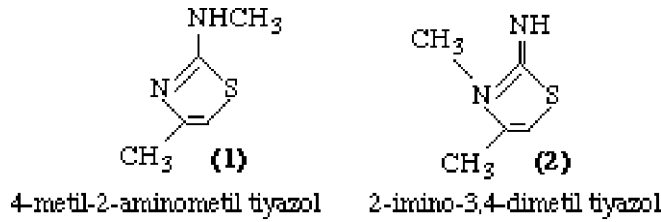
R_1 = Metil, fenil, m-nitrofenil

R_2 = H, metil

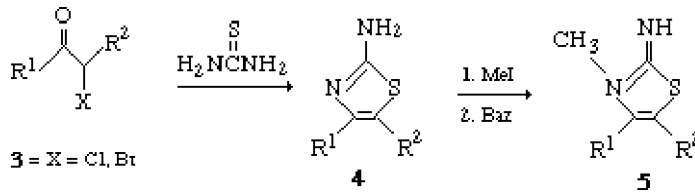
Asetofenon, propiyoonan, m-nitroasetofenon, aseton ve etil asetatla 1 mol halojen ve 2 mol tiyoüre ile verimli bir şekilde 2-amino-4-fenil-5-metil tiyazol, 2-amino-4-(3-nitrofenil)-tiyazol ve 2-amino-4-metil-5-karbetoksi tiyazol maddeleri sentezlenir.



α -haloketonların tiyoüre ile yoğunlaşmasını kullanan Hantzsch tiyazol sentezi tam bir yüzyıl önce tespit edilmişti. Heterosikliklerin izomerizasyon problemi kloroaseton ve tiyoüreden oluşan 2-imino-4-metil tiyazolün metilasyonundaki tuz oluşumun serbest merkezinin N-metil tiyoürenin kloroasetonla yoğunlaşmasından oluşan serbest merkezle izomerik olmasının gözlenmesiyle ortaya çıktı. Metilasyon ürünün 2-imino-3,4-dimetil-4-tiyazolin (2) ve ikinci olarak 4-metil-2-metilamino tiyazol (1) olduğu kabul edildi.



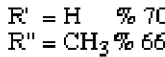
Heterosikliklere en iyi giriş α -haloketonların tiyoürelerle reaksiyonunu içerir ve bunu da sonuçtaki 2-aminotiyazole 4'ün alkilasyon tepkimesi takip eder.



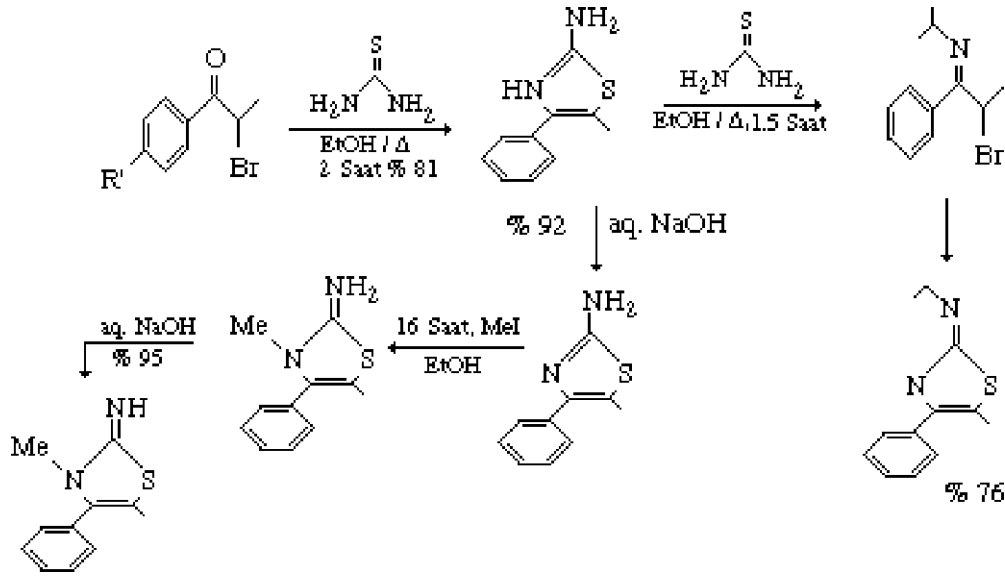
2-imino-4-tiyazollerin alternatif bir sentezi ise α -haloketonların N-benzoyl-N yer değiştirmiş tiyoüre ile birlikte yoğunlaşmasını içerir. Genel olan yaklaşımlar ketonların N-alkil benzil formamidine disülfitle reaksiyonunu veya asit ortamda α -klorketonların tiyasemikarbazid ile tepkimelerini içerir. Fakat bundan daha önce ikinci reaksiyon yanlışlıkla 2-amino-1,3,4-tiyadiazin oluşumuna yol açıyormuş gibi bilgi verilmiştir. Bazı 2-imino-4-tiyazolinlerin bazı türevler trikromonidese karşı aktif olduğu zaman schistosomicides gibi yararlı olabilir. Aynı zamanda poliolefinler için ultra viyole ışık stabilizatörleri olarak da kullanılabilir. Şimdi patent sahipleri 2-imino-4-tiyazollerin böcek ilacı ve acaricides, bitki büyütme regülatörü olarak kullanılmasında hak talep etmektedir. 2-(N-asetilimino)-4-tiyazolinin X-ışınları yapısı aşağıda gösterilmiştir.



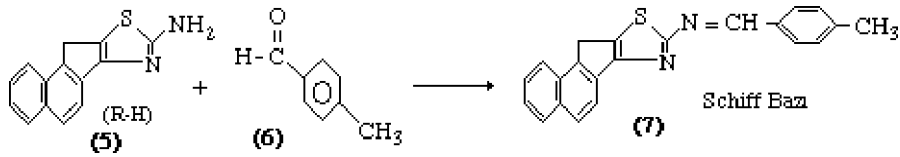
α -bromoketimine daha az reaktif olan enamine (16)'yla iki yönlü bir tepkime içerisindeydir. 2-Bromopropiofenon etanolde tiyöüreye birlikte reaksiyona girerek % 81 randımanla 2-amino-5-metil-4-fenil tiyazol hidrobromidi oluşturur.



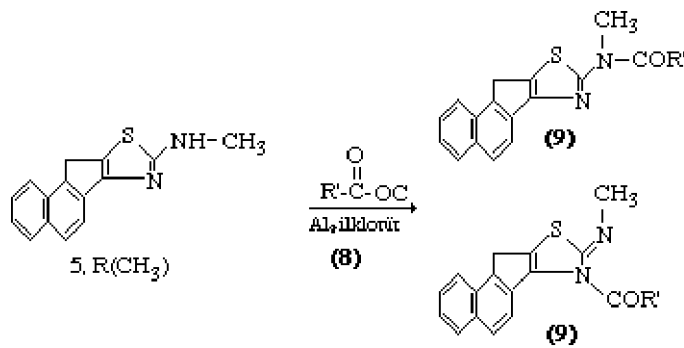
α -bromoketiminlerin reaksiyonları titanyum (IV) kloridin varlığında primer aminlerle birlikte α -bromoketiminlerden hazırlanır.



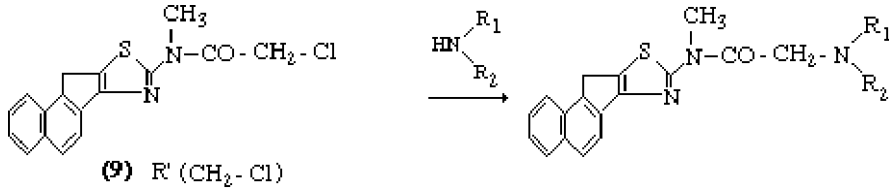
R-H ise 2-amino-10H-tiyazol [5,4] benzeniden R - CH₃ metil amino -10H-tiyazol [5,4b] benzeninden daha sonra aşağıdaki türevleri yapılmıştır (Sah vd., 1997).



Yeni değişik bir yöntemle exoalçilendirme yapılmıştır ve alkilasyon türevleri oluşur.



Bu alkilasyon reaksiyonlarında halka asilasyon türevleri oluşabilir. (9)'da belirtilen türev reaksiyonları sekonder aminlerle birlikte uygun dialkile amino asetil türevlerini oluşturur.



Brown vd.,(1974); Suzuki vd., (1979); Förster vd., (1980) yaptıkları araştırmada 1,3 tiyazollerin antimikrobiyal ve antiparazit etkilerini araştırmış ve rapor etmiştir. Dehmlow ve Schmidth, (1990) çeşitli tiyazol türevleri sentezlemiş ve herbisidal ve enflamatuar aktivitelerini rapor etmiştir. Can vd., (2005); Can vd., (2006); Demirbaş vd., (2007) tiyazol halkası içeren bir seri bileşik sentezlemiş ve bunların antitümör etkilerini *invitro* ortamda araştırmıştır. Reddy, (2010) yaptığı çalışmada yeni bir seri 4-(1H-Benz[d]imidazol-2-il)-1,3-tiyazol-2-amin sentezlemiş ve karakterize edildikten sonra antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmış ve rapor edilmiştir. Bhovi vd., (2010) yaptığı bir çalışmada 3-[4-(1-Benzofuran-2-il)-1,3-tiyazol-2-il]-2-(4-aril)-1,3-tiyazolidin-4-bir türevleri sentezleyip karakterize ettikten sonra antimikrobiyal etkilerini araştırmış ve rapor etmiştir..

Önemli biyolojik özellik gösteren merkapto-1,2,4-triazoller sentetik organik kimyada reaktif olarak kullanılır ve yüksek verimle tiazoltriazoller, triazoltiadiazoller, triazoltiazinler ve triazoltiadiazinler vb. yeni heterosiklik bileşiklerin sentezinde kullanılmaktadır.

Triazoller heterosiklik bileşiklerin önemli sınıflarından biridir. Kemoterapik çalışmalarda kullanılmasından dolayı son beş yıldır triazoller ve türevlerine ilgi giderek artmıştır. Triazol türü bileşiklerin bakterisit, pestisit ve fungusitlere etkili olduğu kanıtlanmıştır. Birçok triazol bileşiklerin antimikrobiyal, analjezik (ağrı kesici), enfeksiyonu giderici, bölgesel anestezi, antikonvülzan (çarpıntıyı önleyen), antineoplastik, antimalaryal (sıtmaya karşı kullanılan ilaç), antimantar (mantarları yok eden ilaç) aktivitesi, antiviral reaktif, antidepresif aktivitesi ve antikanser aktivitesi gibi özellikler sergilediği belirtilmiştir.

1,2,4-triazollerin farmakolojik özellikleri arasında, antimikrobiyal, antikonvülzan ve antidepresif özelliklerinin en iyi olduğu görülmüştür. Bu yüzden son yıllarda birçok triazol bileşikleri sentezlenmiş ve genelde FTIR, UV-Vis ve NMR gibi spektroskopik yöntemler kullanılarak karakterize edilmiştir.

Rollas vd., (1996), bir kısım 1,4-disübstitüetiyosemikarbazit ve 2,5-disübstitüe 1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezleyerek antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. 1,3,4-tiyadiazol türevleri muhtemelen toksoforik -N=C-S gruplarından dolayı biyolojik aktivite içerdiği bildirildiğini vurgulamışlardır.

Habib vd., (1997), 2-alkil-1H benzimidazollerin (1) etilbromoasetat ile reaksiyonundan oluşan ester ile hidrazinhidratın etkileşmesiyle 2-alkilbenzimidazol-1-asetik asit hidrazidleri (2) elde etmişlerdir. Daha sonra bu bileşiği önce CS₂ / KOH ile ardından da hidrazin hidrat ile etkileştirerek 1-[(4-amino-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il) metil]-2-alkil-1H benzimidazol (3)'ü sentezlemişlerdir. (3) bileşiği POCl₃ ortamında karboksilik asit ile veya CS₂ / KOH ile halkalaştırılarak triazolotiyadiazoller sentezlenmiştir. (3) bileşiğinin aldehit ile reaksiyonundan arilidin türevlerini, arilidin türevleri de SOCl₂ ortamında halkalaştırılarak triazolotiyadiazollere dönüştürülmüştür. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobial özelliklerini araştırmışlardır.

Günümüzde, yoğun biyolojik aktivite göstermeleri nedeniyle azot içeren heterosiklik moleküller üzerine ilgi gittikçe artmaktadır. Sentezlenen analog moleküllerinin literatürlerden de anlaşılacağı gibi biyolojik aktivite göstermeleriyle bilime katkı sağlayacaktır. Dolayısıyla, bu moleküller biyokimya, tıp ve eczacılık gibi diğer disiplinlerde kullanım alanı bulabilir.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. Malzeme

3.1.1. Kullanılan araç ve gereçler

- ✓ Cam malzeme olarak; çeşitli ebatlarda balonlar, soğutucular, damlatma hunileri, ayırma hunileri, huniler, beherler, erlenmayerler, büretler, kılcal borular ve deney tüpleri
- ✓ LECO-CHNS-938 Elementel analiz bu cihazlarla yapıldı.
- ✓ Tartım için; Gec Avery ve Chyo JL 180 model terazi
- ✓ IR spektrumları için Mattson 1000 FT-IR spektrometre (Fırat Üniv., Elazığ)
- ✓ ¹H-NMR spektrumu için VARIAN-MERCURY-PLUS 400 MHz ¹H-NMR spektrometre (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), BRUKER 400 MHz, JEOL 90 MHz, GEMINI VARIAN 200 MHz (Fırat Üniversitesi Elazığ) kullanıldı.
- ✓ ¹³C-NMR spektrumu için VARIAN-MERCURY-PLUS 100 MHz ¹³C-NMR spektrometre (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), BRUKER 100 MHz, JEOL 22.5 MHz, GEMINI VARIAN 50 MHz (Fırat Üniversitesi Elazığ) kullanıldı.
- ✓ Erime noktası tayin cihazı (Gallenkamp)
- ✓ Magnetik ve mekanik karıştırıcılar
- ✓ Vakum pompası
- ✓ Soğutucu olarak; tuz-buz banyoları, Kriyostat
- ✓ Termostat
- ✓ 100 ve 360°C'lik termometreler
- ✓ CaCl₂ kurutma tüpü
- ✓ Desikatör
- ✓ Döner buharlaştırıcı
- ✓ Kurutma işlemi için Elektro - Mag M 50 model etüv
- ✓ Isıtma için; su banyoları, ısıtıcı mantolar, termostat, yağ banyosu, manyetik ısıtıcı ve karıştırıcılar
- ✓ Sterilizasyon için; ERS 200D Sterilizatör Otoklav
- ✓ Otomatik pipetler

- ✓ İnkübasyon için; Heraevs Function Line marka ve Nuaire marka Etüv
- ✓ Günlük olarak hücrelerin durumu gözlemlemek için Soif marka bir inverted mikroskop
- ✓ Antioksidan özellikleri belirlemek Shimadzu marka HPLC

3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler

3.1.2.1. Reaktifler

1-metil-1-(fenil)-3-(2-klor-1-oksietil)siklobütan, 1-metil-1-(mezitil)-3-(2-klor-1-oksietil)siklobütan, 1-metil-1-(tetralino)-3-(2-klor-1-oksietil)siklobütan, 1-metil-1-(tiyofen)-3-(2-klor-1-oksietil)siklobütan, tiyoüre, 3-hidroksi-2-naftoik hidrazit, izonikotonik hidrazit, 2-fenilasetohidrazit, 2-froik asit hidrazit, tiyofen karboksilik asit hidrazit, 2-klorobenzoik asit hidrazit, florobezoik asit hidrazit, 2-hidroksi benzoik asit hidrazit, karbondisülfür, potasyumhidroksit, hidroklorik asit çözeltisi, sülfürik asit çözeltisi, amonyum hidroksit, sodyum karbonat, sodyum bikarbonat, sodyum hidroksit, trietilamin.

3.1.2.2. Çözücüler

Dietil eter, etil alkol, aseton, dioksan, benzen, dimetil sülfoksit, metanol, diklormetan, DMF, n-hekzan, siklohekzan, CCl₄, etilasetat, toluen ve kloroform.

3.1.2.3. Kurutucular

CuSO₄, P₄S₁₀, CaCl₂, P₂O₅, Na ve MgSO₄

3.2. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan bütün çözücüler ve diğer kimyasal maddeler literatürde belirtildiği şekilde saflaştırıldı.

3.2.1. Etil Alkol

Ticari olarak 600 °C' de kurutulmuş CaO ilave edilip 24 saat bekletildikten sonra yine CaO üzerinden iki kere damıtılarak kullanıldı.

3.2.2. Metanol

Metanol, CaO ile birlikte geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra destile edildi. Çok saf metanol elde etmek için geri soğutucu takılı, 2 litrelik dibi yuvarlak bir balona, 5 g Mg, 0.5 g I₂ ve 70 cm³ CaO üzerinde destillenmiş metanol konuldu. İyodun rengi gidene kadar kaynatıldı. Sonra CaO üzerinde destillenmiş 900 cm³ metanol katılarak yarım saat daha kaynatıldı. Atmosfer basıncında destile edildi.

3.2.3. Dietileter

Eterdeki başlıca safsızlıklar su, etanol ve peroksit olabilir. Bir miktar eteri aynı hacimde % 2' lik KI ve birkaç damla seyreltik HCl ile çalkalamakla ele geçen karışım nişasta çözeltisi ile bir renk verirse eterde peroksit olduğu anlaşılır. Peroksitleri eterden uzaklaştırmak için 60 g FeSO₄, 6 cm³ derişik H₂SO₄ ve 110 cm³ su ile elde edilen çözeltinin 20 cm³ ü 1 lt eter ile çalkalandı. Eter fazı alınıp içerisine susuz CaCl₂ ilave edildi. Daha sonra karışım süzülerek süzüntünün herbir litresine 3 g Na preslendi. Atmosfer basıncında destillenip mutlak eter olarak reaksiyonlarda kullanıldı.

3.2.4. Kloroform

Ticari çözücünde stabilizör olarak % 1 etil alkol vardır. Bu aşağıdaki işlemlerden biri ile uzaklaştırılır.

- 1) Kloroform; 5-6 defa hacminin yarısı kadar su ile çalkalanır. En az bir gün CaCl₂ üzerinde kurutulur ve damıtılır.
- 2) Kloroform; 2-3 defa bir miktar % 5'lik sülfürik asit ile çalkalanır, suyla yıkanır, susuz CaCl₂ veya K₂CO₃ ile kurutulur ve damıtılır. Kloroform, metalik Na ile damıtılmaz, bir patlama olabilir. Saf kloroform 61°C (760 mm Hg)'de kaynar.

3.2.5. Aseton

En çok kullanılan yöntem kuru K_2CO_3 ile birgün bekletilip destillemektir. Daha ileri saflıkta aseton için kuru fosfor pentaoksit üzerinden damıtılır.

3.2.6. Hekzan ve Benzen

Hekzan ve benzen gibi maddelerin kurutulmasında susuz $CaCl_2$ ilave edilip bir gece bekletildikten sonra metalik Na üzerinden damıtılarak saflaştırma yapılır.

3.2.7. Asetonitril

Asetonitril % 59.5 saflıktadır. Safsızlık olarak su, asetamit, amonyum asetat ve amonyak içerebilir. $CaSO_4$ veya $CaCl_2$ ile suyu giderilebilir. Yüksek derecede saflığı gidermek için $CaCl_2$ ile karıştırılarak damıtılır.

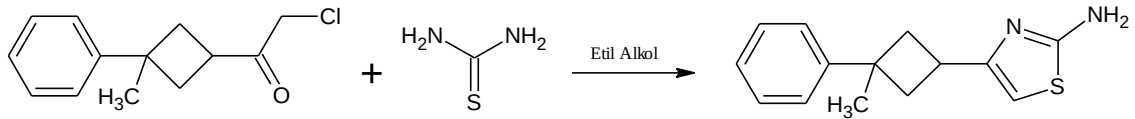
3.2.8. Dioksan

Yeterince $CaCl_2$ içinde bir gece bekletildi, süzüldü ve destile edildikten sonra hazırlanmış metalik Na ilave edilip $CaCl_2$ tüpü ile tanzim edilen kapta toplandı.

3.3. Yöntem

3.3.1. Kimyasal yöntemler

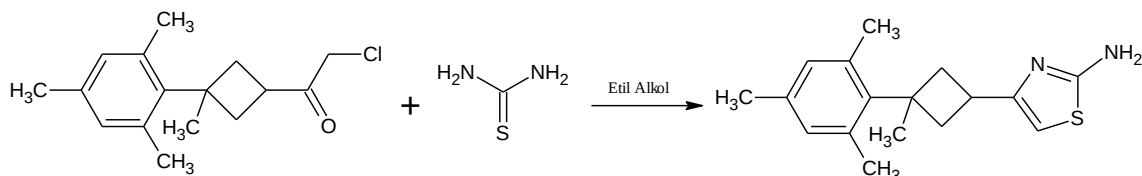
3.3.1.1. 4-[1-Metil-1-(fenil)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1a'nın sentezi



150 ml' lik reaksiyon balonuna (0.01 mol) 1-metil-1-(fenil)-3-(2-klor-1-oksietil) siklobütan, (0.05 mol) tiyoüre 65 ml etil alkol konuldu ve geri soğutucu altında 3,5 saat 55 °C' de

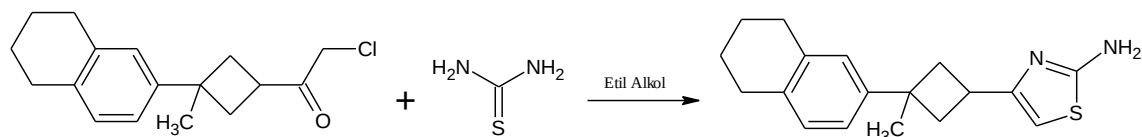
manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Soğutulup %5 lik NH_3 ile nötürleştirilip çöktürüldü ve etil alkolde kristallendirildi. Verim (% 75), E.N: 173-174. Elementel analiz sonuçları; Teorik/Deneysel C: 68.85/68.05, H: 6.56/6.66, N: 11.48/11.32, S: 13.11/12.43.

3.3.1.2. 4-[1-Metil-1-(mezitil)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1b'nin sentezi



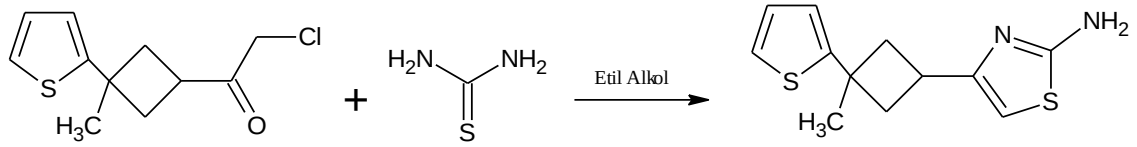
150 ml' lik reaksiyon balonuna (0.01 mol) 1-metil-1-(mezitil)-3-(2-klor-1-oksetil)siklobütan, (0.05 mol) tiyoüre 65 ml etil alkol konuldu ve geri soğutucu altında 3,5 saat 55 °C' de manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Soğutulup %5 lik NH_3 ile nötürleştirilip çöktürüldü ve etil alkolde kristallendirildi. Verim (% 65), E.N: 243-244. Elementel analiz sonuçları; Teorik/Deneysel C: 71.28/71.13, H: 7.74/7.51, N: 9.78/9.21, S: 11.19/10.99.

3.3.1.3. 4-[1-Metil-1-(tetralino)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1c'nin sentezi



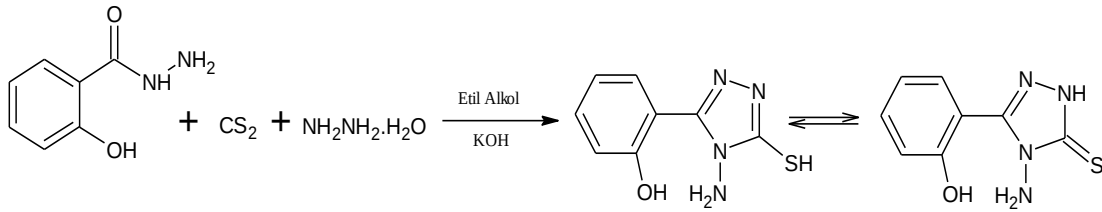
150 ml' lik reaksiyon balonuna (0.01 mol) 1-metil-1-(tetralino)-3-(2-klor-1-oksetil)siklobütan, (0.05 mol) tiyoüre 65 ml etil alkol konuldu ve geri soğutucu altında 3,5 saat 55 °C' de manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Soğutulup %5 lik NH_3 ile nötürleştirilip çöktürüldü ve etil alkolde kristallendirildi. Verim (% 74), E.N: 222-223. Elementel analiz sonuçları; Teorik/Deneysel C: 72.44/72.10, H: 7.43/7.41, N: 9.39/8.93, S: 10.74/10.68.

3.3.1.4. 4-[1-Metil-1-(tiyofen)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1d'nin sentezi



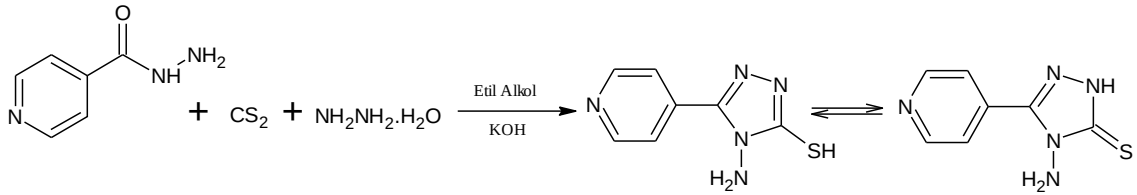
150 ml' lik reaksiyon balonuna (0.01 mol) 1-metil-1-(tiyofen)-3-(2-klor-1-oksetil)siklobütan, (0.05 mol) tiyoüre 65 ml etil alkol konuldu ve geri soğutucu altında 3,5 saat 55 °C' de manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Soğutulup %5 lik NH₃ ile nötürleştirilip çöktürüldü ve etil alkolde kristallendirildi. Verim (% 56), E.N: 246-247. Elementel analiz sonuçları; Teorik/Deneysel C: 57.56/57.50, H: 5.64/5.59, N: 11.19/11.21, S: 25.61/25.59.

3.3.1.5. 4-amino-5-(2-hidroksifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon 2a'nın sentezi



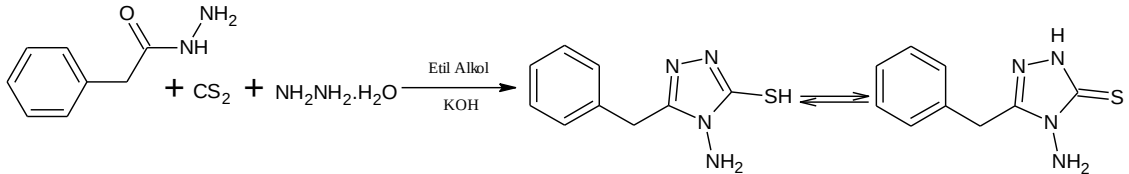
Bir reaksiyon balonuna (0.015 mol) KOH çözeltisi 100 ml mutlak etanol ve (0.01 mol) 2-hidroksibenzohidrazit konularak oda şartlarında yarım saat karıştırıldı. (0.015 mol) CS₂ eklendi 14 saat magnetik karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra oluşan tuz 200 ml kuru eter ile çöktürüp kurutularak yeni bir reaksiyon balonuna alındı. Üzerine (0.03 mol) hidrazin hidrat 2 ml sudaki çözeltisi eklendi. 1 saat reflaks edildi renk dönüşümü yeşil olunca çözelti soğutulup, pH 5 oluncaya kadar HCl damla damla ilave edildi. Çöken katı süzülüp suyla yıkandıktan sonra kurutulup alkolde kristallendirildi. Verim (% 80), E.N: 216-218. Elementel analiz sonuçları; Teorik/Deneysel C: 46.14/45.99, H: 3.87/3.82, N: 26.90/26.89, S: 15.40/15.38.

3.3.1.6. 4-amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon 2b'nin sentezi



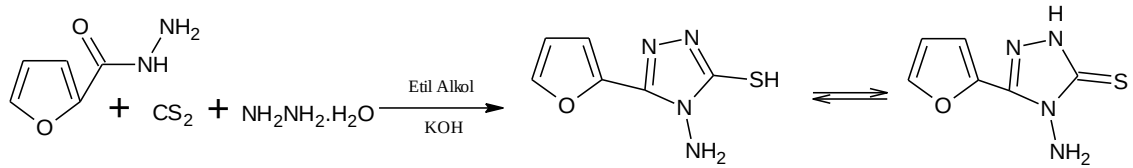
Bir reaksiyon balonuna (0.015 mol) KOH çözeltisi 100 ml mutlak etanol ve (0.01 mol) izonikotonikhidrazit konularak oda şartlarında yarım saat karıştırıldı. (0.015 mol) CS₂ eklendi. 14 saat magnetik karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra oluşan tuz 200 ml kuru eter ile çöktürüp kurutularak yeni bir reaksiyon balonuna alındı. Üzerine (0.03 mol) hidrazin hidrat 2 ml sudaki çözeltisi eklendi. 1 saat reflaks edilerek renk dönüşümü yeşil olunca çözelti soğutulup, pH 5 oluncaya kadar HCl damla damla ilave edildi. Çöken katı süzülüp suyla yıkandıktan sonra kurutulup alkolde kristallendirildi. Verim (% 75), E.N: 250-251. Elementel analiz sonuçları; Teorik/Deneysel C: 43.51/43.49, H: 3.65/3.68, N: 36.24/36.18, S: 16.59/16.61.

3.3.1.7. 4-amino-5-(benzil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon 2c'nin sentezi



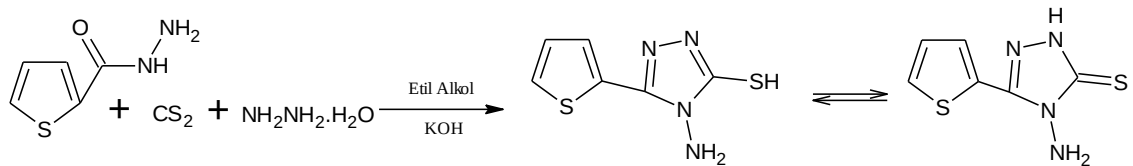
Bir reaksiyon balonuna (0.015 mol) KOH çözeltisi 100 ml mutlak etanol ve (0.01 mol) 2-fenilasetohidrazit konularak oda şartlarında yarım saat karıştırıldı. (0.015 mol) CS₂ eklendi. 14 saat magnetik karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra oluşan tuz 200 ml kuru eter ile çöktürüp kurutularak yeni bir reaksiyon balonuna alındı. Üzerine (0.03 mol) hidrazin hidrat 2 ml sudaki çözeltisi eklendi. 1 saat reflaks edilerek renk dönüşümü yeşil olunca çözelti soğutulup, pH 5 oluncaya kadar HCl damla damla ilave edildi. Çöken katı süzülüp suyla yıkandıktan sonra kurutulup alkolde kristallendirildi. Verim (% 53), E.N: 161-162. Elementel analiz sonuçları; Teorik/Deneysel C: 52.41/52.27, H: 4.89/4.78, N: 27.16/27.13, S: 15.55/15.49.

3.3.1.8. 4-amino-5-(2-furil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2d'nin sentezi



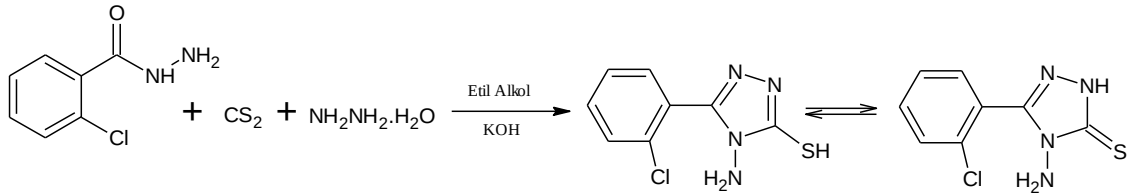
Bir reaksiyon balonuna (0.015 mol) KOH çözeltisi 100 ml mutlak etanol ve (0.01 mol) 2-furoik asit hidrazit konularak oda şartlarında yarım saat karıştırıldı. (0.015 mol) CS_2 eklendi. 14 saat magnetik karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra oluşan tuz 200 ml kuru eter ile çöktürüp kurutularak yeni bir reaksiyon balonuna alındı. Üzerine (0.03 mol) hidrazin hidrat 2 ml sudaki çözeltisi eklendi. 1 saat reflaks edilerek renk dönüşümü yeşil olunca çözelti soğutulup, pH 5 oluncaya kadar HCl damla damla ilave edildi. Çöken katı süzülüp suyla yıkandıktan sonra kurutulup alkolde kristallendirildi. Verim (% 45), E.N: 202-203. Elementel analiz sonuçları; Teorik/Deneysel C: 39.55/39.49, H: 3.32/3.28, N: 30.75/30.55, S: 17.60/17.48.

3.3.1.9. 4-amino-5-(2-tiyofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2e'nin sentezi



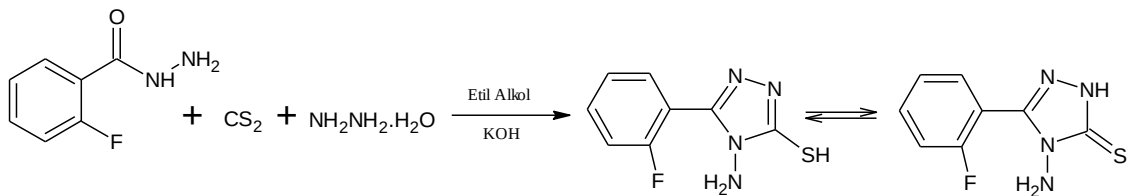
Bir reaksiyon balonuna (0.015 mol) KOH çözeltisi 100 ml mutlak etanol ve (0.01 mol) tiyofen karboksilik asit hidrazit konularak oda şartlarında yarım saat karıştırıldı. (0.015 mol) CS_2 eklendi. 14 saat magnetik karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra oluşan tuz 200 ml kuru eter ile çöktürüp kurutularak yeni bir reaksiyon balonuna alındı. Üzerine (0.03 mol) hidrazin hidrat 2 ml sudaki çözeltisi eklendi. 1 saat reflaks edilerek renk dönüşümü yeşil olunca çözelti soğutulup, pH 5 oluncaya kadar HCl damla damla ilave edildi. Çöken katı süzülüp suyla yıkandıktan sonra kurutulup alkolde kristallendirildi. Verim (% 56), E.N: 204-205. Elementel analiz sonuçları; Teorik/Deneysel C: 36.35/36.29, H: 3.05/2.99, N: 28.36/28.19, S: 32.35/32.25.

3.3.1.10. 4-amino-5-(2-klorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2f'nin sentezi



Bir reaksiyon balonuna (0.015 mol) KOH çözeltisi 100 ml mutlak etanol ve (0.01 mol) 2-klorobenzoik asit hidrazit konularak oda şartlarında yarım saat karıştırıldı. (0.015 mol) CS₂ eklendi. 14 saat magnetik karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra oluşan tuz 200 ml kuru eter ile çöktürüp kurutularak yeni bir reaksiyon balonuna alındı. Üzerine (0.03 mol) hidrazin hidrat 2 ml sudaki çözeltisi eklendi. 1 saat reflaks edilerek renk dönüşümü yeşil olunca çözelti soğutulup, pH 5 oluncaya kadar HCl damla damla ilave edildi. Çöken katı süzülüp suyla yıkandıktan sonra kurutulup alkolde kristallendirildi. Verim (% 68), E.N: 180-181. Elementel analiz sonuçları; Teorik/Deneysel C: 42.39/42.35, H: 3.11/3.02, N: 24.72/24.69, S: 14.15/14.02.

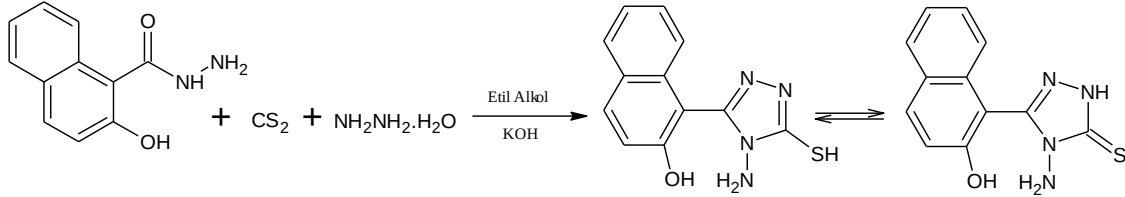
3.3.1.11. 4-amino-5-(2-florofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2g'nin sentezi



Bir reaksiyon balonuna (0.015 mol) KOH çözeltisi 100 ml mutlak etanol ve (0.01 mol) 2-florobenzoik hidrazit konularak oda şartlarında yarım saat karıştırıldı. (0.015 mol) CS₂ eklendi. 14 saat magnetik karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra oluşan tuz 200 ml kuru eter ile çöktürüp kurutularak yeni bir reaksiyon balonuna alındı. Üzerine (0.03 mol) hidrazin hidrat 2 ml sudaki çözeltisi eklendi. 1 saat reflaks edilerek renk dönüşümü yeşil olunca çözelti soğutulup, pH 5 oluncaya kadar HCl damla damla ilave edildi. Çöken katı süzülüp suyla yıkandıktan sonra kurutulup alkolde kristallendirildi. Verim (% 73), E.N: 176-177.

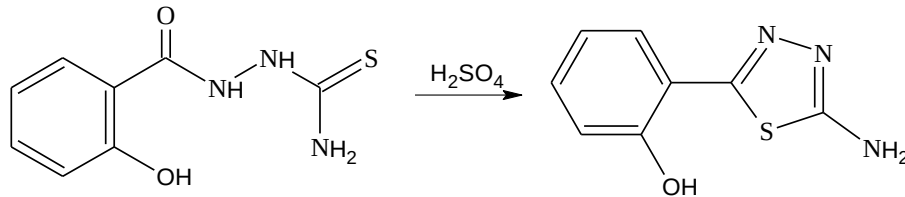
Elementel analiz sonuçları; Teorik/Deneysel C: 45.70/45.68, H: 3.36/3.33, N: 26.65/26.59, S: 15.25/15.15.

3.3.1.12. 4-amino-5-(3-hidroksinaftalen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2h'nin sentezi



Bir reaksiyon balonuna (0.015 mol) KOH çözeltisi 100 ml mutlak etanol ve (0.01 mol) 2-hidroksi benzoik asit hidrazit konularak oda şartlarında yarım saat karıştırıldı. (0.015 mol) CS_2 eklendi. 14 saat magnetik karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra oluşan tuz 200 ml kuru eter ile çöktürüp kurutularak yeni bir reaksiyon balonuna alındı. Üzerine (0.03 mol) hidrazin hidrat 2 ml sudaki çözeltisi eklendi. 1 saat reflaks edilerek renk dönüşümü yeşil olunca çözelti soğutulup, pH 5 oluncaya kadar HCl damla damla ilave edildi. Çöken katı süzülüp suyla yıkandıktan sonra kurutulup alkolde kristallendirildi. Verim (% 69), E.N: 265-266. Elementel analiz sonuçları; Teorik/Deneysel C: 55.80/55.75, H: 3.90/3.81, N: 21.69/21.56, S: 12.41/12.36.

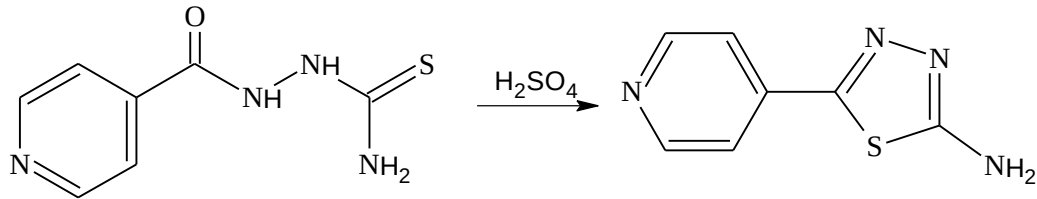
3.3.1.13. 2-(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenol 3a'nın sentezi



2-hidroksibenzoik asit hidrazit ve HCl varlığında NH_4SCN ile etkileştirilerek taze hazırlanmış 0.01mol 2-(2-hidroksibenzoil)hidrazinkarbotiyoamit 250 ml'lik bir reaksiyon balonuna alınır. Daha sonra 2 ml su ihtiva eden 5 ml derişik H_2SO_4 çözeltisi ilavesi ile 60 °C'de bir saat manyetik karıştırıcıda ısıtılır. Karışım soğutulur, içerisine 100 g. buz katılır.

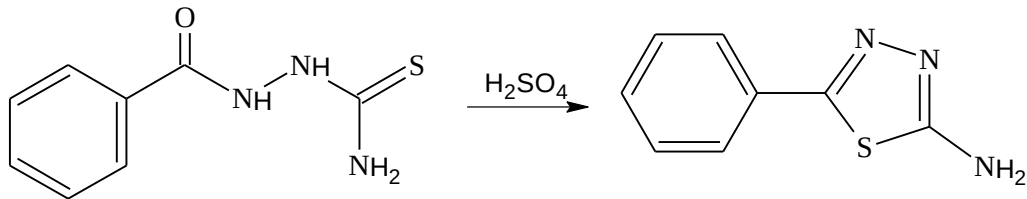
Amonyum hidroksit çözeltisiyle nötürleştirilir. Saf su ile yıkanır, süzülür, etanolde kristallendirilir. Verim (% 45), E.N: 127-128. Elementel analiz sonuçları; Teorik/Deneysel C: 49.73/49.65, H: 3.65/3.57, N: 21.75/21.68, S: 16.59/16.48.

3.3.1.14. 5-(piridin-4-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin 3b'nin sentezi



2-izonikotinoilhidrazit ve HCl varlığında NH_4SCN ile etkileştirilerek taze hazırlanmış 0.01mol 2-izonikotinoilhidrazinkarbotiyoamid 250 ml'lik bir reaksiyon balonuna alınır. Daha sonra 2 ml su ihtiva eden 5 ml derişik H_2SO_4 çözeltisi ilavesi ile 60 °C'de bir saat manyetik karıştırıcıda ısıtılır. Karışım soğutulur, içerisine 100 g. buz katılır. Amonyum hidroksit çözeltisiyle nötürleştirilir. Saf su ile yıkanır, süzülür, etanolde kristallendirilir. Verim (% 40), E.N: 124-125. Elementel analiz sonuçları; Teorik/Deneysel C: 47.18/47.08, H: 3.39/3.29, N: 31.44/31.40, S: 17.99/17.88.

3.3.1.15. 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin 3c'nin sentezi



2-benzoylhidrazit ve HCl varlığında NH_4SCN ile etkileştirilerek taze hazırlanmış 0.01mol 2-benzoylhidrazinkarbotiyoamid 250 ml'lik bir reaksiyon balonuna alınır. Daha sonra 2 ml su ihtiva eden 5 ml derişik H_2SO_4 çözeltisi ilavesi ile 60 °C'de bir saat manyetik karıştırıcıda ısıtılır. Karışım soğutulur, içerisine 100 g. buz katılır. Amonyum hidroksit çözeltisiyle nötürleştirilir. Saf su ile yıkanır, süzülür, etanolde kristallendirilir. Verim (%)

51), E.N: 229-230. Elementel analiz sonuçları; Teorik/Deneysel C: 54.22/54.13, H: 3.98/3.89, N: 23.71/23.63, S: 18.09/17.99.

3.4. Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

3.4.1. Antimikrobiyal özelliklerin incelenmesi

Sentezlemiş olduğumuz (**1a-d**, **2a-h**, **3a-c**) maddelerimizin invitro antimikrobiyal aktivitelerini Minimum İnhibisyon Konsantrasyonunu (MİC) değerlerini ölçmek amacıyla standart broth dilüsyon metodu kullanılmıştır.

Hem antibakteriyel hem de antifungal aktiviteleri incelemek için sentezlenmiş bileşikler (**1a-d**, **2a-h**, **3a-c**) ve kontrol grubu DMSO (dimetilsülfoksit) içerisinde çözöldü. Dahası, belirtilen konsantrasyonlarda mikroorganizmalar için 1024, 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4 $\mu\text{g ml}^{-1}$ gittikçe azalan yoğunlukta dilüsyon serileri hazırlandı. DMSO içinde stok solüsyonlar hazırlandı ve DMSO'nun konsantrasyondaki mikroorganizmalara herhangi bir etkisinin olmadığı saptandı. Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri Ulusal Klinik Laboratuar Standartları Komitesi (CLSI) tarafından öngörölen broth dilüsyon metoduna göre belirlenmiştir (Anonymous, 1997).

Kullanılan mikroorganizmalar iki gram pozitif bakteri, iki gram negatif bakteri ve iki maya özelliğı gösteren fungus kullanıldı. Gram pozitif bakteriler olarak *B. subtilis* ATCC 6633, *S. aureus* ATCC 6538 P suşları, Gram negatif bakteri olarak *E. coli*, ATTC 25922, *S. typhimurium* NRRL B 4420 suşları, maya olarak da *C. globrata* ATCC 66032, *C. tropicalis* ATCC 13803 suşları kullanıldı. Standart antibiyotik olarak Ampilisın bakteri suşları için, fukonazol ise maya suşları için kullanıldı.

3.4.1.1. Deneyin yapılışı

Bir gece önceden stokta bulunan her bir bakteri suşu Nütrient broth (PH: 7,4) sıvı besiyerine steril koşullarda öze ile ekim yapıldı ve 37 °C' de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Maya suşları ise Nütrient Broth (PH: 7,4) sıvı besiyerine öze ile ekim yapıldı 25 °C' de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Böylece bakteri ve maya suşlarının besiyerlerindeki yoğunluğu 10^5 CFU ml^{-1} 'ye ayarlanmış oldu.

DMSO içerisinde çözülmüş test bileşikleri ilk olarak $1024 \mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyonunda hazırlanarak besiyeri eklenmek suretiyle $4 \mu\text{g ml}^{-1}$ kadar azalan konsantrasyonlarda bir seri dilüsyonları hazırlandı. Bunun yanında da bir seri kontrol gurubu hazırlandı. Hazırlanmış olan dilüsyon tüplerine bir gün önceden hazırlanan bakteri kültürleri inoküle edildi ve 37°C 'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Bir gün önceden hazırlamış olduğumuz maya özelliği gösteren fungus kültürleri dilüsyon tüplerine inoküle edildikten sonra 25°C ' 48 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası bulanıklık tayini yöntemiyle Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu (MİC) değerleri hesaplandı. Deneyler iki paralel halinde yapıldı.

3.4.2. Antitümör özelliklerin incelenmesi

3.4.2.1. Uygulamalarda kullanılan hücreler

Antitümör aktivitenin belirlenmesi için L 1210 HÜCRE KÜLTÜRÜ (kemirgen lösemi hücresi) ve antioksidan aktivitenin belirlenmesi için *Saccharomyces cerevisiae* maya hücreleri kullanıldı.

Fungi alemine dahil olan *Saccharomyces Cerevisiae* tek hücreli bir mikroorganizmadır. *Saccharomyces Cerevisiae* askomisetik bir mayadır. Maya terimi tomurcuklanma ve enine bölünme gibi aseksüel (eşeysiz) olarak üreyen veya eşeyli üreyen mikroorganizmadır. *Saccharomyces Cerevisiae* diğer mayalar gibi karbondhidratları fermente eder. Bira yapımı ve fırıncılıkta kullanılır. Mayaların yüksek vitamin içeriği, besin olarak değerlerini artırır. Birçok *Saccharomyces Cerevisiae* türü diğer vitaminler yanında özellikle B vitaminini sentezlerler (Biçici, 1990). *Saccharomyces cerevisiae* malt extract broth'da aşılınıp etüvde 25°C 'de inkübe edildi ve eksponensiyel fazda 10^6 hücre/mL alınarak deneysel çalışmalar gerçekleştirildi. Bu hücreler sıklıkla moleküler düzeyde metabolizmanın oksidatif strese cevabı çalışmalarında bir model olarak kullanılmaktadır (Offiong ve Martelli, 1997).

3.4.2.2. L 1210 Hücrelerinin çözdürülmesi, flasklara ekimi, beslenmesi ve bölünmesi

Hücre kültür bankasından (sigma, ABD) aldığımız donmuş haldeki L 1210 kemirgen lösemi hücreleri oda sıcaklığında çözdürülerek 75 ml flask içerisine aktarıldı. Flask'ın içerisine daha önceden hazırlanmış olan DC₅ (25 ml) ilave edildi ve flasklar, Nuair marka,

%5 CO₂ ortamlı inkübatöre (Playmouth, MN, ABD) yerleştirildi. Günlük olarak hücrelerin durumu Soif marka (Soif Optical Inc., Çin) bir inverted mikroskop kullanılarak kontrol edildi ve üçüncü günün sonunda flasklarda bulunan DC₅ çekilerek taze siyle değıştirildi. Bu işlem üç gün aralıklarla sürekli tekrar edildi.

Sayıları artmaya devam eden hücreler flaskın tabanını tamamen kaplayarak üst üste tabakalar oluşturmaya başladılar. 15. günün sonunda flasklardaki medyum çekildi ve yerine 3 ml tripsin ilave edilerek inkübatöre yerleştirildi. 2-3 dakikada bir flasklar hafifçe sallanarak hücrelerin yapıştıkları yüzeyden ayrılmalari sağlandı. Tüm hücreler flaskın yüzeyinden ayrıldıktan sonra flaskların içerisine 12 ml DC₅ ilave edildi ve dikkatli şekilde tritürasyon (süspansiyonun pipet içerisine çekilip boşaltılarak yapılan ayrıştırma işlemi) yapılarak hücrelerin homojen olarak solüsyona dağılması sağlandı.

Hücreler bir hemositometre kullanılarak sayıldı. Her flaskta 1×10^5 hücre olacak şekilde hücre süspansiyonu konulup üzerlerine DC₅ ilave edildi (toplam hacim 25 ml olacak şekilde) ve tüm flasklar inkübatöre yerleştirildi. Hücrelerin ekimleri, beslenmeleri ve deneyler steril bir Class II Laminair Flow (Biola, Ankara) içerisinde gerçekleştirildi (Offiong ve Martelli, 1997; Ferrari vd., 1999).

3.4.2.3. Kullanılacak hücre sayısı ve madde dozlarının belirlenmesi

L 1210 lösemi hücre süspansiyonu 2000 rpm devirde 5 dakika santrifüj edildi. Hemositometre kullanılarak hücreler sayıldı ve hücre sayısı L 1210 hücre deneyleri için 1×10^5 /ml, hücreye ayarlandı. Dozların belirlenmesinde ön denemeler yapıldı ve aşağı yukarı yöntemi kullanıldı. Hücre süspansiyonundan birer ml deney tüplerine aktarıldı ve üzerine test edilecek ajanlar 30, 60 µM, konsantrasyonlarda ilave edildi. Negatif kontrol tüplerine aynı miktarda serum fizyolojik, *Vehicle* tüplerine de aynı miktarda DMSO ilave edildi ve tüpler inkübatöre yerleştirildi. Hücre süspansiyonlarındaki DMSO miktarı % 1 den fazla değildi. 24 saat sonra tüpler inkübatörden çıkarılarak tritürasyon yapıldı ve hücre süspansiyonu % 0,4 tryphan blue ile 1:1 (v/v) oranında rastgele seçilen 100 adet hücre hemositometrede sayıldı. Hücre canlılığı yüzde olarak ifade edildi. Aynı işlem 48 saat sonra tekrar edildi ve deney sonlandırıldı (Kumamoto vd., 1990).

3.4.3. Antioksidan özelliklerin incelenmesi

3.4.3.1. *Saccharomyces cerevisiae* örneklerindeki ölçüm

Maddelerin antioksidan özelliğinin belirlenmesinde, kromatografik yöntemlerden HPLC kullanıldı. Antioksidan vitaminlerden olan C, MDA ölçümleri için birer deney tüpüne 2'şer ml hücre içeren çözelti konuldu. Maddeler DMSO da çözülerek belirli konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlandı ve son derişimler 50 µM ve 100 µM olacak şekilde tüplere ilave edildi. Tüm denemeler için tüplerdeki DMSO miktarı eşit olacak şekilde ilaveler yapıldı. Kontrol grubu olarak eşit hacimde DMSO ilave edilen tüpler kullanıldı. Madde ilavesinden sonra belirli süreler beklendi. İlgili literatürlerle kıyaslanarak (Abid-Esefi vd., 2004; Shu-Lan ve Miao-Lin, 2000; Buss vd., 2004) ml deki hücre sayısının 10^6 hücre/mL olmasına ve maddelerin çözünürlüğü de göz önüne alınarak dozlara karar verildi.

3.4.3.2.MDA analizi

MDA analizi için kimyasal maddelerle muamele edilmiş hücrelere %15'lik trikloroasetik asitten 250µL ve 0.5 M HClO₄'den 750 µL ilave edilerek çalkalandı. Hücreler küçük parçalara ayrıldı ve lizat 4500 devirde 5 dakika santrifüjlendikten sonra berrak kısım alınarak HPLC'de analizlendi (Karatepe, 2004).

3.4.3.3. C vitamini analizi

Serum örneğinden 0.3 mL alınıp üzerine 0.2 mL 0.5 M HClO₄ ilave edilerek proteinler çöktürüldü. Daha sonra bu karışım vortekslendikten sonra üzerine saf su ilave edilerek toplam hacim 1 mL'ye tamamlandı. Karışım 5 dakika santrifüjlendikten (4500 devir/dak) sonra örneklerin üzerindeki berrak kısımdan dikkatlice 20µL alınarak HPLC'ye enjekte edildi (Cerhata vd., 1994). HPLC analizlerinde hareketli faz olarak litresinde 0.5 gr KH₂PO₄ (pH : 4) çözeltisi kullanıldı. 246 nm dalga boyunda akış hızı 1 mL/dakikada Li-60 (25 cm x 4.6 mm) kolonu kullanıldı (Tavazzi vd., 1992).

3.4.3.4. DPPH radikal indirgeme metodu ile ölçüm

Antioksidan aktivitenin belirlenmesi için diğer bir yöntem olan DPPH radikal indirgeme metodu kullanıldı (Liyana-Pathirana ve Shahidi, 2005). Metanolde 5 mg/L DPPH olacak şekilde hazırlanan çözeltiden 4 ml alınarak her madde için ayrı ayrı tüplere kondu. Derişimleri 4000 μ M olarak hazırlanan DMSO'da çözünmüş test maddelerinden her bir grup için son derişimleri 100, 250, 500 ve 1000 μ M olacak şekilde ilaveler yapıldı. Reaksiyonun oluşması için bu karışım oda sıcaklığında karanlık ortamda 30 dk bekletildi. Renk açılımına bakılarak 517 nm'de spektrofotometrede okutulup okutulmayacağına karar verildi. Renk açılımı olduğundan spektrofotometrede okutma yapıldı.

3.4.3.5. Deoksiriboz degradedasyonu ile hidroksil radikali yakalama aktivitesi

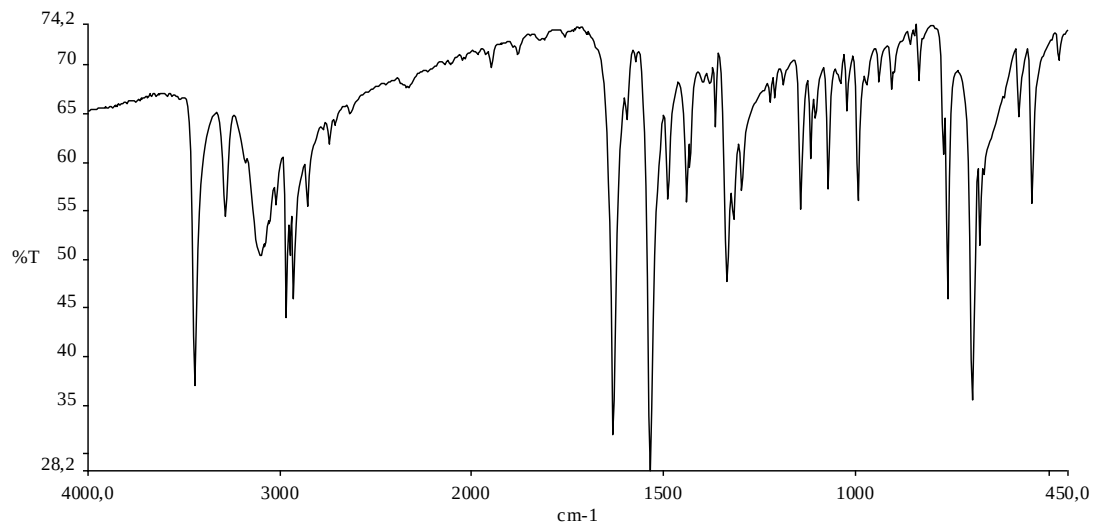
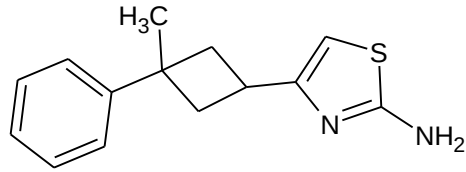
Bu yöntemde enzimatik olmayan, Deoksiriboz degradedasyonu ile oluşan Hidroksil radikallerinin yakalanması esasına dayalı olan metod kullanıldı (Halliwell vd., 1987) bunun için deoksiriboz, hidrojen peroksit, sodyum askorbat ve $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, KH_2PO_4 tamponunda (pH: 7.4) karıştırılarak hazırlandı ve oluşan MDA miktarı spektrofotometrik olarak tayin edildi.

3.4.4. İstatistiksel değerlendirme

Bu çalışmadaki bütün istatistiksel analizler; SPSS istatistik programı ile yapıldı. Deneysel çalışmalar sonunda elde edilen veriler, antitümör özellik için One-way Anova analizi Tukey testi ve MDA, C vitamini analizleri için ise LSD testi kullanıldı. Test sonuçlarının değerlendirilmesinde, tablolarda ifade edilen P değerleri, anlamlılık değeri olup 0,05'den küçük olduğu durumlar da anlamlılık ifade etmektedir. (n) değerleri ise çalışılan örnek sayısını belirtmektedir.

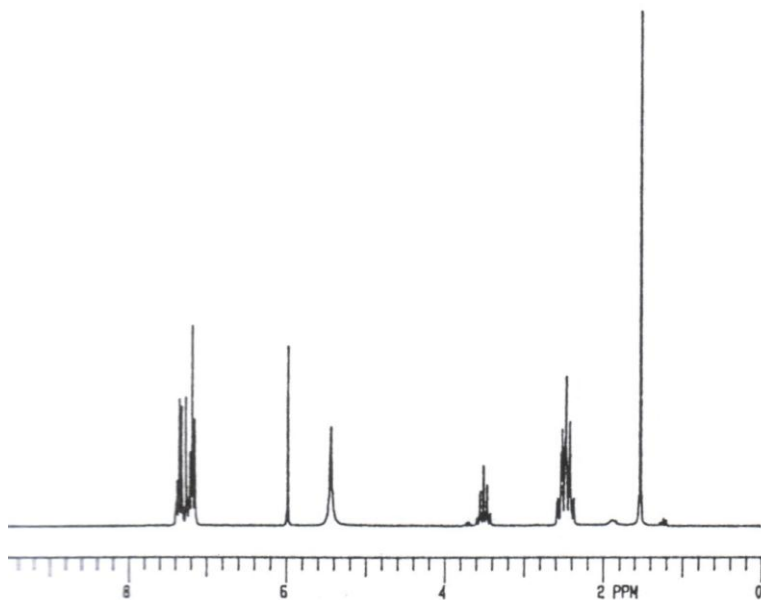
4. BULGULAR

4.1. 4-[1-Metil-1-(fenil)-Siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1a'nın Karakterizasyonu



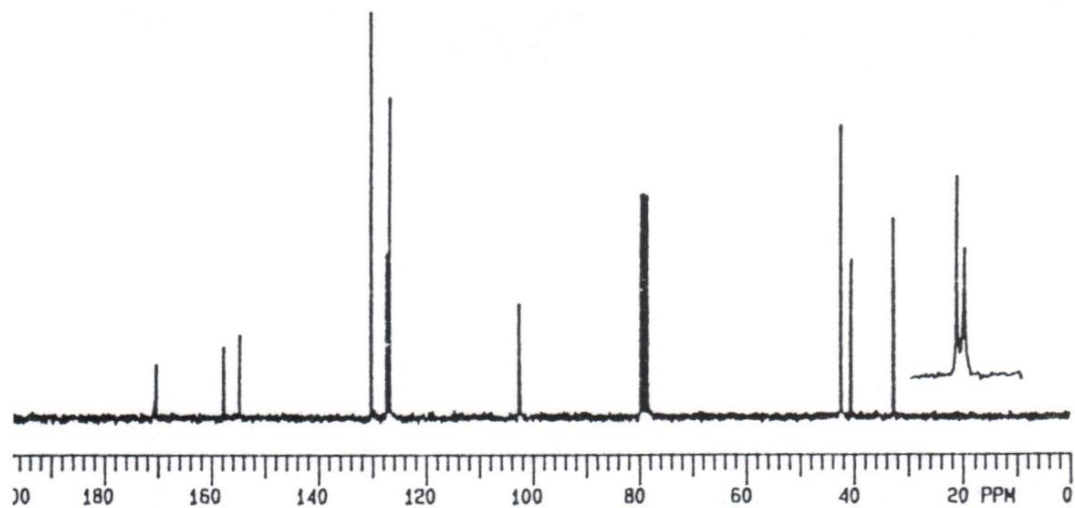
Şekil 4.1.1. 4-[1-Metil-1-(fenil)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1a'nın IR spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3447-3286	NH ₂ gerilme titreşimi
3103	Sikloalkanlar C-H gerilme titreşimi
3031	Aromatik C-H gerilme titreşimleri
2969	Alifatik C-H gerilme titreşimleri
1633	C = N gerilme titreşimi



Şekil 4.1.2. 4-[1-Metil-1-(fenil)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1a'nın ^1H -NMR spektrumu

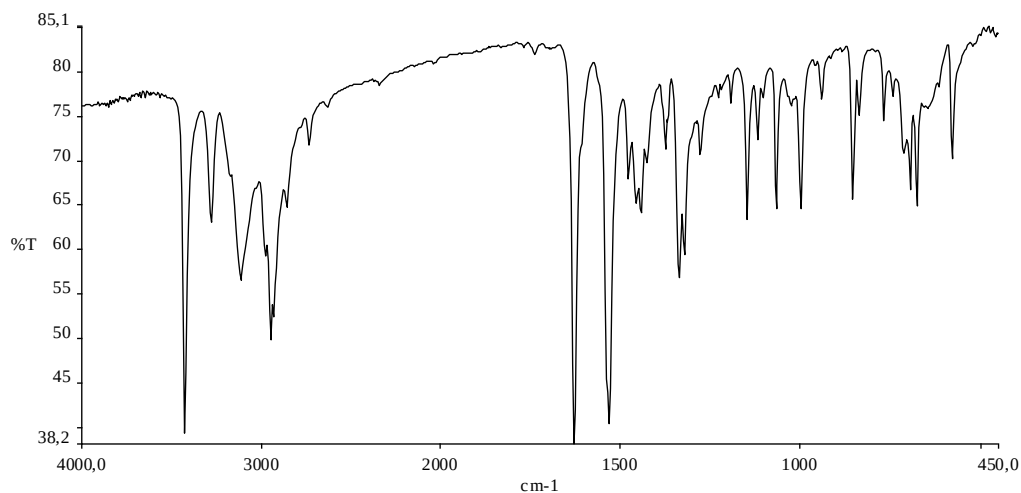
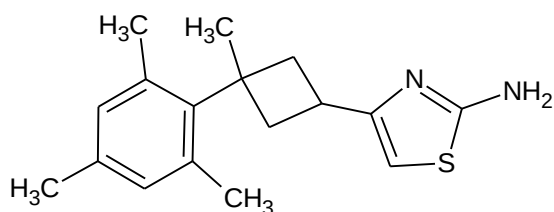
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ :	
7.14-7.40	(m, 5H, Ar-H)
6.00	(s, 1H, =CH-S, tiyazol)
5.44	(s, 2H, -NH ₂)
3.50-3.53	(p, 1H, Siklobütan-CH)
2.37-2.61	(m, 4H, siklobütan-CH ₂)
1.53	(s, 3H, CH ₃)



Şekil 4.1.3. 4-[1-Metil-1-(fenil)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1a'nın ^{13}C -NMR spektrumu

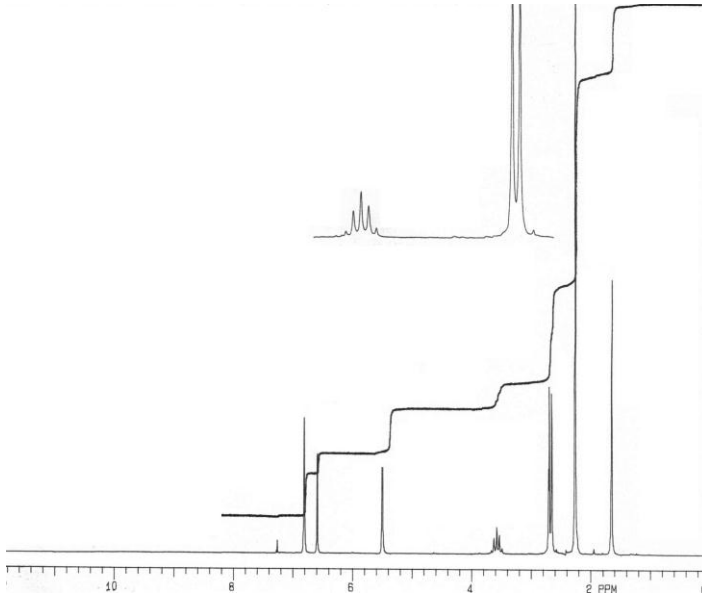
¹³ C-NMR (100 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ:	
C ₁ (C-NH ₂)	170.52
C ₂ (C-S)	157.86
C ₃ (C-N)	154.85
C ₄ (Benzen halkası)	130.30
C ₅ (Benzen halkası)	127.41
C ₆ (Benzen halkası)	126.96
C ₇ (Tiyazoldaki C-C)	102.56
C ₈ (Siklobütan –CH)	42.43
C ₉ (Siklobütan –CH ₂)	40.62
C ₁₀ (Siklobütan –CH ₂)	32.73
C ₁₁ (Siklobütan –C)	32.51

4.2. 4-[1-Metil-1-(2,4,5-trimetilfenil)-Siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1b'nin Karakterizasyonu



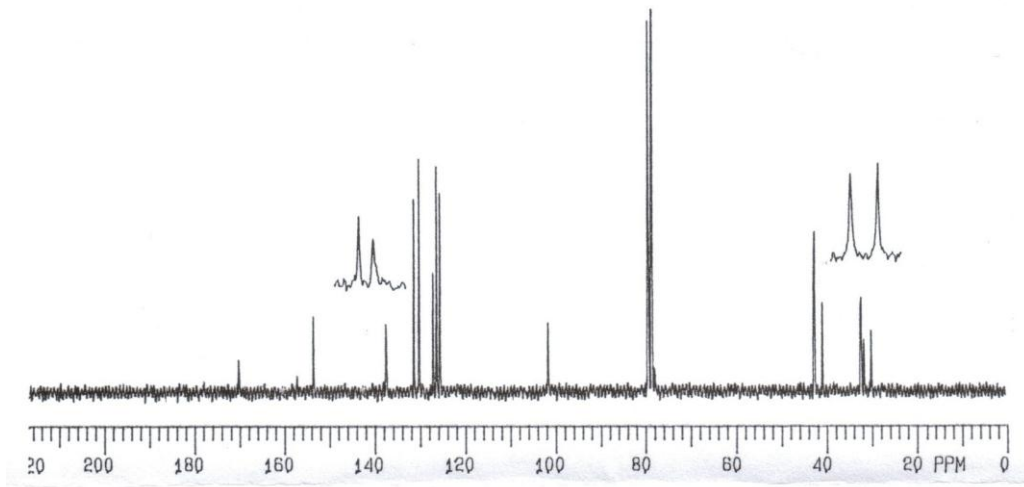
Şekil 4.2.1. 4-[1-Metil-1-(2,4,5-trimetilfenil)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1b'nin IR spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3429-3281	NH ₂ gerilme titreşimi
3116	Sikloalkanlar C-H gerilme titreşimi
3025	Aromatik C-H gerilme titreşimleri
2949	Alifatik C-H gerilme titreşimleri
1629	C = N gerilme titreşimi



Şekil 4.2.2. 4-[1-Metil-1-(2,4,5-trimetilfenil)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1b'nin ^1H -NMR spektrumu

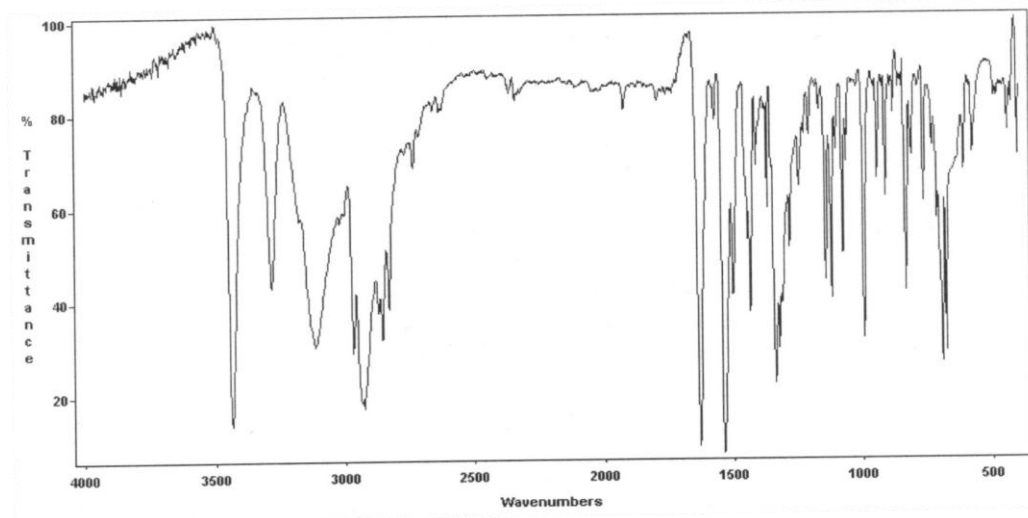
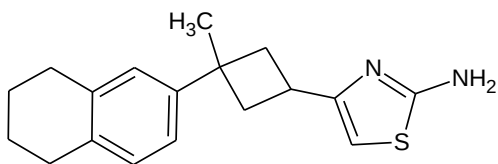
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ :	
6.80	(s, 2H, Ar-H)
6.58	(s, 1H, =CH-S, tiyazol)
5.45	(s, 2H, -NH ₂)
3.49-3.66	(p, 1H, Siklobütan-CH)
2.19-2.65	(m, 4H, siklobütan-CH ₂)
2.26	(s, 9H, meztıl CH ₃)
1.64	(s, 3H, CH ₃)



Şekil 4.2.3. 4-[1-Metil-1-(2,4,5-trimetilfenil)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1b'nin ^{13}C -NMR spektrumu

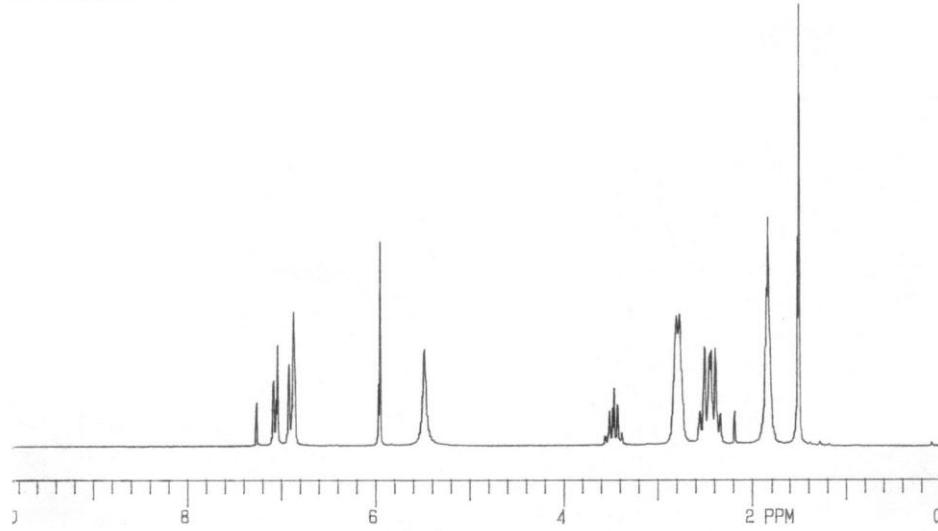
¹³ C-NMR (100 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ:	
C ₁ (C-NH ₂)	171.59
C ₂ (C-S)	158.01
C ₃ (C-N)	139.00
C ₄ (Mezitilen halkası)	132.04
C ₅ (Mezitilen halkası)	131.95
C ₆ (Mezitilen halkası)	127.45
C ₇ (Mezitilen halkası)	126.95
C ₈ (Mezitilen halkası)	126.90
C ₉ (Tiyazoldaki C-C)	102.11
C ₁₀ (Siklobütan -CH)	43.52
C ₁₁ (Siklobütan -CH ₂)	41.90
C ₁₂ (Siklobütan -CH ₂)	33.10
C ₁₃ (Siklobütan -C)	32.95
C ₁₄ (-CH ₃)	32.80
C ₁₅ (Mezitilen- CH ₃)	30.50

4.3. 4-[1-Metil-1-(2-tetralino)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1c'nin Karakterizasyonu



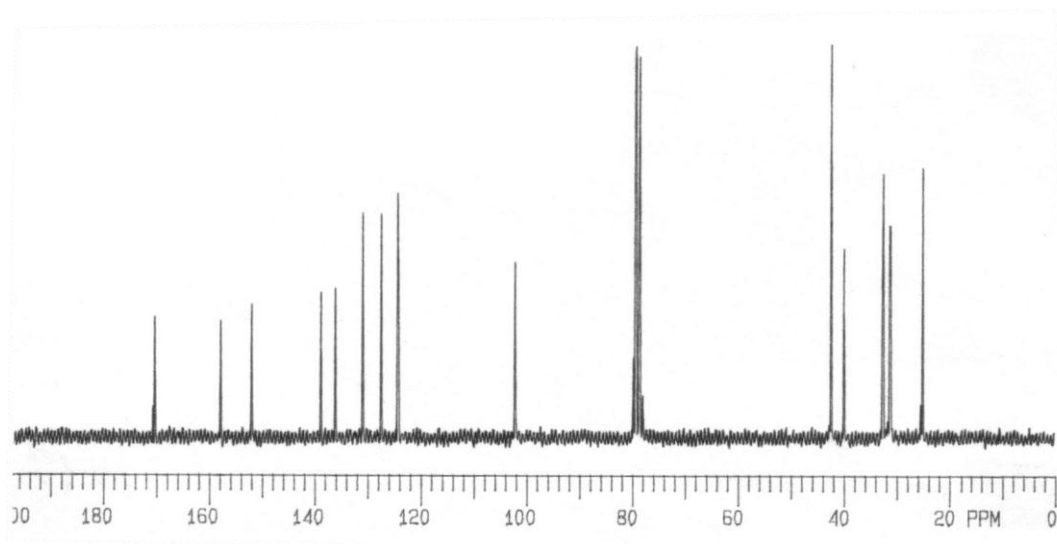
Şekil 4.3.1. 4-[1-Metil-1-(2-tetralino)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1c'nin IR spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3463	NH ₂ gerilme titreşimi
3106	Sikloalkanlar C-H gerilme titreşimi
3029	Aromatik C-H gerilme titreşimleri
2872	Alifatik C-H gerilme titreşimleri
1650	C = N gerilme titreşimi



Şekil 4.3.2. 4-[1-Metil-1-(2-tetralino)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1c'nin ¹H-NMR spektrumu

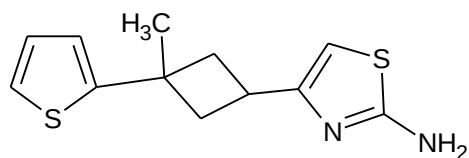
¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ:	
7.04-7.06	(d, 1H, Ar-H)
6.86-6.91	(d, 2H, Ar-H)
5.95	(s, 1H, =CH-S, tiyazol)
5.48	(s, 2H, -NH ₂)
3.38-3.51	(p, 1H, Siklobütan-CH)
2.57-2.76	(m, 4H, tetralin-CH ₂)
2.18-2.56	(m, 4H, siklobütan-CH ₂)
1.81-1.84	(m, 4H, tetralin-CH ₂)
1.54	(s, 3H, CH ₃)

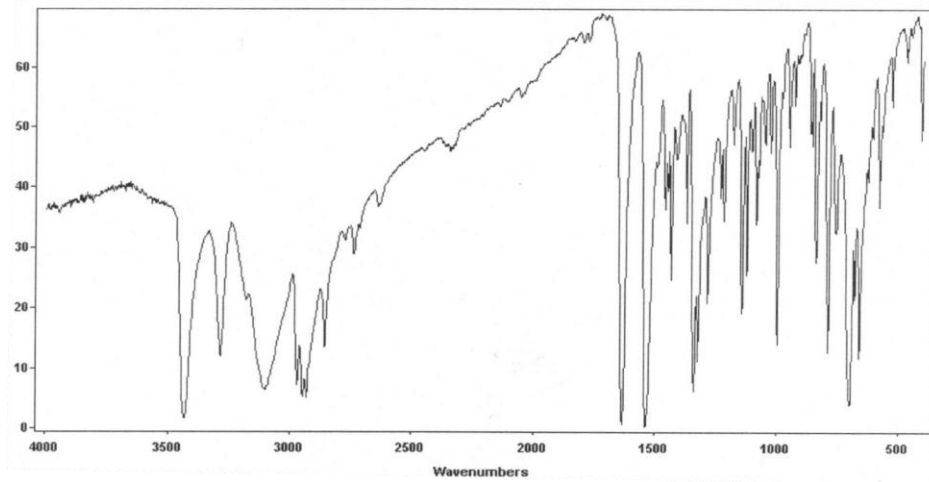


Şekil 4.3.3. 4-[1-Metil-1-(2-tetralino)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1c'nin ^{13}C -NMR spektrumu

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ :	
C ₁ (C-NH ₂)	170.60
C ₂ (C-S)	157.85
C ₃ (C-N)	152.09
C ₄ (Benzen halkası)	138.87
C ₅ (Benzen halkası)	136.18
C ₆ (Benzen halkası)	131.04
C ₇ (Benzen halkası)	127.52
C ₈ (Tetralin -C)	124.30
C ₉ (Tiyazoldaki C -C)	102.27
C ₁₀ (Siklobütan -CH)	42.55
C ₁₁ (Siklobütan -CH ₂)	40.18
C ₁₂ (Siklobütan -CH ₂)	32.66
C ₁₃ (Siklobütan -C)	31.50
C ₁₄ (-CH ₃)	31.05
C ₁₅ (Tetralin -CH ₂)	25.35
C ₁₆ (Tetralin -CH ₂)	25.31

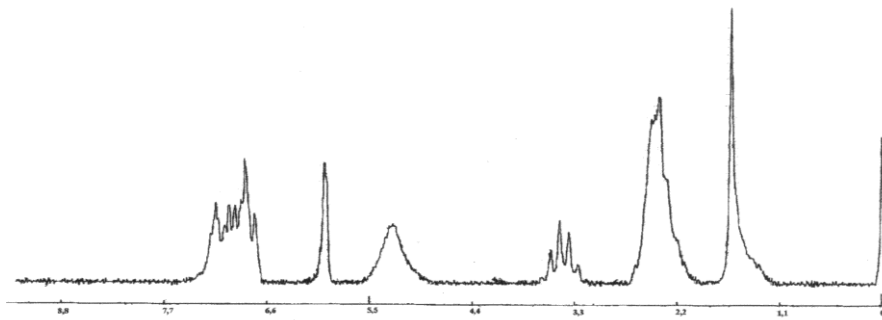
4.4. 4-[1-Metil-1-(2-tiyofen)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1d'nin Karakterizasyonu





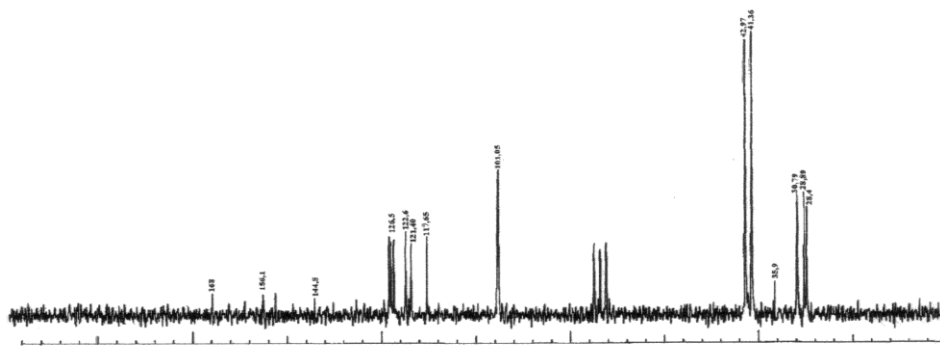
Şekil 4.4.1. 4-[1-Metil-1-(2-tiyofen)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1d'nin IR spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm^{-1})	Titreşim türü
3463-3310	NH ₂ gerilme titreşimi
3106	Sikloalkanlar C-H gerilme titreşimi
3029	Aromatik C-H gerilme titreşimleri
2980-2870	Alifatik C-H gerilme titreşimleri
1649	C = N gerilme titreşimi



Şekil 4.4.2. 4-[1-Metil-1-(2-tiyofen)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1d'nin ¹H-NMR spektrumu

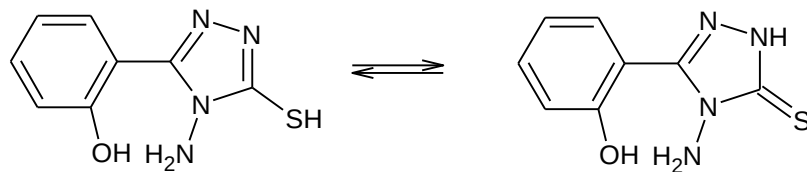
¹ H-NMR (90 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ:	
6.92-7.25	(m, 3H, Ar-H)
6.07	(s, 1H, =CH-S, tiyazol)
5.38	(br, 2H, -NH ₂)
2.99-3.61	(m, 1H, Siklobütan-CH)
2.18-2.56	(m, 4H, siklobütan-CH ₂)
1.63	(s, 3H, CH ₃)
1.81-1.84	(m, 4H, tetralin-CH ₂)
1.54	(s, 3H, CH ₃)

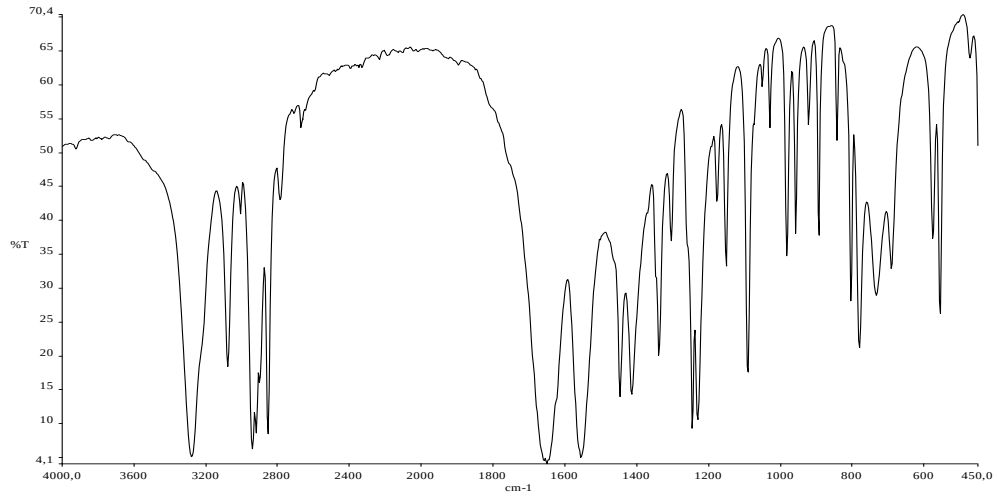


Şekil 4.4.3. 4-[1-Metil-1-(2-tiyofen)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol 1d'nin ^{13}C -NMR spektrumu

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ :	
C_1 (C-NH ₂)	168.20
C_2 (C-S)	154.85
C_3 (C-N)	153.09
C_4 (Tiyofen halkası)	125.53
C_5 (Tiyofen halkası)	124.67
C_6 (Tiyofen halkası)	123.87
C_7 (Tiyazoldaki -C)	101.50
C_8 (Siklobütan -CH)	38.79
C_9 (Siklobütan -CH ₂)	36.47
C_{10} (Siklobütan -CH ₂)	35.16
C_{11} (Siklobütan -C)	35.13
C_{12} (-CH ₃)	28.13

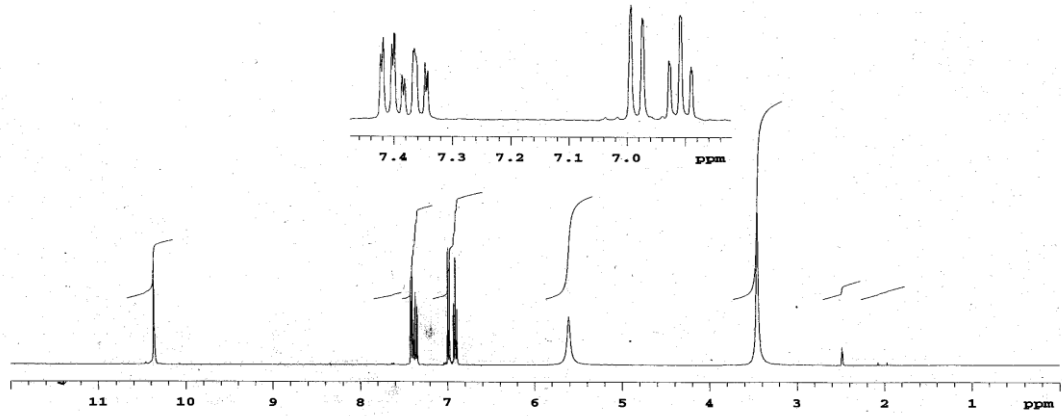
4.5. 4-amino-5-(2-hidroksifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon 2a'nın Karakterizasyonu





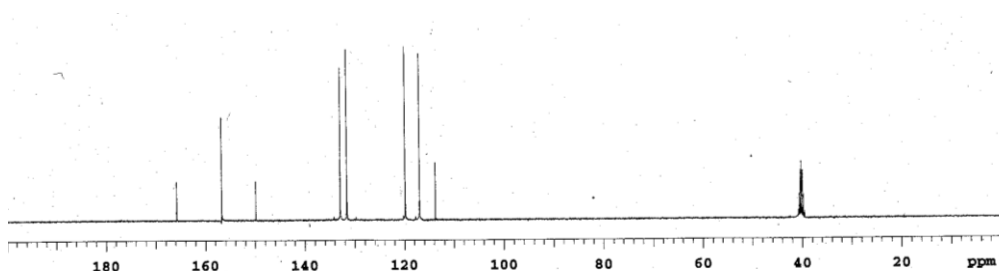
Şekil 4.5.1. 4-amino-5-(2-hidroksifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon 2a'nın IR spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3460-3180	OH ve NH ₂ gerilme titreşimleri
3080-3020	Aromatik C-H gerilme titreşimleri
2925-2762-2560	-SH gerilme titreşimleri
1627	C = N gerilme titreşimi
1324	C = S gerilme titreşimi



Şekil 4.5.2. 4-amino-5-(2-hidroksifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon 2a'nın ¹H-NMR spektrumu

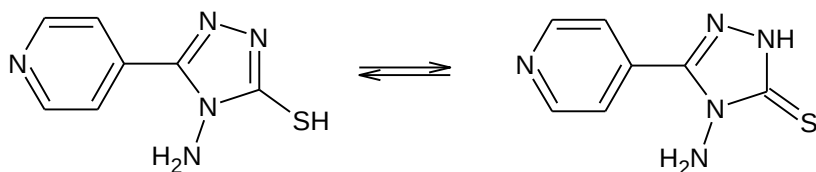
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
10.38	(br, 1H, Ar-OH)
7.43	(s, 1H, -NH)
7.42	(dd, <i>J</i> =7.70, 1.83, 1H, Ar-H)
7.35	(t, <i>J</i> =7.70, 1.83, 1H, Ar-H)
6.98	(d, <i>J</i> =7.70, 1.83, 1H, Ar-H)
6.90	(dt, <i>J</i> =7.70, 1.83, 1H, Ar-H)
5.61	(br, 2H, -NH ₂)

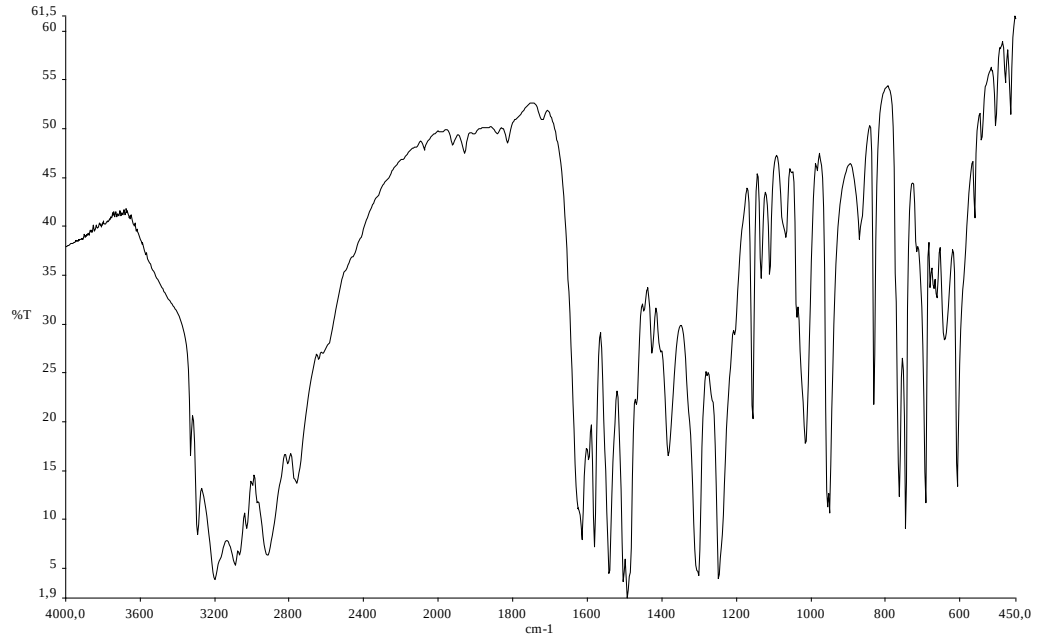


Şekil 4.5.3. 4-amino-5-(2-hidroksifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon 2a'nın ¹³C-NMR spektrumu

¹³ C-NMR (100 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
C ₁ (C=S)	165.70
C ₂ (C-OH, Ar-H deki)	156.70
C ₃ (C=N)	149.80
C ₄ (Fenolik halka)	132.80
C ₅ (Fenolik halka)	131.50
C ₆ (Fenolik halka)	116.69
C ₇ (Fenolik halka)	113.70

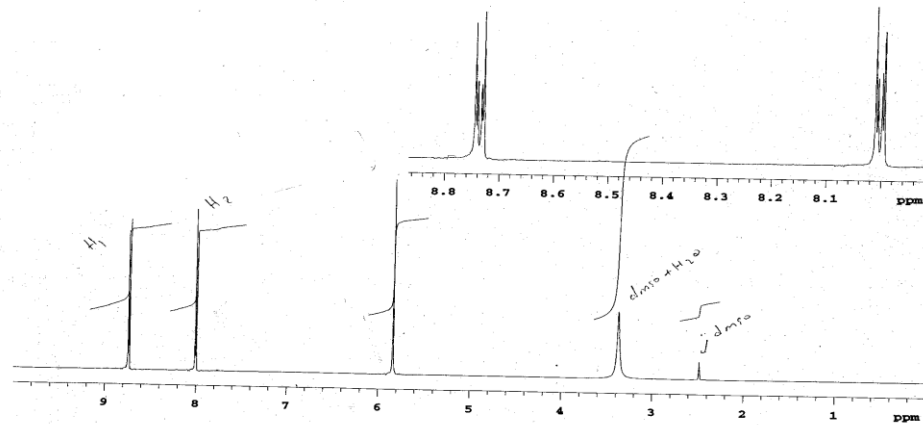
4.6. 4-amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon 2b'nin Karakterizasyonu





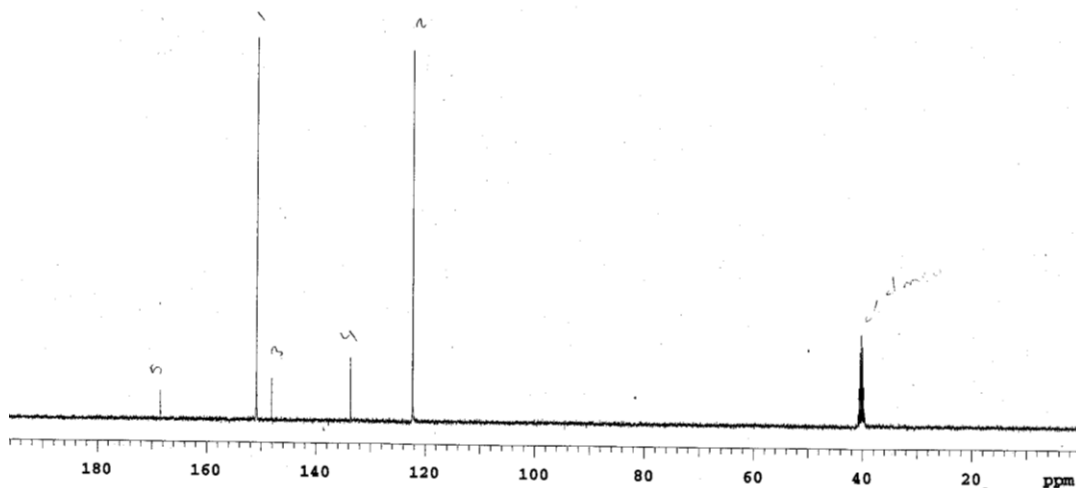
Şekil 4.6.1. 4-amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon 2b'nin IR spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3380-3200	OH ve NH ₂ gerilme titreşimleri
3080-3020	Aromatik C-H gerilme titreşimleri
2926-2761-2559	-SH gerilme titreşimleri
1625	C = N gerilme titreşimi
1328	C = S gerilme titreşimi



Şekil 4.6.2. 4-amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon 2b'nin ¹H-NMR spektrumu

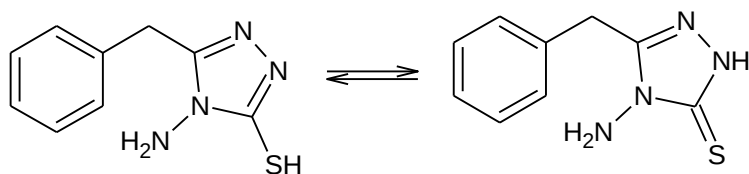
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
8.74	(s, 1H, -NH)
8.73	(dd, <i>J</i> =6.23, 1.47, 2H, Ar-H)
7.99	(dd, <i>J</i> =6.23, 1.47, 2H, Ar-H)
5.84	(br, , 2H, -NH ₂)

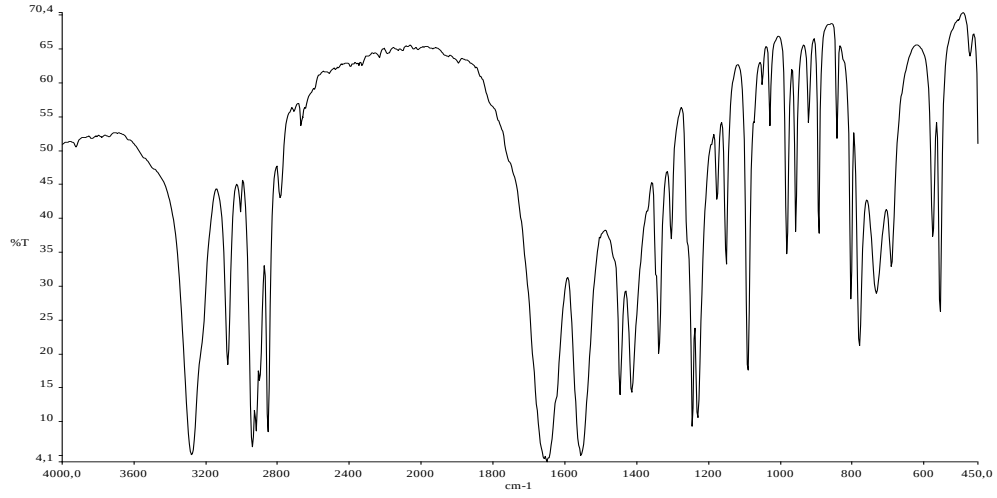


Şekil 4.6.3. 4-amino-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon 2b'nin ¹³C-NMR spektrumu

¹³ C-NMR (100 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
C ₁ (C=S)	168.40
C ₂ (C=N)	150.90
C ₃ (Piridin halkası)	148.10
C ₄ (Piridin halkası)	133.60
C ₅ (Piridin halkası)	122.30

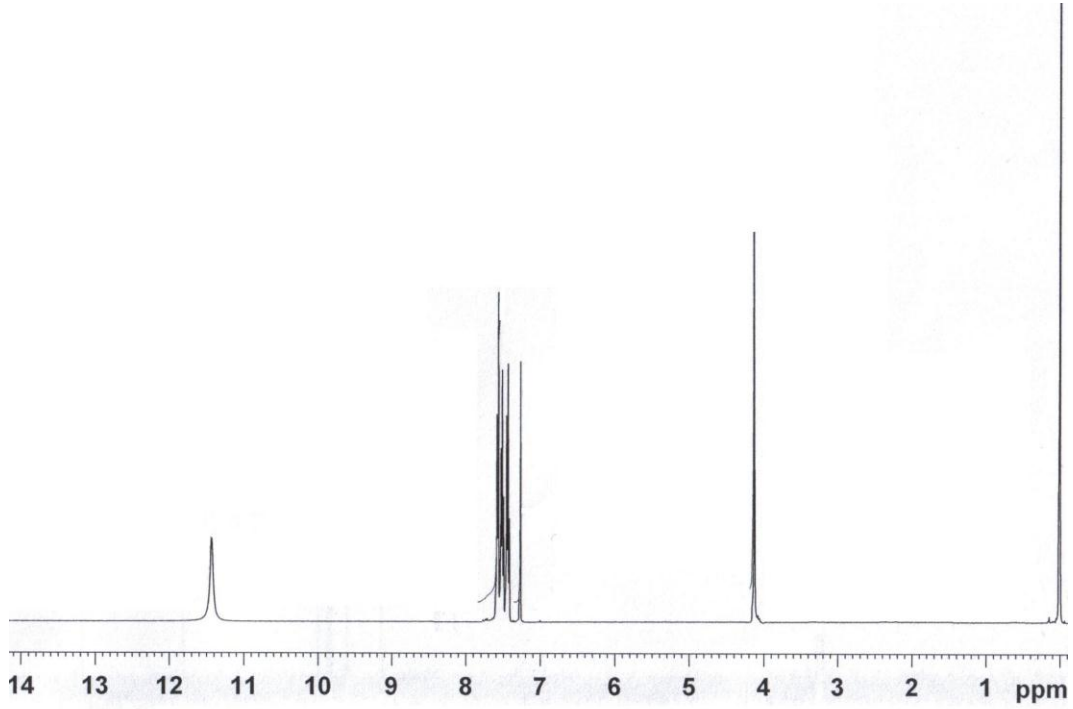
4.7. 4-amino-5-(benzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon 2c'nin Karakterizasyonu





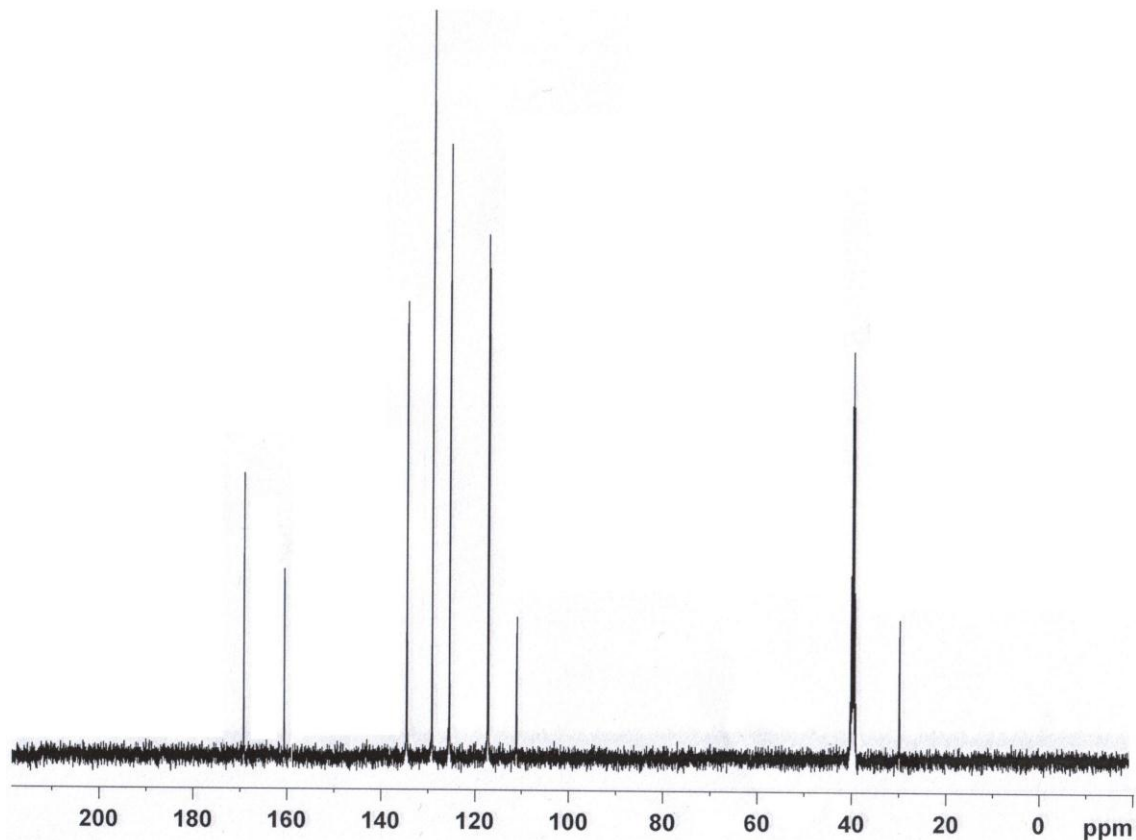
Şekil 4.7.1. 4-amino-5-(benzil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon 2c'nin IR spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3380-3200	NH ₂ gerilme titreşimleri
3080-3020	Aromatik C-H gerilme titreşimleri
2901	Alifatik -CH ₂ gerilme titreşimleri
1625	C = N gerilme titreşimi
1328	C = S gerilme titreşimi



Şekil 4.7.2. 4-amino-5-(benzil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon 2c'nin ¹H-NMR spektrumu

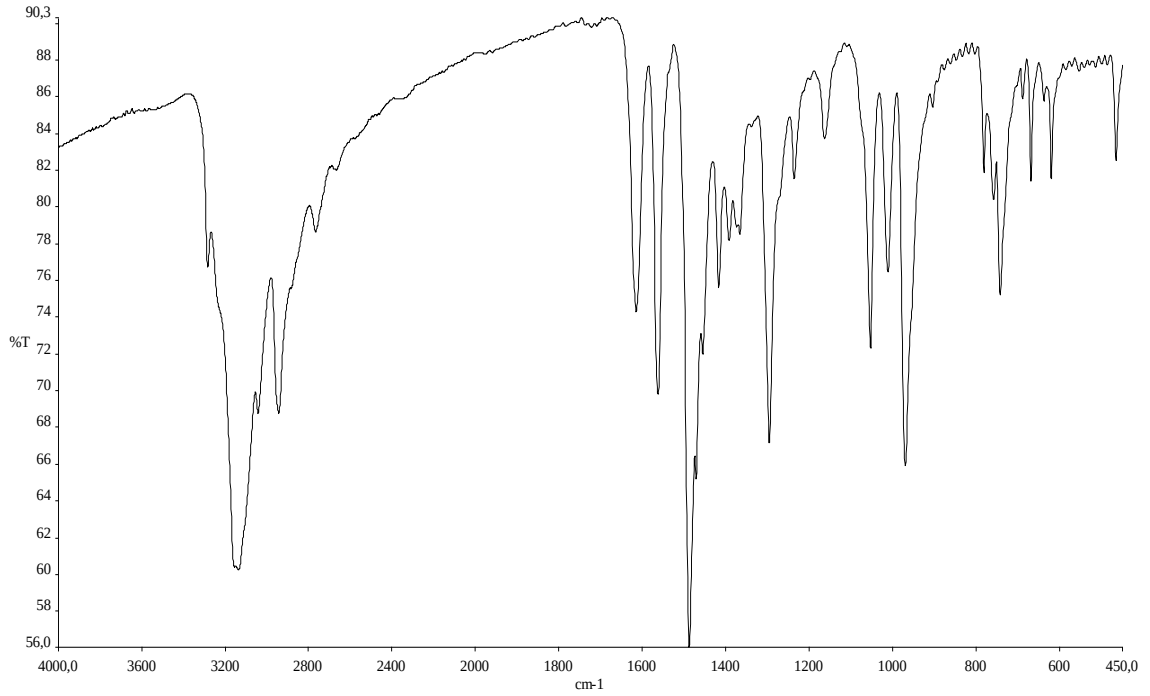
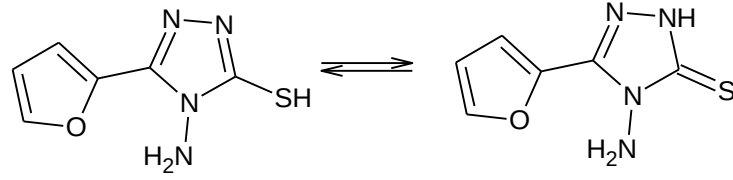
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
11.50	(s, 2H, -NH ₂)
7.18-7.68	(m, 6H, Ar-H ve NH)
4.98	(s, 2H, -CH ₂)



Şekil 4.7.3. 4-amino-5-(benzil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon 2c'nin ¹³C-NMR spektrumu

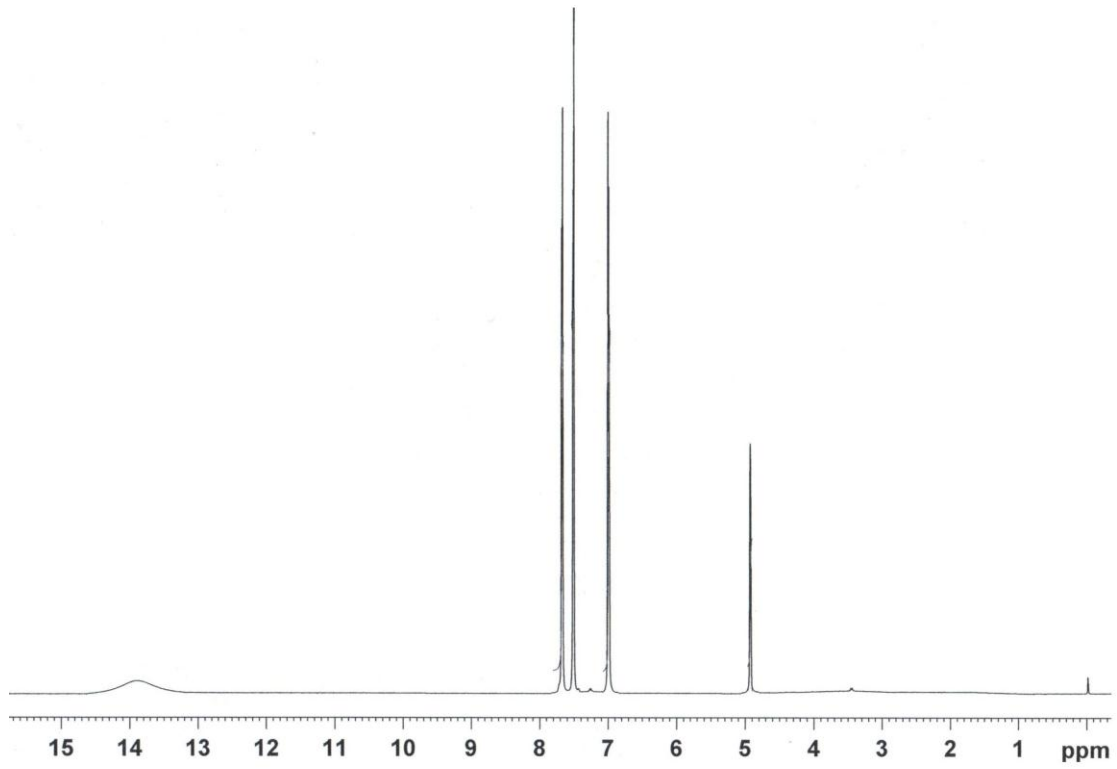
¹³ C-NMR (100 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
C ₁ (C=S)	169.43
C ₂ (C=N)	161.10
C ₃ (Aromatik halka)	136.70
C ₄ (Aromatik halka)	129.90
C ₅ (Aromatik halka)	126.80
C ₆ (Aromatik halka)	118.95
C ₇ (Aromatik halka)	112.23
C ₈ (-CH ₂ -)	29.99

4.8. 4-amino-5-(2-furil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2d'nin Karakterizasyonu



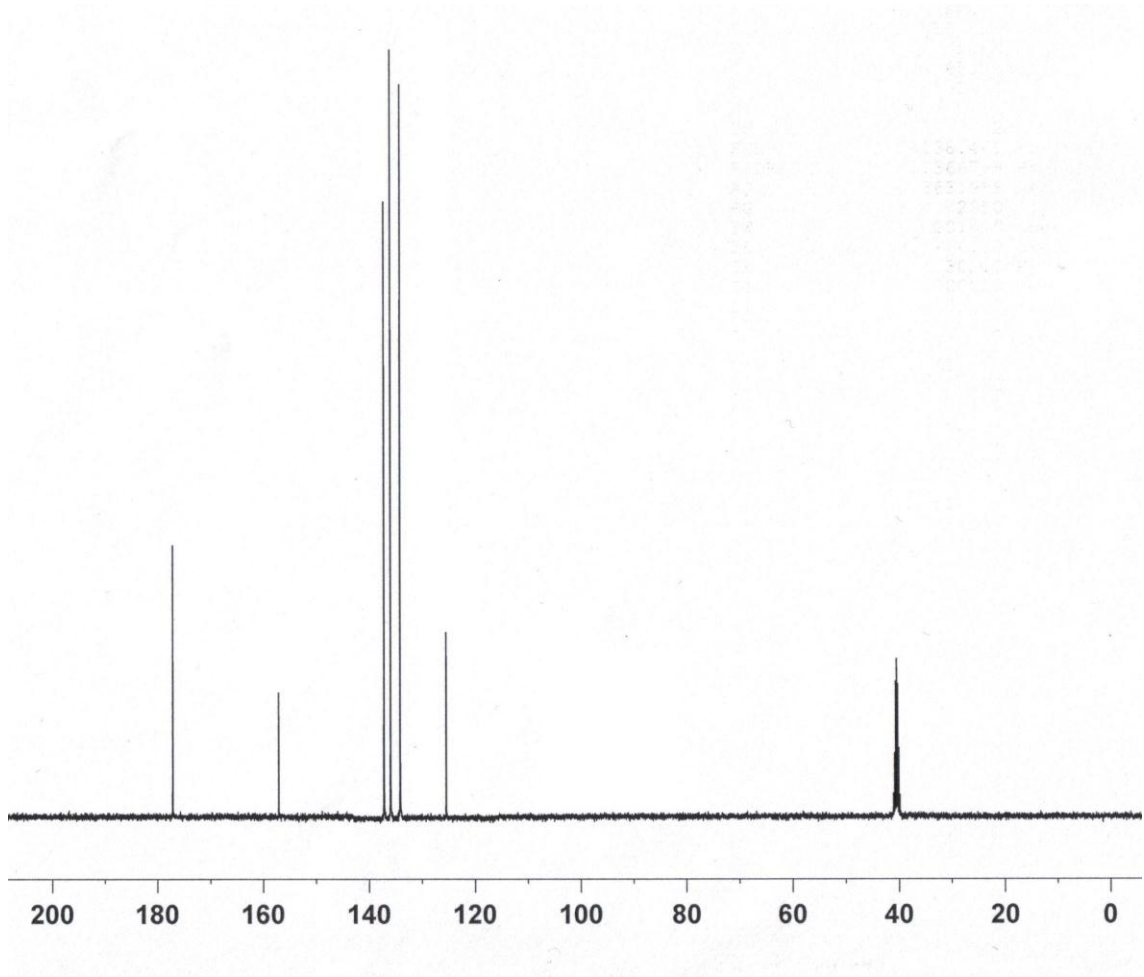
Şekil 4.8.1. 4-amino-5-(2-furil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2d'nin IR spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3304-3237	NH ₂ gerilme titreşimleri
3038-3020	Aromatik C-H gerilme titreşimleri
2888-2762-2655-2577	-SH gerilme titreşimleri
1614	C = N gerilme titreşimi



Şekil 4.8.2. 4-amino-5-(2-furil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol 2d'nin ¹H-NMR spektrumu

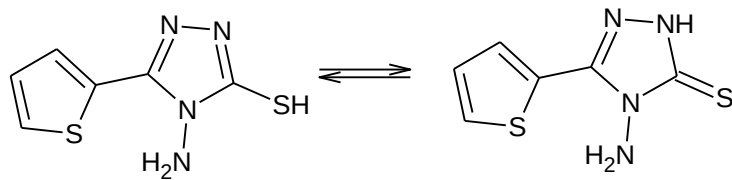
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
13.93	(br, 1H, -SH)
6.90-7.75	(m, 3H, Ar-H)
4.96	(s, 2H, -NH ₂)

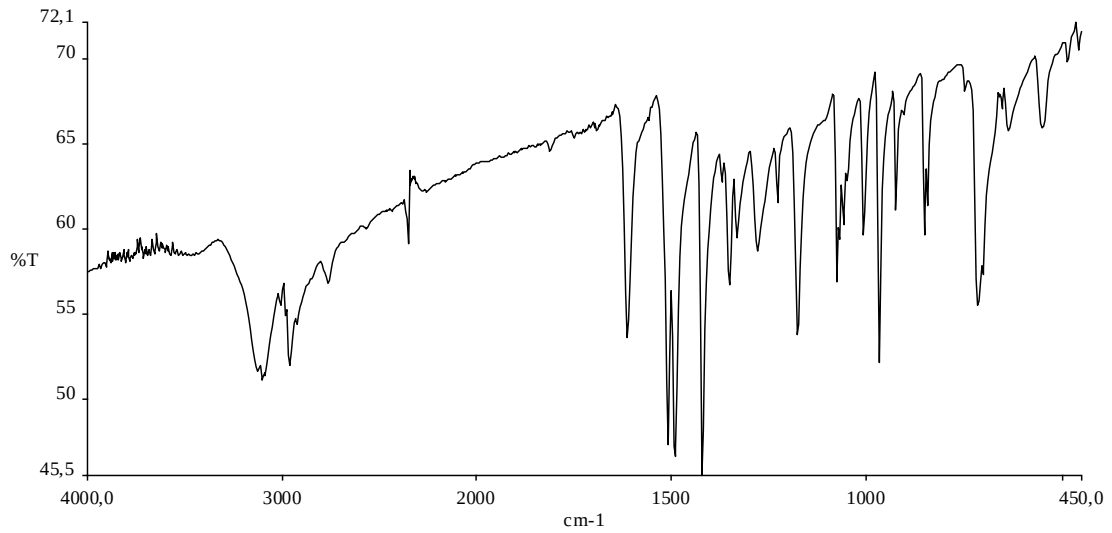


Şekil 4.8.3. 4-amino-5-(2-furil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol 2d'nin ^{13}C -NMR spektrumu

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ :	
C ₁ (C=S)	177.01
C ₂ (C=N)	158.14
C ₃ (Aromatik halka)	136.72
C ₄ (Aromatik halka)	135.83
C ₅ (Aromatik halka)	133.86
C ₆ (Aromatik halka)	126.01

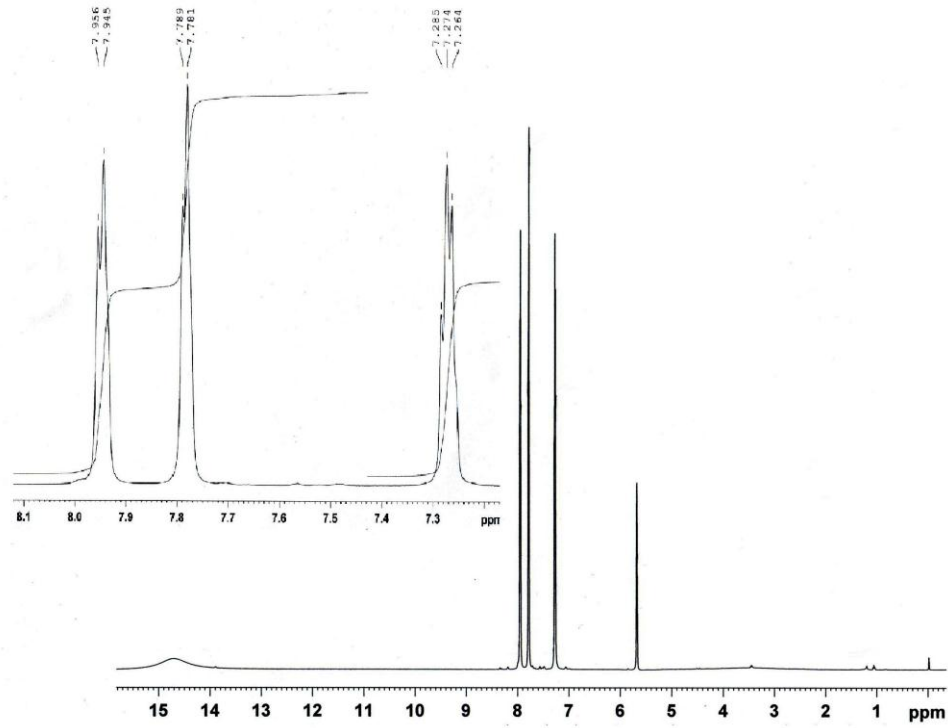
4.9. 4-amino-5-(2-tiyofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol 2e'nin Karakterizasyonu





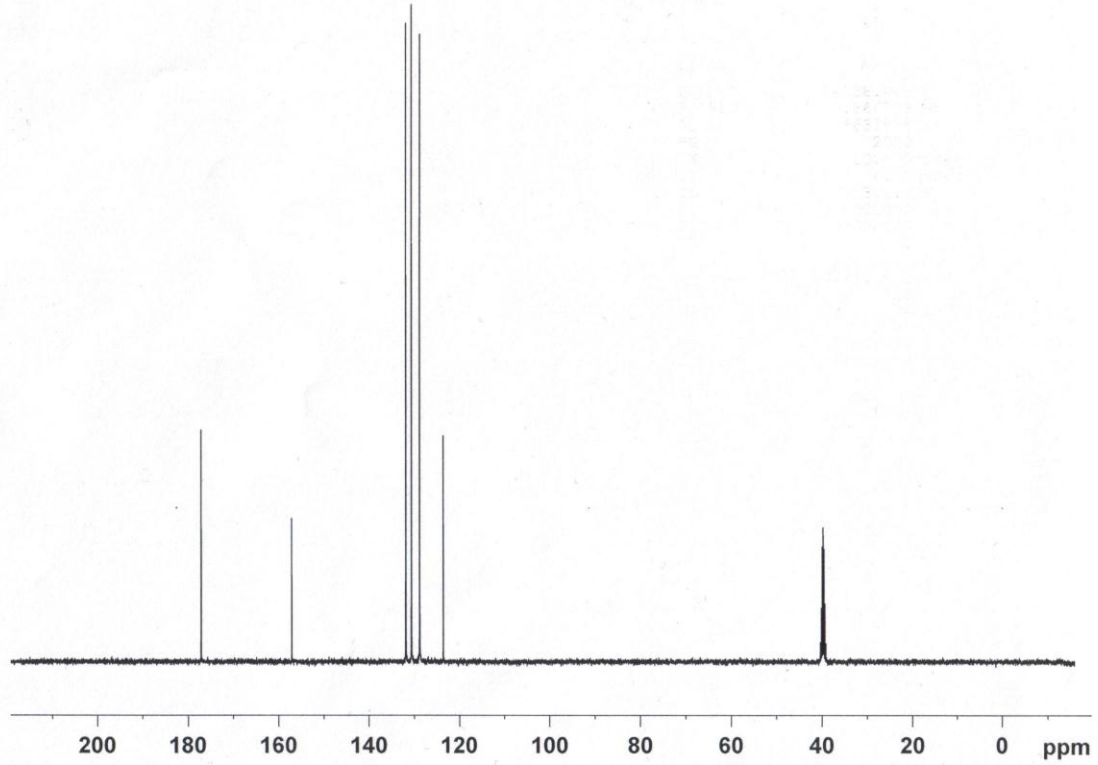
Şekil 4.9.1. 4-amino-5-(2-tiyofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2e'nin IR spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3270-3160	NH ₂ gerilme titreşimleri
3012	Aromatik C-H gerilme titreşimleri
2931-2762-2573	-SH gerilme titreşimleri
1614	C = N gerilme titreşimi



Şekil 4.9.2. 4-amino-5-(2-tiyofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2e'nin ¹H-NMR spektrumu

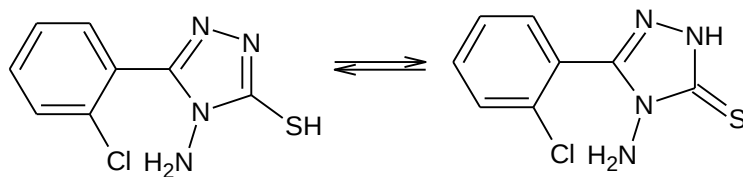
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
14.63	(br, 1H, -SH)
7.19-7.86	(m, 3H, Ar-H)
5.70	(s, 2H, -NH ₂)

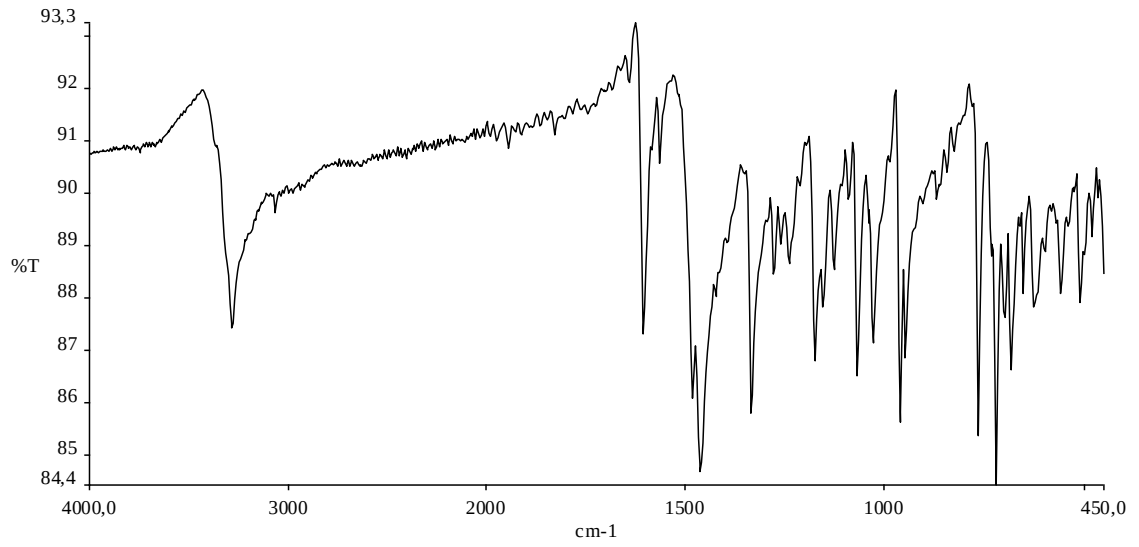


Şekil 4.9.3. 4-amino-5-(2-tiyofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2e'nin ¹³C-NMR spektrumu

¹³ C-NMR (100 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
C ₁ (C=S)	177.18
C ₂ (C=N)	157.14
C ₃ (Aromatik halka)	131.93
C ₄ (Aromatik halka)	130.70
C ₅ (Aromatik halka)	128.88
C ₆ (Aromatik halka)	123.86

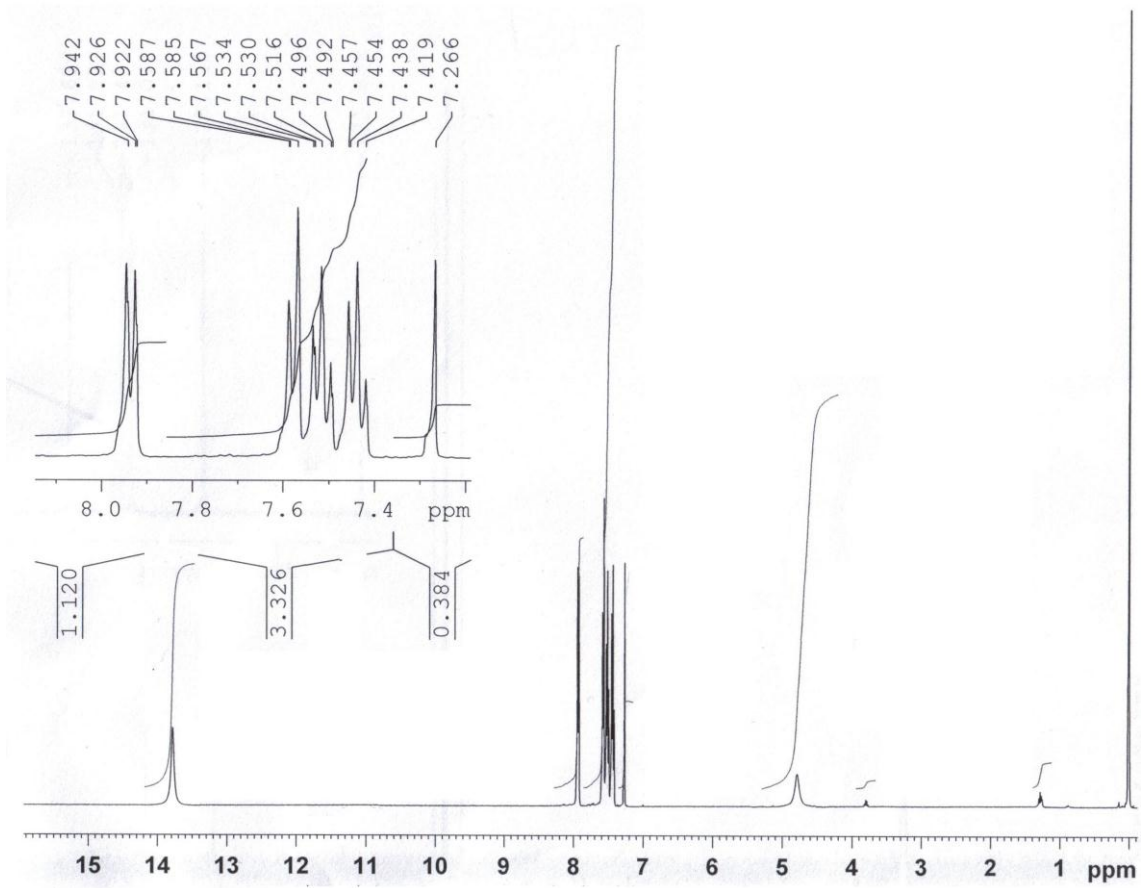
4.10. 4-amino-5-(2-klorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2f'nin Karakterizasyonu





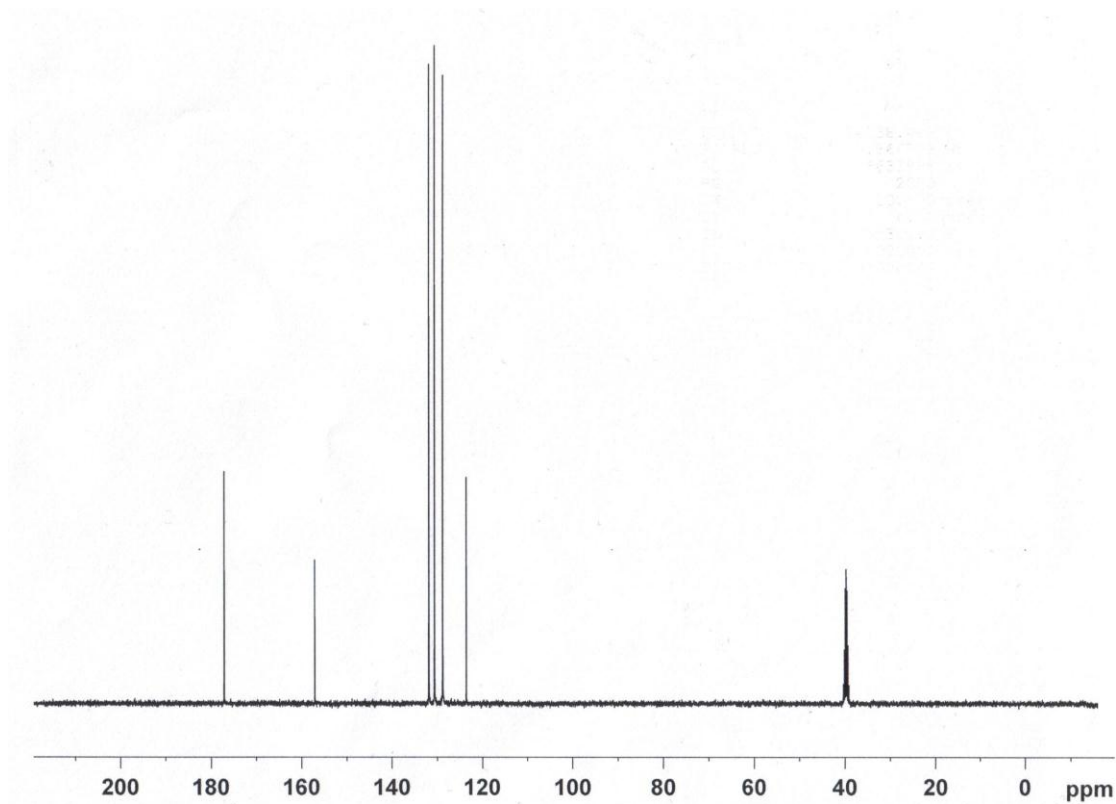
Şekil 4.10.1. 4-amino-5-(2-klorofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol 2*f*'nin IR spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3366-3282	NH ₂ gerilme titreşimleri
3064	Aromatik C-H gerilme titreşimleri
2988-2761-2574	-SH gerilme titreşimleri
1608	C = N gerilme titreşimi



Şekil 4.10.2. 4-amino-5-(2-klorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2f'nin ^1H -NMR spektrumu

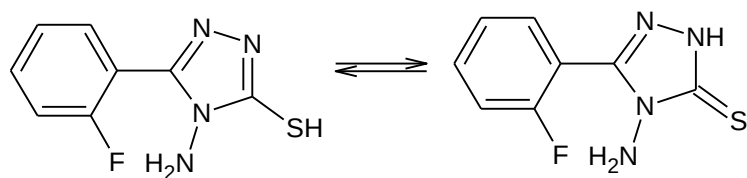
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ :	
13.88	(br, 1H, -SH)
7.41-7.94	(m, 4H, Ar-H)
4.79	(br, 2H, -NH $_2$)

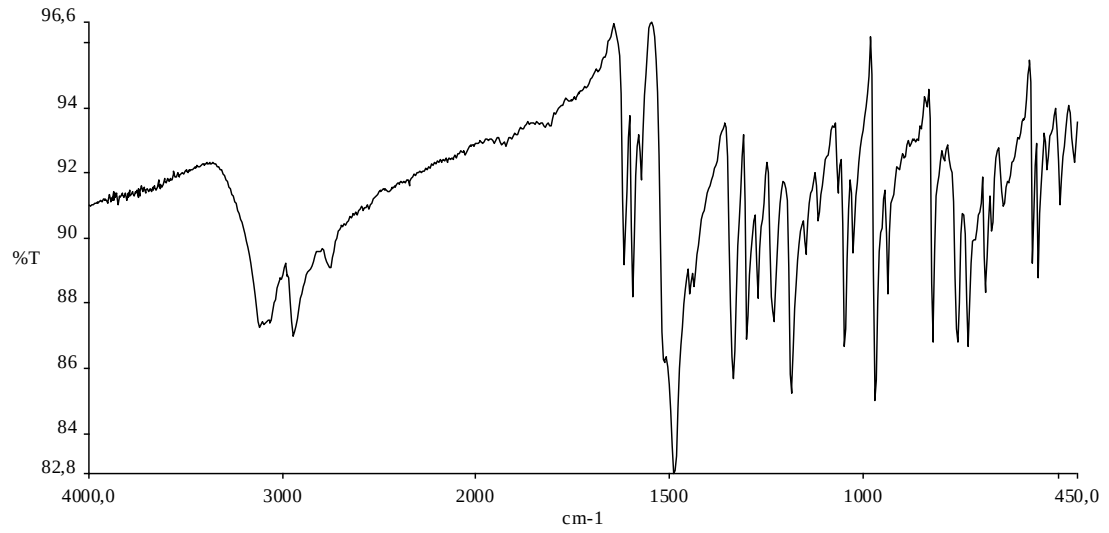


Şekil 4.10.3. 4-amino-5-(2-klorofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol 2f'nin ^{13}C -NMR spektrumu

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ :	
C ₁ (C=S)	177.64
C ₂ (C=N)	158.68
C ₃ (Aromatik halka)	133.62
C ₄ (Aromatik halka)	131.83
C ₅ (Aromatik halka)	131.49
C ₆ (Aromatik halka)	131.07
C ₇ (Aromatik halka)	128.13
C ₈ (Aromatik halka)	121.63

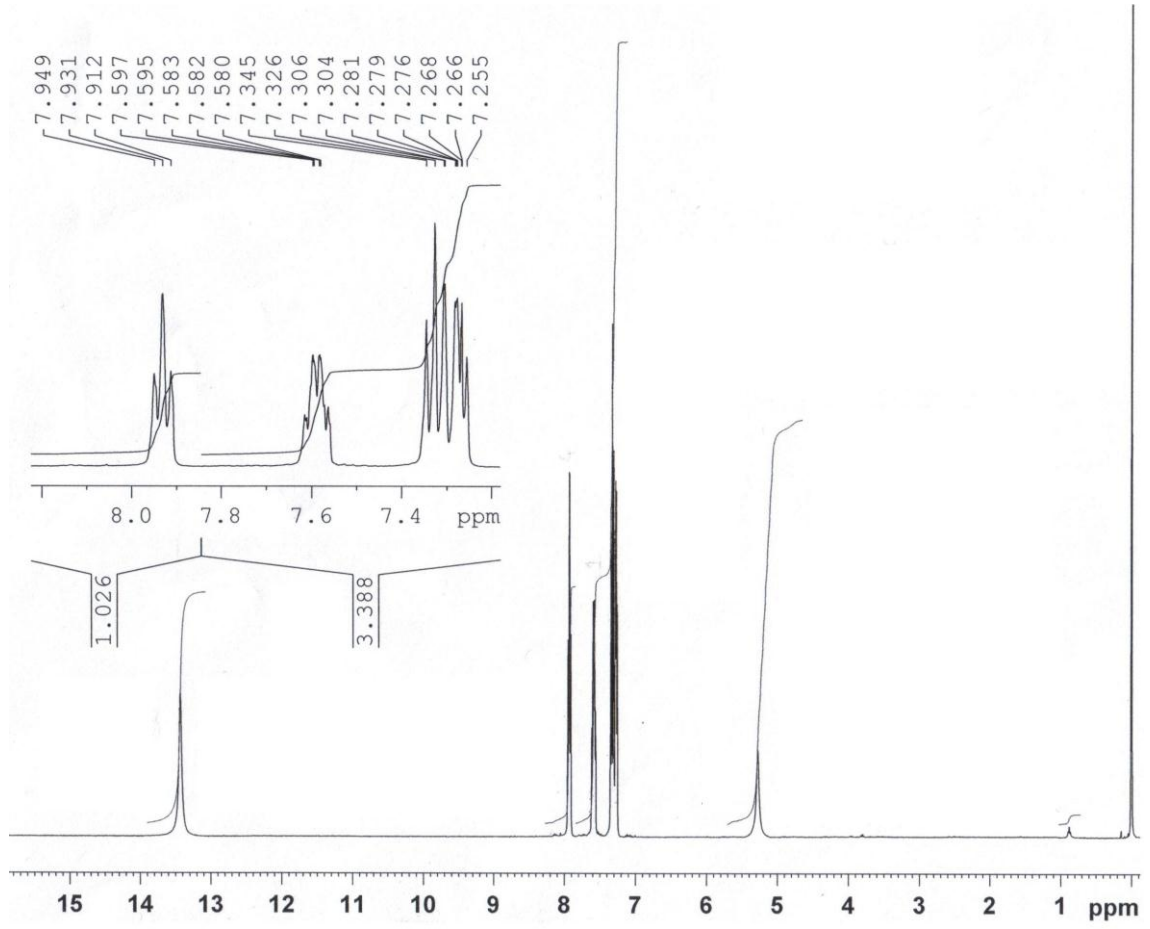
4.11. 4-amino-5-(2-florofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol 2g'nin Karakterizasyonu





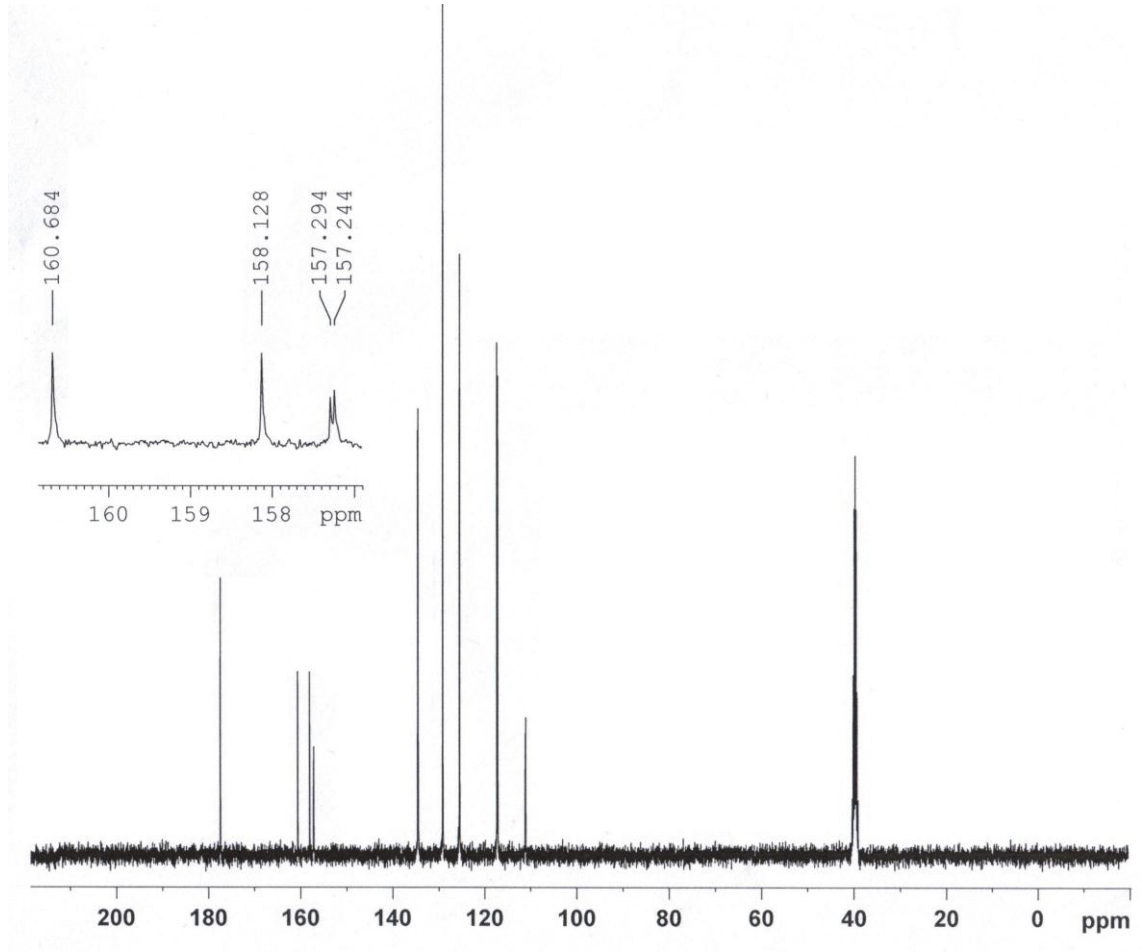
Şekil 4.11.1. 4-amino-5-(2-florofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2g'nin IR spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3263-3125	NH ₂ gerilme titreşimleri
3056	Aromatik C-H gerilme titreşimleri
2945-2754-2543	-SH gerilme titreşimleri
1618	C = N gerilme titreşimi



Şekil 4.11.2. 4-amino-5-(2-florofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2g'nin ^1H -NMR spektrumu

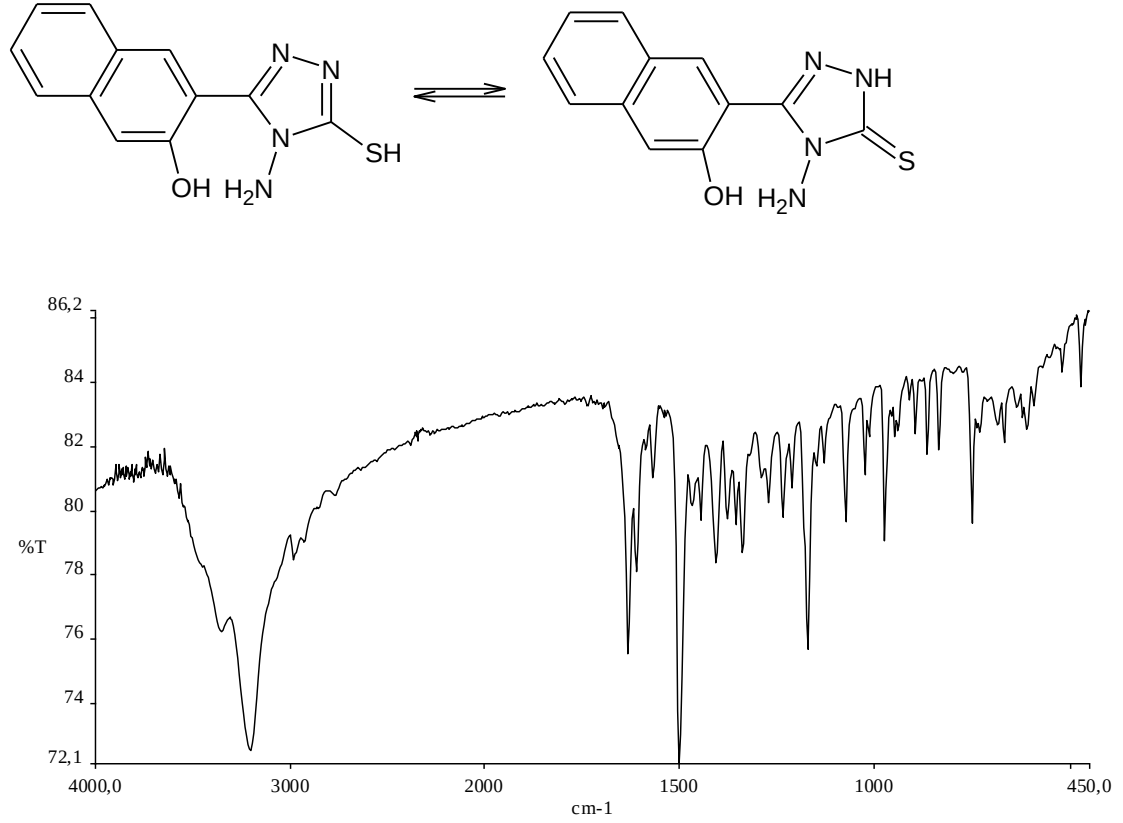
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ :	
13.58	(br, 1H, -SH)
7.25-7.94	(m, 4H, Ar-H)
5.35	(br, 2H, -NH $_2$)



Şekil 4.11.3. 4-amino-5-(2-florofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2g'nin ^{13}C -NMR spektrumu

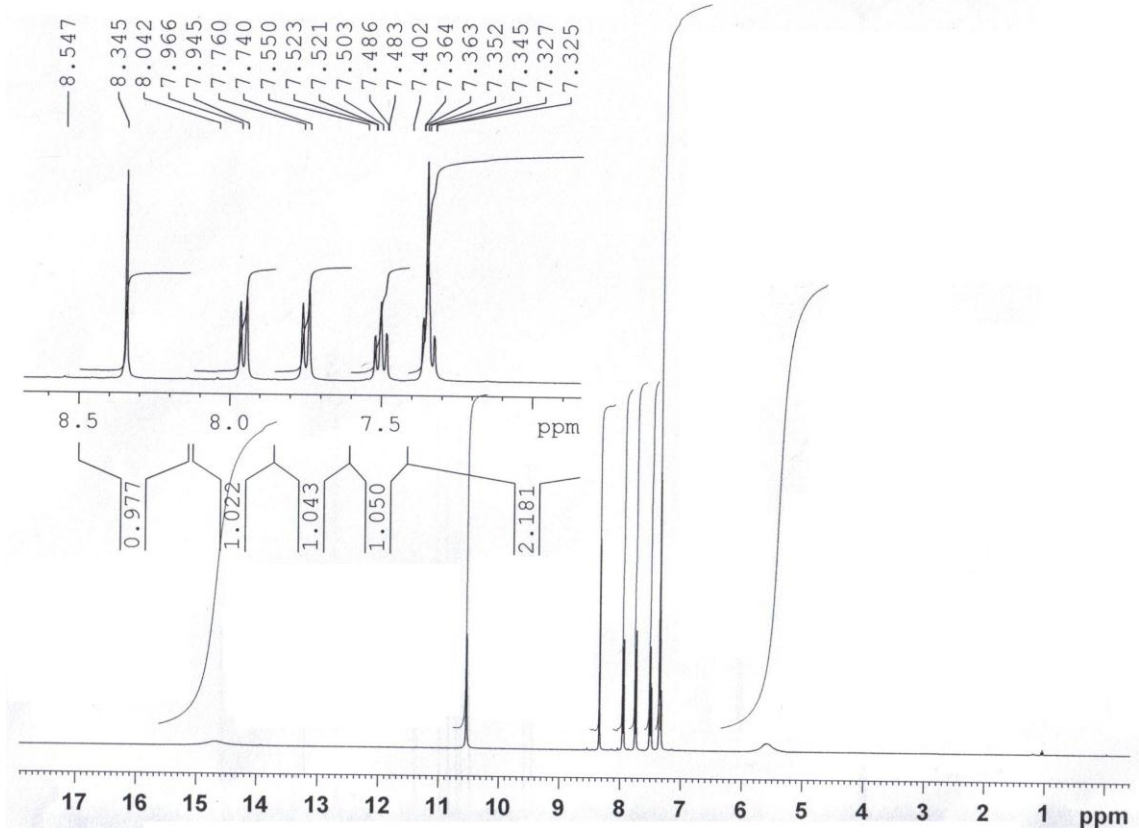
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ :	
C_1 (C=S)	177.48
C_2 (C-F Ar-F)	160.68
C_3 (C=N)	157.40
C_4 (Aromatik halka)	134.60
C_5 (Aromatik halka)	129.23
C_6 (Aromatik halka)	125.50
C_7 (Aromatik halka)	117.30
C_8 (Aromatik halka)	111.10

4.12. 4-amino-5-(3-hidroksinaftalen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2h'nin Karakterizasyonu



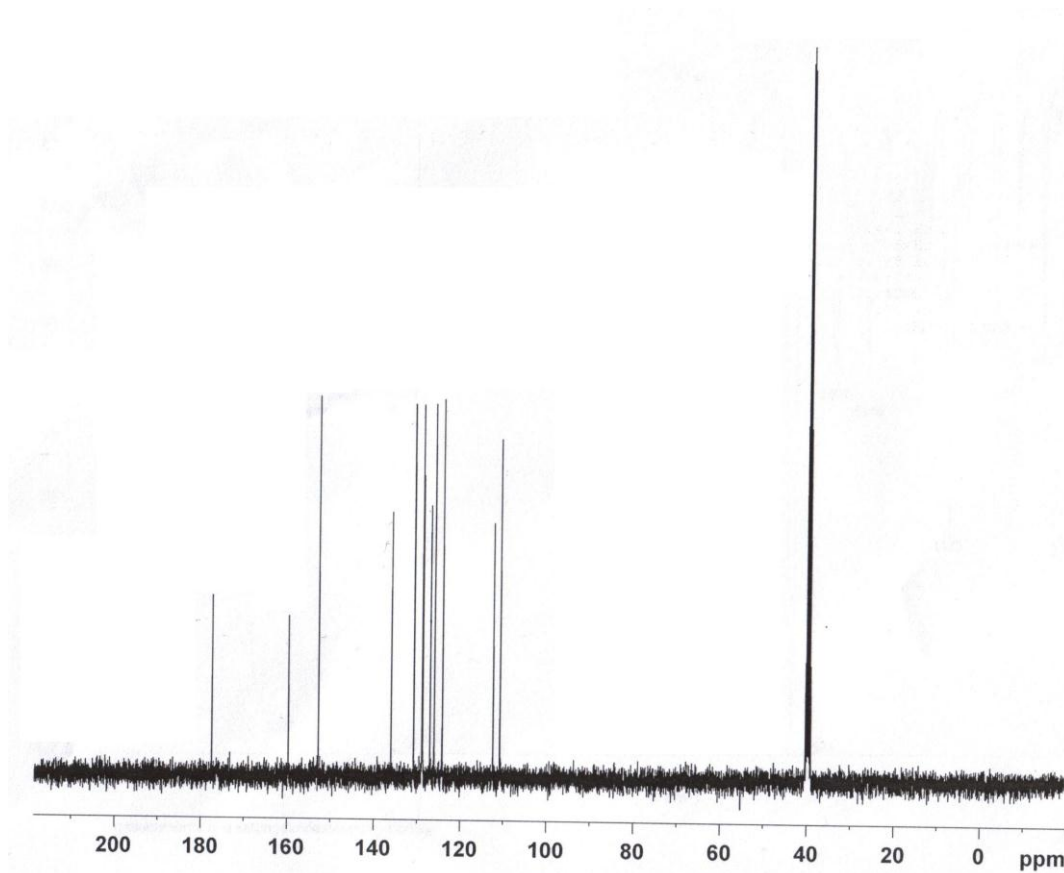
Şekil 4.12.1. 4-amino-5-(3-hidroksinaftalen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2h'nin IR spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3351-3207	NH ₂ gerilme titreşimleri
3015	Aromatik C-H gerilme titreşimleri
2928-2851-2763	-SH gerilme titreşimleri
1633	C = N gerilme titreşimi



Şekil 4.12.2. 4-amino-5-(3-hidroksinaftalen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2h'nin ^1H -NNR Spektrumu

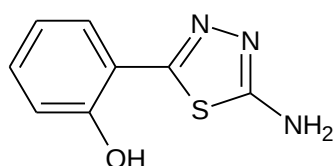
^1H -NNR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ :	
14.70	(br, 1H, -SH)
10.54	(s, 1H, -OH)
7.15-8.54	(m, 4H, Ar-H)
3.80	(br, 2H, -NH $_2$)

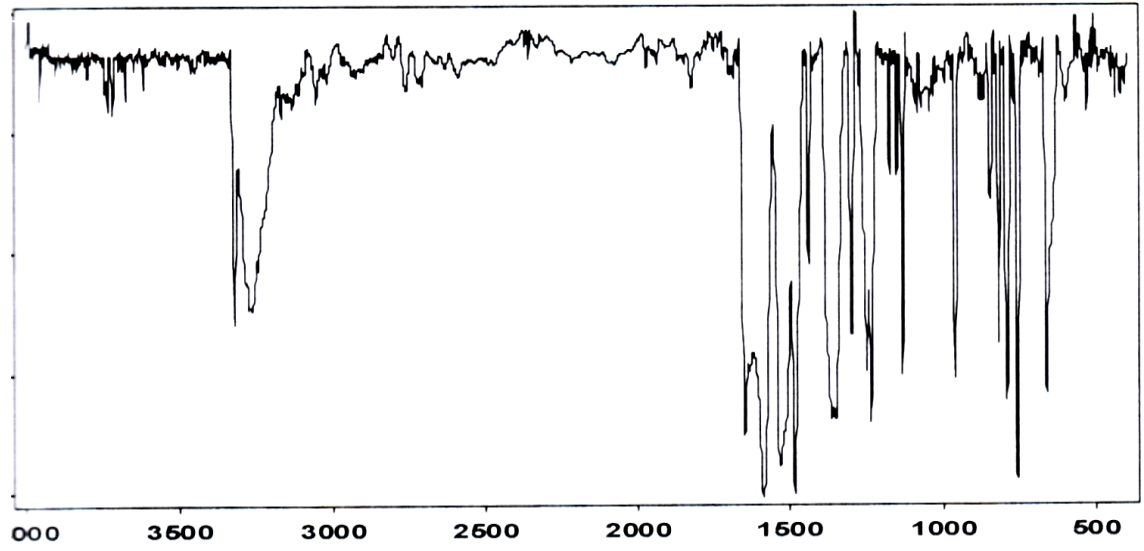


Şekil 4.12.2. 4-amino-5-(3-hidroksinaftalen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 2h'nin ^{13}C -NMR spektrumu

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ :	
C ₁ (C=S)	177.52
C ₂ (C=N)	159.83
C ₃ (C-OH)	152.91
C ₄ (Aromatik halka)	136.07
C ₅ (Aromatik halka)	130.86
C ₆ (Aromatik halka)	128.90
C ₇ (Aromatik halka)	127.10
C ₈ (Aromatik halka)	126.14
C ₉ (Aromatik halka)	124.26
C ₁₀ (Aromatik halka)	112.47
C ₁₁ (Aromatik halka)	110.88

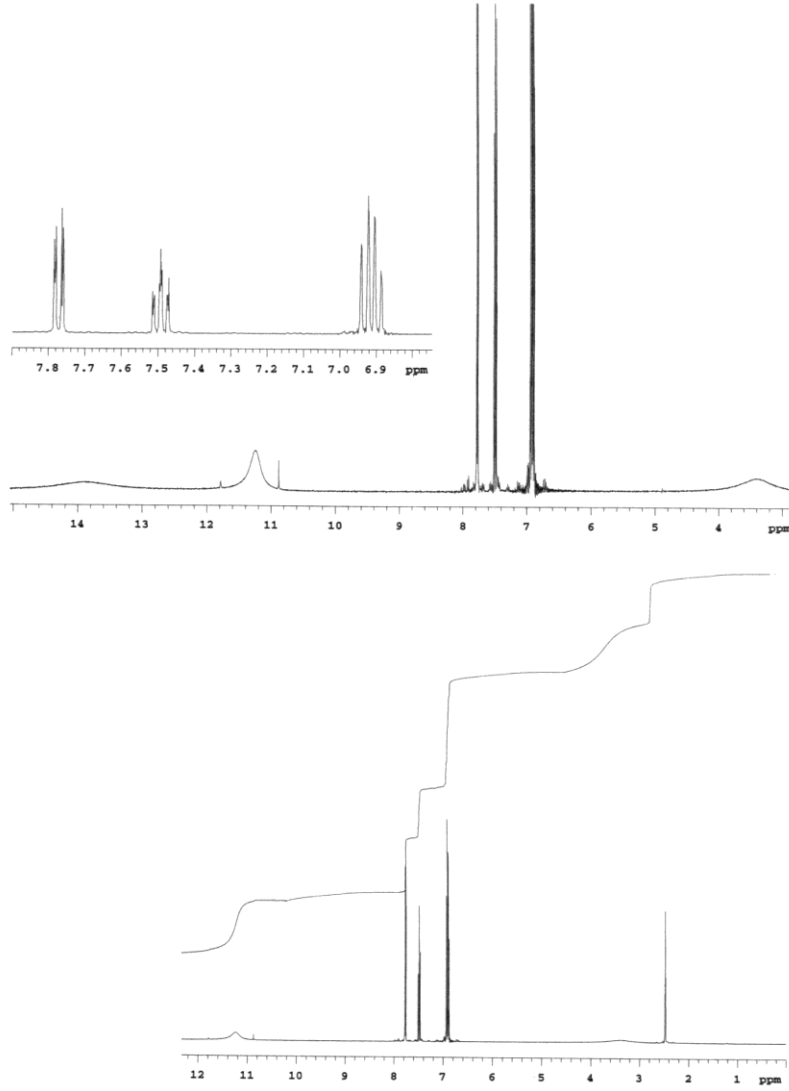
4.13. 2-(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenol 3a'nın Karakterizasyonu





Şekil 4.12.1. 2-(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenol 3a'nın IR spektrumu

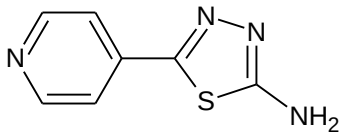
Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3420-3111	-NH ve -OH gerilme titreşimleri
3010	Aromatik C-H gerilme titreşimleri
1635	C = N gerilme titreşimi

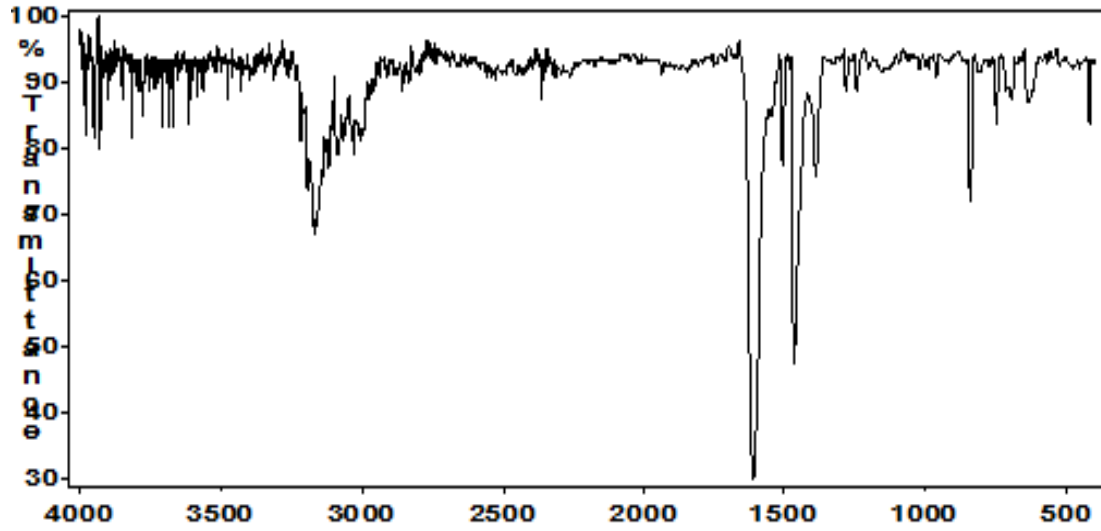


Şekil 4.13.1. 2-(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenol 3a'nın ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ :	
11.25	(s, 1H, -OH)
7.78	(dd, $J=8.05$, 1.47, 1H, -Ar-H)
7.49	(dt, $J=8.76$, 1H, Ar-H)
6.91-6.93	(m, 2H, -Ar-H)
3.43	(s, 2H, -NH $_2$)

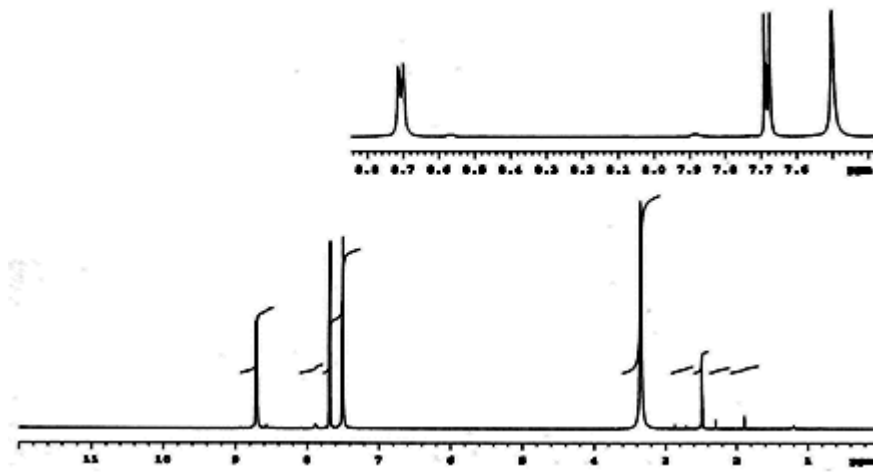
4.14. 5-(piridin-4-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin 3b'nin Karakterizasyonu





Şekil 4.14.1. 5-(piridin-4-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin 3b'nin IR spektrumu

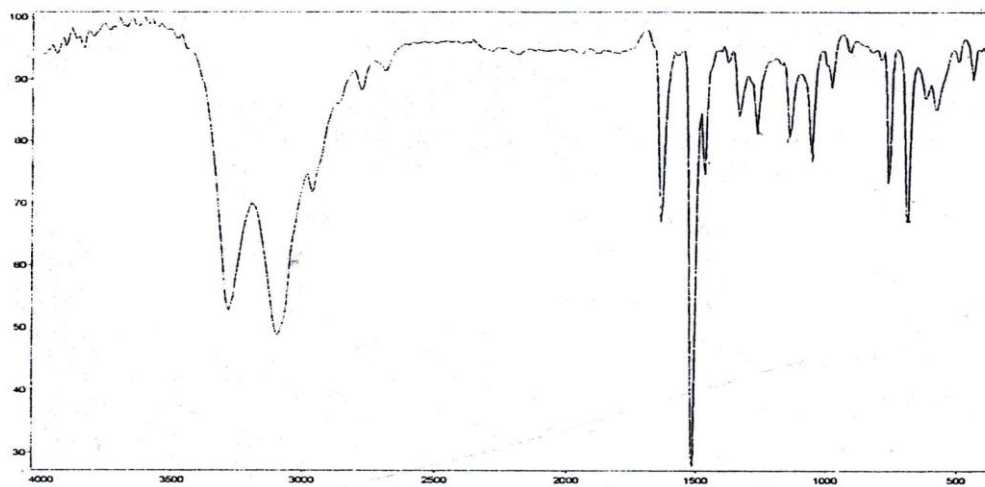
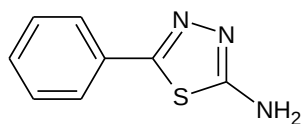
Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3220-3120	-NH ₂ gerilme titreşimleri
3035	Aromatik C-H gerilme titreşimleri
1621	C = N gerilme titreşimi



Şekil 4.14.2. 5-(piridin-4-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin 3b'nin ¹H-NMR spektrumu

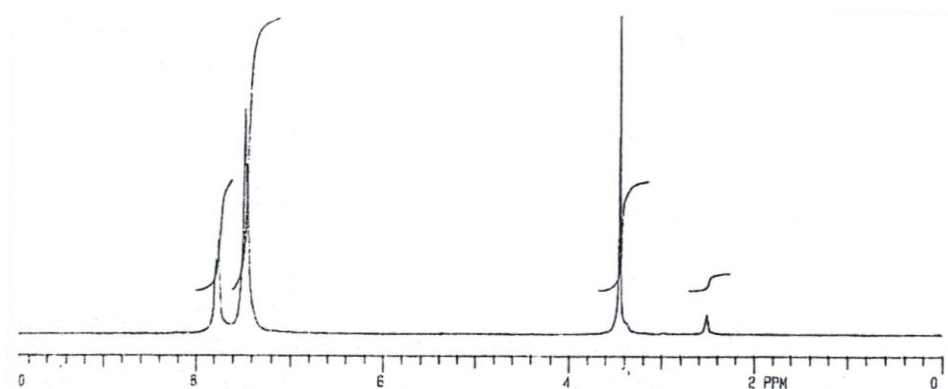
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
8.70	(d, J=5.86, 2H, -Ar,N-CH)
7.68, 7.50	(dd, J=5.23, 1.83, 2H, -Ar-H)
3.46	(s, 2H, -NH ₂)

4.15. 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin 3c'nin Karakterizasyonu



Şekil 4.15.1. 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin 3c'nin IR spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3278-3190	-NH ₂ gerilme titreşimleri
3090	Aromatik C-H gerilme titreşimleri
1634	C = N gerilme titreşimi



Şekil 4.15.2. 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin 3c'nin ¹H-NMR spektrumu

¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
8.42-7.92	(m, 5H, -Ar-H)
3.45	(s, 2H, -NH ₂)

4.16. Sentezlenen Bileşiklerin *in vitro* Antimikrobiyal Aktiviteleri

Sentezlenmiş olan bileşiklerin Minimum İnhibisyon Konsantrasyon değerleri aşağıdaki çizelgede (Çizelge 4.1.) gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Test bileşiklerinin minimum inhibisyon konsantrasyon değerleri

Bileşikler	<i>E.coli</i>	<i>B.subtilis</i>	<i>S.typhimurium</i>	<i>S.Aureus</i>	<i>C.tropicalis</i>	<i>C.globrata</i>
1a	128	64	64	1024	1024	1024
1b	128	64	64	512	512	-
1c	128	128	128	256	1024	-
1d	256	256	256	512	1024	-
2a	256	256	256	256	512	-
2b	128	128	128	512	-	-
2c	128	256	256	1024	-	-
2d	256	256	256	512	512	512
2e	256	256	256	512	512	1024
2f	128	128	256	256	512	512
2g	128	256	128	256	512	512
2h	256	128	128	512	1024	512
3a	128	128	256	512	512	1024
3b	256	128	256	256	512	512
3c	128	128	128	256	1024	1024
<i>Ampisilin</i>	2	2	2	2	-	-
<i>fulukonazol</i>					8	8

Sentezlenen bileşiklerin $\mu\text{g ml}^{-1}$ 'deki MIC değerleri.

4.17. Sentezlenen Bileşiklerin *in vitro* Antitümör Aktivitesi

Sentezlenmiş olan bileşiklerin *in vitro* antitümör aktivitelerine ait zamana ve doza bağlı canlılık durumları Çizelge 4.2 ve Çizelge 4.3’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2. Test bileşiklerinin *in vitro* antitümör aktivitesi (24 saat)

Grup n=6	15µM	30µM	60 µM
Kontrol	72.75 ± 0,85	68.00 ± 0,71	62.00± 0,41
1a	53.75 ± 1,80 ^c	35.75 ± 1,60 ^c	30,00 ± 1,96 ^c
1b	46.25 ± 1.75 ^c	36.00± 2.04 ^c	27.25 ± 1.44 ^c
1c	48.25 ± 1.03 ^c	37.00 ± 0.91 ^c	28.25 ± 0.63 ^c
1d	46.75 ±1.89 ^c	34.50 ± 1.19 ^c	28.00 ± 0.41 ^c
2a	43.50 ± 1.55 ^c	37.25 ± 1.49 ^c	30.00 ± 1.08 ^c
2b	44.50 ± 1.71 ^c	38.00 ± 1.29 ^c	30.50 ± 0.65 ^c
2c	44.25 ± 1.03 ^c	38.00 ± 1.08 ^c	30.00 ± 1.08 ^c
2d	45.50 ± 1.32 ^c	37.75 ± 1.03 ^c	29.50 ± 0.65 ^c
2e	45.00 ± 1.73 ^c	39.25 ± 0.63 ^c	36.00 ± 0.58 ^c
2f	44.25 ± 2.25 ^c	40.50 ± 1.19 ^c	30.75 ± 0.75 ^c
2g	37.25 ± 1.11 ^c	29.00 ± 0.71 ^c	24.50 ± 1.71 ^c
2h	39.25 ± 1.31 ^c	31.25 ± 1.44 ^c	23.50 ± 1.04 ^c
3a	35.25 ± 1.11 ^c	32.00 ± 1.29 ^c	27.25 ± 0.85 ^c
3b	35.25 ± 1.32 ^c	32.50 ± 1.65 ^c	27.00 ± 0.41 ^c
3c	34.25 ± 1.80 ^c	28.25 ± 1.11 ^c	25.00 ± 0.91 ^c

Çizelge 4.3. Test bileşiklerinin *in vitro* antitümör aktivitesi (48 saat)

Grup n=6	15µM	30µM	60µM
Kontrol	64.50 ± 0.87	61.50 ± 0.65	57.00 ± 0.41
1a	24.75 ± 0.85 ^c	20.25 ± 0.48 ^c	11.75 ± 0.85 ^c
1b	24.25 ± 1.44 ^c	19.75 ± 1.25 ^c	10.50 ± 0.65 ^c
1c	23.25 ± 1.03 ^c	19.00 ± 0.41 ^c	11.25 ± 1.11 ^c
1d	22.50 ± 1.32 ^c	17.75 ± 1.10 ^c	9.25 ± 0.85 ^c
2a	25.25 ± 1.49 ^c	20.75 ± 0.85 ^c	14.75 ± 0.85 ^c
2b	24.00 ± 1.41 ^c	21.25 ± 0.95 ^c	14.00 ± 1.08 ^c
2c	24.00 ± 1.96 ^c	21.00 ± 0.71 ^c	11.00 ± 0.71 ^c
2d	21.00 ± 0.41 ^c	18.50 ± 0.50 ^c	13.00 ± 0.91 ^c
2e	24.00 ± 0.71 ^c	20.00 ± 0.71 ^c	13.75 ± 0.75 ^c
2f	24.75 ± 1.25 ^c	19.00 ± 1.78 ^c	11.50 ± 1.19 ^c
2g	20.25 ± 0.75 ^c	16.75 ± 1.11 ^c	12.50 ± 1.04 ^c
2h	19.25 ± 0.63 ^c	15.00 ± 0.71 ^c	7.75 ± 0.85 ^c
3a	18.50 ± 0.87 ^c	13,75 ± 1.18 ^c	11.75 ± 1.18 ^c
3b	18.50 ± 0.86 ^c	13,00 ± 1.22 ^c	10.50 ± 0.29 ^c
3c	18.00 ± 1.29 ^c	15,50 ± 1.04 ^c	8.25 ± 0.48 ^c

a:P<0.05 b:P<0,01 c:P<0.001

4.18. Sentezlenen Bileşiklerin *in vitro* Antioksidan Aktivitesi

4.18.1. Deoksiriboz degradasyonu ile hidroksil radikali yakalama aktivitesi

Sentezlenmiş olan bileşiklerin *in vitro* OH radikali yok etme aktiviteleri Çizelge 4.4’de verilmiştir.

Çizelge 4.4. Sentezlenen maddelerin OH radikali yok etme aktiviteleri (%)

Örnekler (100 µM)	OH Radikali' Yok Etme Aktivitesi (%)	Örnekler (100 µM)	OH Radikali' Yok Etme Aktivitesi (%)
Kontrol	0.00	2d	90.39
1a	89.92	2e	90.31
1b	88.28	2f	90.06
1c	86.21	2g	90.71
1d	90.85	2h	90.71
2a	89.31	3a	89.89
2b	90.03	3b	87.28
2c	93.10	3c	94.53

4.18.2. Sentezlenen bileşiklerin DPPH radikali indirgeme aktivitesi

Sentezlenmiş olan bileşiklerin *in vitro* DPPH radikali yok etme aktiviteleri Çizelge 4.5’de verilmiştir.

Çizelge 4.5. Sentezlenen maddelerin DPPH radikali yok etme aktiviteleri (%)

Örnekler (100 µM)	DPPH' Yok Etme Aktivitesi (%)	Örnekler (100 µM)	DPPH' Yok Etme Aktivitesi (%)
Kontrol	0.00	2d	88.62
1a	39.64	2e	96.73
1b	43.56	2f	93.37
1c	48.97	2g	95.80
1d	85.91	2h	96.36
2a	92.63	3a	88.71
2b	96.64	3b	78.36
2c	20.61	3c	90.67

4.18.3. Sentezlenen Bileşikler ile muamele edilmiş *Saccharomyces cerevisiae* örneklerine ait MDA düzeyleri

Sentezlenen bileşiklerin 50µM ve 100µM'lık dozları ile muamele edilmiş *Saccharomyces cerevisiae* örneklerine ait MDA düzeyleri. Çizelge 4.6'da verilmiştir.

Çizelge 4.6. Sentezlenen maddeler ile muamele edilmiş *Saccharomyces cerevisiae* örneklerine ait MDA düzeyleri

n=2	50µM	100µM
Kontrol	0.56 ± 0.063	0.56 ± 0.063
1a	0.40 ± 0.002 ^c	0.41 ± 0.012 ^c
1b	0.41 ± 0.0037 ^c	0.44 ± 0.0067 ^c
1c	0.43 ± 0.0022 ^c	0.43 ± 0.0022 ^c
1d	0.43 ± 0.0002 ^c	0.43 ± 0.0030 ^c
2a	0.43 ± 0.0172 ^c	0.42 ± 0.0022 ^c
2b	0.42 ± 0.0015 ^c	0.42 ± 0.0082 ^c
2c	0.42 ± 0.0067 ^c	0.42 ± 0.0285 ^c
2d	0.43 ± 0.007 ^c	0.46 ± 0.0067 ^c
2e	0.45 ± 0.0127 ^c	0.45 ± 0.0043 ^c
2f	0.49 ± 0.0056 ^a	0.48 ± 0.0032 ^b
2g	0.48 ± 0.0060 ^b	0.52 ± 0.0015
2h	0.50 ± 0.0022	0.48 ± 0.0165 ^b
3a	0.48 ± 0.0095 ^b	0.49 ± 0.0030 ^a
3b	0.49 ± 0.0052 ^a	0.45 ± 0.0032 ^c
3c	0.49 ± 0.0075 ^a	0.45 ± 0.0033 ^c

a:P<0.05 b:P<0,01 c:P<0.001

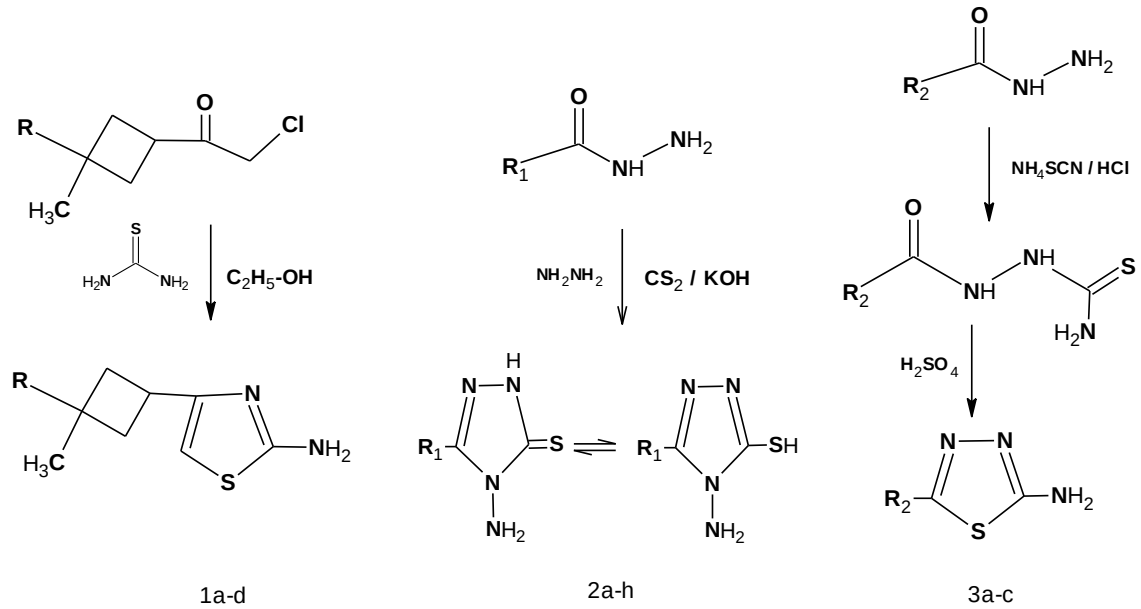
4.18.4. Sentezlenen Bileşiklerin C Vitamini Düzeyleri

Sentezlenen bileşiklerin, antioksidan vitaminlerinden olan C vitamini düzeylerinde istatistiksel farklılıklar gözlenmediğinden ilgili çizelge eklenmemiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

5.1. Bileşiklerin Sentez ve Karakterizasyonun Değerlendirilmesi

Bu çalışmanın reaksiyon gidişatları aşağıda verilmiştir (Şekil 5.1). Çalışmanın ilk aşamasında 1-metil-1-(fenil/mezitol/tetralino/tyofen)-3-(2-klor-1-oksetil) siklobütan klor keton bileşikleri ile etanol içinde tiyüre ile siklohalkalaşma ürünü olan 4-[1-Metil-1-(fenil/mezitol/tetralino/tyofen)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazol bileşikleri sentezlendi **1a-d**. İkinci aşamasında bazı hidrazit türevlerinin karbondisülfür ve hidrazin ile reaksiyonundan oluşan 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazitlerin halkalaşması sonucu 5-süstitüe-4-amino-1,2,4-triazol-3-tiyol/tiyon **2a-h** ve 1,3,4-tiyadiazol **3a-c** halkası ihtiva eden çeşitli bileşiklerin sentezi yapılmıştır. Üçüncü aşamasında sentezlenen bütün bileşiklerin *in vitro* ortamda antimikrobiyal, antitümör ve antioksidan özellikleri incelendi.



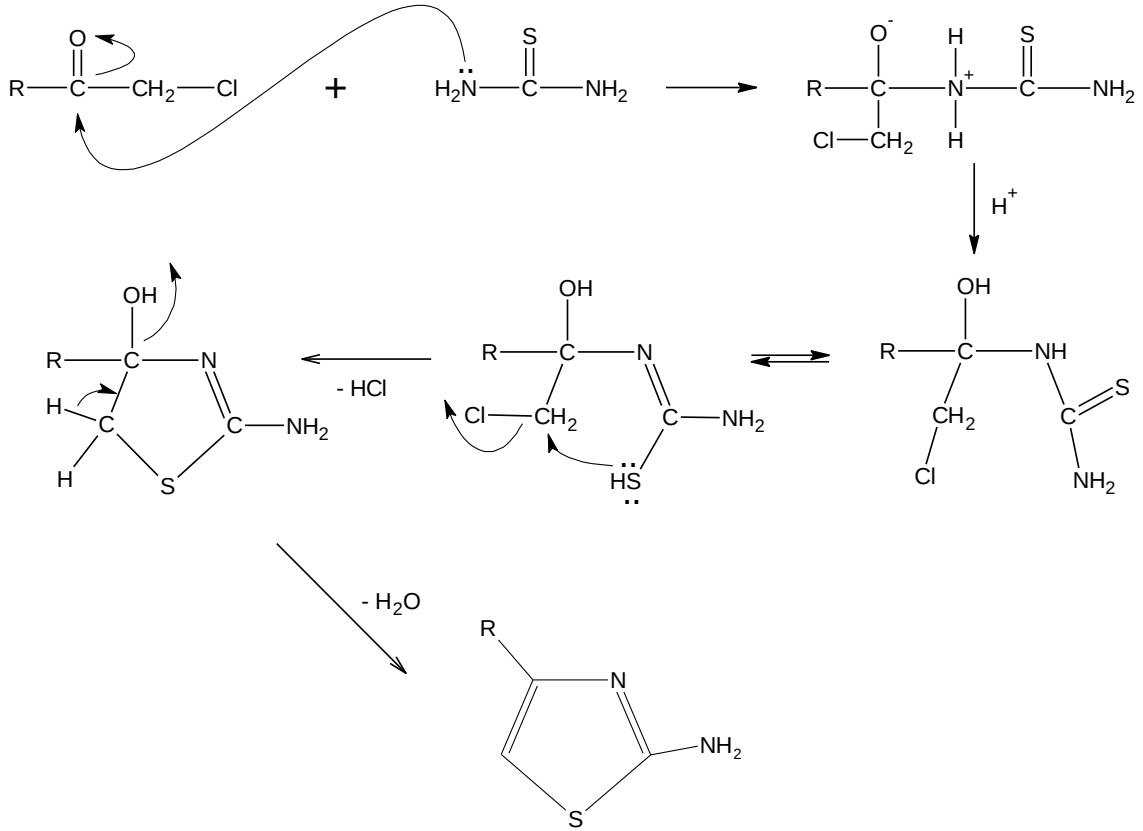
R: a) fenil b) mezitil c) tetralino d) 2-tiyofenil

R₁: a) 2-hidroksifenil b) pridil c) benzil d) 2-furil e) 2-tiyofenil
f) 2-klorfenil g) 2-florfenil h) 3-hidroksinaftalenil

R₂: a) 2-hidroksifenil b) pridil c) fenil

Şekil 5. 1. Genel reaksiyon şeması

1a-d''nin oluşum reaksiyon mekanizması (Şekil.5.2.)'de verilmiştir.



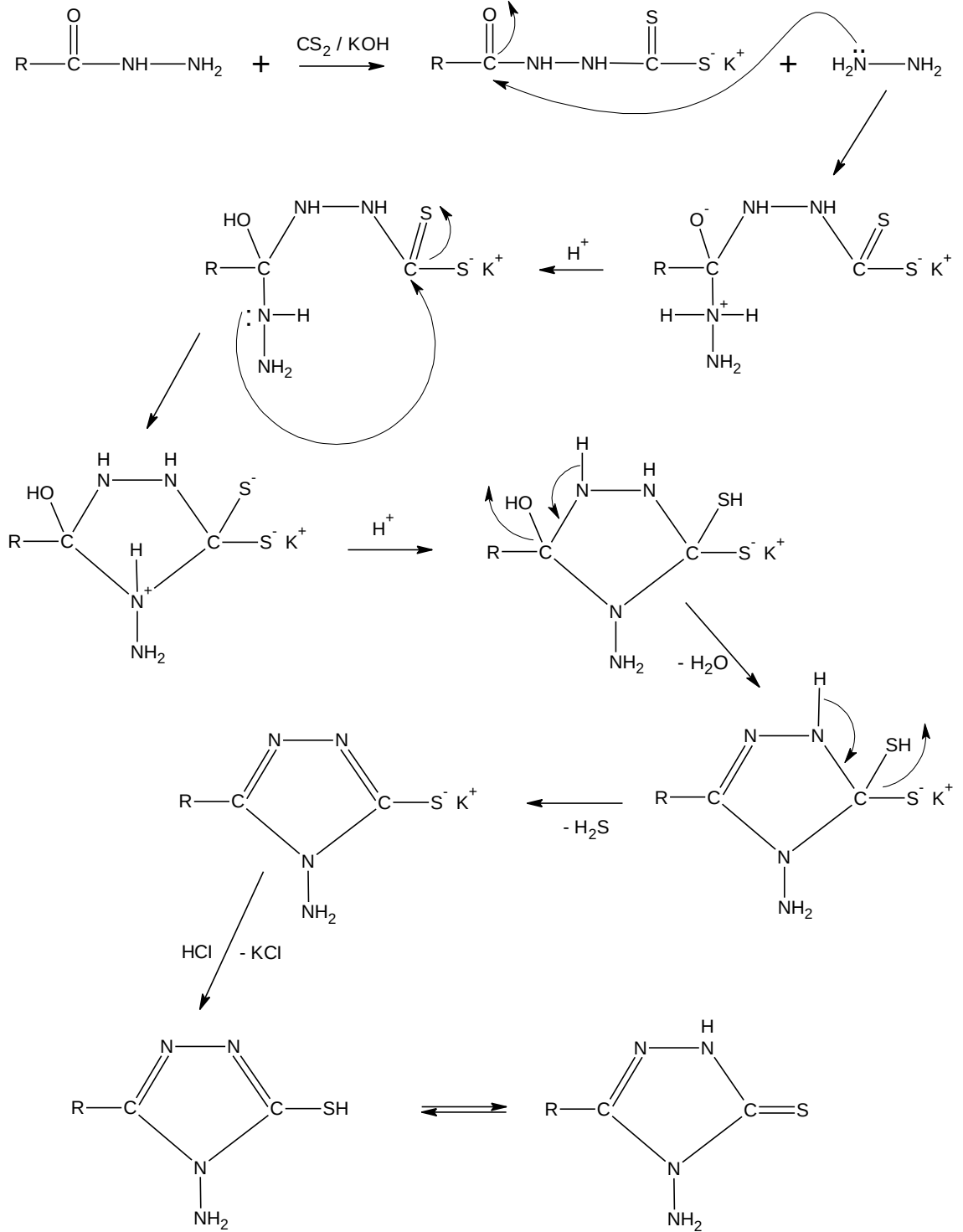
Şekil 5. 2. 1a-d' nin oluşum reaksiyon mekanizması

4-[1-Metil-1-(fenil/mezitol/tetralino/tiyofen)-siklobütan-3-il]-2-aminotiyazoller (bileşik **1a-d**) IR spektrumlarında; 3281-3463 cm^{-1} arasında NH_2 gerilim titreşimleri, 3025-3031 cm^{-1} arasında $Ar-CH$ gerilme titreşimleri, 1629-1650 cm^{-1} arasında $C=N$ gerilme titreşim bantları mevcuttur. **1a-d**'nin 1H -NMR spektrumları incelendiğinde 6.80-7.40 ppm aralığında görülen aromatik protonlar, 5.95-6.58 ppm aralığında tiyazol halkasındaki singlet $-CH$ ve 5.38-5.48 ppm aralığında görülen $-NH_2$ protonları öte taraftan ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde karbon sayılarını ihtiva eden pik sayılarının uyumu **1a-d** yapılarını karakterize etmiştir.

Genel reaksiyon şemasında belirttiğimiz şekilde sırasıyla aril karboksiliasithidrazitler oda sıcaklığında, bazik ortamda susuz alkol içerisinde karbon disülfür ile etkileştirilerek ditiyokarbazat tuzlarına dönüştürüldü. Elde edilen ditiyokarbazat tuzları hidrazin hidratla

reaksiyona sokulduğunda halkalaşma sonucu 5-aril-4-amino-1,2,4-triazol bileşikleri (**2a-h**) sentezlendi.

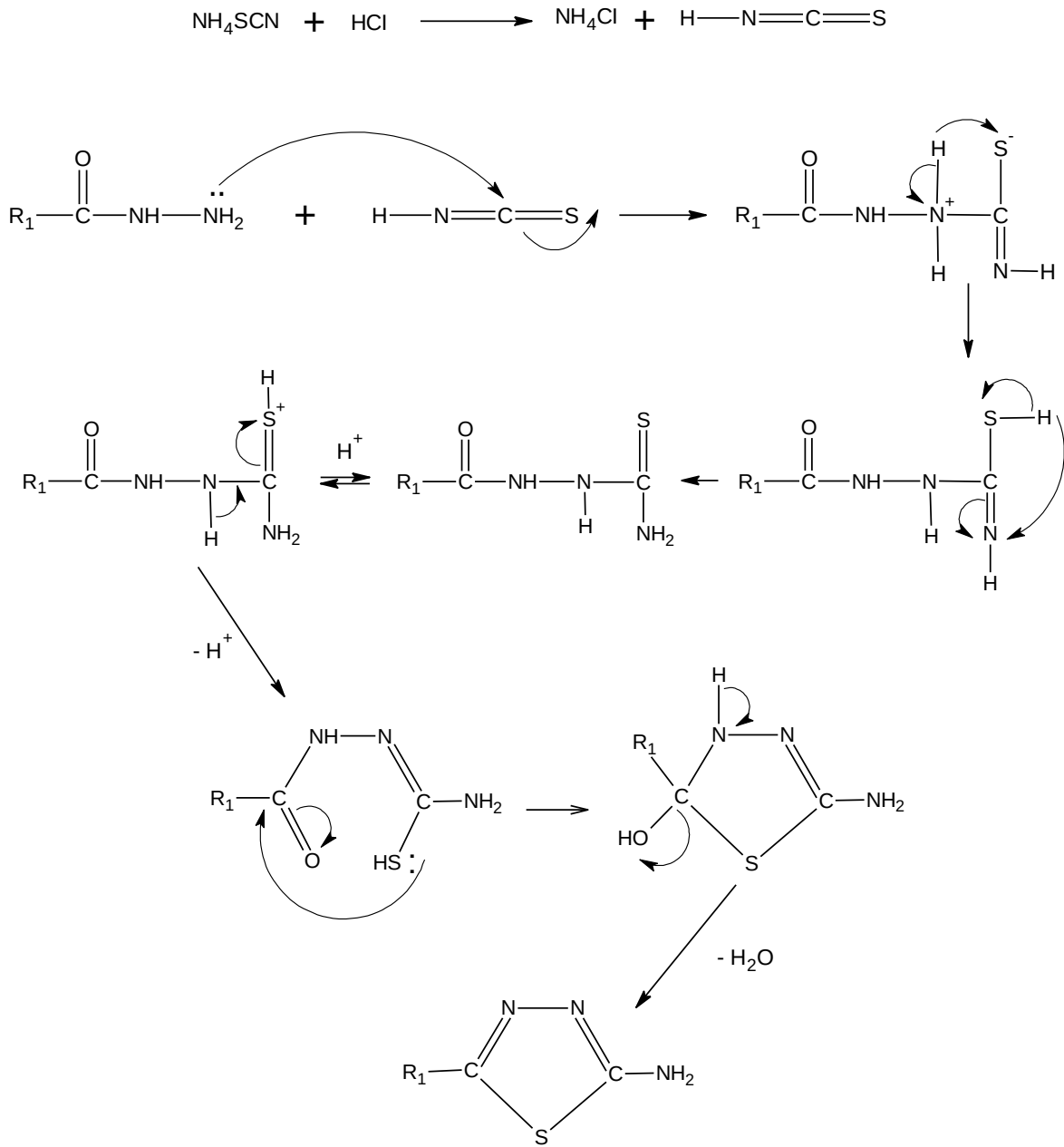
2a-h bileşikleri için oluşum reaksiyon mekanizması aşağıda belirtildiği gibidir (Şekil 5.3.).



Şekil 5. 3. **2a-h**’ in oluşum reaksiyon mekanizması

5-süstitüe-4-amino-1,2,4-triazol-3-tiyol/tiyonlar (bileşik **2a-h**) IR spektrumlarında; 3125-3460 cm^{-1} arasında $-\text{NH}_2$ gerilimi, 2543-2988 cm^{-1} arasında $-\text{SH}$ gerilimi, 1608-1635 cm^{-1} arasında $-\text{C}=\text{N}$ gerilimi, 1324-1328 arasında $-\text{C}=\text{S}$ gerilimi bantlarına rastlanmaktadır. **2a-h**'ın ^1H -NMR spektrumlarında 6.90-8.73 ppm aralığında aromatik halka protonları, 3.80-5.84 ppm aralığında $-\text{NH}_2$ protonları, 13.58-14.70 ppm aralığında ise karakteristik $-\text{SH}$ protonlarına ait pikler gözlenmektedir. **2a-h**'ın ^{13}C -NMR spektrumlarında 168.40-177.64 ppm deki ($\text{C}=\text{S}$), 149.80-165.70 ppm deki ($\text{C}=\text{N}$), 110.88-148.10 ppm deki aromatik halka karbonlarının sinyalleri gözlenmektedir.

3a-c bileşikleri için reaksiyon mekanizması aşağıda belirtildiği gibidir (Şekil 5.4.). Önce hidrazit ile HCl ortamında NH_4SCN ile etkileştirilerek arilhidrazinkarbotiyoamid türevi oluşturularak asidik ortamda, 1-açıl-4-süstitüe-3-tiyosemikarbazit türevlerindeki 3 numaralı konumda bulunan kükürt atomu ortaklanmamış elektronlarının, tiyosemikarbazitin bir numaralı konumunda bulunan açıl karboniline atağı ve ardından su çıkışı ile 2-amino-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol halkası elde edilir.



Şekil 5. 4. **3a-c'** nin oluşum reaksiyon mekanizması

1,3,4-tiyadiazol türevlerinin (bileşik **3a-c**) IR spektrumlarında; $3111\text{-}3420\text{ cm}^{-1}$ arasında NH_2 gerilimi, $1621\text{-}1635\text{ cm}^{-1}$ arasında $-\text{C}=\text{N}$ gerilim titreşim bantlarına rastlanılmaktadır. $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında $3.43\text{-}3.46\text{ ppm}$ aralığında $-\text{NH}_2$ piklerine, $6.91\text{-}8.70\text{ ppm}$ aralığında ise aromatik protonlara ait piklerin varlığı **3a-c** yapılarını desteklemektedir. Sentezi yapılan bütün bileşiklerin IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları literatürlerdeki benzer yapıları için bildirilen değerlerle uyum içerisindedir (Kalanithi vd., 2011; Alexandru

vd., 2010; Hasan vd., 2011; Hasan vd., 2011; Li vd., 2010; Adıgüzel vd., 2010; Adıgüzel vd., 2011; Wawrzycka-Gorczyca vd., 2011). Sonuç olarak önerilen yapıları destekler niteliktedir.

5.2. Sentezlenen Bileşiklerin *in vitro* Antimikrobiyal Aktivitelerinin Değerlendirmesi

Heteroatom içeren beş üyeli, halkalı bileşikler farmakolojik özelliklerinin ve etki mekanizmalarının kimyasal temellerinin incelenmesi, birçok ilaç araştırmalarının ilk aşamaları için çok önemlidir (Bakhtiar ve Ochiai, 1999). Tiyazol, triazol ve tiyadiazol türevleri bu sınıftaki bileşikler olup, sahip oldukları birçok biyolojik ve farmakolojik aktivitelerinden dolayı geniş bir şekilde araştırılmaktadır.

Süstitüe tiyosemikarbazitler ve bunlardan sentezlenen tiyazol, triazol, tiyadiazol bileşiklerinin önemli derecede *in vitro* antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir (Todoulou vd., 1994).

Holla vd., (1998), tarafından 3-ariloksimetil-4-(5-nitro-2-furfurilidene amino)-mercapto-1,2,4-triazol bileşiğinin disk difüzyon tekniği ve standart olarak furazin kullanılarak antibakteriyel aktivitesi test edilmiş, yüksek derecede *in vitro* antibakteriyel etki gözlenmiştir. Triazol yapısına p-bromo fenoksimetilin katılımıyla bu etkinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir (Kidwai vd., 2001).

1-[1-(6-methoxy-2-methylquinolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]methanamine bileşiğinin birçok türevi sentezlenmiştir. Bütün bu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Bunların çoğunluğu patojenik etkilere karşı çok iyi bir aktivite göstermiştir (Goswami vd., 1984).

Sentezlediğimiz bileşiklerin yapıları analitik ve spektroskopik metotlarla aydınlatıldıktan sonra antimikrobiyal aktiviteleri Ulusal Klinik Laboratuar Standartları Komitesi (CLSI) tarafından öngörülen standart broth dilüsyon metoduna göre çalışılmıştır (Anonymous, 1997). Sentezlenen bileşiklerin, Gram-pozitif bakteriler olarak *B. subtilis* ATCC 6633, *S. aureus* ATCC 6538 P suşları, Gram negatif bakteri olarak *E. coli*, ATCC 25922, *S. typhimurium* NRRL B 4420 suşları, maya olarak da *C. glabrata* ATCC 66032, *C. tropicalis* ATCC 13803 suşlarına karşı Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MIC) değerleri hesaplanmıştır ilgili tablo bulgular kısmında verilmiştir

Bileşiklerin antibakteriyel etkilerinin 64 ve 1024 $\mu\text{g ml}^{-1}$ arasında, antifungal etkilerinin ise 512 ve 1024 $\mu\text{g ml}^{-1}$ arasında değiştiği gözlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin bazılarında (**1b**, **1c**, **1d**, **2a**, **2b**, **2c**) özellikle *C.globrata* suşuna karşı antifungal etkiye rastlanmamıştır. Bunun yanı sıra sentezlenen bileşikler arasında en yüksek derecede antibakteriyel etkiye sahip olan bileşikler (**1a**, **1b**) 64 $\mu\text{g ml}^{-1}$ 'de *B. subtilis* ve *S. typhimurium* suşlarına karşı etki göstermiştir. Aynı bileşikler (**1a** ve **1b**) diğer mikroorganizmalara karşı özellikle fungus türlerine karşı daha az etki göstermişlerdir.

Bileşikler *B. subtilis*, *S. typhimurium* ve *E. coli*'ye karşı en aktif bileşikler üzerindeki süstitüenlere bakıldığında özellikle 1-metil-1-(fenil)-siklobütan ve 2,4,5-(trimetilfenil)-siklobütan süstitüentlerin varlığı göze çarpmaktadır. Tüm mikroorganizmalar üzerinde etkileri en az olan bileşikler **1d**, **2a**, **2c**, **2e** olarak gözlendi. Tüm bileşikler üzerinde çok benzer yapılar olmasına rağmen çok farklı antimikrobiyal etki göstermeleri ilginçtir. Bu ilginç nokta literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında genellikle içerik olarak benzer yapıdaki maddeler sentezlenmiş olup farklı derecelerde antimikrobiyal etkilere rastlanılmaktadır. Bileşiklerin iskeletlerinin aynı fakat farklı süstitüentlerin bulunması bu farklı derecelerdeki antimikrobiyal aktivite değerlerinin ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir.

5.3. Sentezlenen Bileşiklerin *in vitro* Antitümör Aktivitesi Değerlendirilmesi

Son yıllarda bir çok tiyazol, triazol, tiyadiazol tüevlerinin biyolojik aktiviteleri araştırma konusu olmuştur (Supuran vd., 1996). Özellikle N-substitue 2-amino-1,3,4-tiyadiazol tüevlerinin antiproleratif aktivite gösterdiği saptanmıştır (Stewart vd., 1986). Bazı tiyadiazol tüevlerinin (2,2-bis-1,3,4-tiyadiazol), *in vivo* olarak BALB/3T3 farelerinde, L1210 lösemi, C1498 miyeloid lösemi, Ehrlich karsinoma, sarkoma 180, B16 melanoma ve X5563 miyeloma gibi lösemi türlerine karşı antitümör ve immünosupresif aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Matsumoto vd., 1974).

Bu araştırmada, L1210 hücrelerine uygulaması yapılan test bileşiklerinin süre ve doza bağımlı antitümör aktivitesi incelendi. Tablo 4.2. ve 4.3.'e bakıldığında, test maddelerinin kullanılan hücre türünde etkili bir antiümör aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Test bileşiklerinden tiyadiazol grubu içeren **3a-c** bileşikleri **1a-d** tiyazol ve **2a-h** triazol bileşiklerine göre daha güçlü bir sitotoksik aktiviteye sahip olduğu anlaşılmaktadır.

5.4. Sentezlenen Bileşiklerin *in vitro* Antioksidan Aktivitesi Değerlendirilmesi

Test bileşiklerinin antioksidan özelliklerinin belirlenmesinde üç farklı yöntem kullanıldı. Bu yöntemlerden OH radikali yok etme aktivitesine bakıldığında, Tablo 4.4.'de görüleceği üzere bütün test bileşiklerinin yakın düzeylerde radikal yok etme aktivitesine sahip oldukları anlaşılmaktadır. İkinci yöntem olarak Tablo 4.5.'de verilen DPPH radikali yok etme aktiviteleri incelendiğinde, tiyazol grubu içeren **1a-d** bileşiklerinin, triazol ve tiyadiazol gruplarına oranla daha az DPPH radikali yok etme aktivitesine sahip olduğu anlaşılmaktadır. Kullanılan üçüncü yöntem olan ve test maddeleri ile muamele edilmiş *Saccharomyces cerevisiae* örneklerine ait MDA düzeyleri Tablo 4.6.'da verilmiştir. Kontrol grubu ile test bileşiklerinin kıyaslamalarında MDA düzeylerinin istatistiksel olarak farklandığı ve tüm gruplarda MDA düzeyinin kontrol grubuna göre azaldığı, ancak antioksidan vitaminlerden olan C vitamini düzeylerinde istatistiksel farklılıklar gözlenmediği görülmektedir.

Serbest radikal oluşumundaki artış MDA düzeyi ve GSH-Px enzim aktivitesinde artmaya, E vitamini düzeyinde ise azalmaya neden olur (Diplock, 1991; Bott ve Green, 1991; Novelli vd., 1997).

Jeon vd., (2002), antioksidan özellik gösteren maddeleri (naringin ve probukol) diyet ile tavşanlara verdiklerinde bu maddelerin plazma MDA ve A vitamini düzeyini etkilemediğini, E vitamini düzeyini ise, kullanımını azaltarak yükselttiğini gözlemişlerdir.

Bu çalışmada, ölçülen parametreler ve deney süresince hücrelerin canlılık durumlarına bakıldığında, özellikle **2a-h** ve **3a-c** maddelerinin yüksek antitümör özellikleri ile birlikte sergilemiş oldukları yüksek antioksidan aktivite bu bileşiklerin farmakolojik açıdan önemli bir aktivite sergilediklerinin göstergesi olabilir.

Bu tez kapsamında sentezlenen bileşik sınıflarının araştırılan birçok farmakolojik özelliklerine ilave olarak araştırdığımız bu parametrelerinde literatür bilgisine katkıda bulunacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

- Abid-Esefi, S., Ouanes, Z., Hasssen, W., Baudrimont, I., Creppy, E. and Bacha, H., 2004. Cytotoxicity, inhibition of DNA and protein syntheses and oxidative damage in cultured cells exposed to zearaleone, *Toxicology in Vitro*, 18(4), 467–474.
- Adiguzel, R., Ergin, Z. and Sekerci, M., 2010. Synthesis and structural characterization of Ni(II), Cu(II), Zn(II) and Cd(II) complexes of bis(2-amino-1,3,4-thiadiazole, *Asian Journal of Chemistry*, 22(5), 3895-3902.
- Adiguzel, R., Ergin, Z., Sekerci, M. and Tascioğlu, S., 2011. Synthesis and structural characterization of bis(2-amino-1,3,4-thiadiazolyl)methanecomplexes, *Journal of The Chemical Society of Pakistan*, 33(2), 238-244.
- Alexandru, M.G., Velickovic, T.C., Jitaru, I., Grguric-Sipka, S. and Draghici, C., 2010. Synthesis, characterization and antitumor activity Cu(II), Co(II), Zn(II) and Mn(II) complex compounds with aminothiazole acetate derivative, *Central European Journal of Chemistry*, 8(3), 639-645.
- Ambrogi, V., Bloch, K., Daturi, S., Logemann and W., Parenti, M. A., 1972. Synthesis of pyrazine derivatives as potential hypoglisemic agents, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61, 9, 1483.
- Bakhtiar, R. and Ochiai, E, 1999. Pharmacological application of inorganic complexes, *General Pharm.*, 32, 525-540.
- Biçici, M., 1990. Mikrobiyoloji, Çukurova Ü., Ziraat Fak., Adana.
- Bindoli, A., and Valente, M., 1985. Inhibitory-action of quercetin on xanthine dehydrogenase-activity, *Pharmacol.Res.Comm.*, 17, 831-835.
- Blanco, J.M., Caamano, O., Fernandez, F., Mera, X.G., Hergueta, A.R., Lopez, C., Borgez, J.E.R., Balzarini, J., and Clercq, E., 1999. Synthesis, antiviral and neoplastic activities of some novel carbocyclic guanosine analogues with a cyclobutane ring, *Chem. Pharm. Bull.*, 47(9), 1314-1317.
- Bott, A.B. and Green, M.A., 1991. Effect of Glutation Depletion on The Biodistribution of Cu (PTSM) in Rats, *Int. J. Rad. Appl. Inst. B.*, 18, 865-868.
- Brown, K., Cater, D.P., Cavalla, J.F., Green, D., Newbery, R.A. and Wilson, A.B., 1974. Nonsteroidal antiinflammatory agents 1,2,4-diphenylthiazole-5-aceticacid and related compounds, *J. Med. Chem.*, 14, 177-182.
- Brucato, A., Coppola, A., Gianguzza, S., and Provenzano, P. M., 1978. Triazolam:caratteristiche dell'azione depressiva, *Bull. Soc. Ital. Biol.Sper.*, 54, 1051-1054.

- Burch, H. A., and Smith, W. O., 1966. Nitrofuryl heterocycles.III.1 3-Alkyl-5-((5-nitro-2-furyl)-1,2,4-triazoles and intermediates, J. Med. Chem., 9(3), 405-409.
- Buss, J. L. et. all., 2004. Oxidative stress mediates toxicity of pyridoxal isonicotinoyl hydrazone enalogs, Arc. Of Biochem. And Biophy., 421, 1-9.
- Can, H. K., Dogan, A. L., Rzaev, Z. M. O., Uner, A. H. ve Guner, A.,2005. Synthesis and antitumor activity of poly (3,4-dihydro-2Hpyran-co-maleic anhydride-co-vinyl acetate, Journal of Applied Polymer Science, 96(6), 2352-2359.
- Can, H. K., Dogan, A. L., Rzaev, Z. M. O., Uner, A. H. ve Guner, A.,2006. Journal of Applied Polymer Science, 100, 5, 3425-3432.
- Cansız, A., Koparır, M. ve Demirdağ, A., 2004. Synthesis of some new 4,5-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives, Molecules, 9, 204-212.
- Catignani, G.L., 1983. Simultaneous determination of retinol and alpha-tocopherol in serum or plasma by liquid chromatography, Clinical Chemistry, 29(4), 708-712.
- Cerhata, D., Bauerova, A. and Ginter, .E., 1994. Determination of ascorbic acid in blood serum using high performance liquid chromatography and its correlation with spectrophotometric, Caska-Slov-Farm, 43(4), 166-168.
- Coffen, D. L., and Fryer, R. I., 1974. Drugs containing the 1,2,4-triazole group e.g. Alprazolam, US Pat., 3 849 434; 1975. Chem. Abstr., 82, 730044v.
- Conde, S., Corral, C. and Madroero, R., 1974. Synthesis of 1H-1,2,4-triazoles via nitrilium salts, Synthesis, 1, 28-29.
- Dehmlow E.V., Schmidt, S., 1990. Synthesis of stereoisomeric 3-substituted cyclobutanecarboxylic acid-derivatives, Liebigs Annalen Der Chemie, 5, 411-414.
- Demirbas, A., Ceylan, A. Ve Demirbas N. 2007. Synthesis of some new five membered heterocycles afacile synthesis of oxazolidinones, Journal of Heterocyclic Chemistry, 44(6), 1271-1280.
- Diplock, A.T., 1991. Antioxdant Nutrients and Disease Prevention: An Overview, Am. J. Chim Nutr., 53, 1895-1935.
- Dodson, R.M. And King, L.C., 1944. The Reaction of Ketones With Halogens and Thiourea, J. Am. Chem. Soc., Vol. 67, 2242.
- Dogan, H.N., Rollas, S. Ve Erdeniz, H., 1998. Synthesis, structure elucidation and antimicrobial activity of some 3-hydroxy-2-naphthoic acid hydrazide derivatives, II Farmaco, 53(7), 462-467.

- Duran, A., Dogan, H. N., and Rollas S., 2002. Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1,4-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-5H-1,2,4-triazoline-5-thiones, *II Farmaco.*, 57(7), 559-564.
- Ergenc, N., Ilhan, E., and Ötük, G., 1992. Synthesis and activity of some 1,4-disubstituted thiosemicarbazides and their 1,2,4-triazole-5-thione derivatives, *Pharmazie.*, 47(1), 59-60.
- Ewiss, N. F., Bahajaj, A. A. and Elsherbini, E. A., 1986. Synthesis of heterocycles, part IV-synthesis and antimicrobial activity of some 4-amino-5-aryl-1,2,4-triazole-3-thions and their derivatives, *J. Heterocyclic Chem.*, 23, 1451-1458.
- Ferrari, M.B., Capacchi, S., Pelosi, G., Reffo, G., Tarasconi, P., Albertini, R., Pinelli, S., and Lunghi, P., 1999. Synthesis structural characterization and biological activity of helicin thiosemicarbazone monohydrate and a copper(II) complex of salicylaldehyde thiosemicarbazone, *Inorganica Chimica Acta.*, 286(2), 134-141.
- Fesseden, R.J. ve Fesseden, J.S., 1992. *Organik Chem.*, Çev. Edt. Tahsin Uyar, 4. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara.
- Förster, H., Hofer, W., Mues, V., Eue, L., Schmidt, R.R., 1980. Benzothiazole substituted carboxylic acid amide compounds and herbicidal methods compositions thereof, *Chem. Abstr.*, 92, 146754; 1979. German Patent 2, 822, 155.
- Foroumadi, A., Mansouri, S., Kiani, Z., and Rahmani, A., 2003. Synthesis and in vitro antibacterial evaluation of N-[5-(5-nitro-2-thienyl)-1,3,4-thiadiazole-2-yl]piperazinyl quinolones, *Eur. J. of Med. Chem.*, 38(9), 851-854.
- Fusco, R. and Musante, C., 1938. Synthesis of some thiourea and thiadiazoles, *Gazz. Chim. Italy*, 68, 147-150.
- Fülöp, F., Semega, E., Dombi, G and Bernath, G, 1990. Saturated heterocycles, part161[1]. Synthesis of 2-hydroxycycloalkyl-substituted 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles, *J. Heterocyclic Chem.*, 27(4), 951-955.
- Goswami, B.N., Katakya, J.C.S. and Baruah, J.N., 1984. Synthesis and antibacterial of 1-(2,4-dichlorobenzoyl-4-substituted thiosemicarbazides, 1,2,4-triazoles and their methyl derivatives, *J. Heterocyclic Chem.*, 21, 1225-1230.
- Goswami, B. N., Katakya, J. C. S. and Baruah, J. N., 1986. Synthesis and biological activity of bridgehead nitrogen heterocycles, *J. Heterocyclic Chem.*, 23(5), 1439-1442.
- Graf-Cristophe, S., Kuehm-Caubere, C., Renard, P., Pfeiffer, B., Pierre, A., Leonce, S., and Caubera, P., 2000. Synthesis and antiproliferative activity of benzocyclobutacarbazol derivatives. A new class of potential antitumor agents, *Biorganic and Med. Chem.* 1-(2,4-dichlorobenzoyl-4-substituted thiosemicarbazides, 1,2,4-triazoles and Let., 10(23), 2589-2591.

- Haber, J., 2001. Present status and perspectives on antimycotics with systemic effects, *Cas. Lek. Cesk.*, 140(19), 596-604.
- Habib, N.S., Soliman, R., Ashour, F.A. and El-Taiebi, M., 1997. Synthesis and antimicrobial testing of novel oxadiazolylbenzimidazole derivatives, *Pharmazie*, 52(10), 746-749.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. and Aruma I.O., 1987. The deoxyribose method: A simple "test-tube" assay for determination of rate constants for reaction of hydroxyl radicals, *Analytical Biochemistry*, 165(1), 215-219.
- Hasan, A., Akhtar, M.N. and Gopil, S., 2011. Synthesis, characterization and antifungal activity of some 5-substituted-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiols, *Asian Journal of Chemistry*, 23(12), 5471-5476.
- Hasan, A., Thomas, N.F. and Gopil, S., 2011. Synthesis, characterization and antifungal evaluation of 5-substituted-4-amino-1,2,4-triazole-3-thioesters, *Molecules*, 16(2), 1297-1309.
- Heindel, N. D., and Reid, J. R., 1980. 4-Amino-3-mercapto-4H-1,2,4-triazoles and propargyl aldehydes: A new route to 3-R-aryl-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazepines, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 17(5), 1087-1088.
- Holla, B. S., Kalluraya, B., Sridhar, K. R., Drake, E., Thomas, L. M., Bhandary, K. K. and Levine, M.J., 1994. Synthesis, structural characterization, crystallographic analysis and antibacterial properties of some nitrofuryl triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 29(4), 301-308.
- Holla, B. S., Gonsalves, R. and Shenoy, S., 1998. Studies on some N-bridge heterocycles derived from bis-[4-amino-5mercapto-1,2,4-triazol-3-yl]alkanes, *II Farmaco*, 53(8-9), 574-578.
- Holla, B. S. and Kalluraya, B., 1988. Synthesis 1,2,4-triazole nucleus and N-bridge heterocycles derived and antimicrobial activity, *Indian Journal of Chemistry*, 27B, 683-685.
- Holla, B. S., Sarojini, B. K. and Gonsalves, R., 1998. Synthesis of some new biological active thiadiazolotriazinones, *II Farmaco*, 53(6), 395-398.
- İkizler, A., 1996. *Hetehalkalı Bileşikler KTÜ Fen Fakültesi Yayınları*, Trabzon.
- Jeon, S.M., Bok, S.H., Jang, M.K., Kim, Y.H., Nam, K.T., Jeong, T.S., Park, Y.B. and Choi, M.S., 2002. Comparison of Antioxidant effects of Naringin and Probulin in Cholesterol-Fed Rabbits, *Clin. Chimica Acta*, 317, 181-190.
- Kalanithi, M., Kodimunthiri, D., Rajarajan, M. And Tharmaraj, P., 2011. Synthesis, characterization and biological activity of some new Vo(IV), Co(II), Cu(II) and Zn(II) complexes of chromone based NNO schiff base derived from 2-aminothiazole,

- Spectrochimica Acta Part A- Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 82(1), 290-298.
- Kalyoncuoglu, N., Rollas, S., Sur-Altiner, D., Yegenoglu, Y., and Anıg, O., 1992. 1-[p-(benzoylamino)benzoyl]-4-substituted thiosemicarbazides: Synthesis and antibacterial and antifungal activities, *Pharmazie*, 47(10), 796-797.
- Karatepe, M., 2004. Simultaneous determination of ascorbic acid and free malondialdehyde in human serum by HPLC-UV, LC-GC North America., 22(4), 362-365.
- Kidwai, M., Sapra, P., Misra, P., Saxena, R.K. and Singh, M., 2001. Microwave assisted solid support synthesis of novel 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiazepines as potent antimicrobial agents, *Biorganic and Medicinal Chem.*, 9, 217-220.
- Koparir, M., Çetin, A., and Cansiz, A., 2005. 5-Furan-2-yl[1,3,4]oxadiazole-2-thiol, 5-furan-2-yl-4H[1,2,4]triazole-3-thiol and their thiol-thione tautomerism, *Molecules*, 10(2), 475-480.
- Kress, T. J. and Costantino, S. M., 1980. A convenient and general synthesis of 2-amino-1,3,4-thiadiazoles. Dehydration of acylthiosemicarbazides with methanesulfonic acid, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 17(3), 607-608.
- Kumamoto, T., Toyooka, K., Nishida, M., Kuwahara, H., Yoshimura, Y., Kawada, J. and Kubota, S., 1990. Effect of 2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and thiosemicarbazones on iodide uptake by the mouse thyroid-the relationship between their structure and antithyroid activity, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 38(9), 2595-2596.
- Li, Q.H. and Cui, H., 2010. Microwave assisted synthesis and characterization of 3-methyl-4-amino-5-[bi (4-fluorophenyl)-methyl]-thio-1,2,4-triazole Schiff base, *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 30(10), 1555-1558.
- Liyana-Patrihana, C. and Shahidi, F., 2005. Optimization of extraction of phenolic compounds from wheat using a response surface methodology, *Food Chemistry*, 93(1), 47-56.
- Marcwald, W. and Bott, A., 1896. Synthesis of 1-benzoyl-4-phenylthiosemicarbazide, *Ueber das* 29, 2914-2918.
- Matsumoto, T., Ootsu, K. and Okada, Y., 1974. Effects of 2,2'-(methylenediimino)bis-1,3,4-thiadiazole (NSC-143019) on tumor growth and immune-responses in mice, *Cancer Chemotherapy Reports Part 1*, 58(3), 331-344.
- Merck Index., 1996. 12th Edn., Merck Co. Inc. Whitehouse Station
- Mir, I., Siddiqui, M. T., and Comrie, A., 1970. Antituberculosis agents-1: α -[5-(2-Furyl)-1,2,4-triazol-3-yl thio] acetahydrazide and related compounds, *Tetrahedron*, 26(22), 5235-5238.

- Moderhack, D., 1996. 1,2,4-Triazole ring transformation, *Liebigs Annalen*, 5, 777-779.
- Mullican, M. D., Wilson, M. W., Connor, D. T., Kostlan, C. R., Schrier, D. J. and Dyer, R. D., 1993. Design of 5-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, 5-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,2,4-triazoles as orally-active, nonulcerogenic antiinflammatory agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, 36(8), 1090-1099.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (CLSI), 1997. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, Approved standard M7-A4, CLSI, Villanova.
- Novelli, E.L., Silva, A.M., Monterio, J.P., Sacomani, L.B. and Novellif, J.L., 1997. Free Radical Production by Azomethine H: Effect on Pancreatic and Hepatic Tissues, *Free Radic. Res.*, 26, 319-324.
- Offiong, O.E., Martelli, S., 1997. Stereochemistry and antitumor activity of platinum metal complexes of 2-acetylpyridine thiosemicarbazones, *Transition Metal Chemistry*, 22(3), 263-269.
- Palaska, E., Şahin, G., Kelicen, P., Durlu, N.T. and Altınok, G., 2002. Synthesis and antiinflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones, *II Farmaco* 57, 101-107.
- Potdevin, S., Courjault-Gautier, F., Ripoche, P., and Toutain, H.J., 1998. Similar effects of cis-diamminedichloroplatinum(II) and cis-diammine-1, 1-cyclobutanedicarboxylatoplatinum(II) on sodium-coupled glucose uptake in renal brush-border membrane vesicles, *Archives Toxicology*, 72(10), 663-670.
- Povelits, F.D., and Gural, A.G., 1973. Antibacterial effect of furacrine on burcella, *Antibiotiki*, 18(1), 71-74; 1973 *Chem. Abstr.*, 78, 93044.
- Ram, V.J., Mishra, L., Pandey, N.H., Kushwaha, D.S., Pieters, L.A.C. and Vlietinck, A.J., 1990. Bis heterocycles as potential chemotherapeutic-agents. 10 Synthesis of Bis(4-arylthiasemicarbazido)-penates, Bis(2-arylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl)pentanes and related compounds, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 27(2), 351-355.
- Reddy, V.M. And Reddy R., 2010. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel 4-(1H-Benz[d]imidazol-2-yl)-1,3-thiazol-2-amines, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 58 (7), 953-956.
- Reid, J.R. and Heindel, N.D., 1976. Improved Synthesis of 5-substituted-4-amino-3-mercapto-(4H)-1,2,4-triazoles, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 13(4), 925-926.
- Roger, E., Pierre, C. J., Pualette, V., Gerard, G., Chepat, J. P., and Robert, G., 1977. Synthesis and structure activity of 3-substituted cyclobutane carboxylic acids, *Eur. J. Med. Chem., Chem-Ther.*, 12(6), 501-509.

- Rollas, S., Kalyoncuoglu, N., Suraltiner, D., and Yegenoglu, Y., 1993. 5-(4-Aminophenyl)-4-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones - synthesis and antibacterial and antifungal activities, *Pharmazie*, 48(12), 308-309.
- Rollas, S., Karakus, S., Durgun, B.B., Kiraz, M. and Erdeniz, H., 1996. Synthesis and antimicrobial activity of some 1,4-disubstituted thiosemicarbazide and 2,5-disubstituted 1,3,4-thiadiazole derivatives, *Farmaco*, 51(12), 811-814.
- Rudnicka, W., Foks, H., Janowiec, M., and Zwolska-Kwiek, Z., 1986. Studies of pyrazine derivatives. XXI. Synthesis and tuberculostatic activity of 4-aryl-1-pyrazinoylthiosemicarbazides and the products of their cyclization to 1,2,4-triazole-3-thione derivatives, *Acta Pol. Pharm.*, 43(6), 523-528; 1988. *Chem. Abstr.*, 108, 131695b.
- Sah, P., Garg, S. P. and Nautiyal, S. R., 1997. Synthesis and antiviral activity of N-4'-phenyl-5'-aryl-substituted azothiazoly)-4-substituted benzylidene-2-methyl-imidazol-5-ones, *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 6(3), 229-230.
- Sawhney, S. N., Arora, S.K., Singh, J.V., Bansal, O.P. and Singh, S.P., 1978. Synthesis and anti-inflammatory activity of 2-amino-6-benzothiazoleacetic acids and 2-alkylamino-6-benzothiazoleacetic acids, 4-(2'-benzothiazolylamino), 4-(4'-substituted-2-thiazolylamino) and 4-(4'-substituted-3'-alkyl-delta-4'-thiazoline-2'-imino)-phenylacetic acids, *Indian Journal of Chemistry Section B-Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 16(7), 605-609.
- Sawhney, S.N. and Gupta, A., 1991. Synthesis of 2-(5-substituted-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzimidazoles, 2-(5-substituted-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzimidazoles and 12(3-mercapto-4-substituted-4H-1,2,4-triazol-5-yl)benzimidazoles as potential anti-inflammatory agents, *Indian Journal of Chemistry Section B-Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 30(4), 407-412.
- Scott, F.Z., O'Mahony, T.A.F., Qivain, P. and Hegarty, A.F., 1972. The stepwise cyclization of novel N-amidino hydrazone bromides to amino-triazoles, *Tetrahedron Letters*, 13(37), 3943-3944.
- Shafiee, A., Naimi, E., Mansobi, P., Foroumadi, A. and Shekari, M., 1995. Synthesis of substituted-oxazolo-1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 32(4), 1235-1239.
- Shah, M. H., Mhasalkar, M. Y., Palki, M. V., Deliwala, C. V., and Sheth, U. K., 1969. 1,2,4-Triazole derivatives as diuretic agents, *J. Pharm. Sci.*, 58, 1398-1402.
- Shawali, A.S. ve Parkanyi, C., 1980. Hydrazidoyl halides in the synthesis of heterocycles, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 17(5), 833-854.
- Singh, H., Yadav, L.D.S. and Bhattacharya, B.K., 1979. Synthesis of some new bis(1,2,4-triazol-3-yl)disulfides, sulfides and sulfones as potential pesticides, *Journal of The Indian Chemical Society* 56(10), 1013-1016.

- Shiroki, M., Tahara, T., and Araki, K., 1975. Jap. Pat., 75100096; Chem. Abstr., 84, 59588k.
- Shu-Lan Yeh and Miao-Lin Hu, 2000. Antioxidant and pro-oxidant effects of lycopene in comparison with β -carotene on oxidant-induced damage in Hs68 cell, The Journal of Nutritional Biochemistry, 11, 548–554.
- Stewart, J.A., Cythia, C., Ackerly, C.C., Myers, C.F., Newman, R.A. and Krakoff, I.H., 1986. Clinical and clinical pharmacological studies of 2-amino-1,3,4-thiadiazole(A-TDA, NSC-4728), Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 16(3), 287-291.
- Supuran, C.T., Barboiu, M., Luca, C., Pop, E., Brewster, M.E. and Dinculescu, A., 1996. Carbonic anhydrase activators.14.Syntheses of mono and bis pyridinium salt derivatives of 2-amino-5-(2-aminoethyl)-and 2-amino-5-(3-aminopropyl)1,3,4-thiadiazole and their interaction with isozyme II, European Journal of Medicinal Chemistry, 31(7-8), 596-606.
- Suzuki, N., Tanaka, Y. and Dohmori, R., 1979. Synthesis of anti-microbial agents.1.synthesis and anti-microbial activities of thiazoloquinoline derivatives, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 27(1), 1-11.
- Tanaka, K., Nomura, K., Oda, H., Yoshida, S. and Mitsunashi, K., 1991. Synthesis of trifluoromethylthiazoles and their applicatiin to azo dyes, Journal of Heterocyclic Chemistry, 28(4), 907-911.
- Tavazzi, B., Lazzarino, G., Di Pierro, D. and Giardina, B., 1992. Malondialdehyde production and ascobate decrease are assoc,ated to the eperfusion of the isolatedpostischemic rat heart, Free-Radic. Biol. Med., 13(1), 75-78.
- Todoulou, O.G., Papadaki, Valiraki, A., Valiraki, Filippatos, E.C., Ikeda, S. and De Clerq, E., 1994. Synthesis and antiviral activity of some new 1H-1,2,4-triazole derivatives, Eur. J. Med. Chem., 29, 127-131.
- Venkatesh, B.K., Bodke, Y.D. ve Biradar, S.A., 2010. Synthesis of 3-[4-(1-benzofuran-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-(4-aryl)-1,3-thiazolidin-4-one derivatives as biological agents, Phosphorus, Sulfur and Silikon, 185, 1926-1931.
- Vicentini, C.B., Manfrini, M., Veronese, A.C. Ve Guarneri, M., 1998. Synthesis of 4-(pyrazol-5-yl)1,2,4-triazole-3-thiones, Journal of Heterocyclic Chemistry, 35(1), 29-32.
- Wawrzycka-Gorczyca, I., Siwek, A., Kosikowska, U. and Maim, A., 2011. Synthesis and crystal structura of N-butyl-5-(4-methyl-1,2,3-thizdiazol-5-yl)1,3,4-thiadiazol-2-amine, Zeitschrift Fur Kristallographie, 226(3), 297-302.
- Yale, H. L., and Piala, J. J., 1966. Substituted s-triazoles and related compounds, J. Med. Chem., 9(1), 42-46.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Pelin KOPARIR

Doğum Yılı : 07.04.1981

Eğitim Bilgileri (Kurum ve Yıl)

Lisans : Fırat Üniversitesi; 2001-2005

Yüksek Lisans : Fırat Üniversitesi; 2005-2007

İletişim Bilgileri

Adres : Malatya Adli Tıp Grup Başkanlığı - Malatya

Telefon : 0530 340 88 08

E-posta : mpelin23@hotmail.com